

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016146581, 19.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.05.2014 US 62/000,980;
02.04.2015 US 62/142,404

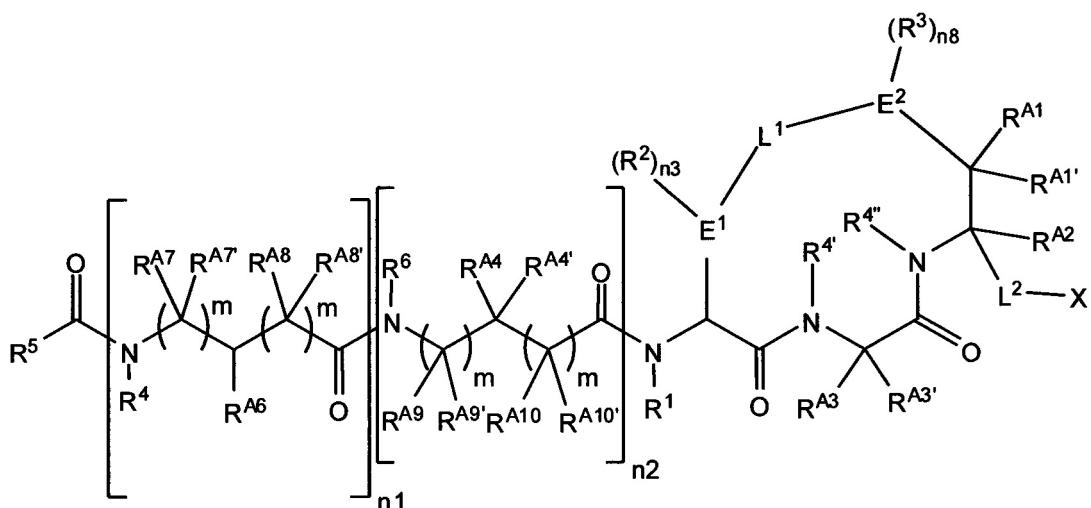
(43) Дата публикации заявки: 21.06.2018 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.12.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/031631 (19.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/179441 (26.11.2015)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Строкова
Ольга Владимировна(71) Заявитель(и):
АрКьюЭкс ФАРМАСЬЮТИКЛС, ИНК.
(US),
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
РОБЕРТС Такер Кэррэн (US),
СМИТ Питер Эндрю (US),
ХАЙГУЧИ Роберт И. (US),
ПАРАСЕЛЛИ Прасуна (US),
БЕРГЕРОН Филиппе (US),
КЁЛЕР Майкл Ф.Т. (US),
ХУ Хуэйюн (US),
ШВАРИЦ Джейкоб Брэдли (US),
ЛИ Цуон (US),
КРОФОРД Джеймс (US)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



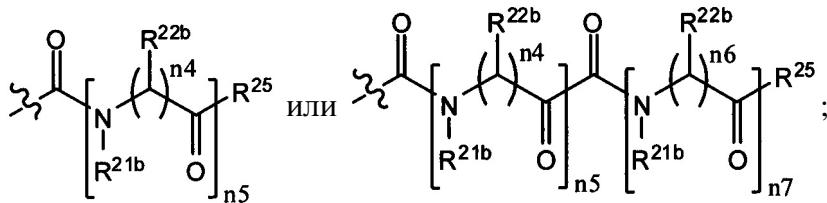
E^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

E^2 представляет собой (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

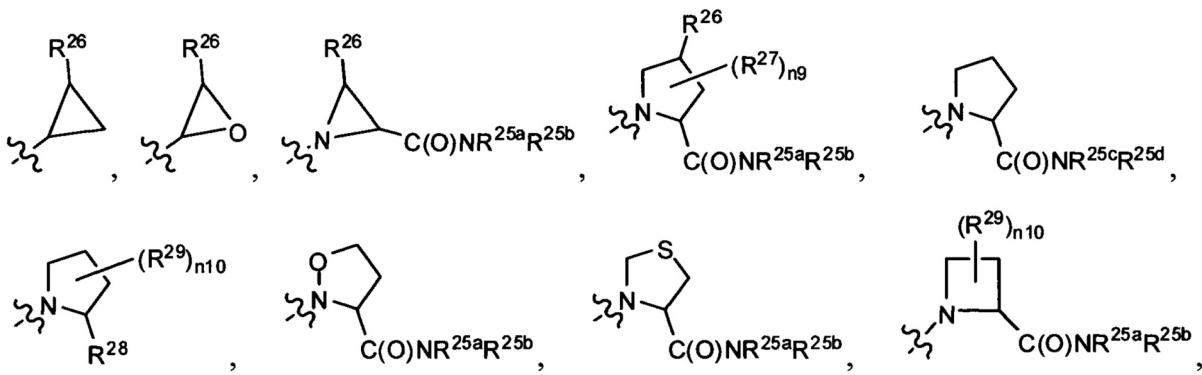
L^1 представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-NR^{4-}$, $-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2NR^{4-}$, $-NR^{4-}CH_2-$, $-NR^{4-}C(O)-$, $-C(O)NR^{4-}$, $-NR^{4-}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4-}$, $-NR^{4-}C(O)NR^{4-}$, $-NR^{4-}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{4-}$ или (C_1-C_4) алкилен, необязательно замещенный OH , CN , NO_2 , галогеном, (C_1-C_6) алкилом;

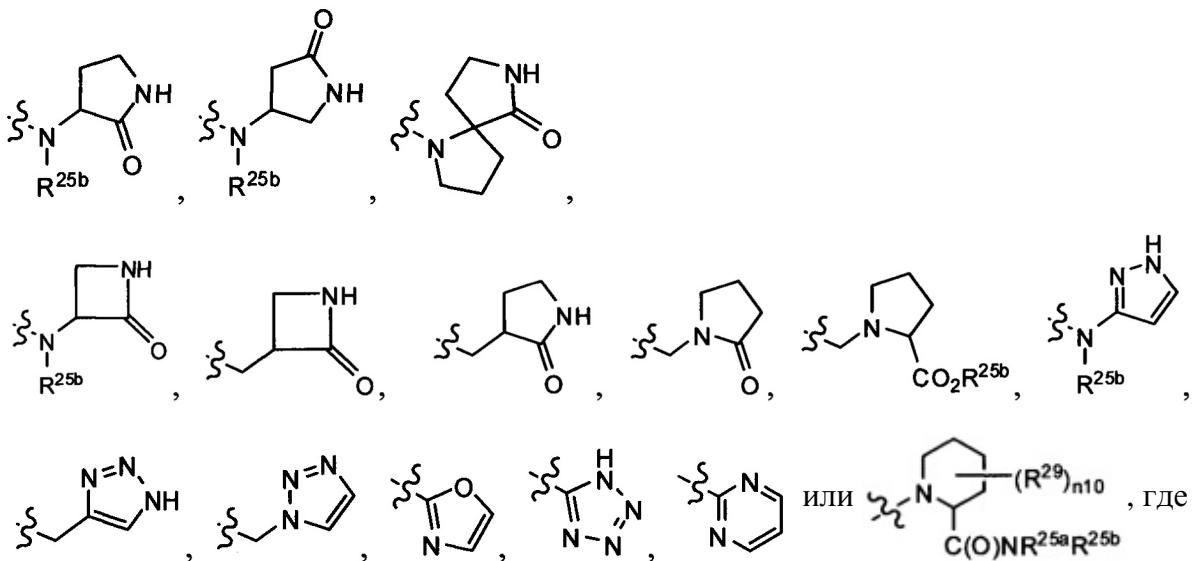
L^2 представляет собой связь или необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилен;

X представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(R^{24})CH(R^{24})CN$, $-NHCH(R^{24})C(O)CH_3$, $-NHN(R^{24})C(O)CH_3$, $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$, $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$,



где $n4$, $n5$ и $n6$, каждое, независимо равны 1, 2 или 3; $n7$ равно 0, 1 или 2; R^{21b} и R^{22b} независимо при каждом появлении представляют собой водород, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J; R^{24} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил; R^{25} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OR^{25b}$, $-CH_2R^{30}$, $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$, $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$, $-CH_2N(R^{25b})SO_2$ (C_1-C_6 алкил), $-CH_2PO_3H$, $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)R^{30}$, $-CH_2CO_2R^{25b}$, $-CF_2CO_2R^{25b}$, $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$, $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$, $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$, $-CH_2CH_2R^{30}$, $-N(H)CH_2(R^{30})$, $-CH=CHR^{30}$, $-CH=CHSO_2R^{25b}$,





R^{25a} представляет собой H, -OH, -OCH₃, NH₂, SO₂(C₁-C₆)алкил или необязательно замещенный алкил; каждый R^{25b} независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; R^{25c} представляет собой H или необязательно замещенный алкил; R^{25d} представляет собой -OH, -OCH₃ или NH₂; каждый R^{26} независимо представляет собой H, галогено или (C₁-C₆)алкил; каждый R^{27} независимо представляет собой -OH, галогено, (C₁-C₆)алкил, или R^{26} и R^{27} соединены в образованием циклоалкильного кольца; R^{28} представляет собой H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)CH₃ или (C₁-C₆)алкил; каждый R^{29} независимо представляет собой -OH, галогено или (C₁-C₆)алкил; R^{30} представляет собой гетероциклик, гетероарил или арил; n9 равно 1, 2 или 3; n10 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^5 представляет собой арил, гетероарил, или линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из 1-22 атома углерода, при этом R^5 связан с карбонильным углеродом, к которому он присоединен напрямую или посредством О или NR^4 , с образованием амидной, карбаматной или мочевинной связи; необязательно содержащую внутри цепи или на концах цепи необязательно замещенный арил, необязательно замещенный

гетероарил или необязательно замещенный  , где Z представляет собой связь, O, S, NH, CH₂ или C≡C ; или R⁵ представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, содержащую внутри цепи по меньшей мере одну группу -O- или -N(R⁴)-:

R^2 и R^3 , каждый, независимо представляют собой гидрокси, нитро, галогено, циано, гликозилокси, амино, (C_1-C_4) алкил, OR^{40} или группу, расщепляемую в физиологических условиях с образованием соединения формулы (I), при этом R^2 или R^3 , соответственно, представляет собой гидрокси, при этом любой атом углерода необязательно замещен J ;

каждый R⁴⁰ независимо представляет собой -(C₁-C₆)алкил или -(C₁-C₆)алкил-NR⁴¹R⁴²;

R U 2016146581 ▶

каждый R^{41} и R^{42} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ гетероалкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)N(R^{43})_2$, $-SO_2N(R^{43})_2$; или R^{41} и R^{42} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R^{43} независимо представляет собой водород или $-(C_1-C_6)$ алкил; или два R^{43} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

n_1 и n_2 независимо равны 0 или 1;

n_3 и n_8 независимо равны 0, 1 или 2;

каждое m независимо равно 0 или 1;

R^1 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J;

или R^1 вместе с E^1 образуют кольцо;

R^4 , $R^{4'}$ и $R^{4''}$, каждый, независимо при каждом появлении представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J;

R^6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J;

или R^6 вместе с R^{A4} образуют кольцо;

R^{A1} , $R^{A1'}$, R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A7} , $R^{A7'}$, R^{A8} , $R^{A8'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$ независимо при каждом появлении представляют собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J;

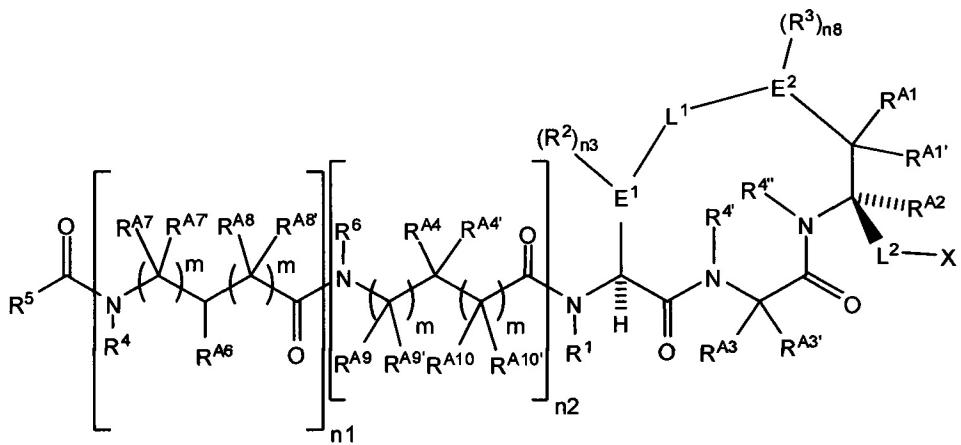
R^{A6} представляет собой H, амино, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J;

каждый J независимо представляет собой галоген, R' , OR' , CN , CF_3 , OCF_3 , $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ или $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, где p равно 4;

каждый R' независимо при каждом появлении представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_{10}) циклоалкенил, арил или гетероарил, при этом любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N((C_1-C_4)$ алкил) $_2$ -, $-NH(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила или (C_1-C_6) гетероалкила; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

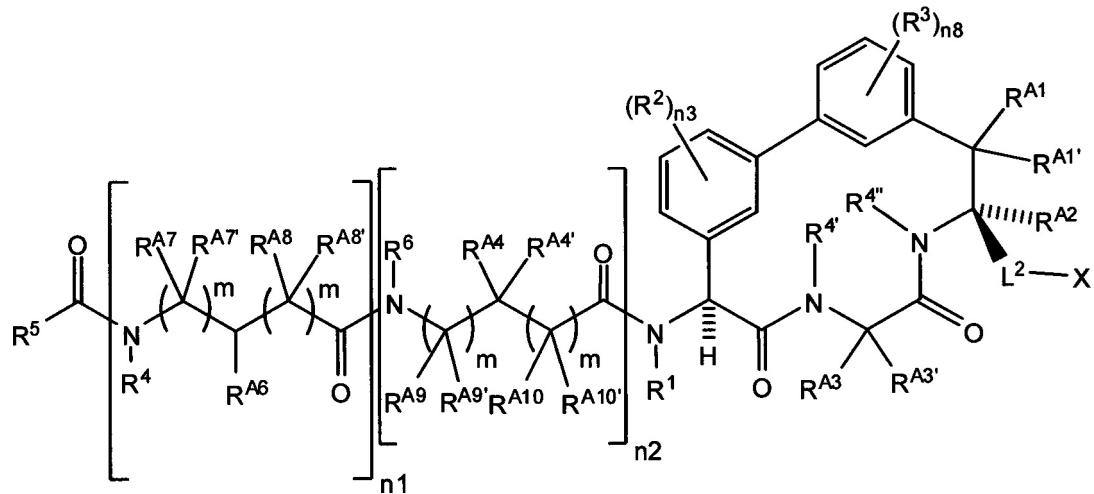
2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (Ia):

A 8 1 6 5 8 1 ▶



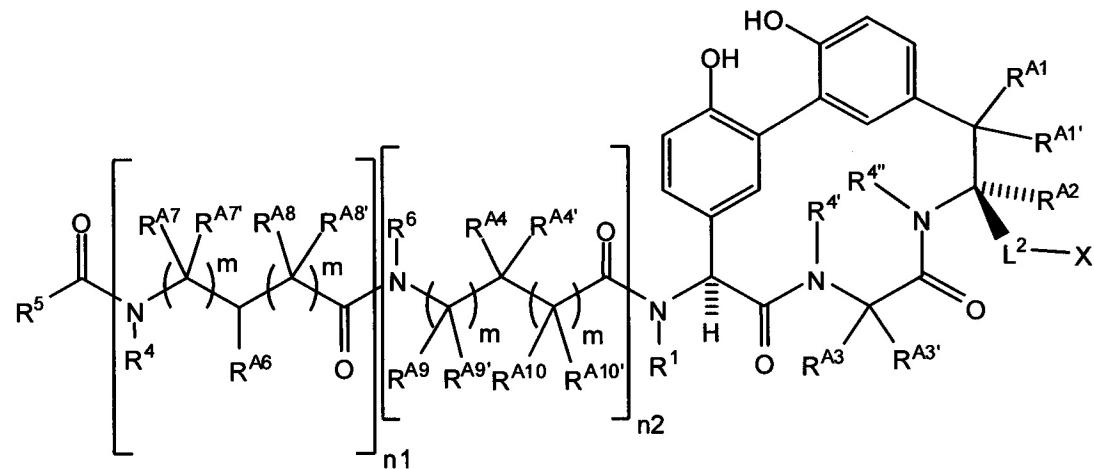
Формула (Ia).

3. Соединение по п. 2, имеющее структуру формулы (Ib):



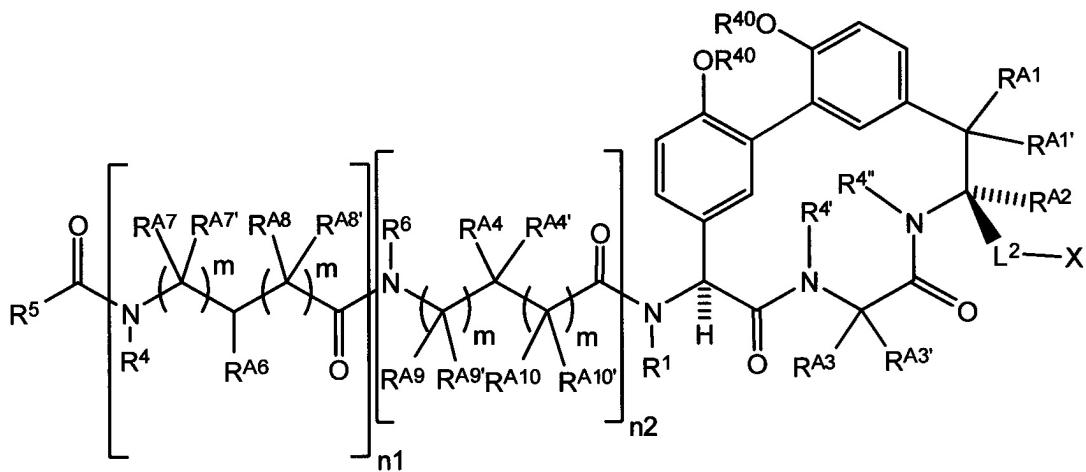
Формула (Ib).

4. Соединение по п. 3, имеющее структуру формулы (Ic):



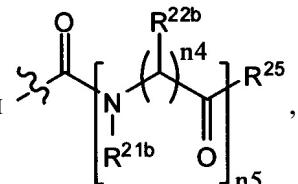
Формула (Ic).

5. Соединение по п. 3, имеющее структуру формулы (Id):

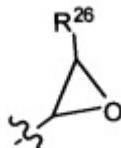


Формула (Id).

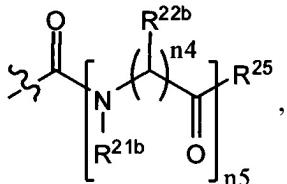
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^{A1} , $R^{A1'}$, $R^{4'}$ и $R^{4''}$ представляют собой H.
 7. Соединение по п. 6, где L^2 представляет собой связь и R^1 представляет собой CH_3 .
 8. Соединение по п. 7, где $n1$ равно 1 и $n2$ равно 1.
 9. Соединение по п. 8, где R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A7} , $R^{A7'}$, R^{A8} , $R^{A8'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$, каждый, независимо представляют собой водород или $(C_1-C_6)алкил$, необязательно замещенный 1-3 J.
 10. Соединение по п. 9, где R^{A6} представляет собой $(C_1-C_6)алкил$, необязательно замещенный 1-3 J.
 11. Соединение по п. 7, где $n1$ равно 0 и $n2$ равно 1.
 12. Соединение по п. 11, где R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$, каждый, независимо представляют собой водород или $(C_1-C_6)алкил$, необязательно замещенный 1-3 J.
 13. Соединение по п. 12, где R^4 представляет собой водород.
 14. Соединение по п. 7, где $n1$ равно 0 и $n2$ равно 0.



15. Соединение по любому из пп. 1-14, где X представляет соб

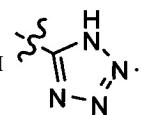


R^{25} представляет собой  , и R^{26} представляет собой водород или $-CH_3$.

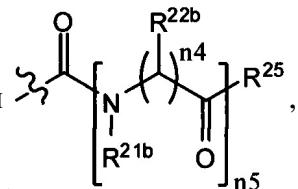


16. Соединение по любому из пп. 1-14, где X представляет собой

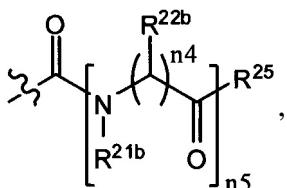
и R^{25} представляет собой



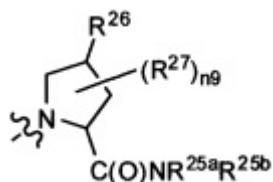
17. Соединение по любому из пп. 1-14, где X представляет собой



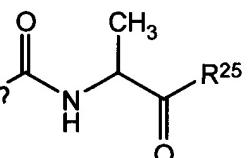
и R^{25} представляет собой $-CH_3$.



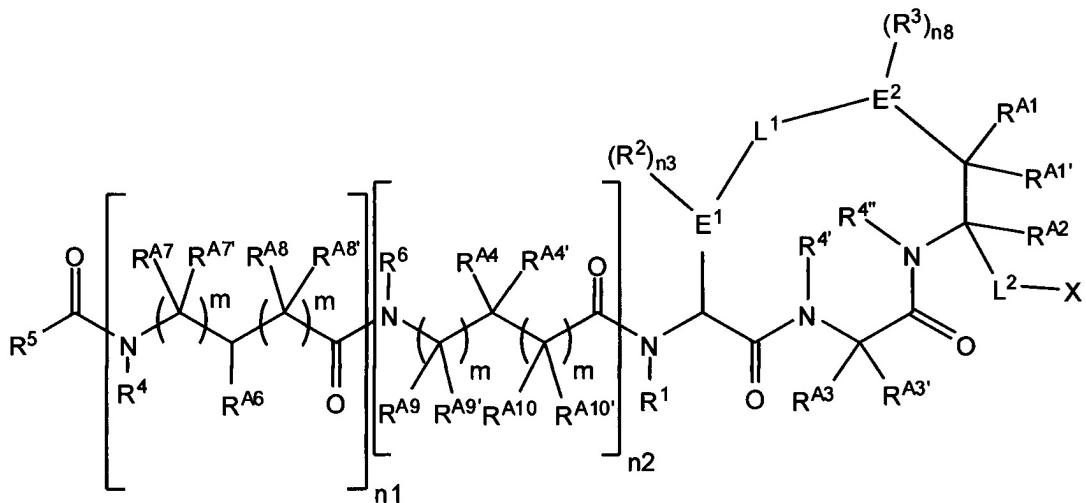
18. Соединение по любому из пп. 1-14, где X представляет собой



19. Соединение по любому из пп. 1-18, где X представляет собой



20. Соединение формулы (II):



Формула (II);

в которой:

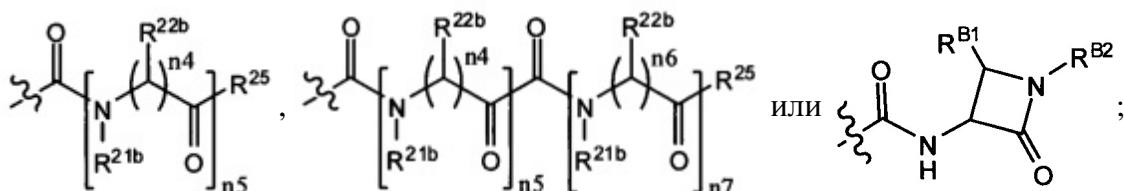
E^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

E^2 представляет собой (C_2 - C_7)алкенил, (C_2 - C_7)алкинил, (C_3 - C_7)циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

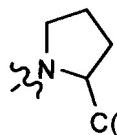
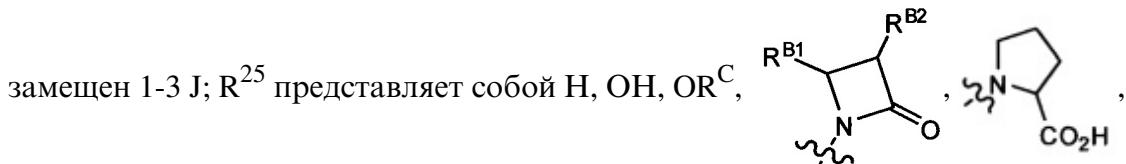
L^1 представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-NR^4-$, $-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2NR^4-$, $-NR^4CH_2-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^4-$, $-NR^4C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)O-$, $-OC(O)NR^4-$ или (C_1-C_4) алкилен, необязательно замещенный OH , CN , NO_2 , галогеном, (C_1-C_6) алкилом;

L^2 представляет собой связь или необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилен;

X представляет собой группу формулы



где $n4$, $n5$ и $n6$, каждое, независимо равны 1, 2 или 3; $n7$ равно 0, 1 или 2; R^{21b} и R^{22b} независимо при каждом появлении представляют собой водород, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно

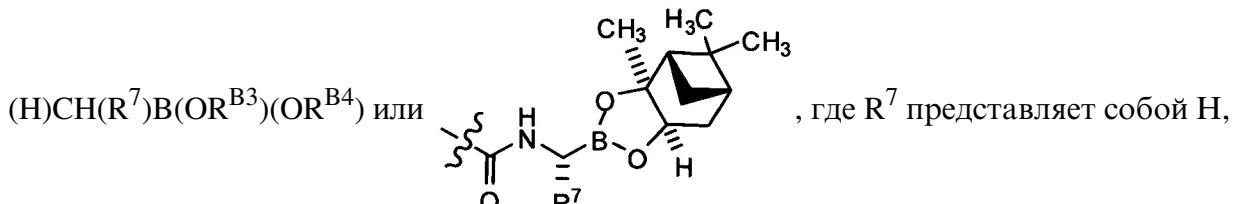


или $NR^{25a}R^{25b}$, где R^{25a} и R^{25b} , каждый, независимо представляют

2016146581 A

собой H , $SO_2(C_1-C_6)$ алкил или необязательно замещенный алкил; R^{B1} и R^{B2} , каждый, независимо представляют собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, OR^C , $C(=O)N(R^C)_2$, $OC(=O)N(R^C)_2$, $C(=O)OR^C$, $OC(=O)OR^C$, нитро, трифторметил, трифторметокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) тиоалкокси, $N(R^C)_2$, 5-7-членный гетероциклик или 5-7-членный гетероарил, или (C_6-C_{10}) арил; R^C независимо при каждом появлении представляет собой H или (C_1-C_6) алкил; или

X представляет собой CO_2H , CH_2CO_2H , $C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $CH_2C(=O)H$, $C(=O)N$



метил, этил или $-CH_2OH$; или R^7 и R^{B3} вместе с атомом бора образуют 5-6-членное борсодержащее кольцо; R^{B3} и R^{B4} , каждый, независимо представляют собой H , (C_1-C_6) алкил, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$; или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомом бора образуют необязательно замещенное 5-6-членное борсодержащее кольцо;

R^5 представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, содержащую внутри цепи по меньшей мере одну группу $-O-$ или $-N(R^4)-$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо представляют собой гидрокси, нитро, галогено, циано, гликозилокси, амино, (C_1-C_4) алкил, OR^{40} или группу, расщепляемую в физиологических условиях с образованием соединения формулы (II), при этом R^2 или R^3 , соответственно, представляет собой гидрокси, при этом любой атом углерода необязательно замещен J ;

каждый R^{40} независимо представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_1-C_6)$ алкил- $NR^{41}R^{42}$;

каждый R^{41} и R^{42} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ гетероалкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)N(R^{43})_2$, $-SO_2N(R^{43})_2$; или R^{41} и R^{42} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R^{43} независимо представляет собой водород или $-(C_1-C_6)$ алкил; или два R^{43} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

$n1$ и $n2$ независимо равны 0 или 1;

$n3$ и $n8$ независимо равны 0, 1 или 2;

каждое m независимо равно 0 или 1;

R^1 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

или R^1 вместе с E^1 образуют кольцо;

R^4 , $R^{4'}$ и $R^{4''}$, каждый, независимо при каждом появлении представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

R^6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

или R^6 вместе с R^{A4} образуют кольцо;

R^{A1} , $R^{A1'}$, R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A7} , $R^{A7'}$, R^{A8} , $R^{A8'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$ независимо при каждом появлении представляют собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J ;

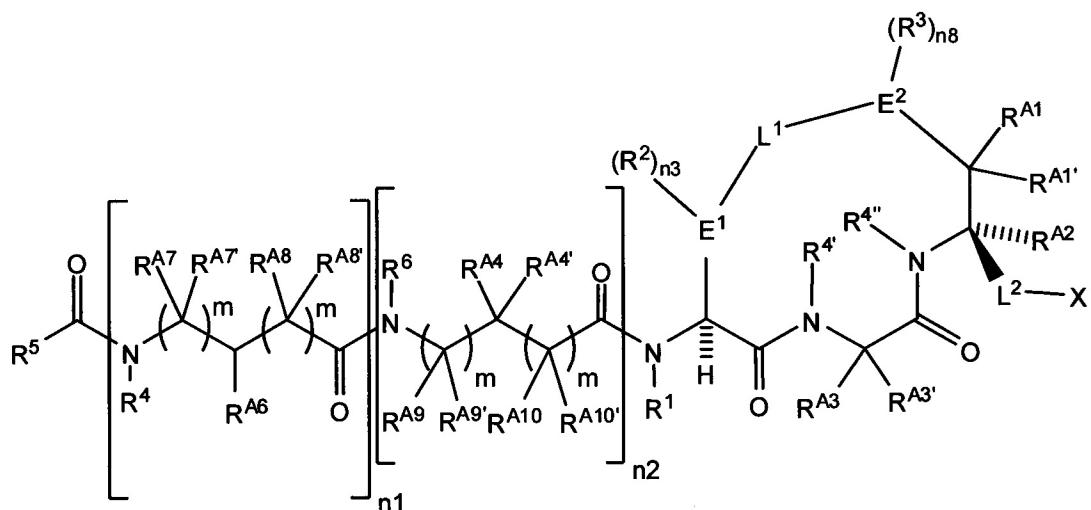
R^{A6} представляет собой H , амино, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J ;

каждый J независимо представляет собой галоген, R' , OR' , CN , CF_3 , OCF_3 , $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ или $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, где p равно 4;

каждый R' независимо при каждом появлении представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_{10}) циклоалкенил, арил или гетероарил, при этом любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным

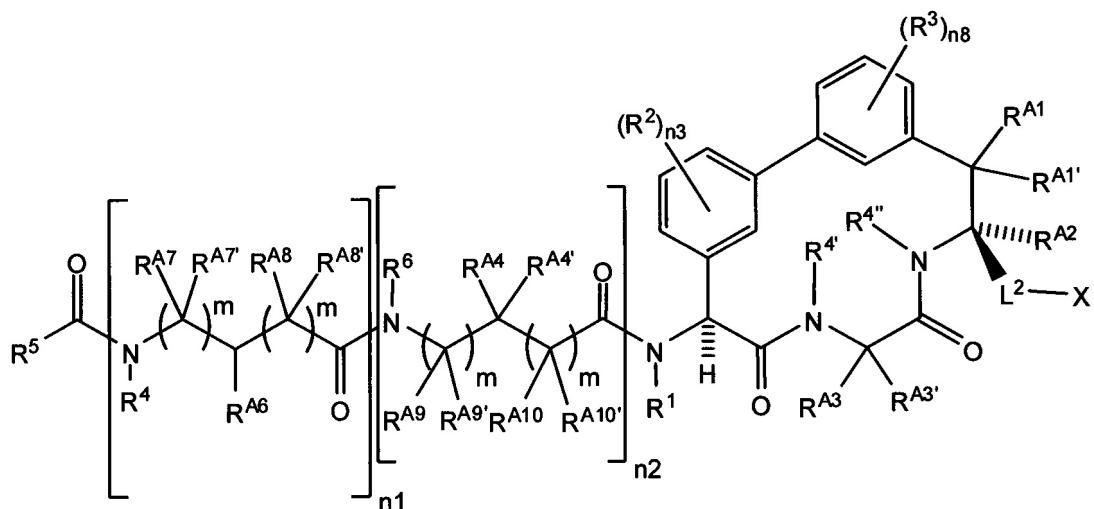
из F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -NH₂, -N((C₁-C₄)алкил)₂-, -NH(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила или (C₁-C₆)гетероалкила; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

21. Соединение по п. 20, имеющее структуру формулы (Па):



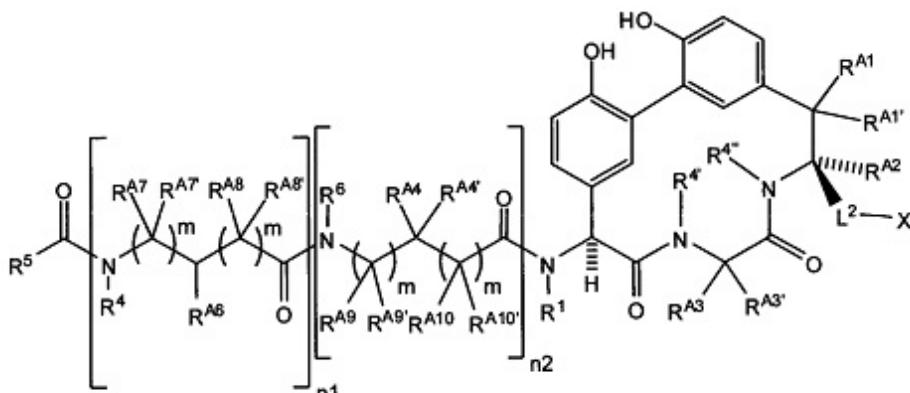
Формула (IIa).

22. Соединение по п. 21, имеющее структуру формулы (IIb):



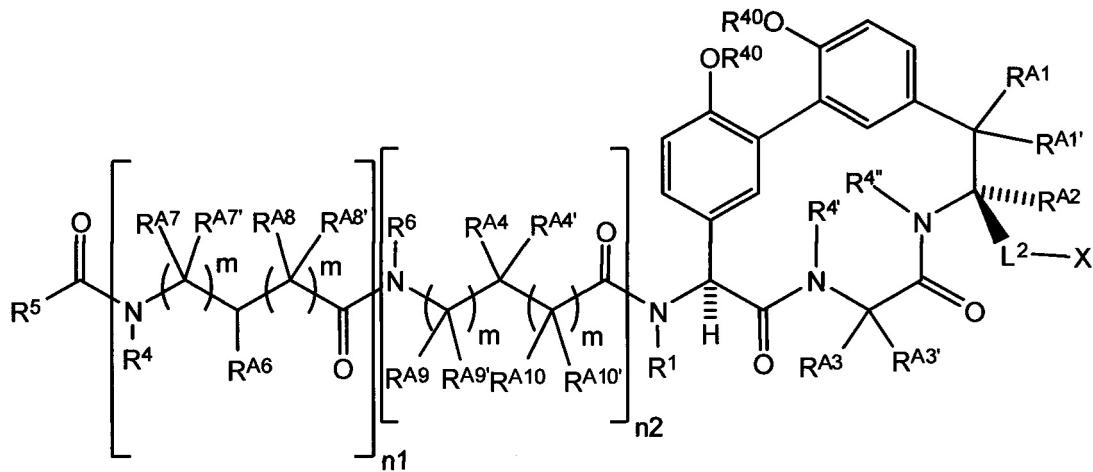
Формула (IIb).

23. Соединение по п. 22, имеющее структуру формулы (IIс):



Формула (IIc).

24. Соединение по п. 22, имеющее структуру формулы (IId):



Формула (IId).

25. Соединение по любому из пп. 20-24, где R^{A1} , $R^{A1'}$, $R^{4'}$ и $R^{4''}$ представляют собой H .

26. Соединение по п. 25, где L^2 представляет собой связь и R^1 представляет собой CH_3 .

27. Соединение по п. 26, где $n1$ равно 1 и $n2$ равно 1.

28. Соединение по п. 27, где R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A7} , $R^{A7'}$, R^{A8} , $R^{A8'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$, каждый, независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J.

29. Соединение по п. 28, где R^{A6} представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J.

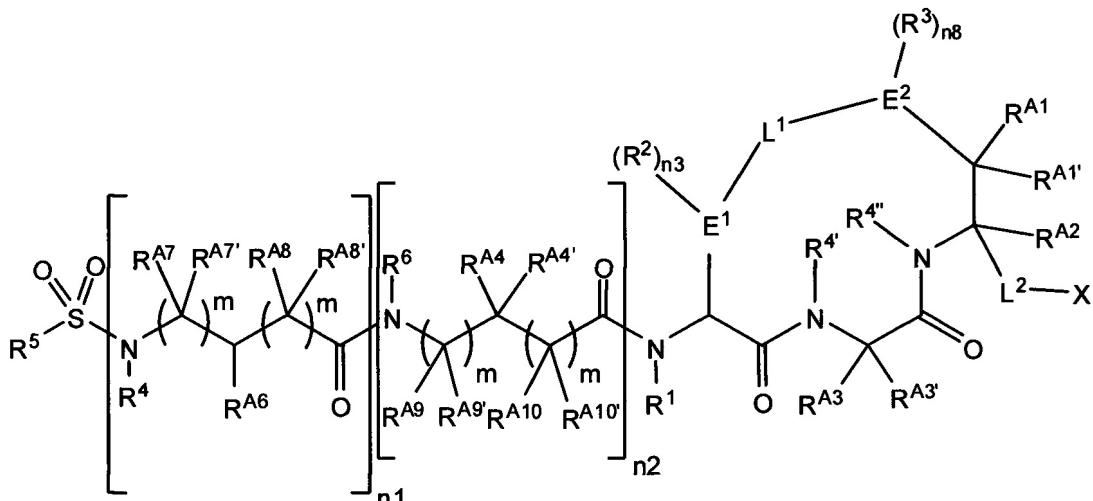
30. Соединение по п. 26, где $n1$ равно 0 и $n2$ равно 1.

31. Соединение по п. 30, где R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$, каждый, независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1-3 J.

32. Соединение по п. 31, где R^4 представляет собой водород.

33. Соединение по п. 26, где $n1$ равно 0 и $n2$ равно 0.

34. Соединение формулы (IV):



Формула (IV);

в котором:

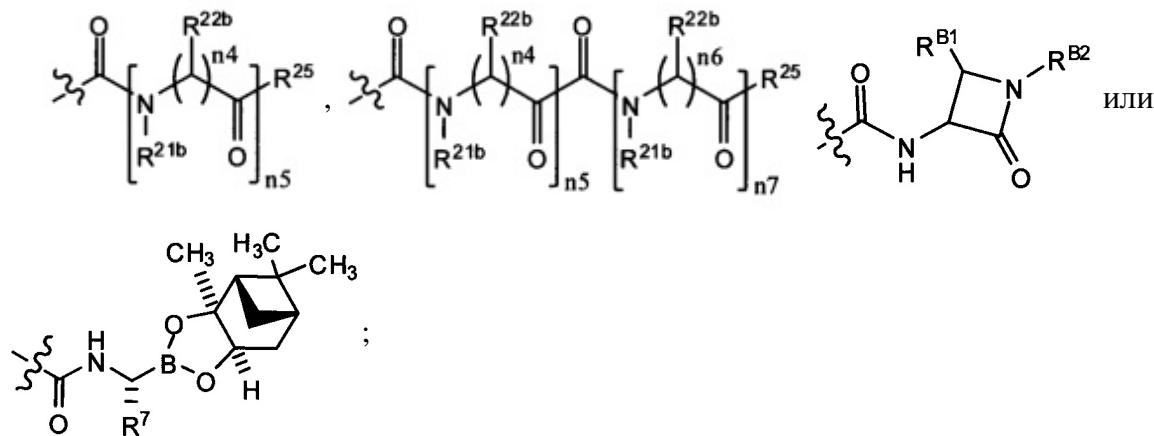
E^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

E^2 представляет собой (C_2-C_7) алкенил, (C_2-C_7) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклик, гетероарил или арил;

L^1 представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-NR^4-$, $-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2NR^4-$, $-NR^4CH_2-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^4-$, $-NR^4C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)O-$, $-OC(O)NR^4-$ или (C_1-C_4) алкилен, необязательно замещенный OH , CN , NO_2 , галогеном, (C_1-C_6) алкилом;

L^2 представляет собой связь или необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилен;

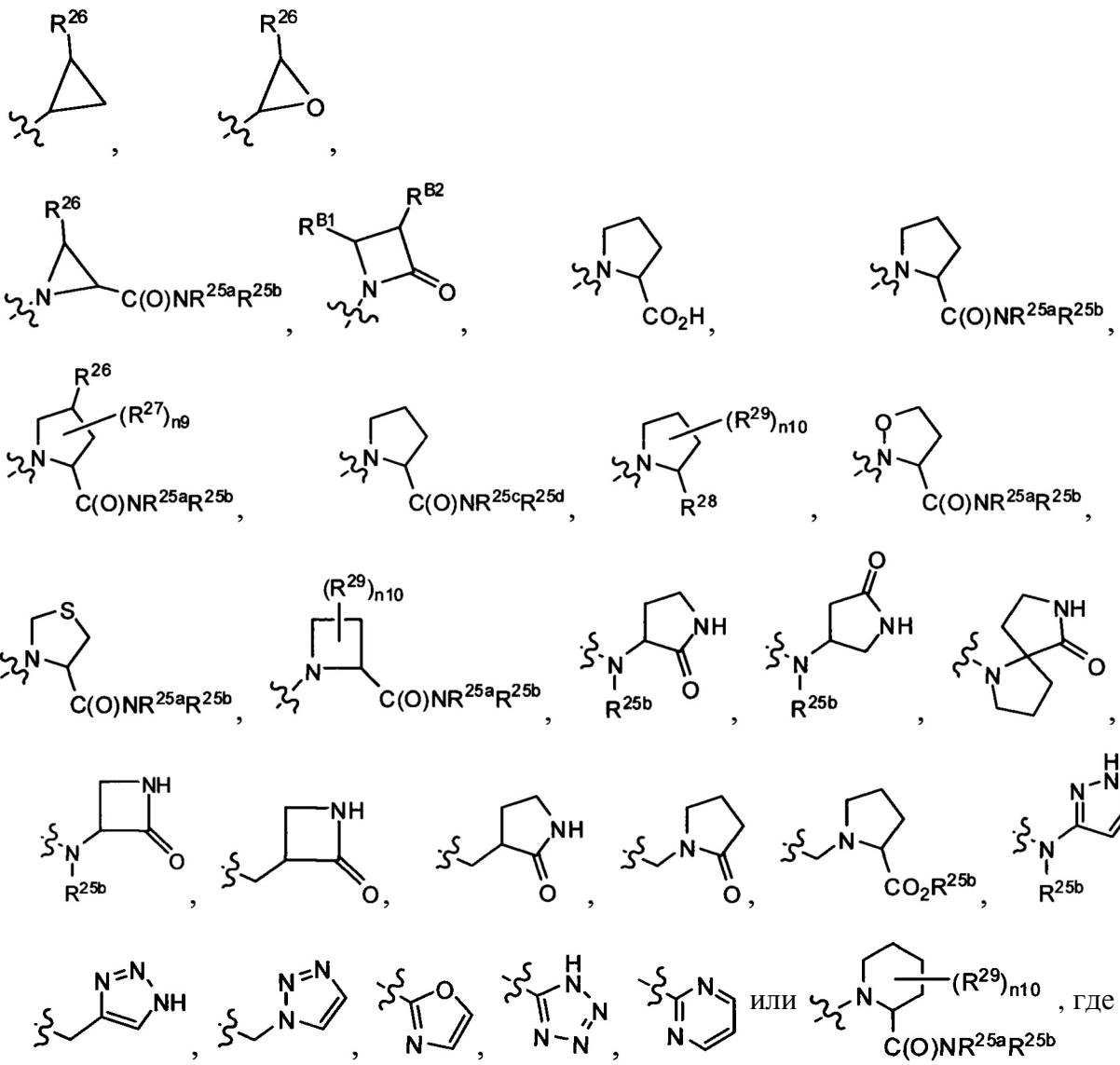
X представляет собой $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(R^4)CH(R^{24})CN$, $-NHCH(R^{24})C(O)CH_3$, $-NHN(R^{24})C(Q)CH_3$, $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$, $NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$,



где $n4$, $n5$ и $n6$, каждое, независимо равны 1, 2 или 3; $n7$ равно 0, 1 или 2; R^7

представляет собой H , метил, этил или $-CH_2OH$; или R^7 и R^{B3} вместе с атомом бора образуют 5- или 6-членное бор-содержащее кольцо; R^{B3} и R^{B4} , каждый, независимо представляют собой H , (C_1-C_6) алкил, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$; или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомом бора образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное борсодержащее кольцо; R^{21b} и R^{22b} независимо при каждом появлении представляют собой водород, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6-C_{10}) арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J ; R^{24} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил; R^{25} представляет собой H , OH , OR^C , $NR^{25a}R^{25b}$, $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OR^{25b}$, $-CH_2R^{30}$, $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$, $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$, $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-CH_2PO_3H$, $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)R^{30}$, $-CH_2CO_2R^{25b}$, $-CF_2CO_2R^{25b}$, $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$, $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$, $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N$

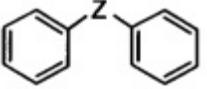
(H)R^{25b}, -CH₂CH₂R³⁰, -N(H)CH₂(R³⁰), -CH=CHR³⁰, -CH=CHSO₂R^{25b},



R^{B1} и R^{B2} , каждый, независимо представляют собой H, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_6)циклоалкил, OR^C , $C(=O)N(R^C)_2$, $OC(=O)N(R^C)_2$, $C(=O)OR^C$, $OC(=O)OR^C$, нитро, трифторметил, трифторметокси, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)тиоалкокси, $N(R^C)_2$, 5-7-членный гетероциклик или 5-7-членный гетероарил, или (C_6 - C_{10})арил; R^C независимо при каждом появлении представляет собой H или (C_1 - C_6)алкил; R^{25a} представляет собой H, -OH, -OCH₃, NH₂, SO₂(C_1 - C_6)алкил или необязательно замещенный алкил; каждый R^{25b} независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; R^{25c} представляет собой H или необязательно замещенный алкил; R^{25d} представляет собой -OH, -OCH₃ или NH₂; каждый R^{26} независимо представляет собой H, галогено или (C_1 - C_6)алкил; каждый R^{27} независимо представляет собой -OH, галогено, (C_1 - C_6)алкил, или R^{26} и R^{27} объединены с образованием циклоалкильного кольца; R^{28} представляет собой H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)CH₃ или (C_1 - C_6)алкил; каждый R^{29} независимо представляет собой

-OH, галогено или (C_1 - C_6)алкил; R^{30} представляет собой гетероциклик, гетероарил или арил; $n9$ равно 1, 2 или 3; $n10$ равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^5 представляет собой арил, гетероарил, или линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, необязательно содержащую внутри цепи или на концах цепи необязательно замещенный арил, необязательно замещенный

гетероарил или необязательно замещенный  , где Z представляет собой

связь, O, S, NH, CH_2 или $C\equiv C$; или R^5 представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, содержащую внутри цепи по меньшей мере одну группу -O- или -N(R^4)-;

R^2 и R^3 , каждый, независимо представляют собой гидрокси, нитро, галогено, циано, гликозилокси, амино, (C_1 - C_4)алкил, OR^{40} или группу, расщепляемую в физиологических условиях с образованием соединения формулы (IV), где R^2 или R^3 , соответственно, представляет собой гидрокси, при этом любой атом углерода необязательно замещен J ;

каждый R^{40} независимо представляет собой -(C_1 - C_6)алкил или -(C_1 - C_6)алкил- $NR^{41}R^{42}$;

каждый R^{41} и R^{42} представляет собой водород, -(C_1 - C_6)алкил, -(C_1 - C_6)гетероалкил, - $C(O)(C_1$ - $C_6)$ алкил, - $C(O)N(R^{43})_2$, - $SO_2N(R^{43})_2$; или R^{41} и R^{42} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R^{43} независимо представляет собой водород или -(C_1 - C_6)алкил; или два R^{43} и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

$n1$ и $n2$ независимо равны 0 или 1;

$n3$ и $n8$ независимо равны 0, 1 или 2;

каждое m независимо равно 0 или 1;

R^1 представляет собой водород или (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

или R^1 вместе с E^1 образуют кольцо;

R^4 , $R^{4'}$ и $R^{4''}$, каждый, независимо при каждом появлении представляют собой водород или (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

R^6 представляет собой водород или (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный 1-3 J ;

или R^6 вместе R^{A4} образуют кольцо;

R^{A1} , $R^{A1'}$, R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A7} , $R^{A7'}$, R^{A8} , $R^{A8'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$ независимо при каждом появлении представляют собой водород, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6 - C_{10})арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J ;

R^{A6} представляет собой H, амино, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, 5-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероциклик или (C_6 - C_{10})арил, при этом любой алкил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 J ;

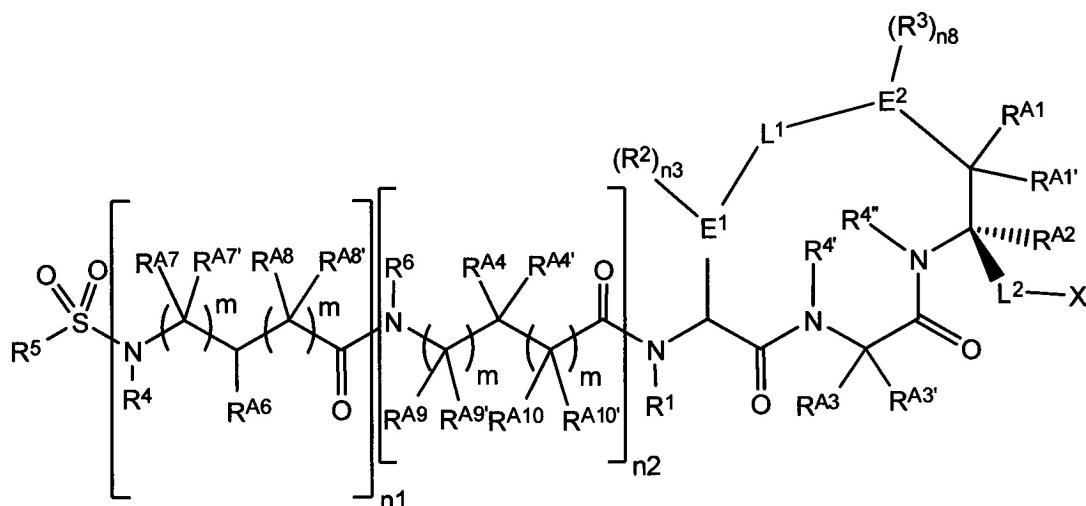
каждый J независимо представляет собой галоген, R' , OR' , CN , CF_3 , OCF_3 , $(CH_2)_{0-p}N$

$(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ или $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, где p равно 4;

каждый R' независимо при каждом появлении представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₇)алкенил, (C₂-C₇)алкинил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкенил, арил или гетероарил, при этом любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, -CN,

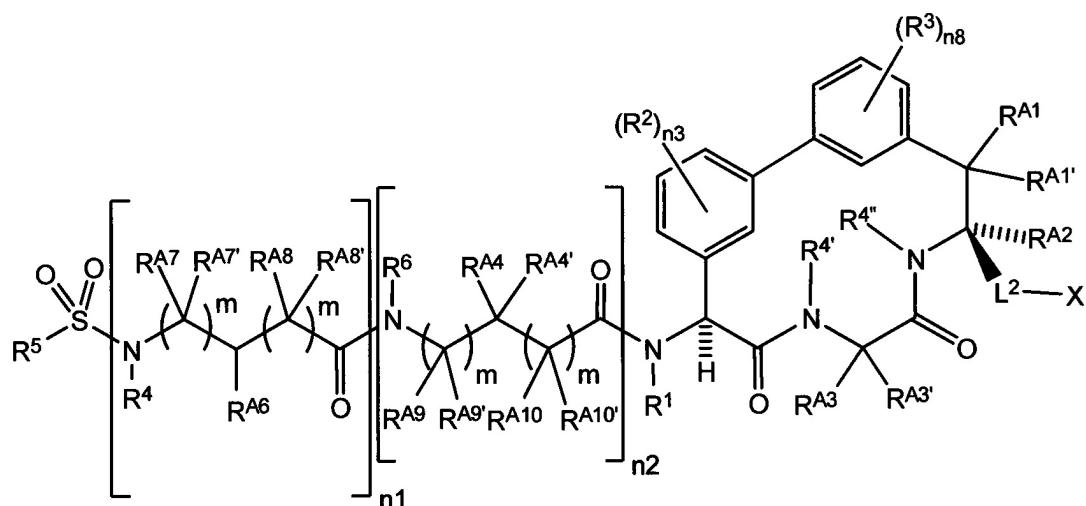
-NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -NH₂, -N((C₁-C₄)алкил)₂-, -NH(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила или (C₁-C₆)гетероалкила; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

35. Соединение по п. 34, имеющее структуру формулы (IVa):



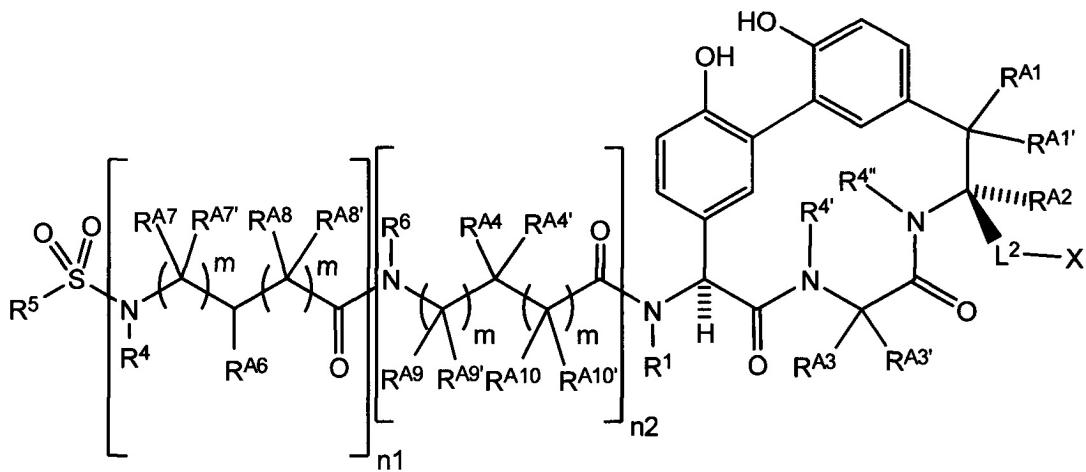
Формула (IVa).

36. Соединение по п. 35, имеющее структуру формулы (IVb):



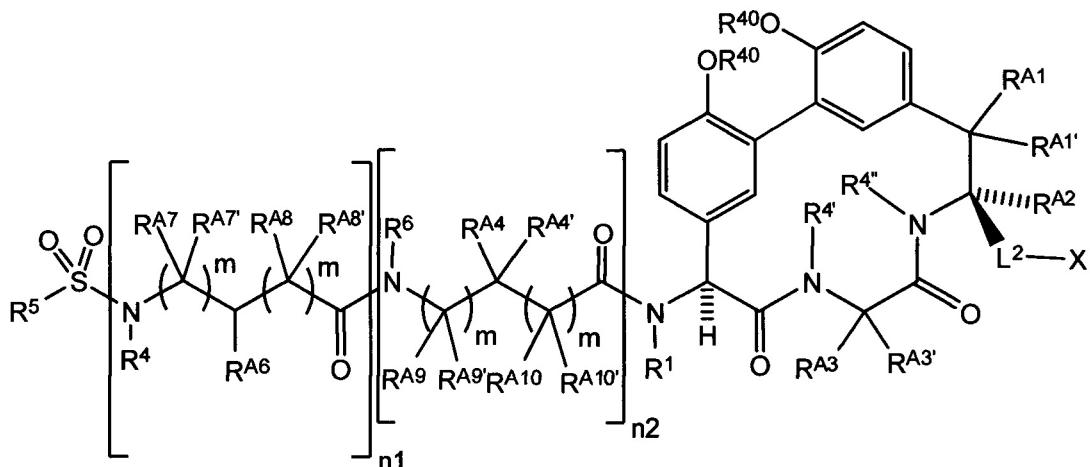
Формула (IVb).

37. Соединение по п. 36, имеющее структуру формулы (IVc):



Формула (IVc).

38. Соединение по п. 36, имеющее структуру формулы (IVd):



Формула (IVd).

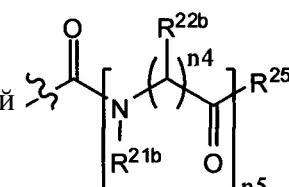
39. Соединение по любому из пп. 34-38, где R^{A1} , $R^{A1'}$, $R^{4''}$ и $R^{4''}$ представляют собой H.

40. Соединение по п. 39, где L^2 представляет собой связь и R^1 представляет собой CH_3 .

41. Соединение по п. 40, где $n1$ равно 0 и $n2$ равно 1.

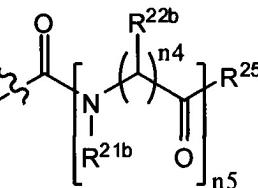
42. Соединение по п. 41, где R^{A2} , R^{A3} , $R^{A3'}$, R^{A4} , $R^{A4'}$, R^{A9} , $R^{A9'}$, R^{A10} и $R^{A10'}$, каждый, независимо представляет собой водород или (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный 1-3 J.

43. Соединение по любому из пп. 34-42, где X представляет собой

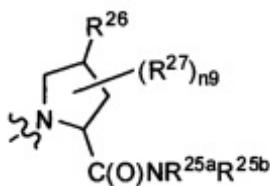


и R^{25} представляет собой $-CH_3$.

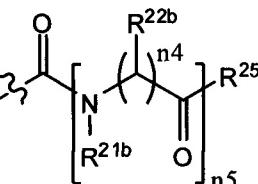
44. Соединение по любому из пп. 34-42, где X представляет собой



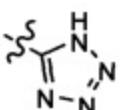
и R²⁵ представляет собой



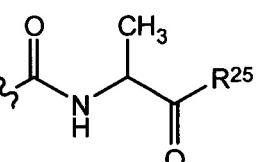
45. Соединение по любому из пп. 34-42, где X представляет собой



и R²⁵ представляет собой

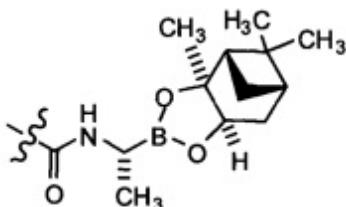


46. Соединение по любому из пп. 34-45, где X представляет собой



47. Соединение по любому из пп. 20-42, где X представляет собой CO₂H.

48. Соединение по любому из пп. 20-42, где X представляет собой



49. Соединение по любому из пп. 1-48, где каждое m равно 0.

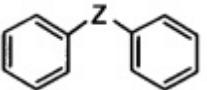
50. Соединение по любому из пп. 1-49, где R^{A4} представляет собой -CH₂CH₂CH₂NH₂ и R^{A4'} представляет собой H.

51. Соединение по любому из пп. 1-50, где R⁵ представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, содержащую внутри цепи по меньшей мере одну группу -N(R⁴)-.

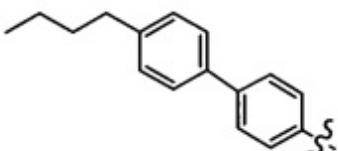
52. Соединение по любому из пп. 1-50, где R⁵ представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, содержащую внутри цепи по меньшей мере одну группу -N(H)-.

53. Соединение по любому из пп. 1-50, где R⁵ представляет собой -CH₂CH₂N(H)(CH₂)₉CH₃.

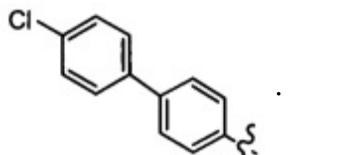
54. Соединение по любому из пп. 1-19, где R⁵ представляет собой арил, гетероарил, или линейную или разветвленную алкильную цепь, состоящую из около 1-22 атомов углерода, при этом R⁵ связан с карбонильным углеродом, к которому он присоединен

напрямую или посредством О или NR⁴, с образованием амидной, карбаматной или мочевинной связи, соответственно; необязательно содержащую внутри цепи или на концах цепи необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный  , при этом Z представляет собой связь, O, S, NH, CH₂ или C≡C .

55. Соединение по любому из пп. 1-19 или 34-46, где R⁵ представляет собой



56. Соединение по любому из пп. 1-19 или 34-46, где R⁵ представляет собой



57. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-56 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

58. Применение соединения по любому из пп. 1-56 для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у пациента.

59. Способ лечения бактериальной инфекции у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по любому из пп. 1-56 с частотой и в течение периода времени, достаточных для обеспечения благоприятного эффекта млекопитающему.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, включающую *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A homology group*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalis*, *Bacteroides thetaiomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,

*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. *hyicus*, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis или Staphylococcus saccharolyticus.*

61. Способ по п. 59 или 60, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, включающую грамотрицательные бактерии.

62. Способ по любому из пп. 59-61, отличающийся тем, что введение представляет собой местное введение.

63. Способ по любому из пп. 59-62, дополнительно включающий введение второго терапевтического агента.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что второй терапевтический агент не представляет собой ингибитор SpsB.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой аминогликозидный антибиотик, фторхинолоновый антибиотик, β -лактамный антибиотик, макролидный антибиотик, гликопептидный антибиотик,rifampicin, хлорамфеникол, фторамфеникол, колистин, мупироцин, бациллазин, даптомицин или линезолид.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой β -лактамный антибиотик.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что β -лактамный антибиотик выбран из пенициллинов, монобактамов, цефалоспоринов, цефамицинов и карбапенемов.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что β -лактамный антибиотик выбран из азлоциллина, амоксициллина, ампициллина, дорипенема, меропенема, биапенема, цефамандола, имипенема, мезлоциллина, цефметазола, цефпрозила, пиперациллина/тазобактама, карбенициллина, цефаклора, цефалотина, эртапенема, цефазолина, цефепима, цефоницида, цефокситина, цефтазидима, оксациллина, цефдинира, цефиксимиа, цефотаксимиа, цефотетана, цефподоксимиа, цефтизоксимиа, цефтриаксона, фаропенема, мециллинами, метициллина, моксалактама, тикарциллина, томопенема, цефтобипрола, цефтаролина, фломоксефа, цефипрома и цефозопрана.

69. Способ по п. 67, дополнительно включающий введение ингибитора β -лактамазы.