

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290727** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.05

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.23

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) **62/924,763**

(32) **2019.10.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/056966**

(87) **WO 2021/081267 2021.04.29**

(71) Заявитель:
**ТАЙДЖЕН БИОТЕКНОЛОДЖИ КО.,
ЛТД (TW)**

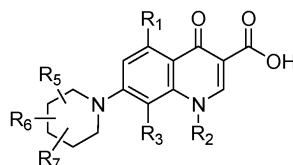
(72) Изобретатель:

**Линь Чу-Чун, Чэнь Хун-Чуань, Чжан
Чиянь (TW), Чэнь Чих-Мин (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В изобретении приведено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство



в котором R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ и R₇ определены как описано в кратком изложении сущности изобретения. Дополнительно раскрыты способ использования вышеописанного соединения, соли, стереоизомера, сольвата или пролекарства для лечения микробных инфекций и фармацевтическая композиция, содержащая их.

202290727

A1

A1

202290727

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к нефторированным производным хинолонкарбоневой кислоты, фармацевтическим композициям, содержащим их, и применению этих производных в лечении микробной инфекции.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

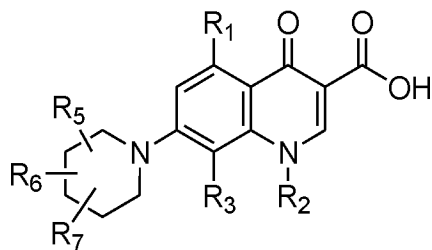
Инфекционные заболевания являлись основной причиной смерти со времен появления человеческой популяции, а микробные инфекции представляют серьезную угрозу для жизни человека. Были разработаны антибиотики, противодействующие микробной инфекции. Тем не менее, инфекция, вызванная антибиотикорезистентными бактериями, стала серьезной проблемой в области медицины за последние десятилетия.

Хинолоны являются хорошо известными антимикробными агентами, которые имеются в продаже уже более 30 лет. Хинолоны включают традиционные фторхинолоны (например гемифлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин) и нефторированные хинолоны. Нефторированные хинолоны (например немоноксиацин) отличаются от фторхинолонов отсутствием фтора в положении С6. См., например, Ledoussal Benoit et al., WO 99/14214. Механизм действия хинолонов заключается в ингибировании фермента бактериальной ДНК-гиразы. Было показано, что хинолоны являются высокоэффективными в клинической практике, но широкомасштабное распространение этих современных лекарственных средств ставит под угрозу их будущее долгосрочное использование. Поскольку резистентность к имеющимся на рынке антибиотикам продолжает расти, можно ожидать, что новые антибиотики помогут решить эту неудовлетворенную медицинскую потребность.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены нефторированные производные хинолонкарбоневой кислоты, которые обладают высоким уровнем активности и неожиданными полезными свойствами.

Один аспект настоящего изобретения относится к приведенным ниже соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, сольватам или пролекарствам:



(I),

в этой формуле R₁ представляет собой водород; R₂ представляет собой циклопропил, замещенный 1-3 атомами галогена; R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-алкил или C₁-алкокси, где каждый из C₁-алкила и C₁-алкокси возможно замещен 1-3 атомами галогена; каждый из R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-алкил или NH₂, где C₁-алкил возможно замещен 1-3 атомами галогена, при условии что один из R₅, R₆ и R₇ представляет собой NH₂.

Здесь также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое здесь, например соединение формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, и один или более чем один его фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтическая композиция может быть использована для лечения микробных инфекций или заболеваний, ассоциированных патогенными микроорганизмами.

Кроме того, здесь предложен способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности микробных инфекций или одного или более чем одного симптома расстройства, заболевания или состояния, опосредованного патогенными микроорганизмами, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение данному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого здесь, например соединения формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство. В родственных воплощениях способ может дополнительно включать введение соединения, раскрытого здесь, например соединения формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом, где соединение, раскрытое здесь, и один или более чем один дополнительный терапевтический агент вводят либо вместе в одном препарате, либо вводят по отдельности в разных препаратах,

и где введение соединения, раскрытого здесь, и дополнительных терапевтических агентов осуществляют одновременно или последовательно.

Дополнительно здесь предложен способ получения соединения, раскрытого здесь, например соединения формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для облегчения понимания изобретения, изложенного здесь, ниже определен ряд терминов.

Обычно, используемая здесь номенклатура и описанные здесь лабораторные методы органической химии, медицинской химии и фармакологии хорошо известны и широко используются в данной области техники. Если не оговорено особо, все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин «приблизительно» будет понятен специалистам в данной области техники и будет до некоторой степени варьировать в зависимости от контекста, в котором его используют. Используемый здесь термин «приблизительно» применительно к измеримой величине, такой как количество, временной промежуток и тому подобное, означает, что он охватывает отклонения $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения раскрытых способов.

Термины «лечить», «лечение» и «излечение» предназначены включать облегчение или подавление расстройства, заболевания или состояния или одного или более чем одного симптома, ассоциированного с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причин(ы) самого расстройства, заболевания или состояния.

Термины «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение» предназначены включать способ задержки и/или предотвращения возникновения расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих ему симптомов; защиту субъекта от возникновения расстройства, заболевания или состояния; или снижение риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния.

Термины «пациент», «индивидуум» или «субъект» относятся к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. В одном воплощении пациент, индивидуум или субъект представляет собой человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения, достаточному для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или более чем одного из симптомов расстройства, заболевания или состояния, которое лечат.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавители, растворитель или инкапсулирующее вещество, которое не подавляет биологическую активность или свойства соединения, и является относительно нетоксичным, то есть вещество может быть введено индивидууму, не вызывая нежелательного биологического эффекта или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термин «один или более чем один» относится либо к одному, либо к числу больше единицы (например 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более).

Термин «галоген» (отдельно или как часть другого заместителя) относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин «C₁-залкил» (отдельно или в сочетании с другим термином) относится к насыщенному углеводородному заместителю с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 3 атомов углерода. Примеры C₁-залкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил и тому подобные.

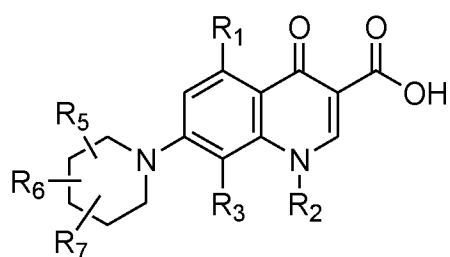
Термин «C₁-залкоксии» (отдельно или в сочетании с другим термином) относится к группе -OR', где R' представляет собой C₁-залкил. Примеры C₁-залкоксии включают метокси, этокси, *n*-пропокси и изопропокси.

Термин «защитная группа гидроксила» относится к химической группе, которая блокирует функциональную группу OH для дальнейших взаимодействий и может быть

удалена в контролируемых условиях. Защитные группы гидроксила хорошо известны в данной области техники, типичные защитные группы включают аллил (All), метоксиметил (MOM), 2-метоксиэтоксиметил (MEM), метилтиометил (MTM), бензилоксиметил (BOM), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), тетрагидропиранил (THP), 2,4-динитробензил, дифенилметил (DPM), тритил (Tr), *para*-метоксифенилдифенилметил (MMTr), бензил (Bn), нафтил (NAP), *para*-метоксибензил (PMB), *para*-нитробензил, формил, ацил (Ac), хлорацил, метоксиацил, пивалоил (Piv), бензоил (Bz), *para*-нитробензоил, *para*-метоксибензоил, *para*-бромбензоил, *para*-фенилбензоил, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), изопропилдиметилсилил (IPDMS), триизопропилсилил (TIPS), *трет*-бутилдиметилсилил (TBS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), метилдифенилсилил, тексилдиметилсилил (TDS), метилкарбонат, этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), аллилкарбонат (Alloc), 9-(флуоренилметил)карбонат (Fmoc), бензилкарбонат (Cbz), *трет*-бутилкарбонат (Boc), сульфат, аллилсульфонат, метансульфонат, бензилсульфонат и тозилат, но не ограничены ими.

Термин «сольват» относится к комплексу, образованному между активным соединением и фармацевтически приемлемым растворителем. Примеры фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол, изопропанол, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Предложенное здесь изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, стереоизомеру, сольвату или пролекарству:



(I),

где

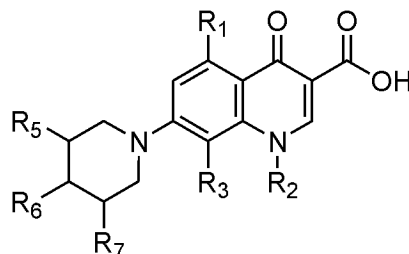
R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой циклопропил, замещенный 1-3 атомами галогена;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-алкил или C₁-алкокси, где каждый из C₁-алкила и C₁-алкокси возможно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый из R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, галоген, C_1 -алкил или NH_2 , где C_1 -алкил возможно замещен 1-3 атомами галогена, при условии что только один из R_5 , R_6 и R_7 представляет собой NH_2 .

В одном воплощении здесь предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство:



(II),

где

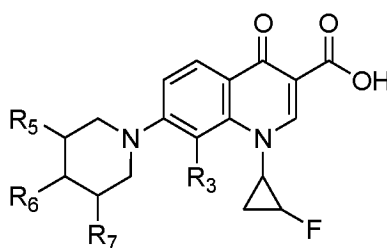
R_1 представляет собой водород;

R_2 представляет собой циклопропил, замещенный 1-3 атомами галогена;

R_3 представляет собой водород, галоген, C_1 -алкил или C_1 -алкокси, где каждый из C_1 -алкила и C_1 -алкокси возможно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый из R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, галоген, C_1 -алкил или NH_2 , где C_1 -алкил возможно замещен 1-3 атомами галогена, при условии что только один из R_5 , R_6 и R_7 представляет собой NH_2 .

В другом воплощении здесь предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство:



(III),

где

R_3 представляет собой водород, галоген, C_1 -алкил или C_1 -алкокси, где каждый из C_1 -алкила и C_1 -алкокси возможно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый из R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, галоген, C_1 -алкил или NH_2 , где C_1 -алкил возможно замещен 1-3 атомами галогена, при условии что только один из R_5 , R_6 и R_7 представляет собой NH_2 .

Следующие воплощения включают определения формул (I), (II) и/или (III).

В одном воплощении R_2 представляет собой циклопропил, замещенный одним атомом галогена. В другом воплощении R_2 представляет собой циклопропил, замещенный одним атомом фтора.

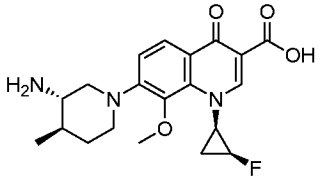
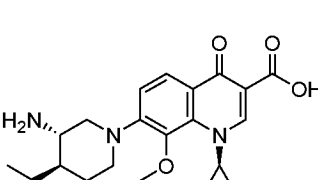
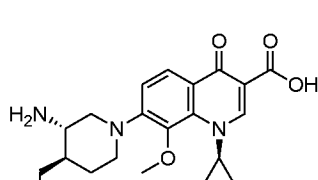
В одном воплощении R_3 представляет собой галоген, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси. В другом воплощении R_3 представляет собой хлор, метил или метокси.

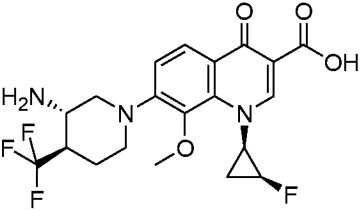
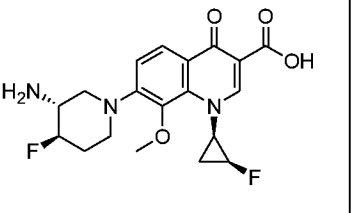
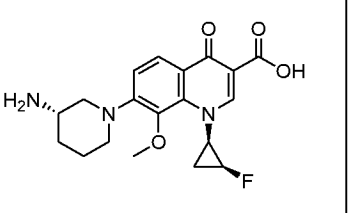
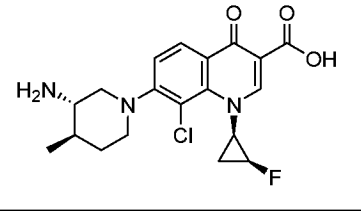
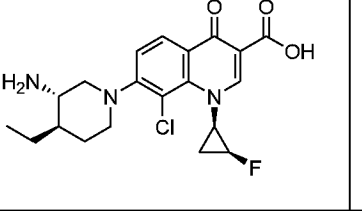
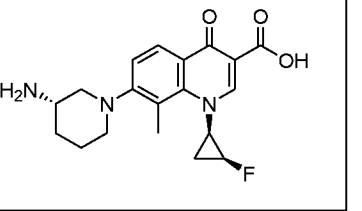
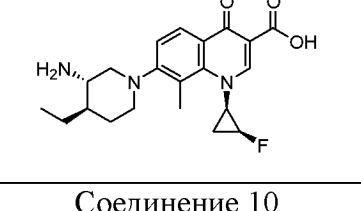
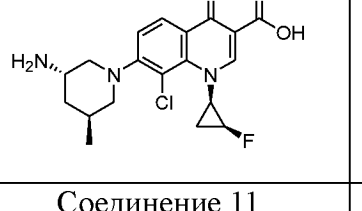
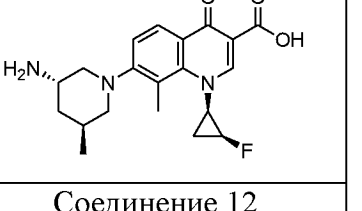
В одном воплощении R_5 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена, или NH_2 . В другом воплощении R_5 представляет собой водород, фтор, C_{1-3} -алкил или NH_2 . В другом воплощении R_5 представляет собой водород или NH_2 . В другом воплощении R_5 представляет собой водород. В другом воплощении R_5 представляет собой NH_2 .

В одном воплощении R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена, или NH_2 . В другом воплощении R_6 представляет собой водород, фтор, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, или NH_2 . В другом воплощении R_6 представляет собой NH_2 . В другом воплощении R_6 представляет собой водород, фтор или C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном воплощении R_7 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена. В другом воплощении R_7 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} -алкил. В другом воплощении R_7 представляет собой водород, фтор или метил.

В одном воплощении предложенное здесь соединение выбрано из группы, состоящей из:

		
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3

		
Соединение 4	Соединение 5	Соединение 6
		
Соединение 7	Соединение 8	Соединение 9
		
Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12
		
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению являются эффективными противомикробными агентами в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов с преимуществами неожиданной противомикробной активности и низкой подверженности риску микробной резистентности.

Предложенные здесь соединения предназначены включать все возможные стереоизомеры, если не указана конкретная стереохимия. Когда предложенное здесь соединение содержит алкенильную или алкениленовую группу, соединение может существовать в виде одного или смеси геометрических *цис/транс* (или *Z/E*) изомеров. Когда структурные изомеры являются взаимопревращаемыми, соединение может существовать в виде отдельного индивидуального таутомера или смеси таутомеров. Это может принимать форму протонной таутомерии в соединении, содержащем, например, имино-, кето- или оксимную группу; или так называемой валентной таутомерии в

соединении, содержащем ароматическую группировку. Из этого следует, что одно соединение может проявлять более одного типа изомерии.

Предложенные здесь соединения могут быть энантиомерно чистыми, такими как индивидуальный энантиомер или индивидуальный диастереомер, или представлять собой стереоизомерные смеси, такие как смесь энантиомеров, например рацемическая смесь двух энантиомеров; или смесь двух или более диастереомеров. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что введение соединения в его (R)-форме для соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, эквивалентно введению соединения в его (S)-форме. Обычные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают синтез из подходящего оптически чистого предшественника, асимметрический синтез из ахиральных исходных веществ или разделение энантиомерной смеси, например, хиральную хроматографию, перекристаллизацию, разделение, образование диастереомерной соли или дериватизацию в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

Когда предложенное здесь соединение содержит кислотную или основную группировку, оно также может быть предложено в виде фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли обычно получают из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Подходящие кислоты включают кислоты для применения при получении фармацевтически приемлемых солей, таких как ацетат, аскорбат, адипат, альгинат, аспарагинат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, циклопентанпропионат, диэтилацетат, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфонат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликоллиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, 2-гидроксиэтансульфонат, гидроксинафтоат, йодид, изоникотинат, изэтионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, персульфат, фосфат/дифосфат, пимелинат, фенилпропионат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат,

сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, трифторацетат, ундеконат, валерат и тому подобных, но не ограничены ими. Подходящие основания для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид цинка, гидроксид натрия, первичные, вторичные, третичные и четвертичные алифатические и ароматические амины, включая L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабагин, 1*H*-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, пиридин, хинуклидин, хинолин, изохинолин, вторичные амины, триэтаноламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, трометамин и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Предложенное здесь соединение может также быть предложено в виде пролекарства, которое представляет собой функциональное производное соединения, например формулы (I), и легко превращается в исходное соединение *in vivo*. Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях они могут быть введены более просто чем исходное соединение. Например, они могут быть биодоступными при пероральном введении в отличие от исходного соединения. Пролекарство также может иметь повышенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным соединением. Пролекарство может быть превращено в исходное лекарственное средство с помощью различных механизмов, включая ферментативные процессы и метаболический гидролиз.

Здесь предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное здесь, например соединение формулы (I), в качестве активного ингредиента, включая его стереоизомер, диастереомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство; и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Подходящие носители или эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, и здесь предложены неограничивающие примеры подходящих эксципиентов. Подходит ли конкретный эксципиент для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области техники, включая способ введения, но не ограничиваясь

этим. Носители или эксципиенты включают связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, регуляторы pH, смачивающие агенты, смазывающие вещества, скользящие агенты, красители, ингибиторы миграции красителей, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие агенты, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода. Примеры носителей или эксципиентов включают воду, лактозу, декстрозу, фруктозу, сахарозу, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, крахмал, камедь, желатин, альгинат, силикат кальция, фосфат кальция, целлюлозу, водный сироп, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, алкилпарагидроксibenзосорбат, тальк, стеарат магния, стеариновую кислоту, глицерин, различные масла, такие как кунжутное масло, оливковое масло и соевое масло, и тому подобные, но не ограничены ими.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат предложенное здесь соединение (например соединение формулы (I), включая его стереоизомер, диастереомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство) в качестве активного ингредиента, один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель/эксципиент и возможно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения. Эти лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами и методиками, известными специалистам в данной области техники.

Предложенные здесь фармацевтические композиции могут быть предложены в стандартной лекарственной форме или многодозовой лекарственной форме. Используемая здесь стандартная лекарственная форма относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному и упакованной индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая единица дозировки содержит заранее определенное количество активного ингредиента(ов), достаточное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или эксципиентами. Примеры стандартной лекарственной формы включают ампулу, шприц и индивидуально упакованную таблетку и капсулу. Например, стандартная доза 100 мг содержит около 100 мг активного ингредиента в упакованной таблетке или капсуле. Стандартная лекарственная форма

может быть введена частями или в кратном их количестве. Многодозовая лекарственная форма представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в виде отдельной стандартной лекарственной формы. Примеры многодозовой лекарственной формы включают флакон, бутылочку с таблетками или капсулами или бутылку объемом в несколько пинт или галлонов.

Предложенные здесь фармацевтические композиции могут быть введены за один раз или за несколько раз через определенные промежутки времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения могут варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния пациента, подвергаемого лечению, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или посредством экстраполяции данных тестов или диагностики *in vivo* или *in vitro*. Кроме того, понятно, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозирования следует корректировать с течением времени в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение препаратов.

Предложенные здесь фармацевтические композиции для перорального введения могут быть предложены в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм для перорального введения. Используемый здесь термин «пероральное введение» также включает трансбуккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают таблетки, быстротающие таблетки, жевательные таблетки, капсулы, пилюли, стрипы, троше, лепешки, пастилки, облатки, пеллеты, лечебную жевательную резинку, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, аэрозоли для полости рта, растворы, эмульсии, суспензии, пластины, капсулы, заполненные гранулами, эликсиры, сиропы, липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы, препараты с замедленным высвобождением и тому подобные, но не ограничены ими.

Фармацевтические композиции, также предложенные здесь, могут быть введены парентерально посредством инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Используемый здесь термин «парентеральное введение» включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интратернальное, интракраниальное, внутримышечное, внутрисуставное, внутривульварное и подкожное введение.

Предложенные здесь фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть приготовлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами, известными специалистам в области фармакологии.

Фармацевтические композиции, также предложенные здесь, могут быть введены местно на кожу, физиологические отверстия или слизистую оболочку. Используемый здесь термин «местное введение» включает (внутри)кожное, конъюнктивальное, интракорнеальное, внутриглазное, офтальмологическое, аурикулярное, чрескожное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение. Предложенные здесь фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для местного применения для обеспечения местного или системного эффекта, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, перевязочные материалы, эликсиры, лосьоны, взвеси, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, ирригационные растворы, спреи, суппозитории, повязки и кожные пластыри. В состав фармацевтических композиций для местного применения, предложенных здесь, также могут быть включены липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

Также здесь предложена комбинация соединения, раскрытого здесь, например соединения формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер или фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом (включая второй и другой противомикробный агент, но не ограничиваясь этим). В одном воплощении соединения по настоящему изобретению также полезны в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Здесь также предложен набор, содержащий соединение, раскрытое здесь, например соединение формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например по применению для лечения микробных инфекций. Инструкции по применению, как правило, представляют

собой письменные инструкции, хотя электронные носители информации (например магнитные или оптические диски), содержащие инструкции, также приемлемы.

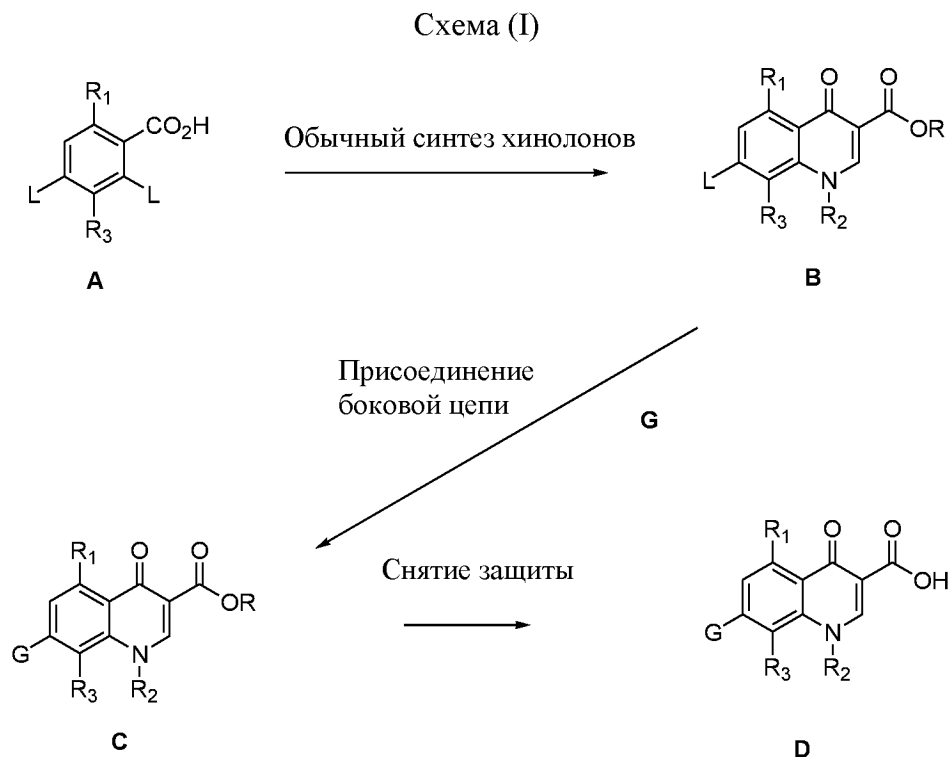
Здесь также предложен способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности микробных инфекций или одного или более чем одного симптома расстройства, заболевания или состояния, опосредованного патогенными микроорганизмами, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого здесь, например соединения формулы (I), включая его стереоизомер, энантиомер, фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство. Такие микробные инфекции или один или более чем один симптом расстройства, опосредованного патогенными микроорганизмами, включают (например) инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха (такие как острый средний отит), инфекции краниальных синусов, инфекции глаз, инфекции ротовой полости (такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки), инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, септицемию, сепсис, перитонит, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и кожных структур, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику области хирургического вмешательства и антибактериальную профилактику у пациентов в послеоперационном периоде или у пациентов с подавленным иммунитетом (таких как пациенты, получающие химиотерапию рака, или пациенты, перенесшие трансплантацию органов).

Ниже описаны способы, используемые для синтеза соединений по примерам.

Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки, если не оговорено особо. Все взаимодействия проводили в атмосфере сухого азота или аргона и контролировали посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластины Silica Gel 60 F₂₅₄ на стеклянной подложке от компании Merck. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (0,040-0,063 мм; 230-400 меш) от компании Merck. Спектры ядерного магнитного резонанса ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР измеряли с помощью спектрометров Varian Mercury-300 и Varian Bruker AVIII-500, а химические сдвиги (δ) выражали в миллионных долях (м.д.) относительно резонанса пика растворителя. Мультиплетность обозначают с помощью следующих сокращений: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q

(квартет), quin (квинтет), m (мультиплет) или br (уширенный). Масс-спектры низкого разрешения измеряли с помощью детектора HP серии 1100 от компании Hewlett Packard.

Следующая схема (I) представляет собой универсальный метод синтеза соединений формулы (I):



В одном воплощении соединение формулы (I) может быть получено, как показано на Схеме (I). Соединение A сначала превращают в соединение B с использованием обычного синтеза хинолона. Затем соединение B превращают в соединение C методом удлинения посредством присоединения боковой цепи. С соединения C снимают защиту с получением соединения D. Для соединений, показанных на Схеме (I), R_1 , R_2 и R_3 определены так, как и в любом из воплощений, описанных здесь. R представляет собой защитную группу гидроксила.

Далее изобретение должно быть понятно из следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕР 1: Получение и характеристика Соединений 1-15

Для всех следующих примеров могут быть использованы стандартные способы обработки и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не оговорено особо, все температуры выражены в °C (градусы Цельсия). Все взаимодействия проводят при комнатной температуре, если не оговорено особо. Используемые здесь методы синтеза предназначены для иллюстрации применяемой

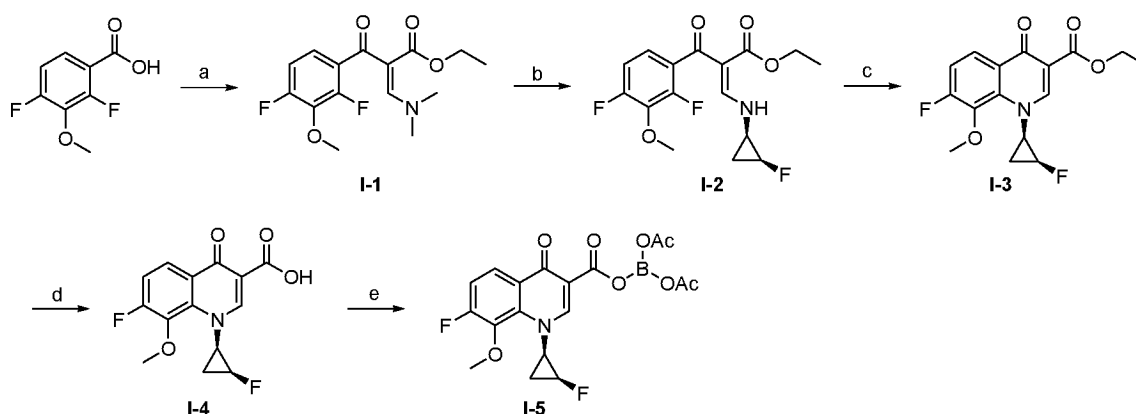
химии посредством использования конкретных примеров и не характеризуют объем изобретения.

Исходные вещества, используемые в примерах, которые описаны здесь, либо имеются в продаже, либо могут быть получены способом, известным специалистом в данной области техники.

Синтез и характеристика Соединения 1:

7-(3-Амино-4-метил-пиперидин-1-ил)-1-(2-фторциклопропил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота

Соединение **I-5** сначала было получено из имеющейся в продаже 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты способом, показанным ниже:



Реагенты и условия: (a) SOCl_2 , (E)-этил-3-(диметиламино)акрилат, TEA (триэтиламин), толуол; (b) (1R,2S)-2-фторциклопропанамин-4-метилбензолсульфонат, TEA, DCM (дихлорметан); (c) NaNH , THF (тетрагидрофуран); (d) 12 н. HCl , EtOH, дефлегмация; (e) H_3BO_3 , Ac_2O , AcOH

В раствор 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты (12 г; 63,8 ммоль) в 100 мл толуола при температуре окружающей среды по каплям добавляли диметилформамид (DMF; 1 мл) и тионилхлорид (23 мл; 316 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. К перемешиваемому раствору (E)-этил-3-(диметиламино)акрилата (11,8 мл; 107 ммоль) и триэтиламина (TEA; 13,8 мл; 95,6 ммоль) в 50 мл толуола по каплям добавляли раствор этого коричневого масла в 20 мл толуола. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь промывали 100 мл воды, сушили над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения **I-1** (20 г).

К перемешиваемому раствору соединения **I-1** (20 г) в 300 мл дихлорметана (DCM) на ледяной бане добавляли TEA (20 мл; 138 ммоль) и (1R,2S)-2-фторциклопропанамин-

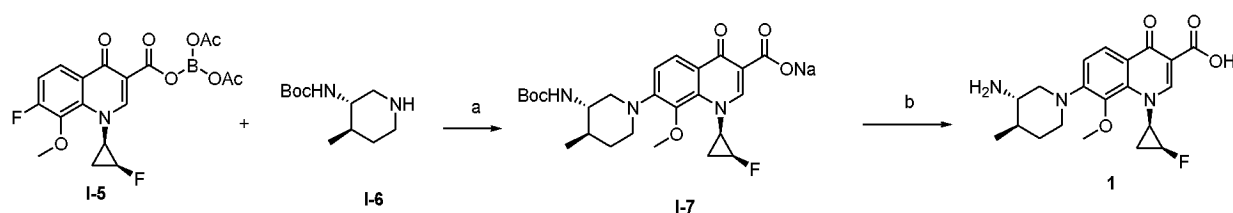
4-метилбензолсульфонат (20 г; 80,8 ммоль) и непрерывно перемешивали в течение 2 часов. Смесь промывали 200 мл воды, сушили над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения **I-2** (21 г).

К перемешиваемому раствору гидрида натрия (2,7 г; 67,5 ммоль) в 100 мл толуола по каплям добавляли раствор соединения **I-2** (21 г) в 100 мл толуола при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. В эту смесь по каплям добавляли 100 мл 10% H_2SO_4 при 0°C и затем перемешивали в течение 30 минут. Осадок собирали посредством фильтрации и промывали водой с получением соединения **I-3** (15 г; выход: 73%).

Смесь соединения **I-3** (15 г; 46,4 ммоль) в 200 мл EtOH и 12 н. HCl (19,5 мл; 230 ммоль) нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения этой смеси осадок собирали посредством фильтрации и промывали водой с получением соединения **I-4** (12,5 г; выход: 92%).

Раствор H_3BO_3 (1 г; 16,2 ммоль) в As_2O (21 мл; 222 ммоль) нагревали до 115°C и перемешивали в течение 30 минут. Две фракции H_3BO_3 (3,2 г; 51,6 ммоль) постепенно добавляли в реакционную смесь в течение 1 часа при 115°C . В эту смесь добавляли AsOH (30 мл) при 115°C и перемешивали в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли соединение **I-4** (12,5 г; 42,3 ммоль) при 115°C и перемешивали в течение 16 часов. В эту смесь по каплям добавляли 200 мл воды при 0°C и перемешивали в течение 10 минут. Осадок собирали посредством фильтрации и промывали водой с получением соединения **I-5** (15 г; выход: 86%).

Далее Соединение 1 получали способом, показанным ниже:



Реагенты и условия: (a) (1) TEA, ACN; (2) NaOH; (b) 2 н. HCl

В колбу на 10 мл добавляли соединение **I-5** (0,17 г; 0,4 ммоль), соединение **I-6** (0,10 г; 0,46 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), триэтиламин (0,08 мл; 0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 15 часов и затем эту реакционную смесь охлаждали до 20°C с последующим добавлением 10% NaOH (0,5 мл; 2,4 ммоль) при $30 \pm 10^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение одного часа. Органический слой собирали после разделения фаз. Водную фазу экстрагировали 2 мл ацетонитрила и объединяли с органическим

слоем. Объединенные органические слои, содержащие соединение **I-7**, использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

К перемешиваемой реакционной смеси соединения **I-7** с последней стадии в 2 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,33 мл 2 н. HCl . После перемешивания в течение двух часов при комнатной температуре смесь разбавляли дистиллированной водой (2,5 мл). Водный раствор промывали дихлорметаном (5 мл×3) с последующим титрованием 30%-ным водным раствором аммиака до значения pH 7,8-8,0 с получением суспензии желтого порошка. Полученную суспензию охлаждали до $15\pm 2^\circ\text{C}$ в течение двух часов и фильтровали посредством отсасывания. Желтый порошок последовательно промывали дистиллированной водой (1 мл×2) и 95% EtOH (0,5 мл×2) и затем сушили под вакуумом с получением соединения **1** (0,1 г; выход: 67%). МС (масс-спектрометрия): m/z 390,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.83 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.19 (d, 3H).

Каждое из Соединений 2-15 было получено аналогичным способом в соответствии со схемой, изложенной выше, и протоколами, описанными в получении Соединения 1.

Аналитические данные Соединений 2-15 приведены ниже:

Соединение 2: МС: m/z 404,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.14-1.34 (m, 7H), 1.06-1.01 (m, 3H).

Соединение 3: МС: m/z 418,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.71-1.17 (m, 10H), 1.03-0.93 (m, 3H).

Соединение 4: МС: m/z 444,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.87 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.16-3.72 (m, 4H), 3.29-2.71 (m, 3H), 2.29 (d, 1H), 1.98-1.67 (m, 3H).

Соединение 5: МС: m/z 394,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.05-4.84 (m, 2H), 4.18-3.64 (m, 4H), 3.03 (t, 2H), 2.39-2.05 (m, 2H), 1.49 (m, 2H).

Соединение 6: МС: m/z 380,2 ($M+1$); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.29-2.94 (m, 2H), 2.22-1.47 (m, 6H).

Соединение 7: МС: m/z 394,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.87-3.47 (m, 2H), 3.29-2.93 (m, 3H), 2.03-1.33 (m, 5H), 1.21 (d, 3H).

Соединение 8: МС: m/z 408,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.53-2.99 (m, 4H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.98-1.32 (m, 6H), 1.07-1.02 (m, 3H).

Соединение 9: МС: m/z 360,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.90 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.30-1.68 (m, 5H), 1.32-1.28 (m, 2H).

Соединение 10: МС: m/z 388,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.38-2.91 (m, 5H), 2.17 (d, 1H), 1.84-1.23 (m, 9H), 1.07-1.02 (m, 3H).

Соединение 11: МС: m/z 394,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.90 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.77 (t, 1H), 2.32 (br, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 3H).

Соединение 12: МС: m/z 374,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.86 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.32-1.70 (m, 6H), 1.33-1.07 (m, 5H).

Соединение 13: МС: m/z 394,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.18-4.89 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.98-1.49 (m, 3H).

Соединение 14: МС: m/z 394,2 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.89 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.08-4.73 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.30-2.99 (m, 2H), 2.26 (br, 1H), 1.98-1.58 (m, 3H).

Соединение 15: МС: m/z 380,1 (M+1); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.19-1.40 (m, 6H).

ПРИМЕР 2: Определение МИС (минимальной ингибирующей концентрации)

МИС соединений в отношении всех бактериальных штаммов определяли с использованием метода микроразведений в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов. Бактерии из двух или трех колоний собирали с чашек, свежезасеянных штрихами культур, и инкубировали в культуральном бульоне

в течение 8 часов. Бактериальную культуру затем разбавляли дважды концентрированным культуральным бульоном до конечной концентрации 5×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Тестируемые соединения готовили посредством разбавления исходного раствора диметилсульфоксидом (DMSO). Разбавленную бактериальную суспензию добавляли к равному объему раствора лекарственного препарата в одной микродунке и инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Минимальную концентрацию в микродунках без видимого роста бактерий определяли как МИС. Все определения МИС повторяли дважды в разные сутки. МИС соединений 1-15 в отношении грам(+) и грам(-) бактерий показаны ниже:

Соединение	МИС (мкг/мл)			
	Грамм(-)		Грамм(+)	
	Pa27853*	PaK2376**	Sa29213***	Sp49619****
1	0,25	1	0,031	0,031
2	0,5	2	0,031	0,031
3	2	4	0,031	0,031
4	4	4	0,031	0,031
5	4	16	0,063	0,063
6	2	8	0,063	0,063
7	2	2	0,031	0,031
8	0,125	0,5	0,031	0,008
9	0,5	2	0,031	0,031
10	0,125	0,5	0,031	0,031
11	2	4	0,031	0,25
12	1	4	0,063	0,125
13	2	16	0,063	0,031
14	2	2	0,063	0,125
15	0,25	8	0,063	0,063

*Pa27853: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

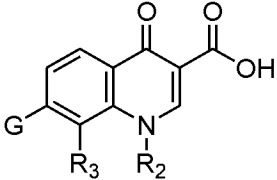
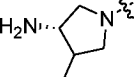
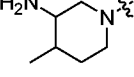
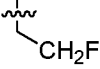
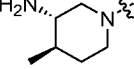
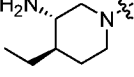
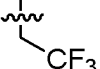
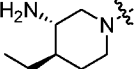
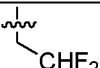
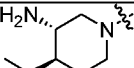
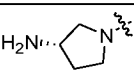
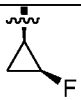
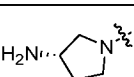
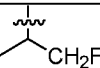
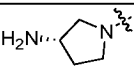
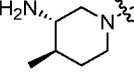
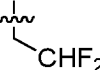
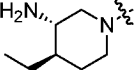
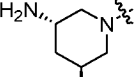
**PaK2376: *Pseudomonas aeruginosa* K2376

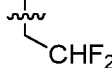
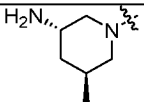
***Sa29213: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

****Sp49619: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Кроме того, было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению, содержащие пиперидин в положении С7 и циклопропил, замещенный фтором, в

положении C1 в формуле (I), неожиданно проявляют более высокую активность в отношении ингибирования роста бактерий, чем структурно близкие аналоги. Результаты различий в МИС между соединениями сравнения (структурно близкими аналогами) и соединением по примеру (содержащим пиперидин в положении C7 и циклопропил, замещенный фтором, в положении C1) показаны в следующей таблице.

								
Соединение сравнения	R ₂	R ₃	G	В сравнении с	Разница в МИС (разы)*			
					Грам(-)		Грам(+)	
					Pa27853	PaK2376	Sa29213	Sp49619
A1		метокси		Соединение 1	-	-	16,1	64,5
A2		метокси		Соединение 1	32,0	32,0	4,0	4,0
A3		метокси		Соединение 1	16,0	16,0	1,0	8,1
B1		метокси		Соединение 2	2,0	2,0	8,1	1,0
B2		метокси		Соединение 2	16,0	4,0	1,0	4,0
B3		метокси		Соединение 2	4,0	8,0	1,0	8,1
C1		метокси		Соединение 6	-	-	4,0	8,0
C2		метокси		Соединение 6	1,0	1,0	8,0	15,9
C3		метокси		Соединение 6	16,0	4,0	127,0	508,0
D1		Cl		Соединение 7	2,0	4,0	1,0	1,0
E1		Cl		Соединение 8	8,0	8,0	1,0	15,6
F1		Cl		Соединение 11	2,0	1,0	1,0	2,0

F2		Cl		Соединение 11	4,0	4,0	16,1	16,0
----	---	----	---	---------------	-----	-----	------	------

* Разница в MIC = (величина MIC соединения сравнения)/(величина MIC соединения по примеру)

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению неожиданно проявили более высокую активность в отношении ингибирования роста бактерий по сравнению с их структурно близкими аналогами.

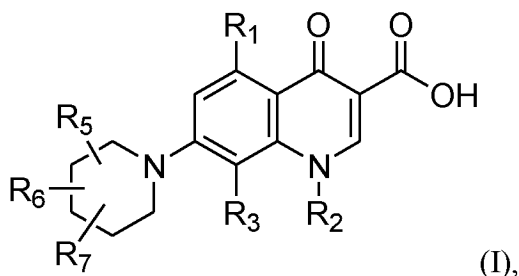
ДРУГИЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

Все признаки, раскрытые в данном описании, могут быть комбинированы в любой комбинации. Каждый признак, раскрытый в данном описании, может быть заменен альтернативным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак является лишь примером ряда эквивалентных или аналогичных признаков.

Из вышеприведенного описания специалист в данной области техники может легко определить основные характеристики настоящего изобретения и, не выходя за рамки его объема, может внести различные изменения и модификации в изобретение, чтобы адаптировать его к разнообразному применению и условиям. Таким образом, другие воплощения также входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство



где

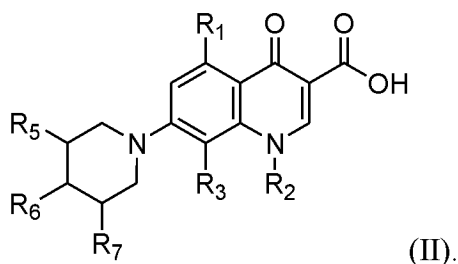
R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой циклопропил, замещенный 1-3 атомами галогена;

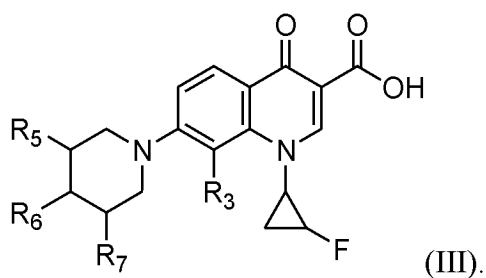
R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-алкил или C₁-алкокси, где каждый из C₁-алкила и C₁-алкокси возможно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый из R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-алкил или NH₂, где C₁-алкил возможно замещен 1-3 атомами галогена, при условии что только один из R₅, R₆ и R₇ представляет собой NH₂.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



3. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



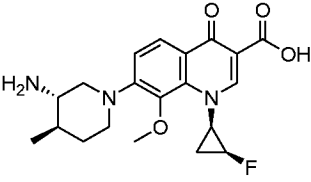
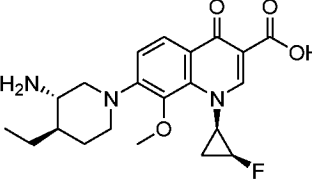
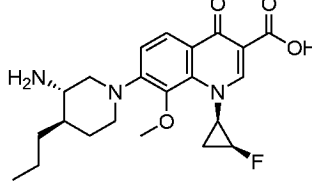
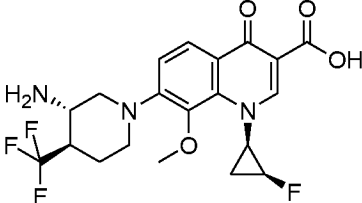
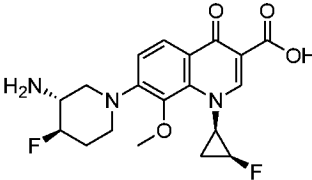
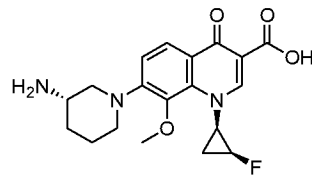
4. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-3, где R_3 представляет собой хлор, метил или метокси.

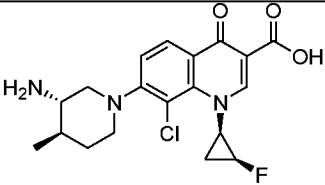
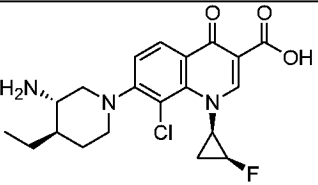
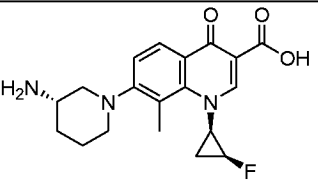
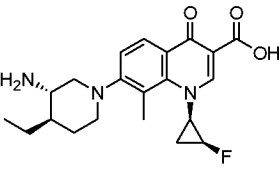
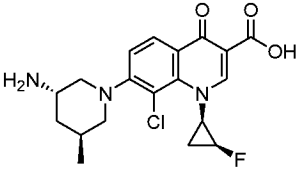
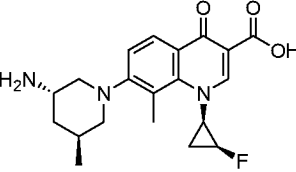
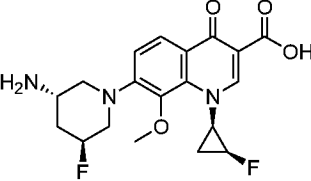
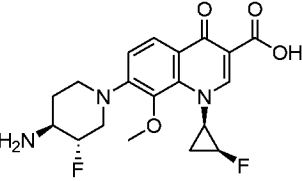
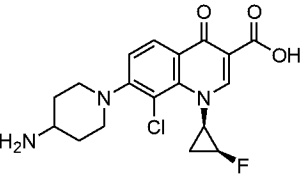
5. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-3, где R_5 представляет собой водород или NH_2 ; R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена, или NH_2 ; R_7 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} -алкил; при условии, что только один из R_5 и R_6 представляет собой NH_2 .

6. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 1 или 2, где R_3 представляет собой хлор, метил или метокси; R_5 представляет собой водород или NH_2 ; R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена, или NH_2 ; R_7 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} -алкил; при условии, что только один из R_5 и R_6 представляет собой NH_2 .

7. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 3, где R_3 представляет собой хлор, метил или метокси; R_5 представляет собой водород или NH_2 ; R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогена, или NH_2 ; R_7 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} -алкил; при условии, что только один из R_5 и R_6 представляет собой NH_2 .

8. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

		
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3
		
Соединение 4	Соединение 5	Соединение 6

		
Соединение 7	Соединение 8	Соединение 9
		
Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12
		
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-8 и один или более чем один его фармацевтически приемлемый носитель.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, сольват или пролекарство по любому из пп. 1-8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения в лечении, предупреждении или уменьшении интенсивности микробной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.