1. Polimiksino junginys, skirtas panaudoti taikant gydymo arba profilaktikos būdą, derinyje su aktyviu agentu, arba polimiksino junginys ir aktyvusis agentas, skirti panaudoti taikant gydymo arba profilaktikos būdą, arba aktyvusis agentas, skirtas panaudoti taikant gydymo arba profilaktikos būdą, derinyje su polimiksino junginiu,

pavyzdžiui, skirtas panaudoti taikant mikrobinės infekcijos gydymo būdą,

kur aktyvusis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

rifampicino, rifabutino, rifalazilo, rifapentino ir rifaksimino;

oksacilino, meticilino, ampicilino, kloksacilino, karbenicilino, piperacilino, trikarcilino, flukloksacilino ir nafcilino;

azitromicino, klaritromicino, eritromicino, telitromicino, cetromicino ir solitromicino;

aztreonamo ir BAL30072;

meropenemo, doripenemo, imipenemo, ertapenemo, biapenemo, tomopenemo ir panipenemo;

tigeciklino, omadaciklino, eravaciklino, doksiciklino ir minociklino; ciprofloksacino, levofloksacino, moksifloksacino ir delafloksacino;

fusido rūgšties;

novobiocino;

teikoplanino, telavancino, dalbavancino ir oritavancino,

ir farmaciniu požiūriu priimtinos jų druskos ir solvatai;

ir polimiksino junginys yra junginys,kurio formulė (I):



ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos ir solvatai,

kur:

-X- yra -C(O)-, -NHC(O)-, -OC(O)-, -CH2- arba -SO2-, pavyzdžiui, kur -X- yra -C(O)-; ir

-R1 kartu su karbonilo grupe ir azotu, kuris yra α padėtyje prie anglies, prie kurios jis yra prijungtas, yra fenilalanino, leucino arba valino liekana, pavyzdžiui, fenilalanino arba leucino liekana, pavyzdžiui, D-fenilalaninas arba D-leucinas;

-R2 kartu su karbonilo grupe ir azotu, kuris yra α padėtyje prie anglies, prie kurios jis yra prijungtas, yra leucino, treonino, izoleucino, fenilalanino, valino arba norvalino liekana, pavyzdžiui, leucino arba treonino liekana, pavyzdžiui, L- leucinas arba L-treoninas;

-R3 kartu su karbonilo grupe ir azotu, kuris yra α padėtyje prie anglies, prie kurios jis yra prijungtas, yra treonino arba leucino liekana, pavyzdžiui, treonino liekana, pavyzdžiui, L-treoninas;

-R4 yra C1-6 alkilas, pakeistas viena hidroksilo grupe arba viena amino grupe, pavyzdžiui, -R4 kartu su karbonilo grupe ir azotu, kuris yra α padėtyje prie anglies, prie kurios jis yra prijungtas, yra α,γ-diaminosviesto rūgštis (Dab), serino liekana, treonino liekana, lizino liekana, ornitino liekana arba α,β-diaminopropiono rūgštis (Dap), pavyzdžiui, Dab, pavyzdžiui, L-Dab;

-A- yra kovalentinė jungtis arba aminorūgštis, pavyzdžiui, α-aminorūgštis;

-R5 yra G-L2-L1-,

- G yra pasirinktas iš:

C2-12 alkilas,

C5-12 arilas,

C3-10 cikloalkilas,

- L1- yra kovalentinė jungtis, C1-12 alkilenas arba C2-12 heteroalkilenas,

- L2- yra kovalentinė jungtis arba C4-10 heterociklilenas,

su sąlyga, kad -L1- nėra C1-12 alkilenas, kai -G yra C2-12 alkilas,

ir G-L2-L1- yra pakeistas:

(i) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(ii) viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis,

su sąlyga, kad (i), (ii) ir (iii) yra pasirinktiniai pakaitai, kai -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, kurio sudėtyje yra azotas, ir (arba) -L2- yra C4-10 heterociklilenas, kurio sudėtyje yra azotas,

arba -R5 yra D-L1-, kur -D yra C4-10 heterociklilas, ir -L1- yra kaip apibrėžta aukščiau, ir O-L1- yra pakeistas:

(i) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(ii) viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis,

su sąlyga, kad (i), (ii) ir (iii) yra pasirinktiniai pakaitai, kai -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, kurio sudėtyje yra azotas, ir (arba) -D yra C4-10 heterociklilas, kurio sudėtyje yra azotas,

kiekvienas -R6 yra, nepriklausomai, vandenilis arba C1-4 alkilas;

kiekvienas -R7 yra, nepriklausomai, vandenilis arba C1-4 alkilas;

arba -NR6R7 yra guanidino grupė; arba

kai -G yra C3-10 cikloalkilas arba C5-12 arilas, -R6 ir -R7 kartu su azoto atomu suformuoja C4-10 heterociklą; ir

ir kur arilo grupė yra -R5 grupėje, ji yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš -C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9, -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas;

ir kur alkilo, cikloalkilo arba heterociklilo grupė yra -R5 grupėje, ji yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš -C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -C(O)R10, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9 , -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, išskyrus tai, kad alkilas nėra pakeistas alkilu;

-R8 yra metilas arba vandenilis, pavyzdžiui, metilas;

su sąlyga, kad junginys, kurio formulė (I) nėra junginys, kur -X- ir -R5 kartu yra L-α-aminorūgštis, pavyzdžiui, Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp, Leu, Ala, α,γ-diaminosviesto rūgštis (Dab) arba α,β-diaminopropiono rūgštis (Dap), pasirinktinai kartu su Dgp ir Abu.

2. Polimiksino junginys, kurio formulė (II), pavaizduotas:



ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos ir solvatai,

kur -X-, -R1, -R2, -R3, -R4, -R6, -R7, -R8 turi tokias pačias reikšmes kaip -X-, -R1, -R2, -R3, -R4, -R6, -R7, -R8 pagal 1 punktą, išskyrus toliau nurodytus dalykus;

- A- yra kovalentinė jungtis arba aminorūgštis, pavyzdžiui, α-aminorūgštis;

ir junginys yra pasirinktas nuo (IIa) iki (IIe) ir (IIg), kaip pateokta žemiau:

(IIg), kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- R4 yra C1 alkilas, pakeistas viena amino grupe, arba C3-5 alkilas, pakeistas viena amino grupe; ir

- R5 turi tą pačią reikšmę kaip -R5 grupė 1 punkte;

(IIa), kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- R5 yra G-L2-L1-, ir -G yra C5-12 arilas,

- L1- yra kovalentinė jungtis, C1-12 alkilenas arba C2-12 heteroalkilenas,

- L2- yra kovalentinė jungtis arba C4-10 heterociklilenas,

- R5 yra pakeistas:

(i) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(ii) viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis,

su sąlyga, kad (i), (ii) ir (iii) yra pasirinktiniai pakaitai, kai -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, kurio sudėtyje yra azotas, ir (arba) -L2- yra C4-10 heterociklilenas, kurio sudėtyje yra azotas,

ir arilo grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9, -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas;

(IIe), kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- A- yra aminorūgštis, pavyzdžiui, α-aminorūgštis, pavyzdžiui, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš Dab, Dap, Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp, Leu, Ala, ornitino arba norvalino, pavyzdžiui, Dab, Dap, Thr, Ser arba Lys, pavyzdžiui, Dab, pavyzdžiui, L-Dab; ir

- R5 turi tą pačią reikšmę kaip -R5 grupė 1 punkte;

(IIc), kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- R5 yra G-L2-L1-, kur -G yra C3-10 cikloalkilas arba C2-12 alkilas,

- L1- yra kovalentinė jungtis arba C1-12 alkilenas,

- L2- yra kovalentinis ryšys,

su sąlyga, kad -L1- nėra C1-12 alkilenas, kai -G yra C2-12 alkilas, -R5 yra pakeistas:

(i) dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(ii) dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis;

ir alkilo arba cikloalkilo grupė yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš -C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -C(O)R10, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9, -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, išskyrus tai, kad alkilas nėra pakeistas alkilu;

(IIb), kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- R5 yra G-L2-L1,- ir -G yra C3-10 cikloalkilas,

- L1- yra kovalentinė jungtis, C1-12 alkilenas arba C2-10 heteroalkilenas,

- L2- yra kovalentinė jungtis arba C4-12 heterociklilenas,

su sąlyga, kad -L2- yra kovalentinė jungtis tik tada, kai -L1- yra C2-10 heteroalkilenas, -R5 yra pakeistas:

(i) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(ii) viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis,

su sąlyga, kad (i), (ii) ir (iii) yra pasirinktiniai pakaitai, kai -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, kurio sudėtyje yra azotas, ir (arba) -L2- yra C4-10 heterociklilenas, kurio sudėtyje yra azotas,

ir cikloalkilo grupė yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš -C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -C(O)R10, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9, -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, išskyrus tai, kad alkilas nėra pakeistas alkilu; ir

(IId) kuris yra junginys, kurio formulė (II), kur:

- R5 yra D-L1-, kur D-L1- yra pakeistas:

(i) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(ii) viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis;

- D yra C4-10 heterociklilas;

- L1- yra kovalentinė jungtis, C1-12 alkilenas arba C2-12 heteroalkilenas,

su sąlyga, kad (i), (ii) ir (iii) yra pasirinktiniai pakaitai, kai -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, kurio sudėtyje yra azotas,

ir heterociklilo grupė yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš -C1-10 alkilo, pavyzdžiui, -C1-4 alkilo, halogeno, -CN, -NO2, -CF3, -C(O)R10, -NR10C(O)R10, -OCF3, -CON(R10)2, -COOR9, -OCOR10, -NR10COOR10, -OCON(R10)2, -NR10CON(R10)2, -OR9, -SR9, -NR10SO2R10, -SO2N(R10)2 ir -SO2R10, kur kiekvienas -R9 yra nepriklausomai -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, ir kiekvienas -R10 nepriklausomai yra -H arba -C1-10 alkilas, pavyzdžiui, -C1-4 alkilas, išskyrus tai, kad alkilas nėra pakeistas alkilu,

su sąlyga, kad junginys, kurio formulė (II), nėra junginys, kur -X- ir R5 kartu yra L-α-aminorūgštis, pavyzdžiui, Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp, Leu, Ala, α,γ-diaminosviesto rūgštis (Dab) arba α,β-diaminopropiono rūgštis (Dap), pasirinktinai kartu su Dgp ir Abu.

3. Junginys pagal 2 punktą, kur junginys yra junginys, kurio formulė (IIg).

4. Junginys pagal 3 punktą, kur -R4 kartu su karbonilo grupe ir azotu, kuris yra α padėtyje prie anglies, prie kurios jis yra prijungtas, yra Dap, pavyzdžiui, L-Dap.

5. Junginys pagal 2 punktą, kur junginys yra junginys, kurio formulė (IIa).

6. Junginys pagal 5 punktą, kur -R5 yra pakeistas viena, dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis, pavyzdžiui, viena -NR6R7 grupe.

7. Junginys pagal 5 arba 6 punktą, kur -L1- yra C1-12 alkilenas arba C2-12 heteroalkilenas, pavyzdžiui, kur -L1- yra C2-12 heteroalkilenas, pavyzdžiui, kur -L1- yra C2-6 heteroalkilenas.

8. Junginys pagal 2 punktą, kur junginys yra junginys, kurio formulė (IIe).

9. Junginys pagal 8 punktą, kur -R5 yra pakeistas:

(ii) viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis arba

(iii) viena arba dvejomis -NR6R7 grupėmis ir viena, dvejomis arba trimis hidroksilo grupėmis.

10. Junginys pagal 8 arba 9 punktą, kur -R5 yra G-L2-L1-, ir -G yra C2-12 alkilas.

11. Junginys pagal 2 punktą, kur junginys yra junginys, kurio formulė (IIc).

12. Junginys pagal 11 punktą, kuriame:

(i) -G yra C2-12 alkilas; ir (arba)

(ii) -R5 yra pakeistas dvejomis arba trimis -NR6R7 grupėmis.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 2-12 punktų ir biologiškai priimtiną pagalbinę medžiagą, pasirinktinai, kartu su antruoju aktyviuoju agentu, tokiu kaip vienas arba daugiau aktyviųjų agentų, apibrėžtų 1 punkte.

14. Junginys pagal bet kurį vieną iš 2-12 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, skirti panaudoti taikant gydymo arba profilaktikos būdą.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 2-12 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, skirti panaudoti taikant mikrobinės infekcijos gydymo arba profilaktikos būdą, ir šis būdas pasirinktinai papildomai apima infekcijos gydymą derinyje su aktyviuoju agentu, pasirinktu iš grupės. susidedančios iš rifampicino, fusido rūgšties, novobiocino, oksacilino, azitromicino, aztreonamo, meropenemo, tigeciklino ir ciprofloksacino bei farmaciniu požiūriu priimtinų jų druskų ir solvatų.