

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042632

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.07

(21) Номер заявки
202190444

(22) Дата подачи заявки
2019.08.08

(51) Int. Cl. C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ДИАЗАБИЦИКЛООКТАНОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СЕРИНОВЫХ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

(31) 18290093.6; 18213635.8

(32) 2018.08.09; 2018.12.18

(33) EP

(43) 2021.06.18

(86) PCT/EP2019/071370

(87) WO 2020/030761 2020.02.13

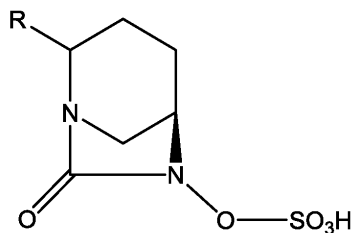
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНТАБИО САС (FR)

(56) WO-A2-2009091856
WO-A1-2013030735

(72) Изобретатель:
Лэйри Симон, Дэвис Дэвид Томас (FR)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению, представляющему собой диазабициклооктанон формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R является таким, как определено в данном описании. Данные соединения полезны для лечения бактериальной инфекции, в частности они полезны для снижения резистентности бактерий к антибиотикам. Они также полезны для обработки бактерий, которые экспрессируют ферменты сериновые β -лактамазы, в комбинации с антибиотиками.



(I)

B1

042632

042632

B1

Область изобретения

Изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы ферментов сериновых бета-лактамаз, и композициям, содержащим такие соединения. Данные соединения полезны в лечении бактериальной инфекции. Изобретение также относится к комбинациям этих соединений с другими активными агентами, полезными в лечении бактериальной инфекции.

Предшествующий уровень техники

Резистентность патогенных бактерий к антибиотикам представляет собой серьезную угрозу здоровью населения во всем мире. Особую озабоченность вызывает резистентность бактерий к β -лактамным антибиотикам, обусловленная гидролизом β -лактамных антибиотиков ферментами β -лактамазами. Эти ферменты катализируют гидролитическое расщепление β -лактамного кольца, делая β -лактамный антибиотик неактивным. Бета-лактамазы принадлежат к двум различающимся по структуре и механизму действия семействам ферментов: сериновым β -лактамазам (SBL (от англ. serine β -lactamases); классов А, С и D), в случае которых используется остаток серина в активном центре для расщепления β -лактама по механизму ковалентного катализа, и металло- β -лактамазам (MBL (от англ. metallo β -lactamases); класса В), в случае которых для прямого гидролиза β -лактама используется механизм катализа ионами металлов без образования ковалентного промежуточного соединения.

Чтобы противостоять угрозе возникновения резистентности, в 1981 году был введен природный продукт из *Streptomyces clavuligerus* клавулановая кислота (ингибитор SBL: см. схему 1 в приведенном ниже разделе "Общая методология синтеза"), как часть совместной комбинации с β -лактамным антибиотиком амоксициллином (под названием аугментин) (см. De Koning, G.A. et al., 1981, J. Antimicrobial Chemotherapy, 8, 81-82). В последнее время интерес в области открытия ингибиторов β -лактамаз возобновился с тем, чтобы противостоять угрозе со стороны новых β -лактамаз, которые не ингибируются клавулановой кислотой, таких как β -лактамазы расширенного спектра (ESBL, от англ. extended spectrum β -lactamases) и карбапенемазы. Это привело к разработке новых классов синтетических ингибиторов, таких как диазабициклооктаноны (DBO, от англ. diazabicyclooctanones), примером которых является авибактам, находящий клиническое применение в комбинации с цефтазидимом (Mawal, Y. et al., 2015, Expert. Rev. Clin. Pharmacol., 8 (6), 691-707).

Карбапенемы, такие как меропенем и имипенем, в широком смысле рассматриваются как лекарственные средства, предпочтительные для лечения тяжелых инфекций, вызываемых ESBL-продуцирующими энтеробактериями и *Acinetobacter baumannii*. Хотя авибактам является хорошим действующим в наномолярных концентрациях ингибитором многих клинически-релевантных SBL, которые катализируют гидролиз карбапенемов, он не эффективен в отношении

(1) вариантов ОХА-семейства (от англ. oxacillin - оксациллин), которые являются самыми распространенными карбапенемазами в Европе и на Ближнем Востоке; и особенно в отношении

(2) ОХА-продуцирующих штаммов *Acinetobacter baumannii* (объявленных Всемирной организацией здравоохранения основным приоритетным патогеном) (Canton R. et al., European Network on Carbapenemases, (2012), Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe., Clin. Microbiol. Infect., 18: 413-431; и Nordmann P. et al., 2011, Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, Emerg. Infect. Dis., 17: 1791-1798).

Таким образом, существует потребность в разработке новых ингибиторов SBL, в частности ингибиторов, способных ингибировать β -лактамазы ОХА-семейства. Также существует потребность в разработке широкого спектра ингибиторов, способных ингибировать ряд SBL, включая β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы. Кроме того, существует потребность в разработке ингибиторов, способных ингибировать SBL, продуцируемые *Acinetobacter baumannii*. Настоящее изобретение направлено на решение некоторых или всех этих проблем.

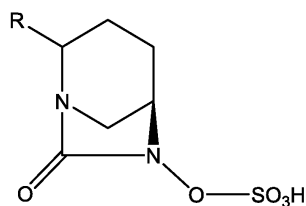
Краткое описание сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданным образом обнаружили, что новые аналоги среди DBO обладают неожиданной активностью в отношении ферментов SBL, в том числе ОХА-вариантов. В связи с этим ожидается, что эти соединения найдут применение в качестве добавок к карбапенемам в лечении инфекционного заболевания.

Соответственно, согласно данному изобретению предложено соединение, которое описано в аспекте [1]. Данные соединения полезны при лечении бактериальной инфекции, в частности они полезны для устранения или снижения обусловленной SBL резистентности бактерий к антибиотикам. Таким образом, они полезны в лечении инфекции, вызываемой SBL-продуцирующими бактериями, например, в комбинации с антибиотиками. Таким образом, лечение или предупреждение бактериальных инфекций обычно осуществляют путем введения соединения по изобретению в комбинации с антибиотиком. Соединения также полезны в комбинации с ингибиторами металло- β -лактамаз (MBL), в частности, когда бактериальная инфекция вызывается как SBL-, так и MBL-продуцирующими бактериями.

Согласно настоящему изобретению предложено следующее.

1. Соединение, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (I)

где

R выбран из галогена, C_{1-4} алкила и $L-X-R^1$, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ;

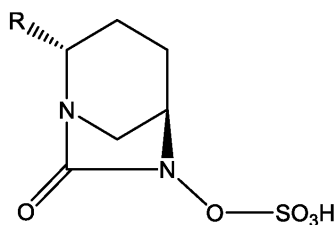
R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями R^2 ;

каждый R^2 независимо представляет собой тиазол;

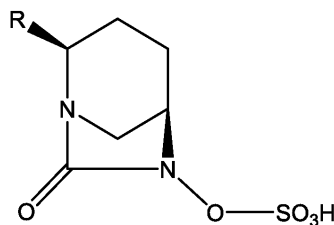
L представляет собой связь или представляет собой C_{1-2} алкиленовую группу, которая не замещена или замещена по меньшей мере одним атомом галогена; и

X представляет собой O или $S(O)_z$, где z равно 0.

2. Соединение как оно определено выше, где указанное соединение представляет собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, либо диазабициклооктанон формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль



Формула (II)



Формула (III)

где R представляет собой галоген.

3. Соединение как оно определено выше, где R представляет собой атом фтора или хлора.

4. Соединение как оно определено выше, выбранное из

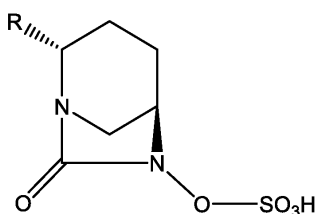
(2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

(2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

(2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

и их фармацевтически приемлемых солей.

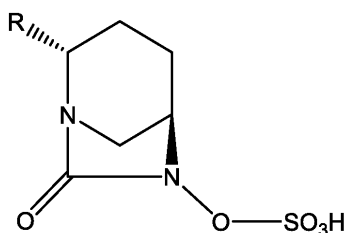
5. Соединение как оно определено выше, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (II)

где R является таким, как определено выше, в п.1.

6. Соединение как оно определено выше, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (II)

где

R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним

атомом галогена и, возможно, дополнительно замещена одним или двумя заместителями R²; каждый R² независимо представляет собой тиазол.

7. Соединение, как оно определено выше, где

1) R представляет собой C₁₋₄алкил, при этом C₁₋₄алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещена одним заместителем R²; или

2) R¹ представляет собой C₁₋₂алкил, при этом C₁₋₂алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора; или

3) указанное соединение является таким, как определено в п.5, и R представляет собой L-X-R¹, где L представляет собой связь или представляет собой незамещенную C₁алкиленовую группу; X представляет собой O или S; и

R¹ представляет собой C₁алкильную группу, замещенную 1, 2 или 3 галогеновыми группами; или

4) R выбран из -CH₂-O-CF₃ и -S-CF₃; или

5) R выбран из CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂-тиазолил и CH₂CF₃, предпочтительно из CF₃, CHF₂ и CHCl.

8. В частности, соединение по изобретению представляет собой (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил гидросульфат или его фармацевтически приемлемую соль.

9. В частности, соединение по изобретению представляет собой (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил сульфат натрия.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому изобретению фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

11. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать β-лактамы антибиотик.

12. Фармацевтическая композиция как описано выше, в которой β-лактамы антибиотик, в частности, представляет собой меропенем.

13. Комбинация соединения изобретению и β-лактамы антибиотика для лечения или предотвращения бактериальной инфекции.

14. Комбинация по изобретению, где β-лактамы антибиотик представляет собой меропенем.

15. Применение соединения, композиции или комбинации, описанных выше, для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.

16. Применение, как описано выше, где грамотрицательные бактерии выбраны из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл.

17. Применение, как описано выше, где бактерии, выбранные из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл, выбраны из *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter baumannii*.

18. Применение соединения, композиции или комбинации, описанных выше, для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

19. Применение как описано выше, включающее применение соединения по изобретению для лечения или предупреждения бактериальной инфекции путем совместного введения с β-лактамы антибиотиком.

20. Применение, как описано выше, где β-лактамы антибиотик представляет собой меропенем.

21. Применение, как описано выше, где бактериальная инфекция вызывается бактериями, выбранными из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл.

22. Применение как описано выше, где бактерии, выбранные из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл, выбраны из *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter baumannii*.

23. Применение, как описано выше, где бактериальная инфекция вызывается резистентными к карбапенемам энтеробактериями.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показаны данные по MIC (от англ. minimal inhibiting concentration - минимальная ингибирующая концентрация) (описанные в разделе примеры), демонстрирующие активность различных ингибиторов в отношении двух панелей (фиг. 1A и B) клинических штаммов ОХА-положительных энтеробактерий, резистентных к бета-лактамы антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим. Данные показаны для

(1) меропенема в качестве монотерапии ("MEM", от англ. meropenem);

(2) клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима ("CEF(cefepime)/VNRX");

(3) клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазидима ("CAZ/AVI", от англ. ceftazidime/avibactam); и

(4) соединения примера 10 и антибиотика меропенема ("MEM + соединение примера 10").

На фиг. 2 показаны данные по MIC (описанные в разделе примеры), демонстрирующие активность различных ингибиторов в отношении панели клинических штаммов положительных по карбапенемазе из *Klebsiella pneumoniae* (KPC, от англ. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) энтеробактерий, резистентных

к бета-лактамам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим. Данные показаны для

- (1) меропенема в качестве монотерапии ("MEM");
- (2) клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима ("CEF/VNRX");
- (3) клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида ("CAZ/AVI"); и
- (4) соединения примера 10 и антибиотика меропенема ("MEM + соединение примера 10").

На фиг. 3 показаны данные по MIC (описанные в разделе примеры), демонстрирующие активность различных ингибиторов в отношении *Acinetobacter baumannii*. Данные показаны для

- (1) меропенема в качестве монотерапии ("MEM");
- (2) клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима ("CEF/VNRX");
- (3) клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида ("CAZ/AVI"); и
- (4) соединения примера 10 и антибиотика меропенема ("MEM + соединение примера 10").

На фиг. 4 показаны скатерограммы, демонстрирующие бактериальную нагрузку (число колониеобразующих единиц (КОЕ)/г) в ткани бедра мыши после инфицирования:

- (A) KPC-положительным штаммом *K. pneumoniae* NR-48977;
- (B) OXA-положительным штаммом *K. pneumoniae* AC00783; или
- (C) OXA-положительным штаммом *A. baumannii* AC00445,

в каждом случае через 9 ч; и

обработку меропенемом в качестве монотерапии или в комбинации с соединением примера 10, как указано по оси X.

Среднее геометрическое значение для бактериальной нагрузки для каждого способа обработки указано горизонтальной полосой, а уменьшение бактериальной нагрузки в ткани бедра (в $\log_{10}$) в сравнении с меропенемом в качестве монотерапии указано в скобках. Статистическую значимость определяют в сравнении меропенемом в качестве монотерапии (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Подробное описание изобретения

Определения

Как использовано в данном описании, C_1 - C_6 алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. C_1 - C_4 алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. C_1 - C_4 алкильная группа часто представляет собой C_1 - C_3 алкильную группу или C_2 - C_4 алкильную группу. Примеры C_1 - C_4 алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, вторбутил- и трет-бутил. C_1 - C_2 алкильная группа представляет собой метил или этил, обычно метил. Во избежание неясности, если присутствуют две алкильные группы, то данные алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Как использовано в данном описании, C_1 - C_2 алкиленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C_1 - C_2 алкана. Эти два атома водорода могут быть удалены у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода. C_1 - C_2 алкиленовая группа представляет собой метилен или этилен, обычно метилен.

Как использовано в данном описании, C_1 - C_4 алкокси представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу, которая определена выше, присоединенную к атому кислорода.

Как использовано в данном описании, C_2 - C_4 алкенильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более чем одну, например одну или две, обычно одну, двойную связь. Обычно C_2 - C_4 алкенильная группа представляет собой C_2 - C_3 алкенильную группу. Примеры C_2 - C_4 алкенильных групп включают этенил, пропенил и бутенил. C_2 - C_4 алкениленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C_2 - C_4 алкена. Обычно C_2 - C_4 алкениленовой группой является C_2 - C_3 алкениленовая группа, например, этенилен, пропенилен или бутенилен.

Как использовано в данном описании, C_2 - C_4 алкинильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более чем одну, например, одну или две, обычно одну тройную связь. Обычно C_2 - C_4 алкинильная группа представляет собой C_2 - C_3 алкинильную группу, например, этинил, пропинил или бутинил.

C_2 - C_4 алкиниленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную бидентатную группировку, полученную в результате удаления двух атомов водорода из C_2 - C_4 алкина. Обычно C_2 - C_4 алкиниленовой группой является C_2 - C_3 алкиниленовая группа, например, этинилен, пропинилен или бутинилен.

Алкильная, алкиленовая, алкокси, алкенильная, алкинильная или алкиниленовая группа, как использовано в данном описании, может быть незамещенной или замещенной. Если не указано иное, замещенные алкильные, алкиленовые, алкокси, алкенильные, алкинильные или алкиниленовые группы обычно содержат один или более чем один, например, 1, 2, 3 или 4, как например один, два или три, например, два или три заместителя. Предпочтительными заместителями являются атомы галогена. Где указано, алкильная группа также может быть замещена одной группой или двумя группами R^2 , как определено в данном описании. Сами заместители у замещенной алкильной или алкоксигруппы

обычно не замещены, если не указано иное. Если присутствуют более одного заместителя, то они могут быть одинаковыми или разными.

Как использовано в данном описании, галоген обычно представляет собой хлор, фтор, бром или йод и предпочтительно представляет собой хлор, бром или фтор, особенно хлор или фтор, в самом особом случае, фтор. Если группа или группировка замещена одним или несколькими атомами галогена, то предпочтительно она несет один, два, три или четыре атома галогена, предпочтительно два или три атома галогена. Если группа или группировка замещена двумя или более атомами галогена, то атомы галогена могут быть одинаковыми или разными. Обычно, атомы галогена являются одинаковыми.

Как использовано в данном описании, 6-10-членная арильная группа представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части. Примеры включают моноциклические группы, такие как фенил, и конденсированные бициклические группы, такие как нафтил и инденил. Предпочтительной группой является фенил (бензол).

Как использовано в данном описании, 5-10-членная гетероарильная группа представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую ароматическую группу, содержащую от 5 до 10 атомов в кольцевой части, включая по меньшей мере один гетероатом, например, 1, 2 или 3 гетероатома, обычно выбранных из O, S и N; и обычно представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу, которая является замещенной или незамещенной моноциклической ароматической группой, содержащей 5 или 6 атомов в кольцевой части, включая по меньшей мере один гетероатом, например, 1, 2 или 3 гетероатома, обычно выбранных из O, S и N. Примеры 5- и 6-членных гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин.

Как использовано в данном описании, 3-10-членная гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов, выбранных из C, O, N и S, в кольце, включая по меньшей мере один гетероатом и обычно один или два гетероатома; и обычно представляет собой 3-8-членную гетероциклическую группу, обычно 4-6-членную гетероциклическую группу, которая является циклической группой, содержащей от 4 до 6 атомов, выбранных из C, O, N и S, в кольце, включая по меньшей мере один гетероатом и обычно один или два гетероатома. Обычно, гетероатом или гетероатомы выбран(ы) из O, N и S. Гетероциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной. 4-6-Членная частично ненасыщенная гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую от 4 до 6 атомов, выбранных из C, O, N и S, в кольце и содержащую 1 или 2, например, 1 двойную связь.

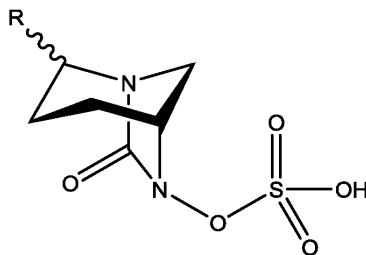
3-10-членная карбоциклическая группа представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной, но обычно является насыщенной. 3-10-членная частично ненасыщенная карбоциклическая группа представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 10 атомов углерода и содержащий 1 или 2, например, 1 двойную связь. 3-10-членная карбоциклическая группа обычно представляет собой 4-10-членную карбоциклическую группу, например, 3-8-членную карбоциклическую группу, такую как 3-6-, 4-6-членная или 5-6-членная карбоциклическая группа. Примеры 3-6-членных насыщенных карбоциклических групп включают циклопропильную, циклобутильную, цикlopентильную и циклогексильную группы.

Примеры 4-6-членных насыщенных гетероциклических групп включают оксетан, азетидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, пирролидин, имидазолидин и оксазолидин. Примеры 4-6-членных частично ненасыщенных гетероциклических групп включают тетрагидропиазин, тетрагидропиридин, дигидро-1,4-оксазин, тетрагидропиримидин, дигидро-1,3-оксазин, дигидропиррол, дигидроимидазол и дигидрооксазол.

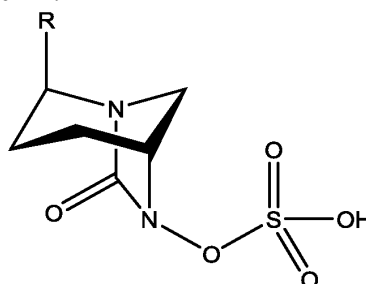
Арильная, гетероциклическая или гетероарильная группа может быть не замещена или замещена так, как описано в данной заявке. Например, арильная, гетероциклическая или гетероарильная группа может быть не замещена или замещена 1, 2 или 3, обычно 1 или 2 заместителями, как например, 1 заместителем. Подходящие заместители включают галоген, OH, C(O)C₁₋₄алкил, C(O)OH, C(O)OC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкил и C₁₋₄алкокси, при этом сами C₁₋₄алкильные и C₁₋₄алкоксигруппы и группировки не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена.

Как использовано в данном описании, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, такие как соляная, серная, фосфорная, пиррофосфорная, бромистоводородная или азотная кислота, так и органические кислоты, такие как щавелевая, лимонная, фумаровая, малеиновая, яблочная, аскорбиновая, янтарная, винная, бензойная, уксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая или пара-толуолсульфоновая кислота. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия) и щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, такие как алкиламины, аралкиламины и гетероциклические амины. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, образованные с участием группы SO₃H с фармацевтически приемлемыми основаниями, в частности, соли четвертичного аммония, например, соли тетрабутиламмония, или соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия, наиболее предпочтительно, соли натрия.

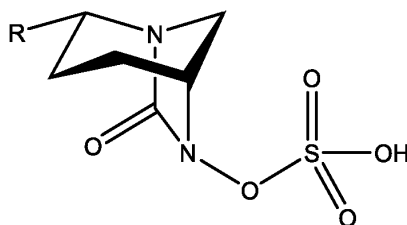
В формуле (I) бициклическое кольцо принимает изображенную стереохимическую конфигурацию. Так, если бициклическое кольцо изображено в форме "кресла" (как показано ниже), то группа R находится в аксиальном "верхнем" положении или в экваториальном "нижнем" положении, в то время как второе кольцо, несущее заместитель OSO_3H , находится в аксиальном "нижнем" положении.



В формуле (II) бициклическое кольцо принимает изображенную стереохимическую конфигурацию. Так, если бициклическое кольцо изображено в форме "кресла" (как показано ниже), то группа R находится в аксиальном "верхнем" положении, в то время как второе кольцо, несущее заместитель OSO_3H , находится в аксиальном "нижнем" положении.



В формуле (III) бициклическое кольцо принимает изображенную стереохимическую конфигурацию. Так, если бициклическое кольцо изображено в форме "кресла" (как показано ниже), то группа R находится в экваториальном "нижнем" положении, в то время как второе кольцо, несущее заместитель OSO_3H , находится в аксиальном "нижнем" положении.



Обычно соединение или композиция, описанное(ая) в данной заявке, содержит по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 60, 75, 90 или 95% соединения формулы (I), имеющего стереохимическую конфигурацию у бициклического кольца (т.е. относительно двух хиральных центров в бициклическом кольце), которая изображена выше. Предпочтительно данное соединение является по существу диастереомерно чистым относительно двух хиральных центров, изображенных выше.

Обычно, если соединение или композиция, описанное (описанная) в данной заявке, содержит соединение формулы (II), то по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 60, 75, 90 или 95% указанного соединения имеет стереохимическую конфигурацию у бициклического кольца (т.е. относительно двух хиральных центров в бициклическом кольце), которая изображена выше. Предпочтительно данное соединение является по существу диастереомерно чистым относительно двух хиральных центров, изображенных выше.

Обычно, если соединение или композиция, описанное (описанная) в данной заявке, содержит соединение формулы (III), то по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 60, 75, 90% или 95% указанного соединения имеет стереохимическую конфигурацию у бициклического кольца (т.е. относительно двух хиральных центров в бициклическом кольце), которая изображена выше. Предпочтительно, данное соединение является по существу диастереомерно чистым относительно двух хиральных центров, изображенных выше.

В формуле (I), (II) или (III) один или более чем один дополнительный хиральный центр могут быть представлены в группе R. Относительно этих хиральных центров стереохимическая конфигурация приводится без ограничений, и такие соединения могут быть использованы в диастереоизомерно чистой форме или в форме смеси изомеров. Обычно, соединение или композиция, описанное(ая) в данной заявке, содержит по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 60, 75, 90 или 95% соединения, соответствующего формуле (I), (II) или (III), которое является диастереоизомерно чистым относительно хирального центра в группе R. Обычно соединение или композиция по изобретению содержит по мень-

шей мере 60% по массе, как например, по меньшей мере 75, 90 или 95% индивидуального диастереомера. Предпочтительно, данное соединение является по существу оптически чистым.

Обычно соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II).

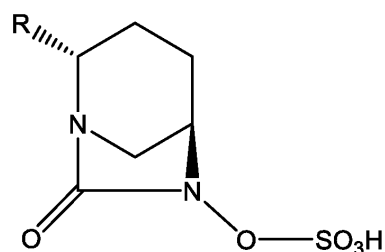
Кроме того, во избежание неясности, соединения по изобретению могут быть использованы в любой таутомерной форме.

Как использовано в данном описании, "устранение или снижение резистентности" к антибиотикам или "устранение или снижение резистентности" у бактерий, означает, что наблюдается предотвращение или подавление проявления механизма бактериальной резистентности, например, расщепление антибиотика под действием SBL. Таким образом, наблюдается устранение или снижение эффектов бактериальной резистентности (т.е. неэффективность антибиотиков). Другими словами, соединения по изобретению полезны для ингибирования или предотвращения гидролиза β -лактамного кольца, т.е. для ингибирования или предотвращения гидролиза антибиотика. Таким образом, они улучшают эффективность антибиотиков в случае использования для лечения инфекции, вызываемой SBL-продуцирующими бактериями.

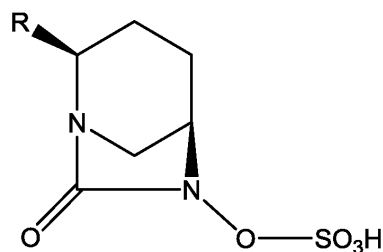
Соединения по изобретению

В некоторых предпочтительных соединениях формулы (I) R представляет собой галоген. Предпочтительно, если R представляет собой галоген, то R представляет собой атом фтора или хлора. Наиболее предпочтительно, если R представляет собой галоген, то R представляет собой атом фтора.

Если R представляет собой галоген, то соединением формулы (I) может быть соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль либо соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула (II)



Формула (III)

где R представляет собой галоген.

Предпочтительно, если R представляет собой галоген, то соединением формулы (I) может быть соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль.

Таким образом, предпочтительно, соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль либо соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, и R представляет собой атом фтора или хлора. Более предпочтительно, соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и R представляет собой атом фтора или хлора. Наиболее предпочтительно, соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и R представляет собой атом фтора.

Предпочтительно, в данном изобретении соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В случае других предпочтительных соединений, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль; где

R выбран из $C(O)R^1$, C_{1-4} алкила и $L-X-R^1$, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями R^2 ;

каждый R^2 независимо выбран из OH; C_{1-4} алкокси, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; 6-10-членного арила; 5-6-членного гетероарила; и 4-6-членного гетероциклила;

при этом арильные, гетероарильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ и C_{1-4} алкильных и C_{1-4} алкоксигрупп, которые сами не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена;

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена;

L представляет собой связь или представляет собой C_{1-2} алкиленовую группу, которая не замещена или замещена по меньшей мере одним атомом галогена; и

X представляет собой O или $S(O)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

Если R представляет собой $L-X-R^1$, то L предпочтительно представляет собой связь или незамещенную C_{1-2} алкиленовую группу. Более предпочтительно, L представляет собой связь или представляет

собой незамещенную C_1 алкиленовую (метиленовую) группу. X выбран из O и $S(O)_z$, где z равно 0, 1 или 2; т.е. X выбран из O, S, $S(O)$ и $S(O)_2$. Предпочтительно X выбран из O и S.

Предпочтительные группы $L-X-R^1$ включают $-CH_2-O-R^1$, $-S-R^1$ и $-SO_2-R^1$, где R^1 является таким, как определено в данном описании. Более предпочтительные группы $L-X-R^1$ включают $-CH_2-O-R^1$ и $-S-R^1$, где R^1 является таким, как определено в данном описании. Например, в таких группах R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - или C_2 алкильную группу, предпочтительно C_1 алкильную группу. Группа R^1 предпочтительно замещена 1, 2 или 3 галогеновыми группами, например тремя галогеновыми группами; например, группа R^1 предпочтительно представляет собой CF_3 . Таким образом, наиболее предпочтительные группы $L-C-R^1$ включают группы $-L-X-CF_3$, такие как $-CH_2-O-CF_3$ и $-S-CF_3$.

В случае других предпочтительных соединений, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль; где

R выбран из $C(O)R^1$ и C_{1-4} алкила, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями R^2 ;

каждый R^2 независимо выбран из OH; C_{1-4} алкокси, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; 6-10-членного арила; 5-6-членного гетероарила; и 4-6-членного гетероциклила; при этом арильные, гетероарильные и гетероциклические группы не замещены или замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ и C_{1-4} алкильных и C_{1-4} алкоксигрупп, которые сами не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена;

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена.

Предпочтительно R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа R является такой, как определено в данном описании.

Обычно в таких соединениях R выбран из $C(O)R^1$ и C_{1-4} алкила, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 . Предпочтительно, R выбран из $C(O)R^1$ и C_{1-2} алкила, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 .

Согласно одному из предпочтительных аспектов изобретения соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним или двумя заместителями, например, одним заместителем R^2 . Предпочтительно, алкильная группа замещена по меньшей мере двумя, например, двумя или тремя, атомами галогена. Атомы галогена предпочтительно выбраны из атомов фтора и хлора. Предпочтительно, R представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 . Более предпочтительно, R представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора. Наиболее предпочтительно R представляет собой метильную группу, которая замещена двумя или тремя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора, например, представляет собой CF_3 , CCl_3 , CHF_2 и $CHCl_2$.

Если R представляет собой $C(O)R^1$, то обычно R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещен одним заместителем, выбранным из OH и C_{1-4} алкокси, который сам не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена (например, атомами фтора или хлора). Предпочтительно, R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним, более предпочтительно по меньшей мере двумя (например, двумя или тремя) атомами галогена. Атомы галогена предпочтительно выбраны из атомов фтора и хлора. Более предпочтительно R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора. Наиболее предпочтительно R^1 представляет собой метильную группу, которая замещена двумя или тремя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора, например представляет собой CF_3 .

Если R^2 представляет собой 6-10-членный арил, то обычно им является фенил. Если R^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, то обычно им является 5-членный гетероарил, выбранный из тиазолила, пирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила и оксазолила, предпочтительно тиазолила. Если R^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, то обычно им является 4- или 5-членная гетероциклическая группа, выбранная из оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила и тетрагидро-тиофенила. Предпочтительно, это 4-членная гетероциклическая группа, выбранная из оксетанила и азетидинила, наиболее предпочтительно оксетанила.

Если R^2 представляет собой арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, то она не замещена или замещена одним, двумя или тремя (например, одним или двумя) заместителями, выбран-

ными из галогена, OH , C(O)R^3 , C(O)OH , C(O)OR^3 и C_{1-4} алкильных и C_{1-2} алкоксигрупп, которые сами не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена. Предпочтительными заместителями являются галоген; OH ; и C_{1-2} алкильные и C_{1-2} алкоксигруппы, которые сами не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена. Более предпочтительными заместителями являются галоген, OH , Me и OMe . Наиболее предпочтительно, если R^2 представляет собой арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, то он является незамещенным.

Обычно каждый R^2 независимо выбран из OH ; C_{1-2} алкокси, который сам не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; C(O)OR^3 , где R^3 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил; и незамещенного 5-6-членного гетероарила. Предпочтительно, каждый R^2 независимо выбран из OH ; OMe ; C(O)OMe ; и незамещенного тиазолила.

Обычно R^3 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил, предпочтительно метил.

В случае некоторых предпочтительных соединений по изобретению соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и

R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и возможно дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ; причем предпочтительно R представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 ;

каждый R^2 независимо выбран из OH ; C_{1-4} алкокси, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; C(O)R^3 ; C(O)OH ; C(O)OR^3 ; 6-10-членного арила; 5-6-членного гетероарила; и 4-6-членного гетероциклила; при этом арильные, гетероарильные и гетероциклические группы не замещены или замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, OH , C(O)R^3 , C(O)OH , C(O)OR^3 и C_{1-4} алкильных и C_{1-4} алкоксигрупп, которые сами не замещены или замещены одним или несколькими атомами галогена; при этом предпочтительно каждый R^2 выбран из OH ; C_{1-2} алкокси, который сам не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; C(O)OR^3 и незамещенного 5-6-членного гетероарила; и

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; предпочтительно R^3 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил.

Другими предпочтительными соединениями по изобретению являются таковые, где соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и где

R выбран из C(O)R^1 и C_{1-4} алкила, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 ;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещен одним заместителем, выбранным из OH и C_{1-4} алкокси, который сам не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена (например, атомом фтора или хлора); и

R^2 выбран из OH ; C_{1-2} алкокси, который сам не замещен или замещен одним или несколькими атомами галогена; C(O)OR^3 , где R^3 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил; и незамещенного 5-6-членного гетероарила.

Более предпочтительными соединениями по изобретению являются таковые, где соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и где

R выбран из C(O)R^1 и C_{1-4} алкила, в частности, C_{1-2} алкила, при этом алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 ;

R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора; и

R^2 выбран из OH ; OMe ; C(O)OMe ; и незамещенного тиазолила.

Еще более предпочтительными соединениями по изобретению являются таковые, где соединение представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и где R представляет собой COCF_3 или C_{1-2} алкил, причем C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена (например, атомом фтора или хлора) и возможно дополнительно замещена одним заместителем R^2 , при этом R^2 выбран из OH ; OMe ; C(O)OMe ; и незамещенного тиазолила. Более предпочтительно, R представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атома фтора или хлора. Наиболее предпочтительно R представляет собой метильную группу, которая замещена двумя или тремя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора, например, представляет собой CF_3 , CCl_3 , CHF_2 и CHCl_2 .

Предпочтительные примеры групп R включают CF_3 , CHF_2 , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2F , CF_2CH_3 , $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, COCF_3 , CF_2 -тиазолил, $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH(OH)CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2 -оксетанил, в особенности, CF_3 , CHF_2 и CHCl_2 .

Предпочтительные соединения по изобретению включают

(2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(трихлорметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(фторметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(трихлорметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(1,1-дифторэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 метил-3,3-дифтор-3-((2S,5R)-7-оксо-6-(сульфоокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропаноат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-[дифтор(оксетан-3-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-(хлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2R,5R)-7-оксо-2-[(трифторметил)сульфанил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-7-оксо-2-[(трифторметокси)метил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;
 (2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-6-ил-гидросульфат;
 и
 (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями этих соединений являются соли с участием группы SO_3H , в частности, соли четвертичного аммония, например, соли тетрабутиламмония, и соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия. Наиболее предпочтительными являются соли натрия, которые приведены ниже:

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(трихлорметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(фторметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(трихлорметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(1,1-дифторэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

метил-(2S,5R)-3,3-дифтор-3-(7-оксо-6-[[содиоокси)сульфонил]окси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропаноат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторацетил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-[дифтор(оксетан-3-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(хлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2R,5R)-7-оксо-2-[(трифторметил)сульфанил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-[(трифторметокси)метил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

и

натрия (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат.

Более предпочтительные соединения представляют собой

(2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-(фторметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-(1,1-дифторэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-(хлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2R,5R)-7-оксо-2-[(трифторметил)сульфанил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-7-оксо-2-[(трифторметокси)метил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-6-ил-гидросульфат;

и

(2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями этих соединений являются соли с участием группы SO_3H , в частности, соли четвертичного аммония, например, соли тетрабутиламмония, и соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия. Наиболее предпочтительными являются соли натрия, которые приведены ниже:

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(фторметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(1,1-дифторэтил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-[дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-(хлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2R,5R)-7-оксо-2-[(трифторметил)сульфанил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-[(трифторметокси)метил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

и

натрия (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат.

Наиболее предпочтительные соединения, в которых R не является галогеном, представляют собой (2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-

гидросульфат;

(2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-

гидросульфат; и

(2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-

гидросульфат;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями этих соединений являются соли с участием группы SO_3H , в частности, соли четвертичного аммония, например, соли тетрабутиламмония, и соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия. Наиболее предпочтительными являются соли натрия, которые приведены ниже:

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2S,5R)-7-оксо-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат; и

натрия (2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат.

Наиболее предпочтительными соединениями, в которых R представляет собой галоген, являются:

(2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

(2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфат;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями этих соединений являются соли с участием группы SO_3H , в частности, соли четвертичного аммония, например, соли тетрабутиламмония, и соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия. Наиболее предпочтительными являются

соли натрия, которые приведены ниже:

натрия (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

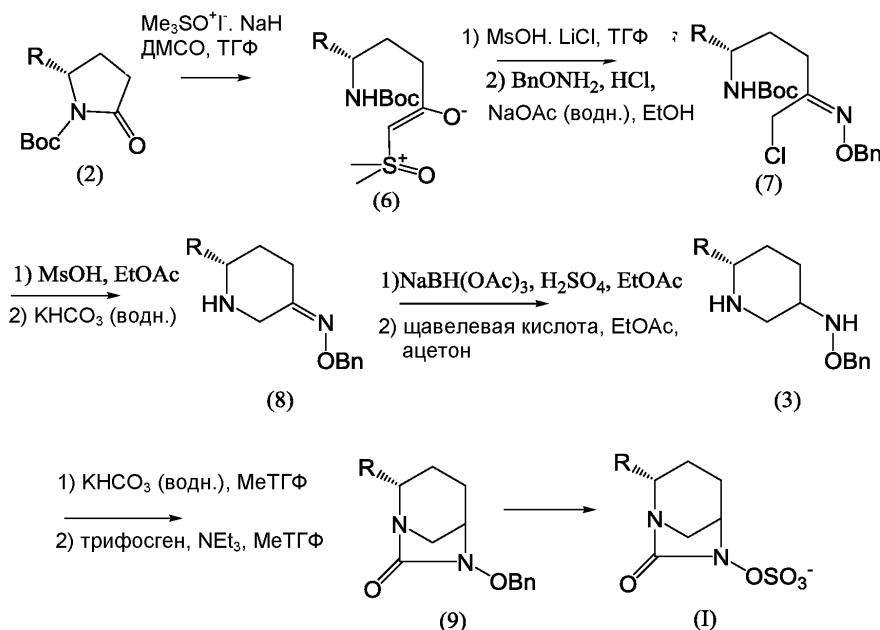
натрия (2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат;

натрия (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат.

Синтез

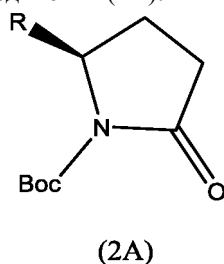
Соединения по изобретению (в особенности соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), в которых R не является галогеном) могут быть синтезированы согласно следующей схеме А.

Схема А



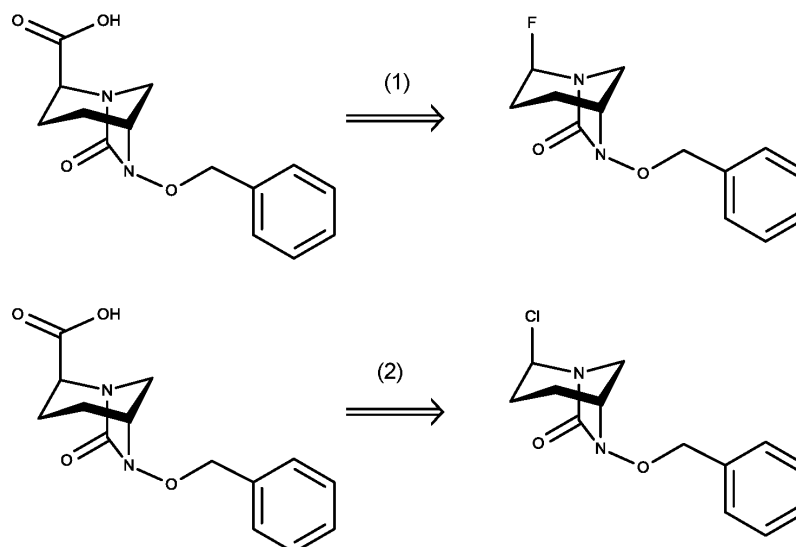
ВОС-пирролидинон (Вос означает трет-бутоксикарбонил) (2) может быть приведен во взаимодействие с реагентом, илидом сульфоксония, с получением *in situ* нового илида с открытым циклом (6). После протонирования образуется разновидность положительно заряженного сульфоксония, который подвергается нуклеофильной атаке со стороны хлорид-аниона, что приводит к утрате ДМСО (диметилсульфоксид) и образованию хлорметилкетона, который вступает в реакцию конденсирования с О-бензил-гидроксиламином с получением оксима (7). Нет необходимости в его выделении, но его можно обработать кислотой для удаления защитной группы ВОС, и при подщелачивании происходит спонтанная циклизация с формальной потерей HCl с образованием расширенного кольца (8). И опять нет необходимости в выделении, однако стереоселективное восстановление двойной связи в оксиме с последующим образованием соли с щавелевой кислотой облегчает выделение пиперидина (3). В результате циклизации с использованием трифосгена в качестве источника фосгена образуется бициклическая мочевина (9), затем после дебензилирования и сульфонирования получается соединение формулы (I). При необходимости группа R может быть защищена с использованием подходящих методов введения защиты. Дополнительные подробности, касающиеся путей синтеза, и альтернативные схемы синтеза для получения соединений по изобретению изложены ниже в разделе "Общая методология синтеза".

На схеме А показаны пути синтеза соединений по изобретению формулы (II). Соединения по изобретению формулы (III) могут быть получены с использованием аналогичных химических превращений, но исходя из диастереоизомера (2), т.е. соединения (2А):



Соединения формулы (II) и формулы (III), в которых R представляет собой галоген, могут быть синтезированы из предшественника, карбоновой кислоты, в соответствии с приведенной далее схемой В (показанной для соединений формулы (II)).

Схема В



(1) AgF, Selectfluor

(2) Pb(OAc)₄, LiCl

Исходное вещество на схеме В соответствует соединению (9) на схеме А и может быть синтезировано в соответствии со схемой А исходя из карбоксил-функционализированного соединения (2). Галогенсодержащие соединения, показанные на схеме В, могут быть переведены из формы -OBn в форму -OSO₃⁻ посредством дебензилирования и сульфирования, как описано выше и в разделе примеры. Соответствующие соединения формулы (III) могут быть получены исходя из стереоизомера исходного вещества.

Для получения галогенсодержащих соединений по изобретению авторы изобретения разработали химический путь, показанный на схеме В. Хотя способ превращения арилсодержащих или алкилсодержащих карбоновых кислот в соответствующие арил- или алкилгалогениды посредством декарбоксилирования известен уже в течение многих лет (например, см. Hunsdiecker и Hunsdiecker (1942, Chem. Ber., 75, 291)), только в последние годы была разработана оригинальная концепция взаимодействия карбоновой кислоты с солью серебра и бромом. Например, Li и др. (2012, JACS, 134, 10401) сообщили об очень мягких условиях для превращения алкилсодержащих кислот в алкилфториды с использованием в качестве катализаторов нитрата серебра и SelectfluorTM. Работа Li включает в себя один пример применения очень редкой функциональной группы F-CH₂-N-CO, но это особая ситуация, когда имеются две карбонильные группы на одном атоме азота, с эффективным удалением неподеленной пары азота за счет существенной делокализации в направлении атомов кислорода карбонильных групп. Имеется очень мало примеров этой функциональной группы только с одной карбонильной группой на атоме азота, и даже они ограничиваются реакционноспособными промежуточными соединениями для реакций типа гликозилирования, протекающих через образование иона иминия с последующим гашением иона иминия спиртом (2016, Organic Letters, 18, 9890). Авторы изобретения обнаружили, что склонность молекулы к фрагментации и разложению можно преодолеть, организовав функциональную группу таким образом, чтобы за счет стереохимического контроля могла быть преодолена естественная тенденция к реакционной способности. В случае, связанном со стабильностью соединений по изобретению, стабилизация может быть обеспечена посредством пути разложения путем прохождения частиц иминия через "мостиковую двойную связь". Невозможность образования мостиковой двойной связи была впервые обнаружена Bredt (1902, "Ueber isomere Dehydrocamphersauren, Lauronolsauren und Bihydro-lauro-Lactone", Ber. Deutsch. Chem. Ges., 35, 1286-1292), а позже обоснована с использованием теории молекулярных орбиталей, согласно которой для образования двойной связи требуется хорошее пространственное перекрытие β-орбиталей. Такая ситуация имеет место в случае галогенированных соединений по изобретению. Введение атома хлора как заместителя осуществляют аналогичным образом путем декарбоксилирующего галогенирования, используя стандартные условия реакции Коши с тетраацетатом свинца и хлоридом лития (J.K. Kochi, 1965, JACS, 87, 2500).

Композиции и комбинации

Соединения по изобретению могут быть представлены в фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Обычно композиция содержит до 85 мас.% включительно соединения по изобретению. В более типичном случае она содержит до 50 мас.% включительно соединения по изобретению. Предпочтительные фармацевтические композиции являются стерильными и апирогенными. Кроме того, если фармацевтические композиции, предложенные согласно данному изобретению, содержат соединение по изобретению, которое является оптически активными, то данное соединение по

изобретению обычно представляет себе по существу чистый оптический изомер.

Как разъяснено выше, соединения по изобретению полезны для лечения или предупреждения бактериальной инфекции. В частности, они являются ингибиторами ферментов SBL и ввиду этого полезны для устранения или снижения резистентности грамотрицательных бактерий к антибиотикам. Данные соединения можно использовать в качестве монотерапии или их можно использовать в режимах комбинированной терапии вместе с антибиотиками с целью усиления действия антибиотика. Соединения также можно использовать в комбинации с ингибиторами MBL, в частности, если бактерии, вызывающие данную инфекцию, резистентны к лечению антибиотиком в качестве монотерапии, и такая резистентность вызывается или подразумевается, что будет вызываться, по меньшей мере частично присутствием ферментов металло- β -лактамаз.

Таким образом, согласно настоящему изобретению также предложена комбинация

- (1) соединения по изобретению; и одного или более чем одного из
- (2) ингибитора металло- β -лактамазы (MBL); и
- (3) антибиотика.

При желании комбинации также могут содержать другие активные агенты.

В комбинациях по изобретению каждый из активных агентов может быть представлен в единой композиции, или на основе одного или более чем одного из них может быть приготовлена отдельная композиция. В случае приготовления отдельных композиций эти два или более чем два агента можно вводить одновременно или по отдельности. Активные агенты, на основе которых готовят отдельные композиции, могут быть представлены в форме набора, возможно вместе с инструкциями по их введению. Например, набор может включать в себя (1) композицию, содержащую соединение по изобретению; и что-либо одно или оба из (2) композиции, содержащей антибиотик, и (3) композиции, содержащей ингибитор MBL, возможно вместе с инструкциями к их применению. В случае приготовления совместной композиции эти два или более чем два активных агента могут быть представлены в виде фармацевтической композиции. Так, фармацевтическая композиция может содержать

- (1) соединение по изобретению, описанное в данной заявке;
- (2) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и возможно что-либо одно или оба из
- (3) антибиотика; и
- (4) ингибитора металло- β -лактамазы (MBL).

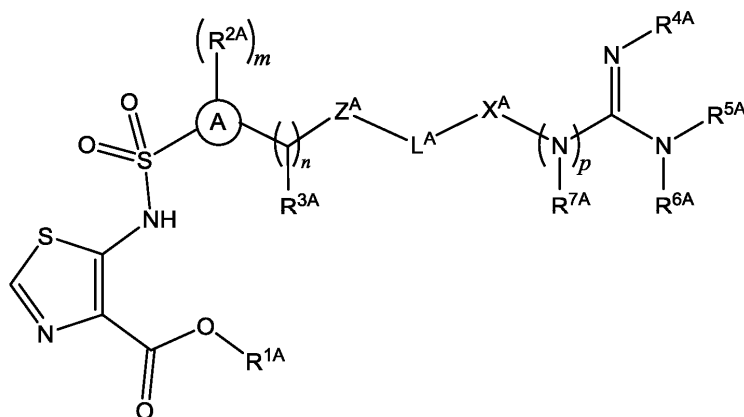
Таким образом, соединение по изобретению и антибиотик могут быть приготовлены в составе композиций вместе или по отдельности. Кроме того, соединение по изобретению и ингибитор MBL могут быть приготовлены в составе композиций вместе или по отдельности. Если присутствуют все три активных агента, то соединение по изобретению, ингибитор MBL и антибиотик могут быть представлены в единой композиции, или на их основе могут быть приготовлены отдельные композиции. Альтернативно, двое из этих компонентов могут быть представлены в единой композиции, а оставшийся компонент может быть представлен отдельно. Другими словами, композиция на основе соединения по изобретению может быть приготовлена вместе с ингибитором MBL и антибиотиком; или композиция на основе соединения по изобретению может быть приготовлена вместе с ингибитором MBL, в то время как антибиотик представлен отдельно; или композиция на основе соединения по изобретению может быть приготовлена вместе с антибиотиком, в то время как ингибитор MBL представлен отдельно; или композиция может быть приготовлена на основе ингибитора MBL вместе с антибиотиком, в то время как соединение по изобретению представлено отдельно; или на основе каждого из соединения по изобретению, ингибитора MBL и антибиотика могут быть приготовлены отдельные композиции.

Предпочтительно антибиотик, который вводят с соединением по изобретению или используют в комбинации либо композиции по изобретению, представляет собой β -лактамный антибиотик. Более предпочтительно, антибиотик представляет собой β -лактамный антибиотик, выбранный из карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов и пенициллинов; или антибиотик представляет собой азтреонам. Примеры антибиотиков группы карбапенемов включают бенапенем, имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем и биапенем. Примеры пенициллинов включают амоксициллин, ампициллин, тикарциллин, пиперациллин и флоксациллин. Примеры цефалоспоринов включают цефепим, цефазолин, цефтриаксон, цефтазидим и цефтобипрол. Примеры пенициллинов включают фаропенем. Другие антибиотики включают тобрамицин, неомицин, стрептомицин, гентамицин, тазобактам, рифампицин, цiproфлоксацин, амикацин, колистин, азтреонам и левофлоксацин. Предпочтительно β -лактамный антибиотик представляет собой азтреонам или антибиотик группы карбапенемов, более предпочтительно биапенем, имипенем или меропенем. Согласно одному из аспектов предпочтительным антибиотиком группы карбапенемов является биапенем. Согласно другому аспекту предпочтительным антибиотиком группы карбапенемов является меропенем. Согласно другому предпочтительному аспекту β -лактамный антибиотик представляет собой антибиотик группы карбапенемов, более предпочтительно имипенем или меропенем, наиболее предпочтительно меропенем.

Если в комбинациях или композициях по изобретению присутствует ингибитор MBL или его вводят вместе с соединением по изобретению, то данным ингибитором MBL предпочтительно является со-

единение, которое описано в WO 2014/198849, GB 2533136, PCT/EP 2018/069827 (что опубликовано как WO 2019/016393) или EP 18290056.3.

Предпочтительно ингибитором MBL является соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль,



ФОРМУЛА (A)

где R^{1A} выбран из H, R^{1b} и $-CH_2OC(O)R^{1b}$, где R^{1b} выбран из незамещенных C_1 - C_4 алкильной группы и фенила;

A представляет собой циклическую группу, выбранную из C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членной гетероарильной и 4-10-членной карбоциклической и гетероциклической групп;

каждый R^{2A} независимо выбран из

(1) галогена или R^8 ;

(2) групп C_{1-3} алкил, $O(C_{1-3}$ алкил), $S(C_{1-3}$ алкил), $SO(C_{1-3}$ алкил) или $SO_2(C_{1-3}$ алкил), каждая из которых возможно может быть замещена 1, 2 или 3 галогеновыми заместителями и/или одним заместителем R^8 ; и

(3) $NR^aC(O)R^c$ и $NR^aC(O)NR^bR^c$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода и незамещенного C_{1-2} алкила, и каждый R^c представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил; и

каждый R^8 независимо выбран из CN, OH, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^{10}C(NR^{11})R^{12}$, $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ и $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$; при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-2} алкил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

R^{3A} выбран из атома водорода и C_1 - C_3 алкильной группы, которая не замещена или замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$ и $-NR^{10}R^{11}$;

n равно 0 или 1;

Z^A представляет собой связь или выбран из

$-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-SC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}$, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$ и $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}$;

L^A представляет собой связь или выбран из C_{1-4} алкилена, C_{2-4} алкенилена, C_{2-4} алкинилена, C_{1-3} алкилен- $(C_{3-6}$ циклоалкилен)- C_{1-3} алкилена, C_{1-4} алкилен- $(C_{3-6}$ циклоалкилена) и $(C_{3-6}$ циклоалкилен)- C_{1-4} алкилена, при этом L не замещен или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$ и $-NR^{10}R^{11}$; или L представляет собой $-C(R^{10})=N-$;

X^A представляет собой связь или, если L не является связью или $-C(R^{10})=N-$, то X представляет собой связь или выбран из $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$ и $-C(NR^{10})-$;

p равно 0 или 1;

R^{4A} выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{4A} соединен с R^{5A} с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

R^{5A} выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{5A} соединен с R^{4A} с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в

кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{5A} соединен с R^6 с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

R^{6A} выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{6A} соединен с R^{5A} с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{6A} соединен с R^{7A} , если он присутствует, с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

R^{7A} , если он присутствует, выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

или R^{7A} соединен с R^{6A} с образованием, вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членной гетероциклической группы, содержащей по меньшей мере один насыщенный атом углерода в кольце, при этом указанная гетероциклическая группа не замещена или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из незамещенного C_1 - C_2 алкила, галогена, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ и $-CN$;

каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H или метил;

каждый R^{15} независимо представляет собой замещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный C_2 - C_4 алкил, при этом, если R^{15} представляет собой замещенную алкильную группу, то данная алкильная группа замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{10} и $-NR^{10}R^{11}$.

Более предпочтительно, ингибитор MBL представляет собой соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{1A} представляет собой H;

Ⓐ выбран из фенила, циклогексана, пиперидина, пиридазина, пиридина и тиазола;

m равно 1 или 2;

каждый R^{2A} независимо выбран из

галогена, CN, OH, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, при этом каждый из R^f и R^g

независимо представляет собой H или метил; и

групп C_{1-2} алкил, $O(C_{1-2}$ алкил), $S(C_{1-2}$ алкил), $SO(C_{1-2}$ алкил), каждая из которых возможно может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, CN, OH; n равно 0;

Z^A выбран из $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ и $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$; L^A представляет собой связь или выбран из C_{1-3} алкилена и C_{2-3} алкенилена;

X^A представляет собой связь;

p равно 0; или p равно 1, и R^{7A} представляет собой H;

R^{4A} представляет собой H;

R^{5A} выбран из H, $-CN$ и C_1 - C_2 алкила, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 галогеновыми заместителями и/или одним $-NR^{10}R^{11}$ заместителем H; и

R^{6A} представляет собой H.

Еще более предпочтительно, ингибитор MBL представляет собой соединение формулы (A), выбранное из

5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]метил]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(гуанидинометил)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтилсульфанилкарбониламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-2-[(2-амино-2-имино-этил)амино]-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-карбамоил-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-циано-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(2-гуанидиноэтоксикарбониламино)фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-гуанидинофенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-2-(2-карбамимидоилгидразино)-2-оксо-этил]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-хлор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-метокси-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(2-карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2E)-2-(карбамимидоилгидразино)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[6-[(2-гуанидиноацетил)амино]пиридазин-3-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(2-амино-2-имино-этил)карбамоиламино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокрбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(3-амино-3-имино-пропаноил)амино]-3,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[3-(диметиламино)-3-имино-пропаноил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидинооксиацетил)амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[3-имино-3-(метиламино)пропаноил]амино]фенил]-сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)пропаноиламино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-[(2-гуанидиноацетил)амино]тиазол-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-[(N-цианокарбамимидоил)амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[2-(морфолин-4-карбоксимидоиламино)ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(3-амино-3-имино-2-метил-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(карбамимидоилкарбамоиламино)-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(2R)-2-гуанидинопропаноил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(4-амино-4-имино-бутаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-иламино)ацетил]амино]-2,5-дифтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,5-дифтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[2-[(N-метилкарбамимидоил)амино]ацетил]амино]-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-[[2-(2-иминоимидазолидин-1-ил)ацетил]амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-[(карбамимидоил(метил)амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[[2-[[N-(2-аминоэтил)карбамимидоил]амино]ацетил]амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[5-фтор-6-[(2-гуанидиноацетил)амино]-3-пиридил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-фтор-4-(3-гуанидинопропаноиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-[(3-амино-3-имино-пропаноил)амино]-3-фтор-фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дифтор-4-(гуанидинокарбамоиламино)фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

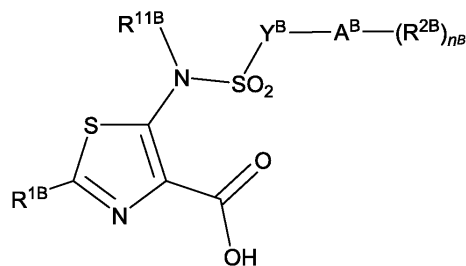
5-[[3-фтор-4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты; и

5-[[4-[(2-гуанидиноацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения формулы (А) и их фармацевтически приемлемые соли описаны в WO 2019/016393.

Альтернативно ингибитор MBL предпочтительно может представлять собой соединение формулы (В) или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (В)

где
 R^{1B} представляет собой атом водорода, галогена, CN, R^{12B} , OR^{12B} , SR^{12B} или $NR^{12B}R^{13B}$,
 где R^{12B} представляет собой C_{1-6} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^{aB} ; фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем R^{bB} ; или 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним заместителем R^{cB} ;
 каждый R^{aB} независимо представляет собой галоген, CN, OH или OC_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;
 каждый R^{bB} независимо представляет собой галоген, CN, OH или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;
 каждый R^{cB} независимо представляет собой галоген, CN, OH, оксо или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;
 R^{13B} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^a , который определен выше;
 Y^B представляет собой одинарную связь, $-C_{1-4}$ алкилен- или $-C_{2-4}$ алкенилен-, каждый из которых может быть замещен группой R^{17B} ; или
 $-C_{1-4}$ алкилен-O-; $-C_{1-4}$ алкилен- $N(R^{8B})$ -; $-N(R^{8B})$ -; $-C_{1-4}$ алкилен- $C(O)N(R^{8B})$ -; $-C_{1-4}$ алкилен- $N(R^{8B})C(O)$ - или $-N(R^{8B})C_{1-4}$ алкилен-; при этом
 R^{17B} представляет собой OR^{1B} , $NR^{1B}R^{mB}$, $NR^{1B}C(O)R^{mB}$, $C(O)NR^{1B}R^{mB}$, $C(O)OR^{mB}$;
 каждый R^{1B} и R^{mB} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил; и R^{8B} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил либо $-C(O)C_{1-6}$ алкил, каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним заместителем R^{dB} , и
 C_{1-4} алкиленовые цепи возможно могут быть замещены одним или более заместителями R^{eB} ;
 каждый R^{dB} и R^{eB} независимо представляет собой галоген, CN, OH или OC_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;
 A^B представляет собой циклическую группу, выбранную из 6-10-членной арильной, 5-10-членной гетероарильной или 3-10-членной карбоциклической либо гетероциклической группы;
 nB равно 0-4;
 каждый R^{2B} независимо выбран из R^{3B} ; или
 групп C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, $O(C_{1-4}$ алкил), $S(C_{1-4}$ алкил), $SO(C_{1-4}$ алкил) или $SO_2(C_{1-4}$ алкил), каждая из которых возможно может быть замещена одним или более чем одним заместителем R^{3B} ; или $C(O)OR^{6B}$; $C(O)R^{6B}$; OR^{5B} ; $NR^{4B}R^{5B}$; $NR^{4B}C(O)R^{6B}$; $NR^{4B}C(O)NR^{5B}R^{6B}$ или $SO_2NR^{21B}R^{22B}$;
 или, если группа A^B является насыщенной или частично насыщенной, то R^{2B} также может представлять собой оксо;
 каждый R^{3B} независимо представляет собой галоген, нитро, CN, OH; или $-C(O)OR^{14B}$, $-C(O)NR^{14B}R^{15B}$ или $-NR^{14B}R^{15B}$; или
 фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^{7B} ; или
 нафтил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^{7B} ; или
 5-10-членный гетероарил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^{7B} ;
 или
 3-8-членный карбоцикл, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем R^{7B} ;
 или
 3-8-членный гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из оксо и R^{7B} ;
 каждый из R^{14B} и R^{15B} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и OH;
 каждый R^{7B} независимо представляет собой галоген, CN, OH; или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH; или $NR^{jB}R^{kB}$, где каждый R^{jB} и R^{kB} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;
 каждый из R^{21B} и R^{22B} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил, или R^{21B} и R^{22B} вместе с

атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенный C_{1-4} алкилом или галогеном;

R^{4B} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил, возможно замещенный галогеном, CN, OH, $NR^{jB}R^{kB}$; или OC_{1-4} алкил, который возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH; при этом каждый R^{jB} и R^{kB} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{5B} представляет собой атом водорода, фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл; или

C_{1-6} алкил, возможно замещенный фенилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-8-членным карбоциклом или 3-8-членным гетероциклом;

причем фенильная и гетероарильная группы возможно замещены одним или более чем одним заместителем R^{fB} , а карбоциклическая и гетероциклическая группы возможно замещены одним или более чем одним заместителем R^{gB} , и при этом

каждый R^{fB} независимо представляет собой галоген, CN, OH или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;

каждый R^{gB} независимо представляет собой галоген, CN, OH, оксо или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;

R^{6B} представляет собой C_{1-6} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^{hB} , или фенил либо 5-6-членный гетероарил, каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним заместителем R^{iB} ;

каждый R^{hB} независимо представляет собой галоген, CN, OH, NH_2 , фенил, пиридил, COOH или OC_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH; каждый R^{iB} независимо представляет собой галоген, CN, OH, NH_2 или C_{1-4} алкил либо OC_{1-4} алкил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и OH;

R^{11B} представляет собой атом водорода, C_{1-4} алкил, возможно замещенный галогеном, или бензил, возможно замещенный галогеном.

Более предпочтительно, если ингибитор MBL представляет собой соединение формулы (B) или его фармацевтически приемлемую соль, то

R^{1B} представляет собой атом водорода;

Y^B представляет собой одинарную связь или $-C_{1-4}$ алкилен-;

A^B представляет собой циклическую группу, выбранную из фенила, пиридила, пирозолила, тиюфенила или бензотиофенила;

nB равно 0-3; каждый R^{2B} независимо выбран из

галогена или, если группа A является насыщенной или частично насыщенной, то оксо; или C_{1-4} алкила; или $NR^{4B}R^{5B}$, где

R^{4B} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил, а

R^{5B} представляет собой атом водорода; или

$NR^{4B}C(O)R^{6B}$, где R^{4B} представляет собой атом водорода или метил, а

R^{6B} представляет собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из OH, NH_2 и OC_{1-4} алкила; и

R^{11B} представляет собой атом водорода.

Если ингибитор MBL представляет собой соединение формулы (B), то ингибитор MBL предпочтительно выбран из

5-бензолсульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3,5-дихлорфенил]метил]сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2,4,6-триметилфенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(фенилметилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(3-метоксифенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2-фенилэтилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(4,5-дихлортиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2,5-дихлортиофен-3-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2-(трифторметил)фенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(4-(трифторметил)фенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2-хлор-5-(трифторметил)фенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(3,5-бис(трифторметил)фенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-([2-(трифторметил)фенил]метил)сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-метилфенил]метил]сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-((2-нитрофенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-бромфенил]метил]сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(5-хлортиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(5-фенилтиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(тиофен-3-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-(2,5-диметилтиофен-3-сульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-([1,1'-бифенил]-2-илсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((2-аминофенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((2-ацетидафенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((2-бензамидофенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 (Е)-5-((2-стирилфенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 (Е)-5-((2-(3-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-([1,1'-бифенил]-2-илметилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((2-(трифторметокси)фенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((3-(трифторметил)фенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((3-бромфенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((3-цианофенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-((2-хлорфенил)метилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-(4-нитрофенилсульфонамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-({5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-ил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-(1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(5-метилтиофен-2-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(5-бромтиофен-2-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-(1-бензотиофен-3-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(4-бром-2,5-дихлортиофен-3-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-({[(2-хлорфенил)метил]сульфамоил}амино)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-({[(3-(трифторметил)фенил)метил]сульфамоил}амино)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(3-бромтиофен-2-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(2-иодфенил)метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;
 5-[(4-фенил-5-(трифторметил)тиофен-3-ил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2,3-дихлорфенил)метил]сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(3,4-дихлорфенил)метил]сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-бензилсульфонамидо-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

2-метил-5-(хинолин-8-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-бензолсульфонамидо-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(3,5-дихлорфенил)метил]сульфонамидо-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-хлорфенил)сульфонамидо]-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

2-метил-5-[(2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2,5-дихлортиофен-3-ил)сульфонамидо]-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-бромфенил)метил]сульфонамидо-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-бензолсульфонамидо-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-бензолсульфонамидо-2-этил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-фенилэтил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-феноксиэтил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-(2-хлорфенил)этил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-пиразол-4-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-хлорфенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(пиридин-3-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2,6-дихлорфенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(циклогексилметил)сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-фенилпропил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(4-метоксифенил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({2-[3-(трифторметил)фенил]этил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(4-хлорфенил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(пиперидин-1-сульфонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(фенилсульфамоил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[бензил(метил)сульфамоил]амино]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-ацетамидофенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-метоксифенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(циклопропилметил)сульфонамидо-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(метоксифенил)метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(2-метоксифенил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(3-метоксифенил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(3-хлорфенил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-метансульфонилфенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[метил(фенил)сульфамоил]амино]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(морфолин-4-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-цианофенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(пиридин-2-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(6-метоксипиридин-3-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-хлорфенил)метил]сульфонамидо}-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-цианофенил)метил]сульфонамидо}-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(3-фенилпропил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2-хлорфенил)метил]сульфонамидо}-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ил)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-(N-фенилацетамидо)этил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(оксан-4-илметил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[{1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил}метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(пиперидин-4-ил)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-пропанамидофенил)сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(2-гидроксиацетамидо)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({4-[(метилкарбамоил)амино]фенил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,4-дихлорфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-фторфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,3-дифторфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-(2-метоксиацетамидо)фенил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,5-дихлорфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,6-дихлорфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-хлор-6-фторфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-хлор-4-фторфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({2-хлор-5-(трифторметил)фенил}метил)сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-({4-[(диметиламино)метил]фенил}сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,3,5-трихлорфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,3-дихлор-6-фторфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2,3-дихлор-6-(трифторметил)фенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-бром-2-хлорфенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-{2-[метил(фенил)амино]этил}сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[4-нитрофенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(метиламино)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(6-ацетамидопиридин-3-илсульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)амино]фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(6-аминопиридин-3-илсульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(6-хлор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)метилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[[2-хлор-6-нитрофенил]метил]сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(хинолин-6-сульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(2,3-дигидроиндол-1-сульфонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(4-метансульфонилфенилсульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[3-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[3-(2Н-пиразол-3-ил)фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[2-(пиридин-3-ил)этилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[3-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(6-[[2-(диметиламино)этил]амино]пиридин-3-илсульфонамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[(4-ацетамидофенил)метилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[4-(пирролидин-3-илокси)фенилсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(3-аминоазетидин-1-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[6-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-илсульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-хлорфенил)этилсульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-хлорфенил)этилсульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(3-пиридилметилсульфониламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5-(изоиндолин-5-илметилсульфониламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

R-5-[[4-[1-(2-амино-2-фенил-ацетил)-4-
пиперидил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
S-5-[[4-[1-(2-амино-2-фенил-ацетил)-4-
пиперидил]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
5-[[4-[(2-аминоацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой
кислоты;
5-[(4-ацетамидо-3-фтор-фенил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновой
кислоты;
5-[[4-[(2-гидрокси-2-метил-пропаноил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-
4-карбоновой кислоты;
5-[[4-[(2-гидрокси-2-фенил-ацетил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-
карбоновой кислоты;
5-[[4-[(2-гидрокси-3-фенил-
пропаноил)амино]фенил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
5-[[2-(2-гидроксиэтиламино)пиримидин-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-
карбоновой кислоты;
5-[(2-метилпиримидин-5-ил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
5-[[2-(4-пиридил)пиримидин-5-ил]сульфониламино]тиазол-4-карбоновой
кислоты;
5-[(6-метил-3-пиридил)сульфониламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
5-[(2-хлор-3-нитро-фенил)метилсульфониламино]тиазол-4-карбоновой
кислоты;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения формулы (B) и их фармацевтически приемлемые соли описаны в WO 2014/198849.

Таким образом, согласно данному изобретению предложена комбинация соединения по изобретению, которое описано в данной заявке, например, соединения формулы (I), (II) или (III), где R является таким, как определено в данном описании, предпочтительно, где R представляет собой галоген, и ингибитора MBL формулы (A) или формулы (B), который определен в данном описании, при этом ингибитор MBL предпочтительно имеет формулу (A). Комбинация может дополнительно содержать антибиотик, который описан в данной заявке. Комбинация может быть в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Соединения, композиции или комбинации, описанные в данной заявке, можно вводить в разнообразных лекарственных формах. Так, их можно вводить перорально, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Их также можно вводить парентерально, независимо от того, будет ли это введение подкожным, внутривенным, внутримышечным, интратермальным, трансдермальным или с использованием инфузионных методов. Соединение, композицию или комбинацию также можно вводить в виде суппозитория. Предпочтительно, соединение, композицию или комбинацию вводят посредством парентерального введения, в частности посредством внутривенного введения (в.в.).

Соединения, композиции или комбинации, описанные в данной заявке, обычно готовят для введения вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые пероральные формы могут содержать, вместе с активным соединением, разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества; например, крахмалы, арабийские камеди, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например, крахмал, альгинатную кислоту, альгинаты или натрия крахмала гликолят; газовыделяющие смеси; окрашивающие вещества; подсластители; увлажняющие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и в общем случае нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Такие фармацевтические препараты могут быть приготовлены известным образом, например, с использованием процессов смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например природную камедь, агар,

альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, глицоли, например, пропиленгликоль и, при желании, подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Растворы для инъекций могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или предпочтительно они могут быть в форме стерильных водных изотонических физиологических растворов. Композиции для инъекций (например, для в.в. введения) могут содержать эксципиенты для повышения растворимости входящих в состав соединений (например, соединений по изобретению). Подходящие эксципиенты включают циклодекстрины, такие как каптисол. Также могут быть использованы фармацевтические композиции, подходящие для доставки безыгольной инъекцией, например, трансдермально.

Терапевтическая эффективность

Соединения по настоящему изобретению являются терапевтически полезными. Поэтому, согласно настоящему изобретению предложены соединения, композиции и комбинации, описанные в данной заявке, для применения в медицине. Согласно настоящему изобретению предложены соединения, описанные в данной заявке, для применения в лечении организма человека или животного. Во избежание неясности, соединение по изобретению можно вводить в форме сольвата.

Соединения, композиции и комбинации по изобретению полезны в лечении или предупреждении бактериальной инфекции. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены соединения, композиция или комбинация по изобретению для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции. Согласно изобретению также предложено применение соединения, композиции или комбинации по изобретению в изготовлении лекарственного средства для применения в предупреждении или лечении бактериальной инфекции. Согласно изобретению также предложен способ лечения или предупреждения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом данный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения, композиции или комбинации, описанных в данной заявке.

Соединения по изобретению можно использовать в качестве самостоятельных терапевтических агентов. Например, соединения по изобретению можно использовать в качестве самостоятельных добавок при антибактериальной терапии, например, в режимах химиотерапии. Альтернативно, их можно использовать в комбинации с антибиотиками и возможно с ингибиторами MBL для усиления действия антибиотика. Соединения по изобретению могут найти конкретное применение в лечении или предупреждении бактериальной инфекции, вызываемой бактериями, которые резистентны к лечению антибиотиками в случае использования в качестве монотерапии, в частности, когда резистентность вызывается присутствием ферментов SBL. Лечение или предупреждение такой инфекции одними только β -лактамами антибиотиками может оказаться безуспешным. Таким образом, данные соединения полезны для устранения или снижения резистентности к антибиотикам, в частности, у грамотрицательных бактерий. В частности, данные соединения полезны для устранения или снижения резистентности, вызываемой присутствием ферментов SBL.

Согласно изобретению также предложено соединение по изобретению для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) антибиотиком и/или (2) ингибитором MBL. Также предложен антибиотик для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) соединением по изобретению и возможно с (2) ингибитором MBL. Также предложен ингибитор MBL для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) соединением по изобретению и возможно с (2) антибиотиком.

Также предложено применение соединения по изобретению в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) антибиотиком и/или (2) ингибитором MBL. Также предложено применение антибиотика в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) соединением по изобретению и возможно с (2) ингибитором MBL. Также предложено применение ингибитора MBL в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с (1) соединением по изобретению и возможно с (2) антибиотиком.

Также предложен способ лечения или предупреждения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом данный способ включает совместное введение соединения по изобретению (1) и с антибиотиком, и/или (2) с ингибитором MBL.

Согласно одному из аспектов подлежащим лечению субъектом является млекопитающее, в частности человек. Однако, он может не являться человеком.

Предпочтительные не являющиеся человеком животные включают, но не ограничиваются этим, приматов, таких как игрунки или мартышки, выращиваемых для продажи животных, таких как лошади, крупный рогатый скот, овцы или свиньи, и домашних питомцев, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, хорьки, песчанки или хомяки. Субъектом может быть любое животное, которое может

подвергнуться заражению бактерией.

Соединения, композиции и комбинации, описанные в данной заявке, полезны в лечении бактериальной инфекции, возникающей после рецидива по окончании лечения антибиотиком. Таким образом, данные соединения, композиции и комбинации можно использовать для лечения пациента, ранее получавшего лечение антибиотиком в случае (такого же эпизода) бактериальной инфекции.

Бактерией, вызывающей инфекцию, может быть любая бактерия, экспрессирующая фермент SBL или его аналог. Обычно бактерия, вызывающая инфекцию, экспрессирует фермент SBL. В типичном случае бактерия является грамотрицательной бактерией. В частности, бактерия может быть патогенной бактерией. Обычно бактериальная инфекция, подлежащая лечению с использованием соединений по изобретению, является резистентной к лечению традиционным антибиотиком, когда традиционный антибиотик применяют в качестве монотерапии или в комбинации с другим партнером. Например, бактериальная инфекция, подлежащая лечению с использованием соединений по изобретению, может быть резистентна к лечению, когда традиционный антибиотик используют исключительно в комбинации с ингибитором MBL.

Грамотрицательные бактерии, резистентность к антибиотикам у которых может быть устранена с использованием соединений общей формулы (I), представляют собой бактерии, продуцирующие сериновые β -лактамазы, которые могут представлять собой сериновые β -лактамазы подклассов A, C или D. В частности, бактериями могут быть бактерии, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и/или карбапенемазы, в частности, карбапенемазы классов OXA и/или KPC, предпочтительно карбапенемазы класса OXA.

Бактериальная инфекция может быть вызвана бактериями из семейств энтеробактерий, псевдомонад и/или моракселл, в более типичном случае бактериальная инфекция вызывается бактериями из семейств энтеробактерий и/или псевдомонад и в наиболее типичном случае бактериальная инфекция вызывается бактериями из семейства энтеробактерий. Бактериальная инфекция может быть вызвана *Pseudomonas* (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* или *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* или *Burkholderia*. Предпочтительно бактериальная инфекция может быть вызвана *Pseudomonas* (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* или *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* или *Acinetobacter*. Более предпочтительно, бактериальная инфекция вызывается *Acinetobacter* или *Klebsiella*, наиболее предпочтительно *Acinetobacter*. Например, бактериальная инфекция может быть вызвана *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* или *Acinetobacter baumannii*. Предпочтительно, бактериальная инфекция может быть вызвана *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*. Более предпочтительно, бактериальная инфекция вызывается *Acinetobacter baumannii* или *Klebsiella pneumoniae*, наиболее предпочтительно *Acinetobacter baumannii*. Бактерия может представлять собой условно-патогенный микроорганизм.

Соединение, композицию или комбинацию по изобретению можно использовать для лечения или предотвращения инфекций и состояний, вызываемых любой из вышеупомянутых бактерий или их комбинацией. В частности, соединение, композицию или комбинацию по изобретению можно использовать для лечения или предупреждения пневмонии. Соединение, композицию или комбинацию также можно использовать для лечения септического шока, инфекции мочевыводящих путей и инфекций желудочно-кишечного тракта, кожи или мягкой ткани.

Соединение, композиция или комбинация по изобретению могут быть использованы для лечения пациентов с резистентными к карбапенемам энтеробактериями (CRE, от англ. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae). CRE могут быть обнаружены в местах компактного пребывания населения или в больницах и в других учреждениях, которые обычно связаны с пациентами, находящимися на длительном сроке лечения, и с пациентами, которые подвергаются значительным медицинским вмешательствам, например, которые обычно получают лечение в отделениях интенсивной терапии (ICU, от англ. Intensive Care Units).

Соединение, композицию или комбинацию по изобретению можно вводить субъекту с целью предотвращения начала возникновения или рецидива одного или более симптомов бактериальной инфекции. Это называется профилактикой. В этом воплощении инфекция у субъекта может быть бессимптомной. Обычно субъектом является субъект, который подвержен действию бактерии. Такому субъекту вводят профилактически эффективное количество агента или композиции. Профилактически эффективное количество представляет собой количество, которое предотвращает начало возникновения одного или более симптомов бактериальной инфекции.

Соединение, композицию или комбинацию по изобретению можно вводить субъекту с целью лечения одного или более симптомов бактериальной инфекции. В этом воплощении субъект обычно демонстрирует наличие симптомов. Такому субъекту вводят терапевтически эффективное количество агента или композиции. Терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для уменьшения интенсивности одного или более симптомов данного расстройства.

Субъекту вводят терапевтически или профилактически эффективное количество соединения по

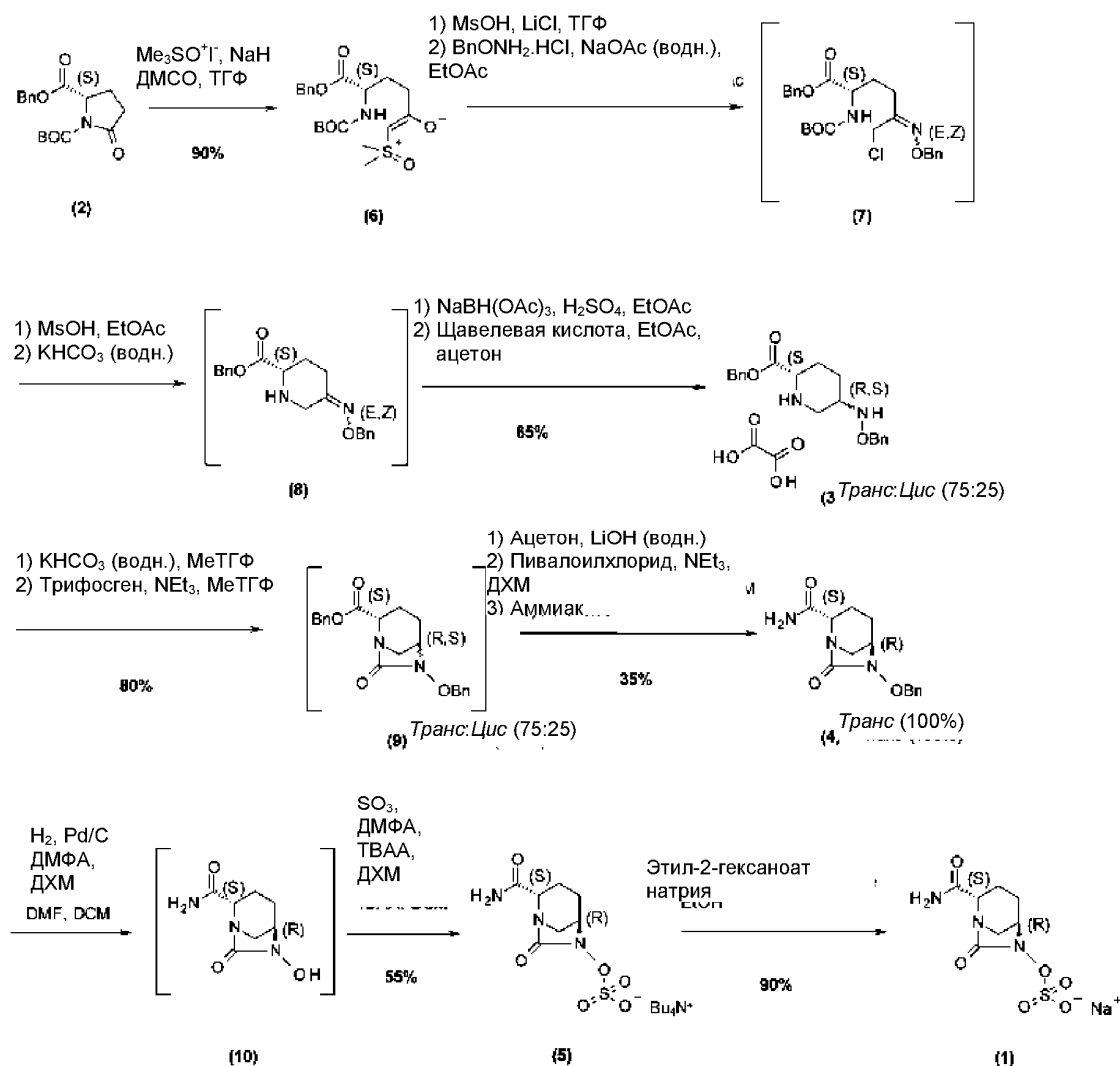
изобретению. Доза может быть определена сообразно различным параметрам, в особенности сообразно используемому соединению; возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта; пути введения; и необходимому режиму лечения. Врач будет способен определить необходимый путь введения и дозировку для любого конкретного субъекта. Типичная суточная доза составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг на один кг, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг, например, приблизительно от 1 до 10 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта, типу и тяжести заболевания и частоте и пути введения. Предпочтительно, уровни ежесуточных дозировок составляют от 70 мг до 3,5 г. Иногда необходимы более высокие дозировки, такие как от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг на один кг, например, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, например, от приблизительно 1 до приблизительно 150 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта, типу и тяжести заболевания и частоте и пути введения. Такие предпочтительные уровни ежесуточных дозировок могут составлять, например, от 70 мг до 8 г. Более высокие дозировки могут быть особенно приемлемы, если соединение по изобретению вводят субъекту несколько раз в сутки, как например, 2, 3 или 4 раза в сутки, например, 4 раза в сутки. Подходящая суточная дозировка может составлять от 70 мг до 8 г в сутки с введением в виде 2, 3 или 4 отдельных дозировок.

Если соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с другим активным агентом (например, в форме фармацевтической комбинации, содержащей антибиотик и возможно ингибитор MBL), то доза другого активного агента (например, ингибитора MBL и/или антибиотика) может быть определена так, как описано выше. Доза может быть определена сообразно различным параметрам, в особенности сообразно используемому агенту; возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта; пути введения; и необходимому режиму лечения. И вновь, врач будет способен определить необходимый путь введения и дозировку для любого конкретного субъекта. Типичная суточная доза составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг на один кг, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг, например, приблизительно от 1 до 10 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта, типу и тяжести заболевания и частоте и пути введения. Предпочтительно, уровни ежесуточных дозировок составляют от 70 мг до 3,5 г. Иногда необходимы более высокие дозировки, такие как от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг на один кг, например, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, например, от приблизительно 1 до приблизительно 150 мг/кг массы тела, сообразно активности конкретного ингибитора, возрасту, массе и состоянию подлежащего лечению субъекта, типу и тяжести заболевания и частоте и пути введения. Такие предпочтительные уровни ежесуточных дозировок могут составлять, например, от 70 мг до 8 г. Более высокие дозировки могут быть особенно приемлемы, если комбинацию или композицию по изобретению вводят субъекту несколько раз в сутки, как например, 2, 3 или 4 раза в сутки, например, 4 раза в сутки. Подходящая суточная дозировка может составлять от 70 мг до 8 г в сутки с введением в виде 2, 3 или 4 отдельных дозировок.

Приведенные далее примеры иллюстрируют изобретение. Однако они никоим образом не ограничивают изобретение. В связи с этим важно понимать, что конкретный анализ, используемый в разделе примеры, предназначен только для получения показания биологической активности. Существует множество анализов, применяемых для определения биологической активности, и поэтому отрицательный результат в каком-либо одном конкретном анализе не является определяющим.

Подробности эксперимента
Общая методология синтеза

Схема 1



Существует ряд подходов к синтезу авибактама (1). Один из основных путей показан на схеме 1, перепечатанной из Ball M. et al., *Organic Process Research and Development*, 2016, 20, 1799. BOC-пирролидинон (2) приводят во взаимодействие с реагентом, илидом сульфоксония, с получением *in situ* нового илида с открытым циклом (6). После протонирования образуется разновидность положительно заряженного сульфоксония, который подвергается нуклеофильной атаке со стороны хлорид-аниона, что приводит к утрате ДМСО и образованию хлорметилкетона, который вступает в реакцию конденсирования с O-бензил-гидроксиламином с получением оксима (7). И вновь, нет необходимости в его выделении, но его можно обработать кислотой для удаления защитной группы BOC, и при подщелачивании происходит спонтанная циклизация с формальной потерей HCl с образованием расширенного кольца (8). И опять его не выделяют, однако стереоселективное восстановление двойной связи в оксиме с последующим образованием соли с щавелевой кислотой облегчает выделение пиперидина (3). В результате циклизации с использованием трифосгена в качестве источника фосгена образуется бициклическая мочевина (9), затем после гидролиза сложного эфира и образования амида получается первичный карбоксамид авибактама, как в (4). В конце после дебензилирования и сульфонирования получается авибактам (1).

При использовании в исходном пирролидиноне заместителей, отличных от сложного эфира, можно получить альтернативные аналоги авибактама. Кроме того, в настоящее время промежуточное соединение (3) имеется в продаже (например, у Shanghai Habo Chemical Technology Company или Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>), поэтому на этой более поздней промежуточной стадии можно использовать множество заместителей. Примеры показаны ниже на схемах 2a и b.

Схема 2a

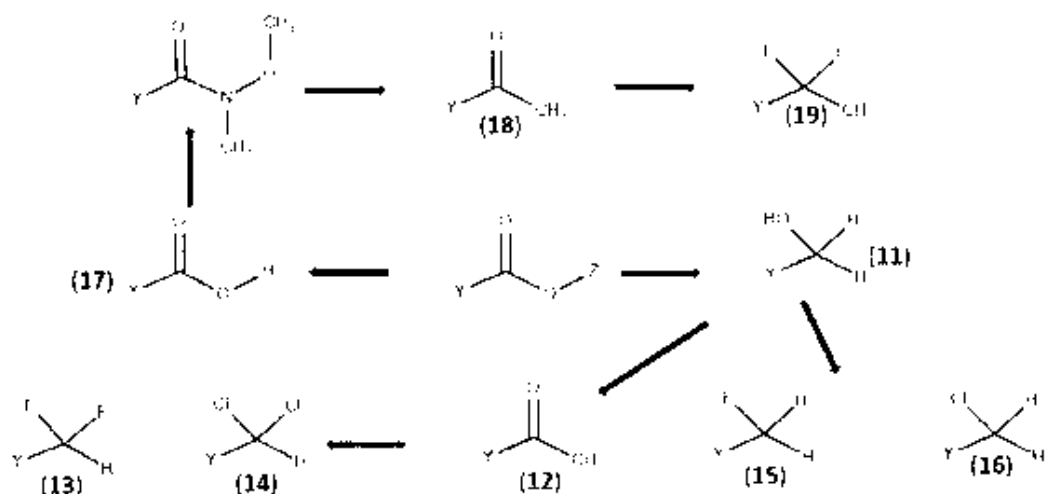
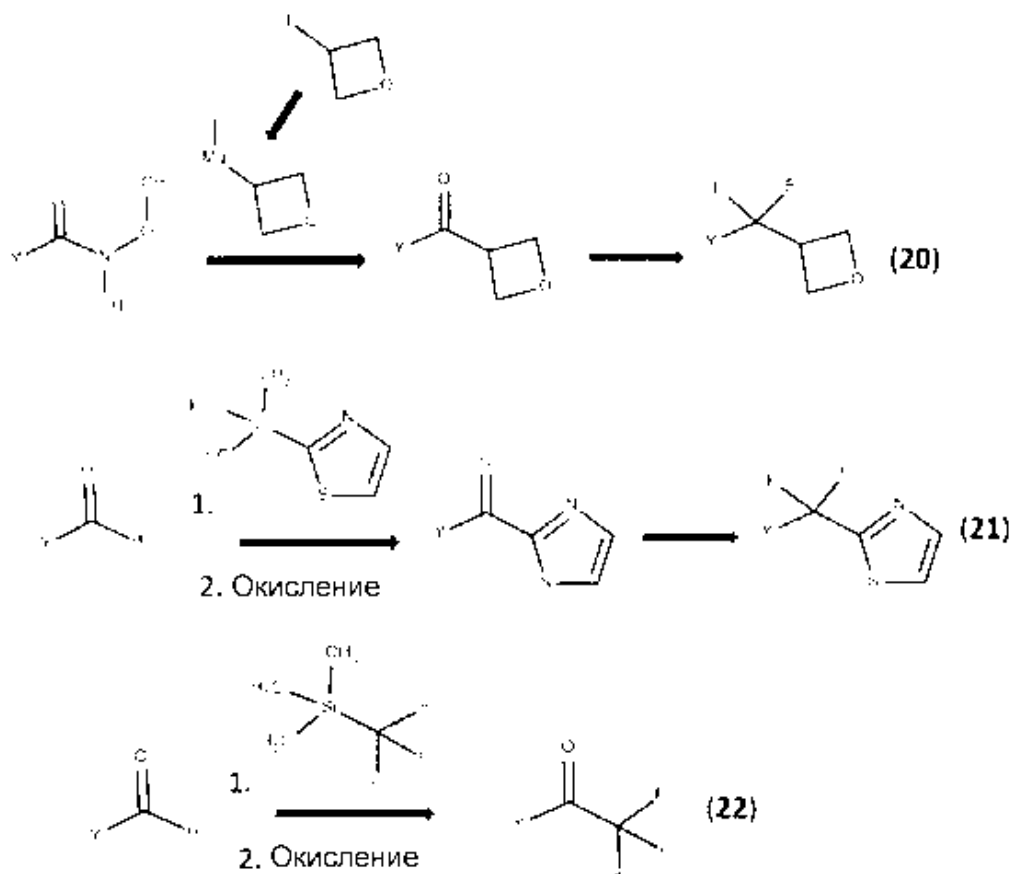
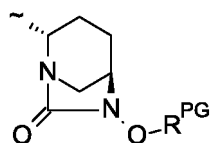


Схема 2b



На схемах 2a и 2b Z представляет собой подходящий сложноэфирный заместитель, такой как бензильная группа в соединении (9) на схеме 1. Y представляет собой группу:



где R^{PG} представляет собой защитную группу, например, бензильную группу или группу -CH₂CH=CH₂. Эта защитная группа может быть удалена после синтеза остальной части соединения с получением группы SO₃H или SO₃⁻ аналогично тому, как это изображено выше на схеме 1.

Как изображено на схеме 2a, сложноэфирная функциональная группа, такая как у соединения (9) на схеме 1, может быть восстановлена с получением спирта (11), который может быть окислен до альдегида

(12). Альдегидную группу можно превратить в дифторметильный заместитель (13) или дихлорметильный заместитель (14), используя DAST (трифторид диэтиламиносеры; см. Xu, Y., Prestwich, G. D., *Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67, 20, 7158-7161) или PCl_5 (Gauthier, J. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, 923-928) либо подобные реагенты, химические превращения с применением которых хорошо известны специалистам в данной области техники. Аналогичным образом спиртовую группу можно превратить во фторметильную (15) с использованием DAST (Liu, Y. et al., *Organic Letters*, 2004, 6, 209-212) и хлорметильную (16) с использованием тионилхлорида (Gudipati, V. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 3599-3607). Кроме того, используя стандартные химические превращения с применением амида Вайнреба, кислоту (17) можно преобразовать в метилкетон (18), который аналогичным образом можно преобразовать в соединение с дифторэтильным заместителем (19), используя DAST.

Широкий диапазон заместителей можно получить, используя химические превращения с применением амида Вайнреба, как показано на схеме 2b. Например, реагент Гриньяра, полученный из 3-иодоксетана (поставляемого на рынок Sigma-Aldrich), в принципе может взаимодействовать с вышеупомянутым реагентом Вайнреба с образованием аналогичного кетона, который может быть преобразован в дифтор-содержащий аналог (20) с использованием обычного реагента DAST. Эта химическое превращение также может быть применена к алкилдифторметиленовым заместителям с более длинной цепью, а также к арилдифторметиленовым заместителям.

В случае некоторых конкретных гетероциклов можно использовать альтернативное химическое превращение. Например, 2-триметилтиазол может взаимодействовать с альдегидами с последующим расщеплением простого триметилсилилового (TMS) эфира и окислением спирта с образованием 2-тиазолилкетона (21) (пример этого химического превращения см. в Dondoni, A. et al., *JOC*, 2004, 69, 5023), который можно превратить в дифторметилден, используя реагент DAST. Для образования, например, трифторметилкетонного заместителя, можно использовать соответствующие химические превращения кремния, поскольку (трифторметил)триметилсилан может взаимодействовать с альдегидами с получением соответствующего карбинола (Cheng, H., et al., *Tet. Lett.*, 2013, 54, 4483). Затем после стандартного окисления получают трифторметилкетон (22).

Примеры

Общие методы

Спектры ^1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) приведены при 300 или 400 МГц в растворах в DMSO-d_6 (δ в млн^{-1}) с использованием хлороформа в качестве референсного стандарта (7,25 млн^{-1}). В тех случаях, когда приведены мультиплетности пиков, используют следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), bs (уширенный синглет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов), q (квартет). Константы спин-спинового взаимодействия, если они указаны, приведены в герцах (Гц).

Все реакции проводили в атмосфере инертного газа азота или аргона, если не оговорено иное (например, реакции гидрирования).

Сокращения:

ACN (от англ. acetonitrile) - ацетонитрил,

DAST (от англ. diethylaminosulfur trifluoride) - трифторид диэтиламиносеры,

ДХМ - дихлорметан,

DIPEA (от англ. N,N-diisopropylethylamine)-N,N-диизопропилэтиламин,

DMAP (от англ. 4-dimethylaminopyridine)-4-диметиламинопиридин,

ДМСО - диметилсульфоксид,

ч - часы,

HMBC (от англ. heteronuclear multiple bond correlation) - гетероядерная корреляционная спектроскопия множественных связей,

ф/кв.дюйм - фунты на квадратный дюйм,

SO_3pyr - комплекс пиридин-триоксид серы,

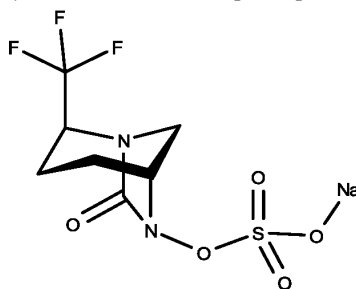
TEA (от англ. triethylamine) - триэтиламин,

TEMPO (от англ. (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl)-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил,

ТГФ - тетрагидрофуран.

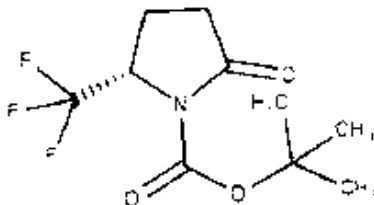
Пример 1.

(2S,5R)-7-Оксо-2-(трифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Получали с использованием по существу той же методологии, что приведена для авибактама (Ball, M. et al., Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799), за исключением использования (5S)-5-(трифторметил)-2-пирролидинона в качестве исходного соединения.

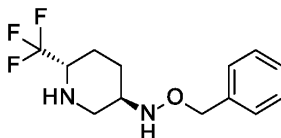
а) трет-Бутил-(5S)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат.



Раствор (5S)-5-(трифторметил)-2-пирролидинона (имеющегося в продаже у Manchester Organics) (5 г; 32,7 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (5,5 мл; 4,0 г; 39,2 ммоль) и DMAP (0,4 г; 0,1 ммоль), затем по каплям добавляли раствор ди-трет-бутил-дикарбоната (8,6 г; 39,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) в течение 10 мин. Через 0,5 ч смесь распределяли между ДХМ и 10%-ным водным раствором лимонной кислоты и органический экстракт промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением масла (9,4 г), которое очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-25%) в толуоле, получая масло (7,9 г; 96%).

M/z 276 (M+Na)⁺.

б) (3R,6S)-N-(Бензилокси)-6-(трифторметил)пиперидин-3-амин.



Для подробного разъяснения последовательности этой реакции см. Ball, M. et al., Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799.

ДМСО (10 мл) добавляли к смеси иодида триметилсульфония (1,6 г; 7,3 ммоль) и трет-бутилата калия (0,72 г; 6,4 ммоль) в ТГФ (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до -12°C (внутренняя температура). По каплям в течение 5 мин добавляли раствор трет-бутил-(5S)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г; 5,8 ммоль) в ТГФ (4 мл) и смесь перемешивали при -12°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 20%-ным водным раствором хлорида аммония (13 мл) и перемешиваемую смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали 10%-ным водным раствором хлорида натрия, затем раствор концентрировали приблизительно до объема 20 мл и использовали непосредственно на следующей стадии.

(Данные масс-спектропии для этого раствора соответствовали образованию (1Z,5S)-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-[диметил(оксо)-лямбда-6-сульфанилумил]-6,6,6-трифторгекс-1-ен-2-олата.}

Вышеупомянутый раствор в этилацетате (20 мл) обрабатывали О-бензилгидроксиламина гидрохлоридом и смесь нагревали при 60°C в течение 2,75 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего промывали 10%-ным водным раствором хлорида натрия. Этот раствор концентрировали приблизительно до 10 мл и использовали непосредственно на следующей стадии.

(Данные масс-спектропии для этого раствора соответствовали образованию трет-бутил-N-[(2S,5E/Z)-5-[(бензилокси)имино]-6-хлор-1,1,1-трифторгексан-2-ил]карбамата.)

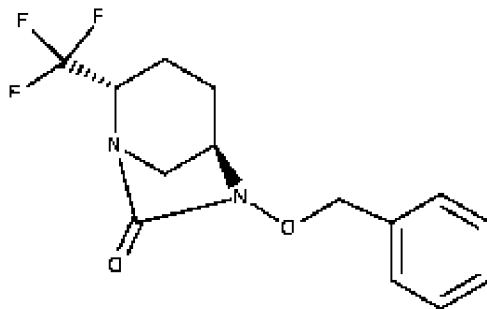
Указанный выше раствор в этилацетате (10 мл) обрабатывали метансульфоновой кислотой (1,1 мл; 1,7 г; 17,4 ммоль) и смесь нагревали при 45°C в течение 1 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь добавляли к раствору бикарбоната калия (2,9 г; 29 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали при 45°C в течение 3 ч. После охлаждения фазы разделяли и этилацетатную фазу промывали 10%-ным водным раствором хлорида натрия. Раствор в этилацетате использовали в этом виде на следующей стадии.

(Данные масс-спектропии для этого раствора соответствовали образованию (3E/Z,6S)-N-(бензилокси)-6-(трифторметил)пиперидин-3-имина.)

Указанный выше раствор в этилацетате охлаждали до -15°C и добавляли концентрированную серную кислоту (0,6 г; 0,3 мл; 6 ммоль). Затем порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,5 г; 2,4 ммоль), обеспечивая возможность повышения температуры от -15°C до -5°C в течение 1 ч. Добавляли воду, затем концентрированный водный раствор аммиака (1 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, органический экстракт промывали рассолом, сушили и упаривали, получая масло, которое очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (15-40%) в ДХМ, получая (3R,6S)-N-(бензилокси)-6-(трифторметил)пиперидин-3-амин в виде масла (184 мг; 12% за 4 стадии).

M/z 275 (M+H)⁺.

с) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-2-(трифторметил)-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он.



Смесь (3R,6S)-N-(бензилокси)-6-(трифторметил)пиперидин-3-амин (0,18 г; 0,67 ммоль) и карбоната калия (0,53 г; 3,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали трифосгеном (0,2 г; 0,67 ммоль) при -10°C . Через 30 мин добавляли DMAP (3 мг; 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием градиентом этилацетат-ДХМ, получая бесцветное твердое вещество (0,16 г; 81%).

M/z 301,4 ($M+H$) $^{+}$.

d) (2S,5R)-7-Оксо-2-(трифторметил)-1,6-дизабацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

Раствор (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-(трифторметил)-1,6-дизабацикло[3.2.1]октан-7-она (163 мг; 0,54 ммоль) в изопропанол (5 мл) обрабатывали комплексом триметиламин-триоксид серы (85 мг; 0,61 ммоль), триэтиламино (11 мг; 0,11 ммоль), 10%-ным палладием на активированном угле (10 мг) и водой (0,6 мл). Смесь гидрировали под давлением с использованием баллона в течение 4,5 ч, затем добавляли дополнительное количество комплекса триметиламин-триоксид серы (82 мг; 0,3 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали до объема приблизительно 1,5 мл. Смесь разбавляли водой и обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 мл). Смесь наносили на C18-картридж (размером 10 г) для обращенно-фазовой хроматографии и элюировали 0-40% ACN в воде. После упаривания содержащих продукт фракций получали белое твердое вещество, которое перерастворяли в воде и повторно очищали хроматографией, используя для хроматографии те же условия. После упаривания содержащих продукт фракций получали белое твердое вещество, которое повторно растворяли в воде и повторно очищали хроматографией, используя для хроматографии те же условия, за исключением того, что вместо ACN использовали ТГФ. После упаривания получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (86 мг; 51%).

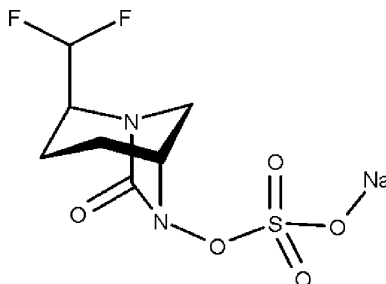
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 4.09-4.06 (1H, m), 3.89-3.78 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 3.13-3.08 (1H, m), 1.92-1.74 (4H, m).

^{19}F ЯМР (376,4 МГц, d_6 -ДМСО) δ 74.7.

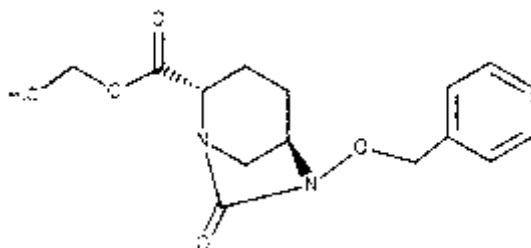
LCMS (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией) (ESI (электрораспылительная ионизация) $[M-\text{Na}]^{-}$) 289,1 (97,2%).

Пример 2.

(2S,5R)-7-Оксо-2-(дифторметил)-1,6-дизабацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



а) Этил-(2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат.



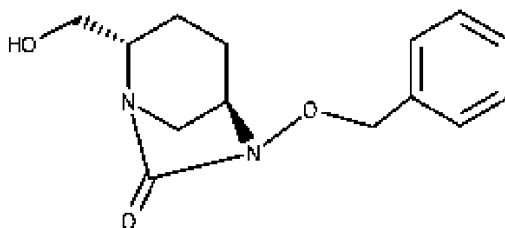
Суспензию этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилата в виде соли щавелевой

кислоты (15,0 г; 40,7 ммоль; приобретенную у Frapps Chemicals Co., Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>) в ТГФ (150 мл) при 0°C обрабатывали раствором гидрокарбоната калия (16,3 г; 163 ммоль) в воде (150 мл). Через 1 ч смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промывали водой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилат в виде коричневого масла (10,0 г; 88%).

Раствор этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилата (5,0 г; 18 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C обрабатывали DIPEA (12,5 мл; 72 ммоль), затем добавляли раствор трифосгена (2,6 г; 9 ммоль) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (100 мл). Через 1 ч фазы разделяли, ДХМ-фазу промывали водой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая коричневое масло (5,0 г; 92%), по данным спектрального анализа соответствующее этил-2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилату, и которое использовали непосредственно без очистки.

M/z 305,4 ($M+H$)⁺.

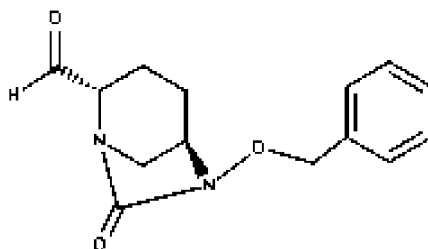
b) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он.



Раствор неочищенного этил-(2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (5,0 г; 16,4 ммоль) в ТГФ (75 мл) и этаноле (75 мл) обрабатывали при 0°C раствором боргидрида лития в ТГФ (4 М; 24 мл; 96 ммоль). Через 1 ч выдерживания при комнатной температуре смесь повторно охлаждали до 0°C и добавляли еще одну порцию раствора боргидрида лития в ТГФ (4 М; 12 мл; 48 ммоль). Еще через 16 ч выдерживания при комнатной температуре смесь обрабатывали насыщенным водным раствором монофосфата калия (200 мл) и смесь несколько раз экстрагировали ДХМ. Объединенные ДХМ-экстракты промывали водой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая коричневое масло (5 г). Его очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-100%) в гексане, получая бесцветное масло (2,2 г; 47% за 2 стадии).

M/z 263,3 ($M+H$)⁺.

c) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбальдегид.

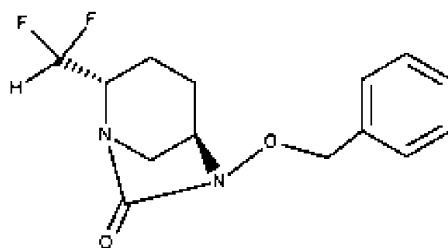


Раствор (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-она (1,5 г; 5,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) обрабатывали при 0°C трихлоризоциануровой кислотой (1,9 г; 8,6 ммоль) и ТЕМПО (90 мг; 0,6 ммоль).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем фильтровали через целит, промывая ДХМ. Объединенные ДХМ-фильтраты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая масло (1,5 г; 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

M/z 261,4 ($M+H$)⁺.

d) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-2-(дифторметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он.

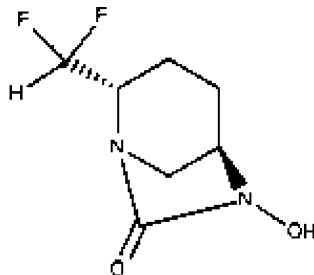


Раствор (2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбальдегида (1,5 г; 5,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C обрабатывали DAST (1,5 мл; 12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем растворитель удаляли, продувая азотом. Остаток растворяли

в этилацетате и добавляли в ледяную воду. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая масло. Это масло очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием 20%-ным этилацетатом в гексане, получая желтое масло (0,7 г; 44% за 2 стадии).

M/z 283,3 ($M+H$)⁺.

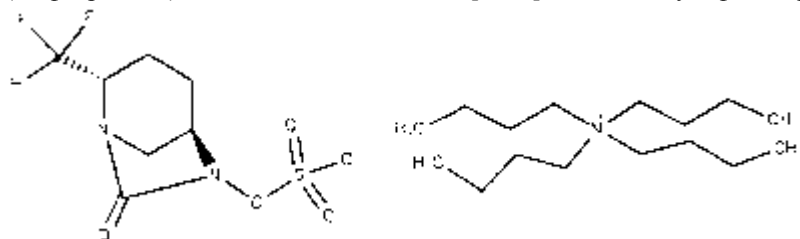
е) (2S,5R)-2-(Дифторметил)-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он.



Раствор (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-(дифторметил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-она (0,60 г; 2,1 ммоль) в метаноле (15 мл) гидрировали над 10%-ным палладием на активированном угле (0,60 г) при 100 ф/кв.дюйм (689 кПа) в стальном баллоне. Через 4 ч смесь фильтровали через целит, промывая метанолом, и объединенные фильтраты упаривали, получая белое твердое вещество (0,4 г; 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

M/z 193,3 ($M+H$)⁺.

ф) (2S,5R)-2-(Дифторметил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония.



Раствор (2S,5R)-2-(дифторметил)-6-гидрокси-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-она (0,40 г; 2,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C обрабатывали TEA (1,1 мл; 8,3 ммоль), затем добавляли комплекс пиридин-триоксид серы (0,67 г; 4,2 ммоль). Через 4 ч выдерживания при комнатной температуре добавляли раствор н-тетрабутилацетата аммония (0,94 г; 3,1 ммоль) в воде (20 мл). Через 2 ч добавляли дополнительное количество ДХМ и проводили разделение фаз. ДХМ-фазу промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-100%) в гексане, затем 4%-ным метанолом в ДХМ, получая бесцветное масло (0,45 г; 42% за 2 стадии).

M/z 271,4 (M)⁺.

г) (2S,5R)-7-Оксо-2-(дифторметил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

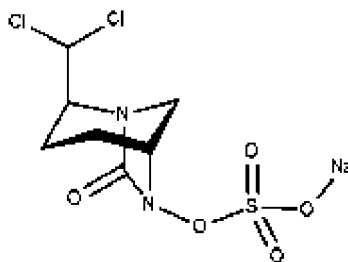
Раствор (2S,5R)-2-(дифторметил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфата тетрабутиламмония (0,45 г; 0,88 ммоль) в воде (10 мл) обрабатывали смолой DowexTM Na (1 г). Через 1 ч смесь фильтровали через набивку смолы DowexTM Na. Объединенные фильтраты пропускали через вторую набивку смолы DowexTM Na, промывая водой (5 мл), затем объединенные фильтраты подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (202 мг; 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 6.24 (1H, t, $J=4,4$ Гц, CH_2F_2), 4.06 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.05 (1H, m), 1.95-1.75 (4H, m).

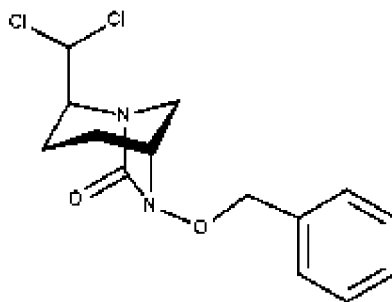
LCMS (ESI [$M-\text{Na}$]) 271,1.

Пример 3.

(2S,5R)-2-(Дихлорметил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



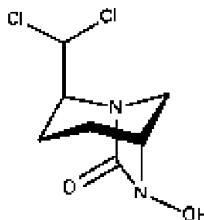
а) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-2-(дихлорметил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-он.



Раствор (2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-2-карбальдегида (2,2 г; 8,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) обрабатывали пентахлоридом фосфора (3,5 г; 16,9 ммоль). Через 16 ч смесь разбавляли ДХМ, промывали ледяной водой, рассолом, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-20%), получая 3 отдельные фракции. Фракции 1 и 3 не содержали желаемого соединения, а фракция 2 (TLC (тонкослойная хроматография): R_f (фактор удерживания) 0,4 в смеси 20% этилацетата/гексан) представляла собой белое твердое вещество (130 мг; 5%), по данным спектрального анализа соответствующее желаемому соединению. В частности, исследования с использованием НМВС ЯМР показали тесную пространственную близость между карбонильным углеродом и C2-Н протоном, тем самым определяя заместитель $-\text{CCl}_2\text{H}$ как аксиальный, а C2-хиральность как S, как на диаграмме.

M/z 315,4; 317,3 ($M+H$)⁺.

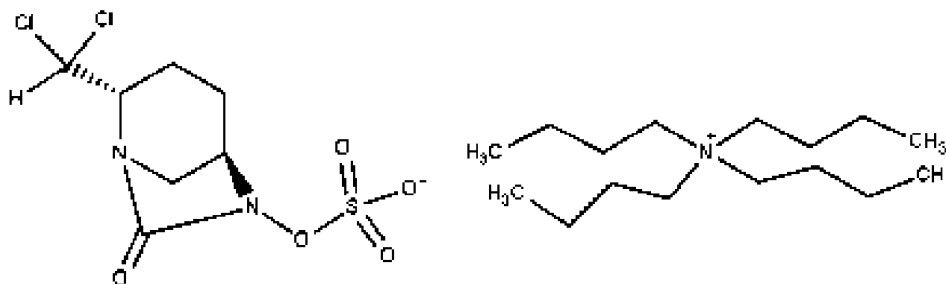
b) (2S,5R)-2-(Дихлорметил)-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он.



Раствор 6-(бензилокси)-2-(дихлорметил)-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (130 мг; 0,4 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали 10%-ным палладием на активированном угле (130 мг) и гидрировали (используя баллон под давлением) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая метанолом. Объединенные фильтраты упаривали, получая беловатое твердое вещество (85 мг; 92%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

M/z 225,4; 227,3 ($M+H$)⁺.

c) (2S,5R)-2-(Дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония.



Раствор 2-(дихлорметил)-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (85 мг; 0,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали TEA (0,2 мл; 0,8 ммоль) и комплексом пиридин-триоксид серы (0,12 г; 0,76 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем упаривали досуха. Остаток перерастворяли в диметилформамиде (ДМФА) (2 мл), обрабатывали TEA (0,4 мл; 1,6 ммоль) и дополнительным количеством комплекса пиридин-триоксид серы (0,12 г; 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли раствор н-тетрабутилацетата аммония (0,28 г; 0,8 ммоль) в воде (10 мл). Через 2 ч смесь разбавляли ДХМ, органический экстракт промывали водой, затем рассолом, сушили (Na_2SO_4), далее упаривали, получая масло. Это масло очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-100%) в гексане, затем 6%-ным метанолом в ДХМ, получая бесцветное масло (68 мг; 33%).

M/z 304,4; 306,3 (M)⁻.

d) (2S,5R)-2-(Дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

Раствор (2S,5R)-2-(дихлорметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфата тетрабутиламмония (68 мг; 0,12 ммоль) в воде (2 мл) и ACN (2 мл) обрабатывали смолой Dowex™ Na (0,5 г). Через 1 ч смесь фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na. Объединенные фильтраты пропускали через вто-

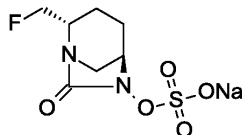
рую набивку смолы Dowex™ Na, промывая смесью вода-ACN (1 мл:1 мл). Фильтраты пропускали через вторую набивку смолы Dowex™ Na, затем объединенные фильтраты подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (36 мг; 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 6.25 (1H, d, J=0,8 Гц, CHCl₂), 4.02 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.22 (1H, d), 2.95 (1H, m), 1.95-1.75 (4H, m).

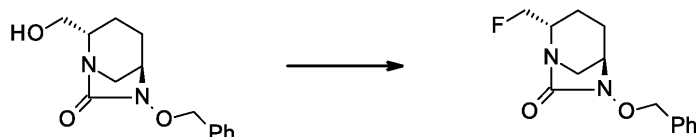
LCMS (ESI [M-Na]⁺) 303,4; 305,4.

Пример 4.

(2S,5R)-2-(Фторметил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 4 получали из ключевого промежуточного спирта посредством превращения путем введения фторметильного заместителя с использованием стандартной обработки с применением DAST (см., например, Collet, C. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett, 2017, 25, 5603).



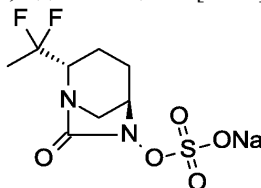
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфонирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше.

M/z=253,0 (M-Na)⁺.

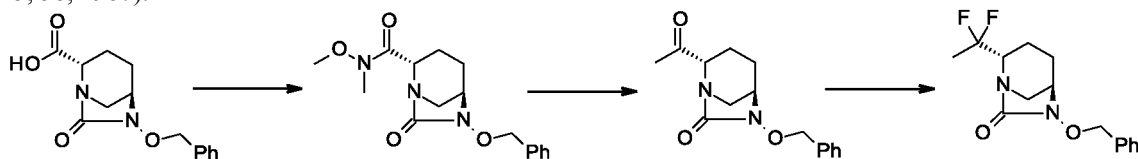
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 4.71-4.48 (2H, m, CH₂F₂), 3.98 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.92 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.78-1.66 (2H, m), 1.51 (1H, m).

Пример 5.

(2S,5R)-2-(1,1-Дифторэтил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 5 получали посредством превращения кислоты в амид Вайнреба, образования метилкетона с использованием бромида метилмагния, затем превращения метилкетона путем введения фторэтильного заместителя с применением обработки DAST (Wityak, J., et al., J. Medicinal Chemistry, 2015, 58, 2967).



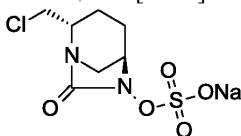
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфонирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше.

M/z=285,0 (M-Na)⁺.

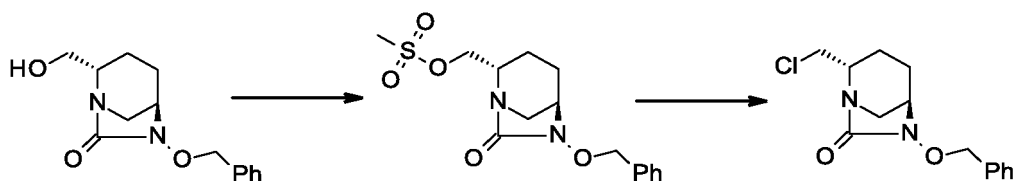
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 4.02 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.02 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 1.78-1.65 (2H, m), 1.72 (3H, m), 1.51 (1H, m).

Пример 6.

(2S,5R)-2-(Хлорметил)-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 6 получали путем взаимодействия спирта с метансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина с образованием соответствующего мезилата, затем замещения с использованием тетра-н-бутилхлорида аммония с получением хлорметил-содержащего промежуточного соединения.



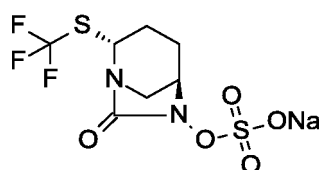
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфонирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше.

$M/z=268,8$ ($M-Na$)⁻.

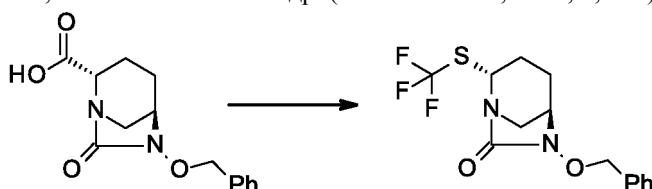
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 3.99 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.89 (1H, m), 1.83-1.69 (3H, m), 1.52 (1H, m).

Пример 7.

(2R,5R)-7-Оксо-2-[(трифторметил)сульфанил]-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 7 получали, используя подход к декарбоксилированию с применением методологии, аналогичной методологии для введения галогенов, но с использованием трифторметантиолат серебра(I), следуя условиям, описанным Liu C. и др. (RSC Advances, 2017, 7, 880).



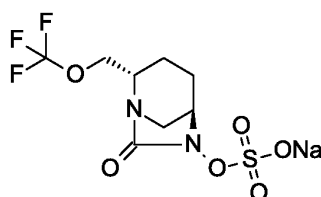
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфонирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше, с той разницей, что бензильную группу удаляли с использованием тетрахлорида титана, поскольку гидрирование оказалось безуспешным.

$M/z=320,9$ ($M-Na$)⁻.

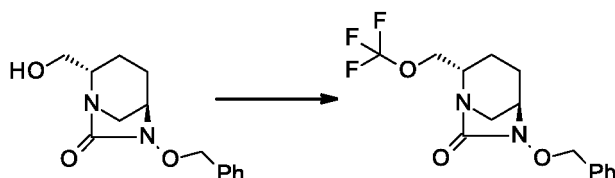
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 5.04 (1H, dd, J=12,5 Гц; J=4,5 Гц; CHSCF₃), 4.01 (1H, d, J=3,0 Гц), 3.23 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.89-1.72 (2H, m).

Пример 8.

(2S,5R)-7-Оксо-2-[(трифторметокси)метил]-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 8 получали путем трифторметилирования спирта с использованием трифторметилтриметилсилана (TMSCF₃), применяя трифлат серебра(I) и Selectfluor в соответствии с условиями Liu J.-B. и др. (Organic Letters, 2017, 17, 5048).



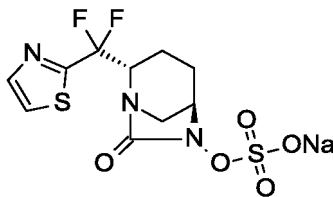
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфонирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше.

$M/z=318,9$ ($M-Na$)⁻.

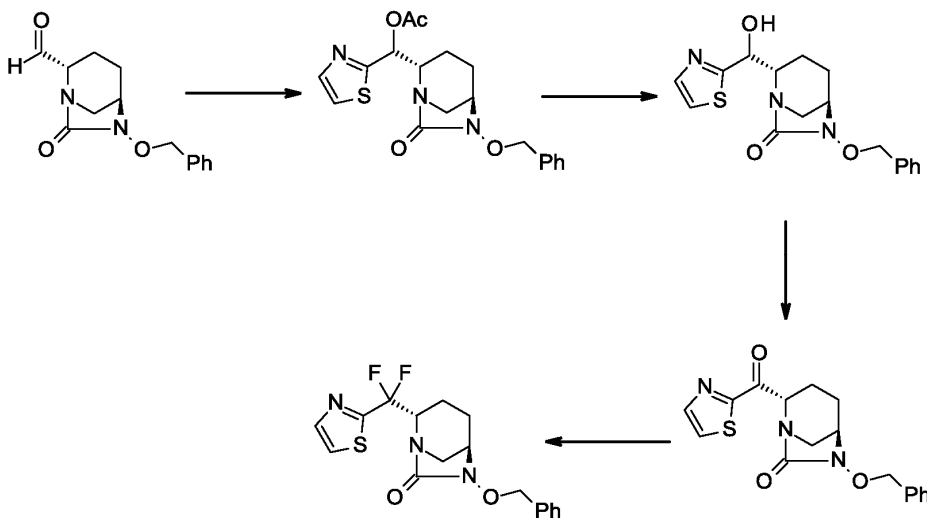
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 4.32 (1H, dd, J=10,5 Гц; J=9,5 Гц), 4.16 (1H, dd, J=10,5 Гц; J=5,5 Гц), 3.98 (1H, d, J=3 Гц), 3.45 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.91 (1H, m), 1.85-1.69 (3H, m), 1.48 (1H, m).

Пример 9.

(2S,5R)-2-[Дифтор(1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-оксо-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



Соединение примера 9 получали из альдегида, который превращали в тиазолилкетон, следуя методологии, описанной Dondoni A. и др. (2004, Journal of Organic Chemistry, 69, 5023), а именно, путем образования *in situ* аниона тиазола и взаимодействия с данным альдегидом; захвата уксусным ангидридом с получением ацетата; гидролиза ацетата с последующим окислением, подобным окислению по Сверну, с образованием кетона. Этот кетон приводили во взаимодействие с DAST обычным способом с образованием геминального дифторида.



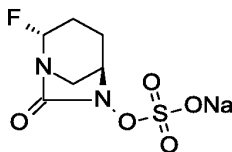
В остальной части данного синтеза (при проведении дебензилирования, сульфирования и образования натриевой соли) следовали методикам, изложенным выше, с той разницей, что бензильную группу удаляли с использованием тетрахлорида титана, поскольку гидрирование оказалось безуспешным.

$M/z=353,9$ ($M-Na$).

1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8.04 (2H, s), 4.05-3.97 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.03-1.98 (1H, m), 1.88-1.77 (3H, m).

Пример 10.

(2R,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

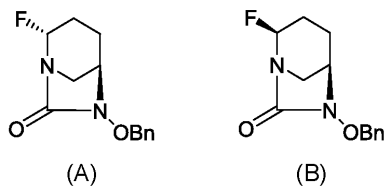


а) (2S,5R)-6-(Бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота.

К раствору имеющегося в продаже этил-(2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (7,0 г; 23,0 ммоль) в смеси ацетон:вода (1:1, 120 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,97 г; 23,0 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали EtOAc (2×100 мл). Водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl (до pH ~3) и затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая (2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-2-карбоновую кислоту (5 г; 79%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

$M/z=277,1$ ($M+H$)⁺.

б) (2R,5R)-6-(Бензилокси)-2-фтор-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-7-он (А) и (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-фтор-1,6-диазабикло[3.2.1]октан-7-он (В).



К перемешиваемому раствору (2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты (2,5 г; 9,04 ммоль) в смеси ацетон:вода (4:1, 100 мл) добавляли Selectfluor™ (6,4 г; 18,0 ммоль) и AgNO₃ (153 мг; 0,90 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч, затем упаривали. Полученный остаток обрабатывали EtOAc (100 мл), фильтровали через набивку целита и набивку промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая масло. Это масло очищали хроматографией на силикагеле с использованием 10%-ного EtOAc в гексане в качестве элюента, получая (2R,5R)-6-(бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (A) (550 мг; 24%) в виде бледно-желтого вязкого масла. После дополнительного элюирования 50-60% EtOAc в гексане получали (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (B) (300 мг; 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

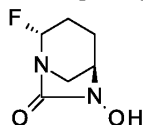
(2R,5R)-6-(Бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (A), $m/z=251,1$ (M+H)⁺.

Эксперименты с применением ЯМР показали, что значения констант спин-спиновой взаимодействия для атома Н у того же атома углерода, с которым соединен и атом F, составляли 45,0 Гц (для взаимодействия с F) и 4,5 Гц (для взаимодействия с аксиальным протоном на соседнем атоме углерода), тем самым подтверждая, что этот атом Н расположен экваториально, и молекула характеризуется показанной стереохимической конфигурацией.

(2S,5R)-6-(Бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (B), $m/z=251,1$ (M+H)⁺.

Эксперименты с применением ЯМР показали, что значения констант спин-спиновой взаимодействия для атома Н у того же атома углерода, с которым соединен и атом F, составляли 44,0 Гц (для взаимодействия с F) и 10,5 Гц (для взаимодействия с аксиальным протоном на соседнем атоме углерода), тем самым подтверждая, что этот атом Н расположен аксиально, и молекула характеризуется показанной стереохимической конфигурацией.

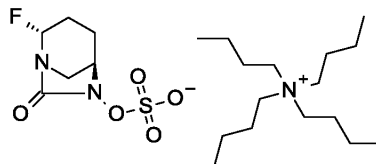
с) (2R,5R)-2-Фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он.



К раствору (2R,5R)-6-(бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (300 мг; 1,19 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (300 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 ч, используя баллон с водородом под давлением. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывая метанолом (10 мл). Фильтрат упаривали, получая (2R,5R)-2-фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (180 мг; 94%) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

$M/z=161,0$ (M+H)⁺.

d) (2R,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония.



К раствору (2R,5R)-2-фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (180 мг; 1,12 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (1,5 мл; 11,2 ммоль), затем добавляли комплекс SO₃:Py (1,07 г; 6,74 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли раствор н-тетрабутилацетата аммония (2,7 г; 8,99 ммоль) в воде (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой (5×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-100%) в гексане, затем 5%-ным метанолом в ДХМ, получая (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония (220 мг; 40% за 2 стадии) в виде бесцветного масла.

$M/z=239,0$ (M-NBu₄)⁻.

(a) (2R,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

Перемешиваемый раствор (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфата тет-

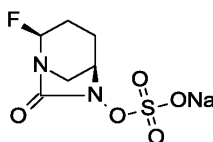
рабутиламмония (220 мг; 0,45 ммоль) в воде (10 мл) обрабатывали смолой Dowex™ Na (1 г). Через 1 ч смесь фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na, промывая H₂O (5 мл). Объединенный фильтрат еще раз обрабатывали смолой Dowex™ Na (1 г) в течение 1 ч, фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na, промывая H₂O (5 мл). Этот процесс повторяли еще 3 раза. Объединенные фильтраты подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение (90 мг; 75%) в виде беловатого твердого вещества.

$M/z=239,0$ (M-Na)⁻.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 5.35 (1H, ddd, J=46 Гц; 5 Гц; 2,5 Гц, CHF), 4.08-4.06 (1H, m), 3.26-3.24 (1H, m), 3.06-3.04 (1H, m), 1.99-1.68 (4H, m).

Пример 11.

(2S,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



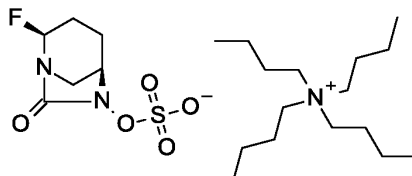
а) (2S,5R)-2-Фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он.



К раствору (2S,5R)-6-(бензилокси)-2-фтор-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (250 мг; 0,99 ммоль) (см. соединение (B) из примера 10) в метаноле (10 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (250 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 ч, используя баллон с водородом под давлением. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и набивку промывали метанолом (5 мл). Фильтрат упаривали, получая (2S,5R)-2-фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-он (130 мг; 81%) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

$M/z=161,1$ (M+H)⁺.

б) (2S,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония.



К раствору (2S,5R)-2-фтор-6-гидрокси-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-7-она (130 мг; 0,81 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли TEA (1,14 мл; 8,11 ммоль), затем комплекс SO₃:Py (775 мг; 4,87 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли раствор н-тетрабутилацетата аммония (1,9 г; 6,49 ммоль) в воде (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и органический слой отделяли. ДХМ-слой промывали водой (5×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием 0-100% EtOAc в гексане, затем 5%-ным метанолом в ДХМ, получая (2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония (60 мг; 15% за 2 стадии) в виде бесцветного масла.

$M/z=239,1$ (M-NBu₄)⁻.

с) (2S,5R)-2-Фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

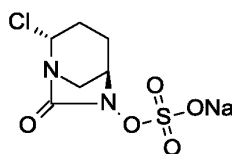
Перемешиваемый раствор (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфата тетрабутиламмония (60 мг; 0,12 ммоль) в смеси CH₃CN:H₂O (1:1, 4 мл) обрабатывали смолой Dowex™ Na (1 г). Через 1 ч смесь фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na и промывали смесью CH₃CN:H₂O (1:1, 2 мл). Объединенный фильтрат еще раз обрабатывали смолой Dowex™ Na (1 г) в течение 30 мин, фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na и промывали смесью CH₃CN:H₂O (1:1, 2 мл). Этот процесс повторяли еще 3 раза. Объединенные фильтраты подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества.

$M/z=238,9$ (M-Na)⁻.

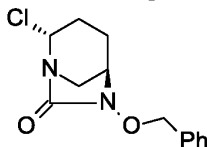
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 5.27 (1H, ddd, J=44 Гц; J=10,5 Гц; J=4,5 Гц, CHF), 3.96-3.94 (1H, m), 3.24-3.21 (1H, m), 3.01 (1H, J=12 Гц), 2.06-2.01 (2H, m), 1.73-1.67 (1H, m), 1.61-1.57 (1H, m).

Пример 12.

(2R,5R)-2-Хлор-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.



a) (2R,5R)-6-(Бензилокси)-2-хлор-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-он.

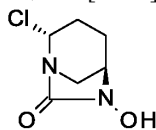


К раствору (2S,5R)-6-(бензилокси)-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты (1 г; 3,62 ммоль) в ДМФА (20 мл) и АсОН (4 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (4,83 г; 36,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Затем добавляли $Pb(OAc)_4$ (2,4 г; 5,43 ммоль) и реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч и затем обрабатывали насыщенным раствором K_2CO_3 при комнатной температуре. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл), объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Этот продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния с использованием 10%-ного EtOAc в гексане в качестве элюента, получая (2R,5R)-6-(бензилокси)-2-хлор-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-он (270 мг; 28%) в виде светло-желтого масла.

$M/z=267,0$ ($M+H$)⁺.

Эксперименты с применением ЯМР показали, что значение константы спин-спинового взаимодействия для атома Н у того же атома углерода, с которым соединен и атом Cl, составлял 5,5 Гц (для взаимодействия с аксиальным протоном на соседнем атоме углерода), тем самым подтверждая, что этот атом Н расположен экваториально, и молекула характеризуется показанной стереохимической конфигурацией.

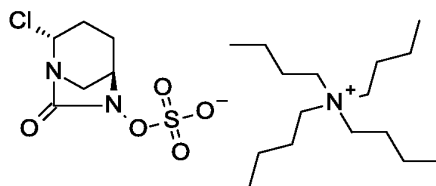
b) (2R,5R)-2-Хлор-6-гидрокси-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-он.



К раствору (2R,5R)-6-(бензилокси)-2-хлор-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-она (220 мг; 0,824 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (220 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 ч, используя баллон с водородом под давлением. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и набивку промывали метанолом (10 мл). Фильтрат упаривали, получая (2R,5R)-2-хлор-6-гидрокси-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-он (150 мг) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали без очистки.

$M/z=177,0$ ($M+H$)⁺.

c) (2R,5R)-2-Хлор-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония.



К перемешиваемому раствору (2R,5R)-2-хлор-6-гидрокси-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-7-она (150 мг; 0,849 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (1,8 мл; 12,7 ммоль), затем комплекс $SO_3 \cdot Py$ (1,35 г; 8,49 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Далее добавляли раствор тетра-(н-бутил)ацетата аммония (2,56 г; 8,49 ммоль) в воде (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и проводили разделение фаз. Органический экстракт промывали водой (5×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с элюированием этилацетатом (0-100%) в гексане, затем 5%-ным метанолом в ДХМ, получая (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-6-илсульфат тетрабутиламмония (130 мг; 30% за 2 стадии) в виде бесцветного масла.

$M/z=254,9$ ($M-NBu_4$)⁻.

d) (2R,5R)-2-Хлор-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

Раствор (2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]октан-6-илсульфата тетрабутиламмония (130 мг; 0,26 ммоль) в смеси $CH_3CN:H_2O$ (1:1, 3 мл) обрабатывали смолой DowexTM Na (1 г). Через 30 мин смесь фильтровали через набивку смолы DowexTM Na и промывали смесью $CH_3CN:H_2O$ (1:1, 1 мл). Объединен-

ный фильтрат еще раз обрабатывали смолой Dowex™ Na (1 г) в течение 30 мин, фильтровали через набивку смолы Dowex™ Na и промывали смесью CH₃CN:H₂O (1:1, 1 мл). Этот процесс повторяли еще 3 раза. Объединенные фильтраты подвергали сублимационной сушке и полученное соединение очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC) [X-SELECT-C18 (150×19), 5 мкм; подвижная фаза: H₂O:MeCN]. Собранные фракции подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение (5,0 мг; 7%) в виде беловатого твердого вещества.

M/z=255,0 (M-Na)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 5.51 (1H, dd, J=6,0 Гц; J=2,0 Гц, CHCl), 4.10 (1H, J=3,0 Гц), 3.51-3.49 (1H, m), 3.07-3.05 (1H, m), 2.26-2.18 (1H, m), 1.94-1.80 (3H, m).

Биологическая активность

Проводили эксперименты с целью определения

(1) ингибирующей активности соединений по изобретению в отношении ферментов сериновых β-лактамаз из разных классов;

(2) усиления действия β-лактамных антибиотиков этими соединениями в отношении штаммов, экспрессирующих ферменты SBL.

Подробности протоколов, использованных для каждого набора экспериментов, приведены ниже.

Ингибирование ферментов

Анализ ингибирования ферментов in vitro

Анализ ингибирования ферментов проводили, используя растворы очищенных ферментов SBL из *Enterobacter cloacae* (таких как TEM-1; AmpC; CTX-M15; KPC-2; OXA-48) в 10 мМ буфере на основе HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), pH 7,5, в 96-луночных титрационных микропланшетах. В качестве субстрата использовали нитроцефин (100 мкМ для TEM-1, AmpC, KPC-2, OXA-48; и 50 мкМ для CTX-M15). Ход его гидролиза отслеживали на длине волны 482 нм каждые 30 с в течение 12 мин после периода начальной инкубации в течение 10 мин при 30°C, используя планшетный ридер для регистрации УФ-флуоресценции Envision от Perkin Elmer. Данные о скорости гидролиза в присутствии ряда ингибиторов анализировали и значения IC₅₀ (концентрация, вызывающая 50%-ное ингибирование) определяли для каждого соединения с использованием программного обеспечения из базы данных Dotmatics.

Разведение соединений осуществляли в ДМСО.

Ниже показаны усредненные результаты для IC₅₀ в отношении ингибирования выбранной панели ферментов SBL. Данные сгруппированы следующим образом.

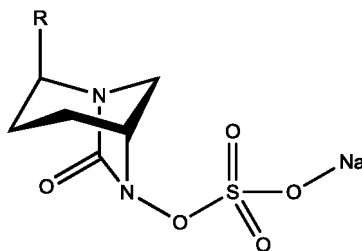
TEM-1: IC₅₀ меньше 3 нМ (A); 3-10 нМ (B); больше 10 нМ (C).

KPC-2: IC₅₀ меньше 10 нМ (A); больше 10 нМ (B).

AmpC: IC₅₀ меньше 10 нМ (A); 10-40 нМ (B); 40-60 нМ (C); больше 60 нМ (D).

OXA-48: IC₅₀ меньше 20 нМ (A); 20-100 нМ (B); 100-200 нМ (C); 200-300 нМ (D); больше 300 нМ (E).

CTX-M15: IC₅₀ меньше 5 нМ (A); 5-20 нМ (B); 20-100 нМ (C); 100-200 нМ (D).



Соединение	Заместитель R	KPC-2	Amp-C	OXA-48	CTX-M15
Авибактам	CONH ₂	7,8 (A)	8,0 (A)	296,6 (D)	1,4 (A)
Пример 1	CF ₃	(A)	(A)	(A)	(B)
Пример 2	CHF ₂	(A)	(B)	(B)	(B)
Пример 3	CHCl ₂	(A)	(C)	(C)	(C)
Пример 4	CH ₂ F	(B)	(A)	(D)	(B)
Пример 5	CF ₂ CH ₃	(B)	(C)	(B)	(B)
Пример 6	CH ₂ Cl	(B)	(B)	(D)	N/D
Пример 7	CF ₃ S	(B)	(C)	(D)	N/D
Пример 8	CH ₂ OCF ₃	(A)	(C)	(D)	(D)
Пример 9	CF ₂ -2-тиазолил	(A)	(A)	(D)	(C)
Пример 10	F (R)	(B)	(B)	(D)	N/D
Пример 11	F (S)	(B)	(D)	(E)	N/D
Пример 12	Cl	(B)	(A)	(E)	N/D

N/D (от англ. not determined) означает "не определяли".

Соединение	Заместитель R	TEM-1
Авибактам	CONH ₂	4,7 (B)
Пример 10	F (R)	(A)
Пример 11	F (S)	(C)
Пример 12	Cl	(A)

Тестирование восприимчивости к антимикробным препаратам

Антибиотическая активность β-лактамов антибиотиков в отношении SBL/ESBL-экспрессирующих бактерий в присутствии соединений по изобретению

Эксперименты проводили с использованием "метода микроразведений в бульоне в соответствии с протоколами M07-A8, утвержденными Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Серийные разведения β-лактамового антибиотика меропенема готовили в 96-луночных планшетах с использованием бульона Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (CAMHB, от англ. cation-adjusted Mueller-Hinton broth); устанавливали диапазон концентраций от 0,03 мг/л до 512 мг/л. Мутность бактериального инокулята каждого штамма (клинических изолятов) корректировали к стандарту мутности 0,5 по МакФарланду в физиологической сыворотке (0,9% NaCl), затем разбавляли 1:100 в CAMHB и добавляли в каждую лунку, получая конечное количество бактериальных клеток 5×10^5 КОЕ/лунка. После инкубирования в течение 18-20 ч в камере с нагреванием при 37°C оценивали ингибирование роста на основании отсутствия какого-либо роста бактерий.

За минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) принимают наименьшую концентрацию антибиотика, при которой тестируемый микроорганизм не демонстрирует видимого роста; результаты подтверждали путем измерения оптической плотности (OD) при 600 нм на спектрофотометре.

Соединения по изобретению тестировали при постоянной концентрации 4 мкг/мл. В качестве клинических штаммов для этих экспериментов по усилению действия меропенема (мерго) использовали NTBC091.1 (штамм E. coli, экспрессирующий KPC-2, TEM-1); NTBC093 (штамм E. cloacae, экспрессирующий KPC-2, TEM-1); NTBC096.1 (штамм K. pneumoniae, экспрессирующий OXA-181 и SHV-11); NTBC099 (штамм K. pneumoniae, экспрессирующий KPC-3, SHV-11 и TEM-1); NTBC189 (штамм K. pneumoniae, экспрессирующий TEM-OSBL(b), CTX-M-14, OXA-48(c)).

Номер штамма	Фермент(ы) β-лактамаза(ы)	Классификация	МИС для меро, мкг/мл, без ингибитора	МИС для меро + соедин. примера 1, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 2, 4 мкг/мл
NTBC091.1	KPC-2 + TEM-1	<i>E. coli</i>	4	0,03	0,03
NTBC093	KPC-2 + TEM-1	<i>E. cloacae</i>	8	0,06	0,06
NTBC096.1	OXA-181 + SHV-11	<i>K. pneumoniae</i>	32	4	4
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	<i>K. pneumoniae</i>	256	2	1
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	<i>K. pneumoniae</i>	32	2	2
	48(c)				

Данные для других соединений по изобретению показаны в приведенной далее таблице. В этой таблице данные сгруппированы так, как приведено ниже (данные для соединений примеров 1 и 2 приводятся для облегчения сравнения): значения МИС меньше 1 мкг/мл обозначены (А); значения МИС 1 или 2 мкг/мл обозначены (В); значения МИС 4 мкг/мл обозначены (С); значения МИС 8 мкг/мл (D); значения МИС больше 8 мкг/мл обозначены (Е).

Номер штамма	Фермент(ы) β-лактамаза(ы)	МИС для меро, мкг/мл, без ингибитора	МИС для меро + авибактам, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 1, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 2, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 3, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 4, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 5, 4 мкг/мл
NTBC091.1	KPC-2 + TEM-1	4	0,06 (А)	(А)	(А)	(А)	(А)	(А)
NTBC093	KPC-2 + TEM-1	8	0,03 (А)	(А)	(А)	(А)	(А)	(А)
NTBC096.1	OXA-181 + SHV-11	32	1 (В)	(С)	(С)	(Е)	(В)	(Е)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	256	0,25 (А)	(В)	(В)	(В)	(В)	(В)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	32	0,25 (А)	(В)	(В)	N/D	N/D	N/D

Номер штамма	Фермент(ы) β-лактамаза(ы)	МИС для меро + соедин. примера 6, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 7, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 8, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 9, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 10, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 11, 4 мкг/мл	МИС для меро + соедин. примера 12, 4 мкг/мл
NTBC091.1	KPC-2 + TEM-1	(А)	(А)	(А)	(А)	(А)	(А)	(А)
NTBC093	KPC-2 + TEM-1	(А)	(В)	(А)	(А)	(А)	(В)	(А)
NTBC096.1	OXA-181 + SHV-11	(Е)	(Е)	(Е)	(Е)	(А)	(D)	(D)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	(В)	(Е)	(Е)	(D)	(В)	(Е)	(Е)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	N/D	N/D	N/D	N/D	(А)	(С)	(С)

Соединения по изобретению обладают высокой активностью. Например, комбинация меропенема и соединения примера 1 характеризуется более низкой МИС, чем комбинация меропенема и авибактама в отношении штамма NTBC091.1. Комбинация меропенема и соединения примера 2 характеризуется более низкой МИС, чем комбинация меропенема и авибактама в отношении штамма NTBC091.1. Комбинация меропенема и соединения примера 10 характеризуется более низкой МИС, чем комбинация меропенема и авибактама в отношении штаммов NTBC091.1, NTBC096.1 и NTBC189, и МИС, аналогичной таковой для комбинации меропенема и авибактама в отношении штамма NTBC093. Комбинация меропенема и соединения примера 12 характеризуется более низкой МИС, чем комбинация меропенема и авибактама в отношении штамма NTBC091.1.

Дополнительные данные по MIC

Далее соединение примера 10 исследовали в отношении большой панели клинических штаммов энтеробактерий, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим, поскольку они продуцируют ОХА- или КРС-варианты ферментов SBL.

На фиг. 1 приведены данные, показывающие эффект соединения примера 10 в отношении двух панелей клинических штаммов ОХА-положительных энтеробактерий, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим. Данные по MIC представлены на фиг. 1 в стандартной кумулятивной форме.

На фиг. 1А показано, что, например, при MIC составляющей 1 мкг/мл, 0% штаммов восприимчивы к меропенему в качестве монотерапии ("MEM"). Однако доля штаммов, восприимчивых к различным антибиотикам в концентрации 1 мкг/мл возрастает примерно до 33% (в случае клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима, "CEF/VNRX"); 63% (в случае клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида, "CAZ/AVI"); свыше 90% (в случае комбинации ингибитора из примера 10 и антибиотика меропенема).

Аналогичным образом, данные фиг. 1В, которая относится к более расширенной панели клинических штаммов ОХА-положительных энтеробактерий, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим, подтверждают, что меропенем демонстрирует слабую активность (MIC₅₀ составляет 32 мкг/мл; MIC₉₀ превышает 32 мкг/мл). Добавление соединения примера 10 в концентрации 4 мкг/мл восстанавливает восприимчивость к меропенему (MIC₅₀ составляет 0,12 мкг/мл; MIC₉₀ составляет 0,5 мкг/мл). В качестве сравнения, клиническая комбинация "CEF/VNRX" характеризуется значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 1 и 2 мкг/мл соответственно. Клиническая комбинация "CAZ/AVI" характеризуется значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 2 и 8 мкг/мл, соответственно.

На фиг. 2 приведены данные, показывающие эффект соединения примера 10 в отношении панели клинических штаммов КРС-положительных энтеробактерий, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим. Данные по MIC представлены на фиг. 2 в стандартной кумулятивной форме. На фиг. 2 показано, что в отношении КРС-положительных энтеробактерий меропенем также демонстрирует слабую активность (MIC₅₀ превышает 32 мкг/мл, и MIC₉₀ превышает 32 мкг/мл). Добавление соединения примера 10 в концентрации 4 мкг/мл восстанавливает восприимчивость к меропенему (MIC₅₀ составляет 0,12 мкг/мл; MIC₉₀ составляет 2 мкг/мл). В качестве сравнения, клиническая комбинация "CEF/VNRX" (ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима) характеризуется значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 1 и 2 мкг/мл соответственно. Клиническая комбинация "CAZ/AVI" (ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида) характеризуется значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 2 и 4 мкг/мл соответственно.

Соединение примера 10 также исследовали в отношении панели из 48 штаммов *A. baumannii*, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, таким как меропенем, цефепим и цефтазидим, поскольку они (штаммы) продуцируют ОХА-варианты ферментов SBL. Данные по MIC представлены на фиг. 3 в стандартной кумулятивной форме. Например, в присутствии каждого из ингибиторов в концентрации 2 мкг/мл 0% штаммов оказываются восприимчивыми к (1) меропенему в качестве монотерапии ("MEM"), (2) клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима, "CEF/VNRX"; или (3) клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида, "CAZ/AVI". Напротив, восприимчивыми к соединению примера 10 в комбинации с антибиотиком меропенемом оказываются примерно 50%. Аналогичным образом, в присутствии каждого из ингибиторов в концентрации 16 мкг/мл меньше 10% штаммов оказываются восприимчивыми к (1) меропенему в качестве монотерапии ("MEM"), (2) клинической комбинации ингибитора VNRX-5133 и антибиотика цефепима, "CEF/VNRX"; или (3) клинической комбинации ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида, "CAZ/AVI". Напротив, в этих условиях почти 100% штаммов оказываются восприимчивыми к соединению примера 10 в комбинации с антибиотиком меропенемом. Что касается значений MIC, то показано, что в отношении этой панели меропенем демонстрирует слабую активность (MIC₅₀ составляет 64 мкг/мл, а MIC₉₀ превышает 64 мкг/мл). Добавление соединения примера 10 в концентрации 4 мкг/мл восстанавливает восприимчивость к меропенему (MIC₅₀ составляет 2 мкг/мл; MIC₉₀ составляет 8 мкг/мл). В качестве сравнения, клиническая комбинация "CEF/VNRX" демонстрирует слабую активность в отношении этих ОХА-положительных клинических изолятов *Acinetobacter baumannii* со значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 64 мкг/мл и превышающими 64 мкг/мл, соответственно. Аналогичным образом, клиническая комбинация "CAZ/AVI" также демонстрирует слабую активность в отношении этих ОХА-положительных клинических изолятов *Acinetobacter baumannii*, при этом комбинация ингибитора авибактама и антибиотика цефтазида характеризуется значениями MIC₅₀/MIC₉₀, составляющими 64 мкг/мл и превышающими 64 мкг/мл соответственно.

Эффективность соединений по изобретению in vivo

Соединения по изобретению дополнительно исследовали в животных моделях оценки эффективности. Мышей инфицировали путем введения в бедро

(А) КРС-экспрессирующего клинического штамма *Klebsiella pneumoniae* (NR-48977) (MIC (меропенем в качестве монотерапии) составляет 64 мкг/мл; MIC (меропенем + соединение примера 10 в концен-

трации 4 мкг/мл) составляет 1 мкг/мл); или

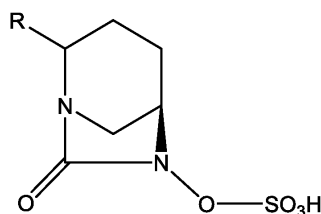
(В) ОХА-экспрессирующего клинического штамма *Klebsiella pneumoniae* (AC00783) (MIC (меропенем в качестве монотерапии) составляет 32 мкг/мл; MIC (меропенем + соединение примера 10 в концентрации 4 мкг/мл) составляет 0,25 мкг/мл); или

(С) ОХА-экспрессирующего клинического штамма *Acinetobacter baumannii* (AC00445) (MIC (меропенем в качестве монотерапии) составляет 64 мкг/мл; MIC (меропенем + соединение примера 10 в концентрации 4 мкг/мл) составляет 4 мкг/мл).

Разбавитель, меропенем в качестве монотерапии или меропенем и соединение по изобретению (из примера 10) вводили в.в. через 1, 3, 5 и 7 ч после инфицирования. Через 9 ч после инфицирования животных умерщвляли и измеряли количество колониеобразующих единиц (КОЕ), чтобы количественно оценить бактериальную нагрузку (количество колониеобразующих единиц на один грамм ткани бедра, КОЕ/г). Результаты этих экспериментов, которые проводили с применением соответствующих контролей и статистического анализа, показаны на фиг. 4. Для всех трех протестированных бактериальных штаммов можно видеть дозозависимый эффект в отношении бактериальной нагрузки в виде меньших количеств колониеобразующих единиц (КОЕ) в случае увеличения дозы соединения примера 10 при введении постоянной дозы меропенема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (I)

где

R выбран из галогена, C_{1-4} алкила и $L-X-R^1$, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и, возможно, дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ;

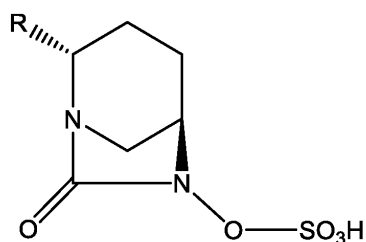
R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, который замещен по меньшей мере одним атомом галогена и, возможно, дополнительно замещен одним или двумя заместителями R^2 ;

каждый R^2 независимо представляет собой тиазол;

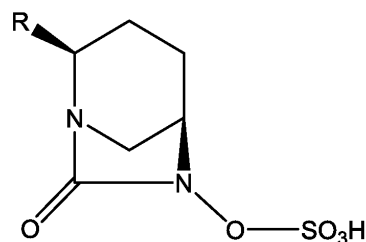
L представляет собой связь или представляет собой C_{1-2} алкиленовую группу, которая не замещена или замещена по меньшей мере одним атомом галогена; и

X представляет собой O или $S(O)_z$, где z равно 0.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль либо диазабициклооктанон формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (II)



Формула (III)

где R представляет собой галоген.

3. Соединение по п.1 или 2, где R представляет собой атом фтора или хлора.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из

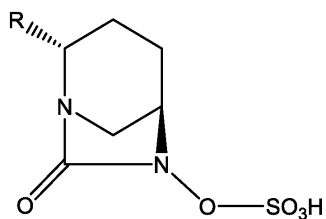
(2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

(2S,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

(2R,5R)-2-хлор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил-гидросульфата;

и их фармацевтически приемлемых солей.

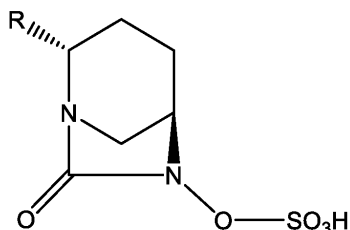
5. Соединение по п.1, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (II)

где R является таким, как определено в п.1.

6. Соединение по п.1 или 5, представляющее собой диазабициклооктанон формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



ФОРМУЛА (II)

где

R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и, возможно, дополнительно замещена одним или двумя заместителями R^2 ; каждый R^2 независимо представляет собой тиазол.

7. Соединение по п.5 или 6, где

1) R представляет собой C_{1-4} алкил, при этом C_{1-4} алкильная группа замещена по меньшей мере одним атомом галогена и, возможно, дополнительно замещена одним заместителем R^2 ; или

2) R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, при этом C_{1-2} алкильная группа замещена по меньшей мере двумя атомами галогена, выбранными из атомов фтора и хлора; или

3) указанное соединение является таким, как определено в п.5, и R представляет собой $L-X-R^1$, где L представляет собой связь или представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу;

X представляет собой O или S; и

R^1 представляет собой C_1 алкильную группу, замещенную 1, 2 или 3 галогеновыми группами; или

4) R выбран из $-CH_2-O-CF_3$ и $-S-CF_3$; или

5) R выбран из CF_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2F , CF_2CH_3 , CF_2 -тиазолил и CH_2CF_3 , предпочтительно из CF_3 , CHF_2 и $CHCl$.

8. Соединение по п.1, представляющее собой (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил гидросульфат или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, представляющее собой (2R,5R)-2-фтор-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-илсульфат натрия.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, дополнительно содержащая β -лактамный антибиотик.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где β -лактамный антибиотик представляет собой меропенем.

13. Комбинация соединения по любому из пп.1-9 и β -лактамного антибиотика для лечения или предотвращения бактериальной инфекции.

14. Комбинация по п.13, где β -лактамный антибиотик представляет собой меропенем.

15. Применение соединения по любому из пп.1-9, композиции по любому из пп.10-12 или комбинации по п.13 или 14 для устранения или снижения резистентности к антибиотикам у грамотрицательных бактерий.

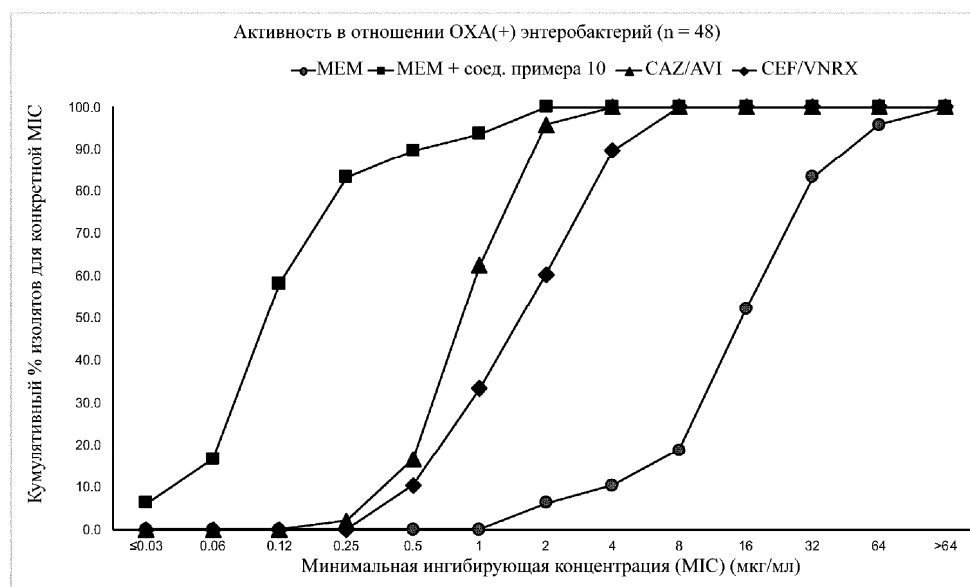
16. Применение по п.15, где грамотрицательные бактерии выбраны из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл.

17. Применение по п.16, где бактерии, выбранные из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл, выбраны из *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter baumannii*.

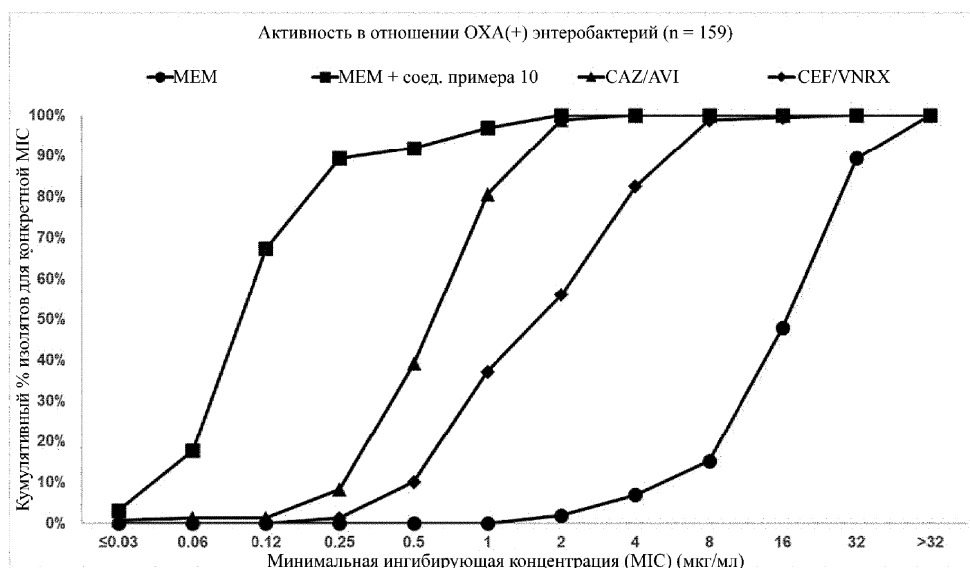
18. Применение соединения по любому из пп.1-9, композиции по любому из пп.10-12 или комбинации по п.13 или 14 для лечения или предупреждения бактериальной инфекции.

19. Применение по п.18, включающее применение соединения по любому из пп.1-9 для лечения или предупреждения бактериальной инфекции путем совместного введения с β -лактамным антибиотиком.

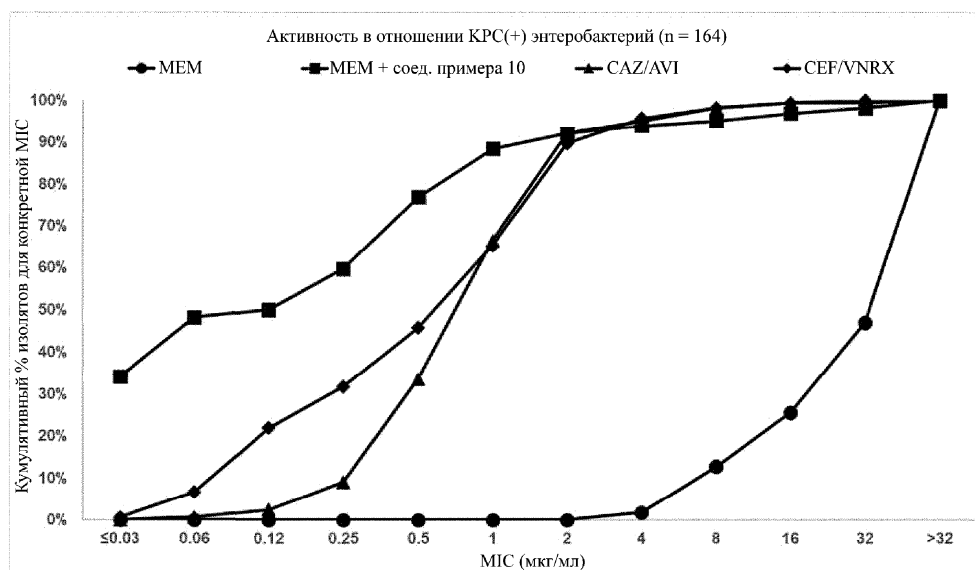
20. Применение по п.19, где β -лактаменный антибиотик представляет собой меропенем.
21. Применение по любому из пп.18-20, где бактериальная инфекция вызывается бактериями, выделенными из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл.
22. Применение по п.21, где бактерии, выбранные из энтеробактерий, псевдомонад и моракселл, выбраны из *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia ceracia* и *Acinetobacter baumannii*.
23. Применение по любому из пп.18-20, где бактериальная инфекция вызывается резистентными к карбапенемам энтеробактериями.



OXA (от англ. oxacillin) - оксациллин
 MEM (от англ. meropenem) - меропенем
 CAZ (от англ. ceftazidime) - цефтазидим
 AVI (от англ. avibactam) - авибактам
 CEF (от англ. cefepime) - цефепим
 VNRX – ингибитор VNRX-5133

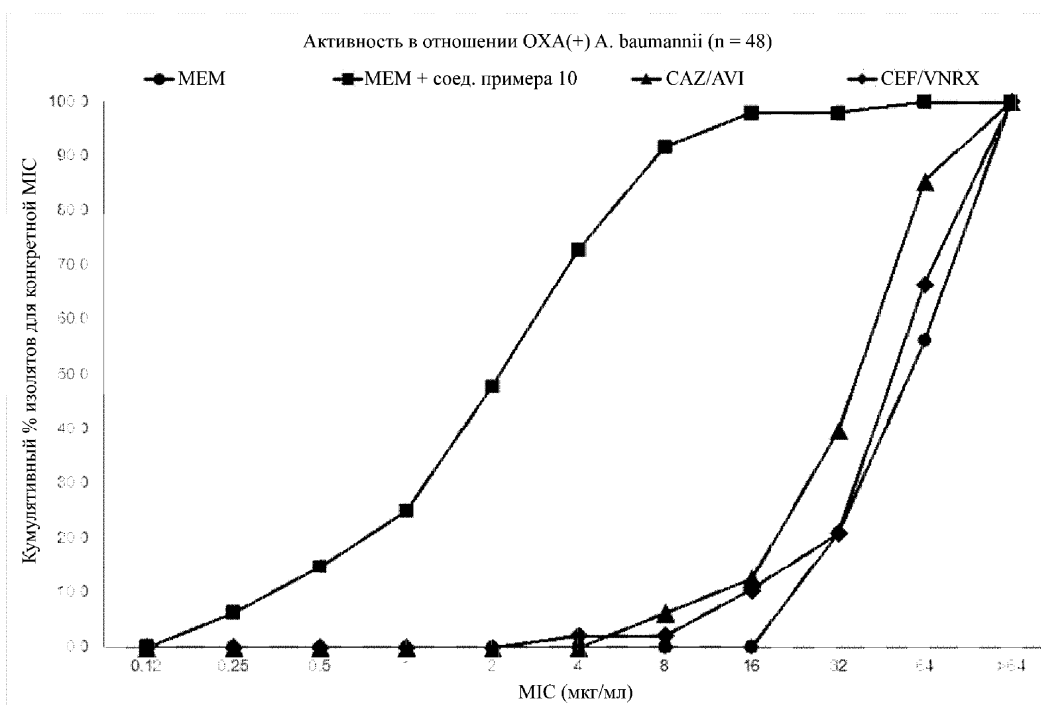


Фиг. 1

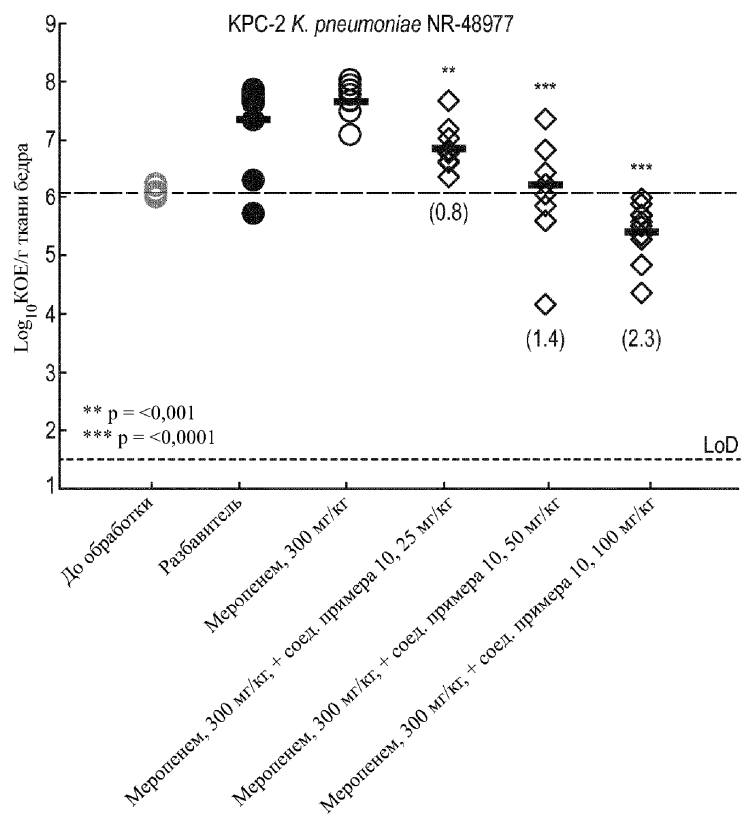


КРС (от англ. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) - карбапенемаза *Klebsiella pneumoniae*

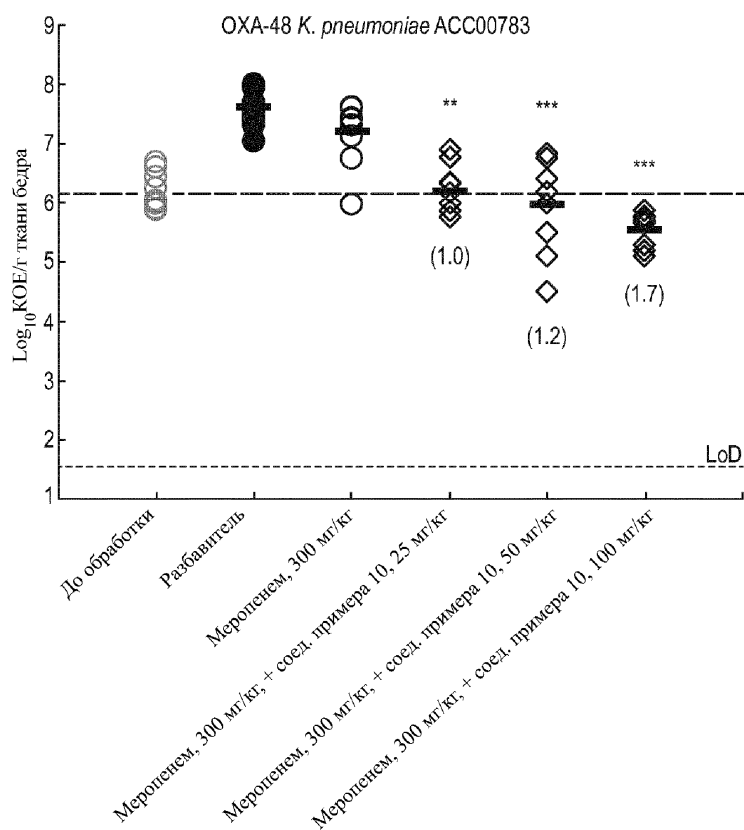
Фиг. 2



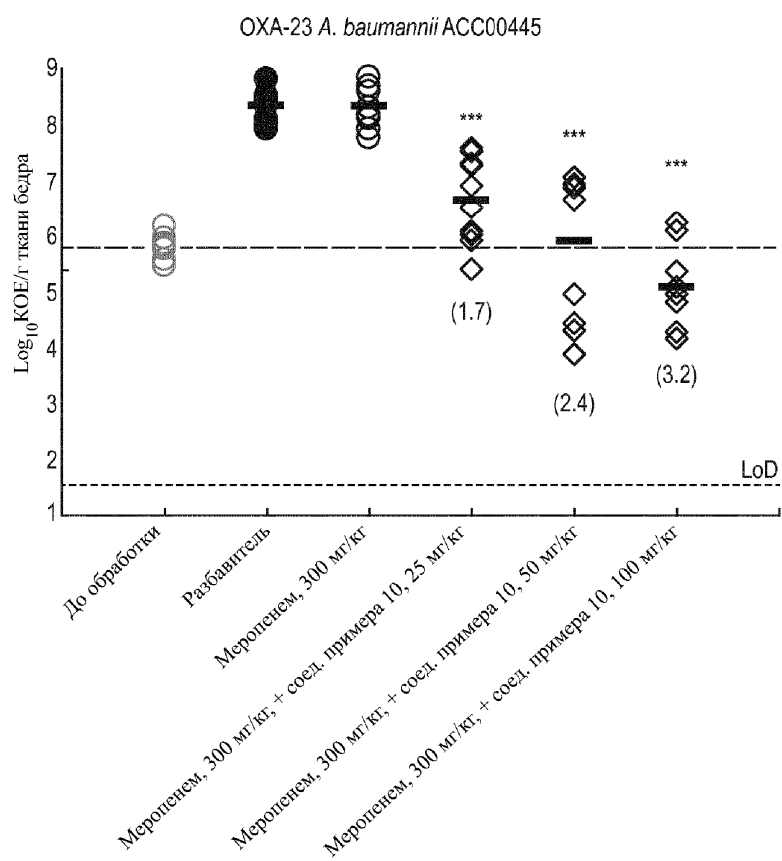
Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В



Фиг. 4С

