



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016115906, 10.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

10.06.2009 US 12/482,373;

10.06.2009 CN 200910141944.X

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2011152319 21.12.2011

(43) Дата публикации заявки: 28.11.2018 Бюл. №
34

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ТЕКФИЛДЗ БАЙОКЕМ КО., ЛТД. (CN),
ЮЙ Чунси (US)**

(72) Автор(ы):

**ЮЙ Чунси (US),
СЮЙ Лина (CN),
ЧЭНЬ Юйхуа (CN),
ЯНЬ Биньбин (CN),
ТУ Шицян (CN)**(54) **КОМПОЗИЦИИ ИЛИ ПРОЛЕКАРСТВА ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И РОДСТВЕННЫХ
ПРОТИВОМИКРОБНЫМ СОЕДИНЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОЙ ПРОНИКАЮЩЕЙ
СПОСОБНОСТЬЮ**

(57) Формула изобретения

1. Композиция противомикробного или родственного противомикробному соединению, обладающая высокой проникающей способностью, содержащая:

- а) функциональный компонент;
- б) линкер;
- с) транспортный компонент;

где функциональный компонент ковалентно связан с транспортным компонентом через линкер;

функциональный компонент содержит фрагмент противомикробного или родственного противомикробному соединению;

транспортный компонент содержит способную к протонированию группу амина; и линкер содержит химическую связь, которая способна к расщеплению после прохождения указанной композиции, обладающей высокой проникающей способностью, через биологический барьер.

2. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 1, отличающаяся тем, что химическая связь выбрана из группы, состоящей из ковалентной химической связи, простой эфирной связи, простой тиоэфирной связи, сложноэфирной связи, сложной тиоэфирной связи, карбонатной связи, карбаматной связи, фосфатной связи и оксимной связи.

3. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 1,

A
9
0
6
1
1
5
9
0
6
A
RURU
2
0
1
6
1
1
5
9
0
6
A

отличающаяся тем, что фрагмент противомикробного или родственного противомикробному соединению превращается в противомикробное или родственное противомикробному соединению при расщеплении способной к расщеплению связи.

4. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 1, отличающаяся тем, что функциональный компонент содержит липофильное производное фрагмента бета-лактамовых антибиотиков или родственного бета-лактамовым антибиотикам соединения.

5. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 4, отличающаяся тем, что липофильное производное выбрано из группы, состоящей из карбоната, сложного эфира, амида, карбамата, N-основания Манниха, простого эфира, простого тиоэфира, сложного тиоэфира, фосфата, оксима и имина.

6. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 1, отличающаяся тем, что бета-лактамовые антибиотики или родственное бета-лактамовым антибиотикам соединение выбрано из группы, состоящей из бета-лактамовых антибиотиков, метаболитов бета-лактамовых антибиотиков и агентов, которые могут в результате метаболизма превращаться в бета-лактамовые антибиотики или метаболиты бета-лактамовых антибиотиков, и их аналогов.

7. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 1, отличающаяся тем, что способная к протонированию группа амина выбрана из группы, состоящей из замещенной и незамещенной группы первичного амина, замещенной и незамещенной группы вторичного амина и замещенной и незамещенной группы третичного амина.

8. Композиция, обладающая высокой проникающей способностью, по п. 7, отличающаяся тем, что способная к протонированию группа амина выбрана из группы, состоящей из Структуры W-1, Структуры W-2, Структуры W-3, Структуры W-4, Структуры W-5, Структуры W-6, Структуры W-7, Структуры W-8, Структуры W-9, Структуры W-10, Структуры W-11, Структуры W-12, Структуры W-13, Структуры W-14, Структуры W-15, Структуры W-16, Структуры W-17 и Структуры W-18, включая их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли;

при этом НА выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, азотной кислоты, серной кислоты, дисерной кислоты, фосфорной кислоты, фосфористой кислоты, фосфоновой кислоты, изоникотиновой кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, пантотеновой кислоты, дивинной кислоты, аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гентизиновой кислоты, фумаровой кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, сахарной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, глутаминовой кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и памовой кислоты;

R выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H, CH_2COOR_6 , замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила, где любой CH_2 в R может быть дополнительно заменен на O, S, P, NR_6 или любые другие фармацевтически приемлемые группы;

R_1 - R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, остатков замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и

незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила;

R_5 выбран из группы, состоящей из H, CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного циклоалкилоксила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкилкарбонила, замещенного и незамещенного алкиламино, COW, L_1 - L_4 - L_2 -W и W;

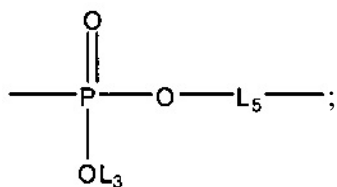
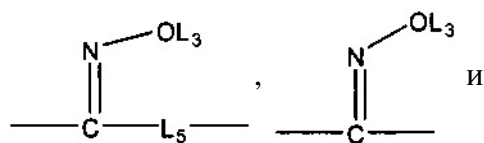
R_6 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, Na^+ , K^+ , COR_5 , 2-оксо-1-имидазолидинила, фенила, 5-инданила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, 4-гидрокси-1,5-нафтиридин-3-ила, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного циклоалкилоксила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, -C(=O)-W, $-L_1$ - L_4 - L_2 -W и W;

R_{11} - R_{16} независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, H, $\text{CH}_2\text{COOR}_{11}$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила;

L_1 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, O, S, $-\text{O}-L_3^-$, $-\text{S}-L_3^-$, $-\text{N}(\text{L}_3)^-$, $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{L}_5)^-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$ и $-\text{S}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$;

L_2 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, O, S, $-\text{O}-L_3^-$, $-\text{S}-L_3^-$, $-\text{N}(\text{L}_3)^-$, $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{L}_5)^-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$, $-\text{O}-L_3^-$, $-\text{N}-L_3^-$, $-\text{S}-L_3^-$, $-\text{N}(\text{L}_3)-L_5^-$ и L_3 ;

L_4 выбран из группы, состоящей из C=O, C=S,



каждый из L_1 , L_2 и L_4 , L_3 и L_5 независимо выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OL}_6$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S,

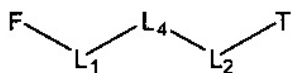
P, NL₃ или любые другие фармацевтически приемлемые группы;

L₆ независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила и замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S, N, P(O)OL₆, CH=CH, C≡C, CHL₆, CL₆L₇, арил, гетероарил или циклические группы; и

L₇ независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила и замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S, N, P(O)OL₆, CH=CH, C≡C, CHL₆, CL₆L₇, арил, гетероарил или циклические группы; и

W выбран из группы, состоящей из H, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилокси, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, Структуры W-1, Структуры W-2, Структуры W-3, Структуры W-4, Структуры W-5, Структуры W-6, Структуры W-7, Структуры W-8, Структуры W-9, Структуры W-10, Структуры W-11, Структуры W-12, Структуры W-13, Структуры W-14, Структуры W-15, Структуры W-16, Структуры W-17, Структуры W-18 и Структуры Wa.

9. Композиция с высокой проникающей способностью, имеющая следующую химическую структуру:



Структура L-1

включая ее стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли;

где F содержит фрагмент бета-лактамовых антибиотиков или родственного бета-лактамовым антибиотикам соединения, имеющий структуру, выбранную из группы, состоящей из Структуры F-1, Структуры FP-1, Структуры FP-2, Структуры FP-3, Структуры FP-4, Структуры FP-5, Структуры FP-6, Структуры FP-7, Структуры FP-8, Структуры FP-9, Структуры FP-10, Структуры FP-11, Структуры FP-12, Структуры FP-13, Структуры FP-14, Структуры FP-15, Структуры FP-16, Структуры FP-17, Структуры FP-18, Структуры FP-19, Структуры FP-20, Структуры FP-21, Структуры FP-22, Структуры FP-23, Структуры FP-24, Структуры FP-25, Структуры FP-26, Структуры FP-27, Структуры FP-28, Структуры FP-29, Структуры FP-30, Структуры FP-31, Структуры FP-32, Структуры FP-33, Структуры FP-34, Структуры FP-35, Структуры FP-36, Структуры FP-37, Структуры FP-38, Структуры FP-39, Структуры FP-40, Структуры FP-41, Структуры FP-42, Структуры FP-43, Структуры FP-44, Структуры FP-45, Структуры FP-46, Структуры FP-47, Структуры FP-48, Структуры FP-49, Структуры FP-50, Структуры FP-51, Структуры FP-52, Структуры FP-53, Структуры

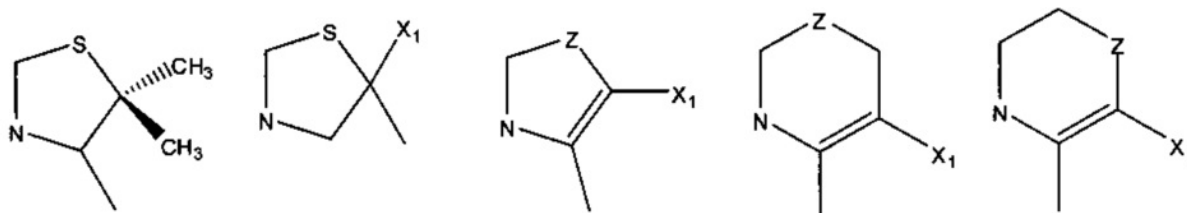
FP-54, Структуры FP-55, Структуры FP-56, Структуры FP-57, Структуры FP-58, Структуры FP-59, Структуры FP-60, Структуры FP-61, Структуры FP-62, Структуры FP-63, Структуры FP-64, Структуры FP-65, Структуры FP-66, Структуры FP-67, Структуры FP-68, Структуры FP-69, Структуры FP-70, Структуры FP-71, Структуры FP-72, Структуры FP-73, Структуры FP-74, Структуры FP-75, Структуры FP-76, Структуры FP-77, Структуры FP-78, Структуры FP-79, Структуры FP-80, Структуры FP-81, Структуры FP-82, Структуры FP-83, Структуры FP-84, Структуры FP-85, Структуры FP-86, Структуры FI-1, Структуры FI-2, Структуры FI-3, Структуры FI-4, Структуры FI-5, Структуры FI-6, Структуры FI-7, Структуры FI-8, Структуры FI-9, Структуры FI-10, Структуры FI-11, Структуры FI-12, Структуры FI-13, Структуры FI-14, Структуры FI-15, Структуры FI-16, Структуры FI-17, Структуры FI-18, Структуры FI-19, Структуры FI-20, Структуры FI-21, Структуры FI-22, Структуры FI-23, Структуры FI-24, Структуры FI-25, Структуры FI-26, Структуры FI-27, Структуры FI-28, Структуры FI-29, Структуры FI-30, Структуры FI-31, Структуры FI-32, Структуры FI-33, Структуры FS-1, Структуры FS-2, Структуры FS-3, Структуры FS-4, Структуры FS-5, Структуры FS-6, Структуры FS-7, Структуры FS-8, Структуры FS-9, Структуры FS-10, Структуры FS-11, Структуры FS-12, Структуры FS-13, Структуры FS-14, Структуры FS-15, Структуры FS-16, Структуры FS-17, Структуры FS-18, Структуры FS-19, Структуры FS-20, Структуры FT-1, Структуры FT-2, Структуры FT-3, Структуры FT-4, Структуры FT-5, Структуры FT-6, Структуры FT-7, Структуры FT-8, Структуры FT-9, Структуры FT-10, Структуры FT-11, Структуры FT-12, Структуры FT-13, Структуры FT-14, Структуры FT-15 и Структуры FT-16, включая их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли;

где Y выбран из группы, состоящей из H, OH, NHCHO, NHC(=O)R₆, OC(=O)CH₃, OC(=O)R₆, OCH₃, OC₂H₅, OR₆, CH₃SO₃, R₆SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OC₂F₅, OC₃F₇, F, Br, I, Cl и замещенного и незамещенного алкилоксила;



выбран из группы, состоящей из Структуры NS-1, Структуры NS-2,

Структуры NS-3, Структуры NS-4 и Структуры NS-5:



Структура NS-1 Структура NS-2 Структура NS-3 Структура NS-4 Структура NS-5; где X₁ выбран из группы, состоящей из H, OH, OCH₃, OC₂H₅, OR₆, C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, CH₂OC(=O)CH₃, CH₂OC(=O)R₆, OC(=O)CH₃, OC(=O)R₆, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, R₆, Cl, F, Br, I, HC=CHCH₃, HC=CH₂, CH₂OCH₃, CH₂OR₆, S(CH₂)_n-NHR₇, Структуры X₁-1, Структуры X₁-2, Структуры X₁-3, Структуры X₁-4, Структуры X₁-5, Структуры X₁-6, Структуры X₁-7, Структуры X₁-8, Структуры X₁-9, Структуры X₁-10, Структуры X₁-11, Структуры X₁-12, Структуры X₁-13, Структуры X₁-14, Структуры X₁-15, Структуры X₁-16, Структуры X₁-17, Структуры X₁-18, Структуры X₁-19, Структуры X₁-20, Структуры X₁-21, Структуры X₁-22, Структуры X₁-23, Структуры X₁-24, Структуры X₁-25, Структуры X₁-26, Структуры X₁-27, Структуры X₁-28, Структуры

X₁-29, Структуры X₁-30, Структуры X₁-31, Структуры X₁-32, Структуры X₁-33, Структуры X₁-34, Структуры X₁-35, Структуры X₁-36, Структуры X₁-37, Структуры X₁-38, Структуры X₁-39, Структуры X₁-40, Структуры X₁-41, Структуры X₁-42, Структуры X₁-43, Структуры X₁-44, Структуры X₁-45, Структуры X₁-46, Структуры X₁-47, Структуры X₁-48, Структуры X₁-49, Структуры X₁-50, Структуры X₁-51, Структуры X₁-52, Структуры X₁-53, Структуры X₁-54, Структуры X₁-55, Структуры X₁-56, Структуры X₁-57, Структуры X₁-58, Структуры X₁-59, Структуры X₁-60, Структуры X₁-61, Структуры X₁-62, Структуры X₁-63, Структуры X₁-64, Структуры X₁-65, Структуры X₁-66, Структуры X₁-67, Структуры X₁-68, Структуры X₁-69, Структуры X₁-70, Структуры X₁-71, Структуры X₁-72, Структуры X₁-73, Структуры X₁-74, Структуры X₁-75, Структуры X₁-76, Структуры X₁-77, Структуры X₁-78, Структуры X₁-79, Структуры X₁-80, Структуры X₁-81 и Структуры X₁-82,

R₅- совместно с Y представляет собой R₆OCH₂C(R₅)=, или R₅- в отдельности выбран из группы, состоящей из R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nC(=O)NH-, R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nSC(=O)NH-, CF₃SCH₂C(=O)NH-, CF₃CH₂C(=O)NH-, CHF₂SCH₂C(=O)NH-, CH₂FSCCH₂C(=O)NH-, NH₂C(=O)CHFS-CH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(C(=O)OW)CH₂SCH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(L₁-L₄-L₂-W)CH₂SCH₂C(=O)NH-, CNCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃(CH₂)_nC(=O)NH-, R₇N=CHNR₇CH₂CH₂S-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)CH₂, CH₃C(Cl)=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, (CH₃)₂C(OR₆)-, CNCH₂C(=O)NH-, CNCH₂CH₂S-, R₇HN=CH(NR₇)CH₂CH₂S-, CH₂=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃CH(OH)-, CH₃CH(OR₈)-, CH₃CH(Y₁)-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂-, CH₃(CH₂)_nCH=CH(CH₂)_mC(=O)NH-, где n или m = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ..., Структуры Rs-1, Структуры Rs-2, Структуры Rs-3, Структуры Rs-4, Структуры Rs-5, Структуры Rs-6, Структуры Rs-7, Структуры Rs-8, Структуры Rs-9, Структуры Rs-10, Структуры Rs-11, Структуры Rs-12, Структуры Rs-13, Структуры Rs-14, Структуры Rs-15, Структуры Rs-16, Структуры Rs-17, Структуры Rs-18, Структуры Rs-19, Структуры Rs-20, Структуры Rs-21, Структуры Rs-22, Структуры Rs-23, Структуры Rs-24, Структуры Rs-25, Структуры Rs-26, Структуры Rs-27, Структуры Rs-28, Структуры Rs-29, Структуры Rs-30, Структуры Rs-31, Структуры Rs-32, Структуры Rs-33, Структуры Rs-34, Структуры Rs-35, Структуры Rs-36, Структуры Rs-37, Структуры Rs-38, Структуры Rs-39, Структуры Rs-40, Структуры Rs-41, Структуры Rs-42, Структуры Rs-43, Структуры Rs-44, Структуры Rs-45 и Структуры Rs-46;

W выбран из группы, состоящей из H, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилокси, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, Структуры Wa, Структуры W-1, Структуры W-2, Структуры W-3, Структуры W-4, Структуры W-5, Структуры W-6, Структуры W-7, Структуры W-8, Структуры W-9, Структуры W-10, Структуры W-11, Структуры W-12, Структуры W-13, Структуры W-14, Структуры W-15, Структуры W-16, Структуры W-17 и Структуры W-18;

где Z выбран из группы, состоящей из CH₂, S, SO, SO₂, NH, NR₆, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CR₆, R₆, -C(=O)- и O;

AA представляет собой любую аминокислоту;

каждый из m и n независимо выбран из группы, состоящей из 0 и целого числа;

HA выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, гидрохлорида,

гидробромида, гидройодида, азотной кислоты, серной кислоты, дисерной кислоты, фосфорной кислоты, фосфористой кислоты, фосфоновой кислоты, изоникотиновой кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, пантотеновой кислоты, дивинной кислоты, аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гентизиновой кислоты, фумаровой кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, сахарной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, глутаминовой кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и палмовой кислоты;

R выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила, где любая группа CH_2 в R может быть дополнительно заменена на O, S, P, NR_6 или любые другие фармацевтически приемлемые группы;

R_1 - R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, остатков замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила;

R_5 и R_{35} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного циклоалкилоксила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкилкарбонила, замещенного и незамещенного алкиламино, $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$, L_1 - L_4 - L_2 -W и W;

R_6 , R_{36} и R_{46} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, Na^+ , K^+ , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, 2-оксо-1-имидазолидинила, фенила, 5-инданила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, 4-гидрокси-1,5-нафтиридин-3-ила, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного циклоалкилоксила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$, $-\text{L}_1$ - L_4 - L_2 -W и W;

R_7 и R_{37} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHR}_8)\text{C}(=\text{O})$, $\text{R}_5\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_6)\text{NHC}(=\text{O})-$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$, $\text{PO}(\text{OR}_5)\text{OR}_6$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкилоксила, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкилкарбонила, замещенного и незамещенного алкиламино, L_1 - L_4 - L_2 -W и $\text{C}(=\text{O})-\text{W}$;

R_8 и R_{38} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , CF_3

, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{CH}(\text{NHR}_7)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , R_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{PO}(\text{OR}_5)\text{OR}_6$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $\text{C}(=\text{O})\text{-W}$, $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$, W , замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида и замещенного и незамещенного алкилкарбонила;

$\text{R}_{11}\text{-R}_{16}$ независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, H , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{11}$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида, замещенного и незамещенного алкенила, замещенного и незамещенного алкинила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, CH_2 , CH , S , NH , NR_6 и O ;

X_2 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_8$, Cl , F , Br , I , NO_2 , CN , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , OCF_3 , OC_2F_5 , NH_2 , NHR_6 , CH_3 , C_2H_5 , R_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{R}_5$, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино и замещенного и незамещенного алкилоксила;

X_3 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H , N_3 , SO_3W , F , Cl , Br , OH , OCH_3 , OR_6 , CH_3 , R_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{OW}$, OW , $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ и I ;

X_4 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, N , CH и CY_1 ;

X_5 и X_{35} независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, CH_2 , CH , S , O и NR_5 ;

X_6 , X_{36} и X_{46} независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, CH_2 , CH , S , O и NR_5 ;

X_7 выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, CH_2 , CH , S , O и NR_5 .

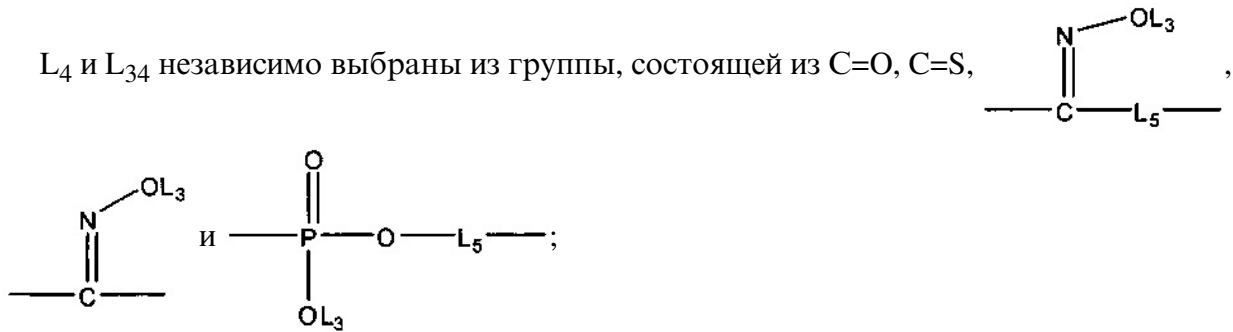
Y_1 , Y_{31} , Y_2 , Y_{32} , Y_3 и Y_4 независимо выбраны из группы, состоящей из H , OH , OW , $\text{OC}(=\text{O})\text{W}$, $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , R_6 , SO_3R_6 , CH_2OR_6 , $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}_6$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, OCH_3 , OC_2H_5 , OR_6 , CH_3SO_2 , R_6SO_2 , CH_3SO_3 , R_6SO_3 , NO_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$, $\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)\text{NHR}_6$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, F , Br , I , Cl , $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OW}$, $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$, $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, SR_5 , замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила, замещенного и незамещенного алкилгалогенида и замещенного и незамещенного алкилкарбонила;

L_1 и L_{31} независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, O , S ,

$-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O-$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$ и $-S-CH(L_3)-O-$;

L_2 и L_{32} независимо выбраны из группы, состоящей из отсутствующей группы, O, S, $-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O-$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-L_5-$ и L_3 ;

L_4 и L_{34} независимо выбраны из группы, состоящей из $C=O$, $C=S$,



при этом каждый из L_1 , L_{31} , L_2 , L_{32} , L_4 и L_{34} , L_3 и L_5 независимо выбран из группы, состоящей из отсутствующей группы, H, $CH_2C(=O)OL_6$, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила, замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S, P, NL_3 или любые другие фармацевтически приемлемые группы;

где L_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила и замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S, N, $P(O)OL_6$, $CH=CH$, $C\equiv C$, CHL_6 , CL_6L_7 , арил, гетероарил или циклические группы;

L_7 независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, Cl, F, Br, I, замещенного и незамещенного алкила, замещенного и незамещенного циклоалкила и замещенного и незамещенного гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного алкоксила, замещенного и незамещенного алкилтио, замещенного и незамещенного алкиламино, замещенного и незамещенного перфторалкила и замещенного и незамещенного алкилгалогенида, где любой атом углерода или атом водорода может быть дополнительно независимо заменен на O, S, N, $P(O)OL_6$, $CH=CH$, $C\equiv C$, CHL_6 , CL_6L_7 , арил, гетероарил или циклические группы; и

где любые группы CH_2 заменены на O, S или NH.

10. Композиция с высокой проникающей способностью по п. 9, имеющая структуру, выбранную из группы, состоящей из Структуры P-1, Структуры P-2, Структуры P-3, Структуры P-4, Структуры P-5, Структуры P-6, Структуры P-7, Структуры P-8, Структуры P-9, Структуры P-10, Структуры P-11, Структуры P-12, Структуры P-13, Структуры P-14, Структуры P-15, Структуры P-16, Структуры P-17, Структуры P-18,

Структуры P-19, Структуры P-20, Структуры P-21, Структуры P-22, Структуры P-23, Структуры P-24, Структуры P-25, Структуры P-26, Структуры P-27, Структуры P-28, Структуры P-29, Структуры P-30, Структуры P-31, Структуры P-32, Структуры P-33, Структуры P-34, Структуры P-35, Структуры P-36, Структуры P-37, Структуры P-38, Структуры P-39, Структуры P-40, Структуры P-41, Структуры P-42, Структуры P-43, Структуры P-44, Структуры P-45, Структуры P-46, Структуры P-47, Структуры P-48, Структуры P-49, Структуры P-50, Структуры P-51, Структуры P-52, Структуры P-53, Структуры P-54, Структуры P-55, Структуры P-56, Структуры P-57, Структуры P-58, Структуры P-59, Структуры P-60, Структуры P-61, Структуры P-62, Структуры P-63, Структуры P-64, Структуры P-65, Структуры P-66, Структуры P-67, Структуры P-68, Структуры P-69, Структуры P-70, Структуры P-71, Структуры P-72, Структуры P-73, Структуры P-74, Структуры P-75, Структуры P-76, Структуры P-77, Структуры P-78, Структуры P-79, Структуры P-80, Структуры P-81, Структуры P-82, Структуры P-83, Структуры P-84, Структуры P-85, Структуры P-86, Структуры I-1, Структуры I-2, Структуры I-3, Структуры I-4, Структуры I-5, Структуры I-6, Структуры I-7, Структуры I-8, Структуры I-9, Структуры I-10, Структуры I-11, Структуры I-12, Структуры I-13, Структуры I-14, Структуры I-15, Структуры I-16, Структуры I-17, Структуры I-18, Структуры I-19, Структуры I-20, Структуры I-21, Структуры I-22, Структуры I-23, Структуры I-24, Структуры I-25, Структуры I-26, Структуры I-27, Структуры I-28, Структуры I-29, Структуры I-30, Структуры I-31, Структуры I-32, Структуры I-33, Структуры S-1, Структуры S-2, Структуры S-3, Структуры S-4, Структуры S-5, Структуры S-6, Структуры S-7, Структуры S-8, Структуры S-9, Структуры S-10, Структуры S-11, Структуры S-12, Структуры S-13, Структуры S-14, Структуры S-15, Структуры S-16, Структуры S-17, Структуры S-18, Структуры S-19, Структуры S-20, Структуры T-1, Структуры T-2, Структуры T-3, Структуры T-4, Структуры T-5, Структуры T-6, Структуры T-7, Структуры T-8, Структуры T-9, Структуры T-10, Структуры T-11, Структуры T-12, Структуры T-13, Структуры T-14, Структуры T-15 и Структуры T-16, включая их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли; где m, n, R₁, R₂, R₅, R₃₅, R₆, R₃₆, R₄₆, R₇, R₈, R₃₈, T, W, X, X₂, X₄, X₅, X₃₅, X₆, X₃₆, X₄₆, X₇, Y₁, Y₂, Y₃₁, Y₃₂, Y₃, Y₄, Z, AA, HA, R, R_s и R₁₁-R₁₆ такие, как определено выше в пп. 8 и 9.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию с высокой проникающей способностью по п. 9 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель является полярным.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из спирта, ацетона, сложного эфира, воды и водного раствора.

14. Способ проникновения через биологический барьер, включающий введение к биологическому барьеру фармацевтической композиции по п. 11.

15. Способ скрининга композиции с высокой проникающей способностью (НРР) противомикробного или родственного противомикробному соединению на предмет наличия желаемой характеристики, включающий следующие этапы:

1) ковалентное связывание функционального компонента, содержащего противомикробное или родственное противомикробному соединению, с транспортным компонентом через линкер с образованием тестируемой композиции;

2) введение тестируемой композиции биологическому субъекту или к биологическому барьеру; и

3) определение наличия желаемой характеристики у тестируемой композиции.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что желаемая характеристика выбрана из

группы, состоящей из:

- 1) способности тестируемой композиции проходить через биологические барьеры;
- 2) способности тестируемой композиции превращаться в исходное лекарственное средство или активный агент;
- 3) скорости прохождения тестируемой композиции;
- 4) действенности тестируемой композиции; и
- 5) эффективности тестируемой композиции.

17. Способ диагностирования состояния у биологического субъекта, включающий следующие этапы:

- 1) введение биологическому субъекту композиции по п. 9;
- 2) выявление наличия, локализации или количества композиции у биологического субъекта; и
- 3) выявление состояния у биологического субъекта.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что композиция является меченой.

19. Способ диагностирования состояния у биологического субъекта, включающий следующие этапы:

- 1) введение биологическому субъекту композиции по п. 11;
- 2) выявление наличия, локализации или количества композиции у биологического субъекта; и
- 3) выявление состояния у биологического субъекта.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что композиция является меченой.

21. Способ лечения состояния у биологического субъекта, включающий введение биологическому субъекту композиции с высокой проникающей способностью по п. 9 или фармацевтической композиции по п. 11.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что состояние выбрано из группы, состоящей из боли, повреждений и связанных с микроорганизмами состояний.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что связанное с микроорганизмами состояние выбрано из группы, состоящей из связанных с бактериями состояний, связанных с простейшими состояний, связанных с грибами состояний и состояний, вызванных вирусом.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что связанное с бактериями состояние выбрано из группы, состоящей из инфекций, чумы, бубонной чумы и легочной чумы, сибирской язвы, кожной формы сибирской язвы, легочной формы сибирской язвы и желудочно-кишечной формы сибирской язвы, болезни Лайма, бруцеллеза, коклюша, острого энтерита, респираторной инфекции, пситтакоза, негонококкового уретрита, трахомы, конъюнктивита с включениями у новорожденного, венерической лимфогранулемы, псевдомембранозного колита, газовой гангрены, пищевого отравления, анаэробного целлюлита, дифтерии, диареи, менингита у детей, геморрагического колита, гемолитического уремического синдрома, туляремии, пневмонии, бронхита, пептической язвы, болезни легионеров, понтиакской лихорадки, лептоспироза, листериоза, проказы, туберкулеза, микоплазменной пневмонии, гонореи, офтальмии новорожденных, септического артрита, менингококковой инфекции, синдрома Фридериксена-Уотерхауза, пятнистой лихорадки Скалистых гор, брюшнотифозного сальмонеллеза, сальмонеллеза с гастроэнтеритом и энтероколитом, бактериальной дизентерии/шигеллеза, цистита, менингита и септицемии, эндометрита, отита среднего уха, синусита, сифилиса, некротизирующего фасциита, стрептококкового фарингита, скарлатины, ревматической атаки, импетиго, рожи, послеродовой лихорадки и холеры.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что вызванное инфекцией состояние выбрано из группы, состоящей из вызванного инфекцией состояния органа, выбранного из

группы, состоящей из печени, легкого, желудка, мозга, почки, сердца, уха, глаза, носа, рта, языка, толстой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, прямой кишки, желудка, ободочной и прямой кишки, кишечника, вены, дыхательной системы, сосудистой системы, аноректального и анального зуда, респираторных инфекций, инфекций верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, больничных инфекций, псевдомонадной инфекции, коагулаза-положительных стафилококковых инфекций, кожных инфекций, вызванного токсином заболевания, острого инфекционного эндокардита, септицемии, некротизирующей пневмонии, инфекций, связанных с имплантированными протезами, и вызванных условно-патогенными микроорганизмами инфекций с септицемией и пневмонией.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что связанное с простейшими состояние выбрано из группы, состоящей из малярии, сонной болезни и токсоплазмоза.

27. Способ по п. 23, отличающийся тем, что связанное с грибами состояние выбрано из группы, состоящей из аспергиллеза, бластомикоза, стригущего лишая, кандидоза, кокцидиоидомикоза, криптококкоза, гистоплазмоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и зигомикоза.

28. Способ по п. 23, отличающийся тем, что связанное с вирусами состояние выбрано из группы, состоящей из гриппа, желтой лихорадки и СПИДа.