

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290795 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.08(51) Int. Cl. C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.09.04

(54) КОНЬЮГАТЫ СИДЕРОФОРА С ЦЕФАЛОСПОРИНОМ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 19195809.9

(72) Изобретатель:

(32) 2019.09.06

Ридль Роземари, Паукнер Зузанне,
Виша Вольфганг, Визер Йозеф (АТ),
Тирринг Клаус (умер), Колльманн
Херманн (АТ)

(33) EP

(86) PCT/EP2020/074754

(87) WO 2021/043973 2021.03.11

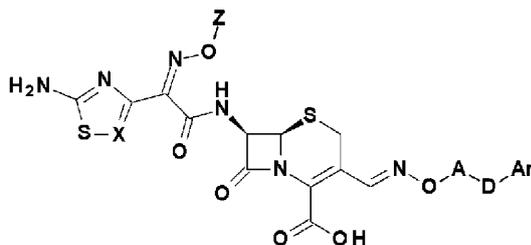
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

НАБРИВА ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ
(АТ)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где X выбран из группы, состоящей из CH, CCl и N, Z выбран из группы, состоящей из CH₂COOH, CH(CH₃)COOH, C(CH₃)₂COOH и CH₂F, D представляет собой одинарную связь, соединяющую A и Ag, или D выбран из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, A выбран из группы, состоящей из (C₁₋₆)алкандиила и (C₃₋₆)циклоалкандиила, или если D представляет собой N(C₀)алкил-CO, то A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D, и Ag представляет собой 6-членное ароматическое кольцо с первой гидроксильной группой в пара-положении к D, второй гидроксильной группой в мета-положении к D, и по меньшей мере с одним электроноакцепторным элементом; и их применениям.

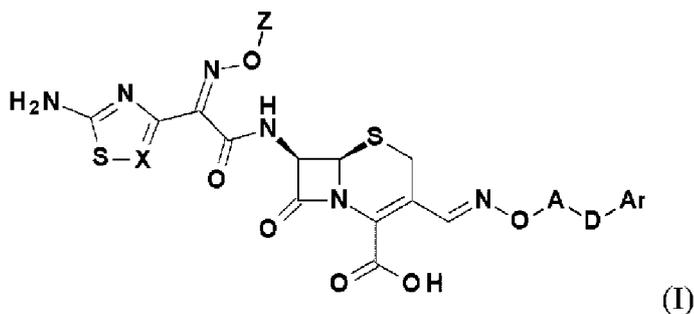


A1

202290795

202290795

A1



где

X выбран из группы, состоящей из CH, CCl и N,

Z выбран из группы, состоящей из CH₂COOH, CH(CH₃)COOH, C(CH₃)₂COOH и CH₂F,

D представляет собой одинарную связь, соединяющую A и Ar, или D выбран из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO,

A выбран из группы, состоящей из

- (C₁₋₆)алкандиила и

- (C₃₋₆)циклоалкандиила, или

если D представляет собой N(C₀)алкил-CO, то A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D, и

Ar представляет собой 6-членное ароматическое кольцо с первой гидроксильной группой в пара-положении к D, второй гидроксильной группой в мета-положении к D, и по меньшей мере с одним электроноакцепторным элементом.

В соединениях по изобретению сидерофорная группа (Ar) связана с ядром цефалоспорина связью, включающей оксимовый эфир в положении 3 цефемного кольца. Полученные сидерофорные конъюгаты цефалоспоринов оксимного типа ранее не были описаны. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что сидерофорные конъюгаты цефалоспоринов оксимного типа, т.е. соединения формулы (I), обладают высокой антибактериальной активностью в сочетании со свойствами, связанными с неожиданно сильным хелатированием железа. Неожиданно сильное хелатирование железа связано с оксимной связью сидерофорной группы (Ar). Соединение по Примеру 4, которое отличается от соединения цефидерокола главным образом линкером, показало железохелатирующую активность на порядок более высокую, чем активность, измеренная у цефидерокола (см. приведенную ниже Таблицу 1).

Для соединения формулы (I) считается, что Ar в основном отвечает за железохелатирующие свойства соединения. Ar представляет собой 6-членное ароматическое кольцо с двумя гидроксильными группами. Обе гидроксильные группы находятся в положении орто-замещения по отношению друг к другу (катехиновый тип), что, как известно, способствует образованию комплексов с атомом железа (т.е. хелатированию железа). Первая гидроксильная группа занимает положение, противоположное положению связи с остальной частью соединения (т.е. пара-положение).

Вторая гидроксильная группа занимает положение при атоме углерода, смежном с атомом углерода, с которым связана первая гидроксильная группа (т.е. мета-положение по отношению положения связи с остальной частью соединения).

В соединении по изобретению сидерофорная группа Ag дополнительно содержит по меньшей мере один электроноакцепторный элемент.

Акцепция электронов или электроноакцепция - это понятие, известное в органической химии и описывающее поляризацию или действие электростатических сил по отношению к реакционному центру или, в данном случае, к системе электронов в ароматическом кольце. Электроноакцепторными элементами могут быть, например, электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце. Если D выбран из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, то ароматическое кольцо Ag замещено карбонильной группой, которая, как известно, обладает электроноакцепторным эффектом действия. Однако согласно настоящему изобретению Ag имеет по меньшей мере один дополнительный электроноакцепторный элемент.

Дополнительный электроноакцепторный элемент может представлять собой заместитель, расположенный в любом свободном положении ароматического кольца. Электроноакцепторные заместители включают, например, галоген, нитрил, карбонил (в частности, C1-C6 карбонил, такой как формил, ацетил) или галогенированный алкоксил.

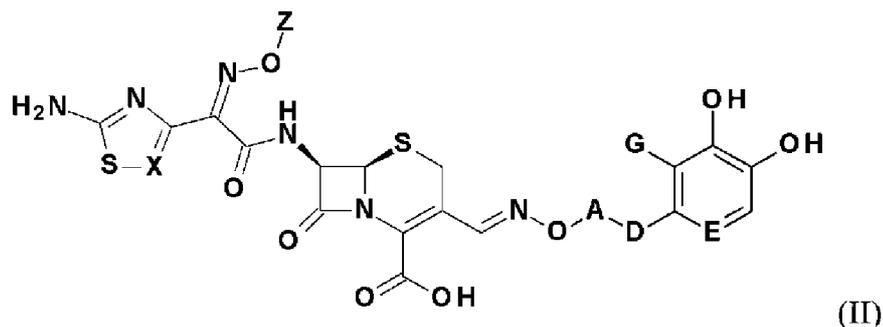
В предпочтительном варианте осуществления изобретения электроноакцепторный заместитель представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из F, Cl и OCF₃. В частности, электроноакцепторный заместитель представляет собой заместитель в свободном положении ароматического кольца, предпочтительно в орто-положении по отношению к D.

Альтернативно или дополнительно электроноакцепторным элементом может быть гетероатом в ароматическом кольце Ag.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения электроноакцепторный элемент представляет собой атом азота или замещенный атом азота в ароматическом кольце Ag. Таким образом, полученное ароматическое кольцо Ag представляет собой ароматическое кольцо на основе пиридина. Например, ароматическое кольцо может быть выбрано из группы, состоящей из пиридина, N-(C₁₋₆)алкилпиридиния и пиридин-N-оксида. Предпочтительно, когда ароматическое кольцо на основе пиридина замещено двумя гидроксильными группами в положениях 3 и 4 (или 4 и 5) по отношению к атому азота, и связано с D (или с остальной частью молекулы) в положении 2 (или 6) по отношению к атому азота. Например, Ag выбирают из группы, состоящей из 3,4-дигидрокси-2-пиридинила, 4,5-дигидрокси-2-пиридинила, 3,4-дигидрокси-1-(C₁-C₆)алкил-2-пиридиниумила, 4,5-дигидрокси-1-(C₁-C₆)алкил-2-пиридиниумила, 1,3-дигидрокси-4-оксо-2-пиридила и 1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридила, предпочтительно из 4,5-дигидрокси-2-пиридинила, 4,5-дигидрокси-1-(C₁-C₆)алкил-2-пиридинила, 1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридила.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение

по изобретению представляет собой соединение формулы (II)



где X, Z, D и A имеют значения, указанные выше, и

где

E выбран из группы, состоящей из CH, N, N⁺-CH₃ и N⁺-O-,

G представляет собой H или электроноакцепторный заместитель,

при условии, что если E представляет собой CH, то D выбирают из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, и G представляет собой электроноакцепторный заместитель.

В этих вариантах осуществления изобретения гарантируется, что если E представляет собой CH, т.е. если ароматическое кольцо Ar представляет собой кольцо на основе фенила, то заместитель G, а также D выбирают так, чтобы получить электроноакцептор. Это означает, что если E представляет собой CH, то G является электроноакцепторным заместителем, и D включает карбонильную группу.

В этом случае G предпочтительно выбран из группы, состоящей из F, Cl и OCF₃.

В одном варианте осуществления изобретения линкерный элемент D выбран из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, более предпочтительно из группы, состоящей из NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, и, в частности, из NHCO и N(C₀)алкил-CO. Если D представляет собой N(C₀)алкил-CO, то A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D. В этом случае A образует оба заместителя для азота и дополнительный алкильный заместитель отсутствуют, т.е. он определяются как (C₀)алкил.

Линкерный элемент A (вместе с D) влияет на геометрическое расположение (например, на расстояние, ориентацию) Ar по отношению к цефемному кольцу. Как правило, A выбирают независимо от D. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретения определение A связано с D. На основании предварительных данных считается, в частности, что для железохелатирующей активности полезно, что O в оксимной группе и ближайший атом Ar разделены по меньшей мере одним атомом (например, как в Примере 1), но предпочтительно - не более чем шестью атомами, например пятью атомами. Расстояние можно описать количеством ковалентных связей в кратчайшем пути соединения внутри молекулы (или внутри части молекулы). Это очень упрощенное представление, в котором пренебрегают конформационными/трехмерными аспектами, но оно позволяет определить некоторые предпочтения для линкера согласно изобретению.

Специалисту в данной области техники понятно, что ковалентные связи, включающие гетероатомы, ковалентные (С-С) связи, включающие атомы С с sp^2 гибридизацией, а также циклические (С-С) связи (из-за геометрических ограничений в кольцевой системе) короче, чем ациклическая ковалентная (С-С) одинарная связь.

Кратчайший путь связывания в А определяется здесь как количество связей между О оксимной группы и D, исключая связь с О оксимной группы (т.е. исключая связь О-А в соединении формулы (I) или формулы (II)) и исключая связь с D или одинарную связь D (т.е. исключая связь А-D в соединении формулы (I) или формулы (II)). Как следует из термина «кратчайший», в случае разветвленных или циклических линкеров следует рассматривать путь с наименьшим числом связей.

В одном варианте осуществления изобретения А выбирают таким образом, чтобы кратчайший путь связывания в А был короче или равен 3 ковалентным (С-С) одинарным связям, в частности, короче 3 ациклических ковалентных (С-С) одинарных связей, и предпочтительно - короче или равен 2 ковалентным (С-С) одинарным связям, и, в частности, короче 2 ациклических ковалентных (С-С) одинарных связей.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кратчайший путь связывания в А не проходит через одинарную (С-С) связь, через одну циклическую или ациклическую (С-С) одинарную связь или через две циклические ковалентные (С-С) связи.

В предпочтительном варианте А выбирают из группы, состоящей из метандиила, этан-1,2-диила, пропан-1,3-диила, пропан-1,2-диила, циклобутан-1,3-диила, циклопентан-1,3-диила, циклогексан-1,3-диила, азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила и пиперидин-1,3-диила, где в азетидин-1,3-дииле пирролидин-1,3-дииле и пиперидин-1,3-дииле D представляют собой $N(C_0)$ алкил-СО, и атом азота группы $N(C_0)$ алкил-СО в D представляет собой азот в гетероциклическом кольце.

А предпочтительно выбирают из группы, состоящей из метандиила, этан-1,2-диила, циклобутан-1,3-диила и пирролидин-1,3-диила, где D представляет собой $N(C_0)$ алкил-СО и атом азота группы $N(C_0)$ алкил-СО в D представляет собой азот в пирролидиновом кольце.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (II),

где X и Z имеют значения, указанные выше, и

D представляет собой $NHCO$ или $N(C_{0-6})$ алкил-СО,

A представляет собой

- (C_{1-6}) алкандиил, предпочтительно (C_{1-4}) алкандиил, такой как, в частности, (C_2) алкандиил: этан-1,2-диил,

- (C_{3-6}) циклоалкандиил, предпочтительно (C_{4-5}) циклоалкандиил, такой как, в частности, (C_4) циклоалкандиил: циклобутан-1,3-диил, или

A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы $N(C_0)$ алкил-СО в D, предпочтительно 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, такое как, в частности, 5-членное гетероциклическое кольцо пирролидин-1,3-диил с атомом азота группы $N(C_0)$ алкил-СО в D, который представляет собой азот в

пирролидине,

Е представляет собой СН,

Г представляет собой Cl.

Альтернативно, если Е представляет собой N, N⁺-CH₃ и N⁺-O, т.е. если ароматическое кольцо Ag представляет собой кольцо на основе пиридина, то такие требования, как к G и D, не применяются. Гетероатом N является электроноакцепторным элементом в Ag. Таким образом, G также может быть водородом и/или D может быть одинарной связью (т.е. D не присутствует в виде отдельной группы).

В этом случае предпочтительное соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (II),

где X и Z имеют значения, указанные выше, и

D представляет собой одинарную связь

A представляет собой

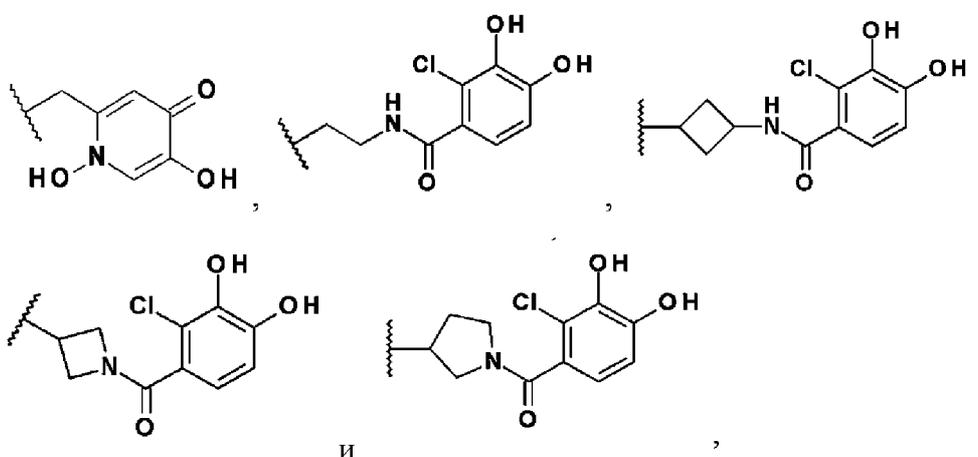
- (C₁₋₆)алкандиил, предпочтительно (C₁₋₄)алкандиил, такой как метандиил,

- (C₃₋₆)циклоалкандиил, или

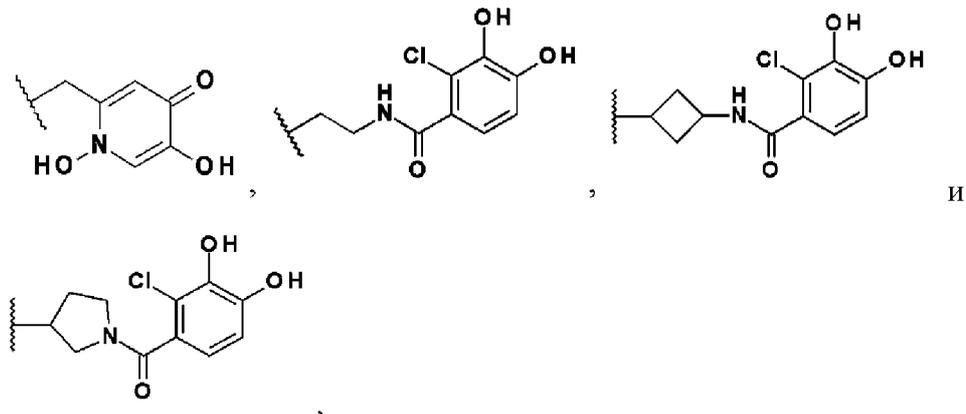
Е представляет собой N⁺-O⁻,

G представляет собой H.

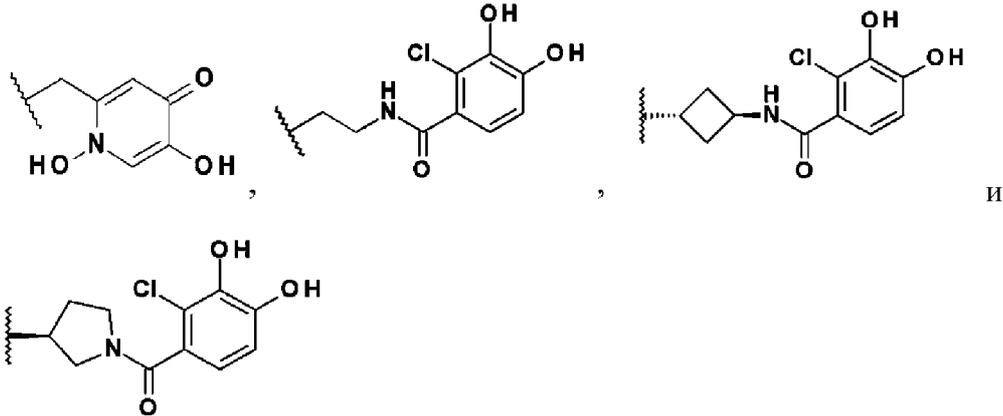
В другом варианте осуществления изобретения предпочтительно, чтобы группа -A-D-Ag в формуле (I) была выбрана из групп, состоящих из



предпочтительно из групп, состоящих из



и более предпочтительно - из групп, состоящих из



Соединение по изобретению включает тиазольное кольцо (т.е. X представляет собой СН, или X представляет собой ССl) или 1,3,4-тиадиазол (т.е. X представляет собой N).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения X представляет собой СН или N.

Оксим в замещении в положении 7 является O-замещенным, в частности, с заместителем алкилом Z, который выбран из группы, состоящей из CH_2COOH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ и CH_2F .

В предпочтительном варианте Z представляет собой $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ или CH_2F .

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую соединение по изобретению в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтическим эксципиентом.

В одном варианте осуществления изобретения, композиция необязательно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение или композицию по изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Соединение или композицию по изобретению можно использовать в способе лечения или профилактики заболевания, при этом соединение или композицию, содержащую соединение по изобретению, применяют в отношении нуждающегося в этом субъекта.

Было обнаружено, что соединения по изобретению обладают бактерицидной активностью. Таким образом, они подходят для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение или композицию по изобретению для применения в лечении и профилактике инфекционного заболевания, опосредованного микробами или бактериями, предпочтительно грамотрицательными бактериями.

В предпочтительном варианте инфекционное заболевание выбрано из группы, состоящей из

- инфекции дыхательных путей, верхних и/или нижних дыхательных путей, при этом

инфекция дыхательных путей включает кистозный фиброз и бронхоэктазы,

- инфекции мочевыводящих путей,
- внутрибрюшной инфекции,
- системной инфекции,
- инфекции протезированного сустава,
- кишечной инфекции и
- инфекции кожи и/или мягких тканей.

В другом варианте осуществления изобретения инфекционное заболевание опосредовано бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia vietnamensis*, *Streptococcus* spp. и *Streptococcus pneumoniae*, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения инфекционного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I), X, Z, A, D и Ag определены выше.

В одном варианте осуществления изобретения соединение вводят в форме фармацевтической композиции. Лечение также включает и профилактику. Для противомикробного лечения и лечения кистозного фиброза подходящая дозировка (эффективное количество) будет конечно варьироваться в зависимости, например, от химической природы и фармакокинетических показателей используемого соединения по изобретению, от конкретного хозяина, способа введения, а также от характера и тяжести заболевания (заболеваний), которое лечат. Однако, как правило, для получения удовлетворительных результатов у крупных млекопитающих, например, у человека, указанная суточная доза находится в диапазоне примерно от 0,5 мг до 3 г соединения по изобретению, которое удобно вводить, например, в разделенных дозах до четырех раз в день.

Подробное описание изобретения

Определение группы (C_{X-Y}) в соединении формулы (I) или (II) включает любую группу с числом атомов углерода от X до Y. Например, (C_{1-5})алкил включает, например, метил, этил, пропил, проп-2-ил, бутил, бут-2-ил, триметилметил, 2-метилпроп-1-ил, пентил, пент-2-ил, пент-3-ил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 3-метилбут-2-ил. Аналогично, определение (C_1-C_6)алкил или (C_{1-6})алкандиил также включает линейные и разветвленные алкановые группы.

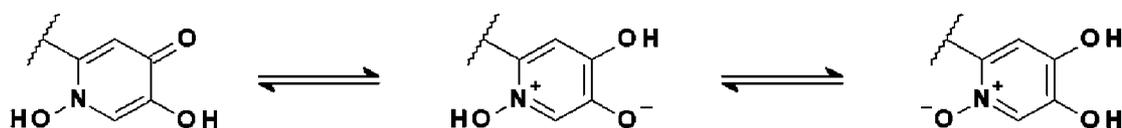
Любая группа, определенная как часть соединения по изобретению, может быть незамещенной или замещенной, например, замещенной один или несколько раз.

(C₁₋₆)алкил, (C₁₋₆)алкандиил, циклоалкил, (C₃₋₆)циклоалкандиил, 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо и 6-членное ароматическое кольцо включают незамещенные или замещенные группы: (C₁₋₆)алкил, (C₁₋₆)алкандиил, циклоалкил, (C₃₋₆)циклоалкандиил, 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо и 6-членное ароматическое кольцо, соответственно. Эти группы могут быть замещены, например, группами, которые являются обычными в органической химии. Заместители включают, например, (C₁₋₆)алкил, (C₂₋₆)алкенил, (C₁₋₆)алкокси, гидрокси, оксо, карбокси, (C₁₋₆)алкилкарбонил, амидо, уреидо, гуанидино, тиюреидо, amino, галоген.

Обе группы А и D (если D не является простой связью) являются связующими (линкерными) группами с двумя свободными валентностями для образования связи с другими частями соединения. Если не указано иное, связывающие группы А или D ориентированы в формуле (I) или (II), как написано слева направо. Например, если D представляет собой NHCO в формуле (I), то атом азота амида связан с А, а атом углерода связан с Ar.

Соединение по изобретению имеет две оксимные эфирные функциональные группы, также называемые оксииминными функциональными группами. Для этих функциональных групп возможны различные стереохимические ориентации, основанные на *E/Z* конфигурации двойной связи углерода с атомом азота (связь C=N). Следует понимать, что отображение ориентации в формуле не исключает альтернативные конфигурации. Таким образом, следует понимать, что при ссылке на соединения формулы (I) или формулы (II) охватываются все конфигурационные изомеры, если стереохимия не указана явным образом (т.е. как в случае хиральных атомов углерода в цефемном кольце). В частности, для обеих оксимных функциональных групп, независимо друг от друга, обе конфигурации включены в формулу (I) или формулу (II), и таким образом охватываются также соответствующие четыре диастереомерные формы. Однако предпочтительно, чтобы каждая из оксимных функциональных групп независимо друг от друга находилась в конфигурации, показанной на изображении формулы (I) или формулы (II), и более предпочтительно, чтобы обе оксимные функциональные группы находились в конфигурации, представленной на изображении формулы (I) или формулы (II).

Пиридин-N-оксид, пиридион или пиридиний могут существовать в таутомерных формах:



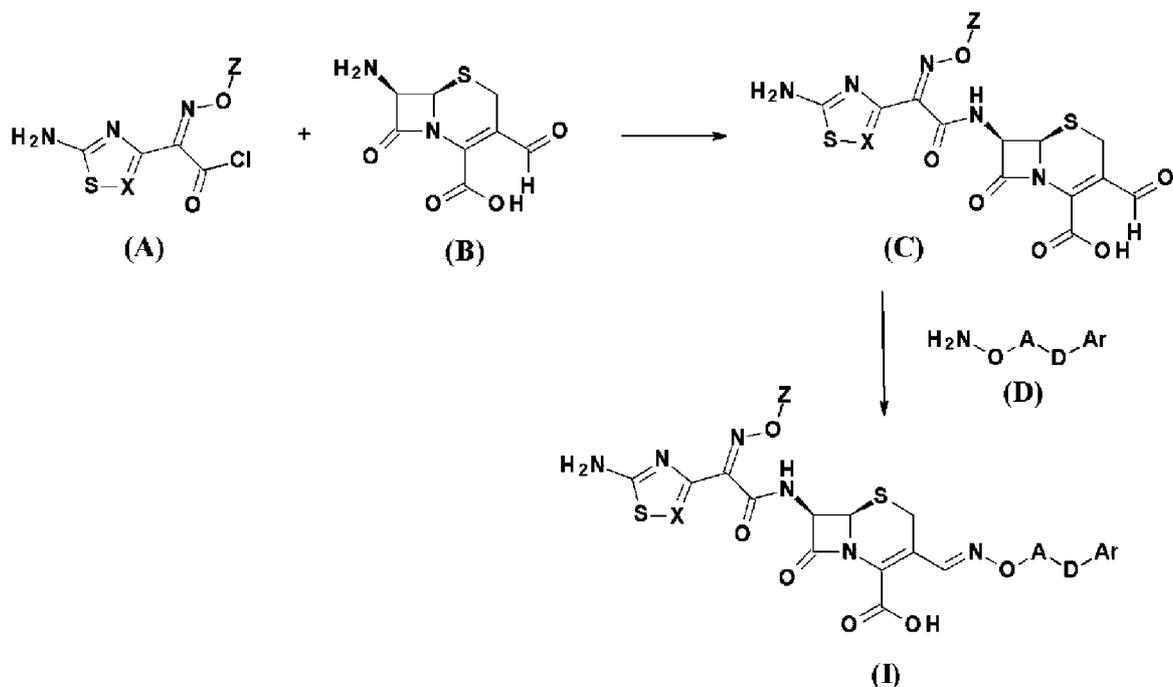
Настоящее изобретение включает все таутомерные формы, независимо от таутомера, выбранного для изображения соответствующей формулы, или от используемой номенклатуры.

Соединение по изобретению включает соединение в любой форме, например, в свободной форме/внутренней соли/цвиттерионной форме, в форме соли, в форме сольвата, или сольвата соли. Соли предпочтительно включают фармацевтически приемлемые соли,

хотя для некоторых целей, например, для получения/выделения/очистки соединений, могут быть использованы любые соли.

Способы получения соединений по изобретению известны, или они могут быть получены, например, аналогично обычному способу или способом, указанным на Схеме синтеза 1, приведенной ниже:

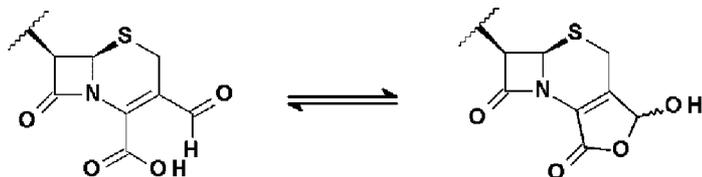
Схема 1



X, Z, A, D и Ar в соединениях формулы (I), формулы (A) и формулы (D) имеют значения, указанные выше.

Промежуточные соединения или исходные вещества (A), (B) и (D), необязательно в защищенной форме или в форме соли, или в обеих формах, используемые при получении соединения по изобретению, известны, или они могут быть получены, например, способом, аналогичным обычному методу их получения.

Промежуточное или исходное соединение формул (B) и (C) содержит альдегид, который вместе с проксимальной группой карбоновой кислоты может существовать в виде гемиацетала:



Соединение по изобретению может быть использовано (или применено в способе) для лечения или профилактики (т.е. предотвращения), где соединение по изобретению применяют в отношении субъекта, т.е. вводят субъекту.

Соединение по изобретению можно применять или вводить любым обычным путем,

например, энтерально, включая, например, назальное, трансбуккальное, пероральное введение; парентерально, включая, например, внутривенное, внутримышечное, подкожное введение; или местно, включая, например, ингаляционное, накожное, интраназальное, интратрахеальное, интраотическое, офтальмологическое введение. При этом введение соединения осуществляют, например, в виде таблеток с покрытием или без покрытия, капсул, растворов или суспензий для инъекций, представленных, например, в ампулах или флаконах, в виде кремов, гелей, пасты, жидкости для ингаляций, порошка для ингаляций, спреев, пены, настойки или капель.

Предпочтительно, когда соединение по изобретению вводят не в чистом виде, а в составе композиции.

Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтическим эксципиентом, например, носителем или разбавителем. При этом соединение по изобретению может находиться в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и/или в форме сольвата.

В зависимости от пути введения композицию составляют в соответствии с известными из уровня техники технологиями для фармацевтических галеновых средств. Специалист в данной области техники может выбрать по меньшей мере один фармацевтический эксципиент из числа известных эксципиентов, включая, например, наполнители, связующие вещества, дезинтегранты, кондиционеры текучести, лубриканты, сахара и подсластители, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты и/или эмульгаторы, солюбилизаторы, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы.

Соединение по изобретению может быть использовано (или применено в способе) для лечения или профилактики либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными агентами. Такие другие фармацевтически активные агенты включают, например, ингибиторы бета-лактамазы, потенцирующие агенты и другие антибиотики, и, если соединение по изобретению используется для лечения кистозного фиброза, другие фармацевтически активные агенты также включают агенты, которые обычно используются при лечении кистозного фиброза.

Другой фармацевтически активный агент может быть представлен в составе композиции, содержащей соединение по изобретению, или другой фармацевтически активный агент может быть введен отдельно.

Применения и способы по изобретению в первую очередь относятся к лечению и профилактике людей, но они также могут применяться для лечения и профилактики других субъектов-млекопитающих, т.е. животных и домашних животных, таких как птицы, свиньи, телята, собаки, кошки и т.п., т.е. для ветеринарных целей, а также для разбавления жидкостей для искусственного осеменения и для обработки яиц методом окунания.

Соединение по изобретению может быть использовано (или применено в способе) для лечения или профилактики инфекционных заболеваний. Инфекционное заболевание

может быть диагностировано специалистом в данной области, который способен связать симптомы у субъекта с инфекцией микробами или бактериями, или инфекционное заболевание может быть диагностировано путем обнаружения микробов или бактерий у субъекта или в образце, взятого у субъекта.

Соединения по изобретению обладают фармакологической активностью, и поэтому они могут быть использованы в качестве фармацевтических препаратов. Например, соединения по изобретению проявляют антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий, таких как, например, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia vietnamensis*, и в отношении грамположительных бактерий, таких как, например, *Streptococcus spp.* и *Streptococcus pneumoniae*.

Инфекционное заболевание, опосредованное грамотрицательными бактериями, может быть опосредовано, например, бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia* и *Burkholderia vietnamensis*.

Таким образом, соединения по изобретению подходят для лечения и профилактики заболеваний, которые вызываются микробами, например бактериями. На основании антибактериальной активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий соединение по изобретению подходит для лечения и профилактики инфекционного заболевания. Заболевания, которые можно лечить с помощью соединения по изобретению, включают, например, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, включая кистозный фиброз и бронхоэктазы, а также инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, системные инфекции, инфекции протезированных суставов, желудочно-кишечные инфекции и инфекции мягких тканей.

Активность *in vitro* в отношении бактерий определяли с помощью стандартного метода микроразведений бульона в соответствии с документом Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) CLSI: Стандарты эффективности тестирования чувствительности к противомикробным препаратам (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing) M100Ed29E (2019 г.) и Методы тестирования чувствительности к противомикробным препаратам в разведении для бактерий, растущих аэробно (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically) M07Ed11 (2018 г.). Данные для соединений с железохелатирующей активностью были получены с использованием бульонной среды Мюллера-Хинтона, с отрегулированным содержанием катионов (CAMHB), и среды

САМНВ, дополнительно обедненной железом (ID-САМНВ). Результаты, полученные для Примеров 1-8 и сравнительных соединений, обобщены в Таблице 1.

Свойства соединений в отношении железохелатирующей активности определяли с помощью хромазурольного анализа согласно Schwyn B., et al., Universal Chemical Assay for the Detection and Definition of Siderophores, 1987, Analytical Biochemistry 160: 47-56. В этом анализе используется сродство хромазуrolа S/железо (III)/гексадецилтриметиламмония бромида к железу (III). Когда сильный хелатор удаляет железо из этого красителя, то его цвет меняется с синего на оранжевый, и поглощение, измеренное при 630 нм, указывает на хелатирующие свойства сидерофора. Результаты, полученные для Примеров 1-8 и сравнительных соединений, обобщены в Таблице 1.

Соответственно, в одном варианте осуществления, соединение по изобретению обладает железохелатирующей активностью, определяемой величиной значения $IC_{50} \leq 40$ мкМ, предпочтительно < 20 мкМ, где железохелатирующую активность определяют с помощью хромазурольного анализа.

Таблица 1

Вид Штамм	МИС в среде САМНВ (МИС в среде ID-САМНВ) [мкг/мл]					Хромазуольный анализ (CI95 LL-UL) IC ₅₀ [мкМ]
	ЕС АТСС 25922	КР АТСС 43816	АВ АТСС 15473	РА АТСС 27853	ВС CF и не CF изоляты, n=5	
Цефтазидим	0,12	0,12	4	2	4-16	>100
Цефтолозан	0,25	0,25	2	0,5	2-8	>100
Цефидероко л	0,25 (0,25)	2 (0,5)	0,25 (0,12)	1 (0,5)	≤0,03 (≤0,03)	68,9 (46,1-103)
Пример 1	0,12 (0,25)	≤0,03 (0,25)	2 (0,5)	1 (0,25)	≤0,03-0,06 (≤0,03-0,12)	7,18 (6,69-7,71)
Пример 2	0,06	0,06	1	0,5 (0,12)	≤0,03-0,5 (≤0,03-0,5)	9,56 (8,76-10,4)
Пример 3	≤0,03 (≤0,03)	≤0,03 (≤0,03)	8 (16)	4 (0,5)	n.d.	7,96 (7,50-8,44)
Пример 4	0,25 (0,25)	0,06 (0,06)	4 (1)	2 (0,5)	≤0,03-0,12 (≤0,03- 0,06)	4,22 (3,61-4,94)
Пример 5	0,25 (0,25)	0,5 (1)	1 (0,5)	2 (0,5)	≤0,03-0,12 (≤0,03-0,12)	6,41 (5,54-7,42)

Пример 6	0,25 (0,12)	$\leq 0,03$ ($\leq 0,03$)	4 (4)	4 (1)	1->32 (0,5->32)	6,46 (5,44-7,67)
Пример 7	0,5 (0,5)	0,12 (0,5)	2 (1)	2 (1)	$\leq 0,03-0,12$ ($\leq 0,03-0,12$)	4,66 (4,40-4,90)
Пример 8	0,12 (0,12)	$\leq 0,03$ ($\leq 0,03$)	0,5 (0,5)	1 (0,25)	n.d.	5,64 (5,14-6,19)

Обозначения и сокращения в Таблице 1:

CI95 LL-UL - доверительный интервал при вероятности 95%, от нижнего до верхнего предела

ЕС - *Escherichia coli*

КР - *Klebsiella pneumoniae*

АВ - *Acinetobacter baumannii*

РА - *Pseudomonas aeruginosa*

ВС - *Burkholderia cepacia*

CF - кистозный фиброз

n.d. - не определено

Примеры

В описании, включая Примеры и Схемы реакций, используются следующие сокращения:

^1H -ЯМР - протонная спектроскопия ядерного магнитного резонанса

$^{\circ}\text{C}$ - градусы Цельсия

BOC - трет-бутилоксикарбонил

BSA - N, O-бис(триметилсилил)-ацетамид

DMSO - диметилсульфоксид

EDC - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

экв. - эквивалент (эквиваленты)

ч. - час (часы)

НОВТ - 1-гидроксибензотриазол

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография

MS - масс-спектрометрия

н. - нормальность

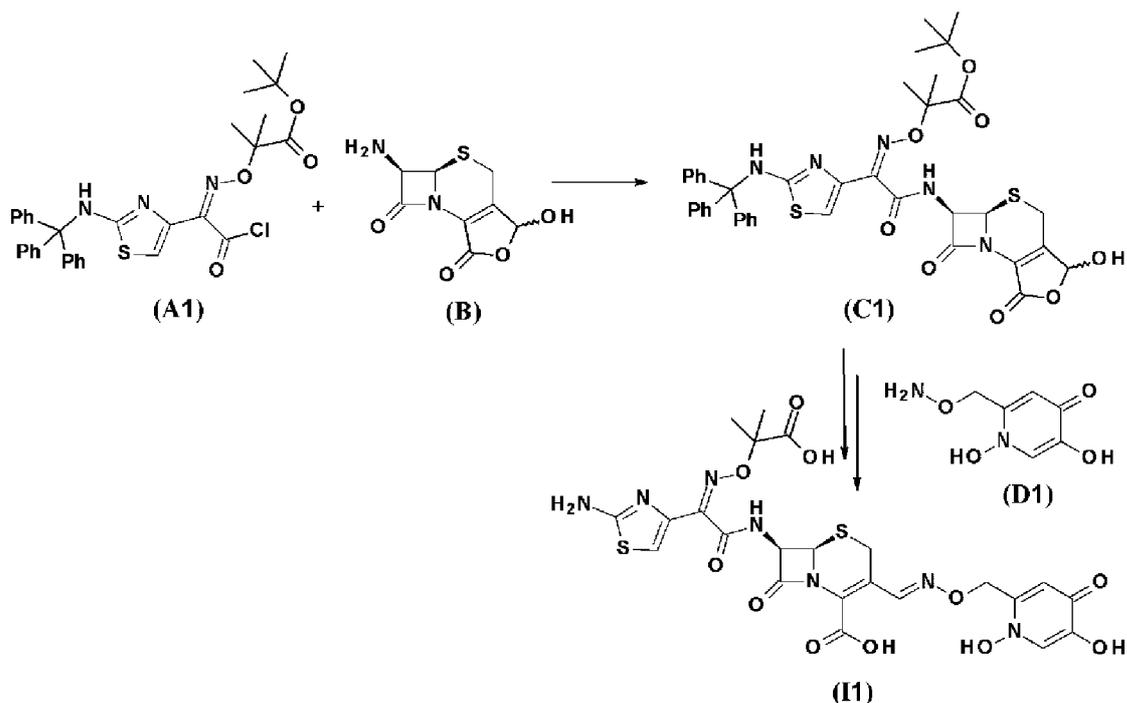
ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса

m/e - отношение масса/заряд

THF - тетрагидрофуран

Пример 1: (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтоксиминоацетил)амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Схема 2



Стадия 1: образование амида

К охлаждаемому льдом раствору соединения В (WO 95/29182) (1,47 г, 6,44 ммоль) и BSA (3,15 мл, 2 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли суспензию соединения А1 (US 4500526) (3,8 г, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении льдом, затем в течение 1 часа при комнатной температуре, и после этого медленно добавляли к ледяной воде. Полученный осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая соединение С1 в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9,46 (д, 1H, CONH, $J=8,2$ Гц), 7,43-7,18 (м, 15H, тритил-H), 6,71 (с, 1H, тиазол-H), 6,30, 6,22 (2 x с, 1H, O-CH-O), 5,90 (дд, 1H, H-6, $J=5,2$ Гц, 8,2 Гц), 5,16 (д, 1H, H-7, $J=5,2$ Гц), 3,76 (д, 1H, H-2a, $J=18,6$ Гц), 3,58 (д, 1H, H-2b, $J=18,6$ Гц), 1,41 (с, 6H, 2 x CH_3), 1,37 (с, 9H, COO трет-Bu).

MS m/e: 782 [M+H] $^+$

Стадия 2: образование оксима

К суспензии соединения С1 (Пример 1, стадия 1) и соединения D1 (EP 0430286) (1,11 г, 1 экв.) в ацетонитриле (15 мл) добавляли при охлаждении льдом 1 н. хлористоводородную кислоту (19,3 мл, 3 экв.). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и затем медленно добавляли к ледяной воде. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая соединение П1 в защищенной форме в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9,41 (д, 1H, CONH, $J=8,1$ Гц), 8,36 (с, 1H, азометин), 7,80 (с, 1H, дигидропиридин H-6), 7,38-7,17 (м, 15H, тритил-H), 6,74 (с, 1H, дигидропиридин H-3), 6,68 (с, 1H, тиазол-H), 5,79 (дд, 1H, H-6, $J=5,0$ Гц, 8,1 Гц), 5,23 (д, 1H, H-7, $J=5,0$ Гц), 5,15 (с, 2H, O- CH_2), 3,85 (д, 1H, H-2a, $J=18,0$ Гц), 3,58 (д, 1H, H-2b, $J=18,0$ Гц), 1,38 (шир.с, 6H, 2 x CH_3), 1,35 (с, 9H, COO трет-Bu).

MS m/e: 936 [M+H] $^+$

Стадия 3: Снятие защиты

Соединение П1 в защищенной форме (Пример 1, стадия 2) растворяли в трифторуксусной кислоте (20 мл) при охлаждении льдом. Полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 4 часов и затем медленно добавляли к холодному диэтиловому эфиру. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая соединение П1 в форме трифторацетатной соли в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOH- d_4 , δ , м.д.): 8,46 (с, 1H, азометин), 7,84 (с, 1H, дигидропиридин H-6), 6,94 (с, 1H, тиазол-H), 6,84 (с, 1H, дигидропиридин H-3), 5,87 (д, 1H, H-6, $J=5,1$ Гц), 5,20 (с, 2H, O- CH_2), 5,16 (д, 1H, H-7, $J=5,1$ Гц), 3,89 (д, 1H, H-2a, $J=18,2$ Гц), 3,50 (д, 1H, H-2b, $J=18,2$ Гц), 1,52 (с, 3H, CH_3), 1,51 (с, 3H, CH_3).

MS m/e: 638 [M+H] $^+$

Стадия 4a (необязательная): солевой обмен и хроматография

Соединение II (1,6 г, 1,85 ммоль) в форме трифторацетатной соли (Пример 1, стадия 3) суспендировали в воде и медленно добавляли 1 н. раствор NaOH до достижения pH от 6 до 6,5. К полученному раствору добавляли 1 н. HCl до достижения pH 2, затем полученный осадок отфильтровывали и подвергали хроматографии с обращенной фазой, получая после сушки вымораживанием соединение II в форме гидрохлоридной соли в виде не совсем белого твердого вещества (530 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOH- d_4 , δ , м.д.): 8,45 (с, 1H, азометин), 7,77 (с, 1H, дигидропиридин H-6), 6,81 (с, 1H, тиазол-N), 6,77 (с, 1H, дигидропиридин H-3), 5,87 (д, 1H, H-6, $J=5,0$), 5,18 (с, 2H, O-CH $_2$), 5,14 (д, 1H, H-7, $J=5,0$ Гц), 3,86 (д, 1H, H-2a, $J=18,0$ Гц), 3,48 (д, 1H, H-2b, $J=18,0$ Гц), 1,52 (с, 3H, CH $_3$), 1,50 (с, 3H, CH $_3$).

MS m/e: 638 [M+H] $^+$

Соединения формулы (III), где R, X и Z имеют значения, указанные в Таблице 2 (Примеры 2-8), получали, например, аналогично обычному способу, или как указано в Примере 1, стадии 2-3 и с необязательной стадией 4, но с использованием соответствующих исходных материалов.

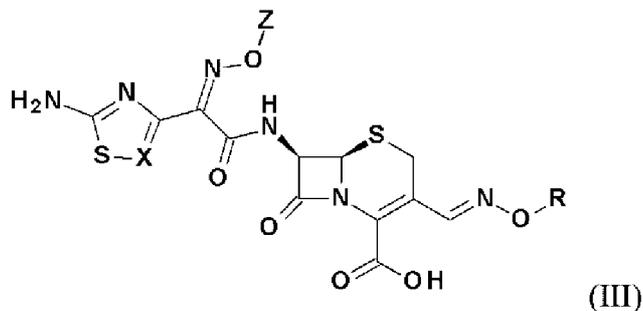
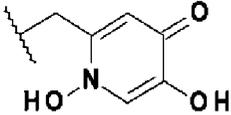
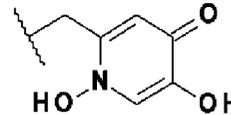
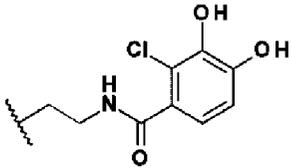
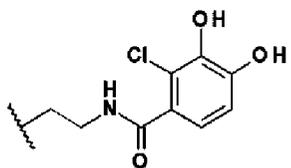
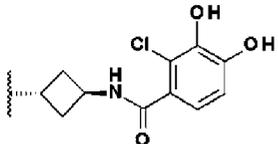


Таблица 2

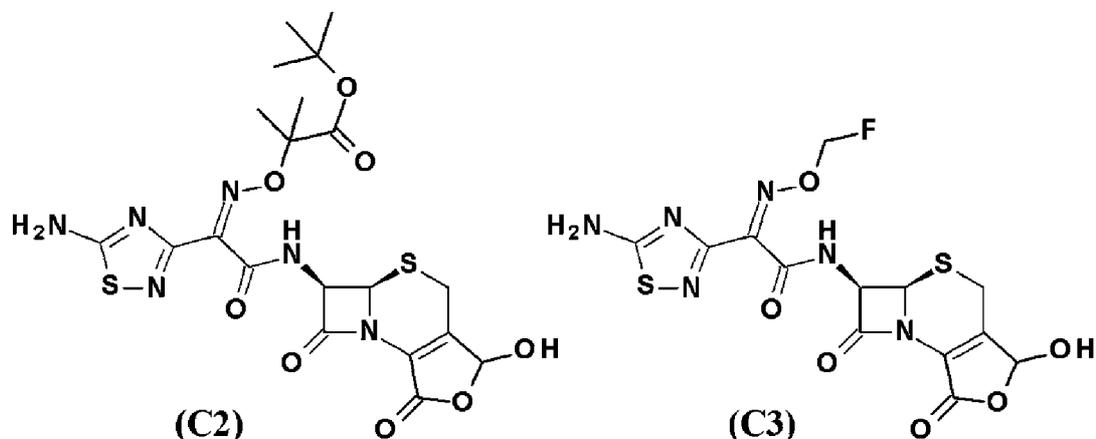
Пример	Название/Характеристика	R	X	Z
2	<p>(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)имино-ацетил]амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 8,57 (с, 1H, азометин), 7,92 (с, 1H, дигидропиридин Н-6), 6,93 (с, 1H, дигидропиридин Н-3), 6,01 (д, 1H, Н-6, J=5,1 Гц), 5,31 (с, 2H, O-CH₂), 5,26 (д, 1H, Н-7, J=5,1 Гц), 4,00 (д, 1H, Н-2а, J=18,2 Гц), 3,60 (д, 1H, Н-2b, J=18,1 Гц), 1,64 (с, 3H, CH₃), 1,63 (с, 3H, CH₃).</p> <p>MS m/e: 639 [M+H]⁺</p>		N	C(CH ₃) ₂ COOH
3	<p>(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(фторметоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме трифторацетата</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 8,56 (с, 1H, азометин), 8,28 (с, 1H, дигидропиридин Н-6), 7,22 (с, 1H, дигидропиридин Н-3), 6,00 (д, 1H, Н-6, J=5,1 Гц), 5,82 (д, 2H, O-CH₂-F, J=54,6 Гц), 5,42 (с, 2H, O-CH₂), 5,28 (д, 1H, Н-7, J=5,1 Гц), 4,00 (д, 1H, Н-2а, J=18,2 Гц), 3,62 (д, 1H, Н-2b, J=18,2 Гц).</p>		N	CH ₂ F

	MS m/e: 583 [M - H] ⁻			
4	<p>7-[[(2Z)]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 8,42 (с, 1H, азометин), 6,92 (с, 1H, тиазол-Н), 6,84 (д, 1H, аром. Н-6, J=8,2 Гц), 6,74 (д, 1H, аром. Н-5, J=8,2 Гц), 5,95 (д, 1H, Н-6, J=5,0 Гц), 5,24 (д, 1H, Н-7, J=5,0 Гц), 4,27 (т, 2H, O-CH₂, J=5,4 Гц), 4,03 (д, 1H, Н-2а, J=18,1 Гц), 3,67-3,55 (м, 3H, Н-2b, N-CH₂), 1,62 (с, 3H, CH₃), 1,60 (с, 3H, CH₃).</p> <p>MS m/e: 710 [M - H]⁻</p>		CH	C(CH ₃) ₂ COOH
5	<p>7-[[(2Z)]-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 8,38 (с, 1H, азометин), 6,83 (д, 1H, аром. Н-6, J=8,3 Гц), 6,74 (д, 1H, аромат. Н-5, J=8,3 Гц), 5,91 (д, 1H, Н-6, J=5,0 Гц), 5,20 (д, 1H, Н-7, J=5,0 Гц), 4,24 (т, 2H, O-CH₂, J=5,4 Гц), 3,95 (д, 1H, Н-2а, J=17,9 Гц), 3,61 (т, 2H, N-CH₂, J=5,4 Гц), 3,53 (д, 1H, Н-2b, J=17,9 Гц), 1,63 (с, 3H, CH₃), 1,62 (с, 3H, CH₃).</p> <p>MS m/e: 713 [M+H]⁺</p>		N	C(CH ₃) ₂ COOH

6	<p>7-[[(2Z)]-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(фторметоксиимино)-ацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксibenзоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 8,42 (с, 1H, азометин), 6,85 (д, 1H, аром. H-6, J=8,2 Гц), 6,76 (м, 1H, аромат. H-5, J=8,2 Гц), 5,95 (д, 1H, H-6, J=5,0 Гц), 5,81 (д, 2H, O-CH₂-F, J=54,6 Гц), 5,24 (д, 2H, O-CH₂-F, J=54,6 Гц), д, 1H, H-7, J=5,0 Гц), 4,28 (т, 2H, O-CH₂, J=5,4 Гц), 4,03 (д, 1H, H-2a, J=18,1 Гц), 3,64 (т, 2H, N-CH₂, J=5,4 Гц), 3,59 (д, 1H, H-2b, J=18,2 Гц).</p> <p>MS m/e: 657 [M - H]⁻</p>		N	CH ₂ F
7	<p>7-[[(2Z)]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтоксииминоацетил]амино]-3-[[3-[(2-хлор-3,4-дигидроксibenзоил)амино]-транс-циклобутокси]иминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д., характеристические сигналы): 8,43 (с, 1H, азометин), 6,89 (с, 1H, тиазол-Н), 6,82 (д, 1H, аром. H-6, J=8,3 Гц), 6,75 (д, 1H, аром. H-5, J=8,3 Гц), 5,95 (д, 1H, H-6, J=5,0 Гц), 5,24 (д, 1H, H-7, J=5,0 Гц), 4,53 (м, 1H, циклобутан), 4,01 (д, 1H, H-2a, J=18,0 Гц), 3,61 (д, 1H, H-2b, J=18,0 Гц), 2,57 (м, 2H, циклобутан), 2,40 (м, 2H, циклобутан), 1,62 (с, 3H, CH₃), 1,60 (с, 3H, CH₃).</p>		CH	C(CH ₃) ₂ COOH

	MS m/e: 738 [M+H] ⁺			
8	<p>7-[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[[(3S)-1-(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)пирролидин-3-ил]оксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота в форме гидрохлорида</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., характеристические сигналы): 8,27 (д, 1H, азометин), 6,74 (м, 2H, аром. H-6, тиазол-H), 6,58 (дд, 1H, аром. H-5, J=18,8, 8,4 Гц), 5,84 (м, 1H, H-6), 5,21 (м, 1H, H-7), 4,83-4,71 (2с, 1H, пирролидин), 3,90-3,10 (м, 6H, H-2, пирролидин), 2,10 (м, 2H, пирролидин), 1,44 (м, 6H, CH₃).</p> <p>MS m/e: 738 [M+H]⁺</p>		CH	C(CH ₃) ₂ COOH

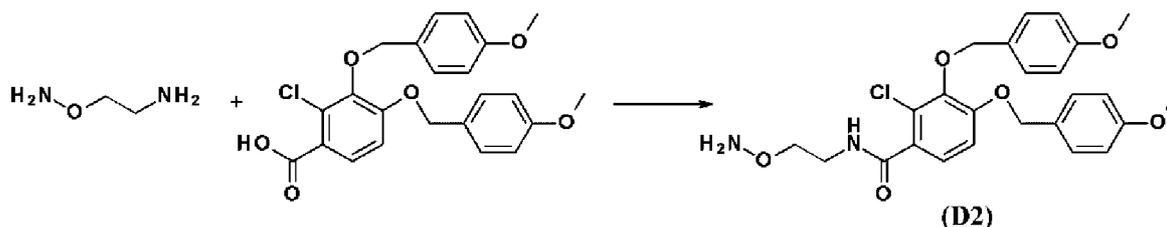
Соответствующие исходные соединения C2 и C3 (WO 98/43981) получали, например, аналогично, как в соответствии с обычным способом их получения, или, например, аналогично, как указано в Примере 1, стадия 1.



Соответствующие исходные соединения D2, D3 и D4 получали, например, аналогично обычному способу их получения, или как изложено ниже:

Промежуточное соединение D2

Схема 3



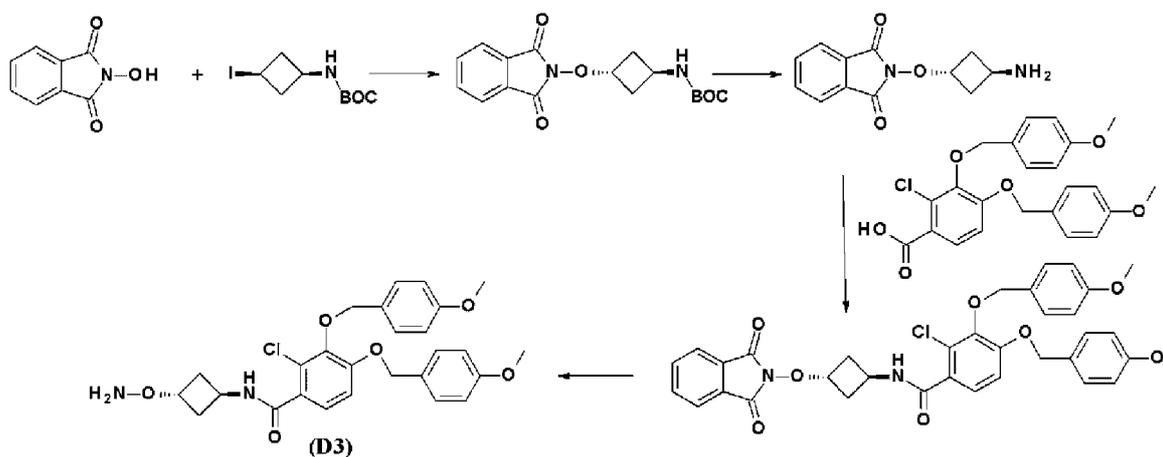
К раствору 2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензойной кислоты (EP 0416410) (1 г, 2,33 ммоль) в дихлорметане добавляли НОВТ (316 мг, 1 экв.), EDC (446 мг, 1 экв.) и гидрохлорид O-(2-аминоэтил)гидроксиламина (348 мг, 1 экв.), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли триэтиламин (976 мкл, 3 экв.), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Полученную реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией (этилацетат/метанол=10/1), получая соединение D2 в виде белого твердого вещества (1,92 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, δ, м.д.): 7,41 (м, 2H, аром.), 7,30 (м, 2H, аром.), 7,22 (д, 1H, аром., J=8,5 Гц), 7,12 (д, 1H, аром., J=8,5 Гц), 6,96 (м, 2H, аром.), 6,82 (м, 2H, аром.), 5,11 (с, 2H, OCH₂), 4,94 (с, 2H, OCH₂), 3,83 (с, 3H, OCH₃), 3,80 (т, NOCH₂, J=5,3 Гц), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 3,58 (т, 2H, NCH₂, J=5,3 Гц).

MS m/e: 487 [M+H]⁺, 531 [M+HCOO]⁻

Промежуточное соединение D3

Схема 4



Стадия а

К раствору N-гидроксифталимида (730 мг, 4,48 ммоль) в DMSO добавляли карбонат калия (1,55 г, 2,5 экв.) и цис-трет-бутил-N-(3-иодоциклобутил)карбамат (1,99 г, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 80°C, а затем медленно добавляли к ледяной воде. Полученный осадок отфильтровывали, сушили при пониженном давлении, а затем очищали хроматографией (дихлорметан/метанол=100/1), получая транс-трет-бутил-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксициклобутил]карбамат в виде белого твердого вещества (290 мг).

MS m/e: 350 [M+NH₄⁺]

Стадия b

К раствору транс-трет-бутил-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксициклобутил]карбамата (2,26 г, 6,80 ммоль) в дихлорметане добавляли хлористый водород (2M в диэтиловом эфире, 12 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали досуха, получая транс-2-(3-аминоциклобутокси)изоиндолин-1,3-дион в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (1,84 г, неочищенное вещество).

MS m/e: 233 [M+H]⁺

Стадия с

К раствору 2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензойной кислоты (EP 0416410) (3,40 г, 7,92 ммоль) в дихлорметане добавляли НОВТ (1,07 г, 1 экв.), EDC (1,52 г, 1 экв.) и транс-2-(3-аминоциклобутокси)изоиндолин-1,3-дион в виде светло-коричневого твердого вещества (1,84 г неочищенного вещества, 6,80 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли триэтиламин (3,29 мл, 3 экв.), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией (дихлорметан/метанол/аммиак=100/5/0,5), получая транс-2-хлор-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксициклобутил]-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензамид в виде светло-желтого твердого вещества (2,49 г).

Стадия d

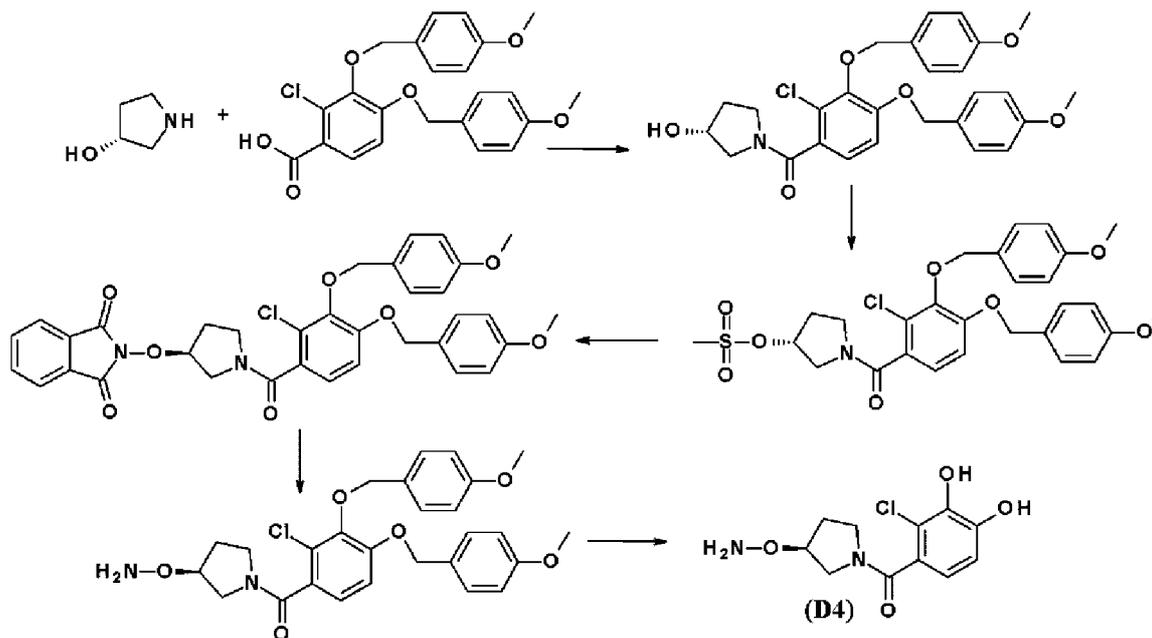
К раствору транс-2-хлор-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксициклобутил]-3,4-

бис[(4-метоксифенил)метокси]бензамида (1,99 г, 3,09 ммоль) в ацетонитриле добавляли гидразингидрат (64-65% гидразина, 0,30 мл, 2 экв.), а затем перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водным раствором аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение D3 в виде твердого вещества белого цвета (0,98 г).

MS m/e: 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение D4

Схема 5



Стадия а

К раствору (3R)-гидроксипирролидина (919 мг, 10,56 ммоль) в дихлорметане добавляли 2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензойную кислоту (EP 0416410) (4,53 г, 1 экв.), EDC (2,02 г, 1 экв.) и НОВТ (1,43 г, 1 экв.), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Полученную органическую фазу концентрировали досуха и очищали хроматографией (дихлорметан/метанол/аммиак=100/5/0,5), получая [2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метанон (3,93 г).

MS m/e: 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия b

К раствору [2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]фенил]-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метанона (3,77 г, 7,57 ммоль) в THF при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (1,59 мл, 1,5 экв.) и метансульфонилхлорид (0,71 мл, 1,2 экв.), а затем перемешивании при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученную реакционную смесь концентрировали, распределяли между этилацетатом и водой, и полученную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl . Органическую фазу снова отделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали досуха, получая

неочищенный [(3R)-1-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензоил]пирролидин-3-ил]метансульфонат (4,36 г, неочищенное вещество).

MS m/e: 573 [M+H]⁺

Стадия с

К раствору неочищенного [(3R)-1-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензоил]пирролидин-3-ил]метансульфоната (3,83 г, 6,65 ммоль) в DMSO добавляли карбонат калия (2,30 г, 2,5 экв.) и N-гидроксифталимид (2,00 г, 1 экв.), а затем перемешивали в течение 3 часов при 80°C. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и полученную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу снова отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха, получая неочищенный 2-[(3S)-1-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензоил]пирролидин-3-ил]оксиизоиндолин-1,3-дион (2,73 г, неочищенное вещество).

MS m/e: 643 [M+H]⁺

Стадия d

К раствору неочищенного 2-[(3S)-1-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]бензоил]пирролидин-3-ил]оксиизоиндолин-1,3-диона (2,96 г, 4,60 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли гидразингидрат (64-65% гидразина, 0,45 мл, 2 экв.), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь разбавляли водным раствором аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая неочищенный [(3S)-3-аминооксипирролидин-1-ил]-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]фенил]метанон (1,83 г, неочищенное вещество).

MS m/e: 513 [M+H]⁺

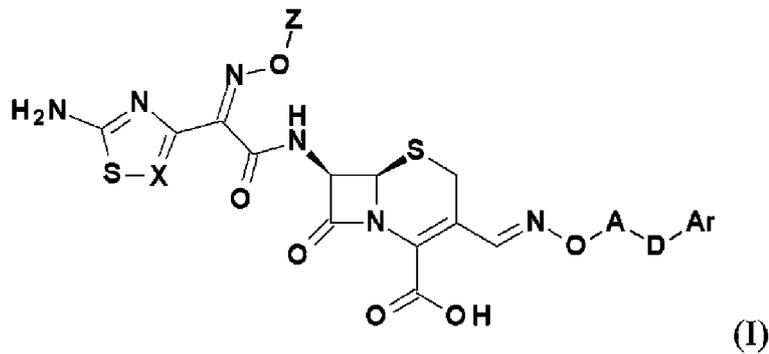
Стадия e

К раствору неочищенного [(3S)-3-аминооксипирролидин-1-ил]-[2-хлор-3,4-бис[(4-метоксифенил)метокси]фенил]метанона (1,01 г, 1,97 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь концентрировали, добавляли хлористый водород (2M в диэтиловом эфире, 1 экв.), а затем снова выпаривали досуха, получая неочищенный (3S)-3-аминооксипирролидин-1-ил]-(2-хлор-3,4-дигидроксифенил)метанон (1,36 г).

MS m/e: 273 [MH]⁺

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

X выбран из группы, состоящей из CH, CCl и N,

Z выбран из группы, состоящей из CH₂COOH, CH(CH₃)COOH, C(CH₃)₂COOH и CH₂F,

D представляет собой одинарную связь, соединяющую A и Ar, или D выбран из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO,

A выбран из группы, состоящей из

- (C₁₋₆)алкандиила и

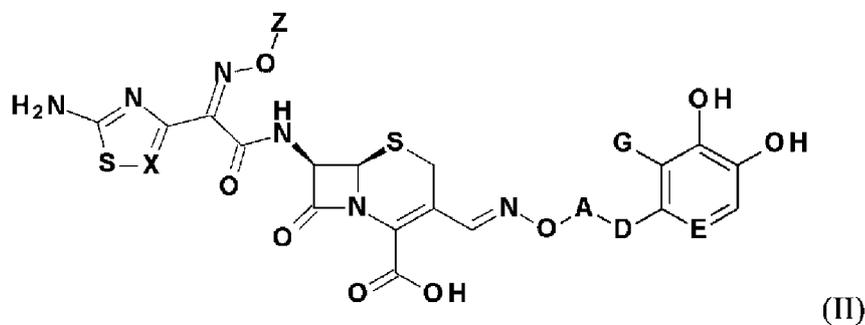
- (C₃₋₆)циклоалкандиила, или

если D представляет собой N(C₀)алкил-CO, то A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D, и

Ar представляет собой 6-членное ароматическое кольцо с первой гидроксильной группой в пара-положении к D, второй гидроксильной группой в мета-положении к D, и по меньшей мере с одним электроноакцепторным элементом.

2. Соединение по п. 1, где электроноакцепторный элемент может представлять собой гетероатом в ароматическом кольце или электроноакцепторный заместитель в ароматическом кольце.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, где соединение представляет собой соединение формулы (II)



где X, Z, D и A имеют значения, которые указаны в п. 1, и

где

E выбран из группы, состоящей из CH, N, N⁺-CH₃ и N⁺-O-, и

G представляет собой H или электроноакцепторный заместитель, при условии, что если E представляет собой CH, то D выбирают из группы, состоящей из CO, NHCO и N(C₀₋₆)алкил-CO, и G представляет собой электроноакцепторный заместитель.

4. Соединение по п.3, где G представляет собой электроноакцепторный заместитель, выбранный из группы, состоящей из F, Cl и OCF₃.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где кратчайший путь связывания в A определяется количеством связей между O оксимной группы и D, исключая связь с O оксимной группы, и исключая связь с D, или исключая одинарную связь D, и

A выбирают таким образом, чтобы кратчайший путь связывания в A был короче или равен 3 ковалентным (C-C) одинарным связям, и, в частности, короче 3 ациклических ковалентных (C-C) одинарных связей, предпочтительно - короче или равен 2 ковалентным (C-C) одинарным связям, и, в частности, короче 2 ациклических ковалентных (C-C) одинарных связей.

6. Соединение по п.5, где кратчайший путь связывания в A не проходит через одинарную (C-C) связь, через одну циклическую или ациклическую (-CC) одинарную связь или через две циклические ковалентные (C-C) связи.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где A выбран из группы, состоящей из метандиила, этан-1,2-диила, пропан-1,3-диила, пропан-1,2-диила, циклобутан-1,3-диила, циклопентан-1,3-диила, циклогексан-1,3-диила, азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила и пиперидин-1,3-диила, где в азетидин-1,3-дииле, пирролидин-1,3-дииле и пиперидин-1,3-дииле D представляет собой N(C₀)алкил-CO, и атом азота группы N(C₀)алкил-CO в D представляет собой азот в гетероциклическом кольце, и

A предпочтительно выбран из группы, состоящей из метандиила, этан-1,2-диила, циклобутан-1,3-диила и пирролидин-1,3-диила, где D представляет собой N(C₀)алкил-CO, и атом азота группы N(C₀)алкил-CO в D представляет собой азот в пирролидиновом кольце.

8. Соединение по любому из пп. 3-7, где

D представляет собой NHCO или N(C₀₋₆)алкил-CO,

A представляет собой

- (C₁₋₆)алкандиил, предпочтительно (C₁₋₄)алкандиил, такой как, в частности, (C₂)алкандиил, этан-1,2-диил,

- (C₃₋₆)циклоалкандиил, предпочтительно (C₄₋₅)циклоалкандиил, такой как, в частности, (C₄)циклоалкандиил, циклобутан-1,3-диил, или

A образует 4-7-членное алифатическое гетероциклическое кольцо с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D, предпочтительно 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, такое как, в частности, 5-членное гетероциклическое кольцо пирролидин-1,3-диил с атомом азота группы N(C₀)алкил-CO в D, который представляет собой азот в пирролидине,

E представляет собой CH, и

G представляет собой Cl.

9. Соединение по любому из пп. 3-7, где

D представляет собой одинарную связь,

A представляет собой

- (C₁₋₆)алкандиил, предпочтительно (C₁₋₄)алкандиил, такой как метандиил, или

- (C₃₋₆)циклоалкандиил,

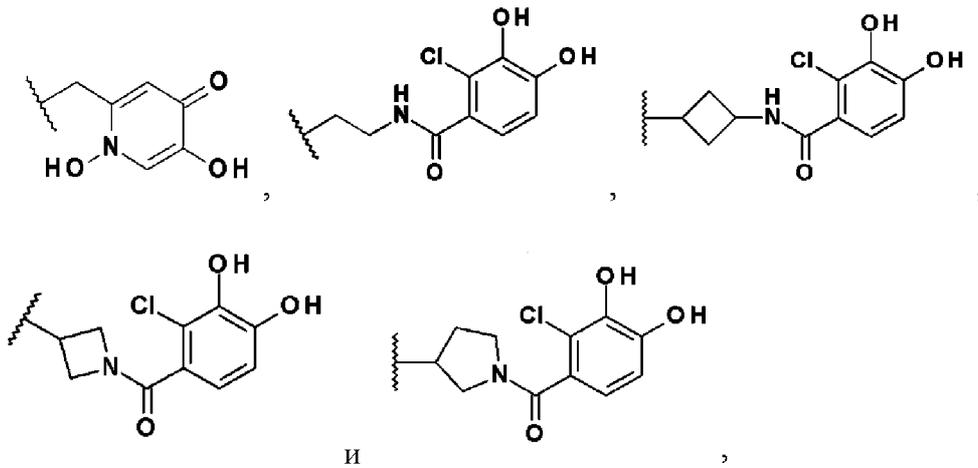
E представляет собой N⁺-O⁻, и

G представляет собой H.

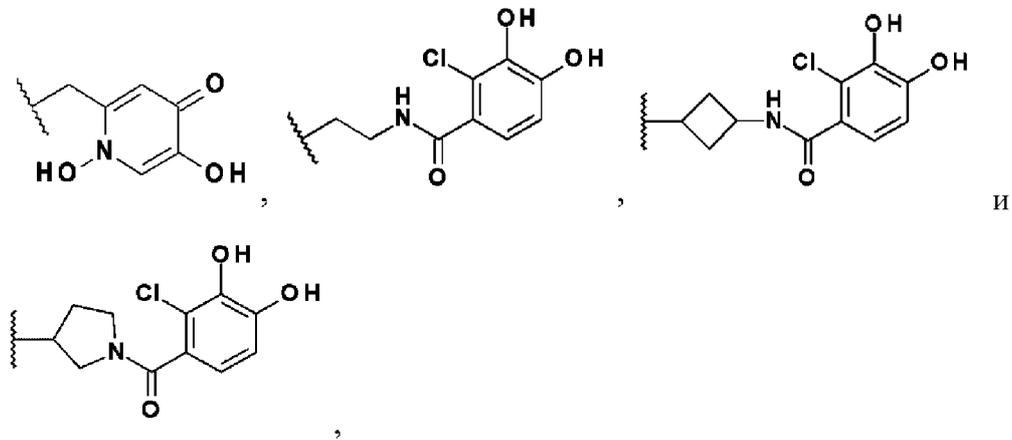
10. Соединение по любому из пп.1-7, где группа

-A-D-Arg

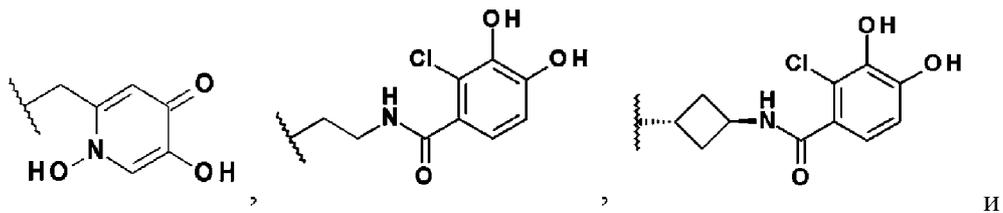
выбрана из групп, состоящих из

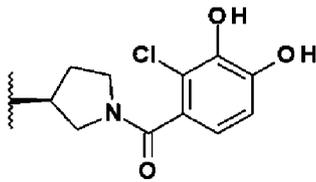


предпочтительно из групп, состоящих из



более предпочтительно - из групп, состоящих из





11. Соединение по любому из пп. 1-10, где X представляет собой СН или N.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где Z представляет собой $C(CH_3)_2COOH$ или CH_2F .

13. Соединение по любому из пп. 1-12, выбранное из группы, состоящей из
(6R, 7R)-7-[[2(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

(6R, 7R)-7-[[2(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)имино-ацетил]амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

(6R, 7R)-7-[[2(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(фторметоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1,5-дигидрокси-4-оксо-2-пиридил)метоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

7-[[2(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

7-[[2(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

7-[[2(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(фторметоксиимино)-ацетил]амино]-3-[2-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]этоксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты,

7-[[2(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[[3-[(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)амино]-транс-циклобутокси]иминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

и

7-[[2(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтокси)иминоацетил]амино]-3-[(3S)-1-(2-хлор-3,4-дигидроксибензоил)пирролидин-3-ил]оксииминометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

14. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтическим эксципиентом, необязательно содержащая по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент.

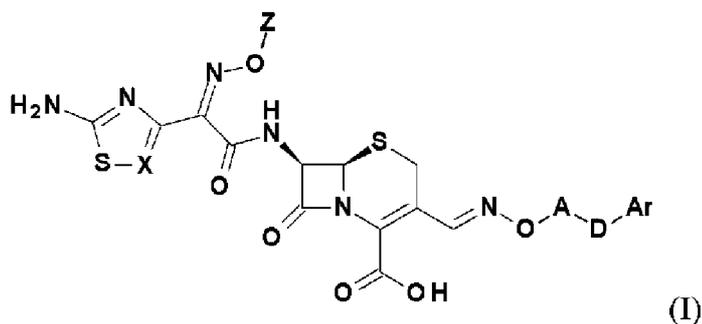
15. Соединение по любому из пп. 1-13 или композиция по п.11 для применения в качестве лекарственного средства.

16. Соединение по любому из пп. 1-13 или композиция по п.14 для применения при лечении и профилактике инфекционного заболевания, опосредованного микробами или бактериями, предпочтительно грамотрицательными бактериями.

17. Соединение для применения по п.16 или композиция для применения по п.16, где инфекционное заболевание выбрано из группы, состоящей из инфекции нижних и/или верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальной инфекции, системной инфекции, инфекции протезированного сустава, желудочно-кишечной инфекции и инфекции кожи и/или мягких тканей, где инфекция верхних и нижних дыхательных путей включает кистозный фиброз и бронхоэктазы.

18. Соединение для применения по п. 16 или 17 или композиция для применения по п. 16 или 17, где инфекционное заболевание опосредовано бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia vietnamensis*, *Streptococcus* spp. и *Streptococcus pneumoniae*, предпочтительно из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*.

19. Способ лечения инфекционного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I)



субъекту, где группы X, Z, A, D и Ar в соединении формулы (I) определены в любом из пп. 1-13.

20. Способ по п.19, где инфекционное заболевание опосредовано микробами или бактериями, предпочтительно грамотрицательными бактериями.

21. Способ по п.19, где инфекционное заболевание выбрано из группы, состоящей из инфекции нижних и/или верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей,

интраабдоминальной инфекции, системной инфекции, инфекции протезированного сустава, желудочно-кишечной инфекции и инфекции кожи и/или мягких тканей, где инфекция верхних и нижних дыхательных путей включает кистозный фиброз и бронхоэктазы.

22. Способ по п.19, где инфекционное заболевание опосредовано бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia vietnamensis*, *Streptococcus* spp. и *Streptococcus pneumoniae*, предпочтительно из группы, состоящей из *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*.

23. Способ по любому из пп. 19-22, где эффективное количество соединения формулы (I) вводят в форме фармацевтической композиции.

По доверенности