



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016107436, 14.08.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.08.2013 US 61/865,980;

14.08.2013 US 61/865,982;

14.08.2013 US 61/865,986

(43) Дата публикации заявки: 19.09.2017 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.03.2016

(86) Заявка РСТ:

US 2014/051151 (14.08.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/023898 (19.02.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Строкова Ольга
Владимировна

(71) Заявитель(и):

АрКьюЭкс ФАРМАСЬЮТИКЛС, ИНК.
(US),

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

СМИТ Питер Эндрю (US),

РОБЕРТС Такер Каррэн (US),

ХАЙГУЧИ Роберт И. (US),

ПАРАСЕЛЛИ Прасуна (US),

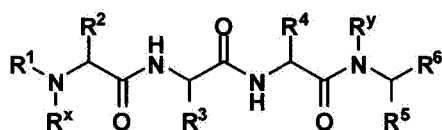
КЁЛЕР Майкл Ф. Т. (US),

КРОФОРД Джеймс Джон (US)

(54) **ЛИНЕЙНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ**

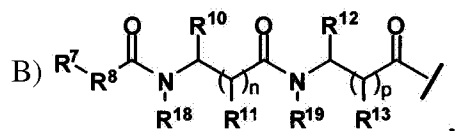
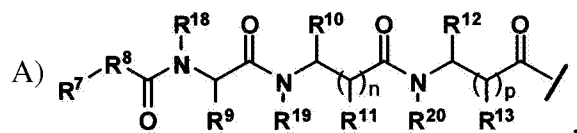
(57) Формула изобретения

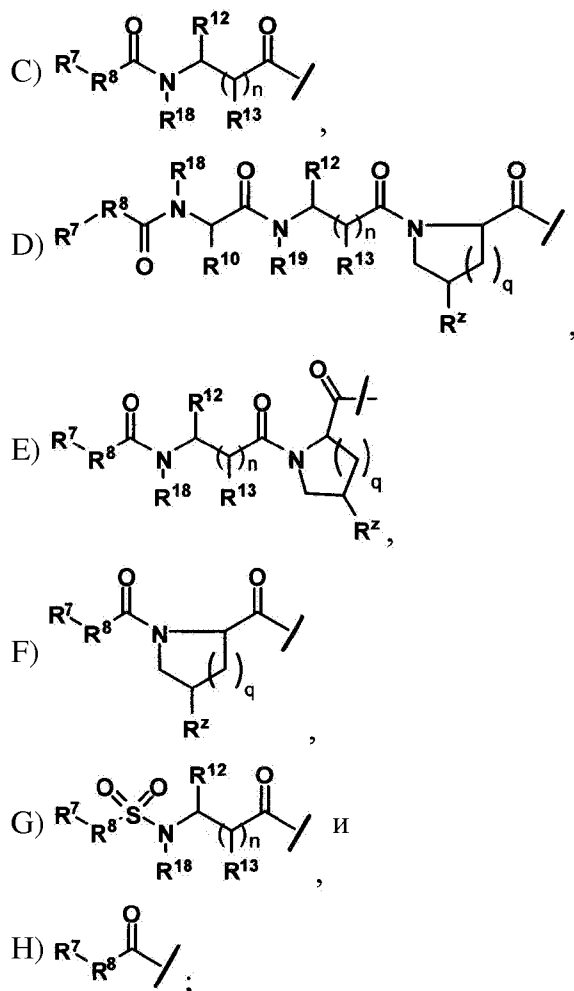
1. Соединение, имеющее структуру Формулы (А):



Формула (А)

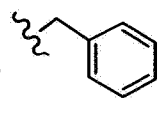
где

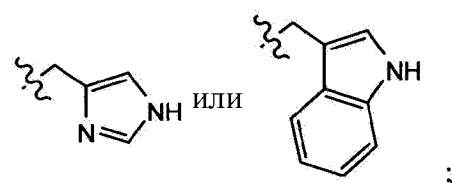
R¹ выбран из:



$R^2, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ и R^{13} каждый независимо представляют собой -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH,

-CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-дигидроксибензол), необязательно замещенный C₁-C₈алкил, необязательно замещенный C₁-C₈гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный -CH₂-C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил,

необязательно замещенный гетероарил, ,



R^3 представляет собой метил, этил, изопропил или циклопропил;

R^5 представляет собой H, метил, этил или -CH₂OH;

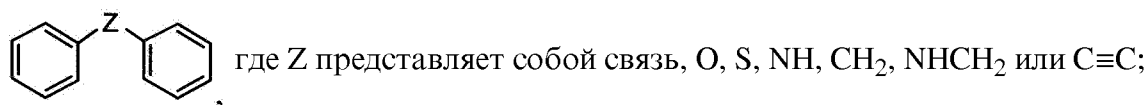
R^6 представляет собой -C(=O)R¹⁴;

R^x представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил; или R^x и R^2 совместно с атомом азота образуют необязательно замещенное азотсодержащее кольцо;

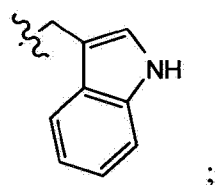
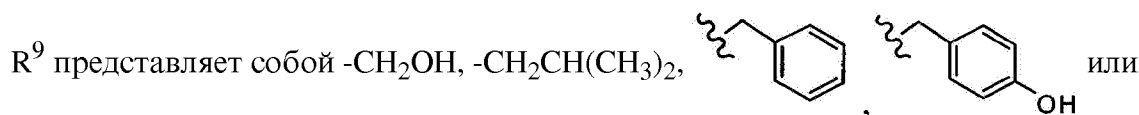
R^y представляет собой H или метил; или R^y и R^5 совместно с атомом азота образуют необязательно замещенное азотсодержащее кольцо;

R^z представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, $-\text{CH}_2-NR^{15}R^{16}$ или $-(\text{CH}_2)_2-NR^{15}R^{16}$;

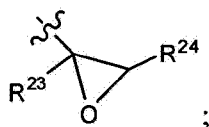
R^7 представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкенил, или линейную или разветвленную алкильную цепь из около 1-22 атомов углерода, необязательно содержащую в алкильной цепи или на концах алкильной цепи необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный



R^8 представляет собой связь, -O- или $-\text{N}(R^{17})-$, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;



R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или



R^{15} и R^{16} каждый независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^{17} представляет собой H, метил, этил, изопропил или циклопропил;

R^{18} , R^{19} и R^{20} каждый независимо представляют собой H или метил;

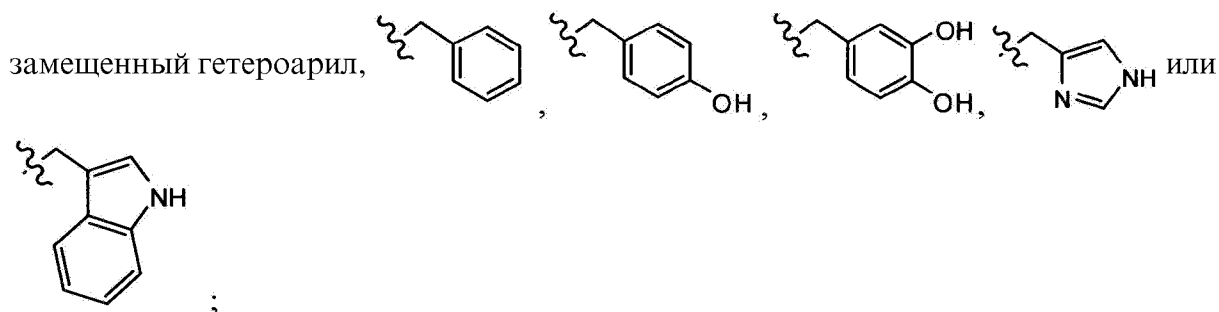
каждый R^{21} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^{22} независимо представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ или $-\text{CH}(=\text{NH})$;

R^{23} представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси;

R^{24} представляет собой -H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})$

(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-дигидроксибензол), необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₁-C₈гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный -CH₂-C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно



каждый R²⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил;

R²⁶ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

R²⁷ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

R²⁸ представляет собой C₁-C₆алкил;

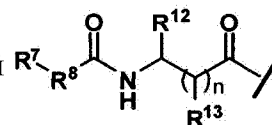
n имеет значения 0 или 1;

r имеет значения 0 или 1; и

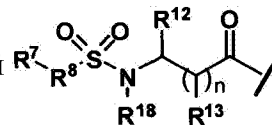
q имеет значения 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

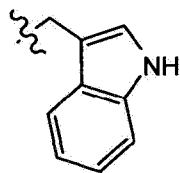
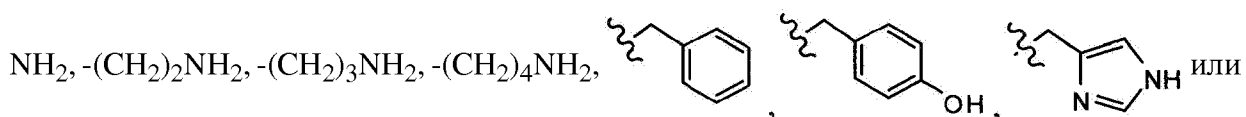
2. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой



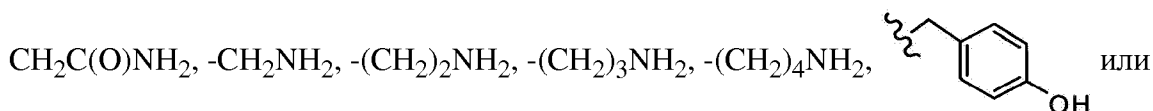
3. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой

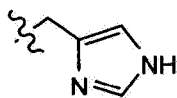


4. Соединение по п. 1, где R², R⁴, R¹² и R¹³ каждый независимо представляют собой -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂

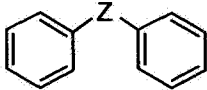


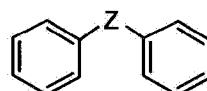
5. Соединение по п. 1, где R², R⁴, R¹² и R¹³ каждый независимо представляют собой -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂

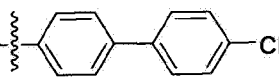




6. Соединение по п. 1, где R^7 представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь из около 1-22 атомов углерода, необязательно содержащую в алкильной цепи или на концах алкильной цепи необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или

необязательно замещенный , где Z представляет собой связь, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ или $C\equiv C$.

7. Соединение по п. 1, где R^7 представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь из около 1-22 атомов углерода, необязательно содержащую в алкильной цепи или на концах алкильной цепи необязательно замещенный , где Z представляет собой связь.

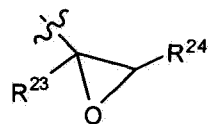
8. Соединение по п. 1, где R^7 представляет собой .

9. Соединение по п. 1, где R^8 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил.

10. Соединение по п. 1, где R^8 представляет собой связь.

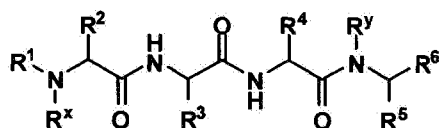
11. Соединение по п. 1, где R^{14} представляет собой $-C(O)OR^{28}$.

12. Соединение по п. 11, где R^{28} представляет собой CH_3 .

13. Соединение по п. 1, где R^{14} представляет собой .

14. Соединение по п. 13, где R^{23} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и R^{24} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил.

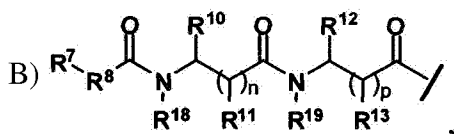
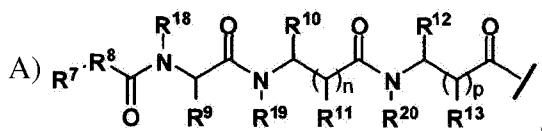
15. Соединение, имеющее структуру Формулы (XIV):

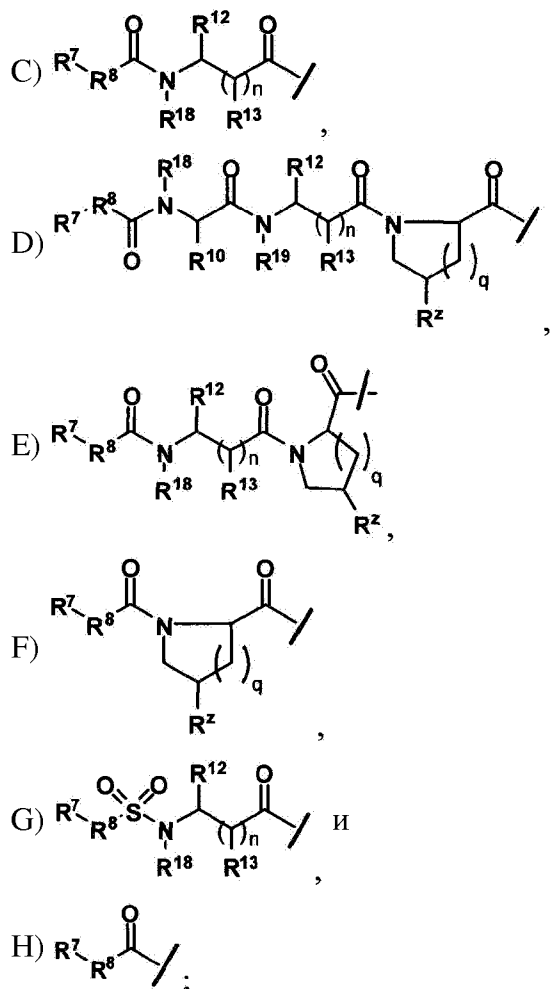


Формула (XIV);

где

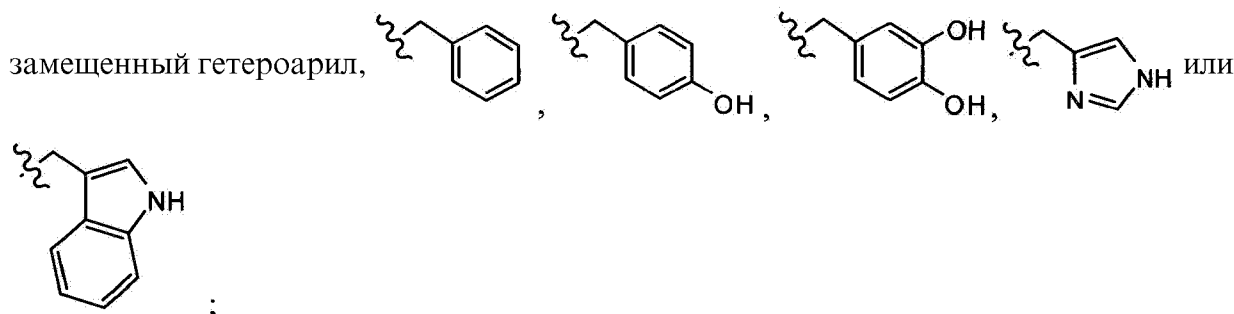
R^1 выбран из:





$R^2, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ и R^{13} каждый независимо представляют собой -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂,

-CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-дигидроксибензол), необязательно замещенный C₁-C₈алкил, необязательно замещенный C₁-C₈гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный -CH₂-C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил,

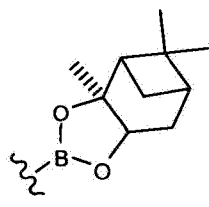


R^3 представляет собой метил, этил, изопропил или циклопропил;

R^5 представляет собой H, метил, этил или -CH₂OH; или R^5 и R^{24} совместно с атомом бора образуют 5- или 6-членное кольцо, содержащее бор;

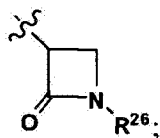
R^6 представляет собой $-C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)$

$N(R^{14})_2$, $-C(=O)C(=O)OH$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$ или



или R^5 и R^6 совместно с

атомом углерода образуют



R^x представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил; или R^x и R^2 совместно с атомом азота образуют необязательно замещенное азотсодержащее кольцо;

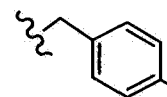
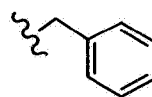
R^y представляет собой H или метил; или R^y и R^5 совместно с атомом азота образуют необязательно замещенное азотсодержащее кольцо;

R^z представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ или $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$;

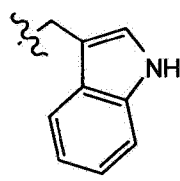
R^7 представляет собой незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

R^8 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_{10} гетероалкил;

R^9 представляет собой $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,



или



;

R^{14} , R^{15} и R^{16} каждый независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^{17} представляет собой H, метил, этил, изопропил или циклопропил;

R^{18} , R^{19} и R^{20} каждый независимо представляют собой H или метил;

каждый R^{21} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый R^{22} независимо представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, $-C(=NH)(NH_2)$ или $-CH(=NH)$;

R^{23} и R^{24} каждый независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил; или R^{23} и R^{24} совместно с атомом бора образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, содержащее бор;

каждый R^{25} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил;

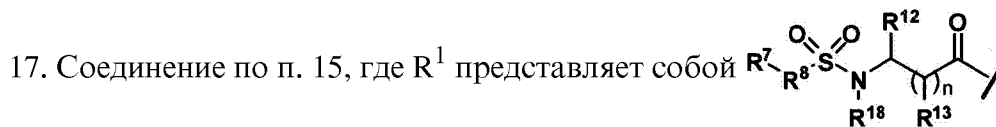
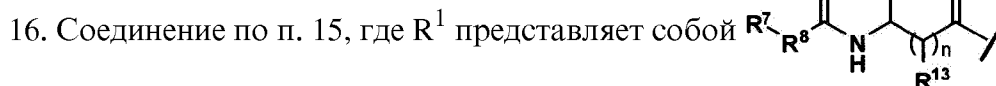
R^{26} представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-CH_2C(O)OR^{25}$ или $-OCH_2C(O)OR^{25}$;

p имеет значения 0 или 1;

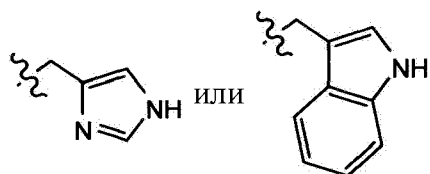
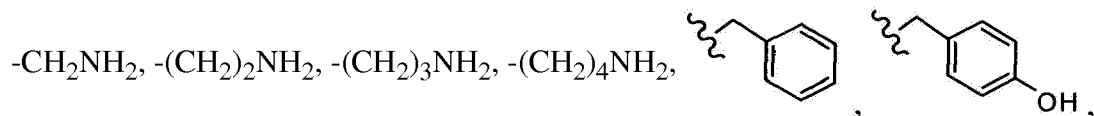
r имеет значения 0 или 1; и

q имеет значения 0 или 1;

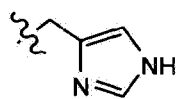
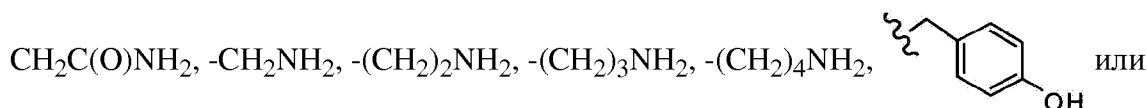
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.



18. Соединение по п. 15, где R^2 , R^4 , R^{12} и R^{13} каждый независимо представляют собой -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,



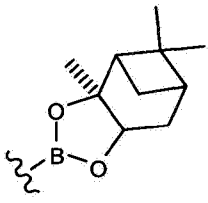
19. Соединение по п. 15, где R^2 , R^4 , R^{12} и R^{13} каждый независимо представляют собой -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂



20. Соединение по п. 15, где R^7 представляет собой незамещенный C₁-C₈алкил.

21. Соединение по п. 15, где R^8 представляет собой замещенный C₁-C₈гетероалкил.

22. Соединение по п. 15, где R^8 представляет собой незамещенный C₁-C₈гетероалкил.

23. Соединение по п. 15, где R^6 представляет собой 

24. Соединение по п. 15, где R^6 представляет собой -B(OH)₂.

25. Соединение по п. 15, где R^6 представляет собой -C(=O)C(=O)OH.

26. Соединение по п. 1, где n имеет значение 0.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или 15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Способ лечения бактериальной инфекции у млекопитающего, включающий введение эффективного количества соединения по п. 1 или 15 этому млекопитающему с частотой и в течение времени, достаточными, чтобы обеспечить благоприятное воздействие на млекопитающего.

29. Способ по п. 28, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию,

включающую *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* или *Staphylococcus saccharolyticus*.

30. Способ по п. 28, дополнительно включающий введение второго терапевтического средства.