

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **023350**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2016.05.31</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201270567</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2010.10.15</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 239/36</b> (2006.01)<br/><b>C07D 239/22</b> (2006.01)<br/><b>C07D 251/30</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/513</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/53</b> (2006.01)<br/><b>A61P 31/04</b> (2006.01)</p> |
|---|--|

**(54) ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(31) <b>61/252,478; 61/314,287; 61/358,201</b></p> <p>(32) <b>2009.10.16; 2010.03.16; 2010.06.24</b></p> <p>(33) <b>US</b></p> <p>(43) <b>2012.12.28</b></p> <p>(86) <b>PCT/US2010/052928</b></p> <p>(87) <b>WO 2011/047323 2011.04.21</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>МЕЛИНТА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.</b><br/><b>(US)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Даффи Эрин М., Бхатгачарджи</b><br/><b>Ашоке, О'Доуд Хардвин, Девиво</b><br/><b>Марко, Ду Яньмин, Сиништаж</b><br/><b>Сандра, Тан Юаньцин, Вимберли</b><br/><b>Брайан Т. (US)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-0012484</b><br/><b>DE-A1-10061538</b><br/><b>DE-A1-10061542</b><br/><b>MICHAEL BRANDS et al., Novel Antibiotics</b><br/><b>for the treatment of Gram-Positive Bacterial</b><br/><b>Infections. Journal of Medicinal Chemistry.</b><br/><b>12 September 2002, 45(19), p .4246-4253. See the</b><br/><b>whole document</b></p> |
|---|---|

(57) Изобретение относится в целом к области противомикробных соединений и к способам их получения и применения. Эти соединения могут быть использованы для лечения, профилактики и уменьшения риска микробных инфекций у человека и животных.

**B1**

**023350**

**023350**

**B1**

### Родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет временной заявки на патент США 61/252478, поданной 16 октября 2009 г.; временной заявки на патент США 61/314287, поданной 16 марта 2010 г.; и временной заявки на патент США 61/358201, поданной 24 июня 2010 г. Содержание вышеназванных заявок тем самым полностью включено в настоящее описание путем ссылки.

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится в целом к области противомикробных соединений и к способам их получения и применения. Эти соединения могут быть использованы для лечения, профилактики и уменьшения риска микробных инфекций у человека и животных.

### Уровень техники

Начиная с открытия пенициллина в 1920-х и стрептомицина в 1940-х гг, много новых соединений было обнаружено или специфически разработано для использования в качестве антибиотических средств. Когда-то считалось, что инфекционные заболевания можно полностью контролировать или ликвидировать с использованием таких терапевтических средств. Однако такие представления были оспорены, потому что продолжают эволюционировать штаммы клеток или микроорганизмов, резистентных к эффективным в настоящее время терапевтическим средствам. Почти каждое антибиотическое средство, разработанное для клинического использования, в конечном счете сталкивается с проблемами появления резистентных бактерий. Например, появились резистентные штаммы грамположительных бактерий, таких как резистентный к метицилину стафилококк, резистентные к пенициллину стрептококки и резистентные к ванкомицину энтерококки. Резистентные бактерии могут приводить к серьезным и даже фатальным результатам у инфицированных пациентов. См., например, Lowry, F.D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*", *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, p. 1265-1273 (2003); Gold, H.S. and Moellering, R.C., Jr, "Antimicrobial-Drug Resistance", *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, p. 1445-53 (1996).

Открытие и разработка новых противомикробных агентов были в течение многих десятилетий основным центром внимания во многих фармацевтических компаниях. Тем не менее, в более поздние годы наблюдалось массовое бегство фармацевтических компаний из этой области исследования и разработки лекарственных средств. Как следствие этого массового бегства, очень немного новых антибиотиков поступало на рынок. Эта нехватка новых антибиотиков является особенно тревожной, особенно в то время, когда бактериальная резистентность к существующим видам терапии увеличивается как в стационарах, так и в общественных пространствах.

В поиске новых антибиотических средств, исследователи пробовали комбинировать или связывать различные части антибиотических молекул, чтобы создать многофункциональные или гибридные соединения. Другие исследователи пробовали получать производные известных классов антибиотиков, например, телитромицин, который выпускается под товарным знаком Ketek®, является производным эритромицина. Однако эти подходы привели к ограниченному успеху.

Подход к разработке новых противомикробных соединений состоит в разработке модуляторов, например ингибиторов функции бактериальных рибосом. Модулируя или ингибируя функцию бактериальных рибосом, такие противомикробные соединения могут препятствовать существенным процессам, таким как трансляция РНК и синтез белка, таким образом обеспечивая противомикробный эффект. Фактически известно, что некоторые антибиотические соединения, такие как эритромицин, клиндамицин и линезолид, связываются с рибосомой.

В настоящем изобретении используется основанный на структуре подход к разработке лекарственного средства для того, чтобы обнаружить и разработать новые противомикробные агенты. При этом подходе исходят из рентгеновской кристаллографии с высоким разрешением рибосомы для разработки новых классов противомикробных соединений, имеющих определенные химические структуры, рибосомосвязывающие характеристики и противомикробную активность. Этот основанный на структуре подход к открытию лекарственных средств описан в следующей публикации: Franceschi, F. and Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, p. 1016-1025 (2006).

В основанном на структуре подходе к разработке лекарственного средства в настоящем изобретении описаны новые химические классы противомикробных соединений, пригодных для использования для лечения бактериальных инфекций у человека и животных. Не будучи ограниченными теориями, эти соединения, как полагают, ингибируют функцию бактериальных рибосом, связываясь с рибосомой. Используя эти рибосомосвязывающие участки, противомикробные соединения согласно настоящему изобретению могут обеспечить лучшую активность, особенно против резистентных штаммов бактерий, чем существующие антибиотические соединения.

В настоящем изобретении используют основанный на структуре подход к разработке лекарственных средств для того, чтобы обнаружить и разрабатывать новые противомикробные агенты. При этом подходе исходят из рентгеновской кристаллографии с высоким разрешением рибосомы для разработки новых классов противомикробных соединений, имеющих определенные химические структуры, рибосомосвязывающие характеристики и желаемую противомикробную активность. Этот основанный на структуре подход к открытию лекарственных средств описан в следующей публикации: Franceschi, F. and

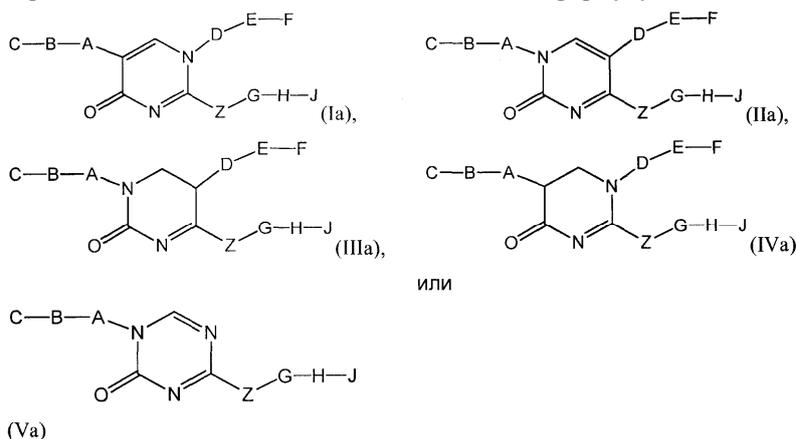
Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", Biochemical Pharmacology, vol. 71, p. 1016-1025 (2006).

Настоящее изобретение поэтому отвечает на существующую важную потребность в разработке новых противомикробных агентов, особенно противомикробных агентов, имеющих активность против резистентных патогенных бактериальных организмов.

### Сущность изобретения

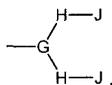
Настоящее изобретение относится в целом к области противомикробных соединений и к способам их получения и применения. Эти соединения могут быть использованы для лечения, профилактики и уменьшения риска микробных инфекций у человека и животных. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам, N-оксидам и пролекарствам этих соединений.

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу



в которой Z выбран из группы, состоящей из  $S(O)_n$  и  $NR^4CONR^4$ , где  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила; и n означает 0, 1 или 2;

в которой -G-H-J, альтернативно, представляет собой



в котором каждый H и J выбраны независимо;

C-B-A-, -D-E-F и -G-H-J обозначают химические группы, в которых

A выбран из группы, состоящей из:

(b)  $-(C_{1-8}алкила)-$ ,

(c)  $-(C_{2-8}алкенила)-$ ,

(d)  $-(C_{2-8}алкинила)-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p$ ,  $-NR^6$ ,  $-S(O)_pNR^6$ ,  $-NR^6S(O)_p$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6$ ,

ii) любой из (b)-(d) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (b)-(d) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}алкил)-R^5$ ;

(e)  $-O-$ ,

(f)  $-NR^6$ ,

(g)  $-S(O)_p$ ,

(h)  $-C(O)-$ ,

(i)  $-C(O)O-$ ,

(j)  $-OC(O)-$ ,

(k)  $-OC(O)O-$ ,

(m)  $-NR^6CO-$ ,

(n)  $-NR^6C(O)NR^6$ ,

(o)  $-C(=NR^6)-$ ,

(p)  $-C(=NR^6)O-$ ,

(q)  $-OC(=NR^6)-$ ,

(r)  $-C(=NR^6)NR^6$ ,

(s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ ,

(t)  $-C(=S)-$ ,

(u)  $-C(=S)NR^6$ ,

(v)  $-NR^6C(=S)-$ ,

(w)  $-C(O)S-$ ,

- (x) -SC(O)-,  
 (y) -OC(=S)-,  
 (z) -C(=S)O-,  
 (aa) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-,  
 (bb) -CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>C(O)-,  
 (cc) -C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>Г</sub>-,  
 (dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и серы,  
 (ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (ff) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>Г</sub>-,  
 причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами R<sup>5</sup>;  
 D и G независимо выбраны из группы, состоящей из:
- (a) простой связи,  
 (b) -(C<sub>1-8</sub>алкила)-,  
 (c) -(C<sub>2-8</sub>алкенила)-,  
 (d) -(C<sub>2-8</sub>алкинила)-, причем
- i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из -O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -(C=O)-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>- и -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-,  
 ii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен одной или более группами R<sup>5</sup>,  
 iii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен группами -(C<sub>1-8</sub>алкил)-R<sup>5</sup>;
- (e) -O-,  
 (f) -NR<sup>6</sup>-,  
 (g) -S(O)<sub>p</sub>-,  
 (h) -C(O)-,  
 (i) -C(O)O-,  
 (j) -OC(O)-,  
 (k) -OC(O)O-,  
 (l) -C(O)NR<sup>6</sup>-,  
 (m) -NR<sup>6</sup>CO-,  
 (n) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>-,  
 (o) -C(=NR<sup>6</sup>)-,  
 (p) -C(=NR<sup>6</sup>)O-,  
 (q) -OC(=NR<sup>6</sup>)-,  
 (r) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-,  
 (s) -NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>6</sup>)-,  
 (t) -C(=S)-,  
 (u) -C(=S)NR<sup>6</sup>-,  
 (v) -NR<sup>6</sup>C(=S)-,  
 (w) -C(O)S-,  
 (x) -SC(O)-,  
 (y) -OC(=S)-,  
 (z) -C(=S)O-,  
 (aa) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-,  
 (bb) -CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>C(O)-,  
 (cc) -C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>Г</sub>-,  
 (dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (ff) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>Г</sub>-,  
 причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами R<sup>5</sup>;  
 В выбран из группы, состоящей из:
- (b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (c) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами R<sup>5</sup>;  
 (d) -(C<sub>2-8</sub>алкила)-,  
 (e) -(C<sub>2-8</sub>алкенила)-,  
 (f) -(C<sub>2-8</sub>алкинила)-, причем
- i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из -O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -C(=NR<sup>6</sup>)-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>- и -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-,  
 ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами R<sup>5</sup>,  
 iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами -(C<sub>1-8</sub>алкил)-R<sup>5</sup>;

(g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,

E и H независимо выбраны из группы, состоящей из:

(a) простой связи,

(b) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(c) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

(d)  $-(C_{1-8}\text{алкила})-$ ,

(e)  $-(C_{2-8}\text{алкенила})-$ ,

(f)  $-(C_{2-8}\text{алкинила})-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,

ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ;

(g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,

C, F и J независимо выбраны из группы, состоящей из:

(a) водорода,

(c) F,

(d) Cl,

(e) Br,

(f) I,

(g)  $-CF_3$ ,

(h)  $-CN$ ,

(i)  $-N_3$ ,

(j)  $-NO_2$ ,

(k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(l)  $-OR^8$ ,

(m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(cc)  $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(dd)  $-NR^6R^8$ ,

(ee)  $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ ,

(ff)  $-OH$ ,

(gg)  $-NR^8R^8$ ,

(hh)  $-OCH_3$ ,

(ii)  $-S(O)_pR^8$ ,

(jj)  $-NC(O)R^8$ ,

(kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ ,

(ll)  $C_{1-8}\text{алкила}$ ,

(mm)  $C_{2-8}\text{алкенила}$ ,

(nn)  $C_{2-8}\text{алкинила}$ ,

(oo) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(pp) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(qq)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,

(rr)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ ,

(ss)  $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ ,

(tt)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6(\text{C}=\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^8$ ,  
 (uu) -галогеналкила,  
 (vv)  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6)[(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^8]\text{R}^8$ ,  
 (ww)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ ,  
 (xx)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^8$ ,  
 (yy)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{CR}^8\text{R}^8\text{R}^8$ ,  
 (zz)  $-\text{N}[(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^8]\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  и  
 (aaa)  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^8$ ;

причем (ll)-(pp) могут быть замещены одной или более группами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^5$  выбран из:

- (a) водорода,
  - (b) F,
  - (c) Cl,
  - (d) Br,
  - (e) I,
  - (f)  $-\text{CF}_3$ ,
  - (g)  $-\text{CN}$ ,
  - (h)  $-\text{N}_3$ ,
  - (i)  $-\text{NO}_2$ ,
  - (j)  $-\text{NR}^6\text{R}^6$ ,
  - (k)  $-\text{OR}^8$ ,
  - (l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,
  - (m)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,
  - (n)  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила,
  - (o)  $-\text{C}_{2-8}$ алкинила,
  - (p)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),
  - (q)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),
  - (r) -галогеналкила,
  - (s)  $-\text{SR}^6$ ,
  - (t) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетеродикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и
  - (u) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;
- альтернативно, две группы  $\text{R}^5$  вместе образуют карбоцикл, причем (m)-(r) и (t)-(u) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^6$  выбран из:

- (a) водорода,
  - (b)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила или, альтернативно, две группы  $\text{R}^6$  вместе образуют карбоцикл,
  - (c) -галогеналкила,
  - (d) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и
  - (e) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,
- причем (b)-(e) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^7$  выбран из:

- (a) водорода,
- (b) F,
- (c) Cl,
- (d) Br,
- (e) I,
- (f)  $-\text{CF}_3$ ,
- (g)  $-\text{CN}$ ,
- (h)  $-\text{N}_3$ ,
- (i)  $-\text{NO}_2$ ,
- (j)  $-\text{NR}^6\text{R}^6$ ,
- (k)  $-\text{OR}^6$ ,
- (l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,
- (m)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,
- (n)  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила,
- (o)  $-\text{C}_{2-8}$ алкинила,
- (p)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),
- (q)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),

- (r) -галогеналкила,  
 (s)  $-NR^6R^8$ ,  
 (t)  $-OR^8$ ,  
 (u)  $-(CR^6R^6)_iNR^6R^8$ ,  
 (v)  $-CR^6R^8R^8$ ,  
 (w)  $-SR^6$ ,  
 (x) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (y) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (z)  $-(CR^6R^6)_iC(O)NR^8R^8$ ,  
 (aa)  $-S(O)_pR^8$ ,  
 (bb)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,  
 (cc)  $-NR^6C(O)R^6$  и  
 (dd)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ; причем (m)-(q) и (x)-(y) могут быть замещены одним или более  $R^9$ ;  
 $R^8$  выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f)  $-CF_3$ ,  
 (g)  $-CN$ ,  
 (h)  $-N_3$ ,  
 (i)  $-NO_2$ ,  
 (j)  $-NR^6R^9$ ,  
 (k)  $-OR^9$ ,  
 (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,  
 (m)  $-C_{1-8}$ алкила,  
 (n)  $-C_{2-8}$ алкенила,  
 (o)  $-C_{2-8}$ алкинила,  
 (p)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
 (q)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (s) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (t) -галогеналкила,  
 (u)  $-C(O)(CR^6R^6)_iR^9$ ,  
 (v)  $-SR^6$ ,  
 (w)  $-OC(O)(CR^6R^6)_iR^9$ ,  
 (x)  $-NR^6C(O)NR^6R^9$ ,  
 (y)  $-NR^6C(O)R^9$ ,  
 (z)  $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$ ,  
 (aa)  $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,  
 (bb)  $-C(=NR^9)NR^6R^6$ ,  
 (cc)  $-S(O)_pR^9$ ,  
 (dd)  $-(CR^6R^6)_iC(O)NR^6R^9$ ,  
 (ee)  $-(CR^6R^6)_iOR^9$  и  
 (ff)  $-(CR^6R^6)_iNR^6R^9$ ; причем (m)-(s) могут быть замещены одним или более  $R^9$ ;  
 $R^9$  выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f)  $-CF_3$ ,  
 (g)  $-CN$ ,  
 (h)  $-N_3$ ,  
 (i)  $-NO_2$ ,  
 (j)  $-NR^6R^{10}$ ,  
 (k)  $-OR^6$ ,  
 (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,

- (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ,  
 (n)  $-C_{1-8}$ алкила,  
 (o)  $-C_{2-8}$ алкенила,  
 (p)  $-C_{2-8}$ алкинила,  
 (q)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (r)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (s) галогеналкила,  
 (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ ,  
 (v)  $-C(O)R^6$ ,  
 (w)  $-SR^6$ ,  
 (x)  $-C(O)OR^{10}$ ,  
 (y)  $-S(O)_pR^6$ ,  
 (z)  $-(C_{1-8}$ алкил)- $(3-14$ -членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
 (aa)  $-(C_{1-8}$ алкил)- $(3-14$ -членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ,  
 (dd)  $-ONR^6R^6$ ,  
 (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,  
 (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (gg)  $-NR^6C(O)R^6$  и  
 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ ; причем (n)-(r) и (z)-(aa) могут быть замещены одним или более  $R^{10}$ ;  
 $R^{10}$  выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f)  $-CF_3$ ,  
 (g)  $-CN$ ,  
 (h)  $-N_3$ ,  
 (i)  $-NO_2$ ,  
 (j)  $-NR^6R^6$ ,  
 (k)  $-OR^6$ ,  
 (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,  
 (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ,  
 (n)  $-C_{1-8}$ алкила,  
 (o)  $-C_{2-8}$ алкенила,  
 (p)  $-C_{2-8}$ алкинила,  
 (q)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (r)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (s) галогеналкила,  
 (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ,  
 (v)  $-C(O)R^6$ ,  
 (w)  $-SR^6$ ,  
 (x)  $-C(O)OR^6$ ,  
 (y)  $-S(O)_pR^6$ ,  
 (z)  $-(C_{1-8}$ алкил)- $(3-14$ -членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
 (aa)  $-(C_{1-8}$ алкил)- $(3-14$ -членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ,  
 (dd)  $-ONR^6R^6$ ,  
 (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,  
 (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,  
 (gg)  $-NR^6C(O)R^6$  и  
 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ;  
 причем, в случае необходимости, либо -D-E-F, либо -G-H-J обозначает водород;

$$p=0, 1 \text{ или } 2,$$

$$t=1, 2 \text{ или } 3,$$

или к их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам или таутомерам.

После синтеза терапевтически эффективное количество одного или более соединений может быть составлено с фармацевтически приемлемым носителем для введения человеку или животному для применения в качестве противомикробных агентов, особенно в качестве антибактериальных агентов. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения, профилактики или уменьшения риска микробных инфекций или для получения лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробных инфекций. Соответственно, соединения или составы могут вводиться, например, пероральным, парентеральным, внутривенным, ушным, глазным, носовым или топическим путями для доставки эффективного количества соединения человеку или животному.

Вышеописанные и другие аспекты и варианты осуществления изобретения могут быть более полно поняты с помощью следующего подробного описания и формулы изобретения.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к семейству соединений, которые могут использоваться в качестве противомикробных агентов, более конкретно, в качестве антибактериальных агентов.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и таутомеры описанных здесь соединений.

Соединения, описанные здесь, могут иметь центры асимметрии. Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие асимметрично замещенный атом, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из уровня техники известно, как получить оптически активные формы, например разделением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных материалов. Многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и т.п. могут также присутствовать в соединениях, описанных здесь, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. цис- и Трансгеометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы. Все хиральные, диастереомерные, рацемические и геометрические изомерные формы структуры входят в рамки изобретения, если определенная стереохимия или изомерная форма специфически не указана. Все способы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению и промежуточных соединений считаются частью настоящего изобретения. Все таутомеры показанных или описанных соединений также считаются частью настоящего изобретения. Кроме того, изобретение также включает метаболиты соединений, описанных здесь.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, имеющихся в соединениях по изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одно и то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Когда любая переменная (например, R<sup>6</sup>) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле для соединения, его определение в каждом случае независимо от его определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа является замещенной одной или более группами R<sup>6</sup>, то R<sup>6</sup> в каждом случае выбрано независимо из определения R<sup>6</sup>. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям в пределах нормальной валентности определяемого атома.

Когда связь с заместителем показана как пересекающая связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть присоединен к любому атому на кольце. Когда заместитель указан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть присоединен через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, когда в соединениях согласно настоящему изобретению имеются атомы азота, они, где возможно, могут быть превращены в N-оксиды обработкой окислителем (например, MCPBA и/или пероксидами водорода). Таким образом, показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное, если требуется.

Один подход к разработке улучшенных антипролиферативных и противоинфекционных средств состоит в получении модуляторов (например, ингибиторов) функции рибосомы.

Рибосомы представляют собой рибонуклеопротеиды, которые присутствуют как в прокариотах, так и в эукариотах. Рибосомы представляют собой клеточные органеллы, ответственные за синтез белка. В ходе экспрессии генов рибосомы транслируют генетическую информацию, закодированную в информационной РНК, в белок (Garrett et al. (2000), "The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions", American Society for Microbiology, Washington, D.C.).

Рибосомы включают две неэквивалентные рибонуклеопротеидные субъединицы. Большая субъединица (также известная как "большая рибосомная субъединица") приблизительно вдвое превышает разме-

ром меньшую субъединицу (также известную как "малая рибосомная субъединица"). Малая рибосомная субъединица связывает информационную РНК (мРНК) и опосредует взаимодействия между антикодонами мРНК и транспортной РНК (тРНК), от которых зависит точность трансляции. Большая рибосомная субъединица катализирует формирование пептидных связей, т.е. пептидил-трансферазную реакцию синтеза белка, и включает по меньшей мере три различных тРНК связывающих сайта, известных как аминокислотный, пептидилловый сайты и сайты выхода. Аминокислотный сайт, или А-сайт, осуществляет аккомодацию поступающей аминокислот-тРНК, которая вносит свою аминокислоту в растущую пептидную цепь. Кроме того, место А-сайта является важным. Пептидилловый сайт, или Р-сайт, осуществляет аккомодацию комплекса пептидил-тРНК, т.е. тРНК с ее аминокислотой, которая является частью растущей пептидной цепи. Выход или Е-сайт осуществляет аккомодацию деацелированной тРНК после того, как она отдала свою аминокислоту растущей полипептидной цепи.

#### 1. Определения.

"Изомерия" означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются по природе или последовательности связей их атомов или в расположении их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются по расположению их атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют "диастереоизомерами", и стереоизомеры, которые являются неналагающимися зеркальными отображениями, называют "энантиомерами" или, иногда, оптическими изомерами. Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называют "хиральным центром".

"Хиральный изомер" означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Оно имеет две энантиомерные формы противоположной хиральности и может существовать либо как индивидуальный энантиомер, либо как смесь энантиомеров. Смесь, содержащую равные количества индивидуальных энантиомерных форм противоположной хиральности, называют "рацемической смесью". Соединение, которое имеет более одного хирального центра, имеет  $2^{n-1}$  энантиомерных пар, где  $n$  означает число хиральных центров. Соединения более чем с одним хиральным центром могут существовать либо как индивидуальный диастереомер, либо как смесь диастереомеров, которую называют "диастереомерной смесью". Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R- или S-) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, оцениваются в соответствии с Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia*, 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Геометрические изомеры" означают диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению относительно двойных связей. Эти конфигурации дифференцируют в их названиях по приставкам цис и транс, или Z и E, которые указывают, что группы находятся на одной и той же или противоположных сторонах относительно двойной связи в молекуле согласно правилам Cahn-Ingold-Prelog.

Далее, структуры и другие соединения, обсуждаемые в этом документе, включают все их атроповые изомеры. "Атроповые изомеры" являются типом стереоизомеров, в которых атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атроповые изомеры обязаны своим существованием затрудненному вращению, вызванному помехой вращения больших групп относительно центральной связи. Такие атроповые изомеры обычно существуют как смесь, однако в результате недавних усовершенствований в методиках хроматографии, стало возможно разделить смеси двух атроповых изомеров в случаях выбора.

"Таутомеры" относятся к соединениям, структуры которых заметно различаются по расположению атомов, но которые существуют в легком и быстром равновесии. Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть изображены как различные таутомеры. Также следует понимать, что, когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы находятся в рамках изобретения, и название соединений не исключает никакой таутомерной формы.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерной форме, и они также находятся в рамках настоящего изобретения.

Соединения, соли и пролекарства согласно настоящему изобретению могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму и кето- и енаминную форму, и их геометрические изомеры и смеси. Все такие таутомерные формы находятся в рамках настоящего изобретения. Таутомеры существуют как таутомерные смеси в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Даже при том, что может быть описан один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений по изобретению.

Таутомер является одним из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко могут быть превращены из одной изомерной формы в другую. Эта реакция приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой поворотом смежных конъюгированных двойных связей. В растворах, где таутомеризация возможна, может быть достигнуто химическое равновесие тау-

томеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Понятие таутомеров, которые являются взаимопревращаемыми путем таутомеризации, называют таутомерией.

Из различных типов таутомерии, которые являются возможными, обычно наблюдаются два. В кетоенольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Кольчаточная таутомерия иллюстрируется глюкозой. Она возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же самой молекуле с образованием циклической (кольцевой) формы.

Таутомеризации катализируются основанием:

1) депротонирование, 2) формирование делокализованного аниона (например, енолата), 3) протонирование в другом положении аниона;

кислотой: 1) протонирование, 2) формирование делокализованного катиона, 3) депротонирование в другом положении, смежном с катионом.

Общие таутомерные пары: кетон - енол, амид - нитрил, лактам - лактим, амид - имидокислотная таутомерия в гетероциклических кольцах (например, в нуклеосооснованиях гуанин, тимин и цитозин), амин - енами и енамин - енамин. Пример ниже включен в иллюстративных целях, и настоящее изобретение не ограничено этим примером:



Термины "кристаллические полиморфы" или "полиморфы", или "кристаллические формы" означают кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться в различные кристаллические формы, которые все имеют один и тот же элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют различные структуры дифракции рентгеновских лучей, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность жесткости, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель перекристаллизации, скорость кристаллизации, температуры хранения и другие факторы могут приводить к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены кристаллизацией в различных условиях.

Термин "замещенный" в рамках изобретения означает, что один или более атомов водорода на определяемом атоме, обычно атоме углерода, кислорода или азота, заменен выбором из обозначенной группы, при условии, что нормальная валентность определяемого атома не превышена и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместителем является кетогруппа (т.е. =O), тогда 2 атома водорода на атоме заменены. Кольцевые двойные связи, в рамках изобретения, являются двойными связями, образованными между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N, N=N и т.д.).

В рамках изобретения термин "аномерный углерод" означает ацетальный углерод гликозида.

В рамках изобретения термин "гликозид" означает циклический ацеталь.

В рамках изобретения "алкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с нормальной цепью, имеющие указанное число атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub>-алкил включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкильные группы. Некоторые примеры алкила включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

В рамках изобретения "алкенил" включает углеводородные цепи либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией и одну или более ненасыщенных углерод-углеродных связей, которые могут располагаться в любой стабильной точке цепи, такие как этенил и пропенил. Например, C<sub>2-6</sub>-алкенил включает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкенильные группы.

В рамках изобретения "алкинил" включает углеводородные цепи либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией и одну или более тройных углерод-углеродных связей, которые могут располагаться в любой стабильной точке цепи, такие как этинил и пропилил. Например, C<sub>2-6</sub>-алкинил включает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкинильные группы.

Кроме того, "алкил", "алкенил" и "алкинил" включают группы, которые являются дирадикалами, т.е. имеют две точки присоединения, примером которых в настоящем изобретении является случай, когда D выбран из этих радикалов. Неограничивающим примером такой алкильной группы, которая является дирадикалом, является -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, т.е. C<sub>2</sub> алкильная группа, которая ковалентно связана через каждый концевой атом углерода с остатком молекулы. Алкильные дирадикалы также известны как "алкиленильные" радикалы. Диарадикалы алкенила также известны как "алкениленильные" радикалы. Алкинильные дирадикалы также известны как "алкиниленильные" радикалы.

В рамках изобретения "циклоалкил" включает насыщенные кольцевые группы, такие как циклопропил, циклобутил или циклопентил. C<sub>3-8</sub>-циклоалкил включает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> и C<sub>8</sub> циклоалкильные группы.

В рамках изобретения "противоион" означает положительно или отрицательно заряженные молекулы, находящиеся в соединении с ионом противоположного заряда. Неограничивающим примером противоиона является ион или ионы, присутствующие, чтобы уравновесить заряд или заряды на органическом соединении. Неограничивающие примеры противоионов включают хлорид, бромид, гидроксид, ацетат, сульфат и аммоний.

В рамках изобретения "галоген" относится к заместителям фтору, хлору, бромю и йоду.

В рамках изобретения "галогеналкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с нормальной цепью, имеющие указанное число атомов углерода, замещенных 1 или более галогенами (например,  $-C_vF_w$ , где  $v=1-3$  и  $w=1-(2v+1)$ ). Примеры галогеналкила включают, но не ограничены ими, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

В рамках изобретения "алкокси" относится к алкильной группе, определенной выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенной через кислородный мостик.  $C_{1-6}$ алкокси включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  алкоксигруппы.  $C_{1-6}$ алкокси включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  и  $C_8$  алкоксигруппы. Примеры алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, втор-пентокси, н-гептокси и н-октокси.

В рамках изобретения "алкилтио" относится к алкильной группе, определенной выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенной через серный мостик.  $C_{1-6}$ алкилтио включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  алкилтиогруппы.  $C_{1-6}$ алкилтио включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  и  $C_8$  алкилтиогруппы.

В рамках изобретения "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" означает, если не указано иное, любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, любое из которых может быть насыщенным, ненасыщенным (включая частично и полностью ненасыщенный) или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Как показано выше, соединенные мостиковой связью кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Соединенное мостиковой связью кольцо имеет место, когда один или более атомов углерода связывает два несмежных атома углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Отмечено, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединено мостиковой связью, заместители, указанные для этого кольца, могут также присутствовать на мостике. Конденсированные (например, нафтил и тетрагидронафтил) и спирокольца также включены в это понятие.

В рамках изобретения термин "гетероцикл", если не указано иное, означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, которое является насыщенным, ненасыщенным (включая частично и полностью ненасыщенный) или ароматическим и состоит из атомов углерода и одного или более кольцевых гетероатомов, например 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и включает любую бициклическую или трициклическую группу, в котором любое из вышеопределенных гетероциклических колец конденсировано или присоединено ко второму кольцу (например, бензольному кольцу). Гетероатомы азота и серы могут быть окислены (т.е.  $N \rightarrow O$  и  $S(O)_p$ , где  $p=1$  или 2). Когда атом азота включен в кольцо, он представляет собой либо N, либо NH, в зависимости от того, присоединен ли он к двойной связи в кольце (т.е. водород присутствует, если нужно, чтобы поддержать трехвалентность атома азота). Атом азота может быть замещен или незамещен (т.е. N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, как определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, который приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть замещены на атоме углероде или на атоме азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть кватернизован. Соединенные мостиковой связью кольца также включены в определение гетероцикла. Соединенное мостиковой связью кольцо имеет место, когда один или более атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительные мостики включают, но не ограничены ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Когда кольцо соединено мостиковой связью, заместители, указанные для этого кольца, могут также присутствовать на мостике. Spiro- и конденсированные кольца также включены в это понятие.

В рамках изобретения термин "ароматический гетероцикл" или "гетероарил" означает стабильное 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В случае бициклических гетероциклических ароматических колец, только одно из этих двух колец должно быть ароматическим (например, 2,3-дигидроиндол), хотя могут быть оба (например, хинолин). Второе кольцо может также быть конденсировано или соединено мостиковой связью, как определено выше для гетероциклов. Атом азота может быть замещен или незамещен (т.е. N или NR, в котором R обозначает H или другой

заместитель, как определено). Гетероатомы азота и серы могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p=1 или 2). В некоторых соединениях общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничены ими, акридинил, азабициклооктанонил, азетидинил, азоцинил, бензимидазоллил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазоллил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, бензодиоксолил, бензооксадиазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, циклогептил, декагидрохинолинил, дигидробензодиоксинил, 2H,6H-1,5,2-дитазилил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолидинилимин, имидазолинил, имидазолил, имидазолонил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, метилбензтриазолил, метилфуранил, метилимидазолил, метилтиазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолидинонил, оксазолил, оксиндолил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиридинонил, пиридил, пиримидинил, пирролдионил, пирролидинил, пирролидинонил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, тиоморфолинилдиоксидил, триазилил, триазолопиримидинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантелил.

В рамках изобретения фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках нормального медицинского суждения являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерного с приемлемым отношением выгоды/риска.

В рамках изобретения "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, в которых родительское соединение модифицировано с образованием его соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, соли неорганической или органической кислоты основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммониевого основания родительского соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксизтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, fumarовой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабиаминовой, бромистоводородной, хлористо-водородной, йодисто-водородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетиновой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсилевой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субацетата, янтарной, сульфамовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной и толуолсульфоновой.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут синтезироваться из родительского соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Вообще, такие соли могут быть получены реакцией формы свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих; вообще, предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей могут быть найдены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA, США, p. 1445 (1990).

В рамках изобретения "стабильное соединение" и "стабильная структура" указывают соединение, которое является достаточно крепким, чтобы пережить выделение с полезной степенью чистоты из реакционной смеси и составление в эффективное терапевтическое средство.

В рамках изобретения термин "пациент" означает человека или животное (в случае животного, обычно млекопитающее), которое подвергают хирургической или инвазивной медицинской процедуре. Для такого пациента или лица может существовать необходимость в способах уменьшения риска или предотвращения инфекции вследствие хирургической процедуры или инвазивной медицинской проце-

дуры. Для такого пациента или лица может также существовать необходимость послеоперационной профилактики.

В рамках изобретения термин "лечение" означает обеспечивать терапевтическое вмешательство для излечения или облегчения инфекции.

В рамках изобретения термин "профилактика" означает полную или почти полную остановку инфекции, например, когда пациент или лицо предрасположены к инфекции или имеют риск получения инфекции. Профилактика может также включать ингибирование, т.е. остановку развития, инфекции.

В рамках изобретения термин "уменьшение риска" означает понижение возможности или вероятности появления инфекции, например, когда пациент или лицо предрасположены к инфекции или имеют риск получения инфекции.

В рамках изобретения термин "ненасыщенный" относится к соединениям, имеющим по меньшей мере одну степень ненасыщенности (например, по меньшей мере одну множественную связь) и включает частично и полностью ненасыщенные соединения.

В рамках изобретения термин "эффективное количество" относится к количеству соединения или комбинации соединений согласно настоящему изобретению, эффективному при введении индивидуально или в комбинации в качестве противомикробного агента. Например, эффективное количество относится к количеству соединения по изобретению в композиции, составе или на медицинском устройстве, вводимому пациенту или лицу-реципиенту, достаточному для проявления биологической активности, например антиинфекционной активности, такой как, например, противомикробная активность, антибактериальная активность, противогрибковая активность, противовирусная активность или противопаразитарная активность.

Термин "профилактически эффективное количество" означает эффективное количество соединения или соединений согласно настоящему изобретению, которое вводят для профилактики или уменьшения риска инфекции вследствие хирургической процедуры или инвазивной медицинской процедуры.

Следует также понимать, что представления "Акцептор Водородной связи - Акцептор Водородной связи - Донор Водородной связи" и "Акцептор Водородной связи - Акцептор Водородной связи - Акцептор Водородной связи" указывают относительную ориентацию акцепторов и донора водородной связи и не означают ограничение, что такие группы непосредственно связаны вместе, поскольку между такими группами могут быть включены дополнительные атомы или группы атомов.

В описании формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста ясно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же самое значение, как обычно понимаемое специалистом в данной области техники, к которой относится это изобретение. В случае конфликта предпочтение отдается настоящему описанию. В рамках изобретения "млекопитающее" относится к человеку и не являющимся человеком пациентам.

В рамках изобретения термин "терапевтически эффективное количество" относится к соединению или комбинации соединений согласно настоящему изобретению в или на реципиенте в количестве, достаточном для проявления биологической активности, например противомикробной активности, противогрибковой активности, противовирусной активности, противопаразитарной активности, антидиарейной активности и/или антипролиферативной активности. Комбинация соединений предпочтительно представляет собой синергическую комбинацию. Синергизм, как описано, например, Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, p. 27-55 (1984), имеет место, когда эффект соединений при введении в комбинации превосходит аддитивный эффект соединений при индивидуальном введении в качестве единственного средства. В общем, синергический эффект наиболее ясно демонстрируется на подоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может выражаться в более низкой цитотоксичности, увеличенном антипролиферативном и/или антиинфекционном эффекте, или некоторых других благоприятных воздействиях комбинации по сравнению с индивидуальными компонентами.

В рамках изобретения термин "связывающий микроспираль РНК сайт" относится к рибофункциональному локусу большой субъединицы рибосомы, занятой микроспиралью РНК формулы III. Связывающий микроспираль РНК сайт определяет по меньшей мере часть Е-сайта или накладывается на Е-сайт.

В рамках изобретения термин "А-сайт" относится к рибофункциональному локусу, занятому молекулой аминоксил-тРНК непосредственно до ее участия в реакции образования пептидной связи.

В рамках изобретения термин "Е-сайт" относится к рибофункциональному локусу, занятому деацилированной молекулой тРНК после ее участия в реакции образования пептидной связи.

В рамках изобретения термин "Р-сайт" относится к рибофункциональному локусу, занятому пептидил-тРНК, в то время, когда она участвует в реакции образования пептидной связи.

В рамках изобретения термин "А-пространство" относится к части А-сайта в пределах центра пептидилтрансферазы, в которой связывается аминокислотная часть аминокислотированной тРНК, или, альтернативно, часть А-сайта, в которой связывается оксазолидиноновое кольцо линезолида.

В рамках изобретения при ссылке на рибосому или субъединицу рибосомы понимают, что термины "часть" или "часть трехмерной структуры" означают часть трехмерной структуры рибосомы или субъединицы рибосомы, включая распределение заряда и характеристики гидрофильности/гидрофобности,

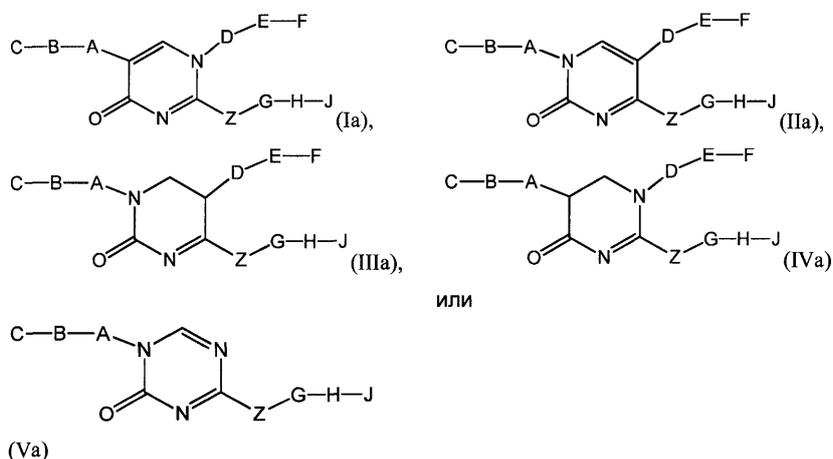
образованную по меньшей мере тремя, более предпочтительно по меньшей мере от трех до десяти и наиболее предпочтительно по меньшей мере десятью аминокислотными остатками и/или нуклеотидными остатками рибосомы или субъединицы рибосомы. Остатки, образующие такую часть, могут быть, например, (i) смежными остатками, основанными, например, на первичной последовательности рибосомной РНК или рибосомного белка, (ii) остатками, которые образуют смежную часть трехмерной структуры рибосомы или субъединицы рибосомы, или (iii) их комбинацией. В рамках изобретения при ссылке на микроспираль РНК понимают, что термины "часть" или "часть трехмерной структуры" означают часть трехмерной структуры микроспирали РНК, включая распределение заряда и характеристики гидрофильности/гидрофобности, образованную по меньшей мере тремя, более предпочтительно по меньшей мере от трех до десяти атомов одного или более основных остатков формулы III. Атомы, образующие такую часть, могут быть, например, (i) недоступными для растворителей атомами, заглубленными в центр микроспирали РНК, (ii) доступными для растворителей атомами микроспирали РНК или (iii) их комбинацией.

Все проценты и отношения, используемые здесь, если не указано иное, являются весовыми.

Во всем тексте описания, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, композиции согласно настоящему изобретению также состоят по существу из или состоят из указанных компонентов. Далее, следует понимать, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий является несущественным, при условии, что изобретение остается действующим. Кроме того, две или более стадий или действий могут проводиться одновременно.

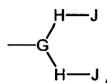
## 2. Соединения по изобретению.

В одном аспекте изобретение относится к соединению, имеющему формулу



в которой Z выбран из группы, состоящей из  $S(O)_p$ ,  $-NR^4CO$ ,  $-CONR^4$  и  $-NR^4CONR^4$ , в которых  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила и p означает 0, 1 или 2;

$-G-H-J$ , альтернативно, представляет собой



в котором каждый H и J выбраны независимо,

$C-B-A$ -,  $-D-E-F$  и  $-G-H-J$  обозначают химические группы, в которых:

A выбран из группы, состоящей из:

(b)  $-(C_{1-8}алкила)-$ ,

(c)  $-(C_{2-8}алкенила)-$ ,

(d)  $-(C_{2-8}алкинила)-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p$ ,  $-NR^6$ -,  $-S(O)_pNR^6$ -,  $-NR^6S(O)_p$ - и  $-NR^6S(O)_pNR^6$ -,

ii) любой из (b)-(d) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (b)-(d) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}алкил)-R^5$ ;

(e)  $-O-$ ,

(f)  $-NR^6$ -,

(g)  $-S(O)_p$ -,

(h)  $-C(O)-$ ,

(i)  $-C(O)O-$ ,

(j)  $-OC(O)-$ ,

(k)  $-OC(O)O-$ ,

(m)  $-NR^6CO-$ ,

(n)  $-NR^6C(O)NR^6$ -,

- (o)  $-C(=NR^6)-$ ,  
 (p)  $-C(=NR^6)O-$ ,  
 (q)  $-OC(=NR^6)-$ ,  
 (r)  $-C(=NR^6)NR^6-$ ,  
 (s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ ,  
 (t)  $-C(=S)-$ ,  
 (u)  $-C(=S)NR^6-$ ,  
 (v)  $-NR^6C(=S)-$ ,  
 (w)  $-C(O)S-$ ,  
 (x)  $-SC(O)-$ ,  
 (y)  $-OC(=S)-$ ,  
 (z)  $-C(=S)O-$ ,  
 (aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ ,  
 (bb)  $-CR^6R^6C(O)-$ ,  
 (cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_T-$ ,  
 (dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (ff)  $-(CR^6R^6)_T-$ ,  
 причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;  
 D и G независимо выбраны из группы, состоящей из:  
 (a) простой связи,  
 (b)  $-(C_{1-8} \text{алкила})-$ ,  
 (c)  $-(C_{2-8} \text{алкенила})-$ ,  
 (d)  $-(C_{2-8} \text{алкинила})-$ , причем  
 i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,  
 ii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,  
 iii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен группами  $-(C_{1-8} \text{алкил})-R^5$ ;  
 (e)  $-O-$ ,  
 (f)  $-NR^6-$ ,  
 (g)  $-S(O)_p-$ ,  
 (h)  $-C(O)-$ ,  
 (i)  $-C(O)O-$ ,  
 (j)  $-OC(O)-$ ,  
 (k)  $-OC(O)O-$ ,  
 (l)  $-C(O)NR^6-$ ,  
 (m)  $-NR^6CO-$ ,  
 (n)  $-NR^6C(O)NR^6-$ ,  
 (o)  $-C(=NR^6)-$ ,  
 (p)  $-C(=NR^6)O-$ ,  
 (q)  $-OC(=NR^6)-$ ,  
 (r)  $-C(=NR^6)NR^6-$ ,  
 (s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ ,  
 (t)  $-C(=S)-$ ,  
 (u)  $-C(=S)NR^6-$ ,  
 (v)  $-NR^6C(=S)-$ ,  
 (w)  $-C(O)S-$ ,  
 (x)  $-SC(O)-$ ,  
 (y)  $-OC(=S)-$ ,  
 (z)  $-C(=S)O-$ ,  
 (aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ ,  
 (bb)  $-CR^6R^6C(O)-$ ,  
 (cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_T-$ ,  
 (dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (ff)  $-(CR^6R^6)_T-$ ,  
 причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;  
 В выбран из группы, состоящей из:  
 (b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

- (c) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла, причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;
- (d)  $-(C_{1-8}\text{алкила})-$ ,
- (e)  $-(C_{2-8}\text{алкенила})-$ ,
- (f)  $-(C_{2-8}\text{алкинила})-$ , причем
- i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,
- ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,
- iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ,
- (g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ;
- Е и Н независимо выбраны из группы, состоящей из:
- (a) простой связи,
- (b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,
- (c) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла, причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,
- (d)  $-(C_{1-8}\text{алкила})-$ ,
- (e)  $-(C_{2-8}\text{алкенила})-$ ,
- (f)  $-(C_{2-8}\text{алкинила})-$ , причем
- i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,
- ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,
- iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ;
- (g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,
- С, F и J независимо выбраны из группы, состоящей из:
- (a) водорода,
- (c) F,
- (d) Cl,
- (e) Br,
- (f) I,
- (g)  $-CF_3$ ,
- (h)  $-CN$ ,
- (i)  $-N_3$ ,
- (j)  $-NO_2$ ,
- (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (l)  $-OR^8$ ,
- (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (cc)  $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,
- (dd)  $-NR^6R^8$ ,
- (ee)  $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ ,
- (ff)  $-OH$ ,
- (gg)  $-NR^8R^8$ ,
- (hh)  $-OCH_3$ ,
- (ii)  $-S(O)_pR^8$ ,
- (jj)  $-NC(O)R^8$ ,
- (kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ ;

- (ll) C<sub>1-8</sub>алкила,  
 (mm) -C<sub>2-8</sub>алкенила,  
 (nn) -C<sub>2-8</sub>алкинила,  
 (oo) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (pp) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (qq) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>,  
 (rr) -N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>][C=O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>],  
 (ss) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>][(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>],  
 (tt) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>(C=O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>,  
 (uu) - галогеналкила,  
 (w) -C(O)(CR<sup>6</sup>)[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>]R<sup>8</sup>,  
 (ww) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>,  
 (xx) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>,  
 (yy) -NR<sup>6</sup>C(O)CR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>,  
 (zz) -N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>]C(O)R<sup>8</sup> и  
 (aaa) -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>;  
 причем (ll)-(pp) могут быть замещены одной или более группами R<sup>7</sup>;  
 R<sup>5</sup> выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f) -CF<sub>3</sub>,  
 (g) -CN,  
 (h) -N<sub>3</sub>,  
 (i) -NO<sub>2</sub>,  
 (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (k) -OR<sup>8</sup>,  
 (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (m) -C<sub>1-8</sub>алкила,  
 (n) -C<sub>1-8</sub>алкенила,  
 (o) -C<sub>1-8</sub>алкинила,  
 (p) -(C<sub>1-8</sub>алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
 (q) -(C<sub>1-8</sub>алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (r) -галогеналкила,  
 (s) -SR<sup>6</sup>,  
 (t) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и  
 (u) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 альтернативно, две группы R<sup>5</sup> вместе образуют карбоцикл,  
 причем (m)-(r) и (t)-(u) могут быть замещены одним или более R<sup>8</sup>;  
 R<sup>6</sup> выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) -C<sub>1-8</sub>алкила  
 или альтернативно, две группы R<sup>6</sup> вместе образуют карбоцикл,  
 (c) галогеналкила,  
 (d) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и  
 (e) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 причем (b)-(e) могут быть замещены одним или более R<sup>8</sup>;  
 R<sup>7</sup> выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f) -CF<sub>3</sub>,  
 (g) -CN,  
 (h) -N<sub>3</sub>,

- (i)  $-\text{NO}_2$ ,  
(j)  $-\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(k)  $-\text{OR}^6$ ,  
(l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(m)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,  
(n)  $-\text{C}_{1-8}$ алкенила,  
(o)  $-\text{C}_{1-8}$ алкинила,  
(p)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
(q)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
(r) -галогеналкила,  
(s)  $-\text{NR}^6\text{R}^8$ ,  
(t)  $-\text{OR}^8$ ,  
(u)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^8$ ,  
(v)  $-\text{CR}^6\text{R}^8\text{R}^8$ ,  
(w)  $-\text{SR}^6$ ,  
(x) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
(y) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
(z)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ ,  
(aa)  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ ,  
(bb)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(cc)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  и  
(dd)  $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ;  
причем (m)-(q) и (x)-(y) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^9$ ;  
 $\text{R}^8$  выбран из:  
(a) водорода,  
(b) F,  
(c) Cl,  
(d) Br,  
(e) I,  
(f)  $-\text{CF}_3$ ,  
(g)  $-\text{CN}$ ,  
(h)  $-\text{N}_3$ ,  
(i)  $-\text{NO}_2$ ,  
(j)  $-\text{NR}^6\text{R}^9$ ,  
(k)  $-\text{OR}^9$ ,  
(l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(m)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,  
(n)  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила,  
(o)  $-\text{C}_{1-8}$ алкинила,  
(p)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
(q)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
(r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
(s) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
(t) -галогеналкила,  
(u)  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ ,  
(v)  $-\text{SR}^6$ ,  
(w)  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ ,  
(x)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^9$ ,  
(y)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  
(z)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^9)(\text{NR}^6\text{R}^6)$ ,  
(aa)  $-\text{ONR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(bb)  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  
(cc)  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^9$ ,  
(dd)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^9$ ,  
(ee)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{OR}^9$  и  
(ff)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^9$ ;  
причем (m)-(s) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^9$ ;  
 $\text{R}^9$  выбран из:

- (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f) -CF<sub>3</sub>,  
 (g) -CN,  
 (h) -N<sub>3</sub>,  
 (i) -NO<sub>2</sub>,  
 (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>,  
 (k) -OR<sup>6</sup>,  
 (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (n) -C<sub>1-8</sub>алкила,  
 (o) -C<sub>1-8</sub>алкенила,  
 (p) -C<sub>1-8</sub>алкинила,  
 (q) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (s) -галогеналкила,  
 (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>,  
 (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>,  
 (v) -C(O)R<sup>6</sup>,  
 (w) -SR<sup>6</sup>,  
 (x) -C(O)OR<sup>10</sup>,  
 (y) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,  
 (z) -(C<sub>1-8</sub>алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы), (aa) -(C<sub>1-8</sub>алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (bb) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>,  
 (cc) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (dd) -ONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (ee) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (ff) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>,  
 (gg) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup> и  
 (hh) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>;  
 причем (n)-(r) и (z)-(aa) могут быть замещены одним или более R<sup>10</sup>;  
 R<sup>10</sup> выбран из:  
 (a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f) -CF<sub>3</sub>,  
 (g) -CN,  
 (h) -N<sub>3</sub>,  
 (i) -NO<sub>2</sub>,  
 (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (k) -OR<sup>6</sup>,  
 (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (n) -C<sub>1-8</sub>алкила,  
 (o) -C<sub>1-8</sub>алкенила,  
 (p) -C<sub>1-8</sub>алкинила,  
 (q) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (s) -галогеналкила,  
 (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>,  
 (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>,  
 (v) -C(O)R<sup>6</sup>,  
 (w) -SR<sup>6</sup>,

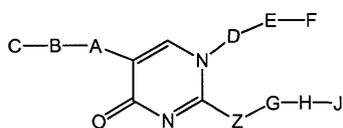
(x)  $-C(O)OR^6$ ,(y)  $-S(O)_pR^6$ ,(z)  $-(C_{1-8}\text{алкил})-(3-14\text{-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы}), (aa) -(C_{1-8}\text{алкил})-(3-14\text{-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл}),$ (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,(cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ,(dd)  $-ONR^6R^6$ ,(ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,(ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,(gg)  $-NR^6C(O)R^6$  и(hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ;

причем, в случае необходимости, либо -D-E-F, либо -G-H-J обозначает водород;

 $p=0, 1$  или  $2$ , $t=1, 2$  или  $3$ ,

или к их фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу

в которой Z выбран из группы, состоящей из  $-NR^4CO-$ ,  $-CONR^4-$  или  $-NR^4CONR^4-$ , где  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила, и p означает 0, 1 или 2;

или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором Z обозначает  $-NR^4CONR^4-$ , где  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила, и p означает 0, 1 или 2.В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором Z обозначает  $-NHCONH-$ ; или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором A выбран из:

(a)  $-3-14\text{-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы}, и$ (b)  $-3-14\text{-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла},$ где (a) или (b) могут быть замещены одной или более группами  $R^5$ ;

В выбран из:

(a)  $-(C_{1-8}\text{алкила})-$ ,(b)  $-(C_{2-8}\text{алкенила})-$  и(c)  $-(C_{2-8}\text{алкинила})-$ , гдеi) 0-4 атома углерода в любом из (a)-(c) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,ii) любой из (a)-(c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,iii) любой из (a)-(c) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ; и

C выбран из:

(a)  $NH_2$ ,(b)  $-NHC(=NH)NH_2$  и

(c) водорода,

или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором A выбран из азепанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, фенила, пиридина, циклогексенила, циклогексаденила, дигидропиридила, фуранила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и пипериденила, причем

любой из A может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

В обозначает:

(a)  $-(C_{1-8}\text{алкил})-$ , в которомi) 0-4 атома углерода в (a) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,ii) (a) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,iii) (a) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ; и

C выбран из:

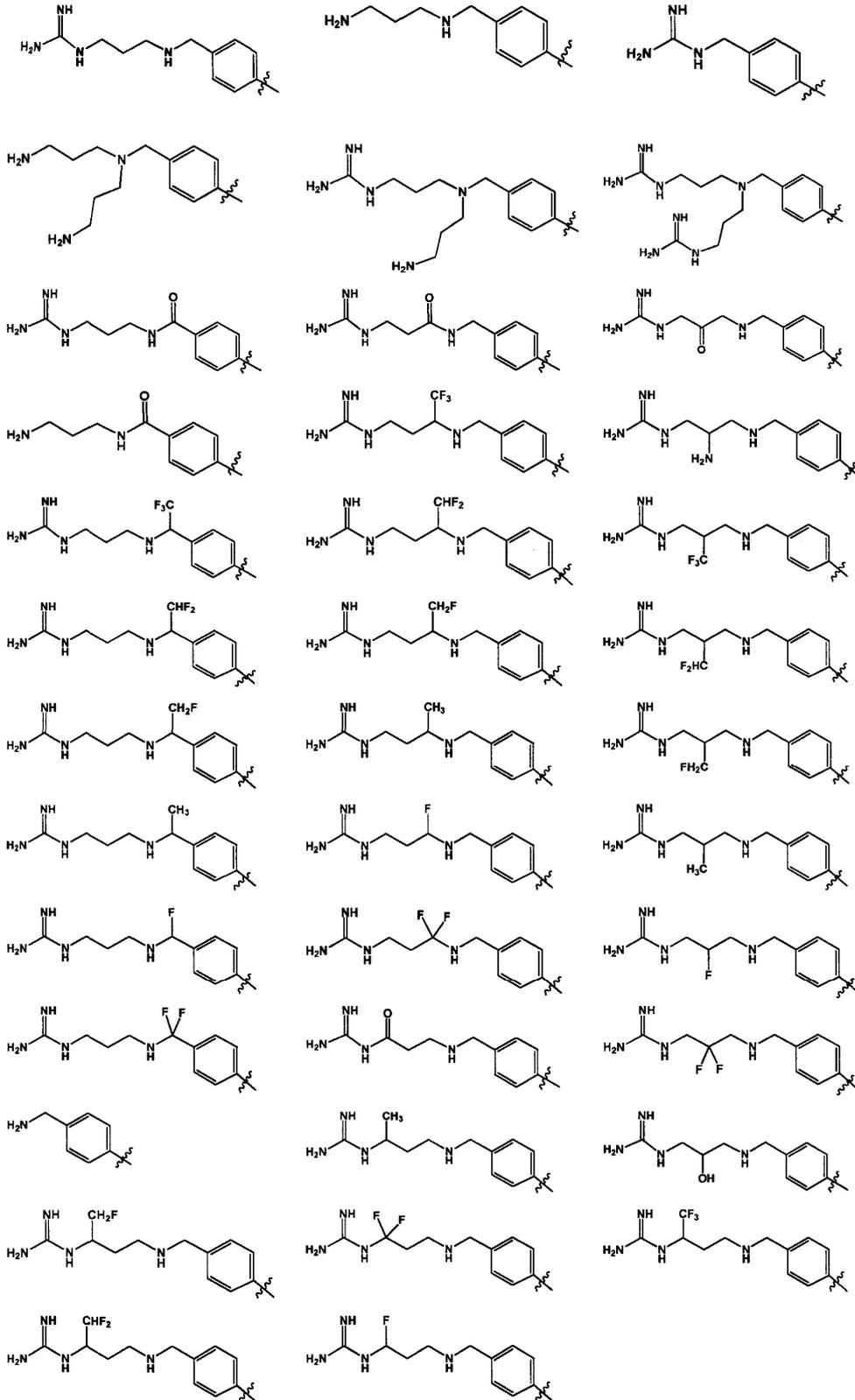
(a)  $NH_2$ ,

(b)  $-NHC(=NH)NH_2$  и

(c) водорода;

или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в которой С-В-А-выбран из группы, состоящей из:



или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором G выбран из:

(a) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,  
 (b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 (c) простой связи;  
 причем (a) или (b) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,  
 или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором  $R^5$  выбран из:

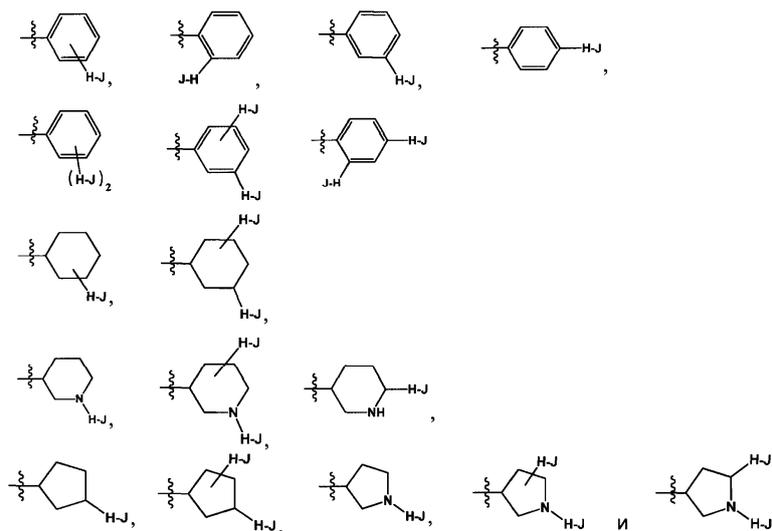
(a) водорода,  
 (b) F,  
 (c) Cl,  
 (d) Br,  
 (e) I,  
 (f)  $-CF_3$ ,  
 (g)  $-CN$ ,  
 (h)  $-N_3$ ,  
 (i)  $-NO_2$ ,  
 (j)  $-NH_2$ ,  
 (k)  $-OR^6$ ,  
 (l)  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  
 (m)  $-C_{1-8}$ алкила,  
 (n)  $-C_{1-8}$ алкенила,  
 (o)  $-C_{1-8}$ алкинила,  
 (p)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),  
 (q)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),  
 (r) -галогеналкила,  
 (s)  $-SR^6$ ,  
 (t) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и  
 (u) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 альтернативно, две группы  $R^5$  вместе образуют карбоцикл;  
 или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором  $R^6$  выбран из:

(a) водорода,  
 (b)  $-C_{1-8}$ алкила, или  
 альтернативно, две группы  $R^6$  вместе образуют карбоцикл,  
 (c) -галогеналкила,  
 (d) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и  
 (e) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

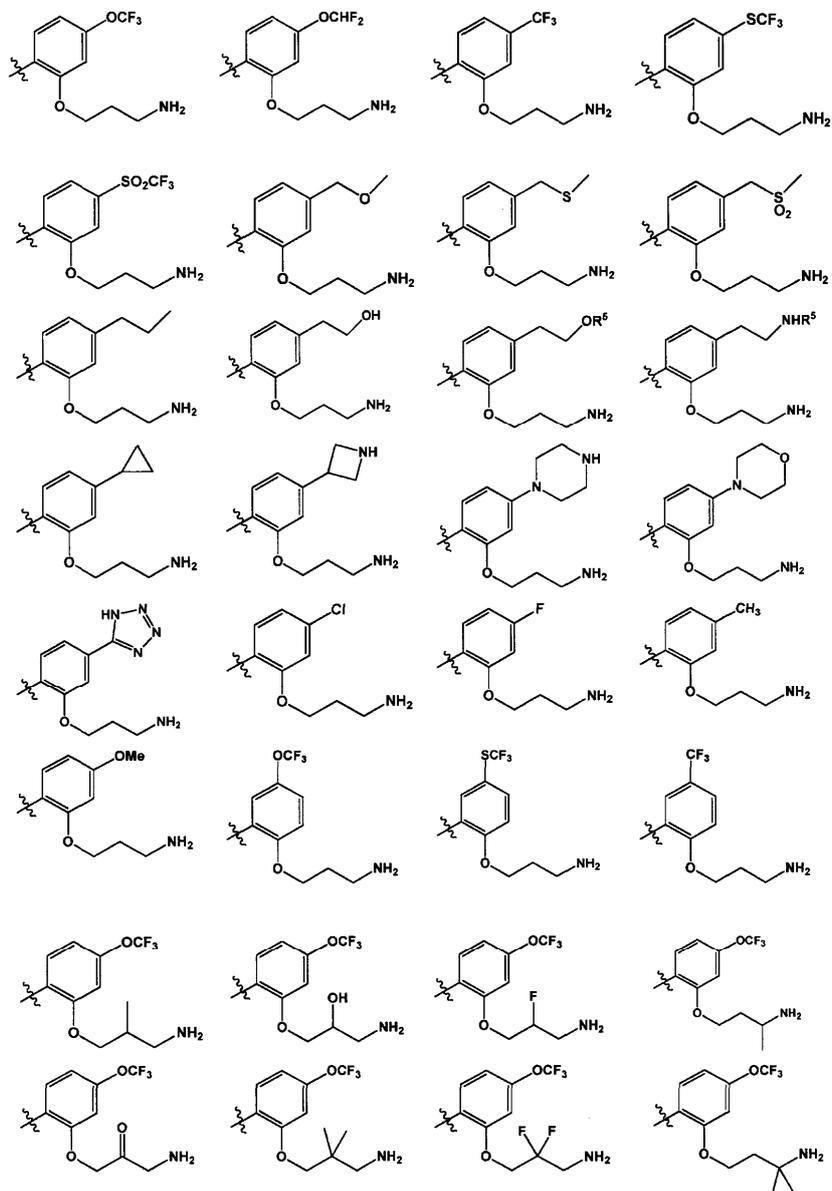
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором G выбран из азепанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, фенила, пиридинила, циклогексенила, циклогексаденила, дигидропиридила, фуридила, тетрагидрофуридила, тетрагидропиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пипериденила и простой связи; или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

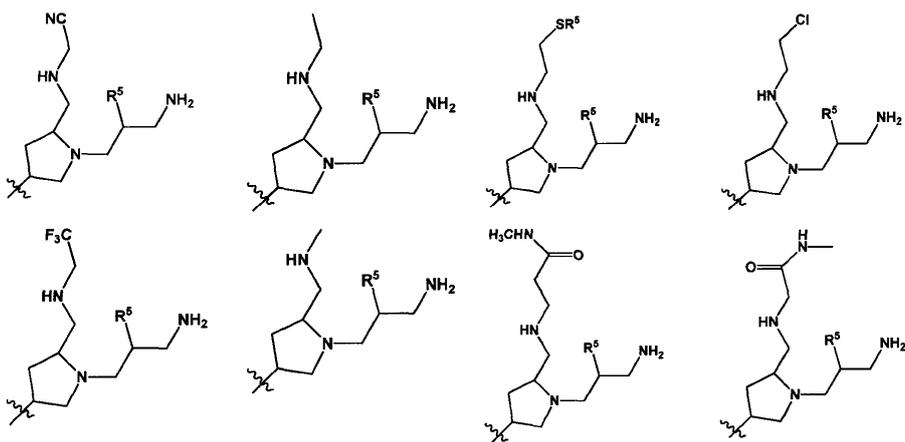
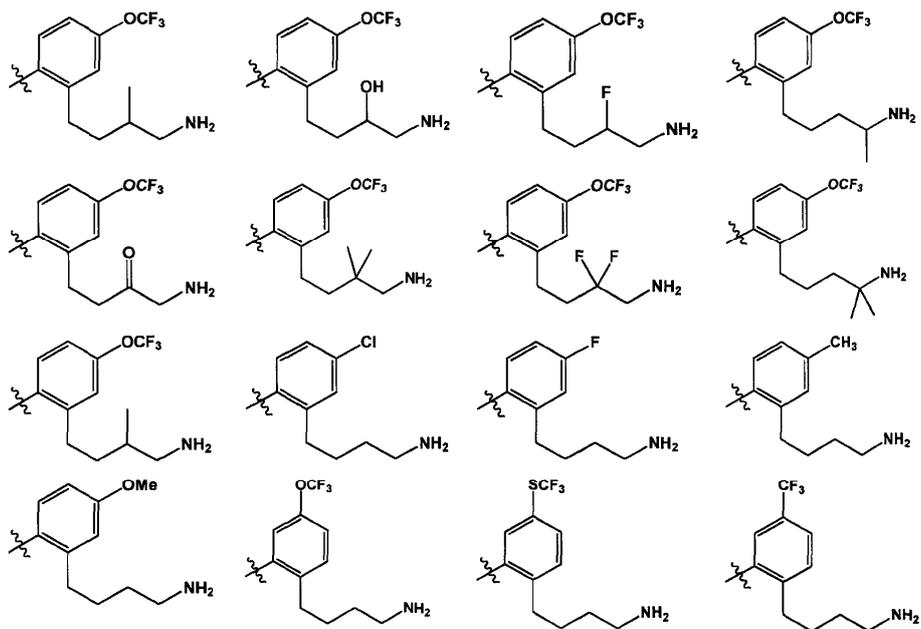
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором -G-H-J выбран из водорода,

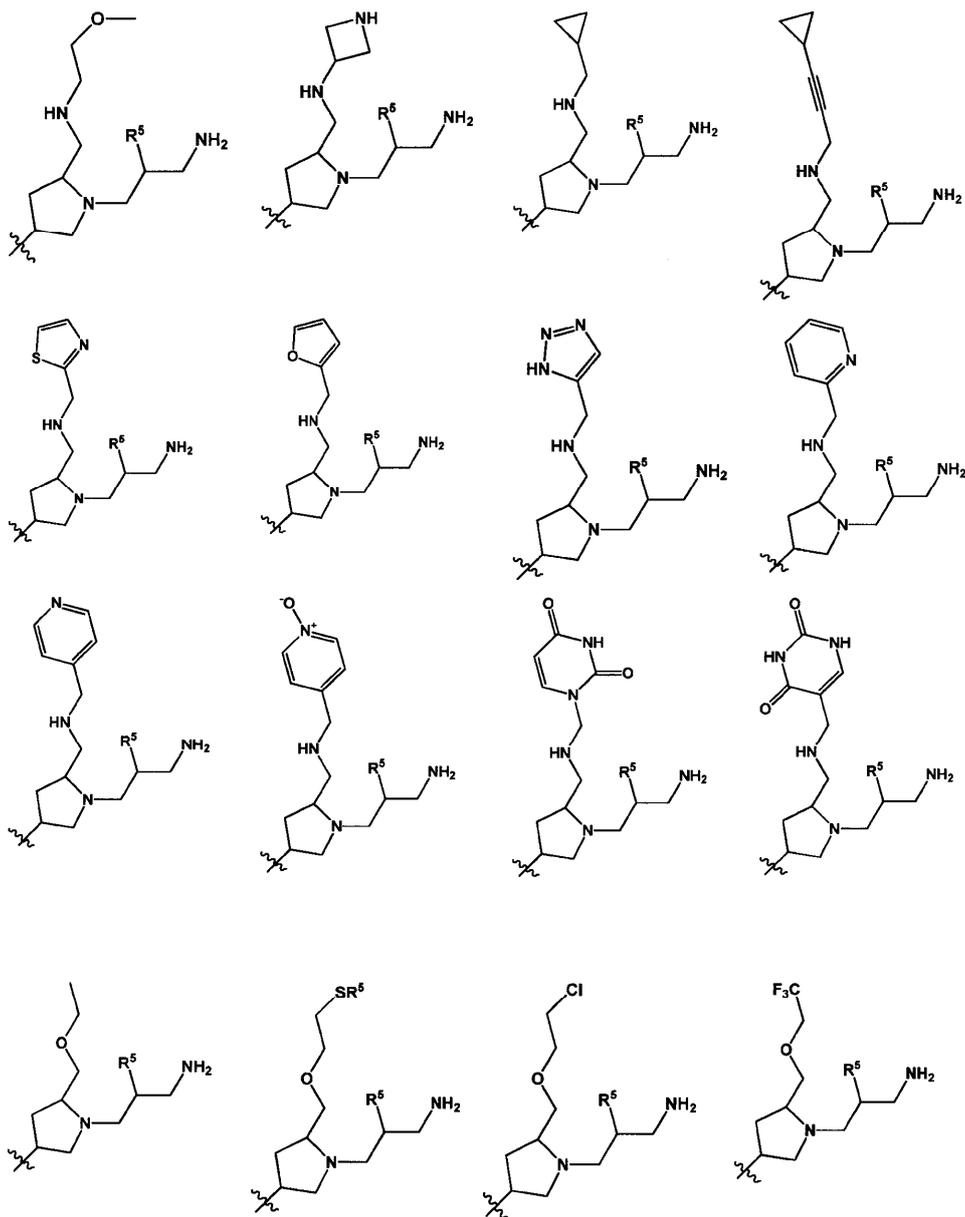


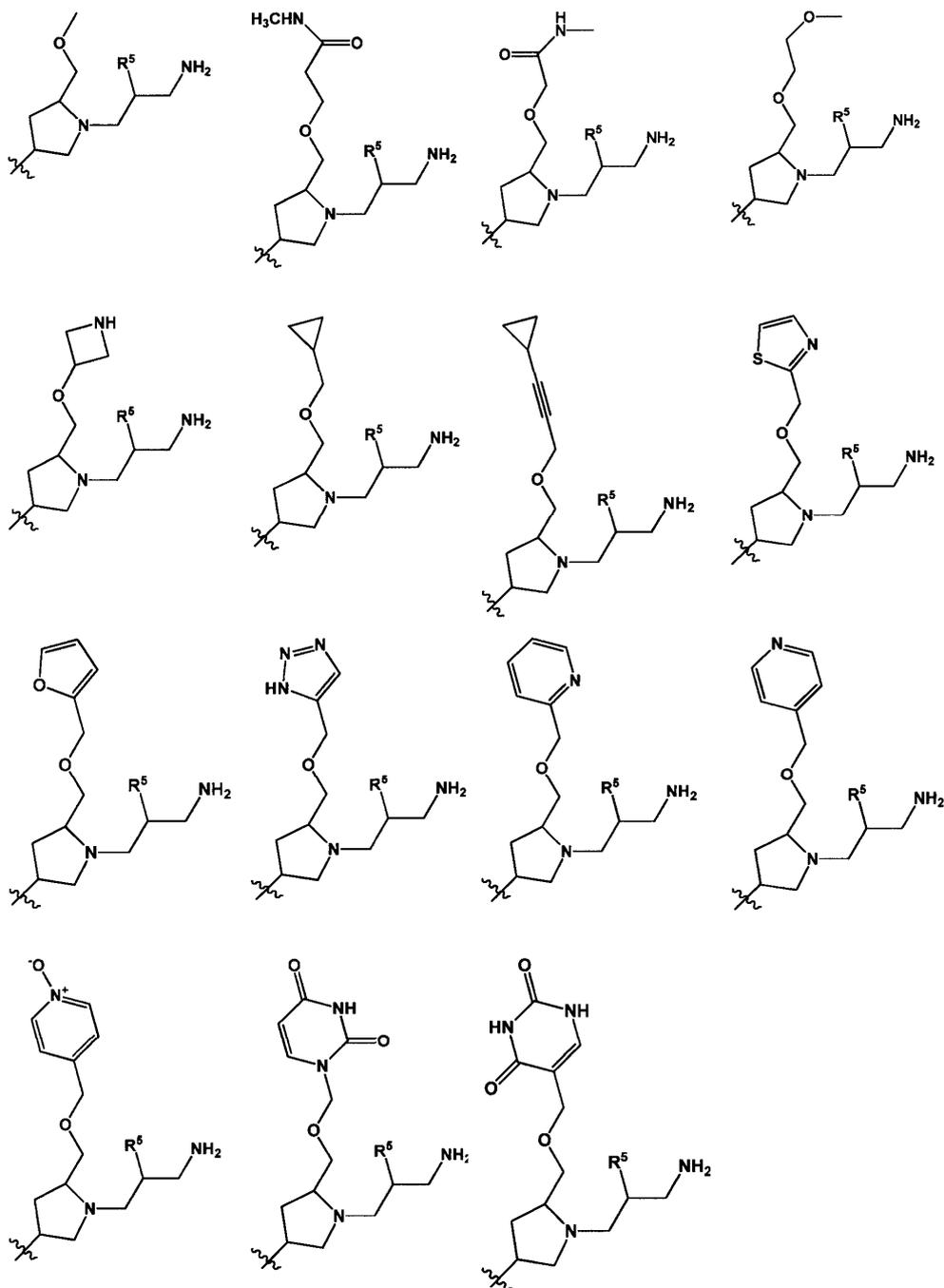
или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, в котором каждый -G-H-J выбран из водорода,









причем  $R^5$  имеет значения, определенные выше; или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру, которое связывается с рибосомой.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру, которое связывается с рибосомой, причем рибосома представляет собой бактериальную рибосому.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из соединений в табл. 1 или к его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или таутомеру.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции у человека или животного.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, таутомера или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения микробной инфекции у человека или животного, причем микробная инфекция выбрана из группы, состоящей из инфекции кожи, грамположительной инфекции, грамотрицательной инфекции, госпитальной пневмонии, негоспитальной пневмонии, поствирусной пневмонии, госпитальной пневмонии/ИВЛ-ассоциированной пневмонии, инфекции дыхательных путей, такой как хроническая инфекция дыхательных путей (CRTI), острой тазовой инфекции, осложненной инфекции кожи и кожных структур, инфекции кожи и мягких тканей (SSTI), включая неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (uSSTI) и осложненные инфекции кожи и мягких тканей, абдоминальной инфекции, осложненной интраабдоминальной инфекции, инфекции мочевых путей, бактериемии, сепсиса, эндокардита, инфекции атриовентрикулярного шунта, инфекции сосудистого доступа, менингита, хирургической профилактики, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, метициллинрезистентной инфекции *Staphylococcus aureus*, ванкомицинрезистентной инфекции *Enterococci*, инфекцию линезолидрезистентными организмами, инфекции *Bacillus anthracis*, инфекции *Francisella tularensis*, инфекции *Yersinia pestis* и туберкулеза.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению, в котором соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, таутомер или пролекарство вводят через ухо, через глаз, через нос, перорально, парентерально, топически или внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска осложненной интраабдоминальной инфекции, причем осложненная интраабдоминальная инфекция выбрана из полимикробных инфекций, таких как абсцесс, вызываемый *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* или *Clostridium perfringens*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска осложненной инфекции кожи и кожных структур, причем осложненная инфекция кожи и кожных структур выбрана из инфекций диабетической стопы без остеомиелита вследствие *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительных и резистентных изолятов), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus species*, *Porphyromonas asaccharolytica* или *Prevotella bivia*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска негоспитальной пневмонии, причем негоспитальная пневмония вызвана *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительных и резистентных изолятов), включая случаи с конкурентной бактериемией, *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамаза-положительные изоляты), *Moraxella catarrhalis* или атипичными бактериями, такими как *Mycoplasma spp*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска осложненной инфекции мочевых путей, причем осложненная инфекция мочевых путей выбрана из пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*, конкурентной бактериемии или *Klebsiella pneumoniae*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска острой тазовой инфекции, причем острая тазовая инфекция, включая, послеродовой эндомиометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции, вызвана *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus spp*. или *Prevotella bivia*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска госпитальной пневмонии/ИВЛ-ассоциированной пневмонии, причем госпитальная пневмония/ИВЛ-ассоциированная пневмония вызвана *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительных и резистентных изолятов), *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительных и резистентных изолятов), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамаза-положительные изоляты) или *Legionella pneumophila*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции, вызываемой аэробным или факультативным грамположительным микроорганизмом, причем аэробный и факультативный грамположительный микроорганизм выбран из *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительных и резистентных изолятов), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительных и резистентных изолятов), *Enterococcus* spp. (ванкомицинчувствительных и резистентных изолятов), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* или *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительных и резистентных изолятов).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции, вызываемой аэробным и факультативным грамотрицательным микроорганизмом, причем аэробный и факультативный грамотрицательный микроорганизм выбран из *Escherichia coli* (включая ESBL и KPC продуцирующие изоляты), *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамаза-положительные изоляты), *Klebsiella pneumoniae* (включая ESBL и KPC продуцирующие изоляты), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca* (включая ESBL и KPC продуцирующие изоляты), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* и *Providencia stuartii*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции, вызываемой анаэробным микроорганизмом, причем анаэробным микроорганизмом является: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, виды *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides vulgates*, *Clostridium perfringens* или *Fusobacterium* spp.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в медицинском устройстве.

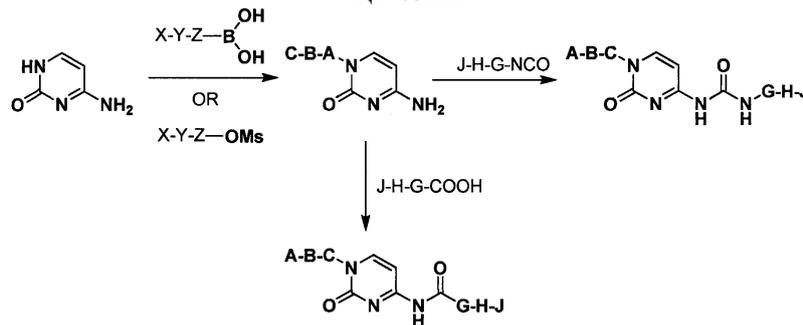
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению, причем устройство представляет собой стент.

### 3. Синтез соединений изобретения.

Изобретение относится к способам получения соединений по изобретению. Следующие схемы 1b-5b изображают примеры путей в общих терминах для синтеза соединений согласно настоящему изобретению. Более конкретные химические подробности приведены в примерах.

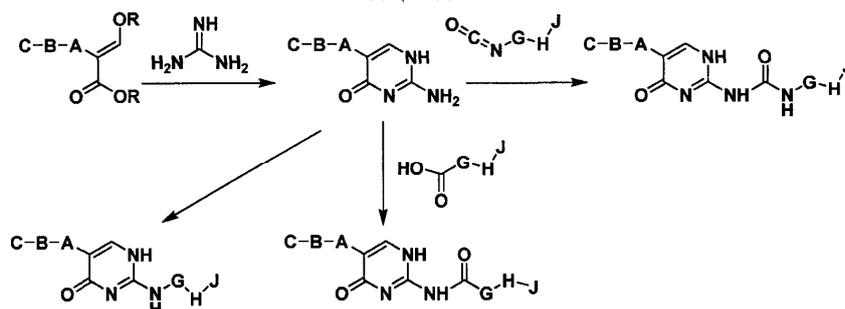
#### Схема 1b

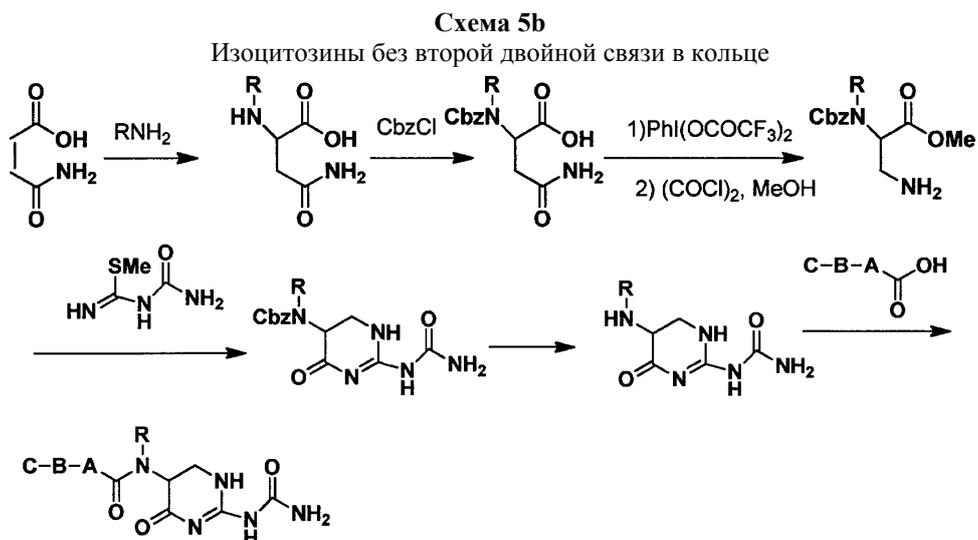
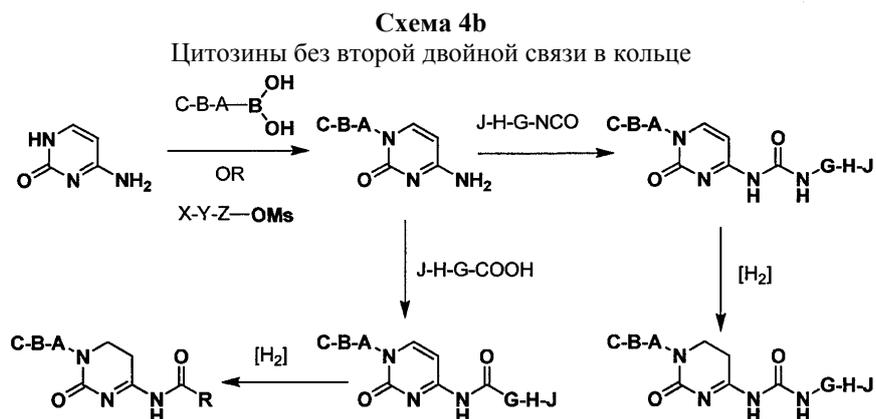
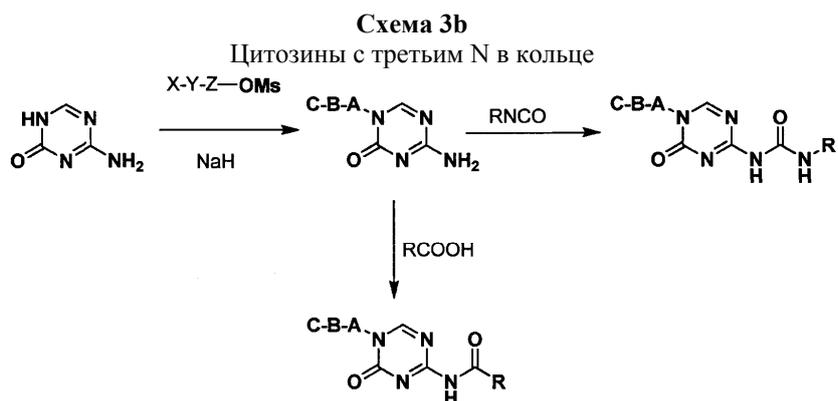
##### Цитозины



#### Схема 2b

##### Изоцитозин





#### 4. Характеризация соединений по изобретению.

Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные способами, описанными выше, после получения могут быть охарактеризованы с использованием различных тестов, известных специалисту, для определения, имеют ли соединения биологическую активность. Например, молекулы могут быть охарактеризованы обычными тестами, включая, но не ограничиваясь ими, тесты, описанные ниже, для определения, имеют ли они предсказанную активность, связывающую активность и/или связывающую специфичность.

Кроме того, может использоваться высокопроизводительный скрининг для ускорения анализа с использованием таких тестов. В результате может быть возможно быстро скринировать молекулы, описанные здесь, в отношении активности, например, как противораковых, противомикробных, противогрибковых, противопаразитарных или противовирусных средств. Кроме того, может быть возможно испытать, как соединения взаимодействуют с рибосомой или субъединицей рибосомы и/или эффективны в качестве модуляторов (например, ингибиторов) синтеза белка, используя методики, известные в данной области техники. Общие методики для осуществления высокопроизводительного скрининга описаны, например, в Devlin (1998), High Throughput Screening, Marcel Dekker и патенте США 5763263. В высокопроизводительных тестах можно использовать одну или более различных тестовых методик, включая, но не

ограничиваясь ими, описанные ниже.

(1) Исследования связывания с поверхностью.

Различные тесты связывания могут быть использованы в скрининге новых молекул на их связывающую активность. Один подход включает поверхностный резонанс плазмона (SPR), который может использоваться для оценки связывающих способностей молекул интереса относительно рибосомы, субъединицы рибосомы или ее фрагмента.

Методологии SPR измеряют взаимодействие между двумя или более макромолекулами в реальном времени через генерацию квантового-механического поверхностного плазмона. Одно устройство (BIAcore Biosensor RTM от Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.) обеспечивает сфокусированный луч

полихроматического света к внутренней поверхности между золотой пленкой (используемой как одноразовый биосенсорный "чип") и буферной камерой, которая может регулироваться пользователем. К золотой пленке присоединен густой "гидрогель" толщиной 100 нм, состоящий из карбоксилированного декстрана, который образует матрицу для ковалентной фиксации представляющих интерес аналитов. Когда сфокусированный свет взаимодействует со свободным электронным облаком золотой пленки, резонанс плазмона усиливается. Полученный отраженный свет спектрально исчерпывается в длинах волны, которые оптимально развивают резонанс. Разделяя отраженный полихроматический свет на его составляющие длины волны (посредством призмы), и определяя частоты, которые исчерпаны, BIAcore устанавливает оптическую внутреннюю поверхность, которая точно сообщает поведение произведенного поверхностного резонанса плазмона. При осуществлении, как описано выше, резонанс плазмона (и таким образом спектр истощения) чувствителен к массе в непостоянной области (которая соответствует примерно толщине гидрогеля). Если один компонент взаимодействующей пары иммобилизован на гидрогеле, и взаимодействующий партнер вводят через буферную камеру, взаимодействие между этими двумя компонентами может быть измерено в режиме реального времени на основании аккумуляции массы в непостоянной области и ее соответствующих эффектов резонанса плазмона, как измерено спектром истощения. Эта система обеспечивает быстрое и чувствительное измерение в реальном времени межмолекулярных взаимодействий без потребности в мечении какого-либо компонента.

(2) Поляризация флуоресценции.

Поляризация флуоресценции (FP) представляет собой методику измерения, которая может быть легко применена к взаимодействиям белок-белок, белок-лиганд или РНК-лиганд с получением  $IC_{50}$  и  $K_d$  реакции ассоциации между двумя молекулами. В этой методике одну из молекул интереса конъюгируют с флуорофором. Обычно она представляет собой наименьшую молекулу в системе (в этом случае, соединение интереса). Смесь образца, содержащая как конъюгат лиганд-зонд, так и рибосому, субъединицу рибосомы или ее фрагмент, возбуждают вертикально поляризованным светом. Свет поглощается флуорофорами зонда и повторно испускается немного позже. Степень поляризации испускаемого света измеряют. Поляризация испускаемого света зависит от нескольких факторов, но наиболее важным являются вязкость раствора и кажущаяся молекулярная масса флуорофора. С подходящими контролями, изменения степени поляризации испускаемого света зависят только от изменений кажущейся молекулярной массы флуорофора, которая, в свою очередь, зависит от того, находится ли конъюгат зонд-лиганд свободным в растворе, или он связан с рецептором. Тесты связывания, основанные на FP, имеют множество важных преимуществ, включая измерение  $IC_{50}$  и  $K_d$  в условиях истинного гомогенного равновесия, скорость анализа и удобство автоматизации, а также способность к скринингу в мутных суспензиях и крашенных растворах.

(3) Синтез белка.

В дополнение к исследованию вышеописанными биохимическими тестами, соединение интереса может также быть охарактеризовано как модулятор (например, ингибитор синтеза белка) функциональной активности рибосомы или субъединицы рибосомы.

Кроме того, более специфические тесты ингибирования синтеза белка могут быть осуществлены путем введения соединения в целый организм, ткань, орган, органеллу, клетку, клеточный или субклеточный экстракт или очищенный препарат рибосомы и наблюдения его фармакологических и ингибирующих свойств за счет определения, например, ее константы ингибирования ( $IC_{50}$ ) для того, чтобы ингибировать синтез белка. Включение  $^3H$  лейцина или  $^{35}S$  метионина или подобные эксперименты могут быть выполнены для исследования активности синтеза белка. Изменение в количестве или скорости синтеза белка в клетке в присутствии молекулы интереса показывает, что эта молекула является модулятором синтеза белка. Уменьшение скорости или количества синтеза белка показывает, что эта молекула является ингибитором синтеза белка.

(4) Противомикробные тесты и другие оценки.

Кроме того, соединения могут быть испытаны в отношении антипролиферативных или противомикробных свойств на клеточном уровне. Например, когда организмом-мишенью является микроорганизм, активность соединений интереса может быть испытана путем выращивания микроорганизмов интереса в среде либо содержащей, либо не содержащей соединения. Ингибирование роста может указывать, что молекула может действовать как ингибитор синтеза белка. Более конкретно, активность соединений интереса против бактериальных патогенов может демонстрироваться способностью соединения

ингибировать рост определенных штаммов человеческих патогенов. С этой целью может быть собрана группа бактериальных штаммов, включающая различные целевые патогенные виды, некоторые из которых содержат механизмы резистентности, которые были охарактеризованы. Использование такой группы организмов позволяет определить зависимость структура-активность не только в отношении потенциала и спектра, но также и в целях устранения механизмов резистентности.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИС) определяют методом микроразведения, обычно в конечном объеме 100 мкл, согласно протоколам, рекомендованным Клиническим и Лабораторным Институтом Стандартов [CLSI; прежде Национальный комитет для Клинических Лабораторных Стандартов (NCCLS)]. См. CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. Wayne, PA: NCCLS; 2000. Тесты могут быть также осуществлены в микротитровальных планшетах согласно обычным методикам, как опубликовано CLSI. См. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI Document M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9] CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006).

Противомикробные и другие лекарственные свойства соединений могут далее быть оценены в различных тестах *in vivo* на млекопитающих, таких как модели инфекционного перитонита у мыши или крысы, модели кожи и мягких тканей (часто называемой моделью бедра) или модели пневмонии у мыши. Специалисту известны модели сепсиса или инфекции органа. Эти модели эффективности могут использоваться как часть оценочного процесса и могут использоваться как руководящий принцип потенциальной эффективности у человека. Результаты могут варьировать от снижения бактериальной нагрузки до летальности. Для последнего результата, результаты часто выражают как значение  $PD_{50}$ , или доза лекарственного средства, которая предотвращает летальность у 50% животных.

Для дополнительной оценки подобных лекарственному средству свойств соединения, измерение ингибирования ферментов цитохрома P450 и активность метаболизирующего фермента фазы II могут также быть измерены с использованием либо рекомбинантных человеческих ферментных систем, либо более сложных систем, таких как микросомы печени человека. Далее, соединения могут быть также оценены как субстраты этих метаболических ферментных активностей. Эти активности полезны в определении потенциала соединения в отношении того, чтобы вызывать взаимодействие лекарственных средств или генерировать метаболиты, которые сохраняют или не имеют никакой полезной противомикробной активности.

Чтобы получить оценку потенциала соединения в отношении пероральной биодоступности, можно также выполнить тесты растворимости и Caco-2. Последний представляет собой линию клеток эпителия человека, которая позволяет измерить захват лекарственного средства и проход через мономолекулярный слой клеток Caco-2, часто растущий в лунках микротитровального планшета с 24 лунками, оборудованного мембраной в 1 мкм. Свободные концентрации лекарственного средства можно измерить на базолатеральной стороне мономолекулярного слоя, оценивая количество лекарственного средства, которое может пройти через кишечный мономолекулярный слой. Необходимы подходящие контроли, чтобы гарантировать целостность мономолекулярного слоя и плотность соединений промежуток. Используя ту же самую систему можно получить оценку опосредуемого Р-гликопротеидом исходящего потока. Р-гликопротеид представляет собой помпу, которая локализуется в апикальной мембране клеток, формируя поляризованные мономолекулярные слои. Эта помпа может останавливать активный или пассивный захват через мембраны клетки Caco-2, приводя к меньшему количеству лекарственного средства, проходящего через эпителиальный слой кишечника. Эти результаты часто даются в сочетании с измерениями растворимости, и оба этих фактора, как известно, вносят свой вклад в пероральную биодоступность у млекопитающих. Измерения пероральной биодоступности у животных, и в конечном счете у человека, с использованием обычных фармакокинетических экспериментов позволяют определить абсолютную пероральную биодоступность.

Экспериментальные результаты могут также использоваться для построения моделей, которые помогают предсказать физико-химические параметры, которые вносят свой вклад в подобные лекарственному средству свойства. Когда такая модель подтверждена, экспериментальная методология может быть сокращена при увеличении уверенности относительно предсказуемости модели.

##### 5. Состав и введение.

Соединения по изобретению могут быть использованы в профилактике или лечении различных нарушений у человека или других животных, включая млекопитающих и не млекопитающих, включая например, бактериальную инфекцию, грибковые инфекции, вирусные инфекции, диарею, паразитарные заболевания и рак. Будучи идентифицированы, активные молекулы по изобретению могут быть включены в любой подходящий носитель до использования. Доза активной молекулы, способ введения и использование подходящего носителя будут зависеть от намеченного реципиента и организма-мишени. Составы, как для ветеринарного, так и для медицинского использования, соединений согласно настоящему изобретению обычно включают такие соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Носитель(и) должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами составов и не быть вредным для реципиента. Фармацевтически приемлемые носители, в этом отношении, включают любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, противомикробные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т.п., совместимые с фармацевтическим введением. Использование такой среды и средств для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или средства являются несовместимыми с активным соединением, их использование в композициях может быть рассмотрено. Дополнительные активные соединения (идентифицированные или разработанные согласно изобретению и/или известные в данной области техники) также могут быть включены в композиции. Составы могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, известных в области фармации/микробиологии. В общем, некоторые составы получают, вводя соединение в комбинацию с жидким носителем или тонкодисперсным твердым носителем, или с обоими, и затем, в случае необходимости, формируя продукт в желаемый состав.

Фармацевтическая композиция по изобретению должна быть составлена таким образом, чтобы быть совместимой с намеченным путем введения. Примеры путей введения включают пероральный, ушной, глазной, носовой или парентеральный, например, внутривенный, кожный, ингаляцией, чрескожный (топический), трансмукозальный и ректальный пути введения. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, кожного или подкожного применения могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH может быть отрегулирован кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия.

Растворы, пригодные для перорального или парентерального введения, могут быть получены любым из способов, известных в области фармации, описанным, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A, ed.), Mack Pub, (1990). Составы для парентерального введения могут также включать гликохолат для щечного введения, метоксисалицилат для ректального введения или лимонную кислоту для влагалищного введения. Парентеральный препарат может быть включен в ампулы, шприцы одноразового применения или многодозовые стеклянные или пластмассовые ампулы. Суппозитории для ректального введения также можно получить, смешивая лекарственное средство с нераздражающим эксципиентом, таким как масло какао, другие глицериды или другие композиции, которые являются твердыми при комнатной температуре и жидкими при температурах тела. Составы также могут включать, например, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения и гидрированные нафталины. Составы для прямого введения могут включать глицерин и другие высоковязкие композиции. Другие потенциально пригодные парентеральные носители для этих лекарственных средств включают частицы сополимера этилен-винилацетат, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Составы для введения ингаляцией могут содержать в качестве эксципиентов, например, лактозу или могут быть водными растворами, содержащими, например, полиоксидилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или масляными растворами для введения в форме носовых капель, или находиться в форме геля, наносимого интраназально. Для ректальной доставки также могут использоваться клизмы.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме: отдельных единиц, таких как капсулы, желатиновые капсулы, саше, таблетки, пастилки или таблетки для рассасывания, каждая из которых содержит predetermined количество лекарственного средства; порошковой или зернистой композиции; раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости или эмульсии типа "масло в воде" или эмульсии типа "вода в масле". Лекарственное средство может также вводиться в форме болюса, электуария или пасты. Таблетка может быть получена прессованием или формованием лекарственного средства, в случае необходимости с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием, в подходящем механизме, лекарственного средства в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, в случае необходимости смешанного со связующим, лубрикантом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены формованием, в подходящем механизме, смеси порошкового лекарственного средства и подходящего носителя, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть включено с эксципиентами. Пероральные композиции, полученные с использованием жидкого носителя для использования в форме жидкости для полоскания рта, включают соединение в жидком носителе и вводят в полость рта, где подожгутся и выплевываются или глотаются. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или материалы адьюванта могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастил-

ки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов, или соединения подобной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакант или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза; дезинтегратор, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Sterotes; глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Фармацевтические композиции, подходящие для использования в форме инъекций, включают стерильные водные растворы (если соединение растворимо в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстремального получения стерильных инъектируемых растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Stomphog ELTM (BASF, Parsippany, NJ) или буферизованный фосфатом солевой раствор (PBS). Они должны быть стабильными в условиях производства и хранения и должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Внутренняя текучесть может быть поддержана, например, при помощи покрытия, такого как лецитин, поддержанием необходимой величины частиц в случае дисперсии и при помощи поверхностно-активных веществ. Во многих случаях предпочтительно включать в композиции изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъектируемых композиций может быть обеспечена включением в композицию средства, которое задерживает абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъектируемые растворы могут быть получены включением активного соединения в необходимом количестве в подходящем растворителе с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Обычно дисперсию получают, включая активное соединение в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъектируемых растворов, способы получения включают вакуумную сушку и сушку сублимацией, которая приводит к порошку активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

Составы, подходящие для внутрисуставного введения, могут быть в форме стерильного водного препарата лекарственного средства, который может быть в микрокристаллической форме, например, в форме водной микрокристаллической суспензии. Липосомальные составы или биоразлагаемые полимерные системы могут также использоваться для получения лекарственного средства как для внутрисуставного, так и для глазного введения.

Составы, подходящие для топического введения, включая составы для лечения глаз, включают жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, гели, аппликаторы, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, такие как кремы, мази или пасты; или растворы или суспензии, такие как капли. Составы для топического введения на поверхность кожи могут быть получены диспергированием лекарственного средства с дерматологически приемлемым носителем, таким как лосьон, крем, мазь или мыло. Особенно подходящими являются носители, способные образовывать пленку или слой на коже, локализуя нанесение и ингибируя удаление. Для топического введения на поверхности внутренних тканей средство может быть диспергировано в жидком тканевом адгезиве или другом веществе, известном как усиливающее адсорбцию на поверхности ткани. Например, для этого могут использоваться гидроксипропилцеллюлоза или растворы фибриногена/тромбина. Альтернативно могут использоваться растворы, образующие покрытие на ткани, такие как пектинсодержащие составы.

Для лечения путем ингаляции может использоваться ингаляция порошка (самовыходящие или составы в форме спрея) с использованием спрея, небулайзера или распылителя. Такие составы могут быть в форме тонкого порошка для легочного введения из порошкового ингаляционного устройства или самовыходящих распределяющих порошок составов. В случае самовыходящего раствора и составов в форме спрея эффект может быть достигнут либо за счет выбора клапана, имеющего желаемые характеристики распылителя (т.е. способного образовывать спрей, имеющий желаемый размер частиц), либо включения активного ингредиента в форме суспендированного порошка с контролируемым размером частиц. Для введения ингаляцией, соединения также могут быть в форме аэрозольного распылителя из герметичного контейнера или распределителя, который содержит подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

Системное введение также может быть осуществлено трансмукозальными или трансдермальными средствами. Для трансмукозального или чрескожного введения в составе используются смачивающие реагенты, подходящие для барьера, который должен быть преодолен. Такие смачивающие реагенты в целом известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения, детергенты и соли желчных кислот. Трансмукозальное введение может быть осуществлено с помощью назальных спреев или суппозитория. Для чрескожного введения, активные соединения обычно составляют в мази, бальзамы, гели или кремы, как известно в данной области техники.

Активные соединения могут быть получены с носителями, которые защитят соединение против быстрого удаления с тела, такими как состав контролируемого высвобождения, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые биологически совместимые полимеры, такие как этилен-винилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов очевидны для специалиста. Липосомальные суспензии могут также использоваться как фармацевтически приемлемые носители. Они могут быть получены согласно способам, известным специалисту, например, как описано в патенте США 4522811.

Пероральные или парентеральные композиции могут быть составлены в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для пациента, получающего лечение; при этом каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, вычисленное так, чтобы произвести желаемый терапевтический эффект, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм по изобретению диктуется и непосредственно зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, а также ограничений, известных из уровня техники для такого активного соединения для лечения человека. Кроме того, введение может осуществляться периодическими болюсными инъекциями или может быть осуществлено более непрерывным внутривенным, внутримышечным или внутрибрюшинным введением из внешнего резервуара (например, внутривенного мешка).

Если желательна адгезия к поверхности ткани, композиция может включать лекарственное средство, диспергированное в композиции фибриногена-тромбина или другого биоадгезива. Соединение тогда может быть нанесено, распылено или иным образом доставлено на желаемую поверхность ткани.

Альтернативно, лекарственные средства могут быть составлены для ушного, глазного, носового, парентерального или перорального введения человеку или другим млекопитающим, например, в терапевтически эффективных количествах, например, количествах, которые обеспечивают подходящие концентрации лекарственного средства в ткани-мишени, в течение времени, достаточного, чтобы вызвать желаемый эффект.

Если активное соединение должно использоваться как часть процедуры трансплантации, его можно доставить в живую ткань или орган, подлежащий трансплантации, до удаления ткани или органа из организма донора. Соединение можно вводить донорскому хозяину. Альтернативно или, кроме того, после удаления из организма донора, орган или живая ткань могут быть помещены в консервирующий раствор, содержащий активное соединение. Во всех случаях, активное соединение может быть введено непосредственно в желаемую ткань, например инъекцией в ткань, или его можно доставлять системно, например ушным, глазным, носовым, пероральным или парентеральным введением, используя любой из способов и составов, описанных здесь и/или известных в данной области техники. Если лекарственное средство включает часть раствора для консервации ткани или органа, может использоваться любой коммерчески доступный консервирующий раствор. Например, пригодные растворы, известные в данной области техники, включают раствор Коллинза, Висконсинский раствор, раствор Бельзера, раствор Евроколлинза и лактатсодержащий раствор Рингера.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться непосредственно в очаг ткани путем нанесения соединения на медицинское устройство, которое помещают в контакт с тканью. Примером медицинского устройства является стент, который содержит, или покрыт им, одно или более соединений согласно настоящему изобретению.

Например, активное соединение может быть нанесено на стент на участке повреждения сосудов. Стенты могут быть получены любым из способов, известных в области фармации. См., например, Fattori, R. and Piva, T., "Drug Eluting Stents in Vascular Intervention", *Lancet*, 2003, 361, 247-249; Morice, M.C., "A New Era in the Treatment of Coronary Disease?" *European Heart Journal*, 2003, 24, 209-211; и Toutouzas, K. et al., "Sirolimus-Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings", *Z. Kardiol*, 2002, 91(3), 49-57. Стент может быть изготовлен из нержавеющей стали или другого биологически совместимого металла, или он может быть получен из биологически совместимого полимера. Активное соединение может быть связано с поверхностью стента, залито и впоследствии высвобождено из полимерных материалов, образующих покрытие на стенте, или окружено и высвобождено из носителя, который покрывает или охватывает стент. Стент может использоваться для введения единственного или множества активных соединений в ткань, смежные со стентом.

Активное соединение, идентифицированное или разработанное способами, описанными здесь, может вводиться человеку для лечения нарушений (профилактически или терапевтически). В сочетании с таким лечением можно рассмотреть фармакогеномику (т.е. исследование зависимости между генотипом индивидуума и ответом индивидуума на чужеродное соединение или лекарственное средство). Различия в метаболизме терапевтических средств могут привести к тяжелой токсичности или терапевтической неудаче, изменяя отношение между дозой и концентрацией крови фармакологически активного лекарственного средства. Таким образом, врач или клинический специалист могут использовать знания, полу-

ченные в релевантных фармакогеномических исследованиях, для определения возможности введения лекарственного средства, а также определения дозировки и/или терапевтического режима лечения с использованием этого лекарственного средства.

В терапевтическом использовании для лечения, или борьбы с ними, бактериальных инфекций у млекопитающих соединения или их фармацевтические композиции вводят через ухо, глаз, нос, перорально, парентерально и/или топически в такой дозировке, чтобы получить и поддерживать концентрацию, т.е. количество или уровень в крови или уровень в ткани активного компонента в организме животного, подвергаемого лечению, которое будет эффективно в противомикробном отношении. В целом, эффективное количество активного компонента составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100, более предпочтительно от приблизительно 1,0 до приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки. Вводимое количество также может зависеть от таких переменных, как тип и степень заболевания или показание к лечению, полный статус здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность доставляемого соединения, состав лекарственного средства, наличие и типы эксципиентов в составе и путь введения. Кроме того, следует понимать, что начальная вводимая дозировка может быть увеличена за пределы вышеописанного верхнего уровня, чтобы быстро достигнуть желаемого уровня в крови или уровня в ткани, или начальная дозировка может быть меньшей, чем оптимум, и ежедневная дозировка может быть постепенно увеличена в ходе лечения в зависимости от конкретной ситуации. Если желательно, суточная доза может также быть разделена на многократные дозы для введения, например от двух до четырех раз в сутки.

Было обнаружено, что различные болезненные статусы или состояния у человека и других млекопитающих могут быть вызваны или опосредованы нонсенс- или миссенс-мутациями. Эти мутации вызывают или опосредуют болезненный статус или состояния, неблагоприятно воздействуя, например, на синтез, фолдинг, перенос и/или функции белка. Примеры болезненных статусов или состояний, в которых значительный процент заболевания или состояния, как полагают, является следствием нонсенс- или миссенс-мутаций, включают гемофилию (ген фактора VIII), нейрофиброматоз (гены NF1 и NF2), пигментный ретинит (ген USH2A человека), буллезные кожные заболевания, такие как буллезный пруригиозный эпидермолиз (ген COL7A1), муковисцидоз (ген трансмембранного регулятора муковисцидоза), рак молочной железы и яичника (гены BRCA1 и BRCA2), мышечная дистрофия Дюшена (ген дистрофина), рак толстой кишки (гены репарации ошибочно спаренных оснований, преимущественно в MLH1 и MSH2) и нарушения лизосомального хранения, такие как болезнь Неймана-Пика (ген кислотной сфингомиелиназы). См. Sanders C.R., Myers J.K. Disease-related misassembly of membrane proteins. *Annu Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2004; 33:25-51; National Center for Biotechnology Information (U.S.) Genes and disease Bethesda, MD: NCBI, NLM ID: 101138560 и Raskó, István; Downes, C.S. *Genes in medicine: molecular biology and human genetic disorders* 1<sup>st</sup> ed. London; New York: Chapman & Hall, 1995. NLM ID: 9502404. Соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться для лечения или профилактики болезненного состояния у млекопитающего, вызванного или опосредованного такими нонсенс- или миссенс-мутациями, путем введения млекопитающему эффективного количества настоящего изобретения для подавления нонсенс- или миссенс-мутаций, участвующих в этом болезненном состоянии.

#### 6. Примеры.

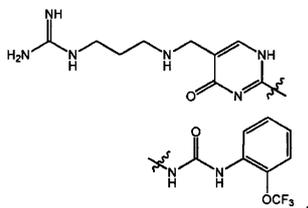
Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометре Bruker Avance 300 или Avance 500 или в некоторых случаях на спектрометре GE-Nicolet 300. Растворители реакции соответствовали либо степени для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), либо степени Американского Химического Общества (ACS) и являлись безводными, как получено от изготовителя, если не указано иное. "Хроматография" или "очищенный на силикагеле" относится к флэш-хроматографии с использованием силикагеля (EM Merck, Silica Gel 60, 230-400 меш), если не указано иное.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием известных химических превращений, адаптированных к специфической ситуации.

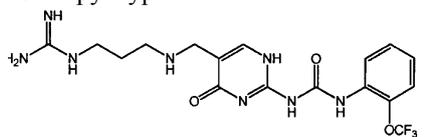
Некоторые из аббревиатур, используемых в следующих экспериментальных деталях примеров синтеза, определены ниже: ч = час (ы); мин = минута (ы); мол = моль; ммоль = миллимоль; М = моль; мкМ = микромоль; г = грамм(ы); мкг = микрограмм(ы); *t* = температура окружающей среды; л = литр(ы); мл = миллилитр(ы); Et<sub>2</sub>O = простой диэтиловый эфир; THF = тетрагидрофуран; ДМСО = диметилсульфоксид; EtOAc = этилацетат; Et<sub>3</sub>N = триэтиламин; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt или DIPEA = диизопропилэтиламин; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = метиленхлорид; CHCl<sub>3</sub> = хлороформ; CDCl<sub>3</sub> = содержащий дейтерий хлороформ; CCl<sub>4</sub> = тетрахлорид углерода; MeOH = метанол; CD<sub>3</sub>OD = содержащий дейтерий метанол; EtOH = этанол; DMF = диметилформамид; BOC = трет-бутоксикарбонил; CBZ = бензилоксикарбонил; TBS = трет-бутилдиметилсилил; TBSCl = трет-бутилдиметилсилил хлорид; TFA = трифторуксусная кислота; DBU = диазабициклоундецен; TBDPSCl = трет-бутилдифенилхлорсилан; основание Хунига = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; CuI = йодид меди(I); MsCl = метансульфонил хлорид; NaN<sub>3</sub> = азид натрия; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = сульфат натрия; NaHCO<sub>3</sub> = бикарбонат натрия; NaOH = гидроксид натрия; MgSO<sub>4</sub> = сульфат магния; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия; KOH = гидроксид калия; NH<sub>4</sub>OH = гидроксид аммония; NH<sub>4</sub>Cl = хлорид аммония; SiO<sub>2</sub> = диоксид кремния; Pd-C = палладий на углероде; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> =

дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II).

Примеры соединений, синтезируемых в соответствии с изобретением, перечислены в табл. 1. Связь, показанная жирной или пунктирной линией, указывает специфическую стереохимию в хиральном центре, тогда как связь, показанная волнистой линией, указывает, что заместитель может находиться в любой ориентации или что соединение является смесью. Должно также быть известно, что в целях сохранения пространства химические структуры некоторых соединений разделены на две части с двумя точками соединения, каждая из которых обозначена связью, показанной волнистой линией. См., например, соединение 1345, которое показано в двух частях как:



но соответствует полной химической структуре:



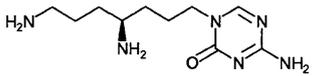
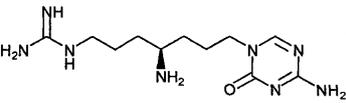
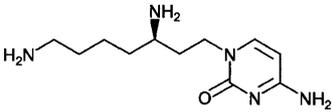
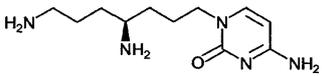
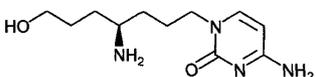
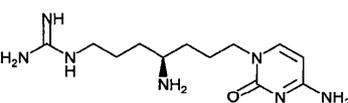
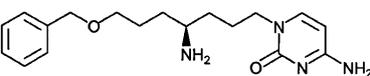
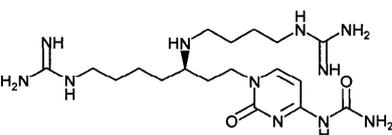
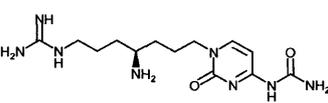
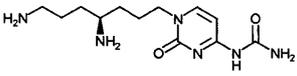
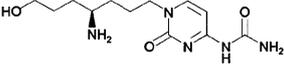
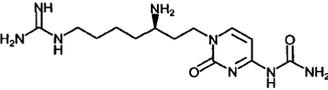
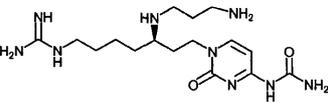
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, составлены и доставлены как соли, сложные эфиры и пролекарства. Для удобства, соединения показаны в общем виде, не указывая специфическую соль, сложный эфир или форму пролекарства.

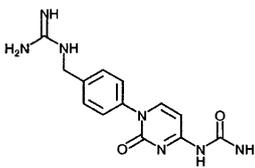
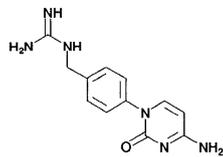
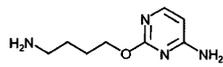
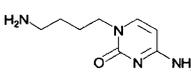
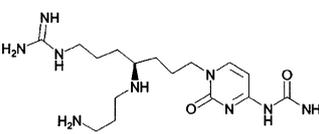
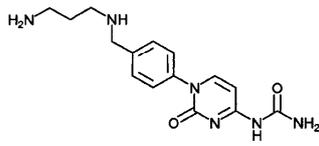
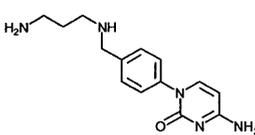
Соединения согласно настоящему изобретению показаны в табл. 1. Данные LCMS (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) приведены, если они доступны. Когда данные не доступны, это обозначено "NA". Данные LCMS приведены с использованием конвенции для  $m/z$  в формате  $[M+H]^+$ , если не указано иное.

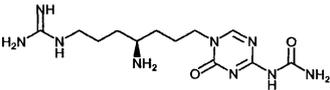
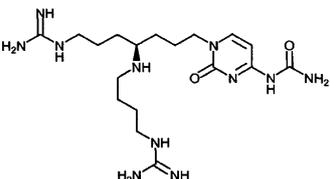
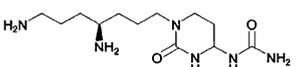
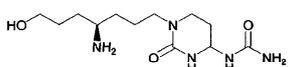
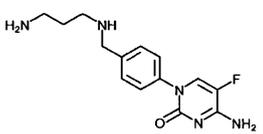
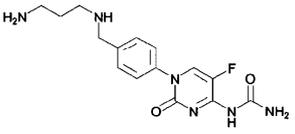
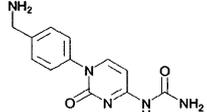
Таблица 1

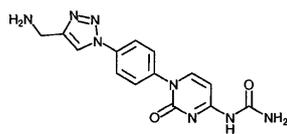
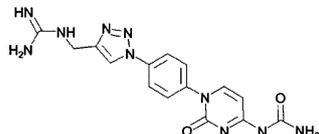
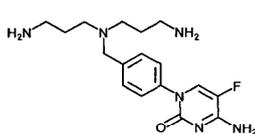
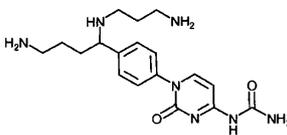
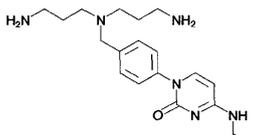
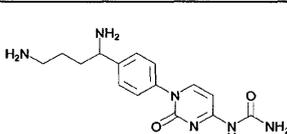
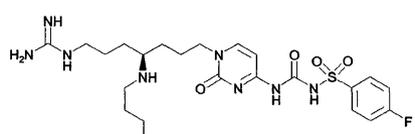
Соед. No.	Структура	LCMS
100		N/A
101		442.30
102		441.40
103		427.30
104		428.20

105		N/A
106		413.30
107		469.30
108		496.40
109		470.00
110		534.50
111		478.30
112		451.30

113		241.30
114		283.20
115		240.00
116		240.00
117		241.10
118		282.10
119		331.20
120		438.20
121		325.10
122		283.10
123		284.10
124		325.20
125		382.20

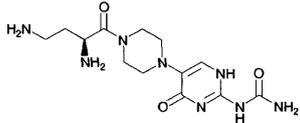
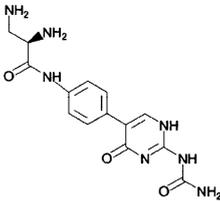
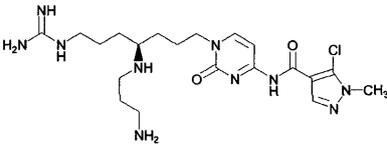
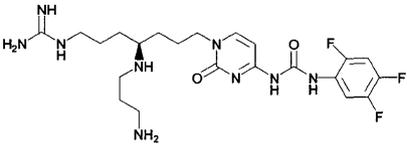
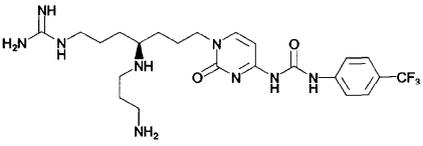
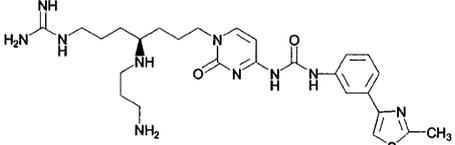
126		302.00
127		258.60
128		N/A
129		183.00
130		382.10
131		317.00
132		273.90

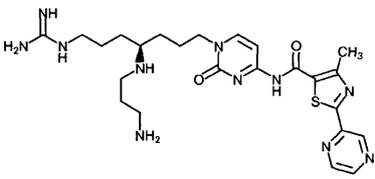
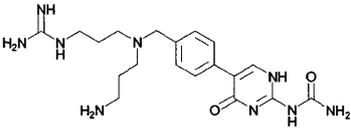
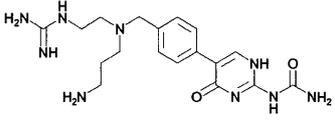
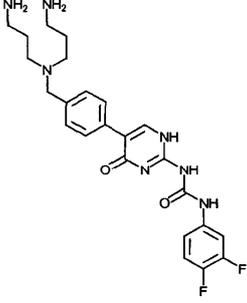
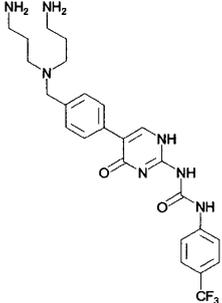
133		326.10
134		438.40
135		N/A
136		N/A
137		292.10
138		335.00
139		259.90

140		327.00
141		369.00
143		349.10
144		374.20
145		374.20
146		317.00
147		N/A

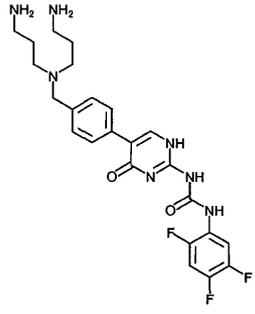
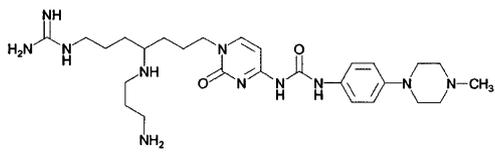
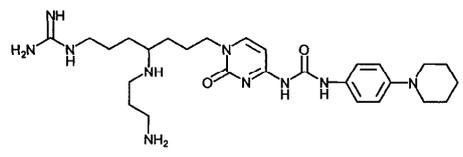
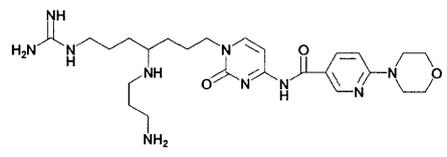
148	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CC(=O)N1NC(=O)Nc2ccc(F)cc2</chem>	476.40
149	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CC(=O)N1NC(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>	374.20
150	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CC(=O)N1NC(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>	356.10
151	 <chem>CC1=CN(C1)c2ccc(NC(=O)Nc3ccc(N)cc3)cc2CCCN(CCCN)CCCN4C=CC(=O)N4NC(=N)N</chem>	540.40
152	 <chem>CCN(C)c1ccc(NC(=O)Nc2ccc(N)cc2)cc1CCCN(CCCN)CCCN3C=CC(=O)N3NC(=N)N</chem>	501.50
153	 <chem>NC(=N)NCCCCN(CCCN)CCCN1C=CC(=O)N1NC(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>	378.90

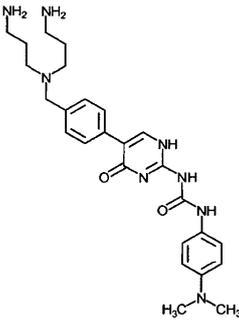
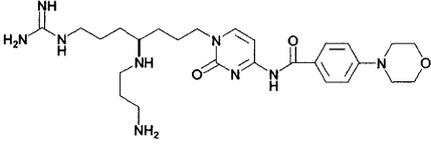
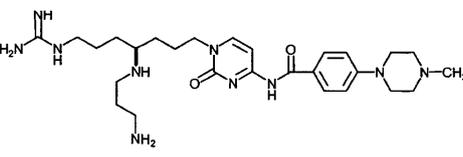
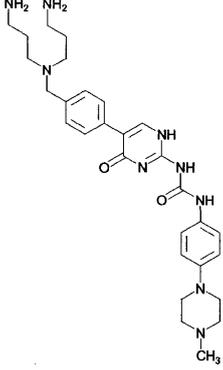
155	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2</chem>	477.30
156	 <chem>NC(=N)NCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem>	387.90
157	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2ccc(NC)nn2</chem>	498.50
158	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2C</chem>	557.30
159	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2</chem>	494.30
160	 <chem>NC(=N)NCCCC[C@H](N)CCCCN1C=CC(=O)N1C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2</chem>	494.40

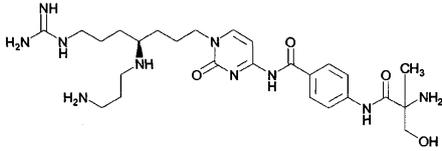
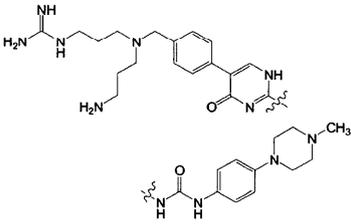
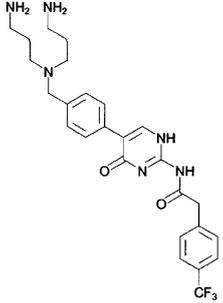
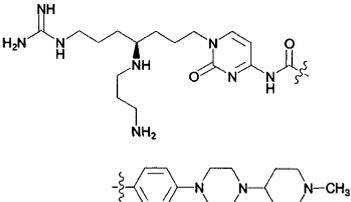
161		338.90
162		332.00
163		481.20
164		512.30
165		526.20
166		555.40

167		542.30
168		416.10
170		402.40
171		486.20
172		518.20

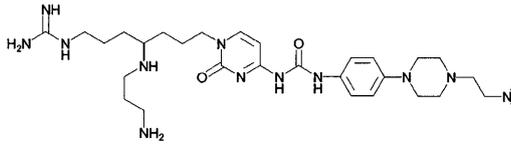
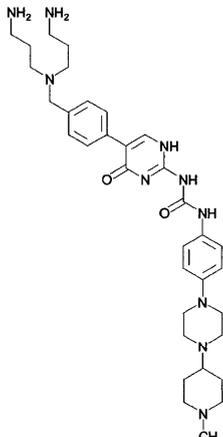
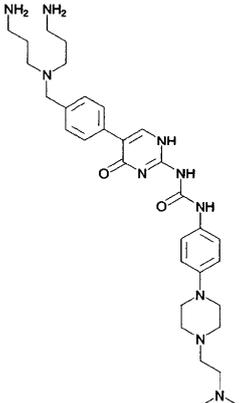
173	 <chem>NC1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3nc(=O)n[nH]3C(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem>	469.20
174	 <chem>NC1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3nc(=O)n[nH]3C(=O)c4c(Cl)n(C)c4</chem>	473.20
175	 <chem>NC1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3nc(=O)n[nH]3C(=O)c4ccc(SC)cc4</chem>	489.20
176	 <chem>NC1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3nc(=O)n[nH]3C(=O)c4ccc(N(C)C)cc4</chem>	486.30
177	 <chem>NC1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3nc(=O)n[nH]3C(=O)c4ccc(OC)cc4</chem>	473.30

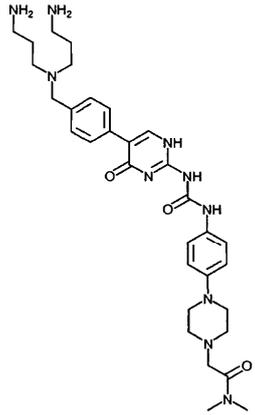
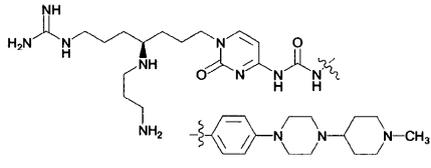
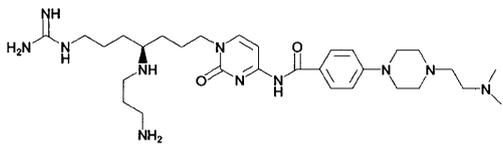
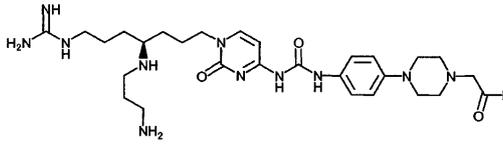
178		504.20
185		556.30
186		541.30
187		529.30

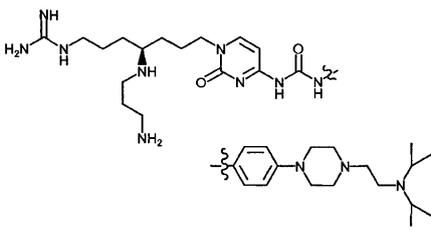
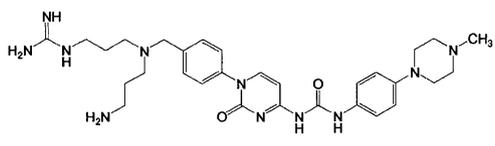
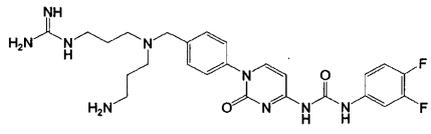
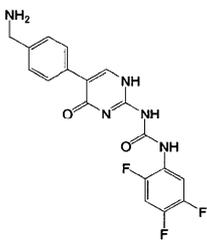
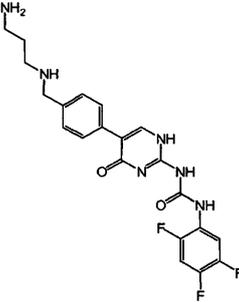
188		493.40
189		528.30
190		541.40
191		548.40

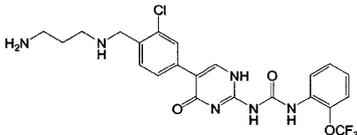
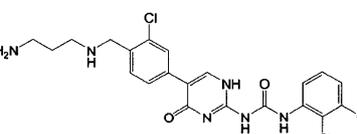
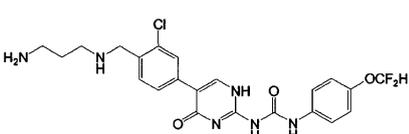
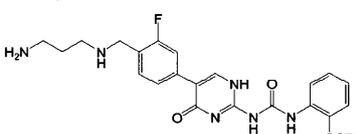
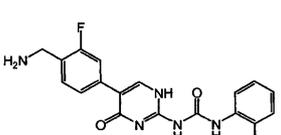
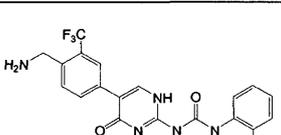
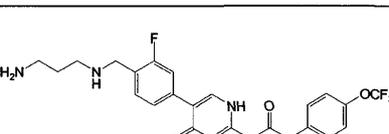
199		559.10
202		590.40
205		517.20
207		624.40

023350

208		613.50
209		631.50
210		605.40

211		619.30
212		639.30
213		598.50
214		627.50

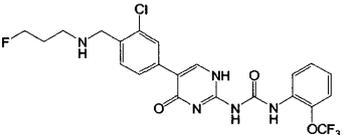
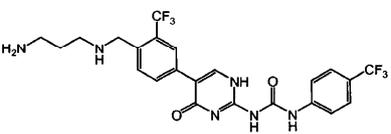
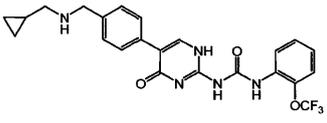
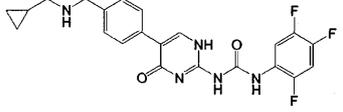
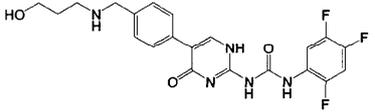
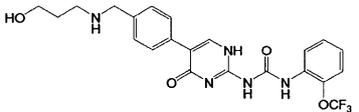
215		669.50
222		590.30
223		528.30
238		390.00
239		447.10

242		511.30
243		493.20
244		493.20
246		495.20
247		438.20
248		488.20
249		495.20

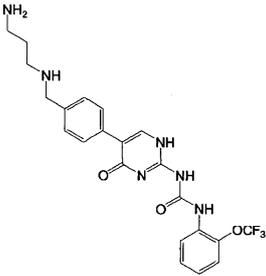
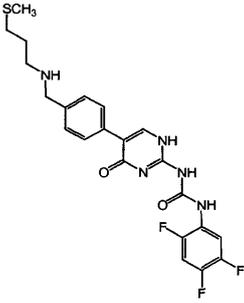
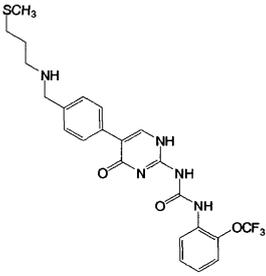
251		503.30
252		479.10
255		443.20
256		534.40
257		462.20
259		529.20
260		528.20

265	<chem>NCCCNCCc1ccc(F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3)N2</chem>	465.20
266	<chem>NCCCNCCc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3)N2</chem>	515.30
267	<chem>CSCCNCCc1ccc(Cl)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3ccc(F)cc3)N2</chem>	476.30
268	<chem>CSCCNCCc1ccc(Cl)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3)N2</chem>	498.10
269	<chem>NCCCNCCc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3cc(OC(F)(F)F)ccc3)N2</chem>	545.30
270	<chem>NCCCNCCc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=O)N=C(NC(=O)Nc3ccc(OC(F)F)cc3)N2</chem>	527.30

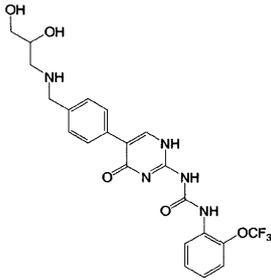
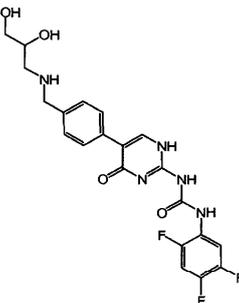
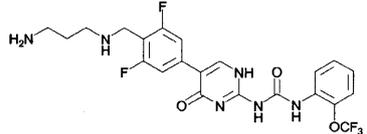
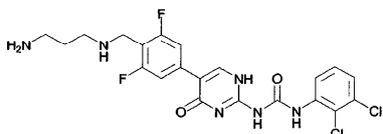
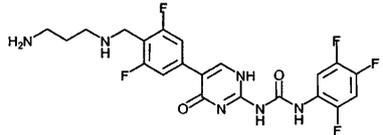
023350

271		514.20
273		529.20
274		474.00
275		444.00
276		448.00
277		478.00

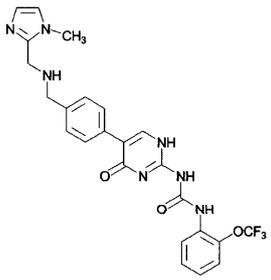
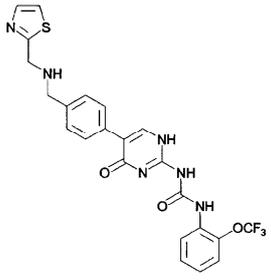
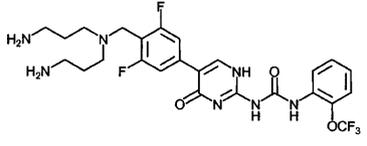
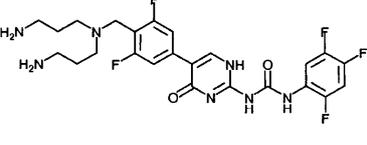
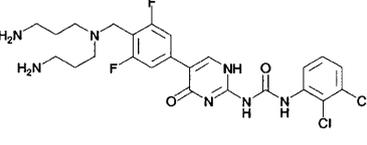
023350

278	 <chem>NCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	477.20
281	 <chem>CSCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	478.00
282	 <chem>CSCCNCCc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>	508.00

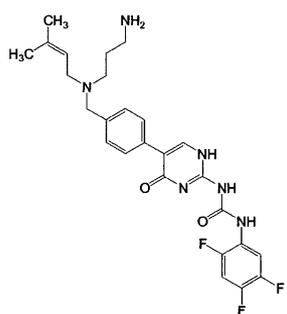
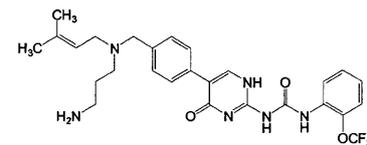
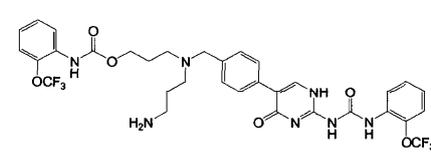
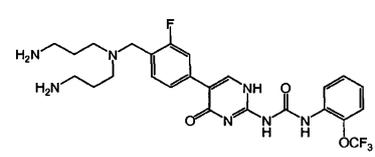
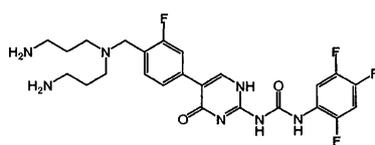
023350

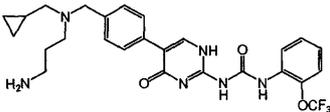
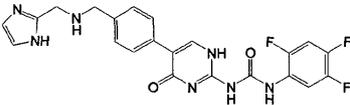
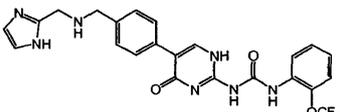
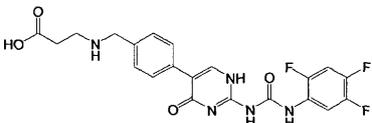
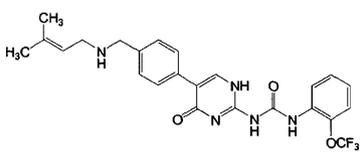
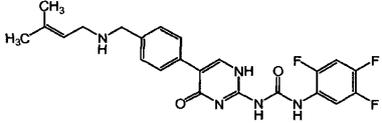
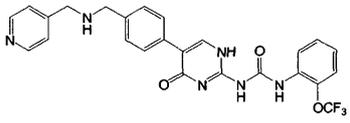
283		494.00
284		464.00
285		513.30
286		497.20
287		483.20

023350

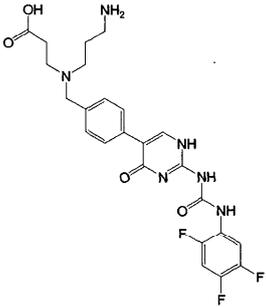
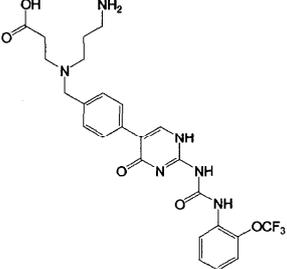
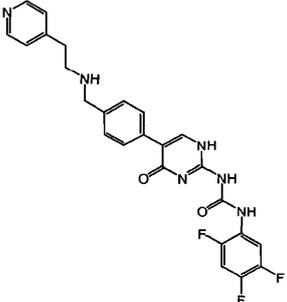
290		514.00
291		517.00
294		570.40
295		540.30
297		554.20



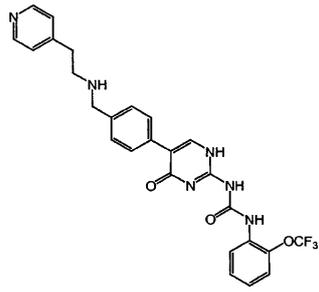
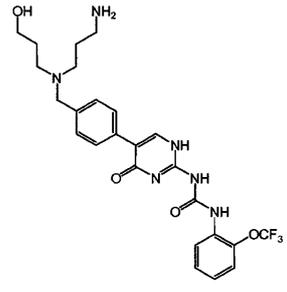
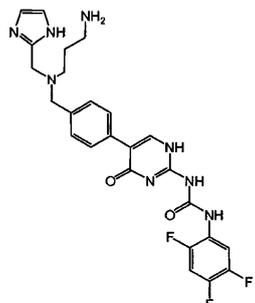
303		515.00
304		545.00
305		738.00
307		536.30
308		552.40
311		522.30

312		531.00
313		468.00
314		500.00
315		462.00
316		488.00
317		458.00
319		511.00

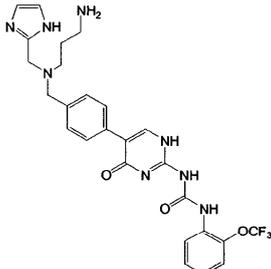
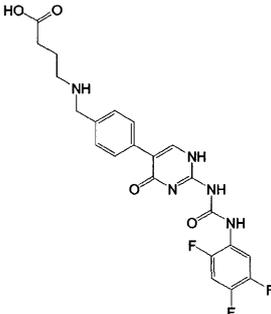
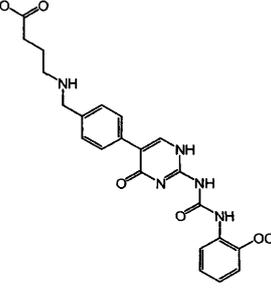
023350

320		519.00
321		549.00
322		495.00

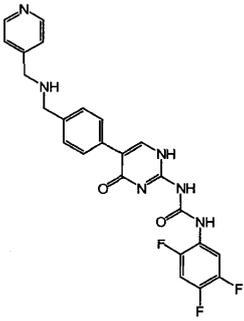
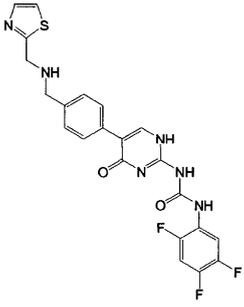
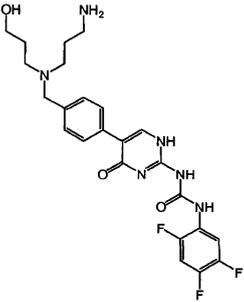
023350

323		525.00
324		535.00
325		527.00

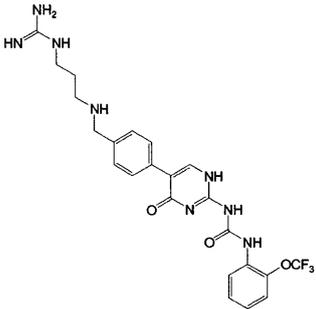
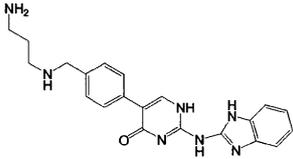
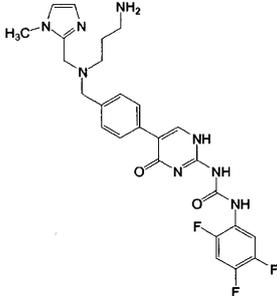
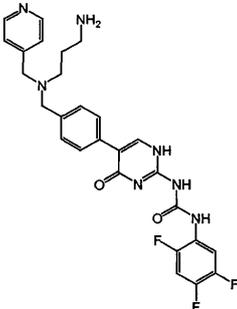
023350

326		557.00
327		476.00
328		506.00

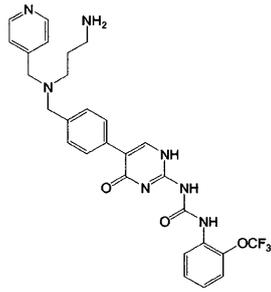
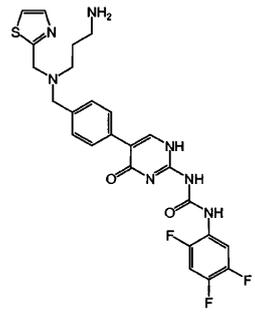
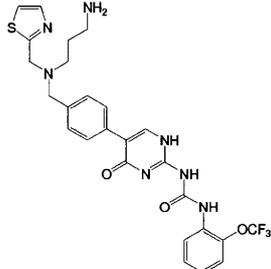
023350

329		481.00
330		487.00
331		505.00

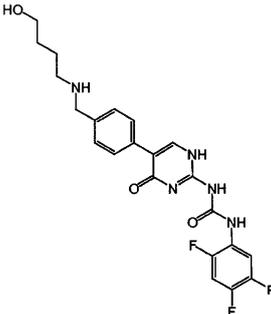
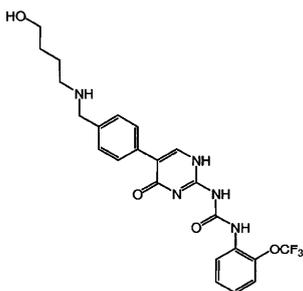
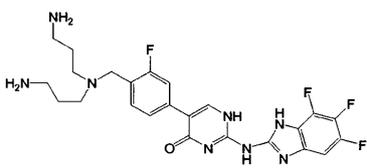
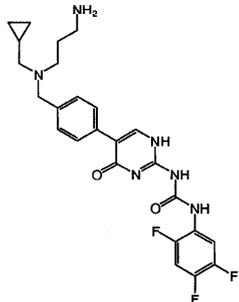
023350

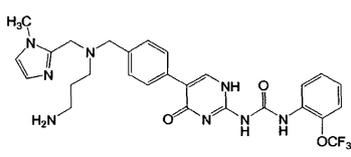
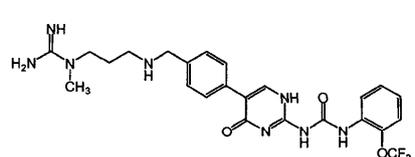
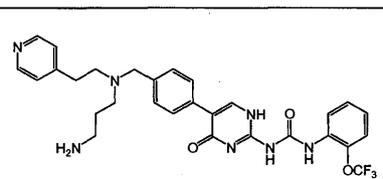
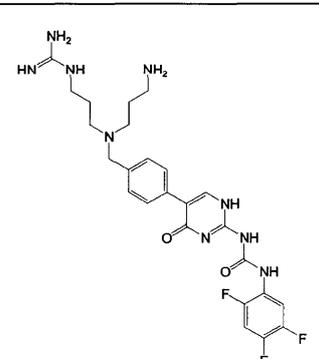
332		519.10
334		390.10
336		541.00
337		538.00

023350

338		568.00
339		544.00
340		574.00

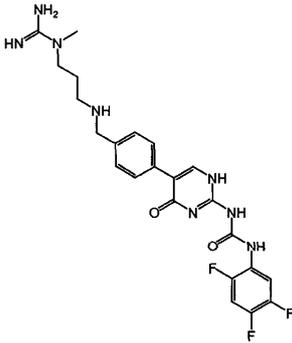
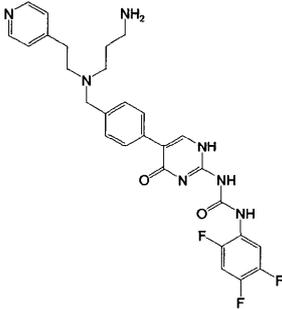
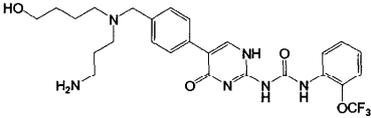
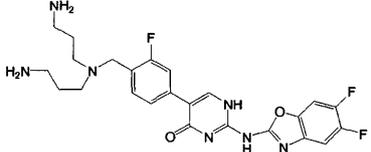
023350

341	 <chem>CCCCNc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	462.00
342	 <chem>CCCCNc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3ccccc3OC(F)(F)F</chem>	492.00
343	 <chem>CCN(CC)CNc1ccc(F)cc1c2nc(=O)n(c2)NC(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	519.20
344	 <chem>CC1CC1N(CCN)Cc2ccc(cc2)c3nc(=O)n(c3)NC(=O)Nc4cc(F)c(F)c(F)c4</chem>	501.00

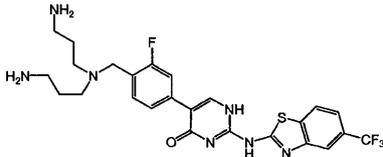
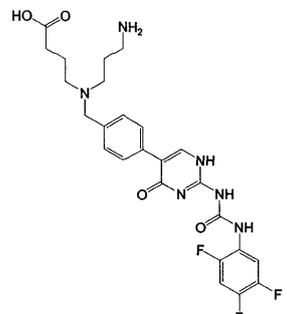
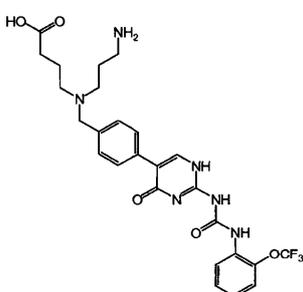
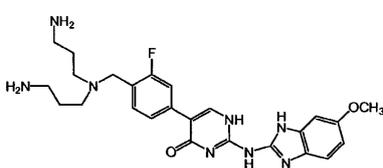
345		571.00
346		533.00
347		582.00
348		546.00

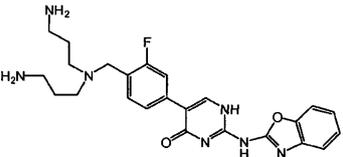
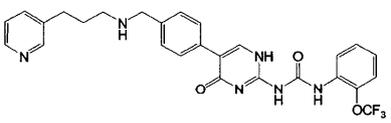
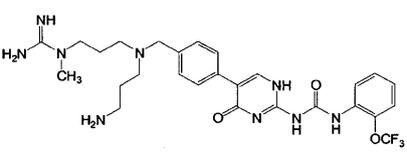
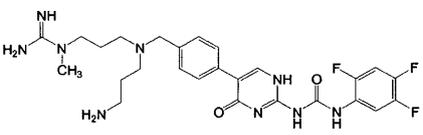
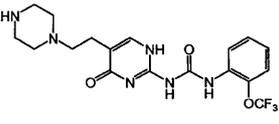
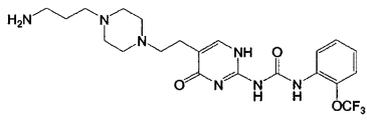
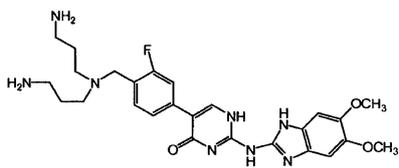


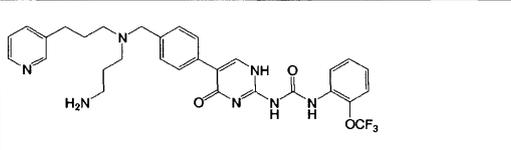
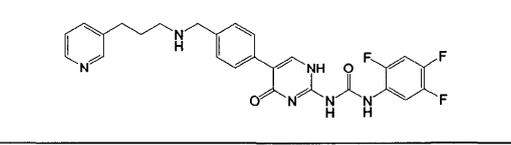
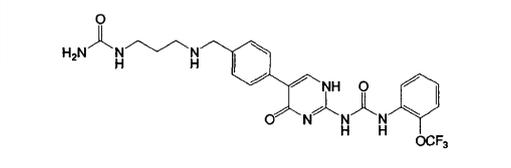
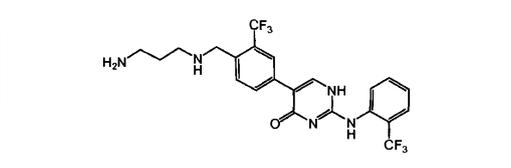
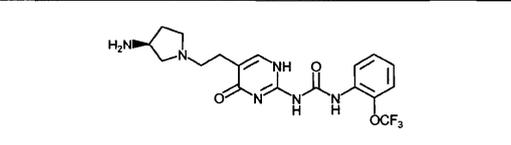
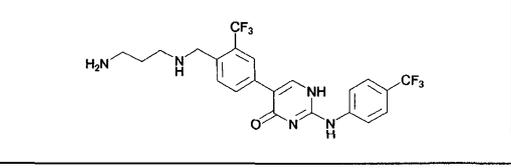
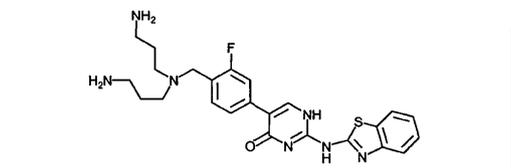
023350

353		503.00
354		552.00
355		549.00
356		502.20

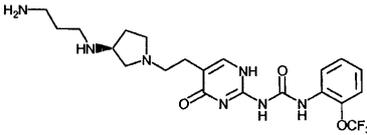
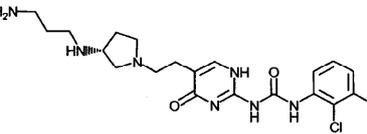
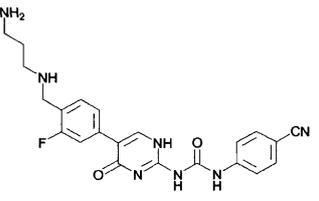
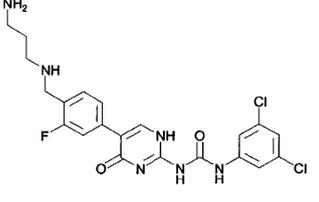
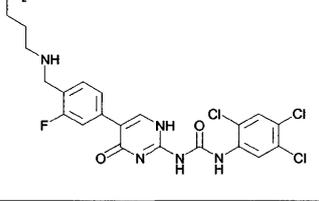
023350

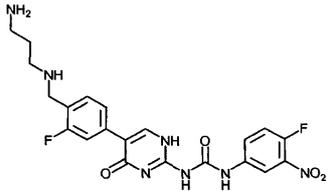
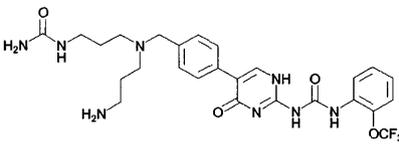
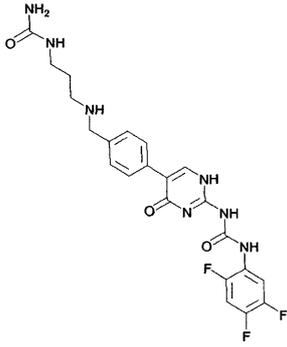
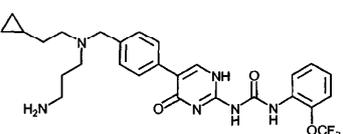
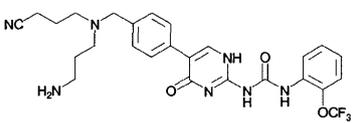
357		550.10
358		533.00
359		563.00
361		495.20

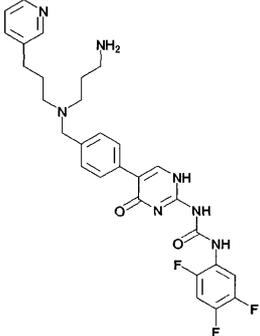
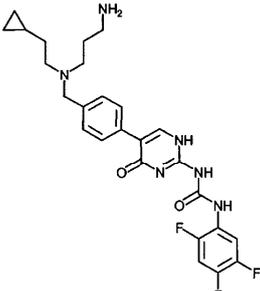
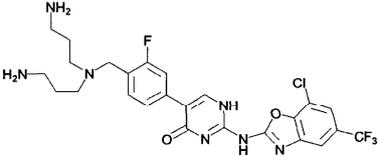
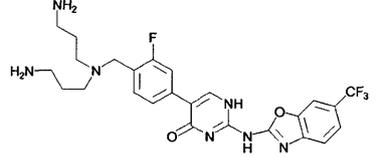
363		466.10
364		539.00
365		590.00
366		560.00
368		427.10
369		484.10
370		525.30

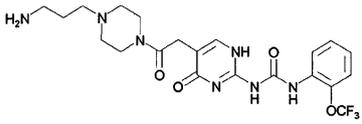
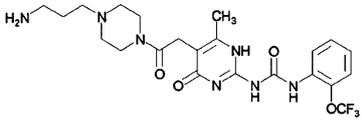
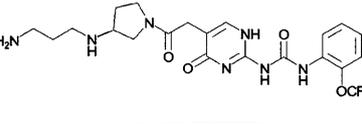
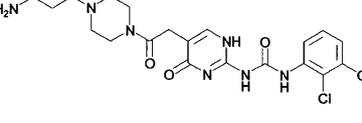
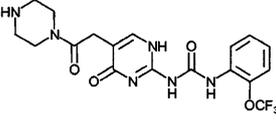
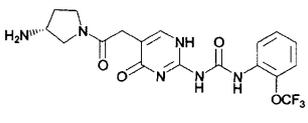
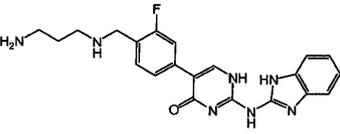
372		596.00
373		509.00
374		520.00
376		486.10
381		427.10
382		486.10
383		482.20

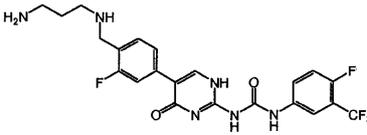
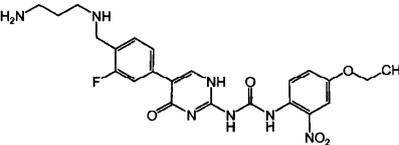
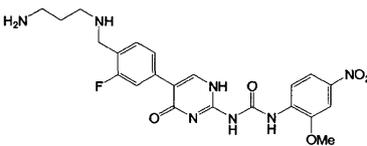
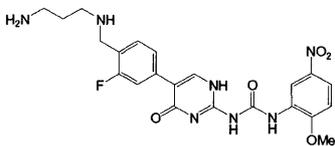
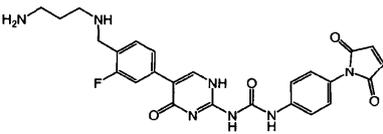
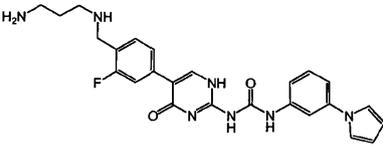
023350

384		484.10
385		468.10
386		436.00
387		480.00
388		514.50

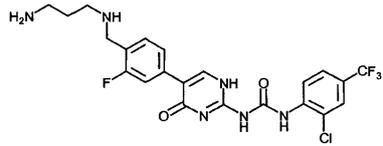
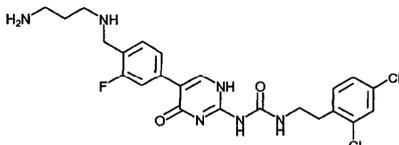
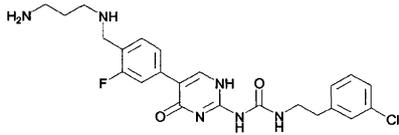
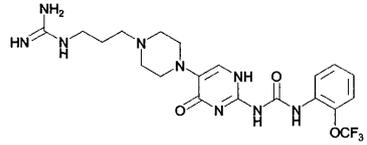
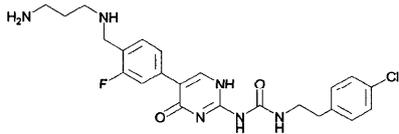
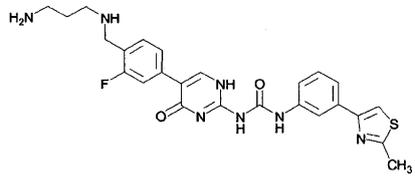
389		474.00
394		577.00
395		490.00
397		545.00
398		544.00

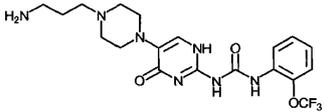
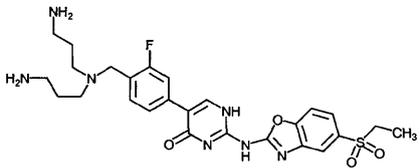
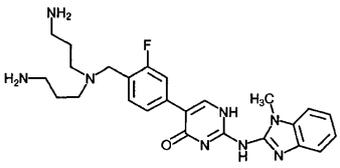
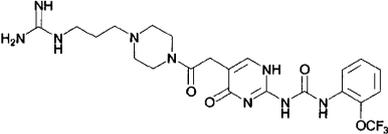
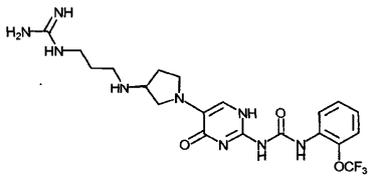
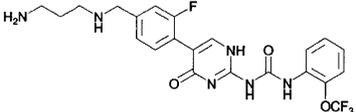
399		566.00
401		515.00
403		568.10
404		534.10

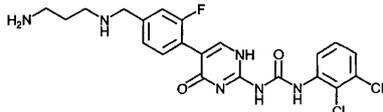
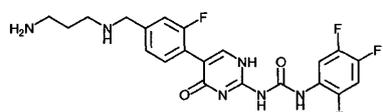
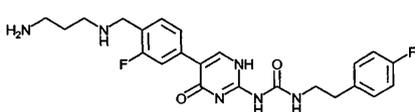
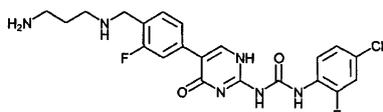
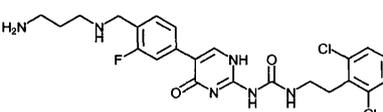
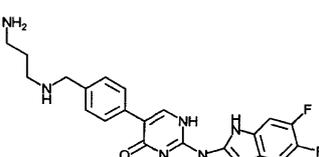
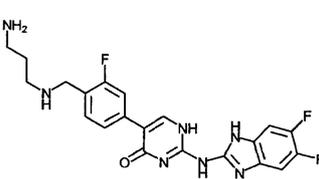
405		498.20
406		512.10
407		498.10
408		482.00
409		441.00
410		441.00
412		408.10

413		497.00
414		500.00
415		486.00
416		486.00
417		506.00
418		476.00

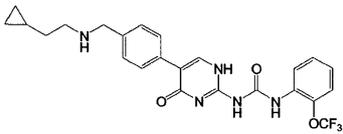
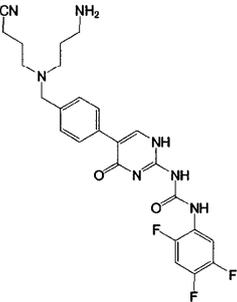
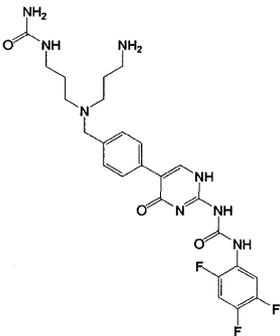
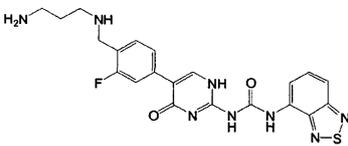
023350

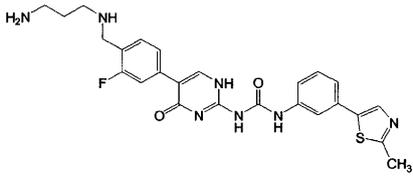
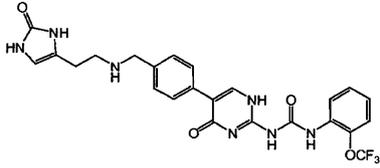
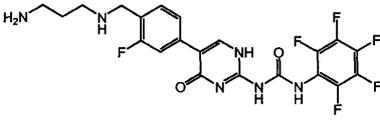
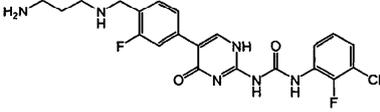
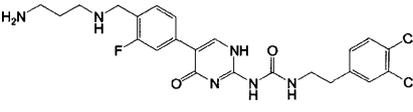
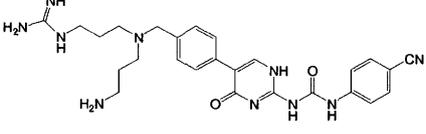
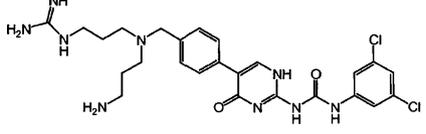
419		513.00
420		507.00
421		473.00
422		498.10
423		473.00
424		508.00

425		456.00
427		558.20
428		479.20
429		540.20
431		498.10
432		495.10

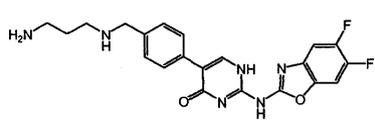
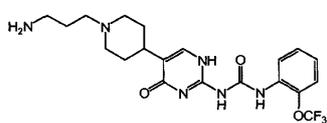
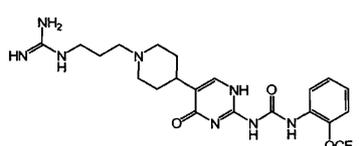
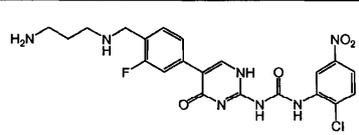
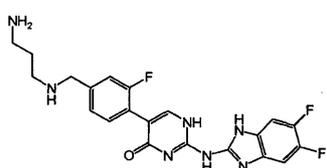
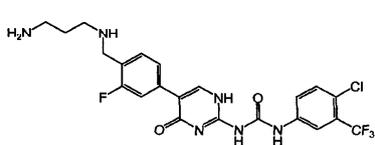
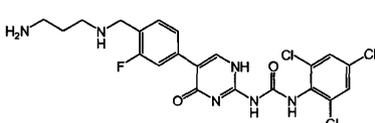
433		479.10
434		465.00
435		457.00
436		463.00
437		507.00
438		426.10
439		444.10

023350

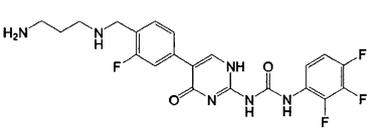
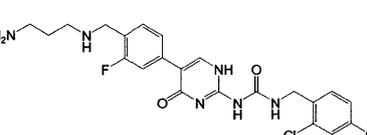
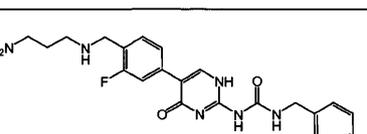
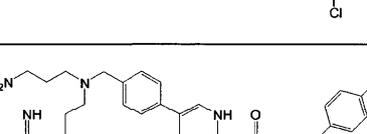
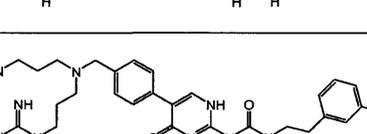
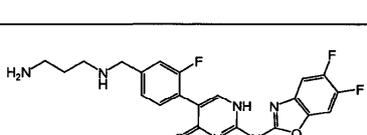
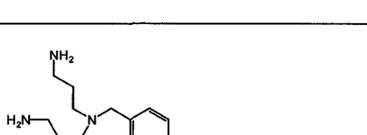
441		488.00
443		514.00
444		547.00
445		469.10

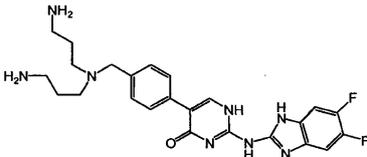
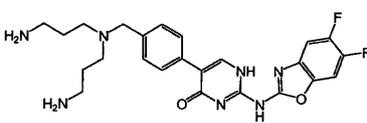
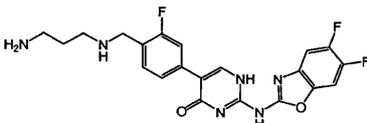
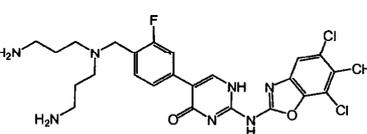
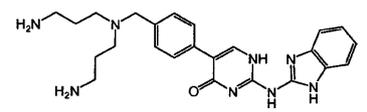
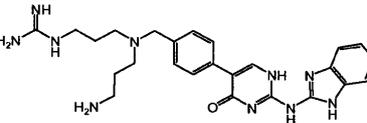
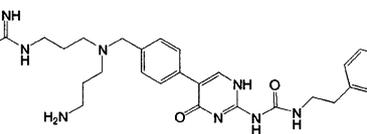
446		508.10
448		530.00
449		501.00
450		463.00
451		507.00
452		517.00
453		560.00

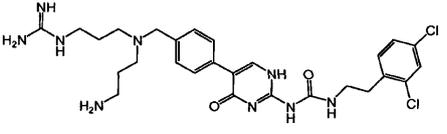
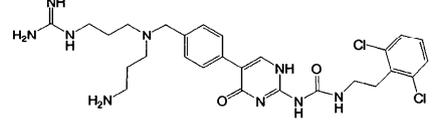
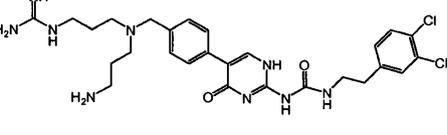
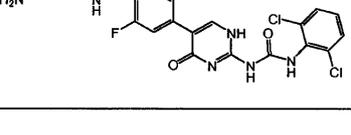
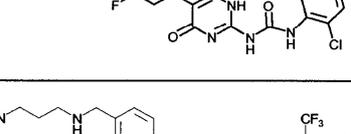
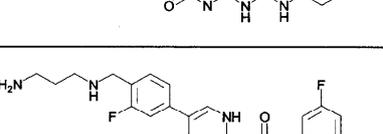
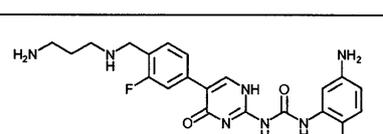
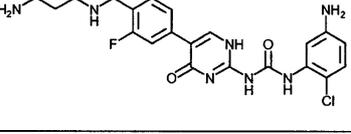
023350

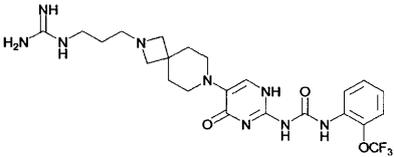
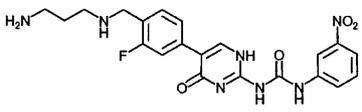
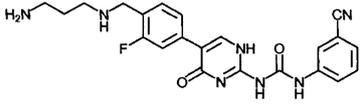
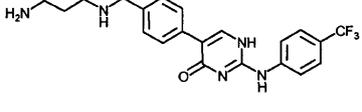
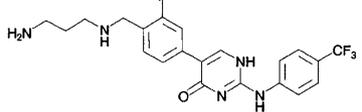
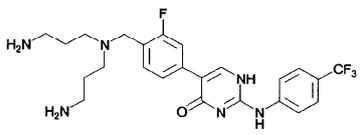
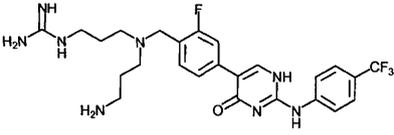
454		427.00
455		455.10
456		497.20
457		490.10
458		444.00
459		513.00
461		513.00

023350

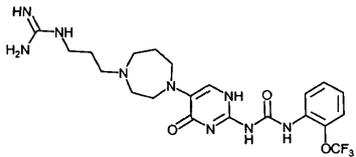
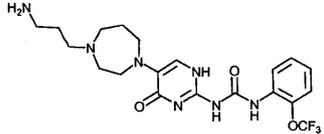
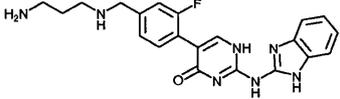
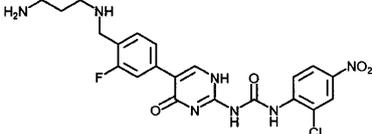
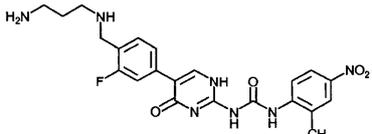
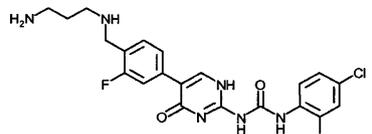
462		465.00
463		493.00
464		493.00
465		538.00
466		554.00
467		445.10
468		483.20

469		483.20
470		484.10
471		445.00
472		548.10
473		447.20
474		489.30
475		544.00

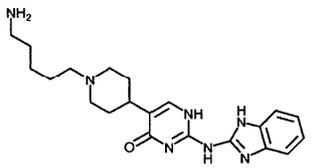
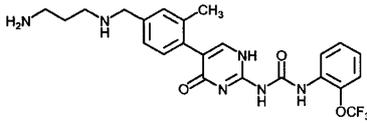
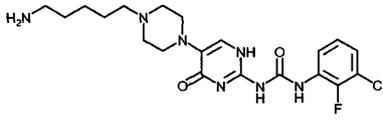
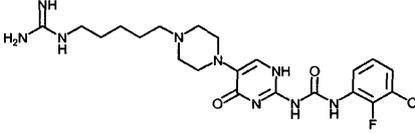
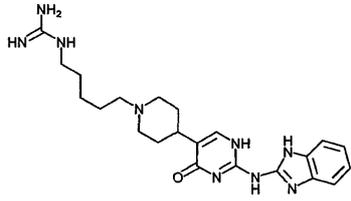
476		588.00
477		588.00
478		588.00
479		479.00
480		479.00
481		493.10
482		497.00
483		459.90

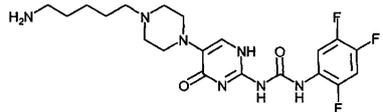
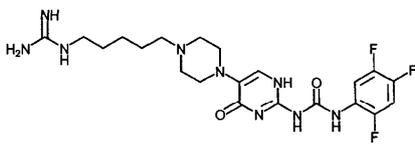
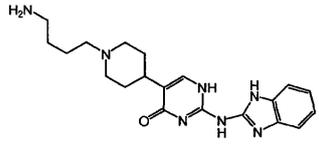
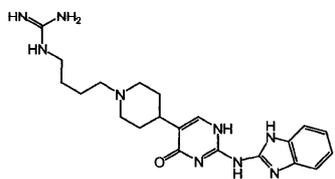
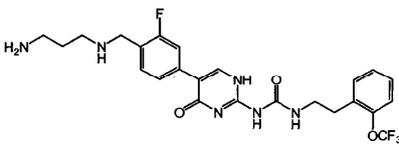
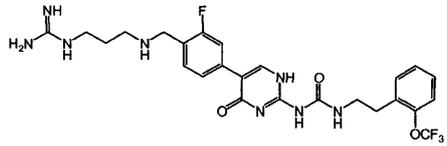
484		538.20
485		456.00
486		436.20
487		418.10
488		436.00
489		493.10
490		535.20

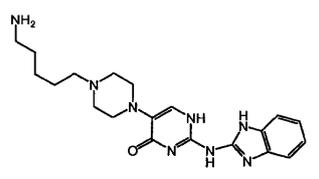
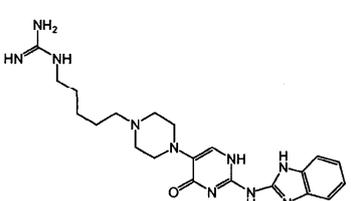
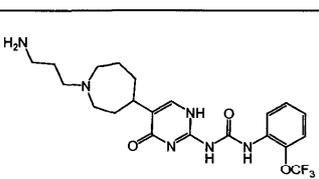
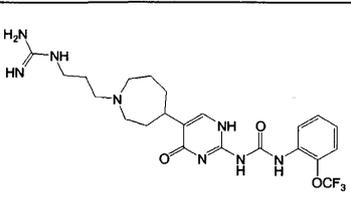
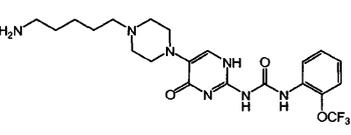
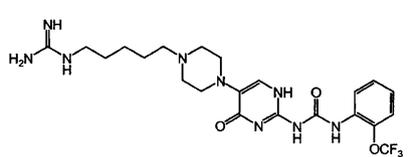
023350

491		512.10
492		470.10
493		408.00
494		490.00
495		470.00
496		479.00

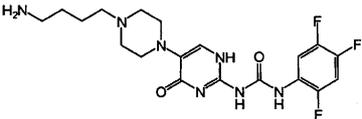
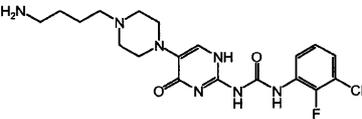
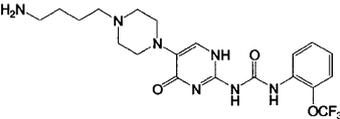
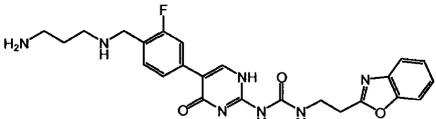
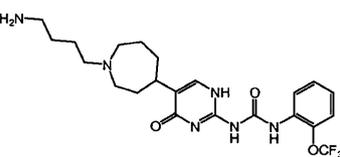
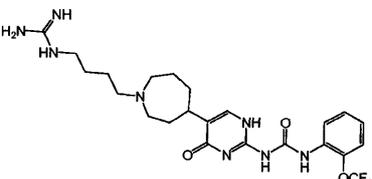
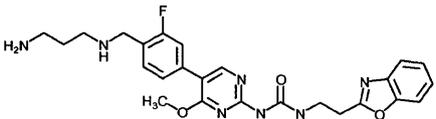
023350

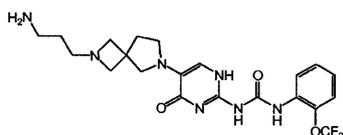
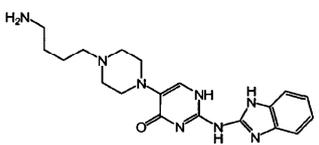
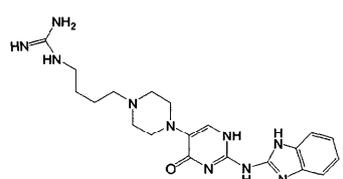
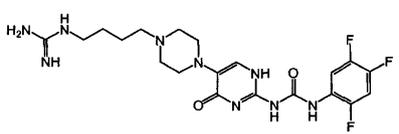
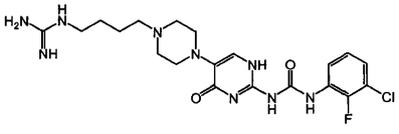
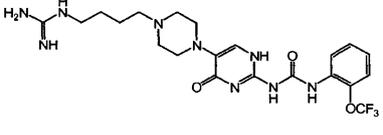
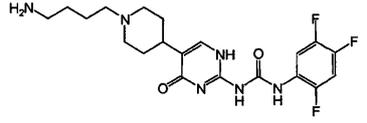
497		513.00
499		396.00
500		491.10
501		552.00
502		494.00
503		438.10

504		454.00
505		496.00
509		381.90
510		423.80
512		523.10
513		565.10

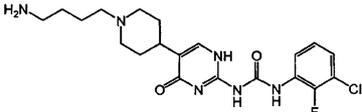
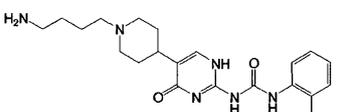
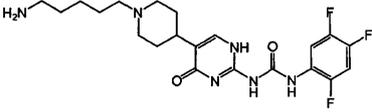
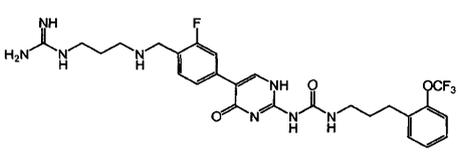
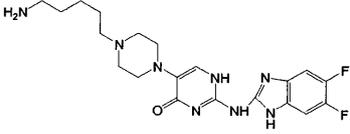
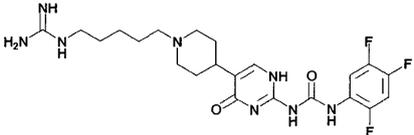
514		397.10
515		439.20
516		469.10
517		511.10
518		484.00
519		526.00

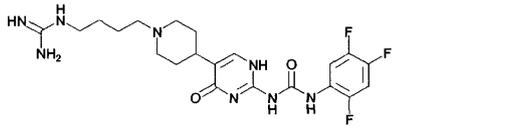
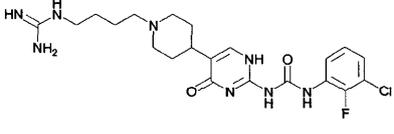
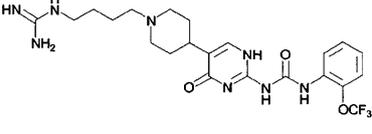
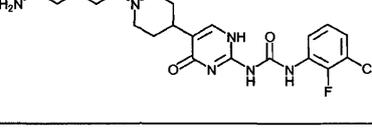
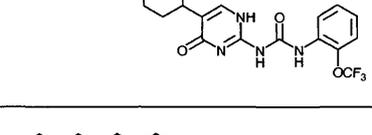
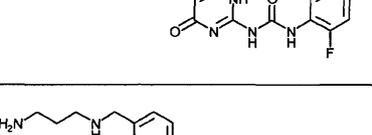
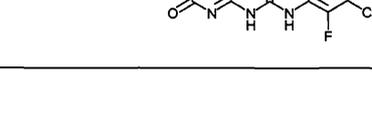
023350

520		440.00
521		436.00
522		469.00
523		480.10
524		483.10
525		525.10
526		494.10

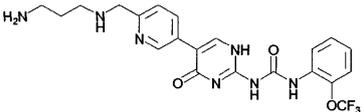
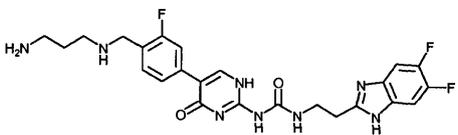
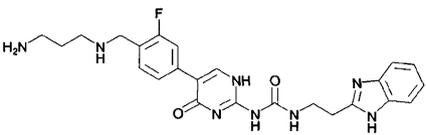
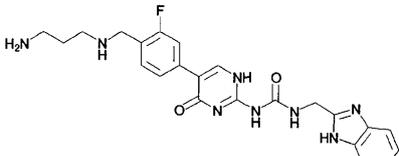
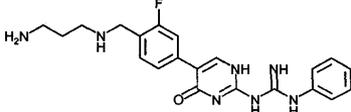
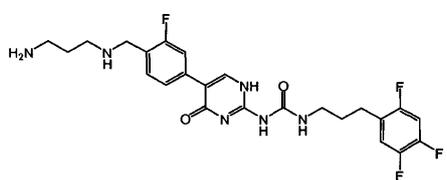
527		482.00
530		382.80
531		425.20
532		442.00
533		480.00
534		512.00
535		440.00

023350

536		438.00
537		469.00
538		454.00
539		537.10
540		579.10
541		433.10
545		495.00

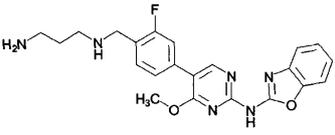
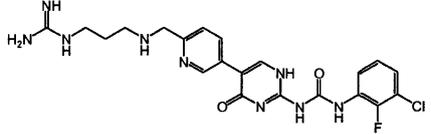
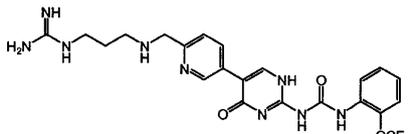
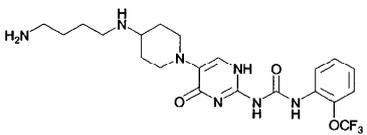
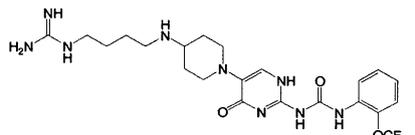
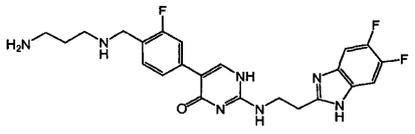
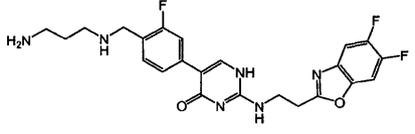
546		481.00
547		480.00
548		511.00
549		452.00
550		483.00
551		449.00
552		447.00

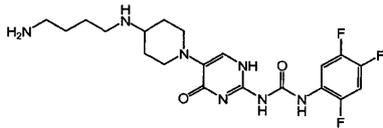
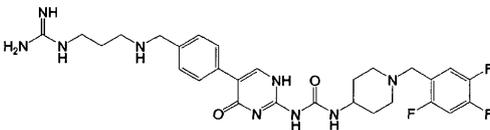
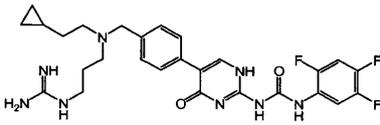
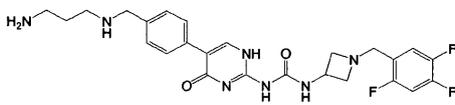
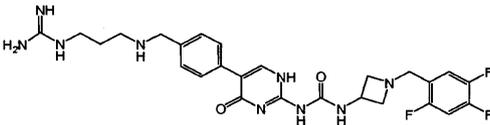
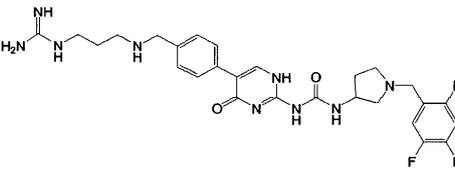
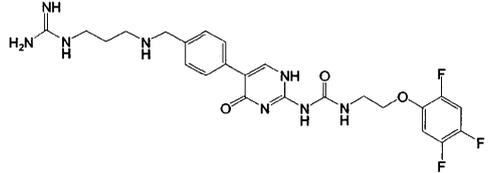
023350

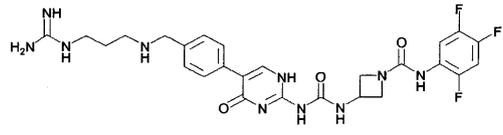
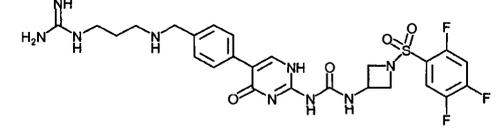
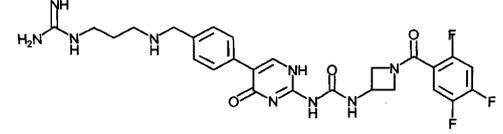
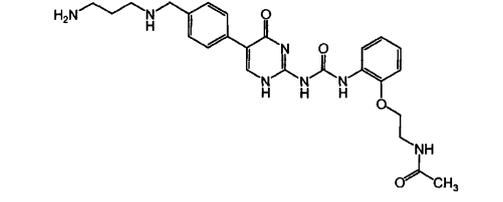
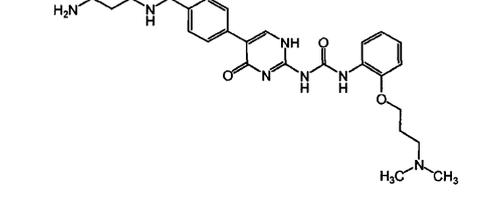
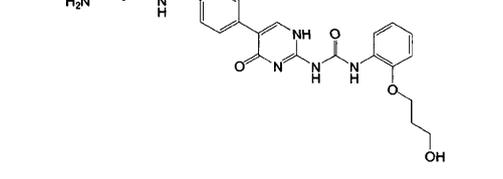
553		478.00
554		515.10
555		479.00
556		465.00
573		410.00
574		507.10



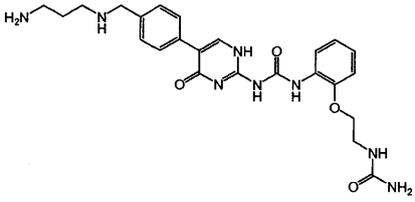
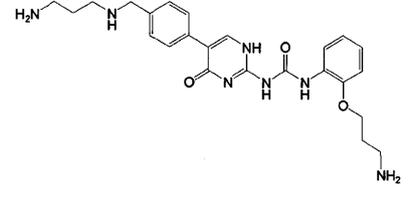
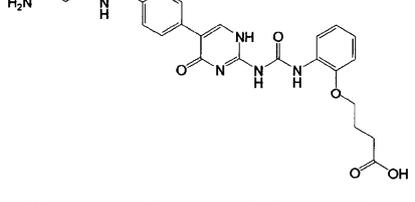
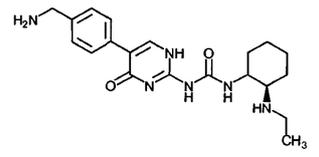
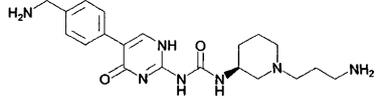
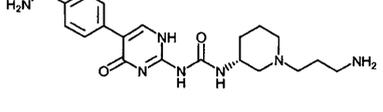
023350

589	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=C(C=C3)O1=CC=CC=C1OCCNCCN</chem>	423.00
593	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)FNC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	489.10
594	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	520.10
599	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	484.10
605	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	526.10
607	 <chem>Fc1cc(F)ccc1NC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	472.20
608	 <chem>Fc1cc(F)ccc1NC(=O)NC2=NC(=O)N=C(N2)C3=CC=C(C=C3)NCCNCCN</chem>	473.00

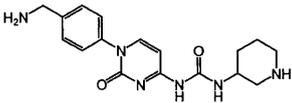
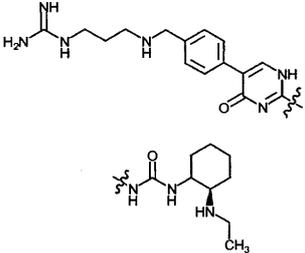
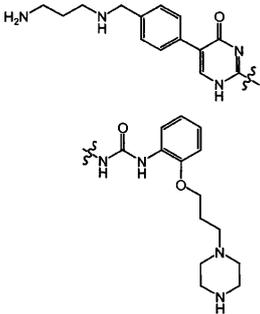
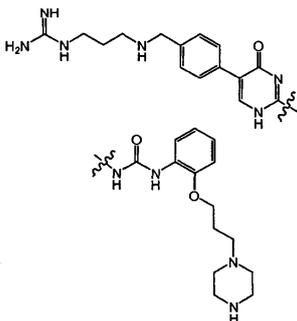
619		454.10
652		586.10
680		557.10
710		516.10
712		558.20
735		572.30
739		533.20

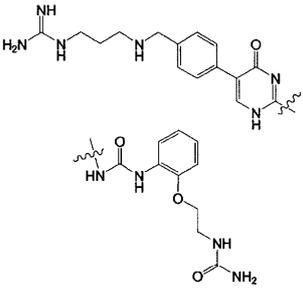
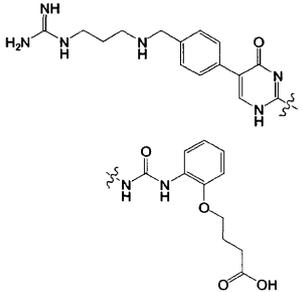
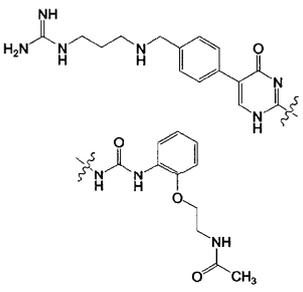
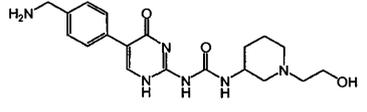
747		587.10
779		608.10
780		572.20
1283		494.00
1291		494.00
1294		467.00

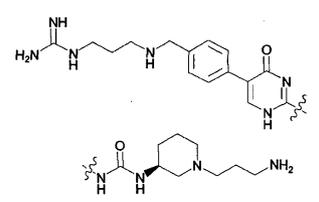
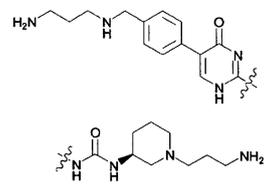
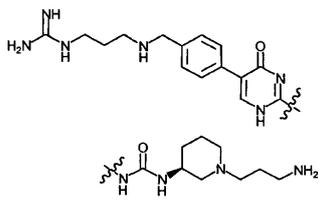
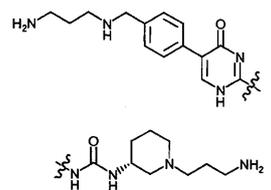
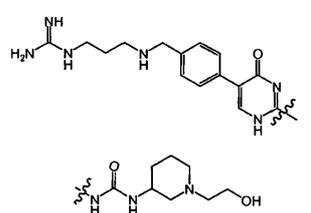
023350

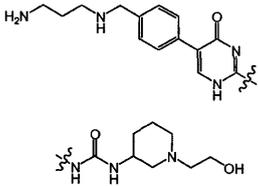
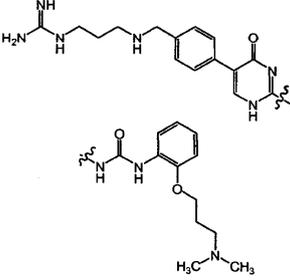
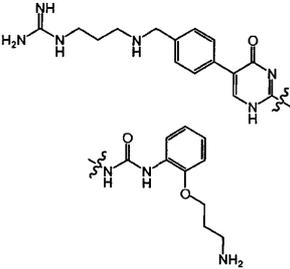
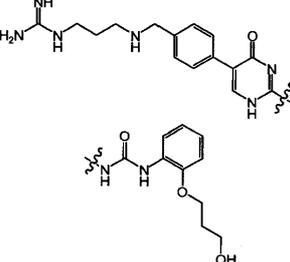
1295		495.00
1296		466.00
1297		495.00
1302		385.10
1303		400.10
1304		400.10

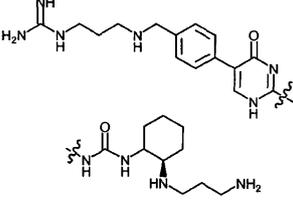
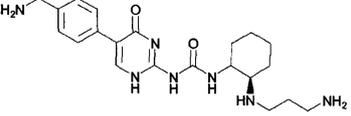
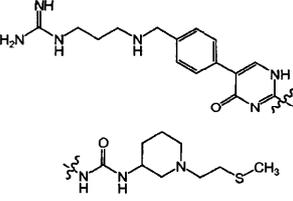
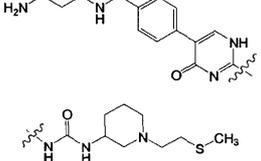
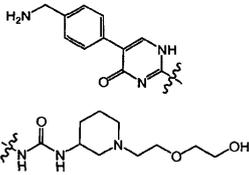
023350

1305		342.90
1308		484.80
1311		533.0 [M-H] <sup>-</sup>
1312		577

1313		537
1314		537
1315		536
1317		386.9

1318		500.6
1319		457.1
1320		499.4
1321		457.1
1322		486.8

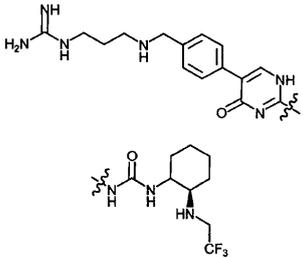
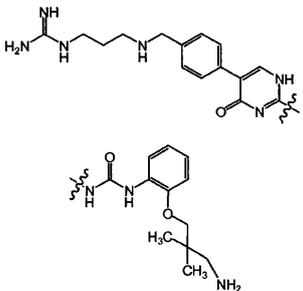
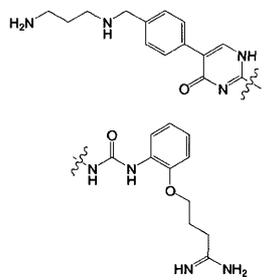
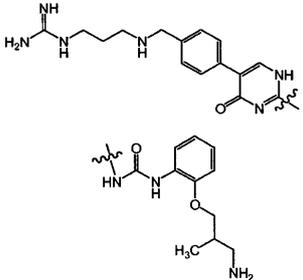
1323		444.5
1331		536
1332		508
1333		509

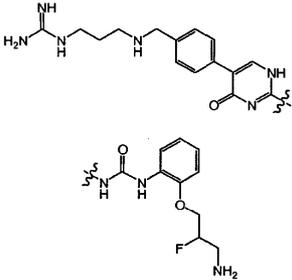
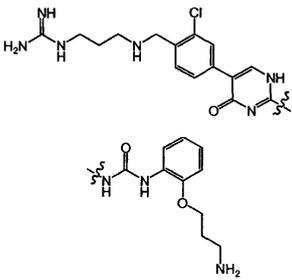
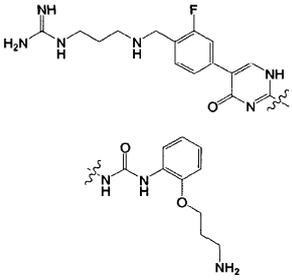
1337		512.8
1338		413.8
1339		516.3
1340		473.8
1341		431.9

023350

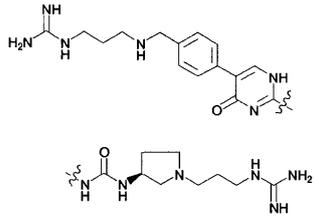
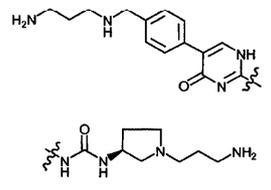
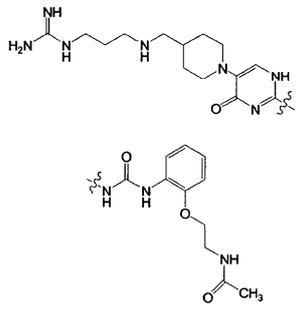
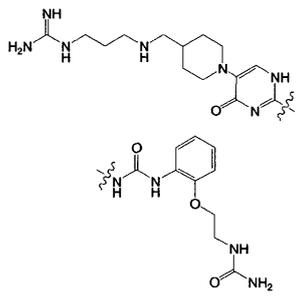
1345	 <chem>CC1(C)C=C(NC(=O)NCCN2CCN(C2)CNC(=O)N)CC1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	526.3
1346	 <chem>CC1(C)C=C(NC(=O)NCCN2CCN(C2)CNC(=O)N)CC1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	625.3
1347	 <chem>CC1(C)C=C(NC(=O)NCCN2CCN(C2)CNC(=O)N)CC1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	484.0
1348	 <chem>CC1(C)C=C(NC(=O)NCCN2CCN(C2)CNC(=O)N)CC1C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	541.1

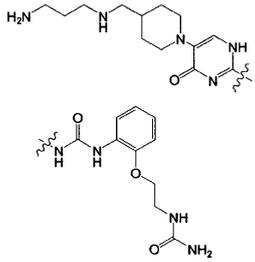
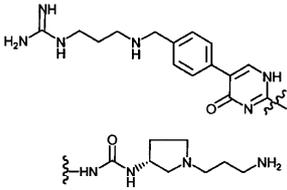
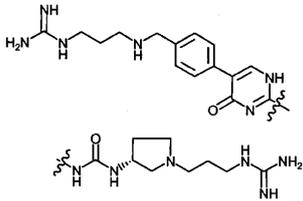
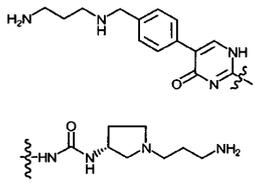
1353	 <chem>CC(C)CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CNCCNC(=O)Nc2c[nH]c3c2C(F)(F)F</chem>	529.7
1354	 <chem>CC(C)CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CNCCN</chem>	489.4
1355	 <chem>CC(C)CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CNCCN</chem>	386.1
1356	 <chem>CC(C)CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CNCCNC(=O)Nc2c[nH]c3c2C(F)(F)F</chem>	485.5
1357	 <chem>CC(C)CNC(=O)Nc1ccc(cc1)CNCCNC(=O)Nc2c[nH]c3c2C(F)(F)F</chem>	439.0

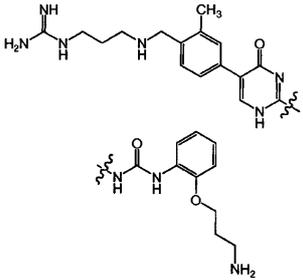
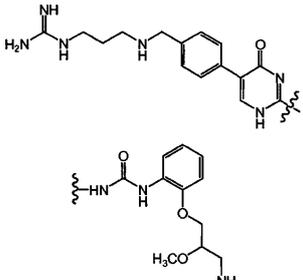
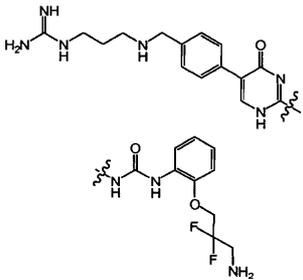
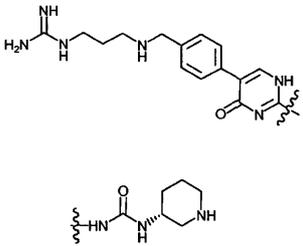
1358	 <p>Chemical structures for entry 1358. The top structure is a 4-(4-(aminomethyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropyl chain. The bottom structure is a cyclohexane ring with a trifluoromethyl group and a carbonyl group linked to a benzamide moiety.</p>	538.1
1362	 <p>Chemical structures for entry 1362. The top structure is a 4-(4-(aminomethyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropyl chain. The bottom structure is a benzamide moiety with a 2-amino-2-methylpropyl group attached to the benzene ring.</p>	536
1363	 <p>Chemical structures for entry 1363. The top structure is a 4-(4-(aminomethyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropyl chain. The bottom structure is a benzamide moiety with a 3-aminopropyl group attached to the benzene ring.</p>	493
1364	 <p>Chemical structures for entry 1364. The top structure is a 4-(4-(aminomethyl)phenyl)pyrimidin-2(1H)-one derivative with a 3-aminopropyl chain. The bottom structure is a benzamide moiety with a 2-amino-2-methylpropyl group attached to the benzene ring.</p>	520 [M-H] <sup>-</sup>

1375	 <p>The image shows two chemical structures. The top structure is a hydrazide derivative of a benzimidazole, specifically N-(4-(benzimidazol-2-yl)phenyl)propane-1,2-diamine. The bottom structure is a benzamide derivative, N-(2-(2-aminoethoxy)phenyl)acetamide.</p>	526
1376	 <p>The image shows two chemical structures. The top structure is a hydrazide derivative of a chloro-substituted benzimidazole, specifically N-(4-(2-chlorophenyl)phenyl)propane-1,2-diamine. The bottom structure is a benzamide derivative, N-(2-(3-aminoethoxy)phenyl)acetamide.</p>	542
1377	 <p>The image shows two chemical structures. The top structure is a hydrazide derivative of a fluoro-substituted benzimidazole, specifically N-(4-(2-fluorophenyl)phenyl)propane-1,2-diamine. The bottom structure is a benzamide derivative, N-(2-(3-aminoethoxy)phenyl)acetamide.</p>	526

1378	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem> <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem>	535
1382	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem> <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem>	485.0
1383	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem> <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem>	442.8
1384	 <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem> <chem>NCCCNc1ccc(cc1-c2nc3c(nc2=O)nc3)NCCCN</chem>	484.8

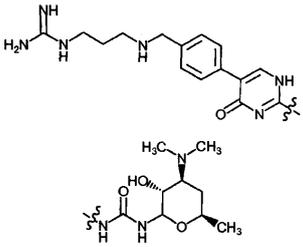
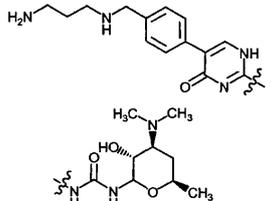
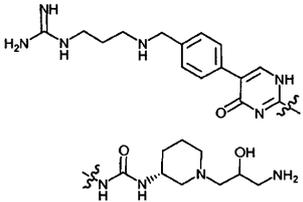
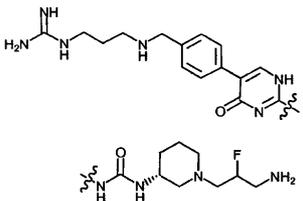
1385		526.8
1386		443.0
1387		543.3
1388		544.3

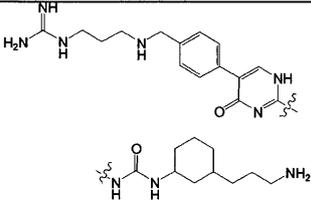
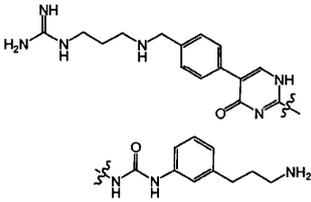
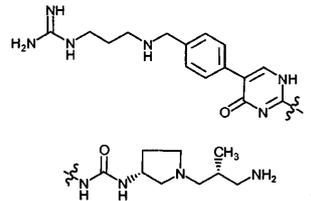
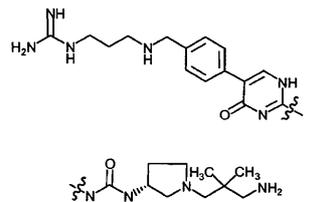
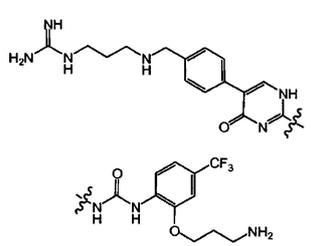
1389		502.4
1394		485.6
1395		527.8
1396		443.2

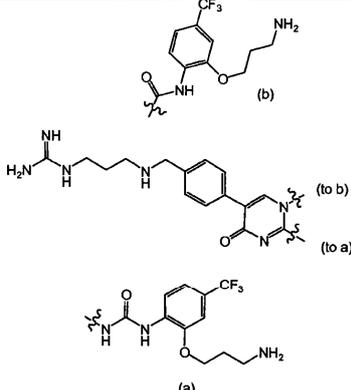
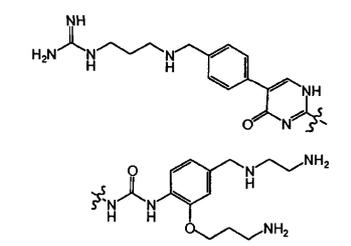
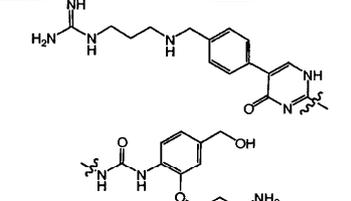
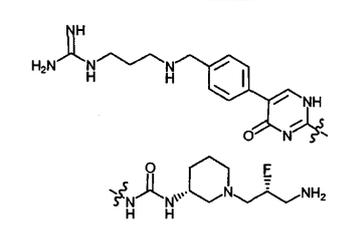
1401		522
1402		538
1403		544
1407		442.4

1409	 <chem>COc1nc2c(nc(=O)n2)cc(CNCCCN)cc1</chem> <chem>NC(=O)NCCCNC1=CC=CC=C1</chem>	538
1419	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)N3CCCN3</chem> <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCCN1</chem>	428.8
1420	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)N3CCCN3</chem> <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCCN1N</chem>	470.2
1424	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)N3CCCN3</chem> <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCN(CC1)CCN</chem>	513.0
1425	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC(=O)N(C2)N3CCCN3</chem> <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCN(CC1)CCN</chem>	498.8

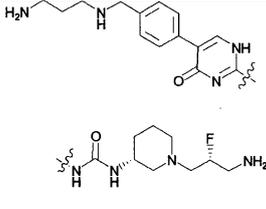
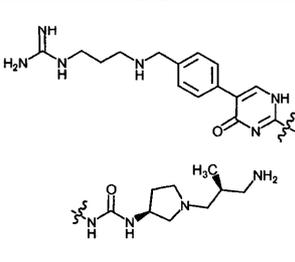
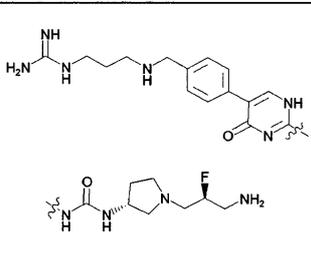
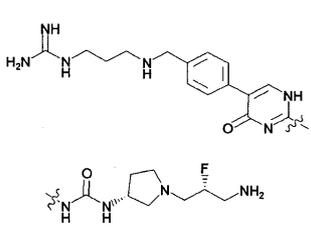
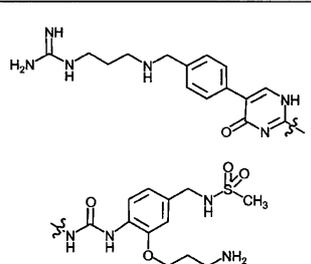
023350

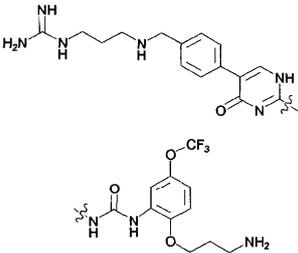
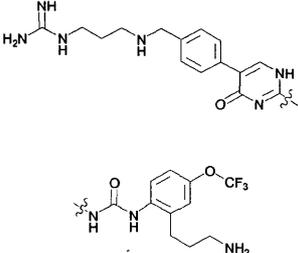
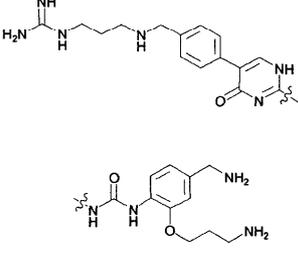
1429		516.1
1430		474.6
1445		516.0
1454		517.1
3000b		498.00

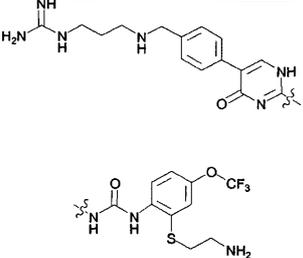
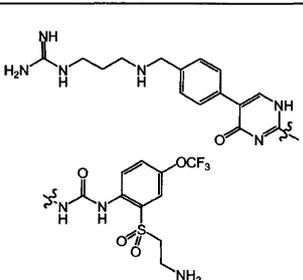
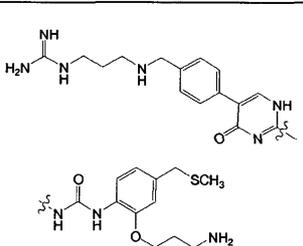
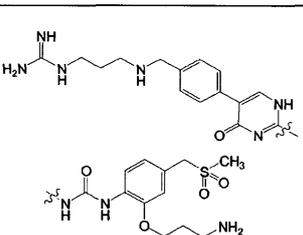
3000b		498.00
3001b		492.30
3002b		498.80
3003b		513.60
3004b		576.30

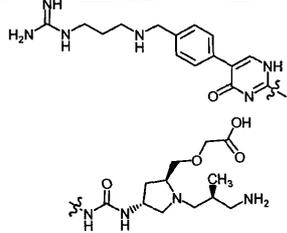
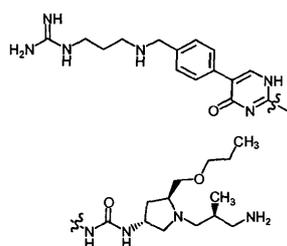
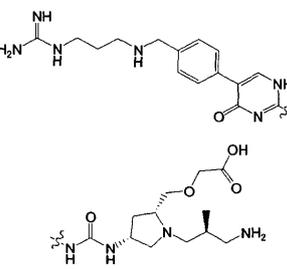
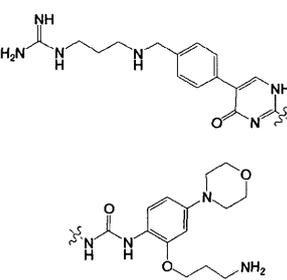
3005b		418.30 [M+2H] <sup>+</sup> /2
3006b		480.90
3007b		538.30
3008b		517.80

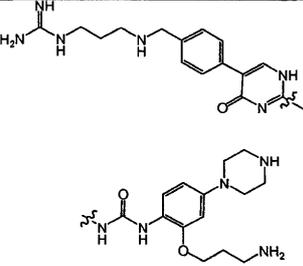
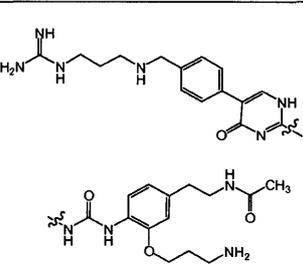
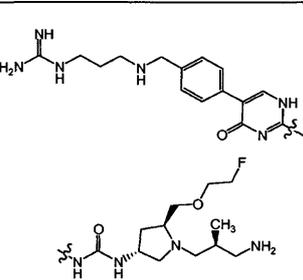
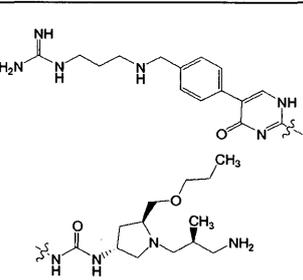
023350

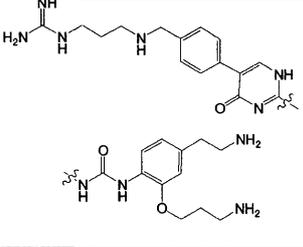
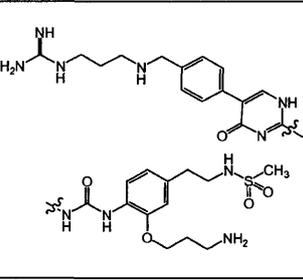
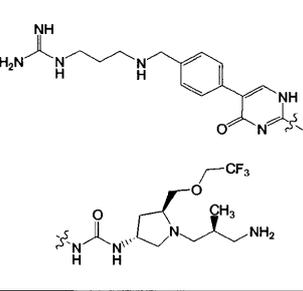
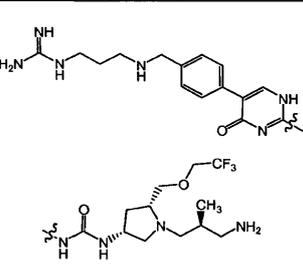
3009b		474.80
3010b		
3011b		
3012b		
3013b		615.6

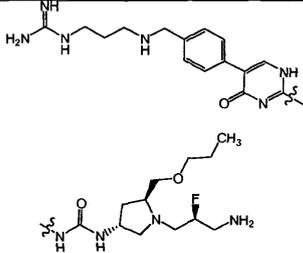
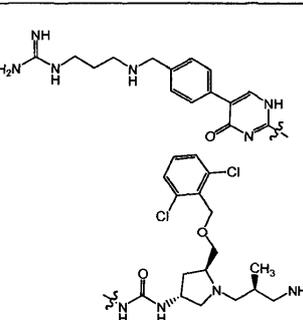
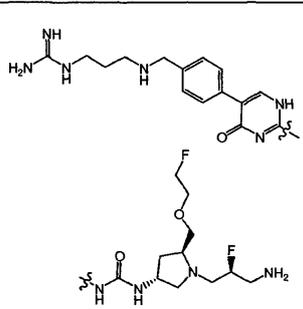
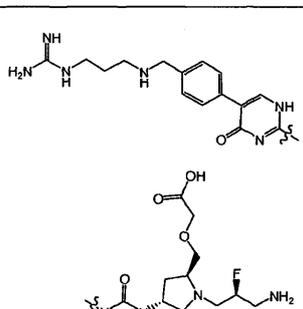
3014b		592.3
3015b		576.3
3016b		537.1

3017b		
3018b		626.0
3019b		568.0
3020b		600.6

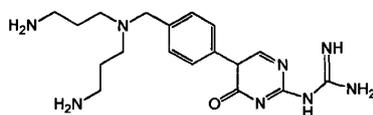
3021b		
3022b		
3023b		
3024b		593.2

3025b		592.4
3026b		593.0
3027b		
3028b		

3029b		551.2
3030b		629.3
3031b		
3032b		

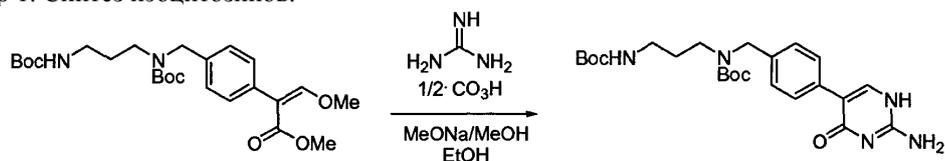
3033b		
3034b		
3035b		
3036b		

В других вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению не охватывают соединение, имеющее структуру



Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием методик химического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

Пример 1. Синтез изоцитозинон.

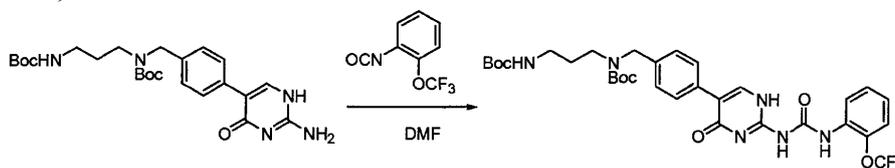


трет-Бутиловый эфир [4-(2-амино-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-ил)бензил]-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)карбаминовой кислоты.

К раствору акрилата (1,43 г, 3,00 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли соответственно карбонат гуанидина (278 мг, 3,30 ммоль) и метилат натрия в метаноле (0,5 М, 6,6 мл, 3,3 ммоль). Смесь нагревали до

90°C и оставляли для перемешивания в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, после чего образованное твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией, используя систему градиента растворителей 0-20% 2н. NH<sub>3</sub> в MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая желаемый продукт в форме твердого вещества белого цвета (1,95 ммоль, 65%).

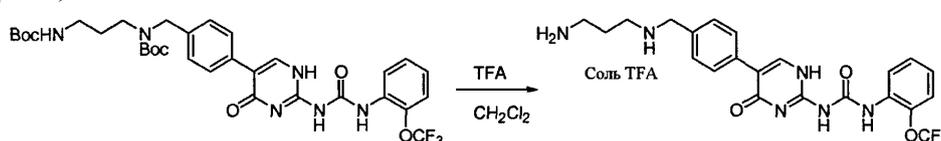
[M+23]=496,2.



трет-Бутиловый эфир {3-[трет-бутоксикарбонил-(4-{4-оксо-2-[3-(2-трифторметоксифенил)уреидо]-1,4-дигидропиримидин-5-ил}бензил)амино]пропил} карбаминовой кислоты.

К раствору производного изоцитозина (0,913 г, 1,93 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли 2-(трифторметокси)фенил изоцианат (0,30 мл, 2,2 ммоль) и реакцию оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Сырой продукт очищали, используя флэш-хроматографию с системой градиента растворителя 0-20% 2н. NH<sub>3</sub> в MeOH<sub>2</sub>:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, выделяя желаемый продукт в форме твердого вещества белого цвета (1,60 ммоль, 83%).

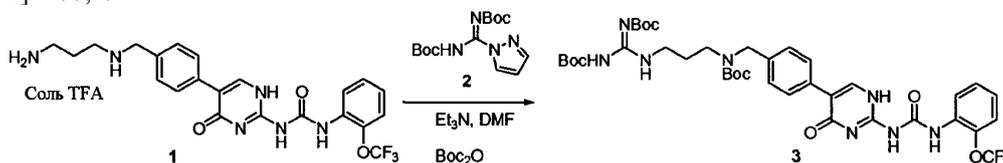
[M+1]=577,1.



1-(5-{4-[(3-Аминопропиламино)метил]фенил}-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)-3-(2-трифторметоксифенил)карбамид.

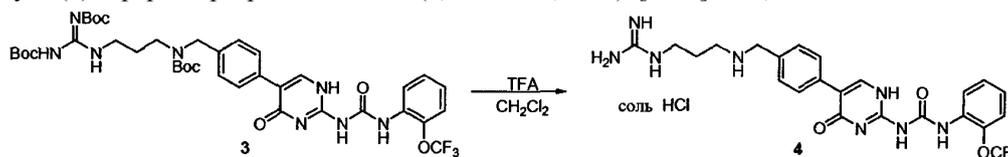
Производное карбамида (1,07 г, 1,58 ммоль) суспендировали в дихлорметане (50 мл) и к этой суспензии добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). Реакцию оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Летучие компоненты выпаривали и выделенный продукт представлял собой прозрачное масло (1,32 г × соль TFA).

[M+1]=477,1.



Производное гуанидина.

К раствору свободного амина (1) (0,661 г, 0,811 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли триэтиламин (0,901 мл, 6,45 ммоль) и N,N'-бис-(бензилоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбоксамидин (2) соответственно и реакцию оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи. К смеси добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (0,201 г, 0,921 ммоль), воду (5 мл) и тетрагидрофуран (5 мл) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл) и органический слой высушивали (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали, используя флэш-хроматографию с системой градиента растворителя 0-7% 2н. NH<sub>3</sub> в MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, выделяя желаемый продукт (3) в форме прозрачного масла (0,35 ммоль, 43%). [M+1]=719,3.



Заключительный аналог.

Аналог гуанидина (3) (0,291 г, 0,351 ммоль) разбавляли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), к этой смеси добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл), и реакцию оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение одного часа. Летучие компоненты выпаривали, сырой продукт растворяли в воде (10 мл) и 1,0н. HCl (5 мл), затем концентрировали. Остаток повторно растворяли в воде (10 мл), фильтровали, затем замораживали и лиофилизировали, выделяя желаемый продукт в форме соли HCl (4) (0,184 г).

[M+1]=519,1;

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O): δ 7,80-7,77 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,40-7,13 (м, 4H), 7,09 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,18-3,14 (м, 2H), 3,03-3,01 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H).

Пример 2. Противомикробная активность.

Соединения согласно настоящему изобретению были проверены на противомикробную активность. Эти данные представлены в табл. 2. Соединения проверяли против *Escherichia coli*, штамм ATCC25922, используя стандартный тест микроразведения, чтобы определить минимальные ингибирующие концентрации (МИС). Данные представлены таким образом, что "+" указывает, что соединение имеет значение МИС 16 мкг/мл или меньше и "-" указывает, что соединение имеет значение МИС больше чем 16 мкг/мл. "N/A" означает, что данные недоступны. Специалисту понятно, что соединения могут быть оценены против других бактериальных организмов и что представление данных для активности против *Escherichia coli* является иллюстративным и никоим образом не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть испытаны против широкого диапазона других микроорганизмов в зависимости от желаемой степени активности. Кроме того, представление "+", "-" и "N/A" и выбор значения отсечения 16 мкг/мл также являются иллюстративными и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Например, "-" не предназначен для указания того, что соединение обязательно не имеет активности или полезности, а скорее что его значение МИС против обозначенного микроорганизма больше чем 16 мкг/мл.

Таблица 2

Номер соединения	<i>E. coli</i> ATCC25922 MIC
100	-
101	-
102	-
103	-
104	-
105	-
106	+
107	-
108	-
109	+
110	+
111	-
112	-
113	-
114	-
115	-
116	-
117	-
118	-
119	-
120	-
121	-
122	-
123	-
124	-
125	-
126	-
127	-
128	-
129	-
130	-
131	-
132	-
133	-
134	-
135	-
136	-
137	-
138	-
139	-
140	-
141	-
143	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
144	-
145	-
146	-
147	-
148	-
149	-
150	-
151	-
152	-
153	-
155	-
156	-
157	-
158	-
159	-
160	-
161	-
162	-
163	+
164	-
165	-
166	-
167	-
168	+
170	-
171	-
172	+
173	-
174	-
175	-
176	+
177	-
178	-
185	+
186	-
187	-
188	-
189	-
190	+
191	+
199	+
202	+
205	-
207	-
208	+
209	+

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
210	+
211	-
212	+
213	-
214	-
215	+
222	+
223	-
238	-
239	-
242	+
243	+
244	-
246	+
247	-
248	-
249	+
251	+
252	+
255	-
256	+
257	-
259	+
260	-
265	-
266	+
267	-
268	-
269	+
270	-
271	-
273	-
274	-
275	-
276	-
277	-
278	+
281	-
282	-
283	-
284	-
285	-
286	-
287	-
290	-
291	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
294	+
295	-
297	+
299	-
300	-
301	-
302	-
303	+
304	+
305	-
307	+
308	+
311	-
312	+
313	-
314	-
315	-
316	-
317	-
319	-
320	-
321	-
322	-
323	-
324	+
325	-
326	-
327	-
328	-
329	-
330	-
331	-
332	+
334	+
336	-
337	+
338	+
339	-
340	-
341	-
342	-
343	+
344	+
345	-
346	+
347	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
348	-
349	+
350	+
351	+
352	+
353	-
354	-
355	+
356	+
357	-
358	-
359	-
361	+
363	-
364	-
365	+
366	-
368	-
369	-
370	-
372	-
373	-
374	-
376	-
381	-
382	+
383	-
384	-
385	-
386	-
387	-
388	-
389	-
394	+
395	-
397	-
398	-
399	-
401	+
403	-
404	-
405	-
406	-
407	-
408	-
409	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
410	-
412	+
413	-
414	-
415	-
416	-
417	-
418	-
419	+
420	+
421	-
422	-
423	-
424	-
425	-
427	-
428	-
429	-
431	-
432	+
433	+
434	-
435	-
436	+
437	-
438	+
439	+
441	-
443	-
444	-
445	-
446	-
448	-
449	-
450	+
451	+
452	+
453	+
454	+
455	-
456	-
457	-
458	+
459	-
461	-
462	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
463	+
464	-
465	-
466	-
467	+
468	+
469	-
470	+
471	+
472	-
473	-
474	+
475	-
476	-
477	-
478	-
479	-
480	+
481	-
482	-
483	-
484	-
485	-
486	-
487	-
488	-
489	-
490	-
491	-
492	-
493	+
494	-
495	-
496	+
497	+
499	-
500	+
501	-
502	-
503	-
504	-
505	-
509	-
510	-
512	-
513	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
514	-
515	-
516	-
517	-
518	-
519	-
520	-
521	-
522	-
523	-
524	-
525	-
526	-
527	-
530	-
531	-
532	-
533	-
534	-
535	-
536	-
537	-
538	-
539	+
540	-
541	-
545	-
546	-
547	-
548	-
549	-
550	-
551	-
552	-
553	-
554	-
555	-
556	-
573	-
574	-
577	-
582	-
583	-
584	-
585	-
588	+

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
589	-
593	+
594	+
599	-
605	-
607	-
608	-
619	-
652	-
680	-
710	-
712	-
735	-
739	-
747	+
779	-
780	-
1283	-
1291	-
1294	-
1295	-
1296	-
1297	-
1302	-
1303	-
1304	-
1305	-
1308	-
1311	-
1312	-
1313	-
1314	-
1315	-
1317	-
1318	+
1319	-
1320	+
1321	+
1322	-
1323	-
1331	-
1332	+
1333	-
1337	+
1338	-
1339	-

Номер соединения	E. coli ATCC25922 MIC
1340	-
1341	-
1345	-
1346	-
1347	-
1348	-
1353	-
1354	-
1355	-
1356	+
1357	-
1358	-
1362	-
1363	-
1364	-
1375	+
1376	+
1377	+
1378	+
1382	+
1383	-
1384	+
1385	+
1386	+
1387	-
1388	-
1389	-
1394	+
1395	+
1396	+
1401	+
1402	+
1403	-
1407	+
1409	+
1419	+
1420	+
1424	+
1425	+
1429	-
1430	-
1445	+
1454	+
3000b	+
3001b	+

3002b	+
3003b	+
3004b	+
3005b	+
3006b	+
3007b	+
3008b	+
3009b	-
3010b	+
3011b	+
3012b	+
3013b	+
3014b	+
3015b	-
3016b	+
3017b	-
3018b	-
3019b	+
3020b	+
3021b	-
3022b	-
3023b	-
3024b	-
3025b	+
3026b	-
3027b	+
3028b	+
3029b	+
3030b	+
3031b	-
3032b	-
3033b	-

#### **Включение путем ссылки**

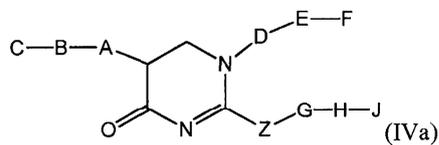
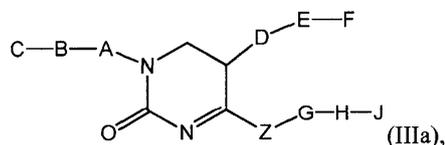
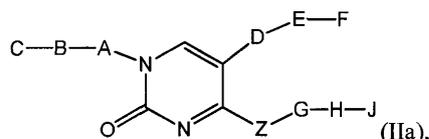
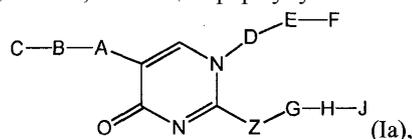
Все раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых здесь, включено ссылкой во всех целях.

#### **Эквиваленты**

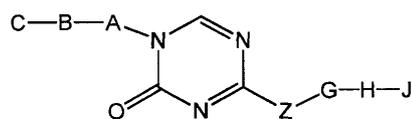
Изобретение может быть осуществлено в других частных формах без отхода от его духа или существенных характеристик. Раскрытые выше варианты осуществления нужно поэтому считать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими изобретение, описанное здесь. Объем изобретения, таким образом, определяется приложенной формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности пунктам формулы изобретения, входят в объем изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу

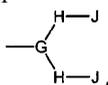


или



в которой Z выбран из группы, состоящей из  $S(O)_n$  и  $NR^4CONR^4$ , где  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила и n означает 0, 1 или 2;

-G-H-J, альтернативно, представляет собой



где каждый H и J выбран независимо;

C-B-A-, -D-E-F и -G-H-J обозначают химические группы, в которых

A выбран из группы, состоящей из:

(b)  $-(C_{1-8}алкила)-$ ,

(c)  $-(C_{2-8}алкенила)-$ ,

(d)  $-(C_{2-8}алкинила)-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из -O-,  $-S(O)_p$ ,  $-NR^6$ -,  $-S(O)_pNR^6$ -,  $-NR^6S(O)_p$ - и  $-NR^6S(O)_pNR^6$ -,

ii) любой из (b)-(d) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (b)-(d) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}алкил)-R^5$ ;

(e) -O-,

(f)  $-NR^6$ -,

(g)  $-S(O)_p$ -,

(h)  $-C(O)$ -,

(i)  $-C(O)O$ -,

(j)  $-OC(O)$ -,

(k)  $-OC(O)O$ -,

(m)  $-NR^6CO$ -,

(n)  $-NR^6C(O)NR^6$ -,

(o)  $-C(=NR^6)$ -,

(p)  $-C(=NR^6)O$ -,

(q)  $-OC(=NR^6)$ -,

(r)  $-C(=NR^6)NR^6$ -,

(s)  $-NR^6C(=NR^6)$ -,

(t)  $-C(=S)$ -,

(u)  $-C(=S)NR^6$ -,

(v)  $-NR^6C(=S)$ -,

(w)  $-C(O)S$ -,

(x)  $-SC(O)$ -,

(y)  $-OC(=S)$ -,

(z)  $-C(=S)O$ -,

(aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6$ -,

(bb)  $-CR^6R^6C(O)$ -,

(cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)$ -,

(dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и серы,

(ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(ff)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,

причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

D и G независимо выбраны из группы, состоящей из:

(a) простой связи,

(b)  $-(C_{1-8}алкила)-$ ,

(c)  $-(C_{2-8}алкенила)-$ ,

(d)  $-(C_{2-8}алкинила)-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (b)-(d) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,

ii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (b)-(d) непосредственно выше может быть замещен группами  $-(C_{1-8}алкил)-R^5$ ,

(e)  $-O-$ ,

(f)  $-NR^6-$ ,

(g)  $-S(O)_p-$ ,

(h)  $-C(O)-$ ,

(i)  $-C(O)O-$ ,

(j)  $-OC(O)-$ ,

(k)  $-OC(O)O-$ ,

(l)  $-C(O)NR^6-$ ,

(m)  $-NR^6CO-$ ,

(n)  $-NR^6C(O)NR^6-$ ,

(o)  $-C(=NR^6)-$ ,

(p)  $-C(=NR^6)O-$ ,

(q)  $-OC(=NR^6)-$ ,

(r)  $-C(=NR^6)NR^6-$ ,

(s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ ,

(t)  $-C(=S)-$ ,

(u)  $-C(=S)NR^6-$ ,

(v)  $-NR^6C(=S)-$ ,

(w)  $-C(O)S-$ ,

(x)  $-SC(O)-$ ,

(y)  $-OC(=S)-$ ,

(z)  $-C(=S)O-$ ,

(aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ ,

(bb)  $-CR^6R^6C(O)-$ ,

(cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t-$ ,

(dd) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(ee) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(ff)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,

причем (dd) или (ee) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

V выбран из группы, состоящей из:

(b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(c) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

(d)  $-(C_{2-8}алкила)-$ ,

(e)  $-(C_{2-8}алкенила)-$ ,

(f)  $-(C_{2-8}алкинила)-$ , причем

i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,

ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}алкил)-R^5$ ,

(g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ;

E и H независимо выбраны из группы, состоящей из:

(a) простой связи,

(b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(c) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

причем (b) или (c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

(d)  $-(C_{1-8}алкила)-$ ,

- (e)  $-(C_{2-8}\text{алкенила})-$ ,  
 (f)  $-(C_{2-8}\text{алкинила})-$ , причем  
 i) 0-4 атома углерода в любом из (d)-(f) непосредственно выше могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,  
 ii) любой из (d)-(f) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,  
 iii) любой из (d)-(f) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}\text{алкил})-R^5$ ,  
 (g)  $-(CR^6R^6)_t-$ ,  
 C, F и J независимо выбраны из группы, состоящей из:  
 (a) водорода,  
 (c) F,  
 (d) Cl,  
 (e) Br,  
 (f) I,  
 (g)  $-CF_3$ ,  
 (h)  $-CN$ ,  
 (i)  $-N_3$ ,  
 (j)  $-NO_2$ ,  
 (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (l)  $-OR^8$ ,  
 (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (cc)  $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (dd)  $-NR^6R^8$ ,  
 (ee)  $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ ,  
 (ff)  $-OH$ ,  
 (gg)  $-NR^8R^8$ ,  
 (hh)  $-OCH_3$ ,  
 (ii)  $-S(O)_pR^8$ ,  
 (jj)  $-NC(O)R^8$ ,  
 (kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ ,  
 (ll)  $-C_{1-8}\text{алкила}$ ,  
 (mm)  $-C_{2-8}\text{алкенила}$ ,  
 (nn)  $-C_{2-8}\text{алкинила}$ ,  
 (oo)  $-3-14\text{-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,}$   
 (pp)  $-3-14\text{-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,}$   
 (qq)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (rr)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ ,  
 (ss)  $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ ,  
 (tt)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (uu)  $\text{-галогеналкила,}$   
 (w)  $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$ ,  
 (ww)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ ,  
 (xx)  $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ ,  
 (yy)  $-NR^6C(O)CR^8R^8R^8$ ,  
 (zz)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$  и  
 (aaa)  $-S(O)_pNR^8R^8$ ;

причем (ll)-(pp) могут быть замещены одной или более группами  $R^7$ ;

$R^5$  выбран из:

- (a) водорода,
  - (b) F,
  - (c) Cl,
  - (d) Br,
  - (e) I,
  - (f)  $-CF_3$ ,
  - (g)  $-CN$ ,
  - (h)  $-N_3$ ,
  - (i)  $-NO_2$ ,
  - (j)  $-NR^6R^6$ ,
  - (k)  $-OR^8$ ,
  - (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,
  - (m)  $-C_{1-8}$ алкила,
  - (n)  $-C_{2-8}$ алкенила,
  - (o)  $-C_{2-8}$ алкинила,
  - (p)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),
  - (q)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),
  - (r) -галогеналкила,
  - (s)  $-SR^6$ ,
  - (t)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,
  - (u)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;
- альтернативно, две группы  $R^5$  вместе образуют карбоцикл,  
причем (m)-(r) и (t)-(u) могут быть замещены одним или более  $R^8$ ;

$R^6$  выбран из:

- (a) водорода,
  - (b)  $-C_{1-8}$ алкила или  
альтернативно две группы  $R^6$  вместе образуют карбоцикл,
  - (c) -галогеналкила,
  - (d)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и
  - (e)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;
- причем (b)-(e) могут быть замещены одним или более  $R^8$ ;

$R^7$  выбран из:

- (a) водорода,
- (b) F,
- (c) Cl,
- (d) Br,
- (e) I,
- (f)  $-CF_3$ ,
- (g)  $-CN$ ,
- (h)  $-N_3$ ,
- (i)  $-NO_2$ ,
- (j)  $-NR^6R^6$ ,
- (k)  $-OR^6$ ,
- (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,
- (m)  $-C_{1-8}$ алкила,
- (n)  $-C_{2-8}$ алкенила,
- (o)  $-C_{2-8}$ алкинила,
- (p)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),
- (q)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),
- (r) -галогеналкила,
- (s)  $-NR^6R^8$ ,
- (t)  $-OR^8$ ,
- (u)  $-(CR^6R^6)_nNR^6R^8$ ,
- (v)  $-CR^6R^8R^8$ ,
- (w)  $-SR^6$ ,
- (x)  $-3-14$ -членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего

один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(y) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(z)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ ,

(aa)  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ ,

(bb)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(cc)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  и

(dd)  $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ;

причем (m)-(q) и (x)-(y) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^8$  выбран из:

(a) водорода,

(b) F,

(c) Cl,

(d) Br,

(e) I,

(f)  $-\text{CF}_3$ ,

(g)  $-\text{CN}$ ,

(h)  $-\text{N}_3$ ,

(i)  $-\text{NO}_2$ ,

(j)  $-\text{NR}^6\text{R}^9$ ,

(k)  $-\text{OR}^9$ ,

(l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(m)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,

(n)  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила,

(o)  $-\text{C}_{2-8}$ алкинила,

(p)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),

(q)  $-(\text{C}_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),

(r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(s) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(t) -галогеналкила,

(u)  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{R}^9$ ,

(v)  $-\text{SR}^6$ ,

(w)  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{R}^9$ ,

(x)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^9$ ,

(y)  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,

(z)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^9)(\text{NR}^6\text{R}^6)$ ,

(aa)  $-\text{ONR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(bb)  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(cc)  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^9$ ,

(dd)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^9$ ,

(ee)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{OR}^9$  и

(ff)  $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{NR}^6\text{R}^9$ ;

причем (m)-(s) могут быть замещены одним или более  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^9$  выбран из:

(a) водорода,

(b) F,

(c) Cl,

(d) Br,

(e) I,

(f)  $-\text{CF}_3$ ,

(g)  $-\text{CN}$ ,

(h)  $-\text{N}_3$ ,

(i)  $-\text{NO}_2$ ,

(j)  $-\text{NR}^6\text{R}^{10}$ ,

(k)  $-\text{OR}^6$ ,

(l)  $-\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(m)  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_i\text{NR}^6\text{R}^6$ ,

(n)  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,

(o)  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила,

(p)  $-\text{C}_{2-8}$ алкинила,

(q) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего

один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(s) -галогеналкила,

(t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ ,

(v)  $-C(O)R^6$ ,

(w)  $-SR^6$ ,

(x)  $-C(O)OR^{10}$ ,

(y)  $-S(O)_pR^6$ ,

(z)  $-(C_{1-8}алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),$

(aa)  $-(C_{1-8}алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),$

(bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ,

(dd)  $-ONR^6R^6$ ,

(ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,

(ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(gg)  $-NR^6C(O)R^6$  и

(hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ ;

причем (n)-(r) и (z)-(aa) могут быть замещены одним или более  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  выбран из:

(a) водорода,

(b) F,

(c) Cl,

(d) Br,

(e) I,

(f)  $-CF_3$ ,

(g)  $-CN$ ,

(h)  $-N_3$ ,

(i)  $-NO_2$ ,

(j)  $-NR^6R^6$ ,

(k)  $-OR^6$ ,

(l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ,

(m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ,

(n)  $-C_{1-8}алкила$ ,

(o)  $-C_{2-8}алкенила$ ,

(p)  $-C_{2-8}алкинила$ ,

(q) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

(r) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,

(s) -галогеналкила,

(t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ,

(v)  $-C(O)R^6$ ,

(w)  $-SR^6$ ,

(x)  $-C(O)OR^6$ ,

(y)  $-S(O)_pR^6$ ,

(z)  $-(C_{1-8}алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),$

(aa)  $-(C_{1-8}алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),$

(bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ ,

(dd)  $-ONR^6R^6$ ,

(ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ,

(ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ ,

(gg)  $-NR^6C(O)R^6$  и

(hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ;

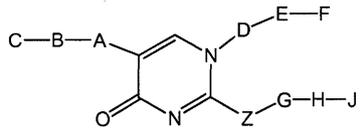
причем, в случае необходимости, либо -D-E-F, либо -G-H-J обозначает водород;

p=0, 1 или 2,

t=1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу



в которой Z обозначает  $-NR^4CONR^4-$ , где  $R^4$  выбран из водорода и  $C_{1-8}$ алкила, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

3. Соединение по п.2, в котором Z обозначает  $-NR^4CONR^4-$ , где  $R^4$  обозначает  $C_{1-8}$ алкил, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

4. Соединение по п.2, в котором Z обозначает  $-NHCONH-$ , или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

5. Соединение по п.4, в котором

A выбран из:

(a) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и серы, и

(b) 3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла, где (a) или (b) могут быть замещены одной или более группами  $R^5$ ;

V выбран из:

(a)  $-(C_{2-8}$ алкила)-,

(b)  $-(C_{2-8}$ алкенила)- и

(c)  $-(C_{2-8}$ алкинила)-, где

i) 0-4 атома углерода в любом из (a)-(c) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,

ii) любой из (a)-(c) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) любой из (a)-(c) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}$ алкил)- $R^5$ ;

C выбран из:

(a)  $NH_2$ ,

(b)  $-NHC(=NH)NH_2$  и

(c) водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

6. Соединение по п.5, в котором

A выбран из азепанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, фенила, пиридина, циклогексенила, циклогексаденила, дигидропиридила, тетрагидропиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и пипериденила, причем любой из A может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ;

V обозначает:

(a)  $-(C_{2-8}$ алкил)-, в котором

i) 0-4 атома углерода в (a) могут быть заменены группой, выбранной из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$  и  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ ,

ii) (a) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,

iii) (a) может быть замещен группами  $-(C_{1-8}$ алкил)- $R^5$ ;

C выбран из:

(a)  $NH_2$ ,

(b)  $-NHC(=NH)NH_2$  и

(c) водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

7. Соединение по п.6, в котором C-B-A- выбран из группы, состоящей из:



один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и  
 (b) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 причем (a) или (b) может быть замещен одной или более группами  $R^5$ ,  
 или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

9. Соединение по п.5, в котором  $R^5$  выбран из:

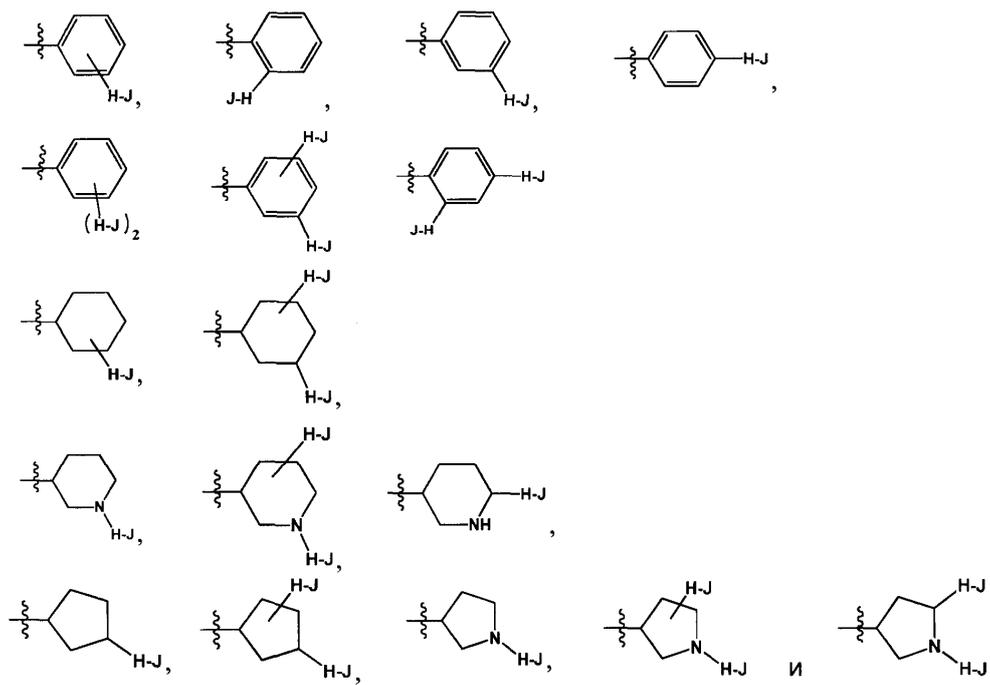
- (a) водорода,
- (b) F,
- (c) Cl,
- (d) Br,
- (e) I,
- (f)  $-CF_3$ ,
- (g)  $-CN$ ,
- (h)  $-N_3$ ,
- (i)  $-NO_2$ ,
- (j)  $-NH_2$ ,
- (k)  $-OR^6$ ,
- (l)  $-NHC(=NH)NH_2$ ,
- (m)  $-C_{1-8}$ алкила,
- (n)  $-C_{2-8}$ алкенила,
- (o)  $-C_{2-8}$ алкинила,
- (p)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы),
- (q)  $-(C_{1-8}$ алкил)-(3-14-членный насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоцикл),
- (r) -галогеналкила,
- (s)  $-SR^6$ ,
- (t) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и
- (u) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла;  
 альтернативно, две группы  $R^5$  вместе образуют карбоцикл,  
 или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

10. Соединение по п.5, в котором  $R^6$  выбран из:

- (a) водорода,
- (b)  $-C_{1-8}$ алкила,  
 или, альтернативно, две группы  $R^6$  вместе образуют карбоцикл,
- (c) -галогеналкила,
- (d) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и
- (e) -3-14-членного насыщенного, ненасыщенного или ароматического карбоцикла,  
 или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

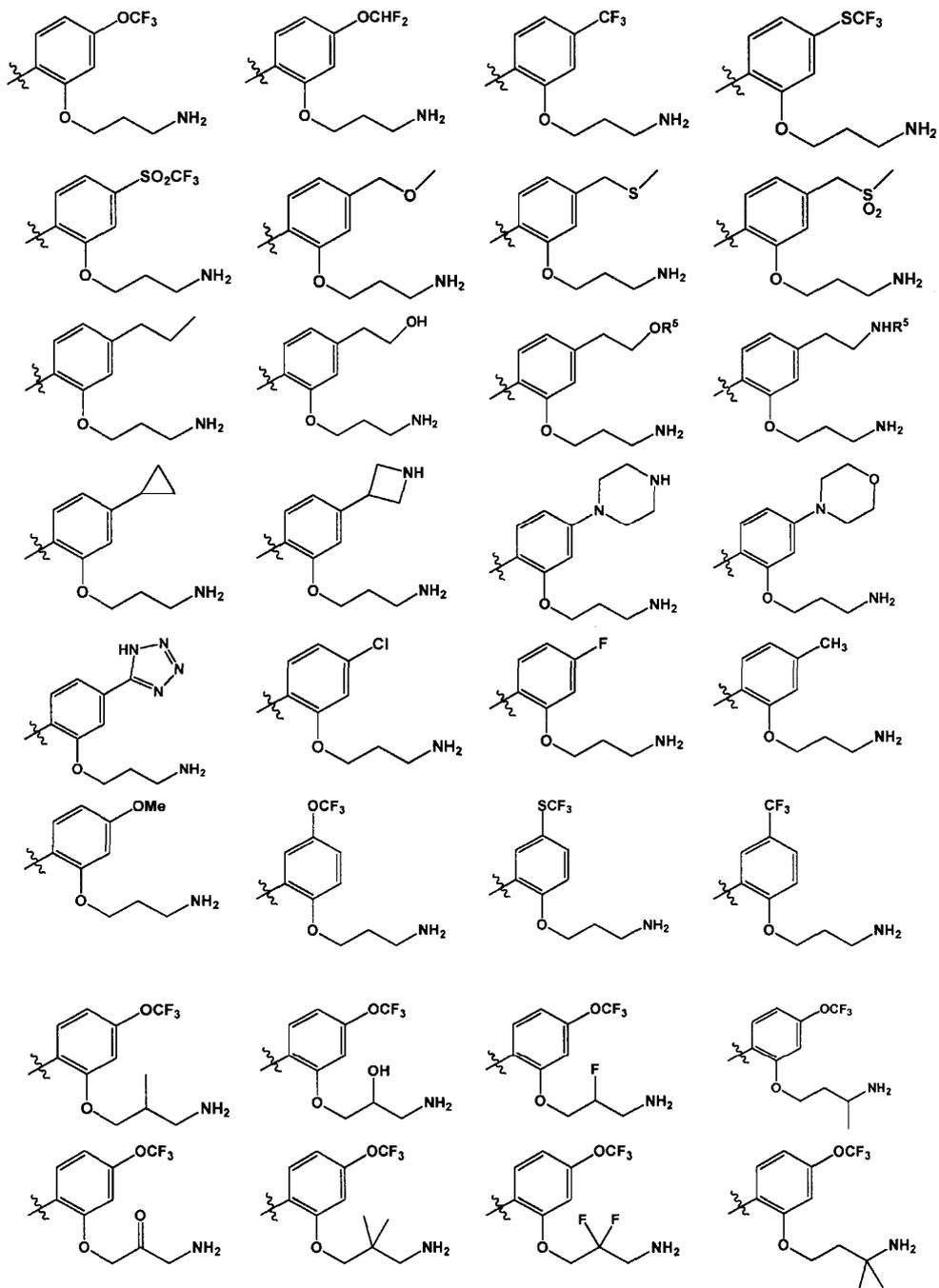
11. Соединение по п.8, в котором G выбран из азепанила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, фенила, пиридинила, циклогексенила, циклогексаденила, дигидропиридила, фуранила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пипериденила и простой связи, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

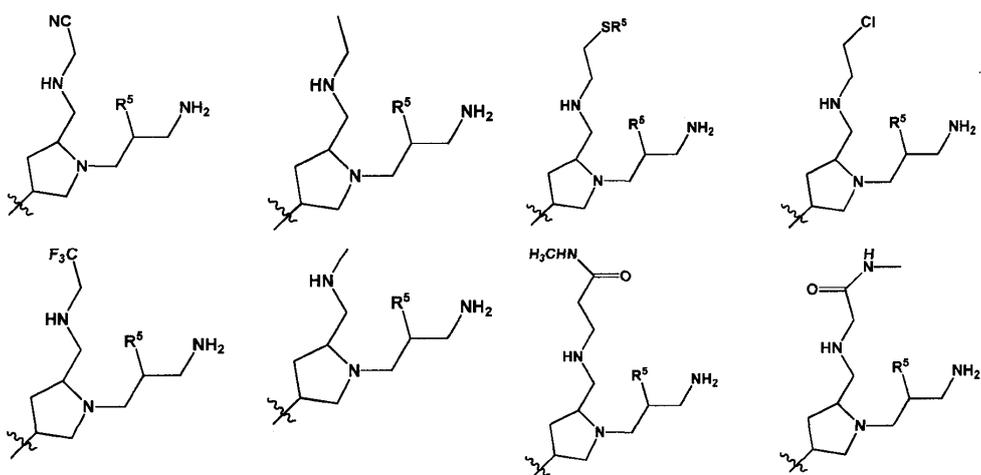
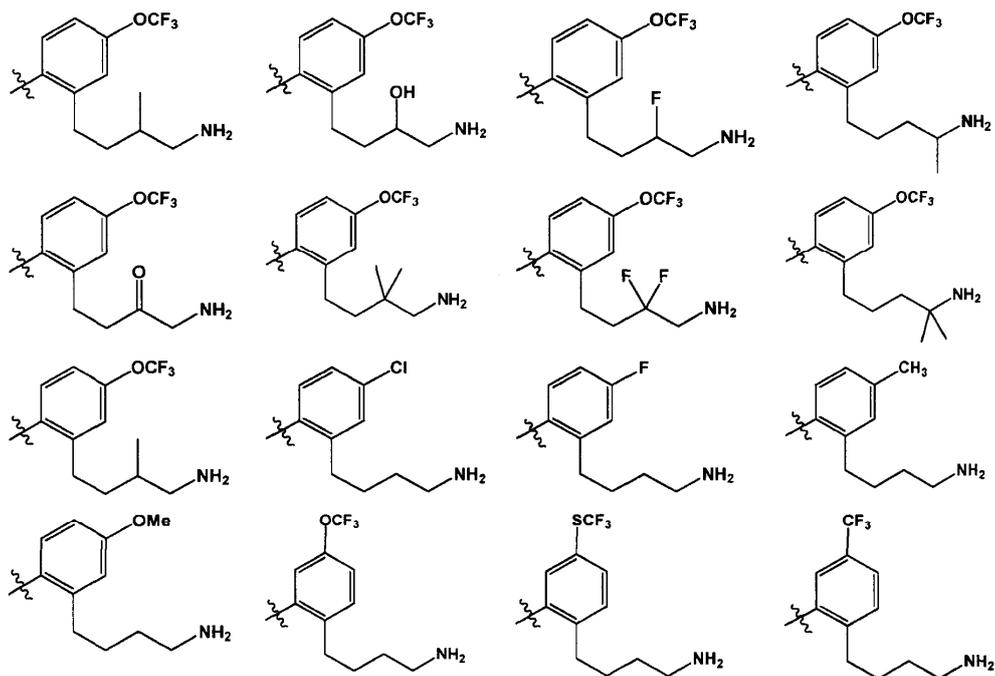
12. Соединение по п.11, в котором -G-H-J выбран из водорода,

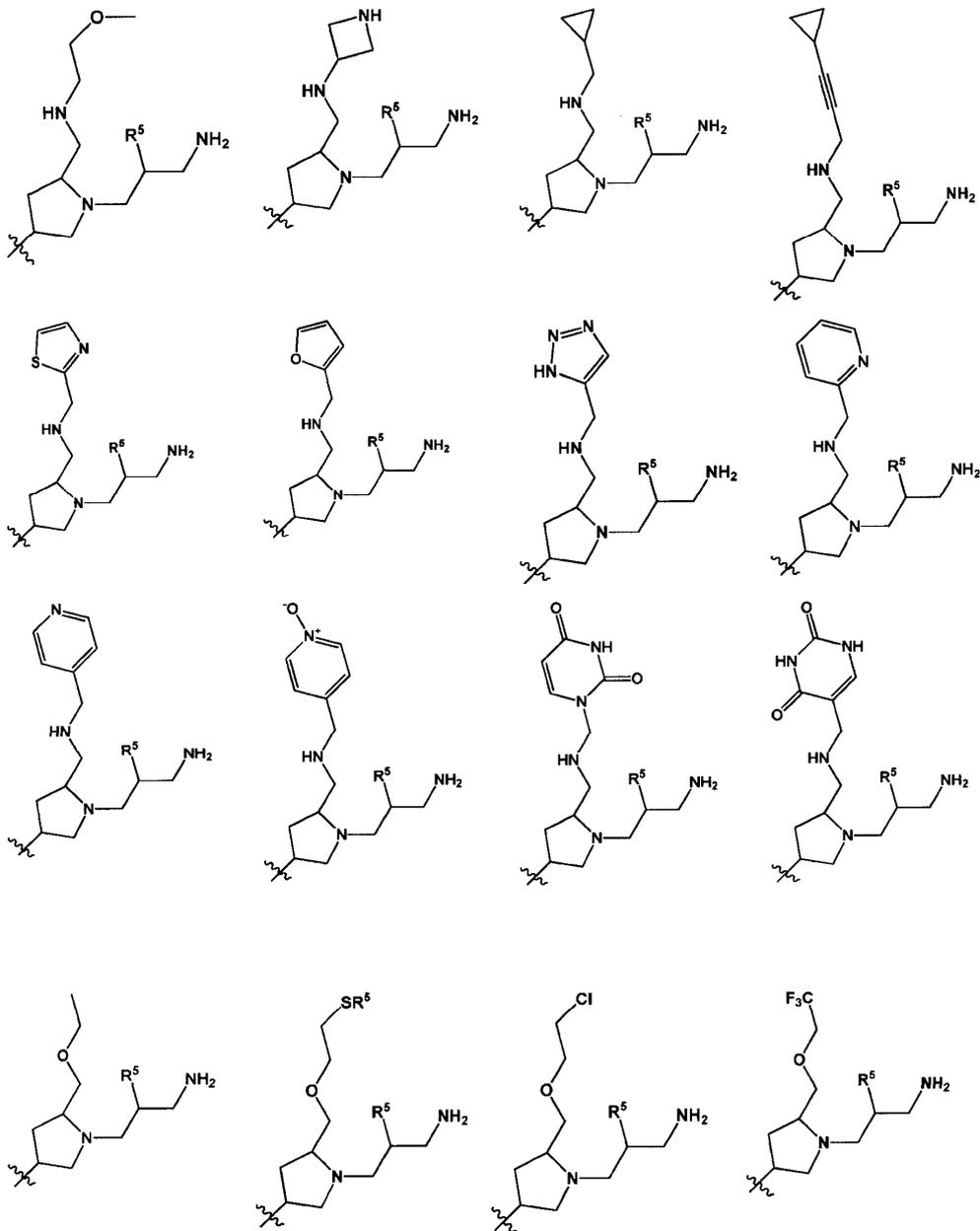


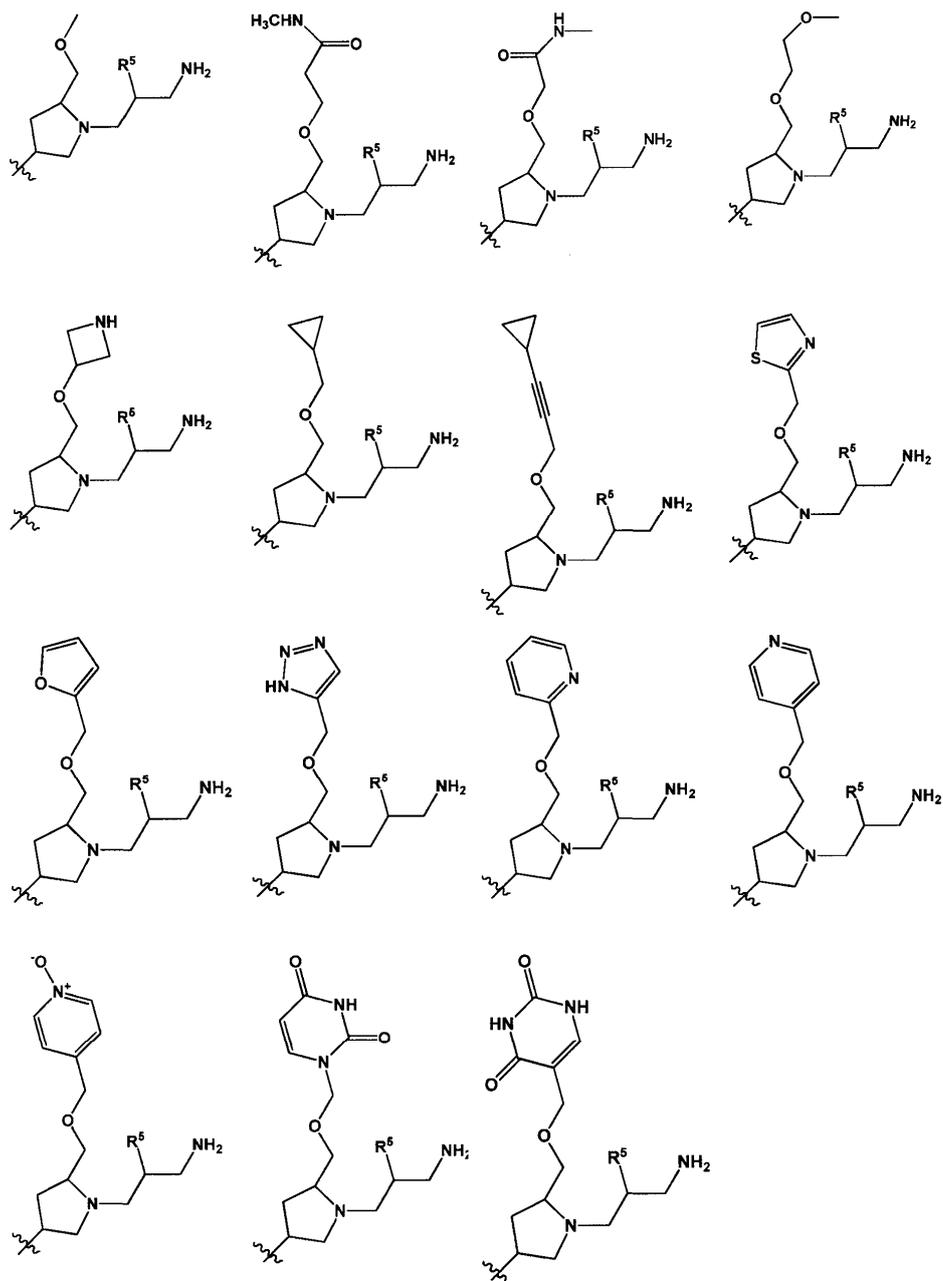
или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

13. Соединение по п.12, в котором каждый -G-H-J выбран из водорода,









причем  $R^5$  имеет значения, определенные в п.10, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

14. Соединение по любому из пп.1-13, которое связывается с рибосомой.

15. Соединение по п.14, причем рибосома представляет собой бактериальную рибосому.

16. Соединение согласно любому из соединений в табл. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или таутомер.

17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции у человека или животного.

19. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в получении лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения риска микробной инфекции у человека или животного, в котором микробная инфекция выбрана из группы, состоящей из инфекции кожи, грамположительной инфекции, грамотрицательной инфекции, госпитальной пневмонии, негоспитальной пневмонии, поствирусной пневмонии, госпитальной пневмонии/ИВЛ-ассоциированной пневмонии, инфекции дыхательных путей, такой как хроническая инфекция дыхательных путей (CRTI), острой тазовой инфекции,

осложненной инфекции кожи и кожных структур, инфекции кожи и мягких тканей (SSTI), включая неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (uSSTI) и осложненные инфекции кожи и мягких тканей, абдоминальной инфекции, осложненной интраабдоминальной инфекции, инфекции мочевых путей, бактериемии, сепсиса, эндокардита, инфекции атриовентрикулярного шунта, инфекции сосудистого доступа, менингита, хирургической профилактики, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, метициллинрезистентной инфекции *Staphylococcus aureus*, ванкомицинрезистентной инфекции *Enterococci*, инфекции линезолидрезистентными организмами, инфекции *Bacillus anthracis*, инфекции *Francisella tularensis*, инфекции *Yersinia pestis* и туберкулеза.

20. Применение по п.18 или 19, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или таутомер вводят через ухо, глаз, нос, перорально, парентерально, топически или внутривенно.

21. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или таутомера в медицинском устройстве.

22. Применение по п.21, в котором устройство представляет собой стент.

