

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292636** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.19

(22) Дата подачи заявки
2021.03.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/541* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
C07D 279/00 (2006.01)

(54) ОКСАЗОЛИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА

(31) PCT/CN2020/080359

(32) 2020.03.20

(33) CN

(86) PCT/US2021/022652

(87) WO 2021/188606 2021.09.23

(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОУМ ЭЛЭСИ
(US)

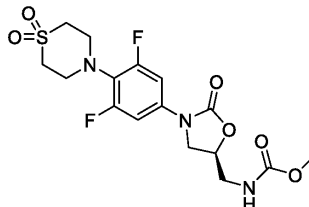
(72) Изобретатель:

Кроули Брендан М., Нантермет
Филиппе, Олсен Дэвид Б. (US),
Судзуки Такао (CN), Ян Лиху (US), Ю
Ланьин (CN)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к оксазолидиноновому соединению формулы I



и его фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим соединение формулы I. Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования роста микобактериальных клеток, а также к способу лечения микобактериальных инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis*, посредством введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей такое соединение и/или соль.

202292636

A1

A1

202292636

ОКСАЗОЛИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА

Описание

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к оксазолидиноновому соединению, полезному для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций. Настоящее изобретение также относится к способам применения оксазолидинонового соединения для лечения микобактериальных инфекций, таких как инфекции, вызываемые *Mycobacteria tuberculosis*.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Микобактерии представляют собой род бактерий, которые не являются ни истинно грамположительными, ни истинно грамотрицательными, включая возбудителей туберкулеза (*M. tuberculosis*) и проказы (*M. leprae*). Туберкулез (ТВ), в частности, несмотря на доступности противотуберкулезных лекарственных средств, таких как изониазид и рифампицин, считается одним из самых смертоносных заболеваний в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2018 году было зарегистрировано 10 миллионов новых случаев заболевания туберкулезом и 1,5 миллиона случаев смерти от туберкулеза. См. Global Tuberculosis Report 2019, опубликованный Всемирной организацией здравоохранения. Эпидемию ТВ осложняет растущая волна штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и смертельная ассоциация с ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных людей, также инфицированных ТВ, вероятность развития активного ТВ в 30 раз выше, чем у людей, не страдающих ВИЧ, и ТВ является причиной смерти каждого третьего человека, страдающего ВИЧ/СПИДом, во всем мире. См., например, Kaufmann *et al.*, *Trends Microbiol.* 1: 2-5 (1993) и Bloom *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 338: 677-678 (1998).

Микобактерии, отличные от *M. tuberculosis*, все чаще обнаруживаются при оппортунистических инфекциях, поражающих больных, страдающих СПИДом. Организмы комплекса *M. avium-intracellulare* (МАС), особенно серотипы 4 и 8, составляют 68% микобактериальных изолятов у больных, страдающих СПИДом. Обнаружено огромное количество МАС (до 10¹⁰ кислотоустойчивых бацилл на 1 г ткани), в связи с чем прогноз для инфицированного пациента, страдающего СПИДом, является неблагоприятным.

Оксазолидиноны представляют собой класс соединений, содержащих 2-оксазолидон, 5-ти членное кольцо, содержащее азот и кислород, которые применяют в качестве противомикробных средств. См., например, WO 2009157423. В целом оксазолидиноны, как известно, являются ингибиторами моноаминоксидазы и обладают активностью против грамположительных микроорганизмов. WO 2006022794, Suzuki et al., *Med.Chem. Lett.* 4:1074-1078 (2013), Yang et al., *J. Med. Chem.* 58:6389-6409 (2015), Shaw et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1241:48-70 (2011). Кроме того, в РСТ публикации № WO2017/070024 раскрыты оксазолидиноновые антибиотики для лечения туберкулеза.

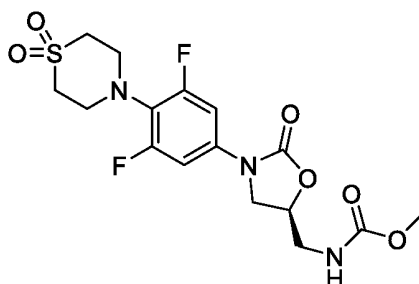
Несколько оксазолидиноновых антибиотиков были одобрены или проходят клинические испытания для лечения грамположительных бактериальных инфекций, таких как вызванные устойчивым к метициллину *Staphylococcus aureus*. Примеры оксазолидиноновых антибиотиков включают линезолид (Zyvox™, Pfizer Inc., New York, NY) и тедизолид (Sivextro™, Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ). Тедизолид применяют для лечения острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур, вызванных специфическими чувствительными грамположительными бактериями. Линезолид показан для лечения нескольких инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамположительных микроорганизмов, включая внутрибольничную пневмонию, осложненные инфекции кожи и кожных структур и внебольничную пневмонию. Кроме того, он прошел клинические испытания для лечения *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и широкой лекарственной устойчивостью (XDR). Lee et al., *N. Engl. J. Med* 367: 1508-18 (2012). Несмотря на клиническую эффективность при лечении этих заболеваний, длительное применение линезолида было связано с побочными эффектами, включая миелосупрессию (включая анемию и лейкопению) (Hickey et al., *Therapy* 3(4):521-526 (2006), невропатию и серотониновый синдром. Предполагается, что эти побочные эффекты связаны с ингибированием синтеза митохондриального белка. Flanagan et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(1):178-185 (2015).

Разработка оксазолидиноновых антибиотиков, более безопасных, чем одобренные оксазолидиноны, но по меньшей мере столь же эффективных, может принести большую пользу пациентам с Mtb.

Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к оксазолидиноновому соединению, обладающему

антибактериальной активностью. Соединение и его фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны, например, для лечения бактериальных инфекций, например, микобактериальных инфекций. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения бактериальной инфекции у субъекта, в частности инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, содержащей оксазолидиноновое соединение формулы I и/или фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Соединение формулы I и/или его фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны, например, для ингибирования роста *Mycobacterium tuberculosis* и/или для лечения или профилактики туберкулеза у пациента. Без ограничения конкретной теорией полагают, что применение оксазолидинонового соединения согласно настоящему изобретению для лечения туберкулеза, вероятно, вызовет меньшую миелосупрессию, чем известные оксазолидиноновые соединения, такие как линезолид, поскольку оно не связано с высокой степенью ингибирования синтеза митохондриального белка и/или имеет более высокое разделение между эффективностью против *M. tuberculosis* и ингибированием синтеза митохондриального белка. Кроме того, соединение, описанное в настоящем документе, демонстрирует фармакокинетический профиль, который в сочетании с его эффективностью против *M. tuberculosis* с большей вероятностью обеспечивает введение дозы один раз в день (QD) в разумных дозах для людей, чем известные оксазолидиноны. Кроме того, на основании его фармакокинетического профиля соединение, описанное в настоящем документе, с большей вероятностью будет иметь меньшую разницу между его максимальной и минимальной концентрациями в организме через 24 часа после приема, чем известные оксазолидиноны, что может позволить лучше разделить эффективность и потенциальные побочные эффекты при лечении Mtb.

Настоящее изобретение также относится к: 1) способам лечения туберкулеза у субъекта,

нуждающегося в его лечении, предусматривающим введение субъекту эффективного количества оксазолидинонового соединения формулы I, и 2) применения оксазолидинонового соединения формулы I для лечения туберкулеза.

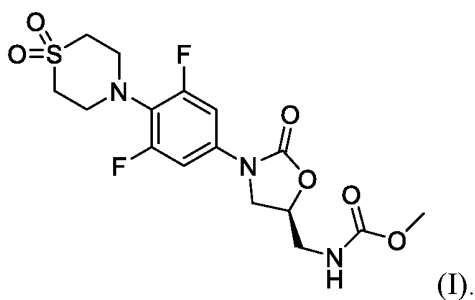
Варианты осуществления, подварианты осуществления и признаки настоящего изобретения либо дополнительно описаны в настоящем документе, либо очевидны из последующего описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

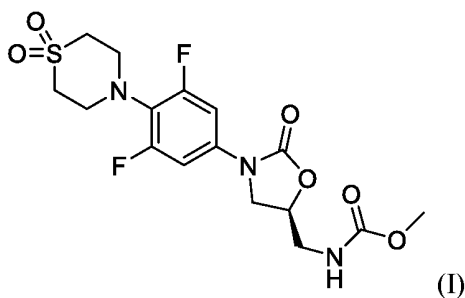
Первоначально оксазолидиноны были разработаны для лечения грамположительных бактериальных инфекций, в частности инфекций, вызванных устойчивым к метициллину *S. aureus*. Как показано в Примерах, тестирование оксазолидинонового соединения формулы I *in vitro* показало, что это соединение обладает превосходной эффективностью в отношении ингибирования роста *Mycobacteria tuberculosis*, но не связано с высокой степенью ингибирования синтеза митохондриального белка. Таким образом, ожидается, что соединение формулы I и/или его фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны для лечения микобактериального туберкулеза (Mtb), но не приводят к побочным эффектам, таким как миелосупрессия, которые связаны с оксазолидиноном линезолидом. Поэтому соединение формулы I будет иметь значительные преимущества перед линезолидом и аналогами в качестве терапевтических средств для лечения Mtb.

Соединение формулы I

В настоящем документе описано соединение формулы I:



В настоящем документе также описано соединение формулы I:



и его фармацевтически приемлемые соли, причем соединение может быть подходящим для применения для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций.

Ссылка на различные варианты осуществления в отношении соединений формулы I, в частности, включает соединение формулы I и необязательно фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(a) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическая композиция согласно (a), дополнительно содержащая второе соединение, где вторым соединением является антибиотик.

(c) Фармацевтическая композиция согласно (b), где второе соединение выбрано из группы, состоящей из этамбутола, пипразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллин клавуланата, претоманида, бедаквилина, GSK 3036656, вакцины M72/AS01E, гепотидацина, тиацетазона, меропенем клавуланата, TBA-7371 ингибитора декапренилфосфорил-β-D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазина.

(d) Фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и (ii) второе соединение, где вторым соединением является антибиотик, где каждое из соединения формулы I и второго соединения применяют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для лечения или профилактики бактериальной инфекции.

(e) Комбинация согласно (d), где второе соединение выбрано из группы, состоящей

из этамбутола, пиразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллин клавуланата, претоманида, бедаквилина, GSK 3036656, вакцины M72/AS01E, гепотидацина, тиацетазона, меропенем клавуланата, TBA-7371 ингибитора декапренилфосфорил- β -D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазина.

(f) Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

(g) Способ профилактики и/или лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

(h) Способ лечения бактериальной инфекции, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции (a), (b), (c), (d) или (e).

(i) Способ лечения бактериальной инфекции, как раскрыто в (f), (g) или (h), где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

(j) Способ профилактики и/или лечения микобактериальной инфекции, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

(k) Способ лечения микобактериальной инфекции, как раскрыто в (j), где микобактериальная инфекция вызвана *M. tuberculosis*.

(l) Способ лечения микобактериальной инфекции, как раскрыто в (j), где композицией является композиция согласно (a), (b), (c), (d) или (e).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (i) для применения в лекарственном средстве для, (ii) для применения в качестве лекарственного средства для или (iii) для применения для получения (или производства) лекарственного средства для медицины или лечения бактериальной инфекции, особенно микобактериальной инфекции. В этих применениях соединение согласно настоящему изобретению можно необязательно применять в комбинации с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами, включая этамбутол, пиразинамид,

изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, канамицин, амикацин, капреомицин, стрептомицин, этионамид, протионамид, циклосерин, теридидон, парааминосалициловую кислоту, клофазимин, кларитромицин, амоксициллин клавуланат, претоманид, бедаквилин, GSK 3036656, вакцину M72/AS01E, гепотидацин, тиацетазон, меропенем клавуланат, TBA-7371 ингибитор декапренилфосфорил- β -D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазин.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации и способы, как раскрыто в (a)-(l) выше, и применения, как раскрыто в предыдущем абзаце, где соединение согласно настоящему изобретению, применяемое согласно этим вариантам осуществления, представляет собой соединение согласно одному из вариантов осуществления, подвариантов осуществления, классов или подклассов, описанных выше. Соединение можно необязательно применять в форме фармацевтически приемлемой соли согласно этим вариантам осуществления.

Следует понимать, что согласно вариантам осуществления соединения и солей, представленных выше, каждый вариант осуществления можно комбинировать с одним или несколькими другими вариантами осуществления в той мере, в какой такая комбинация обеспечивает получение стабильного соединения или соли и соответствует описанию вариантов осуществления. Кроме того, следует понимать, что варианты осуществления композиций и способов, представленных в (a)-(l) выше, включают все варианты осуществления соединения и/или солей, включая такие варианты осуществления, которые являются результатом комбинаций вариантов осуществления.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают каждое из фармацевтических композиций, комбинаций, способов и применений, изложенных в предыдущих абзацах, где соединение согласно настоящему изобретению или его соль, используемые в них, являются по существу чистыми. Что касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько вспомогательных веществ, следует понимать, что термин «по существу чистое» относится к соединению формулы I или его соли как таковой, т.е. чистоте активного ингредиента в композиции.

Определения и аббревиатуры

Используемые в настоящем документе термины имеют свое обычное значение, и значение таких терминов является независимым при каждом их использовании. Несмотря на это и за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения применяют во всем описании и формуле изобретения. Химические названия, общие названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной и той же структуры. Если химическое соединение упоминается с использованием как химической структуры, так и химического названия, и существует двусмысленность между структурой и названием, преобладающее значение имеет структура. Эти определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами, если не указано иное.

«Антибиотик» относится к соединению или композиции, которая снижает жизнеспособность микроорганизма или ингибирует рост или пролиферацию микроорганизма. Фраза «ингибирует рост или пролиферацию» означает увеличение времени генерации (т.е. времени, необходимого для деления бактериальной клетки или удвоения популяции) по меньшей мере приблизительно в 2 раза. Предпочтительными антибиотиками являются антибиотики, которые могут увеличить время генерации по меньшей мере приблизительно в 10 раз или более (например, по меньшей мере приблизительно в 100 раз или даже до бесконечности, как в случае полной гибели клеток). В контексте настоящего изобретения антибиотик также включает противомикробное, бактериостатическое или бактерицидное средство.

«Около» при изменении количества (например, кг, л или эквивалентов) вещества или композиции, или значения физического свойства, или значения параметра, характеризующего стадию способа (например, температуры, при которой проводится стадия способа) или тому подобного относится к изменению числового количества, которое может произойти, например, в результате типичных процедур измерения, обработки и отбора проб, связанных с подготовкой, определением характеристик и/или использованием вещества или композиции, из-за непреднамеренной ошибки в этих процедурах, из-за различий в производстве, источнике или чистоте ингредиентов, используемых для получения или применения композиций или проведения процедур, и тому подобного. Согласно определенным вариантам осуществления «около» может означать отклонение $\pm 0,1$, $0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $1,0$, $2,0$, $3,0$, $4,0$ или $5,0$ от соответствующей единицы. Согласно определенным вариантам осуществления «около» может означать отклонение $\pm 1\%$, 2% , 3% , 4% , 5% , 10% или 20% .

«Лекарственно-устойчивая» в отношении микобактерии означает микобактерию, которая более не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству, которая развила способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одним ранее эффективным лекарственным средством. Лекарственно-устойчивый штамм может передавать своему потомству эту способность противостоять. Указанная устойчивость может быть обусловлена случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или к различным лекарственным средствам.

«Туберкулез» включает болезненные состояния, обычно связанные с инфекциями, вызываемыми видами микобактерий, включающими комплекс *M. tuberculosis*. Термин «туберкулез» также связан с микобактериальными инфекциями, вызванными микобактериями, отличными от *M. tuberculosis* (MOTT). Другие виды микобактерий включают *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. leprae*, *M. africanum* и *M. microti*, *M. avium paratuberculosis*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. marinum* и *M. ulcerans*.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено первоначально или как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, подвариантов осуществления, аспектов, классов или подклассов, где соединение или его соль находятся в по существу чистой форме. В контексте настоящего изобретения «по существу чистое» означает, что соответственно по меньшей мере около 60 мас.%, как правило, по меньшей мере около 70 мас.%, предпочтительно по меньшей мере около 80 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере около 90 мас.% (например, от около 90 мас.% до около 99 мас.%), даже более предпочтительно по меньшей мере около 95 мас.% (например, от около 95 мас.% до около 99 мас.% или от около 98 мас.% до 100 мас.%) и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 99 мас.% (например, 100 мас.%) продукта, содержащего соединение формулы I или соль формулы I ((например, продукта, выделенного из реакционной смеси, приводящей к соединению или соли), состоит из соединения или соли. Уровень чистоты соединений и солей можно определить с помощью стандартного способа анализа, такого как тонкослойная хроматография, гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография и/или масс-спектрометрия. Если применяют более одного способа анализа, и способы обеспечивают экспериментально значимые различия в определяемом уровне чистоты, то способ, обеспечивающий наивысший уровень чистоты, имеет преимущественную силу.

Соединение или соль с чистотой 100% представляет собой соединение, не содержащее поддающихся обнаружению примесей, как определено стандартным способом анализа. Что касается соединения согласно настоящему изобретению, которое имеет один или несколько центров асимметрии и может встречаться в виде смесей стереоизомеров, по существу чистым соединением может быть либо по существу чистая смесь стереоизомеров, либо по существу чистый индивидуальный диастереомер или энантиомер.

В соединении формулы I атомы могут демонстрировать распространение их естественных изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Предполагается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединения формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H или D). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозе, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для определения характеристик биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения формулы I могут быть получены без излишнего экспериментирования обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в Примерах, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Термин «соединение» относится к свободному соединению и, насколько они стабильны, к любому его гидрату или сольвату. Гидрат представляет собой соединение, образующее комплекс с водой, а сольват представляет собой соединение, образующее комплекс с органическим растворителем.

Как указано выше, соединение согласно настоящему изобретению можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Следует понимать, что согласно настоящему изобретению соединение согласно настоящему изобретению может также включать фармацевтически приемлемые соли, а также соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда их применяют в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других процедурах синтеза.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая обладает

эффективностью исходного соединения и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения (например, не является ни токсичной, ни иным образом вредной для ее реципиента). Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли основных соединений, охватываемые термином «фармацевтически приемлемая соль», относятся к нетоксичным солям соединения согласно настоящему изобретению, которые обычно получают реакцией свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типичные соли основных соединений согласно настоящему изобретению включают без ограничения следующие соли: ацетат, аскорбат, адипат, альгинат, аспират, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, циклопентанпропионат, соль диэтилуксусной кислоты, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфанат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, соль муравьиной кислоты, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликоллиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, 2-гидроксиэтансульфонат, гидроксинафтоат, йодид, соль изоникотиновой кислоты, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, персульфат, фосфат/дифосфат, соль пимелиновой кислоты, соль фенилпропионовой кислоты, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, трифторацетат, ундеконат, валерат и т.п. Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению содержит кислотный фрагмент, его подходящие фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических оснований, включая соли алюминия, аммония, кальция, меди, двухвалентного железа, трехвалентного железа, лития, магния, марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, таких

как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Также включены основные азотсодержащие группы, которые могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлорид, бромиды и йодиды, диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды, и другие.

Эти соли могут быть получены известными способами, например, путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с эквивалентным количеством и раствором, содержащим желаемую кислоту, основание и т.п., и последующего сбора желаемой соли путем фильтрации соли или дистилляции растворителя. Соединение согласно настоящему изобретению и его соли могут образовывать сольваты с растворителем, таким как вода, этанол или глицерин. Соединение согласно настоящему изобретению может одновременно образовывать кислотно-аддитивную соль и соль с основанием в зависимости от типа заместителя боковой цепи.

Как указано выше, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I согласно настоящему изобретению, необязательно один или несколько других активных компонентов и фармацевтически приемлемый носитель. Характеристики носителя будут зависеть от пути введения. Под «фармацевтически приемлемыми» подразумевается, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом, не мешать эффективности активного (активных) ингредиента (ингредиентов) и не быть вредными (например, токсичными) для реципиента. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут, помимо ингибитора, содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солубилизаторы и другие вещества, хорошо известные в данной области техники.

Также, как указано выше, настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтического эффективного количества соединения формулы I или его

фармацевтической приемлемой соли. В контексте настоящего изобретения термин «субъект» (или, альтернативно, «пациент») относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, являющемуся объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Термин «введение» и его варианты (например, «введение» соединения) в отношении соединения формулы I означает введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в лечении. Когда соединение или его соль представлены в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами, «введение» и его варианты в каждом случае означает введение соединения или его соли и других агентов одновременно или в разное время. Когда агенты комбинации вводят одновременно, их можно вводить вместе в одной композиции или их можно вводить по отдельности. Понятно, что «комбинация» активных агентов может представлять собой одну композицию, содержащую все активные агенты, или несколько композиций, каждая из которых содержит один или несколько активных агентов. В случае двух активных агентов комбинация может представлять собой либо одну композицию, содержащую оба агента, либо две отдельные композиции, каждая из которых содержит один из агентов, в случае трех активных агентов комбинация может представлять собой либо одну композицию, содержащую все три агента, либо три отдельные композиции, каждая из которых содержит один из агентов, либо две композиции, одна из которых содержит два агента, а другая содержит третий агент, и так далее.

Композиции и комбинации согласно настоящему изобретению подходящим образом вводят в эффективных количествах. В контексте настоящего изобретения термин «эффективное количество» в отношении соединения формулы I означает количество активного соединения, достаточное для оказания бактерицидного или бактериостатического действия. Согласно одному варианту осуществления эффективное количество представляет собой «терапевтически эффективное количество», что означает количество активного соединения, которое может преодолеть лекарственную устойчивость бактерий и которое является достаточным для ингибирования репликации бактерий и/или приводит к уничтожению бактерий. Когда активное соединение (т.е. активный ингредиент) вводят в виде соли, ссылки на количество активного ингредиента относятся к соединениям в форме свободной кислоты или свободного основания.

Введение композиции согласно настоящему изобретению является подходящим образом парентеральным, пероральным, подязычным, чрескожным, местным,

интраназальным, интратрахеальным, внутриглазным или интаректальным, причем композиция подходящим образом составлена для введения выбранным путем с использованием способов составления, хорошо известных в данной области техники, включая, например, способы получения и введения составов, описанные в главах 39, 41, 42, 44 и 45 в Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2006. Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят внутривенно в условиях стационара. Согласно другому варианту осуществления введение является пероральным в форме таблетки или капсулы и т.п. Доза соединения согласно настоящему изобретению и его фармацевтически приемлемых солей может варьироваться в широких пределах и, естественно, должна быть установлена в каждом конкретном случае в соответствии с индивидуальными условиями и патогенным агентом, с которым необходимо бороться. Как правило, для применения для лечения бактериальных инфекций дневная доза может составлять от 0,005 мг/кг до 100 мг/кг, от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,05 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,05 мг/кг до 1 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дневная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять от 0,005 мг/кг до 100 мг/кг, от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,05 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,05 мг/кг до 1 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления дневная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять от 1 мг/кг до 5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления дневная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять от 2 мг/кг до 5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления дневная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять приблизительно от 2,1 до 4,3 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для перорального, внутривенного, внутримышечного, назального или местного введения. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления состав может быть получен в лекарственной форме, такой как без ограничения таблетка, капсула, жидкость (раствор или суспензия), суппозиторий, мазь, крем или аэрозоль. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям и/или составам, которые были лиофилизированы и которые могут быть восстановлены с образованием фармацевтически приемлемых составов для введения, например, путем внутривенной или внутримышечной инъекции.

Внутривенное введение соединения согласно настоящему изобретению можно проводить путем восстановления соединения в порошкообразной форме подходящим

растворителем. Подходящие растворители включают, например, солевые растворы (например, 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций) и стерильную воду (например, стерильную воду для инъекций, бактериостатическую воду для инъекций с метилпарабеном и пропилпарабеном или бактериостатическую воду для инъекций с 0,9% бензилового спирта). Порошкообразная форма соединения может быть получена гамма-облучением соединений или лиофилизацией раствора соединений, после чего порошок можно хранить (например, в запаянном флаконе) при комнатной температуре или ниже до его восстановления. Концентрация соединения в восстановленном растворе для внутривенного введения может находиться, например, в диапазоне от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для введения дозы один раз в день (QD). Согласно другим вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для введения дозы один раз в день (QD) или реже. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для перорального введения дозы один раз в день (QD). Согласно другим вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для перорального введения дозы один раз в день (QD) или реже.

Способы согласно настоящему изобретению полезны для лечения этих состояний, поскольку они ингибируют возникновение, рост или распространение состояния, вызывают регресс состояния, излечивают состояние или иным образом улучшают общее самочувствие субъекта, страдающего состоянием или имеющего риск его возникновения. Таким образом, в контексте настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» и их грамматические варианты, а также фраза «способ лечения» охватывают любое желаемое терапевтическое вмешательство, включая без ограничения способ лечения существующей инфекции у субъекта и способ профилактики (т.е. предотвращения) инфекции, как например, у субъекта, который подвергся воздействию микроба, как раскрыто в настоящем документе, или который может быть подвергнут воздействию микроба, как раскрыто в настоящем документе.

Инфекции, которые подлежат лечению соединением согласно настоящему изобретению, могут быть вызваны различными микробами, включая грибы, водоросли, простейшие, бактерии и вирусы. Согласно некоторым вариантам осуществления инфекция представляет собой бактериальную инфекцию. Примеры микробных инфекций, которые

можно лечить способами согласно настоящему изобретению, включают без ограничения инфекции, вызванные одним или несколькими из *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, видов *Streptococcus* (например, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, видов *Proteus* (например, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, других микобактерий туберкулезного комплекса и нетуберкулезных микобактерий (NTM), включая *Mycobacterium ulcerans*.

Согласно определенным вариантам осуществления инфекции, которые можно лечить соединением согласно настоящему изобретению, могут быть вызваны различными нетуберкулезными микобактериями. Такие нетуберкулезные микобактерии включают более 150 различных микобактерий, включая наиболее клинически значимые виды NTM: *Mycobacterium abscessus*, комплекс *Mycobacterium avium* (MAC) и *Mycobacterium kansasii*.

Согласно определенным вариантам осуществления инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамположительной бактерией. Согласно некоторым вариантам осуществления инфекция выбрана из микобактериальной инфекции, инфекции, вызванной *Bacillus anthracis*, инфекции, вызванной *Enterococcus faecalis*, и инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы I вводят профилактически для предотвращения или снижения частоты возникновения одного из: (a) инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, у субъекта, имеющего риск возникновения инфекции, (b) рецидива инфекции *Mycobacterium tuberculosis* и (c) их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы I вводят для лечения существующей инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы I вводят для лечения инфекции, вызванной штаммом *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (т.е. штаммом, устойчивым к двум или более ранее известным противотуберкулезным лекарственным средствам, таким как изониазид, этамбутол, рифампицин, канамицин, капреомицин, линезолид и стрептомицин). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы I имеет минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) против *Mycobacterium tuberculosis*, равную 25 мкг/мл или менее. Согласно некоторым вариантам

осуществления соединения формулы I вводят для лечения инфекции, вызванной штаммом *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Таким образом, способы согласно настоящему изобретению могут быть полезны для лечения туберкулеза, поскольку они подавляют возникновение, рост или распространение инфекции ТВ, вызывают регрессию инфекции ТВ, излечивают инфекцию ТВ или иным образом улучшают общее самочувствие субъекта, страдающего туберкулезом или имеющего риск его возникновения.

Субъекты, страдающие *M. tuberculosis* или другой инфекцией, связанной с туберкулезом, могут быть определены с помощью ряда способов, например, мазка мокроты, рентгенографии грудной клетки, туберкулиновой кожной пробы (например, пробы Манту или пробы PPD) и/или наличия других клинических симптомов (например, боли в груди, кашля с кровью, лихорадки, ночной потливости, потери аппетита, утомляемости и т.д.). При желании бактериальная РНК, ДНК или белки могут быть выделены у субъекта, предположительно страдающего ТВ, и проанализированы с помощью способов, известных в данной области техники, и сопоставлены с известными последовательностями нуклеиновых кислот или аминокислотными последовательностями бактериальной РНК, ДНК или белка.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы I имеет минимальную ингибирующую концентрацию (МИС) против *Mycobacterium tuberculosis*, равную 25 мкг/мл или менее. МИС можно определить способами, известными в данной области техники, например, как описано в Hurdle *et al.*, 2008, *J. Antimicrob. Chemother.* 62:1037-1045.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению дополнительно предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят субъекту до, после или одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими соединениями. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим соединением является антибиотик. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным терапевтическим соединением является противотуберкулезное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительно терапевтическое соединение выбрано из группы, содержащей изониазид, этамбутол, рифампицин, канамицин, капреомицин, линезолид и стрептомицин.

Таким образом, согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Примерами таких одного или нескольких дополнительных терапевтических средств являются противотуберкулезные средства, включая без ограничения амикацин, аminosалициловую кислоту, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, канамицин, пипразинамид, рифамицины (такие как рифампицин, рифапентин и рифабутин), стрептомицин, кларитромицин, азитромицин, оксазолидиноны и фторхинолоны (такие как офлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин). Такую химиотерапию определяют решением лечащего врача с использованием предпочтительных комбинаций лекарственных средств. Химиотерапевтические средства «первой линии», используемые для лечения инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, которые не являются лекарственно-устойчивыми, включают изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин и пипразинамид. Химиотерапевтические средства «второй линии», используемые для лечения инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, которые продемонстрировали лекарственную устойчивость к одному или нескольким лекарственным средствам «первой линии», включают офлоксацин, цiproфлоксацин, этионамид, аminosалициловую кислоту, циклосерин, амикацин, канамицин и капреомицин. В дополнение к вышеуказанному существует ряд новых противотуберкулезных терапевтических средств, появившихся в результате клинических исследований, которые также можно использовать в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических средств в комбинации с соединением формулы I, включая без ограничения TMC-207, OPC-67683, PA-824, LL-3858 и SQ-109.

Таким образом, другими антибиотиками, которые можно комбинировать с соединением формулы I, являются, например, рифампицин (=рифампин), изониазид, пипразинамид, амикацин, этионамид, моксифлоксацин, этамбутол, стрептомицин, парааминосалициловая кислота, клофазимин, кларитромицин, амоксициллин клавуланат, претоманид, бедаквилин, GSK 3036656, вакцина M72/AS01E, гепотидацин, тиацетазон, меропенем клавуланат, TBA-7371 ингибитор декапренилфосфорил-β-D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазин, хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин, макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой, рифамицины, рифабутин, рифапентин.

Согласно другому аспекту одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой, например, средство, полезное для лечения туберкулеза у млекопитающих, терапевтические вакцины, антибактериальные средства, противовирусные средства, антибиотики и/или средства для лечения ВИЧ/СПИДа. Примеры таких терапевтических средств включают изониазид (INH), этамбутол, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, капреомицин, ципрофлоксацин и клофазимин.

Согласно одному аспекту одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой терапевтическую вакцину. Таким образом, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в сочетании с вакцинацией против микобактериальной инфекции, в частности вакцинацией против инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*. Существующие вакцины против микобактериальной инфекции включают Bacillus Calmette Guerin (BCG). Разрабатываемые в настоящее время вакцины для лечения, профилактики или облегчения микобактериальной инфекции включают модифицированные штаммы BCG, которые рекомбинантно экспрессируют дополнительные антигены, цитокины и другие агенты, предназначенные для повышения эффективности или безопасности, аттенуированные микобактерии, которые экспрессируют набор антигенов, более сходных с *Mycobacterium tuberculosis*, чем с BCG, и субъединичные вакцины. Субъединичные вакцины можно вводить в виде одного или нескольких отдельных белковых антигенов, или слияния или слияний нескольких белковых антигенов, любой из которых может быть необязательно дополнен адъювантом, или в форме полинуклеотида, кодирующего один или несколько отдельных белковых антигенов, или кодирующего слияние или слияния нескольких белковых антигенов, например, когда полинуклеотид вводят в экспрессионном векторе. Примеры субъединичных вакцин включают без ограничения M72, слитый белок, полученный из антигенов Mtb32a и Mtb39; HyVac-1, гибридный белок, полученный из антигена 85b и ESAT-6, HyVac-4, слитый белок, полученный из антигена 85b и Tb10.4, MVA85a, модифицированный вирус коровьей оспы Ankara, экспрессирующий антиген 85a, и Aeras-402, аденовирус 35, экспрессирующий слитый белок, полученный из антигена 85a, антигена 85b и Tb10.4.

Применяемые в настоящем документе аббревиатуры включают следующие:

ACN = ацетонитрил, CBZ-Cl = бензилхлорформиат, CDCl₃ = дейтерированный хлороформ, DCM = дихлорметан, DIAD = диизопропилдiazодикарбоксилат, DIEA = N,N-диизопропилэтиламин, DMF = N,N-диметилформамид, DMSO = диметилсульфоксид, Et =

этил, EtOAc = этилацетат, EtOH = этанол, GFP = зеленый флуоресцентный белок, HATU = (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил) 3-оксид гексафторфосфат), HET = гетероцикл, H₂ = газообразный водород, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография, LC-MS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, Me = метил, MeOH = метанол, MIC = минимальная ингибирующая концентрация, MW = молекулярная масса, MS = масс-спектрометрия, Mtb = *Mycobacterium tuberculosis*, Pd-C = палладиевый катализатор на углеродном носителе, RT = комнатная температура, TB = туберкулез, TEA = триэтиламин, TFA = трифторуксусная кислота, THF = тетрагидрофуран и TBDMS = трет-бутилдиметилсилил.

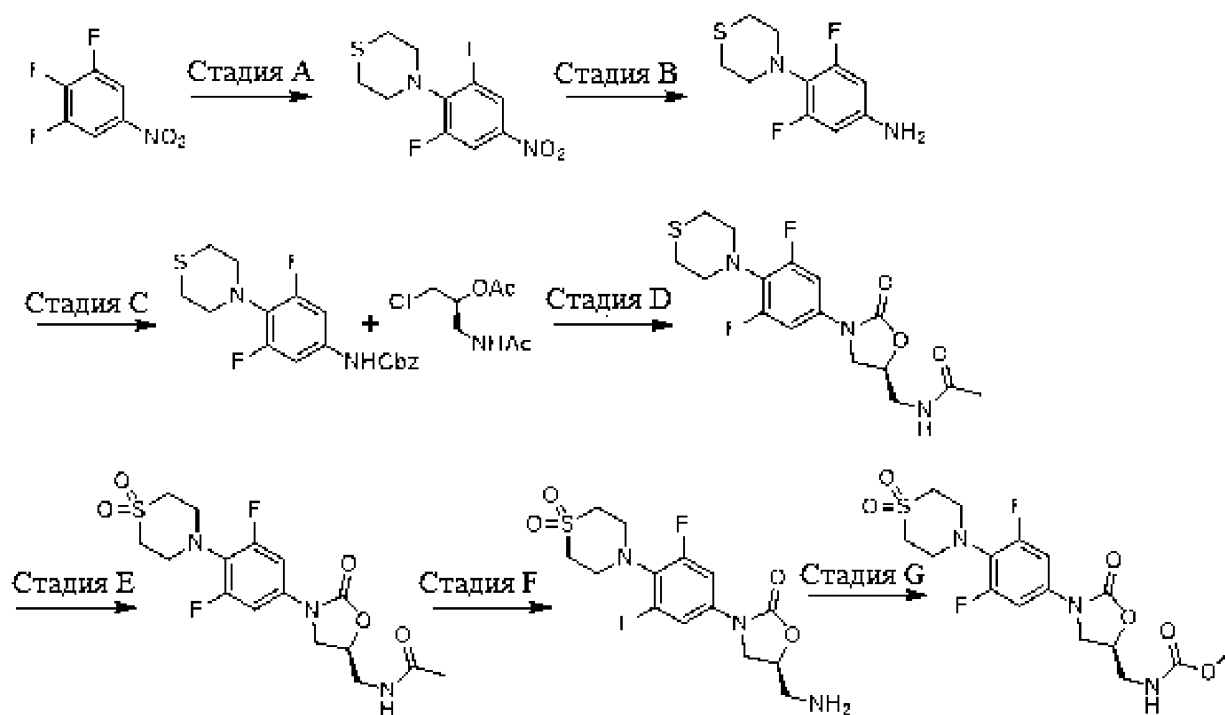
Способы получения соединения формулы I:

Соединение формулы I можно получить в соответствии со следующей схемой реакции или ее модификациями с использованием легкодоступных исходных веществ, реагентов и обычных процедур синтеза. В этих реакциях также можно использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области техники, но не упоминаются более подробно. Альтернативные пути синтеза и аналогичные структуры очевидны специалистам в области органического синтеза в свете следующих схем реакций.

Примеры

Пример 1

Синтез метил-({(5S)-3-[4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-ил)-3,5-дифторфенил]-2-оксо-1,3-оксазolidин-5-ил}метил)карбамата



Стадия А: Синтез 4-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)тиоморфолина

N,N-диизопропилэтиламин (8,81 мл, 50,8 ммоль) и тиоморфолин (1,75 г, 16,9 ммоль) добавляли к раствору 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (3,0 г, 16,9 ммоль) в DMF (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, воду (20 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 7,82-7,74 (m, 2 H), 3,59-3,57 (m, 4 H), 2,78-2,75 (m, 4 H).

Стадия В: Синтез 3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)анилин

Железо (2,64 г, 47,3 ммоль), хлорид аммония (2,53 г, 47,3 ммоль) и воду (10 мл) добавляли к раствору 4-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)тиоморфолина (4,1 г, 15,8 ммоль) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии. MS (ESI) m/z : 230,8 $[M+H^+]$.

Стадия С: Синтез бензил [3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)фенил]карбамата

Раствор бикарбоната натрия (2,48 г, 29,5 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору 3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)анилина (3,4 г, 14,8 ммоль) в ацетоне (20 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Бензилхлорформиат (3,02 г, 17,7 ммоль) добавляли, и реакционной смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии. MS (ESI) m/z : 365,3 $[M+H^+]$.

Стадия D: Синтез *N*-({(5*S*)-3-[3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)ацетамида

Метанол (0,89 мл, 22 ммоль) и трет-бутоксид лития (5,27 г, 65,9 ммоль) добавляли к раствору бензил [3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)фенил]карбамата (8,0 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. (2*S*)-1-ацетамидо-3-хлорпропан-2-ил ацетат (8,50 г, 43,9 ммоль) добавляли, и реакционной смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часа. Реакционную смесь доводили до значения pH приблизительно 6 посредством добавления водного раствора HCl (1 М) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат:петролейный эфир от 1:50 до 100:0, с получением указанного в названии соединения. MS (ESI) m/z : 371,9 $[M+H^+]$.

Стадия Е: Синтез N -({(5*S*)-3-[4-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил)-3,5-дифторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)ацетамида

Раствор оксона (3,10 г, 5,05 ммоль) в воде (15 мл) добавляли к раствору N -({(5*S*)-3-[3,5-дифтор-4-(тиоморфолин-4-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)ацетамида (1,5 г, 4,04 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0 °С, и реакционной смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов. Насыщенный водный раствор сульфита натрия (20 мл) добавляли, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии. MS (ESI) m/z : 404,1 [M+H⁺].

Стадия F: Синтез 4-{4-[(5*S*)-5-(аминометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,6-дифторфенил}-1 λ^6 -тиоморфолин-1,1-диона

Воду (3 мл) и концентрированный водный раствор HCl (12 N, 3 мл) добавляли к раствору N -({(5*S*)-3-[4-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил)-3,5-дифторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)ацетамида (1,6 г, 3,97 ммоль) в метаноле (12 мл). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 1,5 дней. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии. MS (ESI) m/z : 361,8 [M+H⁺].

Стадия G: Синтез метил ({(5*S*)-3-[4-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил)-3,5-дифторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)карбамата

N,N -диизопропилэтиламин (0,196 мл, 1,13 ммоль) и метилхлорформиат (0,032 мл, 0,415 ммоль) добавляли к раствору 4-{4-[(5*S*)-5-(аминометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,6-дифторфенил}-1 λ^6 -тиоморфолин-1,1-диона (150 мг, 0,377 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0 °С. Реакционной смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода с содержанием 0,1% трифторауксусной кислоты от 15:85 до 45:55 с получением указанного в названии соединения. MS (ESI) m/z : 419,9 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-

d_6 , 400 МГц): δ 7,52-7,50 (m, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2 H), 4,74-4,71 (m, 1 H), 4,11-4,07 (m, 1 H), 3,75-3,71 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,48-3,40 (m, 4 H), 3,35-3,34 (m, 2 H), 3,23-3,22 (m, 4 H).

Биологические анализы

Анализ роста *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)

Ингибирование роста *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) оценивали на двух релевантных *in vivo* источниках углерода, глюкозе и холестерине, при pH 6,8. Для глюкозы в качестве источника углерода среда состояла из бульона Миддлбука 7H9 с добавлением 4 г/л глюкозы, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракции V и 0,05% тилоксапола. Для холестерина в качестве источника углерода среда состояла из бульона Миддлбука 7H9 с добавлением 97 мг/л холестерина, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракции V и 0,05% тилоксапола. *Mtb*, экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок (*Mtb*-GFP; H37Rv pMSP12::GFP), перед скринингом предварительно адаптировали к росту на соответствующем источнике углерода в бульоне Миддлбука 7H9 с добавлением бычьего сывороточного альбумина и тилоксапола. Бактерии распределяли в 384-луночные микротитровальные планшеты при приблизительно 2×10^4 активно растущих клеток в объемах 24 мкл на лунку. В микротитровальные планшеты предварительно добавляли дозу 0,2 мкл соединения, диметилсульфоксида (отрицательный контроль) или рифампицина (25 мкМ, положительный контроль). Клетки подвергали двукратным серийным разведениям соединений от 50 мкМ до 0,049 мкМ. В некоторых экспериментах соединения тестиовали при более низких концентрациях. Ингибирование роста оценивали после 7-дневного периода роста путем измерения флуоресценции с использованием спектрофотометра. В лунках отрицательного контроля клетки все еще активно росли во время считывания. Самую низкую концентрацию тестируемого соединения, необходимую для ингибирования 95% роста бактерий, определяли как MITC95. Все исследования проводили с помощью BSL3.

Анализ синтеза митохондриального белка

Ингибирование синтеза митохондриального белка оценивали на клетках HepG2 путем сравнения уровней двух субъединиц ферментных комплексов окислительного фосфорилирования, субъединицы I комплекса IV (COX-I) и субъединицы 70 кДа комплекса II (SDH-A). COX-I кодируется митохондриальной ДНК, а SDH-A кодируется ядерной ДНК. Клетки HepG2 высевали в 96-луночные покрытые коллагеном планшеты по 8000 клеток на лунку и подвергали двукратным серийным разведениям соединений от 100 мкМ до 6,25 мкМ.

Микротитровальные планшеты инкубировали в течение приблизительно 5 циклов репликации (4 дня) перед оценкой уровней белка с использованием набора, как описано производителем (ab110217 MitoBiogenesis In Cell ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA). Ингибирование синтеза митохондриального белка выражали как соотношение уровней COX-1 и SDH-A и соотношение COX-1 и общего количества жизнеспособных клеток (определяемое окрашиванием янусом зеленым (JG)).

Пример	Mtb Cho MITC95_мкМ	Mtb Glu MITC95_мкМ	MPS IC ₅₀ _мкМ
1	1,16	0,71	98
линезолид	3,14	4,58	8

Фармакокинетические эксперименты

Отдельные эксперименты на крысах с введением внутривенно и перорально

Фармакокинетические параметры плазмы для клиренса, объема распределения, периода полувыведения и пероральной биодоступности определяли на крысах в исследованиях перорального и внутривенного введения. 4 крысам-самцам, как правило, весом 225-260 граммов, не давали пищу в течение ночи перед введением дозы. Соединения готовили для перорального и внутривенного введения путем добавления к носителю в зависимости от используемой дозы. Для типичного препарата 1 мг на мл (внутривенно) или 1,5 мг на мл (перорально) тестируемого соединения добавляли к носителю, состоящему из 20% диметилсульфоксида (DMSO), 60% полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ400) и 20% воды. Внутривенный (IV) состав вводили двум крысам через предварительно канюлированную яремную вену, а пероральную дозу вводили двум крысам через пероральный желудочный зонд. Кровь собирали с помощью предварительно канюлированной артерии, как правило, перед введением дозы, через 2, 8, 15, 30 минут, через 1, 2, 4, 6 и 8 часов после введения дозы для внутривенного введения и перед введением дозы, через 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 часов после введения дозы для перорального введения дозы. Образцы собирали в пробирки K₂EDTA, хранили на льду и центрифугировали. Плазму переносили на микротитровальный планшет и хранили при -70 °C до проведения анализа. Образцы плазмы экстрагировали с использованием преципитации белка и анализировали с помощью жидкостной хроматографии с последующим масс-спектрометрическим обнаружением (LC-MS/MS), используя стандартную кривую для каждого соединения. Фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали для данных

внутривенного и перорального дозирования с помощью некомпартментных способов. Биодоступность при пероральном введении определяли как отношение нормализованной к дозе площади плазмы под кривой (AUC) после перорального введения дозы по сравнению с внутривенным введением дозы.

Кассетные эксперименты внутривенного введения на крысах

Фармакокинетические параметры плазмы для клиренса, объема распределения, периода полувыведения и среднего времени удерживания (MRT) определяли на крысах в исследованиях внутривенного введения с кассетой. Двум самцам крыс, как правило, весом 225-260 граммов, не давали пищу в течение ночи перед введением дозы. Соединения готовили для внутривенного введения путем добавления к носителю в зависимости от используемой дозы. Для типичного препарата 1 мг на мл (внутривенное введение) до 5 тестируемых соединений добавляли к наполнителю, состоящему из 20% диметилсульфоксида (DMSO), 60% полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ400) и 20% воды. Состав для внутривенного введения вводили двум крысам через предварительно канюлированную яремную вену. Кровь собирали с помощью предварительно канюлированной артерии, как правило, перед введением дозы, через 2, 8, 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6 и 8 часов после введения дозы. Образцы собирали в пробирки K₂EDTA, хранили на льду и центрифугировали. Плазму переносили на микротитровальный планшет и хранили при -70 °C до проведения анализа. Образцы плазмы экстрагировали с использованием преципитации белка и анализировали с помощью жидкостной хроматографии с последующим масс-спектрометрическим обнаружением (LC-MS/MS), используя стандартную кривую для каждого соединения. Фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали некомпартментными способами.

Отдельные эксперименты на собаках с внутривенным и пероральным введением

Фармакокинетические параметры плазмы для клиренса, объема распределения, периода полувыведения, среднего времени удерживания (MRT) и пероральной биодоступности определяли на собаках в исследованиях перорального и внутривенного введения. 4 собакам-самцам, как правило, весом 8-12 кг, не давали пищу в течение ночи перед введением дозы. Соединения готовили для перорального и внутривенного введения путем добавления к носителю в зависимости от используемой дозы. Для типичного препарата 1 мг на мл (внутривенно) или 1,5 мг на мл (перорально) тестируемого соединения добавляли к носителю,

состоящему из 20% диметилсульфоксида (DMSO), 60% полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ400) и 20% воды. Внутривенный (IV) состав вводили двум собакам через подкожную или головную вену, а пероральную дозу вводили двум собакам через пероральный желудочный зонд. Кровь собирали с помощью головной или яремной вены, как правило, перед введением дозы, через 2, 8, 15, 30 минут, через 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы для внутривенного введения и перед введением дозы, через 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы для перорального введения дозы. Образцы собирали в пробирки K_2EDTA , хранили на льду и центрифугировали. Плазму переносили на микротитровальный планшет и хранили при $-70^{\circ}C$ до проведения анализа. Образцы плазмы экстрагировали с использованием преципитации белка и анализировали с помощью жидкостной хроматографии с последующим масс-спектрометрическим обнаружением (LC-MS/MS), используя стандартную кривую для каждого соединения. Фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали для данных внутривенного и перорального введения дозы с помощью некомпартментных способов. Биодоступность при пероральном введении определяли как отношение нормализованной к дозе площади плазмы под кривой (AUC) после перорального введения дозы по сравнению с внутривенным введением дозы.

Кассетные эксперименты внутривенного введения на собаках

Фармакокинетические параметры плазмы для клиренса, объема распределения, периода полувыведения и среднего времени удерживания (MRT) определяли на собаках в исследованиях с кассетой для внутривенного введения. Двум самцам собаки, как правило, весом 8-12 кг, не давали пищу в течение ночи перед введением дозы. Соединения готовили для внутривенного введения путем добавления к носителю в зависимости от используемой дозы. Для типичного препарата 1 мг на мл (внутривенное введение) до 5 тестируемых соединений добавляли к наполнителю, состоящему из 20% диметилсульфоксида (DMSO), 60% полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ400) и 20% воды. Состав для внутривенного введения вводили двум собакам через подкожную или головную вену. Кровь собирали из головной или яремной вены, как правило, перед введением дозы, через 2, 8, 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы собирали в пробирки K_2EDTA , хранили на льду и центрифугировали. Плазму переносили на микротитровальный планшет и хранили при $-70^{\circ}C$ до проведения анализа. Образцы плазмы экстрагировали с использованием преципитации белка и анализировали с помощью жидкостной хроматографии с последующим масс-

спектрометрическим обнаружением (LC-MS/MS), используя стандартную кривую для каждого соединения. Фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали некомпартментными способами.

Эксперименты по связыванию белков плазмы

Связывание соединений с белками плазмы крыс и собак определяли путем равновесного диализа плазмы соответствующих видов при 37°C в течение 4 часов в присутствии 2,5 мкМ тестируемого соединения. Образцы плазмы осаждали и разделяли центрифугированием. Супернатант анализировали способом масс-спектрометрии (LC-MS/MS), используя стандартную кривую для каждого соединения. Долю несвязанного соединения рассчитывали следующим образом:

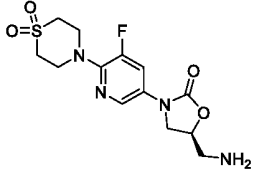
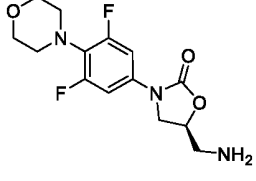
Несвязанная фракция (f_u) = отношение площади пика_{буфер}/отношение площади пика_{плазма}

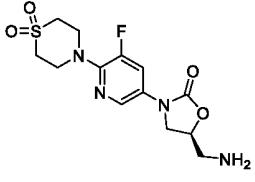
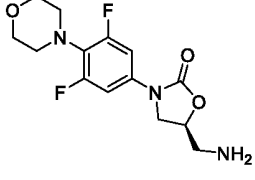
Отношение площади пика_{буфер} = отношение площади пика аналита/внутреннего стандарта в буфере

Отношение площади пика_{плазма} = отношение площади пика аналита/внутреннего стандарта в плазме

Пример	Cl крысы (мл/мин/кг)	V _{d,ss} крысы (л/кг)	MRT крысы (ч)	f _u крысы	Cl собаки (мл/мин/кг)	V _{d,ss} собаки (л/кг)	MRT собаки (ч)	f _u собаки
1	8,5	0,9	1,7	0,42	1,9	1,4	12,6	0,69

В публикации РСТ № WO 2017/070024 раскрыты оксазолидиноновые антибиотики для лечения туберкулеза. Соединение, описанное в настоящем документе, имеет весьма благоприятные фармакокинетические свойства по сравнению с ранее раскрытыми аналогами, содержащими их фармацевтическими композициями и их применением в терапии. Фармакокинетические свойства оксазолидиноновых антибиотиков, описанные в публикации РСТ № WO 2017/070024, представлены в следующей таблице:

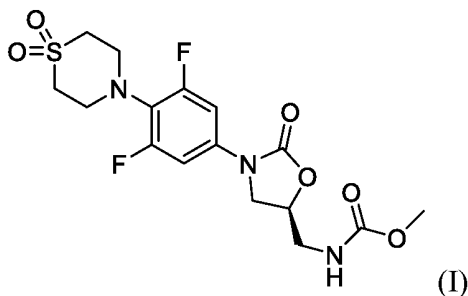
Пример № в WO2017/ 070024	Структура	Cl крысы (мл/мин/кг)	V _{d,ss} крысы (л/кг)	MRT крысы (ч)	f _u крысы
48		85	2,5	0,5	0,83
59		43	2,0	0,8	0,57

Пример № в WO2017/ 070024	Структура	Cl собаки (мл/мин/кг)	V _{d,ss} собаки (л/кг)	MRT собаки (ч)	f _u собаки
48		18	1,5	1,3	0,87
59		53	4,2	1,3	0,81

Как показано в таблице выше, соединение формулы I имеет фармакокинетический профиль, который лучше коррелирует с вероятностью введения дозы QD при разумной дозе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п. 2.

5. Способ по п. 3, где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

6. Способ по п. 4, где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

7. Способ по п. 3, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, парентерально или местно.

8. Способ по п. 4, где фармацевтическую композицию вводят перорально, парентерально или местно.

9. Способ по п. 5, где *M. tuberculosis* представляет собой лекарственно-устойчивый микобактериальный штамм.

10. Способ по п. 6, где *M. tuberculosis* представляет собой лекарственно-устойчивый микобактериальный штамм.

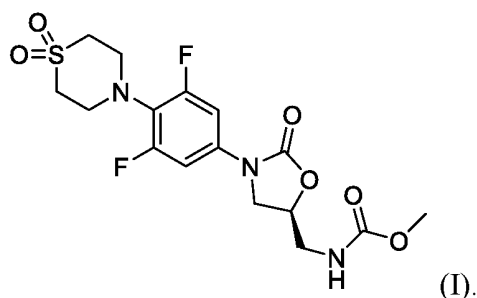
11. Способ по п. 3, дополнительно включающий стадию введения второго терапевтического средства для лечения *M. tuberculosis*.

12. Способ по п. 11, где второе терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из этамбутола, пипразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина,

гatifлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллин клавуланата, претоманида, бедаквилина, GSK 3036656, гепотидацина, тиацетазона, меропенем клавуланата, TBA-7371 ингибитора декапренилфосфорил- β -D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазина.

13. Применение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции у субъекта или в получении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у субъекта.

14. Соединение формулы I



15. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п. 14 и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ лечения бактериальной инфекции, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 14.

17. Способ лечения бактериальной инфекции, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п. 15.

18. Способ по п. 16, где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

19. Способ по п. 17, где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

20. Способ по п. 16, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, парентерально или местно.

21. Способ по п. 17, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, парентерально или местно.

22. Способ по п. 18, где *M. tuberculosis* представляет собой лекарственно-устойчивый микобактериальный штамм.

23. Способ по п. 19, где *M. tuberculosis* представляет собой лекарственно-устойчивый

микобактериальный штамм.

24. Способ по п. 16, дополнительно предусматривающий стадию введения второго терапевтического средства для лечения *M. tuberculosis*.

25. Способ по п. 24, где второе терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из этамбутола, пиразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллин клавуланата, претоманида, бедаквилина, GSK 3036656, гепотидацина, тиацетазона, меропенем клавуланата, TBA-7371 ингибитора декапренилфосфорил- β -D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1), OPC-167832 от Otsuka Pharmaceutical, Telacebec (Q203) от Qurient Co., Ltd и тиоридазина.

26. Применение соединения по п. 14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции у субъекта или в получении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у субъекта.