

RU 2578370 C2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 578 370<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
*C07D 471/08* (2006.01)  
*A61K 31/439* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013155902/04, 24.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**24.08.2012**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**27.08.2011 IN 2412/MUM/2011**

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2015 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 27.03.2016 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2011042560, A1, 14.04.2011. WO 2009091856, A2, 23.07.2009. RU 2124014, C1, 27.12.1998. WO9306099, A1, 01.04.1993. WO 2003063864, A2, 07.08.2003. WO 2002010172, A1, 07.02.2002.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 27.03.2014

(86) Заявка РСТ:  
**IB 2012/054290 (24.08.2012)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2013/030733 (07.03.2013)**Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПАТЕЛ Махеш Витхалбхай (IN),  
 ДЕШПАНДЕ Прасад Кешав (IN),  
 БХАВСАР Сатиш (IN),  
 БХАГВАТ Сачин (IN),  
 ДЖАФРИ Мохаммад Алам (IN),  
 МИШРА Амит (IN),  
 ПАВАСЕ Лаксмикант (IN),  
 ГУПТА Сунил (IN),  
 КАЛЕ Раджеш (IN),  
 ДЖОШИ Санджив (IN)

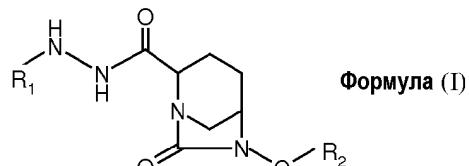
(73) Патентообладатель(и):

ВОКХАРДТ ЛИМИТЕД (IN)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,6-ДИАЗАБИЦИКЛО [3,2,1] ОКТАН-7-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I), их получению и применению при предотвращении или лечении бактериальной инфекционной болезни.

в которой R<sub>1</sub> представляет собой (а) водород,

(б) (CO)<sub>n</sub>-R<sub>3</sub>, (с) COOR<sub>4</sub> или (д) COCH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>, n равно 0, 1 или 2; R<sub>2</sub> представляет собой (а) SO<sub>3</sub>M, (б) SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (с) CH<sub>2</sub>COOM или (д) CF<sub>2</sub>COOM; M представляет собой водород или катион; R<sub>3</sub> представляет собой (а) водород, (б) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, гетероциклила, гетероарила или арила, (с) NR<sub>6</sub>

RU 2578370 C2

R<sub>7</sub>, (d) CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (e) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, или NHC (NH)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (f) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или (g) OR<sub>8</sub>; R<sub>4</sub> представляет собой (a) водород или (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub>,

каждый независимо друг от друга, представляют собой (a) водород или (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> или гетероциклила; R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой (a) водород или (b) R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> соединяются друг с другом с образованием от четырех - до семичленного кольца. 19 н. и 17 з.п. ф-лы, 8 табл., 52 пр.



(51) Int. Cl.  
*C07D 471/08* (2006.01)  
*A61K 31/439* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013155902/04, 24.08.2012

(24) Effective date for property rights:  
24.08.2012

Priority:

(30) Convention priority:  
27.08.2011 IN 2412/MUM/2011

(43) Application published: 10.10.2015 Bull. № 28

(45) Date of publication: 27.03.2016 Bull. № 9

(85) Commencement of national phase: 27.03.2014

(86) PCT application:  
IB 2012/054290 (24.08.2012)

(87) PCT publication:  
WO 2013/030733 (07.03.2013)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(72) Inventor(s):

PATEL Makhesh Vitthalbkhaj (IN),  
DESHPANDE Prasad Keshav (IN),  
BKHAVSAR Satish (IN),  
BKHAGVAT Sachin (IN),  
DZHAFRI Mokhammad Alam (IN),  
MISHRA Amit (IN),  
PAVASE Laksmitant (IN),  
GUPTA Sunil (IN),  
KALE Radzhesh (IN),  
DZHOSHI Sandzhiv (IN)

(73) Proprietor(s):

VOKKHARDT LIMITED (IN)

RU 2 578 370 C2

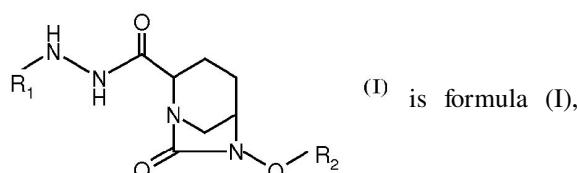
RU 2 578 370 C2

(54) 1,6-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTAN-7-ONE DERIVATIVES AND USING THEM FOR TREATING  
BACTERIAL INFECTIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula (I), producing and using them in preventing or treating a bacterial infection.



wherein R<sub>1</sub> represents (a) hydrogen, (b) (CO)<sub>n</sub>-R<sub>3</sub>, (c) COOR<sub>4</sub> or (d) COCH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>, n is equal to 0, 1 or 2; R<sub>2</sub> represents (a) SO<sub>3</sub>M, (b) SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (c) CH<sub>2</sub>COOM or (d) CF<sub>2</sub>COOM; M represents hydrogen or a cation; R<sub>3</sub> represents (a) hydrogen, (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl optionally substituted by one or more substitutes independently specified in halogen, OR<sub>5</sub>, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

heterocycl, heteroaryl or aryl, (c) NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (d) CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (e) heterocycl substituted by one or more substitutes independently specified in OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, halogen, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-alkyl, or NHC(NH)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (f) heteroaryl optionally substituted by one or more substitutes independently specified in NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, or CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, or (g) OR<sub>8</sub>; R<sub>4</sub> represents (a) hydrogen or (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl; each R<sub>5</sub> and R<sub>8</sub> independently represent (a) hydrogen or (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl optionally substituted by one or more substitutes independently specified NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or heterocycl; each R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> independently represent (a) hydrogen or (b) R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are attached to each other to form a four- to seven-merous ring.

EFFECT: producing the compounds for preventing or treating a bacterial infection.

36 cl, 8 tbl, 52 ex

Родственные заявки на выдачу патента

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент Индии № 2412/MUM/2011, поданной 27 августа 2011 г., описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы она была полностью 5 переписана в настоящей заявке. Все ссылки, включая патенты, заявки на патенты и литературы, цитированные в настоящем описании, специально включены в контекст в качестве ссылки во всей их полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к азотсодержащим соединениям, их получению и их 10 применению при предотвращении и/или лечении бактериальных инфекционных болезней.

Уровень техники

Выявление устойчивости бактерий к известным антибактериальным агентам становится основной возникшей проблемой при лечении бактериальных инфекционных болезней. Одним путем лечения бактериальных инфекционных болезней и особенно 15 болезней, вызванных резистентными бактериями, является разработка более новых антибактериальных агентов, которые могут преодолеть резистентность бактерий. Coates et al. (Br. J. Pharmacol. 2007; 152(8), 1147-1154) сделали обзор новых подходов для разработки новых антибиотиков. Тем не менее, разработка новых антибактериальных агентов является сложной задачей. Например, Gwynn et al. (Annals of the New York 20 Academy of Sciences, 2010, 1213: 5-19) рассмотрели проблемы, возникающие при открытии антибактериальных агентов.

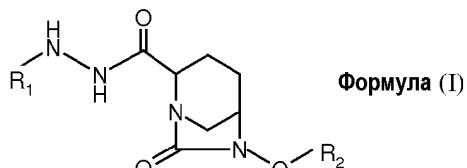
Несколько антибактериальных агентов были описаны в известном уровне техники (см., например, международные заявки согласно PCT №№ PCT/US2010/060923, PCT/EP2010/067647, PCT/US2010/052109, PCT/US2010/048109, PCT/GB2009/050609, PCT/EP2009/25 056178 и PCT/US2009/041200). Тем не менее, остается потребность в сильнодействующих антибактериальных средствах для предотвращения и/или лечения бактериальных инфекционных болезней, в том числе болезней, вызванных бактериями, которые являются резистентными к известным антибактериальным агентам.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили азотсодержащие 30 соединения с антибактериальными свойствами.

Сущность изобретения

Соответственно, предложены азотсодержащие соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способ 35 предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта с помощью этих соединений.

В одном общем аспекте предложены соединения формулы (I)



или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли;

в которой

R<sub>1</sub> представляет собой

45 (a) водород,

(b) (CO)<sub>n</sub>-R<sub>3</sub>,

(c) COOR<sub>4</sub> или

(d)  $\text{COCH}_2\text{COR}_3$ ,  
n равно 0, 1 или 2;  
R<sub>2</sub> представляет собой

- 5 (a)  $\text{SO}_3\text{M}$ ,  
(b)  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
(c)  $\text{PO}_3\text{M}$ ,  
(d)  $\text{CH}_2\text{COOM}$ ,  
10 (e)  $\text{CF}_2\text{COOM}$ ,  
(f)  $\text{CHFCOOM}$  или  
(g)  $\text{CF}_3$ ;

M представляет собой водород или катион;  
R<sub>3</sub> представляет собой

- 15 (a) водород,  
(b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>8</sub>,  
NR<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила,  
20 (c) CN,  
(d) NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
(e) CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
(f) NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- (g) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
25 независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

- (h) гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
30 SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила, NHC(NH)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
(i) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
35 (j) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- (k) циклоалкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил дополнительно замещен  
одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
40 галогена, CN или CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или

- (l) OR<sub>8</sub>;  
R<sub>4</sub> представляет собой

- (a) водород,  
45 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>8</sub>,  
гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила,  
(c) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

5 (d) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(e) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или

10 (f) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

15 (a) водород или

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила;

20 R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

(a) водород,

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>8</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила,

25 (c) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

(d) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

30 SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

(e) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

35 (f) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>; или

(g) R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> соединяются друг с другом с образованием от четырех- до семичленного

40 кольца.

В другом общем аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит 45 введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь

вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, причем способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

5 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

10 В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение 15 формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

15 В другом общем аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

20 В другом общем аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

25 В другом общем аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного и, (c) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

30 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

35 В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, 40 клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

45 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (б) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения

- 5 бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (б) по 10 меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения

бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества

- 15 фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (б) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (с) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

- 20 В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение

- 25 формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (б) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (с) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

- 30 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама,

- 35 тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения

бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных

- 40 ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

- 45 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (б) по

меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная

5 болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

10 В другом общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама,

15 тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (с) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В еще одном общем аспекте предложен способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь

20 вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее

25 фармацевтически приемлемого производного, и (с) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В другом общем аспекте предложены способы повышения антибактериальной эффективности антибактериального агента в организме субъекта, причем указанный способ содержит совместное введение указанного антибактериального агента или его

30 фармацевтически приемлемого производного вместе с фармацевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в нижеследующем описании. Другие отличительные признаки, задачи и преимущества

35 настоящего изобретения будут очевидны из следующего описания, включающего формулу изобретения.

#### Подробное описание изобретения

Теперь будут указаны примерные варианты осуществления, и в контексте для их описания будет использован специфический язык. Тем не менее, должно быть понятно, что при этом не предполагается никакого ограничения объема изобретения. Изменения и дополнительные модификации отличительных признаков изобретения, указанные в контексте, а также дополнительные применения принципов изобретения, указываемых в контексте, которые известны специалисту в рассматриваемой области техники, и имеющиеся в распоряжении данного описания, следует рассматривать в пределах объема изобретения. Следует отметить, что применяемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа "a", "an" и "the" включают в себя множественные числа, если в контексте явно не указано иное. Все ссылки, включающие патенты, патентные заявки и литературы, цитированные в данном

описании, специально включены в контекст посредством ссылки во всей их полноте.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили новые азотсодержащие соединения, обладающие антибактериальными свойствами.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил", применяемый в контексте, относится к разветвленному или неразветвленному ациклическому углеводородному радикалу, содержащему 1-6 атомов углерода. Типичные, не ограничивающие примеры "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила" включают в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил и тому подобное. "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями. Типичные, не ограничивающие примеры таких заместителей включают в себя галоген, аллокси, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCN<sub>3</sub>, циклоалкил, гетероциклик, гетероарил, арил и тому подобное.

Термин "циклоалкил", применяемый в контексте, относится к циклическим углеводородным радикалам с числом членов от трех до семи. Циклоалкильная группа необязательно имеет одну или несколько двойных или тройных связей или сочетание двойных связей и тройных связей, но не является ароматической. Типичные, не ограничивающие примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан и циклогептан. Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями. Типичные, не ограничивающие примеры таких заместителей включают в себя C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген, аллокси, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOCN<sub>3</sub>, гетероциклик, гетероарил, арил, SO<sub>2</sub>-алкил, SO<sub>2</sub>-арил, OSO<sub>2</sub>-алкил, -OSO<sub>2</sub>-арил и тому подобное.

Термин "гетероциклик", применяемый в контексте, относится к циклоалкильной группе с числом членов от четырех до семи, содержащей один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Гетероциклоалкильная группа необязательно включает в себя одну или несколько двойных или тройных связей или сочетание двойных связей и тройных связей, но не является ароматической. Типичные, не ограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя азетидин, пирролидин, 2-оксопирролидин, имидазолидин-2-он, пиперидин, оксазин, тиазин, пиперазин, пиперазин-2,3-дион, морфолин, тиаморфолин, азапан и тому подобное. Гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями. Типичные, не ограничивающие примеры таких заместителей включают в себя C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген, аллокси, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOCN<sub>3</sub>, гетероциклик, гетероарил, арил, SO<sub>2</sub>-алкил, SO<sub>2</sub>-арил, OSO<sub>2</sub>-алкил, OSO<sub>2</sub>-арил и тому подобное.

Термин "арил", применяемый в контексте, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводороду. Типичные, не ограничивающие примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, фенантренил и тому подобное. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Типичные, не ограничивающие примеры таких заместителей включают в себя C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген, аллокси, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOCN<sub>3</sub>, гетероциклик, гетероарил, арил, SO<sub>2</sub>-алкил, SO<sub>2</sub>-арил, OSO<sub>2</sub>-алкил, OSO<sub>2</sub>-арил и тому подобное.

Термин "гетероарил", применяемый в контексте, относится к моноциклической или полициклической ароматической углеводородной группе, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатомы, выбранные из атомов азота, кислорода и

серы. Если гетероарильная группа содержит более чем один гетероатом, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Типичные, не ограничивающие примеры гетероарильных групп включают в себя 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3,4-тетразол, 1,3-оксазол, 1,3-тиазол, пиридин, пиридин, пиразин, 5 пиридин, фуран, пиррол, тиофен, имидазол, пиразол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, тиазол и тому подобное. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Типичные, не ограничивающие примеры таких заместителей включают в себя C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген, аллокси, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>,

10 гетероциклик, гетероарил, арил, SO<sub>2</sub>-алкил, SO<sub>2</sub>-арил, OSO<sub>2</sub>-алкил, OSO<sub>2</sub>-арил и тому подобное.

Термин "стереоизомеры", применяемый в контексте, относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаться друг от друга расположением их атомов или групп в пространстве. Соединения формулы (I) могут 15 содержать асимметрические или хиральные центры и поэтому существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что, если не указано иное, все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включающие в себя рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Кроме того, все 20 геометрические изомеры и изомеры положения (в том числе цис- и транс-формы), а также их смеси также включены в объем настоящего изобретения. В общем, предполагается, что ссылка на соединение, включает в себя его стереоизомеры и смеси различных стереоизомеров.

Термин "необязательно замещенный", применяемый в контексте, означает, что замещение является необязательным и поэтому включает в себя как незамещенные, 25 так и замещенные атомы и остатки. "Замещенный" атом или остаток означает, что любой атом водорода у указанного атома или остатка может быть заменен выбранным заместителем из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома или остатка не превышена и что замещение приводит 30 к образованию стабильного соединения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", применяемый в контексте, относится к одной или нескольким солям данного соединения, которое обладает желаемой фармакологической активностью в виде свободного соединения и которое не является 35 как биологически, так и в другом отношении нежелательными. В общем, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, которые являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и имеют приемлемое отношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, в публикации S. M. Berge et al. (J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)), включенной в контекст в качестве ссылки во всей ее полноте, подробно описываются 40 различные фармацевтически приемлемые соли.

В общем, соединения согласно изобретению содержат основные (например, атомы азота), а также кислотные остатки (например, соединения формулы (I), в которой M 45 представляет собой водород). Специалисту в данной области будет понятно, что, следовательно, такие соединения могут образовывать кислотные соли (образованные с неорганическими и/или органическими кислотами), а также основные соли (образованные с неорганическими и/или органическими основаниями). Такие соли можно получить при помощи процедур, описанных в данной области техники. Например, основный остаток можно превратить в его соль обработкой соединения подходящим

количеством кислоты. Типичные, не ограничивающие примеры таких подходящих кислот включают в себя хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту или тому подобное. Или же остаток кислоты можно превратить в его соль обработкой подходящим основанием. Типичные,

- 5 неограничивающие примеры таких оснований включают в себя карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия или тому подобное. В случае соединений, содержащих более одной функциональной группы, способной превратиться в соль, каждую такую функциональную группу можно превратить в соль независимо. Например, в случае соединений, содержащих два основных атома азота, один основный
- 10 атом азота может образовывать соль с одной кислотой, тогда как другой основный атом азота может образовывать соль с другой кислотой. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат как кислотные, так и основные остатки, и поэтому могут образовывать внутренние соли или соответствующие цвиттерионы. В общем предполагается, что все фармацевтически приемлемые формы солей соединений
- 15 формулы (I) согласно изобретению, включающие кислотно-аддитивные соли, основно-аддитивные соли, цвиттерионы или тому подобное, находятся в пределах объема настоящего изобретения и обычно называются фармацевтически приемлемыми солями.

Термин "галоген" или "гало", применяемый в контексте, относится к хлору, брому, фтору или йоду.

- 20 Термин "инфекционная болезнь" или "бактериальная инфекционная болезнь", применяемый в контексте, включает в себя присутствие бактерий внутри субъекта или на субъекте, причем, если рост бактерий ингибиравали, это может быть полезным для субъекта. Как таковой термин "инфекционная болезнь" в дополнение к указанию на присутствие бактерий, относится также к обычной флоре, которая является
- 25 нежелательной. Термин "инфекционная болезнь" включает в себя инфекционную болезнь, вызванную бактериями.

Термин "лечить" или "лечение", применяемый в контексте, относится к введению лекарственного средства, в том числе фармацевтической композиции, или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов, для профилактических и/или

- 30 терапевтических целей. Термин "профилактическое лечение" относится к лечению субъекта, который еще не заражен, но который восприимчив к заражению, или же иным образом имеет риск заражения (предотвращение бактериальной инфекционной болезни). Термин "терапевтическое лечение" относится к введению терапевтического средства субъекту, уже страдающему инфекционной болезнью. Термин "лечить" или "лечение",
- 35 применяемый в контексте, относится также к введению композиции или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов, обсужденных в контексте, с дополнительными фармацевтически активными или неактивными ингредиентами или без таких ингредиентов, для того, чтобы (i) ослабить или устраниить бактериальную инфекционную болезнь или один или несколько симптомов бактериальной инфекционной
- 40 болезни или (ii) замедлить развитие бактериальной инфекционной болезни или одного или более симптомов бактериальной инфекционной болезни, или (iii) уменьшить тяжесть бактериальной инфекционной болезни или одного или нескольких симптомов бактериальной инфекционной болезни, или (iv) подавить клиническое проявление бактериальной инфекционной болезни, или (v) подавить проявления побочных
- 45 симптомов бактериальной инфекционной болезни.

Термин "фармацевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", или "эффективное количество", применяемый в контексте, относится к количеству, которое обладает терапевтическим действием, или является количеством,

требуемым для достижения терапевтического действия у субъекта. Например, терапевтически или фармацевтически эффективным количеством антибактериального агента или фармацевтической композиции является количество антибактериального агента или фармацевтической композиции, необходимое для достижения нужного

- 5 терапевтического действия, которое можно оценить по результатам клинических испытаний, исследований инфекции на модельных животных и/или исследований *in vitro* (например, в агаровых или бульонных средах). Фармацевтически эффективное количество зависит от нескольких факторов, включающих в себя, но не ограничивающих ими, микроорганизмы (например, бактерии), принимающие участие
- 10 в болезни, характеристики субъекта (например, рост, массу, пол, возраст и история болезни), тяжесть инфекционной болезни и конкретный тип применяемого антибактериального агента. Для профилактических лечений терапевтически или профилактически эффективным количеством является количество, которое будет эффективным при предотвращении микробной (например, бактериальной) инфекционной
- 15 болезни.

Термин "введение" включает в себя доставку композиции или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов пациенту, включая, например, доставку с помощью любых подходящих способов, которые служат для доставки композиции или ее активных ингредиентов или других фармацевтически активных ингредиентов к месту

20 инфекции. Способ введения может изменяться в зависимости от различных факторов, таких как, например, компоненты фармацевтической композиции или природа фармацевтически активных или инертных ингредиентов, место возможной или фактической инфекции, микроорганизм, принимающий участие в болезни, тяжесть инфекционной болезни, возраст и физическое состояние пациента и тому подобное.

25 Некоторые неограничивающие примеры путей введения композиции или фармацевтически активного ингредиента субъекту согласно настоящему изобретению включают в себя пероральный, внутривенный, местный, интраплазматический, внутрибрюшинный, внутримышечный, парентеральный, сублингвальный, чрескожный, интраназальный, аэрозольный, внутриглазной, внутритрахеальный, ректальный,

30 вагинальный пути, введение с помощью генной пушки, кожного пластиря, глазных капель, ушных капель или жидкости для полоскания рта. В случае фармацевтической композиции, содержащей более одного ингредиента (активного или инертного), одним способом введения таких композиций является смешивание ингредиентов (например, для получения подходящей дозированной лекарственной формы, такой как таблетка,

35 капсула, раствор, порошок и тому подобное) и затем введение лекарственной формы. Альтернативно, ингредиенты можно также вводить раздельно (одновременно или один за другим), поскольку эти ингредиенты обеспечивают достижение полезных терапевтических уровней, так что композиция в целом обеспечивает синергическое и/или желаемое действие.

40 Термин "рост", применяемый в контексте, относится к росту одного или нескольких микроорганизмов и включает в себя репродукцию или распространение клеток популяции микроорганизма (например, бактерий). Такой термин включает в себя также поддержание продолжительных метаболических процессов микроорганизма, в том числе процессов, которые сохраняют жизнеспособность микроорганизмов.

45 Термин "эффективность", применяемый в контексте, относится к возможности лечения или способности композиции или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов индуцировать желаемое биологическое действие у субъекта. Например, термин "антибактериальная эффективность" композиции или

антибактериального агента относится к способности композиции или антибактериального агента предотвращать или лечить микробную (например, бактериальную) инфекционную болезнь у субъекта.

Термин "синергический" или "синергизм", применяемый в контексте, относится к

5 взаимодействию двух или более агентов, так чтобы их совместное действие было больше, чем их индивидуальные действия.

Термин "антибактериальный агент", применяемый в контексте, относится к любому веществу, соединению или комбинации веществ или комбинации соединений, способных 10 (i) ингибировать, уменьшать или предотвращать рост бактерий; (ii) ингибировать или снижать способность бактерий вызывать инфекционную болезнь у пациента, или (iii) ингибировать или уменьшать способность бактерий к размножению или сохранению инфективности в окружающей среде. Термин "антибактериальный агент" относится также к соединениям, способным снижать инфективность или вирулентность бактерий.

Термин "бета-лактамный антибактериальный агент", применяемый в контексте,

15 относится к соединениям с антибактериальными свойствами, содержащим бета-лактамное кольцо в своей молекулярной структуре.

Термин "бета-лактамаза", применяемый в контексте, относится к любому ферменту или белку или любому другому веществу, которое разрушает бета-лактамное кольцо.

Термин "бета-лактамаза" включает в себя ферменты, которые 20 производятся бактериями и обладают способностью гидролизовать бета-лактамное кольцо в бета-лактамном соединении, либо частично, либо полностью.

Термин "ингибитор бета-лактамазы", применяемый в контексте, относится к соединению, способному ингибировать активность одного или нескольких бета-лактамазных ферментов, либо частично, либо полностью.

25 Термин "фармацевтически инертный ингредиент" или "носитель", или "наполнитель" относится к соединению или веществу, применяемому для облегчения введения соединения, включая, например, применение для повышения растворимости соединения. Типичные, неограничивающие примеры твердых носителей включают в себя крахмал, лактозу, дикальцийфосфат, сахарозу и каолин и так далее. Типичные, неограничивающие

30 примеры жидких носителей включают в себя стерильную воду, физиологический раствор, буферы, неионогенные поверхностно-активные вещества и пищевые масла, такие как масло, арахисовое и кунжутное масла и так далее. Кроме того, в композицию можно включать различные вспомогательные вещества, обычно применяемые в данной области. Эти и другие такие соединения описаны в литературе, например, в Merck Index

35 (Merck & Company, Rahway, N.J.). Аргументы для включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в публикации Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> Ed., Pergamon Press., которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей 40 полноте.

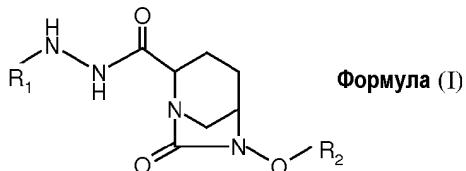
Термин "субъект", применяемый в контексте, относится к позвоночным и беспозвоночным животным, в том числе млекопитающим. Термин "субъект" включает в себя человека, животного, птицу, рыбу или земноводное. Типичные, неограничивающие примеры "субъекта" включают в себя людей, кошек, собак, лошадей, овец, коров, свиней, ягнят, крыс, мышей и морских свинок.

45 Термин "фармацевтически приемлемое производное", применяемый в контексте, относится к любой фармацевтически приемлемой соли, пролекарствам, метаболитам, сложным эфирам, простым эфирам, гидратам, полиморфам, сольватам, комплексам, энантиомерам или аддуктам описанного в контексте соединения и включает в себя

такие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении субъекту способны обеспечить (непосредственно или опосредованно) образование "материнского" соединения. Например, термин "антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное" включает в себя все производные антибактериального средства (такие как соль, пролекарства, метаболиты, сложные эфиры, простые эфиры, гидраты, полиморфы, сольваты, комплексы, энантиомеры или аддукты), которые после введения субъекту способны образовывать (непосредственно или опосредованно) антибактериальное соединение.

В общем, термин "катион" включает в себя катионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$  и т.д.

В одном общем аспекте предложены соединения формулы (I)



или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли; в которой

20  $\text{R}_1$  представляет собой

- (a) водород,
- (b)  $(\text{CO})_n\text{-R}_3$ ,
- (c)  $\text{COOR}_4$  или
- (d)  $\text{COCH}_2\text{COR}_3$ ,

25  $n$  равно 0, 1 или 2;

$\text{R}_2$  представляет собой

- (a)  $\text{SO}_3\text{M}$ ,
- (b)  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,
- (c)  $\text{PO}_3\text{M}$ ,
- (d)  $\text{CH}_2\text{COOM}$ ,
- (e)  $\text{CF}_2\text{COOM}$ ,
- (f)  $\text{CHFCOOM}$  или
- (g)  $\text{CF}_3$ ;

35  $\text{M}$  представляет собой водород или катион;

$\text{R}_3$  представляет собой

- (a) водород,
- (b)  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{OR}_5$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}_5$ ,  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $\text{NR}_5\text{COR}_8$ ,  $\text{NR}_5\text{CONR}_6\text{R}_7$ , гетероциклица, гетероарила, циклоалкила или арила,
- (c)  $\text{CN}$ ,
- (d)  $\text{NR}_6\text{R}_7$ ,
- (e)  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,
- (f)  $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ ,
- (g) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила,  $\text{OR}_5$ ,  $\text{NR}_6\text{R}_7$ , галогена,  $\text{CN}$ ,  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(h) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила, NHC(NH)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(i) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(j) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(k) циклоалкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

15 галогена, CN или CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или

(l) OR<sub>8</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой

(a) водород,

20 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>8</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила,

(c) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

25 SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(d) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

30 (e) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или

(f) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

35 SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

(a) водород или

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

40 независимо выбранными из галогена, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила;

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

(a) водород,

45 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>8</sub>, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила или арила,

(c) арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

5 (d) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

(e) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>,

10 (f) циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, галогена, CN, CONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-арила, OSO<sub>2</sub>-алкила, OSO<sub>2</sub>-арила или NHCONR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>; или

(g) R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> связываются вместе с образованием от четырех- до семичленного кольца.

15 Типичные неограничивающие примеры соединений согласно изобретению включают в себя

транс-моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-

20 диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-[7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусную кислоту;

25 транс-дифтор-{7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусную кислоту;

транс-моно-[2-гидразинокарбонил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(аминоацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]

30 окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(3-аминопропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(4-аминобутиноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S)-2-амино-3-гидроксипропионил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-октиловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-фторпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-

40 7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(пиперидин-4-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

45 транс-моно-[2-(N'-(S)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(S)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

5 транс-моно-[2-(N'-(пиперазин-4-илацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-1-амино-1-фенилацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-3-аминобутаноил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-

10 диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(3-амино-2,2-диметилпропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(1-аминометилциклопропан-1-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

15 транс-моно-[2-(N'-(2-амино-4-карбоксамидобутаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(5-аминопентаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S)-2,6-диаминогексаноил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-

20 диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2-аминоэтокси)ацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-[азетидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

25 транс-моно-[2-(N'-[пирролидин-1-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-[((S)-3-пирролидин-2-ил)пропионил]гидразинокарбонил)-7-оксо-

30 1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

35 транс-моно-[2-(N'-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-аминопирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-гуанидинопирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-

40 1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-3-пиперидин-2-илпропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперазин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

45 транс-моно-[2-(N'-(S)-морфолин-3-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(3-оксо-3-пиперазин-1-илпропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-1-амино-1-пиридин-2-илацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2-аминотиазол-4-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты;

5 натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(цианоацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевую соль трет-бутилового эфира транс-N'-(7-оксо-6-сульфокси-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота)гидразинкарбоновой кислоты;

10 натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(морфолин-4-илацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(6-карбоксамидиридин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-октилового]эфира серной кислоты;

15 натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(морфолин-4-оксокарбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(S)-1-карбамоилпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

20 натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-1-карбамоил-4-фторпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(S)-1-метансульфонилпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(цианодиметилацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

25 натриевую соль транс-моно-[2-(N'-(S)-5-оксопирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

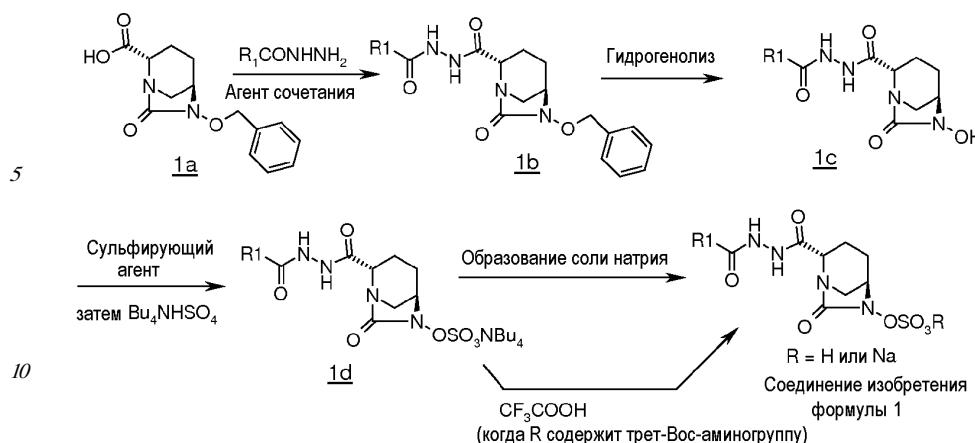
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В общем, соединения изобретения можно получить согласно следующим процедурам (схема 1). Специалисту в данной области будет понятно, что описанные способы можно 30 далее изменить или оптимизировать для обеспечения получения желаемых и родственных соединений. В следующих процедурах все символы имеют значения, указанные выше.

Как описано на схеме 1, транс-6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновую кислоту (1a), которая описана в международной публикации РСТ № WO 2009/091856, подвергают взаимодействию с соответствующими гидразидами кислот в 35 присутствии подходящего агента сочетания, такого как гидрохлорид EDC или дициклогексилкарбодиимид (DCC), в растворителе, таком как N,N-диметилформамид; N,N-диметилацетамид; 1,4 диоксан; хлороформ; дихлорметан или дихлорэтан, при температуре в пределах от -15°C до 60°C в течение приблизительно от 1 до 24 часов, получая при этом промежуточное соединение (1b).

40 Промежуточное соединение (1b) подвергали гидрогенолизу в присутствии подходящего катализатора (например, 5% или 10% палладия на угле или 20% гидроксида палладия на угле) в присутствии подходящего источника водорода (такого как газообразный водород, формиат аммония, циклогексен) в подходящем растворителе (таком как метанол, этанол, смесь метанол-дихлорметан или смесь N,N-45 диметилформамид-дихлорэтан) при температуре в диапазоне от приблизительно 25°C до 60°C в течение приблизительно 1-14 часов, получая при этом промежуточное соединение (1c).

Схема 1

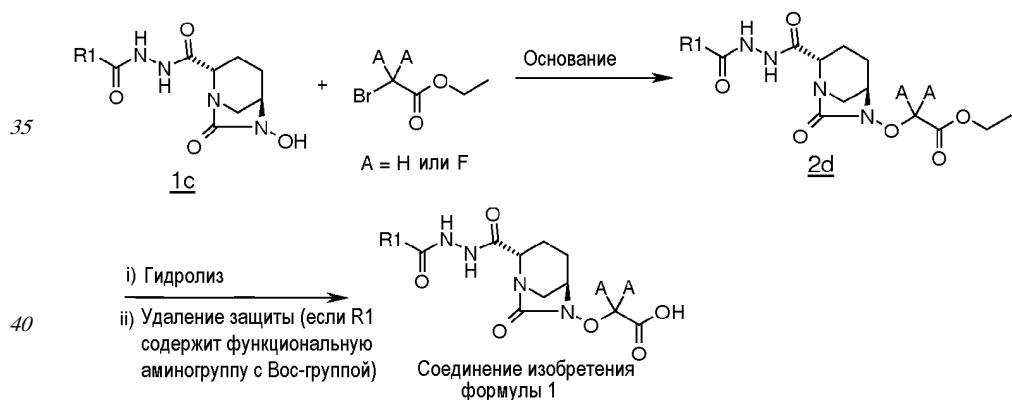


15 Промежуточное соединение (1с) сульфировали реакцией его с сульфирующим реагентом (таким как комплекс триоксид серы-пиридин или комплекс триоксид серы-  
N,N-диметилформамид) в подходящем растворителе (таком как пиридин, N,N-диметилформамид) при температуре в диапазоне от приблизительно 25°C до 90°C в течение приблизительно 1-24 часов, получая при этом пиридиновую соль сульфоновой кислоты, которая при обработке сульфатом тетрабутиламмония дает  
20 тетрабутиламмониевую соль сульфоновой кислоты в качестве промежуточного соединения (Id).

Некоторые соединения согласно изобретению были выделены в виде цвиттерионов обработкой промежуточного соединения (Id) трифтторуксусной кислотой в подходящем растворителе (таком как дихлорметан, хлороформ или ацетонитрил), при температуре в пределах от примерно -10°C до 40°C в течение приблизительно 1-14 часов, особенно когда R в промежуточном соединении (Id) содержал трет-бутоксикарбонилзашщенную функциональную аминогруппу.

Некоторые другие соединения согласно изобретению были выделены в виде соответствующей натриевой соли пропусканием промежуточного соединения (Id) через натриевую форму смолы амберлит 200С в смеси тетрагидрофуран-вода с последующим выпариванием растворителя в вакууме.

## Схема 2



Как описано на схеме 2, гидроксильный промежуточный продукт (1c), полученный согласно схеме 1, подвергали алкилированию алкилирующим агентом (таким как этилбромацетат, этилфторацетат или этилдифторацетат) в присутствии основания (такого как карбонат калия, диизопропилэтиламин или триэтиламин) в подходящем растворителе (таком как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или N-метилпирролидин), получая при этом О-алкилированное соединение (2d).

Соединение (2d) подвергали гидролизу в присутствии основания (такого как гидроксид лития или гидроксид калия) в подходящем растворителе (таком как водный тетрагидрофуран, водный диоксан), получая при этом соединение формулы (I) после регулирования pH.

5 Если  $R_1$  имеет функциональную аминогруппу, защищенную Вос-группой, защиту затем необязательно удаляли в дополнительной стадии удаления защитной группы с применением подходящего агента для снятия защиты (такого как трифтормукусная кислота или комплекс HF-пиридин) в растворителе (таком как дихлорметан, хлороформ или ацетонитрил), получая при этом соединение формулы (I).

10 В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

15 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

20 В некоторых вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

25 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

30 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемую соль.

35 В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

40 В некоторых других вариантах осуществления изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

45 В некоторых других вариантах осуществления изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие (a) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (c) по меньшей мере

один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного

5 количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения

10 или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, и (b) по

15 меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного

20 количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная

25 болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое

30 производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I)

35 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (c) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения

40 или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, (b) по

45 меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (c) по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, (b) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (c) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, (b) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (c) по крайней мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинкарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты или его стереоизомер

или его фармацевтически приемлемую соль и (b) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный

5 способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

10 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

15 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.

20 25 В некоторых вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, и (b) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.

30 35 В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (b) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.

40 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (a) транс-моно-[2-(N'-[(R)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (b) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

45 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, где указанный способ содержит введение указанному субъекту

фармацевтически эффективного количества (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

- 5 В некоторых других вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанный способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и (б) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.
- 10

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько 15 бета-лактамазных ферментов, где способ содержит введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и (б) сульбактам или его фармацевтически 20 приемлемое производное.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы повышения антибактериальных эффективностей антибактериального агента в организме субъекта, причем указанный способ содержит совместное введение указанного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного вместе 25 с фармацевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления в композициях и способах согласно изобретению соединения формулы (I) или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли применяют в сочетании по меньшей мере с одним антибактериальным 30 агентом или его фармацевтически приемлемым производным. Можно применять большое разнообразие антибактериальных агентов. Типичные, неограничивающие примеры антибактериальных агентов включают в себя одно или несколько антибактериальных соединений, обычно классифицируемых как аминогликозиды, ансамицины, карбацефемы, цефалоспорины, цефамицины, линкозамиды, липопептиды, 35 макролиды, монобактамы, нитрофураны, пенициллины, полипептиды, хинолоны, сульфонамиды, тетрациклины, оксазолидиноны и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры аминогликозидных антибактериальных средств включают в себя амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин, паромомицин, арбекацин, стрептомицин, апрамицин и тому подобное.

40 Типичные, неограничивающие примеры ансамициновых антибактериальных агентов включают в себя гелданамицин, гербимицин и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры карбацефемовых антибактериальных агентов включают в себя лоракарбек и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры карбапенемовых антибактериальных агентов 45 включают в себя эртапенем, дорипенем, имипенем, меропенем и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры цефалоспориновых и цефамициновых антибактериальных агентов включают в себя цефазолин, цефацетрин, цефадроксил, цефалексин, цефалоглицин, цефалониум, цефалоридин, цефалотин, цефапирин,

цефатризин, цефазедон, цефазафлур, цефрадин, цефроксадин, цефтезол, цефаклор, цефамандол, цефминокс, цефоницид, цефоранид, цефотиам, цефпрозил, цефбуперазон, цефуроксим, цефузонам, цефамицин, цефокситин, цефотетан, цефметазол, карбацефем, цефиксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефкапен, цефдалоксим, цефдинир, цефдиторен,

5 цефетамет, цефменоксим, цефодизим, цефоперазон, цефотаксим, цефпимизол, цефпирамид, цефподоксим, цефсулодин, цефтерам, цефтибутен, цефтиолен, цефтизоксим, оксацефем, цефепим, цефозопран, цефпиром, цефхином, цефтобипрол, цефтиофур, цефхином, цефовецин, СХА-101, цефтаролин, цефтобипрол и т.д.

Типичные, неограничивающие примеры линкозамидных антибактериальных агентов

10 включают в себя клиндамицин, линкомицин и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры макролидных антибактериальных агентов включают в себя азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин, спектиномицин, солитромицин и тому подобное.

15 Типичные, неограничивающие примеры монобактамных антибактериальных агентов включают в себя азитреонам и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры нитрофурановых антибактериальных агентов включают в себя фуразолидон, нитрофурантоин и тому подобное.

20 Типичные, неограничивающие примеры пенициллиновых антибактериальных агентов включают в себя амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин, тикарциллин и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры полипептидных антибактериальных агентов включают в себя бацитрацин, колистин, полимиксин В и тому подобное.

25 Типичные, неограничивающие примеры хинолоновых антибактериальных агентов включают в себя ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовую кислоту, левонадифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин и тому подобное.

30 Типичные, неограничивающие примеры сульфонамидных антибактериальных агентов включают в себя мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфацетамид, сульфадиазин, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульфисоксазол, триметоприм и тому подобное.

35 Типичные, неограничивающие примеры тетрациклических антибактериальных агентов включают в себя демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, тигециклин и тому подобное.

Типичные, неограничивающие примеры оксазолидиноновых антибактериальных агентов включают в себя тедизолид, линезолид, ранбезолид, торезолид, радезолид и т.д.

40 Фармацевтические композиции согласно изобретению могут включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей или тому подобные. Типичные, неограничивающие примеры таких носителей или наполнителей включают в себя маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, натриевую соль сахарина, тальк, целлюлозу, натриевую соль кроскармелозы, глюкозу, желатин, сахарозу, карбонат 45 магния, смаивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизирующие агенты, буферные агенты для установления pH, смазывающие вещества, стабилизирующие агенты, связывающие агенты и т.д.

Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут существовать

в различных формах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме порошка или раствора. В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению находятся в форме порошка, который можно пересоздать добавлением совместимого разбавителя для пересоздания перед парентеральным введением. Неограничивающий пример такого совместимого разбавителя для пересоздания включает в себя воду.

В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению находятся в форме замороженной композиции, которую можно разбавить совместимым разбавителем перед парентеральным введением.

10 В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению находятся в форме, готовой для применения для парентерального введения.

15 В способах согласно изобретению фармацевтическая композиция и/или другие фармацевтически активные ингредиенты, описанные в контексте, можно вводить любым подходящим способом, который служит для доставки композиции или ее компонентов или активных ингредиентов в нужное место. Способ введения может изменять в зависимости от различных факторов, таких как, например, компоненты фармацевтической композиции и природа активных ингредиентов, место потенциальной или фактической инфекции, микроорганизм (например, бактерия), участвующий в 20 инфицировании, тяжесть инфекционной болезни, возраст и физическое состояние пациента. Некоторые неограничивающие примеры введения композиции субъекту согласно данному изобретению включают в себя пероральное, внутривенное, местное, интракрепитаторное, внутрибрюшинное, внутримышечное, парентеральное, подъязычное, чрескожное, интраназальное, аэрозольное, внутриглазное, 25 внутритехническое, ректальное, вагинальное введение, введение генной пушкой, кожным пластырем, глазными каплями, ушными каплями или жидкостью для полоскания рта.

30 Композиции согласно изобретению можно изготовить в виде различных лекарственных форм, в которых активные ингредиенты и/или наполнители могут присутствовать либо вместе (например, в виде смеси), либо в виде отдельных компонентов. Когда различные ингредиенты в композиции изготовлены в виде смеси, такую композицию можно доставить введением такой смеси. В случае, когда композицию или лекарственную форму, в которой ингредиенты не получают в виде смеси, но получают в виде отдельных компонентов, такую композицию/лекарственную форму можно вводить несколькими способами. В одном из возможных способов ингредиенты 35 можно смешать в нужных пропорциях и смесь затем ввести, как необходимо.

Альтернативно, компоненты или ингредиенты (активные или инертные) можно ввести по отдельности (одновременно или один за другим) в соответствующей пропорции с тем, чтобы достичь такой же или эквивалентный терапевтический уровень или эффект, который можно было бы достичь введением эквивалентной смеси.

40 Аналогично этому, в способах согласно изобретению активные ингредиенты, описанные в контексте, можно вводить субъекту несколькими путями в зависимости от требований. В некоторых вариантах осуществления активные ингредиенты смешивают в соответствующих количествах и затем смесь вводят субъекту. В некоторых других вариантах осуществления активные ингредиенты вводят по отдельности.

45 Поскольку в изобретении предполагается, что активные ингредиенты можно вводить по отдельности, в изобретении дополнительно предлагается сочетание отдельные фармацевтические композиции в форме набора. Набор может содержать одну или несколько отдельных фармацевтических композиций, причем каждая содержит один

или несколько активных ингредиентов. Каждая из таких отдельных композиций может присутствовать в отдельном контейнере, таком как флакон, ампула, шприцы, коробки, мешочки и тому подобное. Обычно набор содержит инструкции для введения отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты

5 предпочтительно вводят в различных лекарственных формах (например, для перорального и парентерального введения) или когда их вводят при различных интервалах доз. Когда активные ингредиенты вводят по отдельности, их можно вводить одновременно или последовательно.

Фармацевтическую композицию или активные ингредиенты согласно настоящему

10 изобретению можно изготовить в виде различных лекарственных форм. Типичные, неограничивающие примеры лекарственных форм включают в себя твердые, полутвердые, жидкые и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки, растворы, суспензии, суппозитории, аэрозоли, гранулы, эмульсии, сиропы, эликсиры и тому подобное.

15 В общем, фармацевтические композиции и способы, описанные в контексте, являются применимыми при предотвращении или лечении бактериальных инфекционных болезней. Композиции и способы, описанные в контексте, преимущественно являются также эффективными при предотвращении или лечении инфекционных болезней, вызванных бактериями, которые, как считается, являются менее восприимчивыми или

20 невосприимчивыми к одному или нескольким известным антибактериальным агентам или их известным композициям. Некоторые не ограничивающие примеры таких известных бактерий, которые проявляют резистентность к различным антибактериальным агентам, включают в себя *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и тому подобное.

25 Другие неограничивающие примеры инфекционных болезней, которые можно предотвратить или лечить с применением композиций и/или способов настоящего изобретения, включают в себя инфекционные болезни кожи и мягких тканей, лихорадочную нейтропению, инфекционную болезнь мочевых путей, внутрибрюшинные инфекционные болезни, инфекционные болезни дыхательных путей, пневмонию

30 (нозокомиальную) бактериальный менингит, хирургические инфекционные болезни и т.д.

Неожиданно оказалось, что соединения, композиции и способы согласно изобретению являются также эффективными при предотвращении или лечении бактериальных инфекционных болезней, которые вызваны бактериями, производящими один или 35 нескольких бета-лактамазных ферментов. Способность композиций и способов согласно настоящему изобретению лечить заболевания, вызванные такими резистентными бактериями, типичными бета-лактамными антибиотиками представляет собой значительный прогресс в данной области.

В общем, соединения формулы (I) или их стереоизомеры или фармацевтически 40 приемлемые соли согласно изобретению применимы также при повышении антибактериальной эффективности антибактериального агента в организме субъекта. Антибактериальную эффективность одного или нескольких антибактериальных агентов может повысить, например, совместным введением указанного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного вместе с фармацевтически 45 эффективным количеством соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению.

Специалисту в данной области техники должно быть вполне очевидно, что в изобретении, описанном в контексте, могут быть сделаны различные замещения и

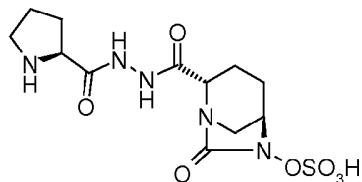
модификации, не выходящие за пределы объема и сущности настоящего изобретения. Например, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что изобретение может быть осуществлено на практике с применением ряда различных соединений в пределах общего описания.

5 **ПРИМЕРЫ**

Следующие примеры иллюстрируют варианты осуществления изобретения, которые являются в настоящее время наиболее известными. Однако, должно быть понятно, что нижеследующие примеры являются только примерным или иллюстративным применением принципов настоящего изобретения. Специалистом в данной области 10 техники могут быть разработаны многочисленные модификации и альтернативные композиции, способы и системы, не выходящие за пределы объема и сущности настоящего изобретения. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает в себя такие модификации и изменения. Таким образом, хотя настоящее изобретение было описано выше подробно, нижеследующие примеры обеспечивают 15 дополнительные подробности в связи с тем, что они в настоящее время считаются наиболее практическими и предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения.

Пример 1

транс-Моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-20 диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты



Стадия 1: получение трет-бутилового эфира транс-2-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

К прозрачному раствору транс-6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-30 2-карбоновой кислоты (15 г, 0,054 моль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) добавляли гидрохлорид EDC (15,57 г, 0,082 моль), с последующим добавлением НOBt (11,0 г, 0,082 моль) при температуре приблизительно от 25°C до 35°C при перемешивании.

Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли раствор гидразида (S)-N-трет-бутилкарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (14,93 г, 0,065 моль) в 35 N,N-диметилформамиде (75 мл) с последующим добавлением N,N-дизопропилэтиламина (28,4 мл, 0,163 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 25°C до 35°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали при перемешивании в 10% водный раствор лимонной кислоты (2250 мл). Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (1000 мл × 3). Объединенный органический слой промывали водой (1000 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором соли (500 мл) и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование органического слоя в вакууме давало сырой остаток в количестве 13 г. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая при этом продукт (трет-бутиловый эфир транс-2-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-45 пирролидин-1-карбоновой кислоты) в виде белого порошка в количестве 6,3 г.

Анализ: МС (ES+) C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>=488,1 (M+1);

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 9,86 (шир.д, 1Н), 9,75 (шир.д, 1Н), 7,34-7,44 (м, 5Н), 4,92 (дд,

2H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,68 (ушир.д, 1H), 3,20-3,25 (м, 3H), 2,87 (ушир.д, 1H), 1,62-2,10 (м, 8H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 2: получение трет-бутилового эфира транс-2-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

К прозрачному раствору продукта стадии 1 (3,0 г, 6,15 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 10% палладий на угле (300 мг). Суспензию перемешивали при атмосферном давлении водорода при температуре приблизительно 30°C в течение 2 часов.

Катализатор отделяли фильтрованием через слой целита и содержащий катализатор слой промывали дополнительным количеством метанола (10 мл) и дихлорметаном (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая при этом белый порошок, который растирали с диэтиловым эфиром, получая трет-бутиловый эфир транс-2-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-пирролидин-1-карбоновой кислоты в виде белого порошка в количестве 2,00 г с выходом 82%.

Анализ: МС (ES+)  $C_{17}H_{27}N_5O_6=398,0$  (M+1);

$^1H$  ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 9,82 (д, 1H), 9,70-9,80 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 1H), 3,40-3,78 (м, 1H), 3,59 (ушир.с, 1H), 3,17-3,40 (м, 3H), 2,97 (ушир.д, 1H), 1,55-2,15 (м, 8H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 3: получение тетрабутиламмониевой соли трет-бутилового эфира транс-2-[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Продукт, полученный на стадии 2 (2,00 г, 5,03 ммоль), растворяли в пиридине (40 мл) и к полученному прозрачному раствору добавляли комплекс пиридин-триоксид серы (4,03 г, 25,18 ммоль). Суспензию перемешивали при температуре от 25°C до 35°C в течение ночи. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали дихлорметаном (25 мл × 2). Фильтрат выпаривали в вакууме и остаток перемешивали в 0,5н водном растворе дигидрофосфата калия (200 мл) в течение 0,5 часа. Раствор промывали этилацетатом (100 мл × 4) и слои разделяли. К водному слою добавляли сульфат тетрабутиламмония (1,71 г, 5,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение четырех часов приблизительно при 25°C. Смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2).

Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором соли (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали, получая при этом белый порошок в качестве продукта стадии 3 (соль тетрабутиламмония трет-бутилового эфира транс-2-[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(S)-пирролидин-1-карбоновой кислоты) в количестве 3,0 г (выход 83%).

Анализ: МС (ES-)  $C_{17}H_{26}N_5O_9S\cdot N(C_4H_9)_4$  в виде соли = 476,0 (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

$^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) = 9,13 (ушир.с, 1H), 8,49 (ушир.с, 1H), 4,35 (ушир.с, 2H), 3,98 (д, 1H), 3,24-3,50 (м, 10H), 3,13 (ушир.д, 1H), 2,35 (дд, 2H), 2,16 (ушир.с, 2H), 1,91-2,01 (м, 4H), 1,61-1,70 (м, 10H), 1,40-1,48 (м, 17H), 0,98-1,02 (м, 12H).

Стадия 4: транс-моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый эфир серной кислоты

К порошку, полученному на стадии 3 (3,0 г, 4,17 ммоль), медленно добавляли раствор трифтормукусной кислоты (7 мл) в дихлорметане (7 мл) с помощью шприца при -5°C в течение периода 5 минут. Смесь выдерживали при перемешивании в течение 1 часа. Растворители удаляли при температуре ниже 40°C в высоком вакууме, получая при

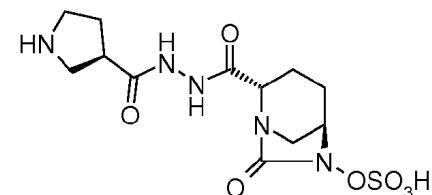
этом остаток, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл × 5) и каждый раз диэтиловый эфир декантировали. Полученное белое твердое вещество дополнительно растирали с ацетонитрилом (100 мл × 2). Полученное твердое вещество перемешивали в дихлорметане (100 мл) и суспензию фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение изобретения (транс-моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты) в количестве 1,2 г (выход 59%).

Анализ: МС (ES-)  $C_{12}H_{19}N_5O_7S=376,2$  (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

<sup>10</sup>  $^1H$  ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 10,39 (ушир.с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,96 (ушир.с, 2H), 4,19 (т, 1H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,16-3,25 (м, 3H), 3,02 (ушир.д, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 1,92-2,23 (м, 1H), 1,84-1,90 (м, 4H), 1,69-1,75 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 1H).

Пример 2

<sup>15</sup> транс-Моно-[2-(N'[(R)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты



Стадия 1: получение трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной выше в стадии 1 примера 1, и с применением транс-6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты (25 г, 0,084 моль), N,N-диметилформамида (625 мл), гидрохлорида EDC (24 г, 0,126 моль), HOBT (16,96 г, 0,126 моль), гидразида (R)-N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-3-карбоновой кислоты (21,40 г, 0,088 моль) получали указанное в заголовке соединение в количестве 17,0 г и с выходом 41% в виде белого твердого вещества.

<sup>30</sup> Анализ: МС (ES+)  $C_{25}H_{35}N_5O_6=502,1$  (M+1);

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) = 8,40 (ушир.с, 1H), 7,34-7,44 (м, 5H), 5,05 (д, 1H), 4,90 (д, 1H), 4,00 (ушир.д, 1H), 3,82 (ушир.с, 1H), 3,30 (ушир.с, 1H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,06 (ушир.д, 1H), 2,42 (ушир.с, 1H), 2,29-2,34 (м, 1H), 1,18-2,02 (м, 4H), 1,60-1,75 (м, 4H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2: получение трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной выше на стадии 2 примера 1, и с применением трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (16,5 г, 0,033 моль), метанола (170 мл) и 10% палладия на угле (3,5 г) получали указанное в заголовке соединение в количестве 13,5 г в виде бледно-розового твердого вещества и применяли непосредственно для следующей реакции.

<sup>45</sup> Анализ: МС (ES+)  $C_{18}H_{29}N_5O_6=411,1$  (M+1);

Стадия 3: получение тетрабутиламмониевой соли трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной выше на стадии 3 примера 1, и с применением трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(*R*)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (13,5 г, 0,033 моль), пиридина (70 мл) и комплекса пиридин-триоксид серы (26,11 г, 0,164 моль), 0,5н 5 водного раствора дигидрофосфата калия (400 мл) и сульфата тетрабутиламмония (9,74 г, 0,033 моль) получали указанное в заголовке соединение в количестве 25 г в виде желтоватого твердого вещества с количественным выходом.

Анализ: МС (ES-)  $C_{18}H_{28}N_5O_9S \cdot N(C_4H_9)_4$  в виде соли = 490,0 (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

10 Стадия 4: транс-моно-[2-(N'[(*R*)-пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты

С помощью процедуры, описанной выше в стадии 4 примера 1, и с применением тетрабутиламмониевой соли трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(*R*)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (24 г, 0,032 ммоль), дихлорметана (60 мл) и трифторуксусной кислоты (60 мл) получали указанное в заголовке соединение в количестве 10 г в виде белого твердого вещества с выходом 79%.

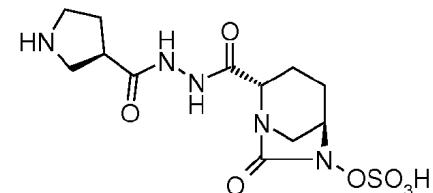
Анализ: МС (ES-) =  $C_{13}H_{21}N_5O_7S = 390,2$  (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

20  $^1H$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) = 9,97 (д, 2H), 8,32 (ущир.с, 2H), 4,00 (ущир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,10-3,22 (м, 3H), 2,97-3,02 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 2,65-2,66 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 1H), 1,57-1,88 (м, 7H).

25  $[\alpha]_D^{25} = -32,6^\circ$  (с 0,5, вода).

### Пример 3

транс-Моно-[2-(N'-(*R*)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты



Стадия 1: получение трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(*R*)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной выше на стадии 1 примера 1, и с применением транс-6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты (15,7 г, 0,057 моль), N,N-диметилформамида (390 мл), гидрохлорида EDC (16,24 г, 0,085 моль), HOBr (11,48 г, 0,085 моль), гидразида (*R*)-N-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (13,7 г, 0,06 моль) получали указанное в заголовке соединение в количестве 11,94 г и выходом 43% в виде белого твердого вещества.

Анализ: МС (ES+)  $C_{24}H_{33}N_5O_6 = 488,2$  (M+1);

45  $^1H$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), обмен  $\text{D}_2\text{O} = 7,30-7,39$  (м, 5H), 4,85 (с, 2H), 3,77 (д, 1H), 3,68 (ущир.с, 1H), 3,39-3,41 (м, 1H), 3,17-3,26 (м, 3H), 3,01 (д, 1H), 2,90-2,92 (м, 2H), 1,97-2,03 (м, 2H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,66-1,70 (м, 1H), 1,55-1,57 (м, 1H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 2: получение трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(*R*)-пирролидин-1-

карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной на стадии 2 примера 1, и с применением трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-бензилокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (11,5 г, 0,024 моль), метанола (115 мл) и 10% палладия на угле (3,0 г) получали указанное в заголовке соединение в количестве 9,5 г в виде бледно-коричневого твердого вещества и применяли непосредственно для следующей реакции.

Анализ: МС (ES+)  $C_{17}H_{27}N_5O_6 = 398,2$  (M+1);

Стадия 3: получение тетрабутиламмониевой соли трет-бутилового эфира транс-3-

[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

С помощью процедуры, описанной на стадии 3 примера 1, и с применением трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (9,5 г, 0,024 моль), пиридина (95 мл) и комплекса пиридин-триоксид серы (19,08 г, 0,12 моль), 0,5н водного раствора дигидрофосфата калия (300 мл) и сульфата тетрабутиламмония (8,15 г, 0,024 моль) получали указанное в заголовке соединение в количестве 15,3 г в виде желтоватого твердого вещества с выходом 87%.

Анализ: МС (ES-)  $C_{17}H_{26}N_5O_9S.N(C_4H_9)_4$  в виде соли = 476,1 (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

$^1H$  ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 9,82 (д, 2H), 3,97 (ущир.с, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,42-3,44 (м, 1H), 3,00-3,18 (м, 10H), 2,65-2,97 (м, 2H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,74-1,83 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,38-1,55 (м, 9H), 1,33 (с, 9H), 1,24-1,28 (м, 8H), 0,91-0,99 (м, 12H).

Стадия 4: транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты

С помощью процедуры, описанной на стадии 4 примера 1, и с применением тетрабутиламмониевой соли трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-сульфокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (15 г, 0,021 ммоль), дихлорметана (37 мл) и трифтормуксусной кислоты (37 мл) получали указанное в заголовке соединение в количестве 7,7 г в виде белого твердого вещества.

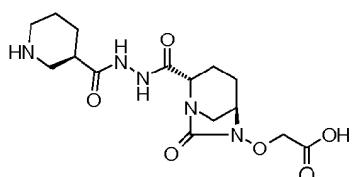
Анализ: МС (ES-) =  $C_{12}H_{19}N_5O_7S = 376,1$  (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

$^1H$  ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 10,04 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,79 (ущир.с, 1H), 8,68 (ущир.с, 1H), 4,00 (ущир.с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,18-3,32 (м, 4H), 3,08-3,12 (м, 1H), 3,00 (ущир.д, 1H), 2,05-2,29 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 2H), 1,84-1,87 (м, 1H), 1,69-1,73 (м, 1H), 1,56-1,67 (м, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -44,2^\circ$  (с 0,5, вода).

Пример 4

транс-{7-Оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусная кислота



Стадия 1: получение трет-бутилового эфира транс-3-{N'-(6-этоксикарбонилметокси-

7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил}-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Промежуточное соединение (трет-бутиловый эфир транс-3-[N'-(6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3,2,1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-

5 карбоновой кислоты (4,0 г, 9,73 ммоль), полученный на стадии 2 примера 2), растворяли в ДМФА (12 мл) и к полученному прозрачному раствору добавляли карбонат калия (1,61 г, 11,6 ммоль) с последующим добавлением этилбромацетата (1,2 мл, 10,0 ммоль) при перемешивании и полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов приблизительно при 25°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. ДМФА 10 выпаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в стадии 1 промежуточное соединение в количестве 2,6 г в виде твердого вещества с выходом 53,7%.

Анализ: МС(+)=C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>=498,1 (M+1);

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) = 8,45 (ушир.с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,19-4,27 (м, 2H), 4,02-4,12 (м, 2H), 3,25 (ушир.д, 1H), 3,15 (ушир.д, 1H), 2,38 (ушир.с, 1H), 2,35 (дд, 1H), 2,15-2,20 (м, 1H), 1,79-2,02 (м, 4H), 1,67-1,77 (м, 4H), 1,44-1,51 (м, 11H), 1,28 (т, 3H).

Стадия 2: получение трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-карбоксиметокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты

20 К прозрачному раствору трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-этоксикарбонилметокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (600 мг, 1,20 ммоль) в тетрагидрофуране (32 мл) и воде (12 мл) добавляли гидроксид лития (43,2 мг, 1,8 ммоль) 25 при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и нейтрализовали до pH 6 добавлением водного 1н гидросульфата калия. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Слои разделяли и водный слой подкисляли 1н бисульфатом калия до pH 1 и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая при этом 160 мг указанного в заголовке промежуточного соединения в виде твердого вещества с выходом 27%.

30 Анализ: МС (ES+)=C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>=470,1 (M+1);

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) = 8,40 (ушир.с, 2H), 4,67 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,07-4,14 (м, 2H), 3,95 (ушир.с, 1H), 3,43 (ушир.д, 1H), 3,19 (ушир.д, 1H), 2,47 (ушир.с, 1H), 2,39 (дд, 1H), 2,09-35 2,13 (м, 2H), 1,77-2,00 (м, 4H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,45-1,51 (м, 11H).

Стадия 3: транс-[7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусная кислота

40 К прозрачному раствору трет-бутилового эфира транс-3-[N'-(6-карбоксиметокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил)гидразинокарбонил]-(R)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 45 трифтормуксусную кислоту при перемешивании при -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 1 часа при -10°C и растворители выпаривали в вакууме с получением остатка. Остаток последовательно растирали с диэтиловым эфиром (25 мл) и ацетонитрилом (25 мл) и растворители декантировали с получением твердого вещества, которое сушили в вакууме, получая при этом 59 мг указанного в заголовке соединения с выходом 50%.

Анализ: МС (ES-)=C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>=368,0 (M-1);

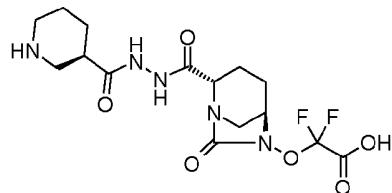
15 <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 9,97 (ушир.с, 2H), 4,48 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,83 (д,

1H), 3,36 (кв, 1H), 3,11-3,21 (м, 4H), 2,84-3,01 (м, 3H), 2,66 (ушир.с, 1H), 1,90-2,05 (м, 3H), 1,69-1,76 (м, 2H), 1,59-1,66 (м, 3H).

Пример 5

транс-Дифтор-{7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-

диазабицикло[3.2.1]окт-6-илокси}уксусная кислота



С помощью процедуры, описанной в примере 4, и с применением этилбромодифторацетата (2,0 г, 10,0 ммоль) вместо этилбромацетата указанное в заголовке соединение получали в количестве 30 мг в виде твердого вещества.

Анализ: МС (ES+) = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> = 406,2 (M+1);

15 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 10,99 (д, 2H), 8,59 (ушир.с, 2H), 3,89-4,00 (м, 2H), 3,13-3,31 (м, 4H), 2,95-3,07 (м, 2H), 2,81-2,88 (м, 1H), 2,62-2,78 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1-84-1,95 (м, 1H), 1,72-1,79 (м, 2H), 1,59-1,64 (м, 3H).

20 Соединения 6-42 (таблица 1) получали с применением процедуры, описанной в примере 1, и с применением соответствующего соединения R<sub>1</sub>CONHNH<sub>2</sub> вместо гидразида (S)-N-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

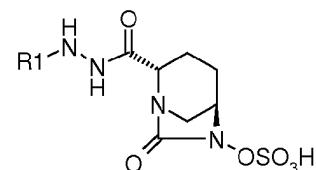


Таблица 1

№ прим.	Гидразид кислоты (R <sub>1</sub> CONHNH <sub>2</sub> )	R <sub>1</sub>	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> )	Масса (ES-1) соединения в виде свободной кислоты (MF)
30 6	t-Boc-NHNH <sub>2</sub>	H	11,05 (ушир.с, 1H), 9,39 (ушир.с, 2H), 4,04 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,04 (ушир.д, 1H), 2,48 (д, 1H), 1,99-2,05 (м, 1H), 1,86-1,90 (м, 1H), 1,63-1,77 (м, 2H)	279,1 (C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S)
35 7	t-Boc-HNCH <sub>2</sub> -CONHNH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -CO-	10,20 (ушир.с, 1H), 8,20 (ушир.с, 3H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,86 (ушир.д, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,99 (д, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1,78-1,88 (м, 1H), 1,68-1,72 (м, 1H), 1,54-1,67 (м, 2H)	336,2 (C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
40 8	t-Boc-HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CONHNH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO-	9,34 (д, 2H), 7,66 (ушир.с, 2H), 4,00 (ушир.д, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,16 (д, 1H), 2,92-3,00 (м, 3H), 2,43-2,53 (м, 2H), 1,85-2,05 (м, 1H), 1,74-1,75 (м, 1H), 1,51-1,73 (м, 2H)	350,2 (C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
45 9	t-Boc-HN-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CONHNH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	9,87 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 7,63 (ушир.с, 3H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,16 (д, 1H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,97-2,01 (м, 1H), 1,51-1,84 (м, 6H)	363,9 (C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
10			10,33 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,19 (ушир.с, 3H), 5,48 (ушир.с, 1H), 4,02 (ушир.с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,21 (д, 1H), 3,02 (д, 1H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,82-1,88 (м, 1H), 1,68-1,75 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 1H)	366,2 (C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S)
11			10,46 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,73 (ушир.с, 1H), 9,15 (ушир.с, 1H), 5,44 (ушир.с, 1H), 5,31-4,45 (п, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,61 (дд, 2H), 3,28-3,42 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 2H), 2,60-2,82 (м, 1H), 2,30-2,42 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,58-1,74 (м, 2H)	393,9 (C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> FO <sub>7</sub> S)

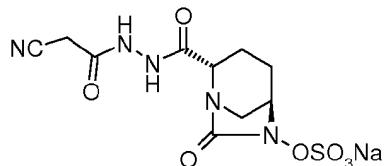
12			10,41 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 9,59 (ущир.с, 1H), 8,97 (ущир.с, 1H), 4,19-4,24 (м, 1H), 4,13 (ущир.с, 1H), 4,02 (ущир.с, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,16-3,33 (м, 3H), 3,02 (ущир.д, 1H), 1,57-2,05 (м, 6H)	406,2 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S)	
5	13			9,82 (д, 1H), 8,41 (ущир.д, 1H), 8,19 (ущир.д, 1H), 3,99 (ущир.с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,18-3,39 (м, 5H), 2,90-3,00 (м, 3H), 1,97-2,03 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 2H), 1,67-1,71 (м, 3H), 1,57-1,62 (м, 2H)	390,3 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
10	14			9,99 (д, 2H), 8,40 (ущир.с, 2H), 4,00 (ущир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,10-3,21 (м, 4H), 2,91-3,01 (м, 3H), 2,65-2,66 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1,54-1,88 (м, 7H)	389,9 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
15	15			9,96 (д, 2H), 8,39 (ущир.с, 2H), 4,00 (ущир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,09-3,17 (м, 3H), 2,97-3,02 (м, 1H), 2,87-2,92 (м, 1H), 2,60-2,65 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 1H), 1,58-1,84 (м, 8H)	390,2 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
20	16			10,29 (д, 1H), 10,16 (д, 1H), 8,90-9,03 (м, 1H), 8,70-8,78 (м, 1H), 4,02 (ущир.с, 1H), 3,82-3,87 (м, 2H), 3,12-3,22 (м, 2H), 2,93-3,03 (м, 2H), 1,86-2,10 (м, 2H), 1,24-1,72 (м, 8H)	390,2 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
25	17			10,30 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 9,00 (ущир.д, 1H), 8,70-8,75 (м, 1H), 4,02 (ущир.с, 1H), 3,81-3,87 (м, 2H), 3,17-3,21 (м, 2H), 2,93-3,03 (м, 2H), 2,10 (ущир.д, 1H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,85-1,92 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 3H), 1,46-1,66 (м, 4H)	390,3 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
30	18			10,27 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,93 (ущир.д, 1H), 8,76-8,78 (м, 1H), 4,02 (ущир.с, 1H), 3,79-3,86 (м, 2H), 3,18-3,23 (м, 2H), 2,93-3,02 (м, 2H), 2,14 (ущир.д, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 1,46-1,77 (м, 7H)	390,3 (C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
35	19			10,00 (д, 1H), 9,68 (ущир.с, 1H), 4,01 (ущир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,42 (с, 1H), 3,12-3,21 (м, 6H), 2,93-3,02 (м, 4H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,84-1,92 (м, 1H), 1,68-1,72 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 1H)	404,9 (C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S)
40	20			10,44 (д, 1H), 10,18 (д, 1H), 8,67 (ущир.д, 3H), 7,43-7,55 (м, 5H), 4,98 (ущир.с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,83 (ущир.д, 1H), 3,19 (д, 1H), 3,00 (ущир.д, 1H), 1,85-2,05 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 2H)	411,9 (C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
45	21			10,00 (с, 1H), 9,95 (д, 1H), 7,74 (ущир.с, 3H), 4,01 (ущир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,00 (ущир.д, 1H), 2,36-2,42 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,19 (д, 3H)	364,1 (C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	22			9,92 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 7,71 (ущир.с, 3H), 4,01 (ущир.с, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,21 (д, 1H), 3,01 (ущир.д, 1H), 2,85-2,92 (м, 2H), 1,98-2,04 (м, 1H), 1,85-1,87 (м, 1H), 1,69-1,73 (м, 1H), 1,57-1,60 (м, 1H), 1,22 (д, 6H)	378,2 (C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	23			9,82 (с, 1H), 7,76 (ущир.с, 3H), 4,00 (ущир.с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,22 (д, 1H), 2,00 (д, 2H), 2,88 (д, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1,74-1,85 (м, 1H), 1,16-1,73 (м, 1H), 1,54-1,61 (м, 1H), 1,27 (т, 2H), 1,01-1,08 (м, 2H)	376,2 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	24			10,37 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,24 (ущир.с, 3H), 7,39 (ущир.с, 1H), 6,95 (ущир.с, 1H), 4,02 (ущир.с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,19 (д, 1H), 3,02 (ущир.д, 1H), 2,20-2,34 (м, 2H), 1,92-2,05 (м, 4H), 1,67-1,79 (м, 1H), 1,55-1,63 (м, 1H)	407,2 (C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S)
	25			9,18 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 7,58 (ущир.с, 3H), 3,99 (ущир.с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,21 (д, 1H), 3,99 (ущир.д, 1H), 2,76 (ущир.с, 2H), 2,15-	378,2 (C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)

			2,20 (м, 1H), 1,97-2,01 (м, 1H), 1,82-1,85 (м, 1H), 1,67-1,73 (м, 1H), 1,55-1,62 (м, 6H)	
5	26			10,16 (с, 1H), 7,86 (ушир.с, 6H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,77 (т, 1H), 3,16 (д, 1H), 3,02 (ушир.д, 1H), 2,73 (т, 2H), 1,99-2,05 (м, 1H), 1,72-1,76 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 3H), 1,13-1,60 (м, 6H) 407,3 (C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S·CF <sub>3</sub> COOH)
	27			9,97 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 3H), 4,04 (с, 2H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,64 (т, 2H), 3,20 (д, 1H), 3,00-3,05 (м, 3H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,82-1,86 (м, 1H), 1,68-1,73 (м, 1H), 1,58-1,63 (м, 1H) 380,2 (C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S)
10	28			10,03 (ушир.с, 1H), 8,66 (ушир.с, 1H), 4,05-4,12 (м, 1H), 3,96-4,01 (м, 4H), 3,84 (д, 1H), 3,53-3,58 (м, 1H), 3,21 (д, 1H), 3,01 (ушир.д, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,68-1,71 (м, 1H), 1,57-1,62 (м, 1H) 362,2 (C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	29			9,49 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,35 (д, 2H), 3,20-3,25 (м, 4H), 2,96 (ушир.д, 1H), 1,86-2,06 (м, 1H), 1,57-1,80 (м, 7H) 376,1 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
15	30			10,35 (ушир.с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,96 (ушир.с, 2H), 4,18 (т, 1H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,17-3,25 (м, 3H), 3,01 (ушир.д, 1H), 2,31-2,35 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H), 1,76-1,91 (м, 4H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,57-1,62 (м, 1H) 376,2 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	31			9,88 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,77 (ушир.с, 1H), 8,29 (ушир.с 1H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,37-3,43 (м, 1H), 3,12-3,19 (м, 4H), 2,63 (ушир.д, 1H), 2,08-2,24 (м, 2H), 1,69-2,06 (м, 6H), 1,47-1,61 (м, 3H) 404,2 (C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
20	32			10,02 (д, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,68 (ушир.с 1H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,08-3,17 (м, 6H), 3,00 (ушир.д, 1H), 2,06-2,21 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 2H), 1,78-1,82 (м, 1H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,53-1,65 (м, 1H) 376,2 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
	33			10,03 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,68 (ушир.с 1H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,26-3,37 (м, 4H) 3,17-3,25 (м, 1H), 3,06-3,10 (м, 1H), 3,00 (ушир.д, 1H), 2,16-2,23 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 1,86-1,85 (м 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,53-1,61 (м, 1H) 376,1 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)
25	34			10,44 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,92 (ушир.с 1H), 5,48-5,52 (м, 1H), 4,44 (ушир.с, 1H), 4,33 (т, 1H) 4,01 (с, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,19 (д, 1H), 3,00-3,10 (м 2H), 2,26-2,31 (м, 1H), 1,87-2,06 (м, 4H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,54-1,62 (м, 1H) 392,3 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S)
	35			10,28 (с, 1H), 9,11 (ушир.с, 1H), 8,05 (ушир.с, 2H), 4,29 (т, 1H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,87-3,95 (м, 2H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,04-3,24 (м, 3H), 3,02 (ушир.д, 1H), 2,72-2,79 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 1H), 1,88-1,93 (м, 2H), 1,69-1,78 (м, 1H), 1,54-1,63 (м, 1H) 391,2 (C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S)
30	36			10,48 (ушир.с, 1H), 10,20 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,32 (ушир.с, 4H), 4,16-4,26 (м, 2H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,01-3,17 (м, 3H), 2,74-2,86 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 1H), 1,55-1,86 (м, 5H) 433,2 (C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> S)
	37			Обмен D <sub>2</sub> O: 3,98 (ушир.с, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,17 (ушир.д, 1H), 3,02-3,11 (м, 2H), 2,92-2,98 (м, 1H), 2,77 (т, 1H), 2,25-2,28 (м, 2H), 2,00-2,04 (м, 1H), 1,75-1,86 (м, 3H), 1,60-1,71 (м, 4H), 1,23-1,47 (м, 4H) 418,0 (C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S)

38			10,54 (ушир.с, 1H), 10,22 (д, 1H), 8,96 (ушир.с, 2H), 4,09 (1H), 4,02 (ушир.с, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,62 (т, 2H), 3,38 (т, 3H), 3,01-3,17 (м, 4H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,86-1,88 (м, 1H), 1,68-1,75 (м, 1H), 1,55-1,62 (м, 1H)	391,3 (C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S·CF <sub>3</sub> COOH)
39			10,46 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,37 (ушир.д, 2H), 4,13 (ушир.д, 2H), 4,02 (ушир.с, 1H), 3,86 (ушир.д, 2H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,17 (ушир.д, 3H), 3,02 (ушир.д, 1H), 1,98-2,04, (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,56-1,61 (м, 1H)	392,2 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S)
40			Обмен D <sub>2</sub> O: 3,97 (ушир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,59-3,68 (м, 4H), 3,40 (с, 2H), 3,03-3,06 (м, 6H), 1,98-2,04 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,57-1,61 (м, 1H)	433,3 (C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S)
41			10,62 (с, 1H), 10,23 (д, 1H), 8,72 (ушир.с, 3H), 8,62 (ушир.с, 1H), 7,94 (т, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,47 (т, 1H), 5,09-5,10 (м, 1H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,84 (ушир.д, 1H), 3,14-3,21 (м, 1H), 2,99 (ушир.д, 1H), 1,94-2,02 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,57-1,62 (м, 1H)	413,2 (C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S·CF <sub>3</sub> COOH)
42			Обмен D <sub>2</sub> O: 7,33 (с, 1H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,28 (д, 1H), 3,00 (ушир.д, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H) 1,76-1,86 (м, 1H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,59-1,64 (м, 1H)	405,1 (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> )

## Пример 43

Натриевая соль транс-моно-[2-(N'-цианоацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты



Тетрабутиламмониевую соль транс-моно-[2-(N'-цианоацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты (600 мг, полученную с применением процедуры, описанной в стадиях от 1 до 3 примера 1 (с применением гидразида цианоуксусной кислоты вместо гидразида (S)-N-трет-бутилкарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты), загружали в смесь 1:9 тетрагидрофурана и воды (10 мл) и медленно пропускали через свежеактивированную смолу амберлит 200С в натриевой форме (100 г). Колонку элюировали 10% раствором тетрагидрофурана в воде. Фракции анализировали ТСХ и нужные фракции упаривали для удаления летучего растворителя в вакууме при температуре ниже 40°C. Затем водный слой промывали дихлорметаном (25 мл × 2) и слои разделяли. Водный слой концентрировали в вакууме при температуре ниже 40°C, получая при этом остаток, который подвергали азеотропной перегонке с ацетоном и растирали с диэтиловым эфиром с получением суспензии. Суспензию фильтровали, получая при этом указанное в заголовке соединение (натриевую соль транс-моно-[2-(N'-цианоацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты) в количестве 300 мг и с выходом 81%.

Анализ: МС (ES-) C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>SNa = 346,2 (M-1) в виде свободной сульфоновой кислоты;

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) = 10,2 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,14 (ушир.д, 1H), 2,99 (д, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,56-1,72

(M, 2H).

Соединения 44-52 (таблица 2) получали по методике, описанной в примере 16, и с применением соответствующего соединения  $R_1CONHNH_2$  вместо гидразида цианоуксусной кислоты.

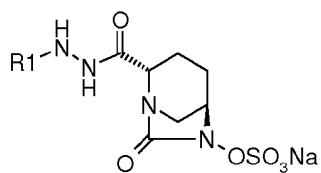
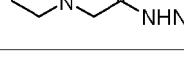
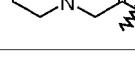
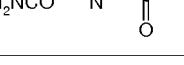
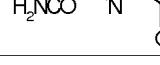
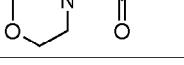
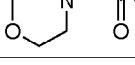
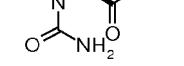
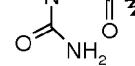
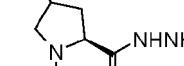
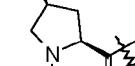
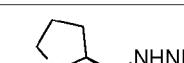
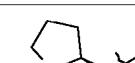
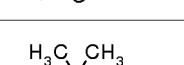
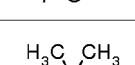


Таблица 2

№ прим.	Гидразид кислоты ( $R_1$ $\text{CONHNH}_2$ )	$R_1$	$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ )	Масса (ES-1) соеди- нения в виде свобод- ной кислоты (MF)
44	t-Boc-NHNH <sub>2</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-CO-	9,70 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,73, (д, 1H), 3,13 (д, 1H), 2,97 (ушир.д, 1H), 1,97-2,01 (м, 1H), 1,73-1,83 (м, 1H), 155-2,72 (м, 2H), 1,38 (с, 9H)	379,3 (C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> SNa)
45			10,02 (ушир.с, 2H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,66-2,70 (м, 4H), 3,37 (ушир.с, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,76 (ушир.с, 4H), 2,00-2,04 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 1H), 1,58-1,70 (м, 2H)	406,3 (C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> SNa)
46			11,00 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,17-8,20 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 4,04 (ушир.с, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,06 (ушир.д, 1H), 1,90-2,06 (м, 2H), 1,77-1,87 (м, 1H), 1,61-1,77 (м, 2H)	426,9 (C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> SNa)
47			10,45 (ушир.с, 1H), 10,08 (ушир.с, 1H), 3,99 (ушир.с, 1H), 3,81 (ушир.д, 1H), 3,56-3,58 (м, 4H), 3,41-3,51 (м, 2H), 2,99-3,10 (м, 2H), 2,06 (ушир.с, 2H), 2,01-2,03 (м, 1H), 2,82-1,83 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 2H)	419,9 (C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> SNa)
48			9,81 (ушир.с, 1H), 9,69 (ушир.с, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,21 (т, 1H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,34-3,38 (м, 1H), 3,16-3,29 (м, 2H), 2,96 (ушир.д, 1H), 1,73-1,98 (м, 6H), 1,58-1,72 (м, 2H)	419,2 (C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S-Na)
49			9,77 (ушир.с, 2H), 5,95 (с, 2H), 5,32 (с, 0,5H), 5,18 (ушир.с 0,5H), 4,38 (дд, 1H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,35-3,59 (м, 2H), 2,97-3,25 (м, 1H), 2,96 (ушир.д, 1H), 1,99-2,39 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 2H)	437,2 (C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> FS- Na)
50			9,83 (ушир.с, 2H), 7,32 (с, 1H), 4,21 (дд, 1H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,38-3,44 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 1H), 2,90-2,98 (м, 4H), 1,56-2,12 (м, 8H)	454,2 (C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> -Na)
51			Обмен D <sub>2</sub> O: 3,95-4,05 (м, 2H), 3,10-3,19 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 1H), 1,68-1,98 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H)	374,2 (C <sub>12</sub> N <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S-Na)
52			9,95 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 4,03-4,05 (м, 1H), 3,99 (ушир.с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,19 (д, 1H), 2,98 (ушир.д, 1H), 2,28-2,48 (м, 1H), 1,84-2,25 (м, 5H), 1,56-1,75 (м, 2H)	

Соединения изобретения из примеров 1-52 получали с применением (S)-пироглутаминовой кислоты в качестве исходного соединения. Абсолютной стереохимией кольца 7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октана поэтому является (2S,5R). Таким образом, соединение примера-2, транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты,

имеет абсолютную стереохимию как (2S,5R)-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты. Альтернативно, если применяемым исходным соединением является (R)-пироглутаминовая кислота, полученные соединения будут иметь (2R,5S)-стереохимию в кольце 7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октана. Ссылка на соединение согласно изобретению включает в себя также соответствующие соединения, имеющие (2S,5R)- и (2R,5S)-стереохимию.

Биологическая активность

Исследовали биологическую активность репрезентативных соединений согласно

- изобретению против различных бактериальных штаммов. В типичном исследовании 10 культивированные в течение ночи бактериальные культуры разводили подходящим образом и высевали на агаровой среде, содержащей удвоенно разведенные исследуемые соединения. Наблюдение за ростом или отсутствием роста проводили спустя 16-20 часов после инкубации при  $35\pm2^{\circ}\text{C}$  в среде окружающего воздуха. Общую процедуру 15 проводили в соответствии с рекомендациями института как клинических, так и лабораторных стандартов (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 20<sup>th</sup> Information Supplement, M 100-S20, Volume 30, № 1, 2010). Результаты этих исследований представлены в таблицах 3-8.
- 20 В таблице 3 детализируется антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению в отношении различных штаммов *E.coli* (NCTC 13351, M 50 и 7 MP), экспрессирующих ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamases).

25

30

35

40

45

Таблица 3  
Антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению  
(MIC выражены в мкг/мл)

Sr.	Соединение № примера	Бактериальный штамм		
		E. coli NCTC 13351	E. coli M 50	E. coli 7 MP
1.	1	0.025	0.25	0.25
2.	2	0.25	0.25	1
3	3	0.25	0.25	1
4	4	8	8	16
5	5	0.25	0.25	0.5
6	6	32	64	128
7	7	2	2	4
8	8	1	1	2
9	9	1	2	4
10	10	1	8	32
11	11	2	1	4
12	12	1	8	32
13	13	1	1	2
14	14	0.5	0.25	2
15	15	8	4	16
16	16	1	1	2
17	17	0.5	0.5	2
18	18	8	4	32
19	19	1	1	2
20	20	2	2	8
21	21	1	1	4

30

35

40

45

5	22	22	4	4	8
	23	23	4	4	8
	24	24	1	1	4
	25	25	1	1	4
	26	26	1	1	2
	27	27	4	2	8
	28	28	1	1	4
	29	29	32	16	128
10	30	30	16	8	32
	31	31	1	1	4
	32	32	0.5	0.5	1
	33	33	1	0.5	2
	34	34	2	2	8
	35	35	1	1	4
15	36	36	1	1	2
	37	37	2	2	4
	38	38	4	2	8
	39	39	4	2	8
	40	40	1	1	4
20	41	41	4	4	16
	42	42	32	32	64
	43	43	1	2	8
	44	44	32	32	64
	45	45	4	8	8
25	46	46	32	64	128
	47	47	32	64	128
	48	48	16	8	32
	49	49	32	16	16
	50	50	16	16	32
30	51	51	16	16	32
	52	52	0.5	0.5	2

В таблицах 4 и 5 представлена антибактериальная активность репрезентативных соединения согласно изобретению в отношении различных резистентных ко многим лекарственным средствам (MDR) грамотрицательных бактериальных штаммов, экспрессирующих различные ESBL. Активности выражены как MIC (мкг/мл). Для сравнения включены также активности нескольких известных антибактериальных агентов (например, цефазидима, азtreонама, имипенема, ципрофлоксацина и тициклина). Как можно видеть на таблицах, репрезентативные соединения согласно изобретению проявляют антибактериальную активность в отношении различных MDR штаммов. Данные в таблицах 4 и 5 также показывают, что соединения согласно изобретению обладают сильной активностью против бактерий широкого спектра, даже против бактерий, производящих различные типы бета-лактамазных ферментов. В общем, активность соединений согласно изобретению против различных, производящих бета-лактамазы бактериальных штаммов, даже выше, чем у других антибактериальных агентов, в настоящее время применяемых в клинической практике для лечения таких инфекционных болезней.

Антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению была также исследована в сочетании по меньшей мере с одним антибактериальным

агентом с применением вышеприведенного протокола исследования, результаты приведены в таблице 6. Как можно видеть из таблицы, применение соединений согласно изобретению значительно снижает величины MIC антибактериального агента (например, в этом случае цефтазидима). Результаты также предполагают, что соединения согласно

изобретению повышают антибактериальную эффективность антибактериального агента, когда указанный антибактериальный агент вводят совместно с фармацевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

Антибактериальную активность репрезентативных соединений согласно изобретению исследовали также в сочетании с ингибитором бета-лактамаз с применением вышеприведенного протокола исследования, результаты приведены в таблице 7. Как можно видеть на таблице, соединения согласно изобретению в сочетании с ингибитором бета-лактамазы проявляют превосходную антибактериальную активность в отношении различных бактериальных штаммов. Например, комбинация, содержащая соединение примера 2 (а также примера 3) согласно изобретению в сочетании с сульбактамом, демонстрировала значительно превосходящие величины MIC по сравнению с величинами, когда такое соединение применяли в отдельности. Результаты также показывают, что соединения согласно изобретению в комбинации с бета-лактамным ингибитором можно эффективно применять для предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, в том числе инфекционных болезней, вызванных бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов.

Антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению исследовали также в сочетании с ингибитором бета-лактамазы и антибактериальным агентом с применением вышеприведенного протокола исследования, результаты приведены в таблице 8. Как можно видеть из таблицы, соединения согласно изобретению в сочетании по меньшей мере с одним бета-лактамным ингибитором и по меньшей мере с одним антибактериальным агентом проявляют превосходную антибактериальную активность в отношении различных бактериальных штаммов. Например, комбинация, содержащая соединение примера 2 (а также примера 3) согласно изобретению в сочетании с сульбактамом и цефепимом, обладала лучшими величинами MIC по сравнению с величинами, когда такое соединение применяли отдельно. Результаты также показывают, что соединения согласно изобретению в сочетании по меньшей мере с одним бета-лактамным ингибитором и по меньшей мере с одним антибактериальным агентом можно эффективно применять при предотвращении или лечении бактериальной инфекционной болезни у субъекта, в том числе инфекционных болезней, вызванных бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов.

Таблица 4

Сравнительная антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению в отношении различных резистентных ко многим лекарственным средствам (MDR) грамотрицательных штаммов (выраженная в виде MIC (мкг/мл))

Sr.	Соединение	Класс A ESBL			Класс C ESBL			KPC ESBL		
		E. Coli W 13353	E. Coli W 13351	E. Coli W 13352	E. Coli M 50	E. Coli H 484	E. Coli B 89	K. pneumoniae H 521	K. pneumoniae H 523	K. pneumoniae H 525
5	1 Цефтаzидин	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	2 Азtreонам	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	3 Имипенем	0.25	0.25	0.25	0.5	4	0.5	16	16	16
	4 Ципрофлоксацин	>32	0.5	0.12	>32	>32	>32	32	8	32
	5 Тигециклин	1	1	0.25	0.5	0.25	0.5	2	8	2
10	6 Пример 1	0.25	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5
	7 Пример 2	0.12	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25	0.5	1	0.5
	8 Пример 3	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
	9 Пример 5	0.5	0.25	0.5	1	1	0.5	1	1	2
	10 Пример 7	0.5	2	1	2	4	4	2	1	2
	11 Пример 8	1	1	1	1	2	1	1	0.5	1
15	12 Пример 9	1	1	1	1	2	1	1	0.5	0.5
	13 Пример 11	2	2	2	2	16	2	4	2	2
	14 Пример 13	1	1	2	1	4	1	1	0.5	1
	15 Пример 14	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.25
	16 Пример 17	0.25	0.5	0.5	0.5	4	0.5	0.5	0.5	0.5
	17 Пример 19	2	2	2	2	4	1	1	1	1
	18 Пример 30	8	16	16	8	8	8	8	8	>32
20	19 Пример 35	1	1	1	1	1	1	2	1	1
	20 Пример 38	2	4	4	2	8	2	2	2	2
	21 Пример 43	1	1	1	1	8	1	2	1	1

Таблица 5

Сравнительная антибактериальная активность репрезентативных соединений согласно изобретению в отношении различных резистентных ко многим лекарственным средствам (MDR) грамотрицательных штаммов (выраженная в виде MIC (мкг/мл))

Sr.	Соединение	Класс B ESBL			P. aeruginosa			
		K. pneumoniae S 48	E. Coli M 3	E. Coli M 44	ATCC 27853	Ps 21	Ps 32	
25	1 Цефтаzидин	>32	>32	>32	1	>32	>32	
	2 Азtreонам	>32	>32	>32	2	8	8	
	3 Имипенем	16	8	32	4	>32	>32	
30	4 Ципрофлоксацин	>32	>32	>32	0.5	32	0.12	
	5 Тигециклин	1	4	0.25	16	16	16	
	6 Пример 1	2	1	0.25	16	16	32	
	7 Пример 2	0.5	2	0.5	8	8	8	
	8 Пример 3	0.5	0.5	0.12	2	4	4	
35	9 Пример 5	2	1	0.5	>32	>32	>32	
	10 Пример 7	4	4	2	>32	>32	>32	
	11 Пример 8	1	4	0.5	8	16	8	
	12 Пример 9	1	2	0.5	8	8	16	
	13 Пример 11	2	8	1	>32	>32	>32	
	14 Пример 13	1	1	1	32	32	16	
40	15 Пример 14	4	0.5	0.25	8	16	8	
	16 Пример 17	0.5	0.5	0.5	>32	>32	>32	
	17 Пример 19	4	1	1	32	>32	>32	
	18 Пример 30	>32	8	16	>32	>32	>32	
	19 Пример 35	2	1	2	>32	>32	32	
	20 Пример 38	4	1	4	>32	>32	>32	
45	21 Пример 43	1	4	0.5	>32	>32	>32	

Таблица 6

Антибактериальная активность цефтаzидима в присутствии репрезентативных соединений изобретения в отношении различных резистентных ко многим лекарственным средствам (MDR) грамотрицательных штаммов

Sr.	Композиция	MIC цефтаzидима (выражены в мкг/мл)
-----	------------	-------------------------------------

		K. pneumoniae ATCC 700603 (тип ESBL: класс A)	P. vulgaris S-137B (тип ESBL: класс C)
5	1	Только цефазидим	>32
	2	Цефазидим + соединение примера 1 (4 мкг/мл)	0,06
	3	Цефазидим + соединение примера 2 (4 мкг/мл)	0,06
	4	Цефазидим + соединение примера 3 (4 мкг/мл)	0,06
	5	Цефазидим + соединение примера 5 (4 мкг/мл)	0,25
	6	Цефазидим + соединение примера 8 (4 мкг/мл)	0,06
	7	Цефазидим + соединение примера 9 (4 мкг/мл)	0,12
	8	Цефазидим + соединение примера 14 (4 мкг/мл)	0,03

Примечание: MIC каждого из соединений примеров 1, 2, 3, 5, 8, 9 и 14 при применении отдельно (в отсутствие цефазидима) составляет >32 мкг/мл.

10

Таблица 7  
Антибактериальная активность сульбактама в сочетании с соединением согласно изобретению

Sr.	Композиция	MIC сульбактама (выражен в мкг/мл)			
		A. baumanniiJ-143	A. baumannii1460648	A. baumanniiS-334	A. baumannii G-165
15	1 Только сульбактам	32	32	32	32
	2 Сульбактам + соединение примера 2 (4 мкг/мл)	4	4	4	2
	3 Сульбактам + соединение примера 2 (8 мкг/мл)	4	4	2	2
	4 Сульбактам + соединение примера 3 (4 мкг/мл)	8	4	8	2
20	5 Сульбактам + соединение примера 3 (8 мкг/мл)	1	2	4	2

Независимое значение MIC соединения примера 2 и примера 3 для каждого из штаммов было >32 мкг/мл.

Таблица 8  
Антибактериальная активность антибактериального агента в сочетании с сульбактамом и соединением согласно изобретению

Sr.	Композиция	MIC цефепима (выражен в мкг/мл)			
		A. baumannii J-143	A. baumannii1460648	A. baumannii S-334	A. baumannii G-165
25	1 Только цефепим	>32	>32	32	>32
	2 Цефепим + соединение примера 2 (4 мкг/мл)	>32	32	32	>32
	3 Цефепим + соединение примера 2 (8 мкг/мл)	32	32	32	32
30	4 Цефепим + сульбактам (4 мкг/мл)	16	32	16	16
	5 Цефепим + сульбактам (8 мкг/мл)	16	16	8	8
	6 Цефепим + сульбактам (8 мкг/мл) + соединение примера 2 (4 мкг/мл)	0,25	0,25	0,25	0,25
	7 Цефепим + сульбактам (8 мкг/мл) + соединение примера 2 (8 мкг/мл)	0,25	0,25	0,25	0,25
35	8 Цефепим + соединение примера 3 (4 мкг/мл)	>32	32	32	>32
	9 Цефепим + соединение примера 3 (8 мкг/мл)	32	32	32	32
	10 Цефепим + сульбактам (8 мкг/мл) + соединение примера 3 (4 мкг/мл)	0,12	0,12	0,12	0,12
40	11 Цефепим + сульбактам (8 мкг/мл) + соединение примера 3 (8 мкг/мл)	0,06	0,06	0,06	0,06

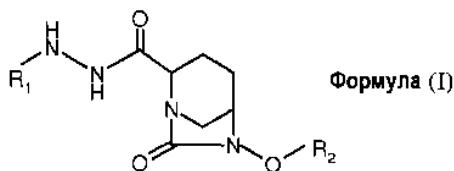
Независимая величина MIC сульбактама для каждого из штаммов была 32 мкг/мл.

Независимая величина MIC соединения примера 2 и примера 3 для каждого из штаммов была >32 мкг/мл.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение формулы (I)

45



или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль;  
в которой

R<sub>1</sub> представляет собой

- (a) водород,
- (b) (CO)<sub>n</sub>-R<sub>3</sub>,
- (c) COOR<sub>4</sub> или
- (d) COCH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>,

n равно 0, 1 или 2;

R<sub>2</sub> представляет собой

- (a) SO<sub>3</sub>M,
- (b) SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,
- (c) CH<sub>2</sub>COOM или
- (d) CF<sub>2</sub>COOM;

M представляет собой водород или катион;

R<sub>3</sub> представляет собой

- (a) водород,
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из галогена, OR<sub>5</sub>, CN, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, гетероциклица,  
гетероарила или арила,
- (c) NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- (d) CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(e) гетероциклик, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из OR<sub>5</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, галогена, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>-алкила, или NHC(NH)  
NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

(f) гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, или

- (g) OR<sub>8</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой

- (a) водород или
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

- (a) водород или
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,  
независимо выбранными из NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> или гетероциклица;

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой

- (a) водород или
- (b) R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> соединяются друг с другом с образованием от четырех - до семичленного

кольца;

где указанный циклоалкил представляет собой трех-семичленный циклический углеводородный радикал;

5 указанный гетероциклик представляет собой пяти-семи членную циклоалкильную группу, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы;

указанный арил представляет собой моноциклический или полициклический углеводород, содержащий шесть-четырнадцать кольцевых атомов; и

10 указанный гетероарил представляет собой моноциклический или полициклический гетероарил, где один или несколько атомов углерода заменены гетероатомами, выбранными из азота, кислорода или серы.

2. Соединение по п. 1, выбранное из:

транс-моно-[2-(N'-(S)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

15 транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

20 транс-{7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусной кислоты;

транс-дифтор-{7-оксо-2-[N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-6-илокси}уксусной кислоты;

транс-моно-[2-гидразинокарбонил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

25 транс-моно-[2-(N'-(аминоацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(3-аминопропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

30 транс-моно-[2-(N'-(4-аминобутоаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S)-2-амино-3-гидроксипропионил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-октилового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-фторпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

35 транс-моно-[2-(N'-(2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(пиперидин-4-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

40 транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(S)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

45 транс-моно-[2-(N'-(S)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-2-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-

- илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'- (пиперазин-4-илацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(RS)-1-амино-1-фенилацетил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(RS)-3-аминобутаноил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(3-амино-2,2-диметилпропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(1-аминометилциклогептан-1-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2-амино-4-карбоксамидобутаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(5-аминопентаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2S)-2,6-диаминогексаноил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2-аминоэтокси)ацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-[азетидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-[пирролидин-1-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-[((S)-3-пирролидин-2-ил)пропионил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-[RS]-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-[(S)-пирролидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-аминопирролидин-2-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-4-гуанидинопирролидин-2-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(RS)-3-пиперидин-2-илпропионил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового] эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(RS)-пиперазин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового] эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(S)-морфолин-3-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(3-оксо-3-пиперазин-1-илпропионил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(RS)-1-амино-1-пиридин-2-илацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;
- транс-моно-[2-(N'-(2-аминотиазол-4-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-

диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли.

3. Соединение по п. 1, выбранное из

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(цианоацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-

5 диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевой соли трет-бутилового эфира транс-N'-(7-оксо-6-сульфокси-1,6-

диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота)гидразинкарбоновой кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(морфолин-4-

илацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира

10 серной кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(6-карбоксамидопиридин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(S)-1-карбамоилпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(2S,4S)-1-карбамоил-4-фторпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира

20 серной кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(S)-1-метансульфонилпирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(цианодиметилацетил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты;

25 натриевой соли транс-моно-[2-(N'-(S)-5-оксопирролидин-2-карбонил)гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового] эфира серной кислоты;

или ее стереоизомера.

4. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения бактериальной

30 инфекционной болезни, причем указанная композиция содержит соединение по любому из пп. 1-3.

5. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-3.

35 6. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-3.

40 7. Фармацевтическая композиция по п. 4, дополнительно содержащая по меньшей мере один ингибитор бета-лактамазы, выбранный из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

45 8. Фармацевтическая композиция по п. 4 или 7, дополнительно содержащая по меньшей мере один антибактериальный агент или его фармацевтически приемлемое производное.

9. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по пп. 4, 7 или 8.

10. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции

5 по пп. 4, 7 или 8.

11. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

10 12. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного.

20 13. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у пациента, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) по крайней мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

25 14. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

30 15. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли; (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного и (с) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

35 16. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, производящими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, (б) по меньшей мере одного ингибитора бета-лактамазы, выбранного из сульбактама, тазобактама, клавулановой кислоты или ее фармацевтически приемлемого производного, и (с) по меньшей мере одного антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного.

40 17. Способ повышения антибактериальной эффективности антибактериального агента в организме субъекта, включающий совместное введение указанного

антибактериального агента или его фармацевтически приемлемого производного с фармацевтически эффективным количеством соединения формулы (I) по п. 1, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли.

18. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой антибактериальный агент

5 выбран из группы, состоящей из аминогликозидов, ансамицинов, карбацефемов, цефалоспоринов, цефамицинов, линкозамидов, липопептидов, макролидов, монобактамов, нитрофуранов, пенициллинов, полипептидов, хинолонов, сульфонамидов, тетрациклинов или оксазолидиноновых антибактериальных агентов.

19. Фармацевтическая композиция по п. 8, где антибактериальный агент представляет

10 собой бета-лактамный антибактериальный агент.

20. Фармацевтическая композиция по п. 8, где указанный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из пенициллинов, пенемов, карбапенемов, цефалоспоринов и монобактамов.

21. Фармацевтическая композиция по п. 8, где антибактериальный агент представляет

15 собой цефалоспориновый антибиотик, выбранный из группы, состоящей из цефалотина, цефалоридина, цефаклора, цефадроксила, цефамандола, цефазолина, цефалексина, цефрадина, цефтизоксима, цефокситина, цефацетрила, цефотиами, цефотаксима, цефсулодина, цефоперазона, цефтизоксима, цефменоксима, цефметазола, цефалоглицина, цефоницида, цефодизима, цефпирома, цефтазидима, цефтриаксона, цефпирамида, 20 цефбуперазона, цефозопрана, цефепима, цефоселиза, цефлупренами, цефузонами, цефпимизола, цефклидина, цефиксими, цефтибутина, цефдинира, цефподоксима аксетила, цефподоксима проксетила, цефтерами пивоксила, цефетамета пивоксила, цефкапена пивоксила или цефдиторена пивоксила, цефуроксими, цефуроксими аксетила, лоракарбацефа, цефтаролина и латамоксефа.

25 22. Фармацевтическая композиция по п. 8, где антибактериальный агент выбирают из группы, состоящей из цефтазидима, цефепима, цефпирома, пиперациллина дорипенема, меропенема, имипенема, цефтаролина и цефтолована.

23. Фармацевтическая композиция по п. 7, содержащая (а) транс-моно-[2-(N'-[(R)-  
30 пиперидин-3-карбонил]гидразинокарбонил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]  
эфир серной кислоты, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль и (б) сульбактам или его фармацевтически приемлемое производное.

24. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, в котором антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из аминогликозидов, ансамицинов, карбацефемов, цефалоспоринов, цефамицинов, линкозамидов, липопептидов, макролидов, монобактамов, нитрофуранов, пенициллинов, полипептидов, хинолонов, сульфонамидов, тетрациклинов или оксазолидиноновых антибактериальных агентов.

25. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, где антибактериальный агент представляет собой бета-лактамный антибактериальный агент.

26. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, где указанный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из пенициллинов, пенемов, карбапенемов, цефалоспоринов и монобактамов.

27. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, где антибактериальный агент представляет собой цефалоспориновый антибиотик, выбранный из группы, состоящей из цефалотина, цефалоридина, цефаклора, цефадроксила, цефамандола, цефазолина, цефалексина, цефрадина, цефтизоксими, цефокситина, цефацетрила, цефотиами, цефотаксими, цефсулодина, цефоперазона, цефтизоксими, цефменоксими, цефметазола, цефалоглицина, цефоницида, цефодизима, цефпирома, цефтазидима, цефтриаксона, цефпирамида, цефбуперазона, цефозопрана, цефепима, цефоселиза, цефлупренами,

цефузонама, цефпимизола, цефклидина, цефиксима, цефтибутина, цефдинира, цефподоксима аксетила, цефподоксима проксетила, цефтерами пивоксила, цефетамета пивоксила, цефкапена пивоксила или цефдиторена пивоксила, цефуроксима, цефуроксима аксетила, лоракарбацефа, цефтариолина и латамоксефа.

5. 28. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, где антибактериальный агент выбирают из группы, состоящей из цефтазидима, цефепима, цефпирома, пиперациллина дорипенема, меропенема, имипенема, цефтариолина и цефтолована.

10. 29. Способ по любому из пп. 9, 10, 13, 14, 15, 16 или 17, где антибактериальный агент выбирают из группы, состоящей из аминогликозидов, ансамицинов, карбацефемов, цефалоспоринов, цефамицинов, линкозамидов, липопептидов, макролидов, монобактамов, нитрофуранов, пенициллинов, полипептидов, хинолонов, сульфонамидов, тетрациклинов или оксазолидиноновых антибактериальных агентов.

15. 30. Способ предупреждения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

20. 31. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пиперидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

25. 32. Фармацевтическая композиция по п. 7, содержащая (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-иловый]эфир серной кислоты, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемое производное.

30. 33. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

35. 34. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества (а) транс-моно-[2-(N'-(R)-пирролидин-3-карбонил)гидразинокарбонил]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-6-илового]эфира серной кислоты, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и (б) сульбактама или его фармацевтически приемлемого производного.

40. 35. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 23 или 32.

45. 36. Способ предотвращения или лечения бактериальной инфекционной болезни у субъекта, причем указанная инфекционная болезнь вызвана бактериями, продуцирующими один или несколько бета-лактамазных ферментов, включающий

введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 23 или 32.

5

10

15

20

25

30

35

40

45