

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190585 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.17

(51) Int. Cl. C07D 277/64 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.07.25

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

(31) 18290106.6; 18290104.1; 18197365.2

(32) 2018.09.25; 2018.09.26; 2018.09.27

(33) EP

(86) PCT/EP2019/070115

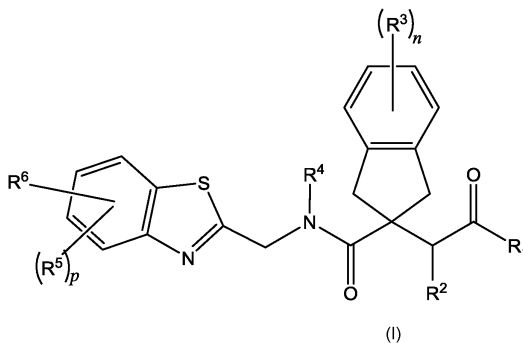
(87) WO 2020/064173 2020.04.02

(71) Заявитель:  
АНТАБИО САС (FR)

(72) Изобретатель:  
Лэйри Симон, Дэвис Дэвид Томас,  
Эверетт Мартин, Спрински Николас,  
Бейрия Лилха (FR), Паллин Томас  
Дэвид, Кридлэнд Эндрю Питер, Бленч  
Тоби Джонатан, Эллиотт Ричард  
Леонард, Кларк Дэвид Эдвард (GB)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению, представляющему собой индан формулы (I), или к его фармацевтически приемлемой соли



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n и p имеют такие значения, как определены в данном документе. Соединения могут применяться при лечении антибактериальной инфекции в виде самостоятельных антибиотиков или в комбинации с другими антибиотиками.

A1

202190585

202190585

A1

## ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут применяться для предупреждения или лечения бактериальной инфекции. Изобретение предлагает указанные соединения *per se* (лат. как таковые) и также содержащие их фармацевтические композиции.

Предшествующий уровень техники

10 Муковисцидоз (англ. CF - cystic fibrosis) представляет собой опасное для жизни заболевание, которым страдают около 70000 человек в мире. CF является одним из наиболее распространенных летальных наследственных заболеваний представителей белой европеоидной расы, обусловленным мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (англ. CFTR - cystic fibrosis  
15 transmembrane conductance regulator). Распространенность CF в Европе составляет 1 случай на каждые 2000–3000 родившихся живыми детей, а в Северной Америке – приблизительно 1 случай на каждые 3500 родившихся. В Великобритании насчитывается приблизительно 9800 человек с CF.

В органах людей, страдающих CF, как правило, выделяется густой вязкий  
20 секрет. Это, в свою очередь, может привести к целому ряду патологических проблем. Например, у людей с CF обычно нарушен мукоцилиарный клиренс, и легкие таких пациентов начиная с раннего возраста часто колонизированы и инфицированы бактериями. К таким бактериям относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Бактерия *Pseudomonas  
25 aeruginosa* (PA) является наиболее частой причиной хронической легочной инфекции у лиц, страдающих CF, причем хроническая инфекция, обусловленная PA, обнаруживается у 9% детей дошкольного возраста, у 32% детей в возрасте от 10 до 15 лет и у большинства (от 59% до 80%) взрослых с CF, приводя к прогрессирующему повреждению легких и ранней смерти.

30 По мере того как легкое человека с CF колонизируется бактериями PA, характер роста бактерий изменяется, а их способность к выживанию возрастает. При хронической инфекции бактерии PA образуют на слизистых или эпителиальных поверхностях либо в мокроте биопленки и продуцируют большое количество альгината (так называемый мукоидный фенотип), что снижает эффективность

фагоцитоза и антибиотикотерапии. Это приводит к хронической колонизации легких РА, не устраняемой при помощи терапии традиционными антибиотиками.

Антибиотики представляют собой широкий ассортимент веществ, проявляющих антибактериальную активность. Известно большое количество антибиотических соединений, проявляющих антибактериальную активность в отношении целого ряда бактерий. Однако доступные в настоящее время антибиотики не способны контролировать некоторые бактериальные инфекции. Это обусловлено тем, что бактерии-мишени приобретают устойчивость к антибиотикам, например, посредством горизонтального переноса генов, либо тем, что бактерии-мишени находятся в состоянии, применительно к которому эффективность антибиотиков, которые в других случаях были бы высокоактивными, снижается. Одним из таких состояний является бактериальная биопленка.

Бактерии в биопленках заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных биополимерных веществ, который может содержать полисахариды, белки и ДНК (англ. DNA, Deoxyribonucleic Acid – дезоксирибонуклеиновая кислота). Бактерии в биопленках обычно обладают свойствами, отличными от свойств свободноживущих бактерий того же вида. К таким свойствам, как правило, относятся повышенная устойчивость к антибиотикам и детергентам, а также увеличенный горизонтальный перенос генов. Например, бактерии в биопленках обычно проявляют в 1000-раз более высокую нечувствительность к применению антибиотиков, чем их автономные планктонные (свободноживущие) аналоги.

Такое ограничение эффективности антибактериальных соединений является особенно важным для людей, которые вследствие иммунодефицита или других заболеваний или состояний не могут надлежащим образом бороться с бактериальной инфекцией. К таким людям относятся и больные с муковисцидозом.

Для пациентов с CF, колонизированных РА, также характерны резкое снижение функции легких, быстрое ухудшение показателей рентгенограммы органов грудной клетки, недостаточная прибавка веса, повышенная частота госпитализаций и повышенная потребность в терапии антибиотиками. При этом средняя выживаемость снижается, а летальность увеличивается (риск смерти возрастает в 2,6 раза). Большинство связанных с заболеванием осложнений и смертельных исходов при CF обусловлено прогрессирующим заболеванием легких в результате бактериальной инфекции и воспаления дыхательных путей, что в первую очередь связано с последствиями хронической инфекции легких, вызванной РА, и персистенцией биопленок РА. Несмотря на интенсивное лечение антибиотиками, адаптивные

механизмы, такие как образование биопленок, позволяют бактериям PA противостоять как иммунному, так и антибиотическому воздействию, что приводит к повторяющимся обострениям и дыхательной недостаточности.

Патогенные бактерии, такие как PA, имеют значение не только в контексте CF.

5 Например, условно-патогенные микроорганизмы PA способны также вызывать септический шок, особенно у пациентов с нейтропенией, и могут быть причиной инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей. PA часто колонизируют медицинские изделия, такие как катетеры, небулайзеры и т. д.

10 Таким образом, существует очевидная потребность в новых антибиотических соединениях и композициях, а также в адьювантной терапии для лечения бактериальной инфекции.

Краткое описание сущности изобретения

15 Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединения Формулы (I) являются сильными ингибиторами фермента эластазы LasB, вырабатываемого бактерией *Pseudomonas aeruginosa* и играющего важную роль в патогенезе и персистенции *Pseudomonas aeruginosa* благодаря образованию биопленок.

Эластаза LasB причастна к патологии бактериальных заболеваний, поскольку секретированная LasB разрушает многие иммунные белки хозяина и вызывает повреждение тканей. LasB, также известная как псевдолизин, в значительной степени секретируется в среду организма-продуцента, где она может протеолитически атаковать многочисленные иммунные белки хозяина (например, иммуноглобулины, цитокины, SP-A, антимикробные пептиды (например, траппин 2 (Trappin 2))) и тканевые белки (например, эластин). У млекопитающих не существует гомологов LasB. Способность LasB атаковать белки хозяина благоприятствует иммунной эвазии (например, предотвращению опосредованного SP-A фагоцитоза и деградации иммуноглобулина, деградации антимикробных пептидов (например, траппина 2)), в то же время способствуя тканевой инвазии и долгосрочной колонизации. Следовательно, ингибирование LasB поможет хозяину справиться с иммунной атакой.

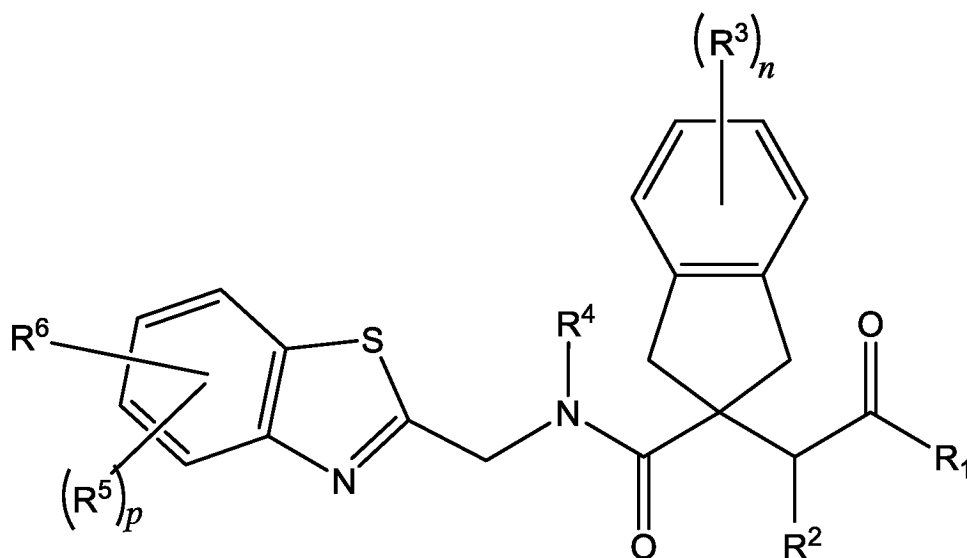
30 LasB также играет важную внутрисистемную роль в бактериальной клетке, расщепляя нуклеозиддифосфаткиназу (NDK) до меньшей активной формы. Активная форма NDK приводит к повышению уровней GTP (англ. Guanozine triphosphate – гуанозинтрифосфат) в клетке, увеличивая выработку альгината. Альгинат

представляет собой полисахарид, являющийся основным компонентом внеклеточного матрикса биопленки и необходимый для подвижности скоплений бактерий. Эти два фенотипа вирулентности связаны с персистенцией бактерий в ответ на воздействия иммунной системы и антибиотиков. Также было показано, что активность эластазы LasB стимулирует выработку рамнолипидов, необходимых для образования/созревания биопленок. Соответственно, ингибирование LasB будет способствовать нарушению образования биопленки и разрушению уже существующей биопленки. А это, в свою очередь, как полагают, поможет антибиотикам, применяемым в настоящее время, эффективно бороться с инфекцией.

Кроме того, LasB непосредственно активирует интерлейкин-1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). IL-1 $\beta$  является человеческим белком и ключевым инициатором воспалительного ответа. Этот провоспалительный цитокин является клиническим биомаркером воспаления и активируется во время выраженных легочных обострений у пациентов с CF. IL-1 $\beta$  продуцируется в неактивной форме (pro-IL-1 $\beta$ ) клетками хозяина в ответ на обнаружение патогена и активируется путем гидролитического удаления пептидного фрагмента каспазой-1 хозяина. Недавние исследования показали, что секретируемая бактерией *Pseudomonas aeruginosa* (PA) эластаза LasB также может расщеплять и активировать IL-1 $\beta$ . Эта активация происходит через расщепление на альтернативном и отличном от каспазы-1 сайте. Поскольку LasB непосредственно активирует IL-1 $\beta$  путем гидролиза pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , соответственно, можно рассматривать в качестве маркера активности LasB PA как *in vitro*, так и *in vivo*. Авторы изобретения установили, что способность LasB активировать IL-1 $\beta$  подводит к применению ингибиторов LasB при лечении воспаления и связанных с ним состояний.

В соответствии с этим в изобретении предложены следующие аспекты:

1. Соединение, представляющее собой индан формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



[ФОРМУЛА (I)]

где:

- $R^1$  выбран из:
  - 5 -  $\text{NHOH}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^{1a}$  и  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ , где  $\text{R}^{1a}$  выбран из незамещенной от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_4$  алкильной группы и фенила; и
    - в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $\text{R}^1$  может быть  $\text{O}^-$ , так что соединение образует цвиттер-ион;
  - $\text{R}^2$  выбран из  $\text{H}$  и ненасыщенного от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_2$  алкила;
  - 10 • каждая из групп  $\text{R}^3$  независимо выбрана из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , метила и  $-\text{CF}_3$ ;
  - $n$  представляет собой целое число от 0 до 4;
  - $\text{R}^4$  выбран из  $\text{H}$  и ненасыщенного от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_2$  алкила;
  - $\text{R}^6$  представляет собой от  $\text{C}_2$  до  $\text{C}_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ;  $-\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ ;  $-\text{OR}^{6a}$  и  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{6a}$ , где  $\text{R}^{6a}$  представляет собой от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $\text{OH}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ;  $-\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;  $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ; и  $-\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;
  - 15
  - $p$  равно 0 или 1;
  - $\text{R}^5$  выбран из  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OH}$ , галогена,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ;  $-\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CF}_3$ ; и
  - 20

•  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляют собой H или метил; при условии, что индан Формулы (I) отличается от:

2-(2-(((4-этоксibenзо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

5 2-[2-[[6-(2-этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-(2-гидроксиэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

10 2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

15 2-[2-[[5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-(2-(((5-(3-(диметиламино)пропокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

20 2-(5,6-дифтор-2-(((6-метокси-5-(3-(триметиламмоний)пропокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата; и

2-(2-(((5-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты.

2. Соединение в соответствии с аспектом 1, где  $R^1$  выбран из -OH и -NHON или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^-$ , так что соединение образует цвиттер-ион.

3. Соединение в соответствии с аспектом 1 или аспектом 2, где  $R^2$  представляет собой H.

4. Соединение в соответствии с аспектом 1 или аспектом 2, где  $R^4$  представляет собой H.

30 5. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где  $n$  является целым числом от 0 до 2, а каждая группа  $R^3$  представляет собой галоген, предпочтительно, фтор.

6. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где  $R^5$  представляет собой метокси.

7. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .

8. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где  $p$  равно 1; а  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ;  $-N^+(Me)_3$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .

9. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 6, где  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-OR^{6a}$  и  $-NR^{10}R^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ .

10. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 6, где  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .

11. Соединение в соответствии с аспектом 1, представляющее собой 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этоксид]этоксид]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение в соответствии с аспектом 1, представляющее собой 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение в соответствии с аспектом 1, представляющее собой 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этоксид]этоксид]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение в соответствии с аспектом 1, представляющее собой 2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;



2-[2-[(6-пропокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;

2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;

5 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

2-(2-(((5-(4-(диметиламино)бутокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусную кислоту;

10 2-(2-(((6-метокси-5-(4-(триметиламмоний)бутокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15 15. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и необязательно также содержащая антибиотический агент;

где антибиотический агент выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, цiproфлорксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлорксацина.

20 16. Комбинация (i) соединения в соответствии с любым из аспектов с 1 по 14 и (ii) антибиотического агента;

25 где предпочтительно антибиотический агент выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, цiproфлорксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлорксацина.

17. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 14; композиция в соответствии с аспектом 15 или комбинация в соответствии с аспектом 16 для применения в медицине.

30 18. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 14; композиция в соответствии с аспектом 15 или комбинация в соответствии с аспектом 16 для применения при лечении или предупреждении бактериальной инфекции у субъекта.

19. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 18, где бактериальная инфекция вызвана бактериями *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Burkholderia* или *Escherichia*.

5 20. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 18 или 19, предназначенные для применения при лечении или предупреждении пневмонии.

10 21. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 14; композиция в соответствии с аспектом 15 или комбинация в соответствии с аспектом 16 для применения при лечении или предупреждении воспаления у субъекта.

22. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 21, предназначенные для применения при лечении или предупреждении воспаления дыхательных путей у субъекта.

15 23. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 21 или аспектом 22, где воспаление вызвано бактериальной инфекцией.

20 24. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с любым из аспектов с 18 по 23, где субъект страдает муковисцидозом.

25 25. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с любым из аспектов с 18 по 24, где субъект страдает хроническим обструктивным заболеванием легких (англ. COPD), бронхоэктазией и/или вентиляторно-ассоциированной пневмонией (англ. VAP).

25 Краткое описание графических материалов

30 На Фиг. 1 показана частота летальных исходов в сравнении с выживаемостью и хронической колонизации в сравнении с бактериальным клиренсом на мышинной модели легочной инфекции через 7 дней после инфицирования штаммами бактерии PA дикого типа и мутантными штаммами  $\Delta$ lasB PA. Результаты обсуждаются в Примере 8.

\*\*  $p < 0,01$ .

На Фиг. 2 показано количественное определение активного IL-1 $\beta$  в легких после инфицирования PAO1 дикого типа и мутантной  $\Delta$ lasB PAO1 с обработкой и без

обработки соединениями по изобретению в легких мышей через 24 часа после инфицирования. Результаты обсуждаются в Примере 10.

\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

5 RU - относительные световые единицы, в данном эксперименте пропорциональные уровням IL-1 $\beta$ .

На Фиг. 3 показано общее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) PAO1 дикого типа и мутантной  $\Delta$ lasB PAO1 с обработкой и без обработки соединениями по изобретению в легких мышей через 24 часа после инфицирования. Результаты обсуждаются в Примере 10.

10 \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

Подробное описание изобретения

Определения

15 При использовании в данном контексте от C<sub>1</sub> до C<sub>4</sub> алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. От C<sub>1</sub> до C<sub>4</sub> алкильная группа часто является от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильной группой. Примеры от C<sub>1</sub> до C<sub>4</sub> алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил. От C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильная группа обычно представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>2</sub> алкильную группу. От C<sub>1</sub> до C<sub>2</sub> алкильная группа является метилом или этилом, как правило, метилом. Во избежание  
20 неоднозначного толкования, если присутствуют две алкильные группы, такие алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в данном контексте алкоксильная группа, как правило, представляет собой указанную алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. Таким образом, от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub> алкоксильная группа представляет собой от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub>  
25 алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. От C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкоксильная группа представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. Примеры от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub> алкоксильных групп включают этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Примеры от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкоксильных групп включают метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. Обычно от  
30 C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкоксильная группа представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>2</sub> алкоксильную группу, такую как метоксильная или этоксильная группа. Во избежание неоднозначного толкования, если присутствуют две алкоксильные группы, такие алкоксильные группы могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в данном контексте галоген, как правило, представляет собой хлор, фтор, бром или йод и, предпочтительно, является хлором, бромом или фтором, в особенности, хлором или фтором.

При использовании в данном контексте фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, такие как соляная, серная, фосфорная, пиррофосфорная, бромистоводородная или азотная кислота, так и органические кислоты, такие как щавелевая, лимонная, фумаровая, малеиновая, яблочная, аскорбиновая, янтарная, винная, пальмитиновая, бензойная, уксусная, трифенилуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, 1-гидрокси-2-нафтенная, изэтионовая, бензолсульфоновая или п-толуолсульфоновая кислота. Фармацевтически приемлемые основания включают основания щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочно-земельных металлов (например, кальция или магния) и цинка, например, гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты, а также органические основания, такие как алкиламины, алкил- (т.е. арилзамещенный алкил-; например, бензил-) амины и гетероциклические амины.

Если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота, такое соединение может существовать в виде цвиттер-иона, где  $R^1$  представляет собой  $O^-$ , образуя тем самым группу  $COO^-$ . Эти соединения также могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие соли включают соли, образованные с фармацевтически приемлемыми кислотами, обеспечивающими протон для группы  $COO^-$  и противоион для уравнивания положительного заряда на четвертичном атоме азота. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты включают соляную кислоту, сульфоновые кислоты, в том числе метансульфоновую кислоту и толуолсульфоновую кислоту, аскорбиновую кислоту и лимонную кислоту. Предпочтительными являются соляная кислота и сульфоновые кислоты, в частности, соляная кислота. В качестве альтернативы, цвиттер-ионы могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми основаниями, как указано выше, например, с гидроксидами щелочных металлов (например, натрия или калия) и щелочно-земельных металлов (например, кальция или магния).

В Формуле (I) стереохимия не ограничена. В частности, соединения Формулы (I), содержащие один или более стереоцентров (например, один или более хиральных центров), могут применяться в энантимерно или диастереоизомерно чистой форме либо в форме смеси изомеров. Кроме того, во избежание неоднозначного толкования, соединения по изобретению могут применяться в любой таутомерной форме. Как

правило, агент или вещество, описанные в данном контексте, содержат по меньшей мере 50%, предпочтительно, по меньшей мере 60, 75%, 90% или 95% соединения Формулы (I), являющегося энантиомерно или диастереомерно чистым. Таким образом, соединение предпочтительно является по существу оптически чистым.

- 5 Во избежание неоднозначного толкования, термины 'инданильное производное' и 'индановое производное' могут использоваться взаимозаменяемо и, если не указано иное, относятся к соединениям по изобретению, таким как соединения Формулы (I).

#### Соединения по изобретению

- 10 Как правило,  $R^1$  выбран из OH, NHOH и  $OR^{1a}$ , например, из OH и  $OR^{1a}$ , или в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^+$ , так что соединение при этом образует цвиттер-ион.  $R^{1a}$ , как правило, представляет собой незамещенную от  $C_1$  до  $C_4$  алкильную группу, такую как незамещенная от  $C_1$  до  $C_2$  алкильная группа. Более предпочтительно,  $R^{1a}$  является метилом или трет-бутилом.

- 15 Более предпочтительно,  $R^1$  является OH или NHOH, или в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^+$ , так что соединение при этом образует цвиттер-ион. Еще более предпочтительно,  $R^1$  является OH или в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^+$ , так что  
20 соединение при этом образует цвиттер-ион.

Как правило,  $R^2$  выбран из H и метила. Наиболее предпочтительно,  $R^2$  представляет собой H.  $R^4$  обычно является H или метилом. Предпочтительно,  $R^4$  представляет собой H. Наиболее предпочтительно,  $R^2$  и  $R^4$  независимо представляют собой H или метил, наиболее предпочтительно, они оба являются H.

- 25 Каждая из групп  $R^3$ , как правило, независимо выбрана из галогена; -OH; и -NH<sub>2</sub>. Более предпочтительно, каждая из групп  $R^3$  независимо выбрана из галогена (например, фтора или хлора) и -OH. Еще более предпочтительно, каждая из групп  $R^3$  представляет собой галоген, наиболее предпочтительно, фтор.

- 30 Как правило,  $n$  представляет собой целое число от 0 до 2; более предпочтительно,  $n$  равно 0 или 1; наиболее предпочтительно,  $n$  равно 0.

Предпочтительно, если присутствуют более одной группы  $R^3$ , все группы  $R^3$  являются одинаковыми. Например, в некоторых предпочтительных соединениях  $n$  равно 0; или  $n$  равно 1 или 2, а каждый  $R^3$  независимо выбран из галогена и -OH. В

некоторых наиболее предпочтительных соединениях  $n$  равно 0; или  $n$  равно 1 или 2, предпочтительно, 2, а каждый  $R^3$  независимо представляет собой галоген, предпочтительно, фтор.

5 Предпочтительно, в Формуле (I)  $R^1$  выбран из OH и NHOH или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может представлять собой  $O^+$ , в результате чего присутствует группа  $COO^-$  и соединение образует цвиттер-ион;  $R^2$  выбран из H и метила; каждая группа  $R^3$  независимо выбрана из галогена (например, фтора или хлора); и -OH;  $n$  является целым числом от 0 до 2, а  $R^4$  представляет собой H.

10 Более предпочтительно, в Формуле (I)  $R^1$  является OH или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может представлять собой  $O^+$ , в результате чего присутствует группа  $COO^-$  и соединение образует цвиттер-ион;  $R^2$  является H; каждая группа  $R^3$  независимо выбрана из галогена, предпочтительно, фтора;  $n$  является целым числом от 0 до 2, а  $R^4$  представляет собой  
15 H.

$R^5$  предпочтительно представляет собой метокси.

$p$  равно 0 или 1, предпочтительно, 1.

20 Таким образом, в некоторых предпочтительных соединениях  $R^1$  является OH или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может представлять собой  $O^+$ , в результате чего присутствует группа  $COO^-$  и соединение образует цвиттер-ион;  $n$  равно 0; либо  $n$  равно 1 или 2, предпочтительно, 2, а каждая группа  $R^3$  независимо представляет собой галоген, предпочтительно, фтор;  $p$  равно 0 или 1, а  $R^5$ , если присутствует, представляет собой метокси.

25  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкокси, например, этокси, н-пропокси или н-бутокси, предпочтительно, этокси или н-пропокси, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным.

30 Как правило,  $R^6$  является незамещенным или замещен группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ . Согласно одному из вариантов осуществления,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-OR^{6a}$  и  $-NR^{10}R^{6a}$ . Предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ . Наиболее предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой,

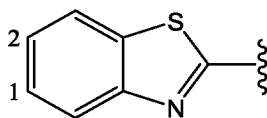
выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ . Наиболее предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой  $-OR^{6a}$ .

- В некоторых предпочтительных соединениях  $R^{6a}$  представляет собой  $C_1$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ ; или представляет собой от  $C_2$  до  $C_3$  алкильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ .
- В других предпочтительных соединениях  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ .

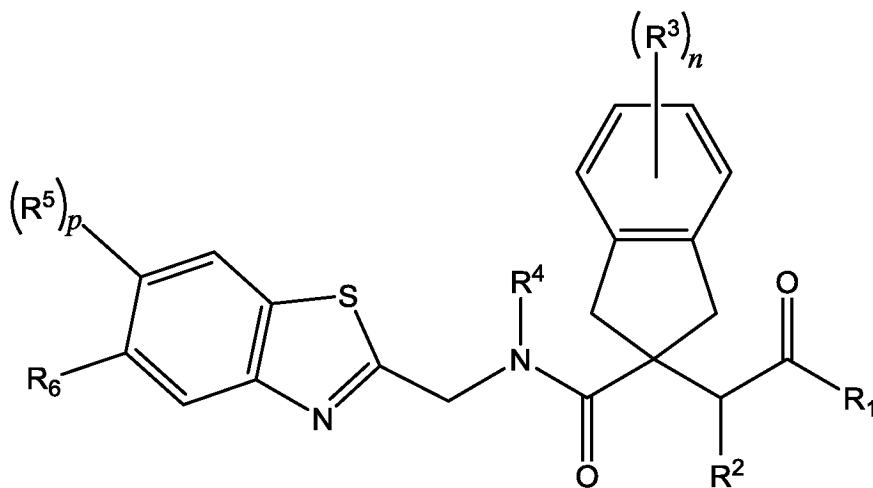
- Обычно  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ . Предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NMe_2$ ; и  $-N^+Me_3$ . Более предпочтительно,  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_2$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NMe_2$ ; и  $-N^+Me_3$ .

- Таким образом,  $R^6$  предпочтительно представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ . Более предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-OH$ ;  $-NMe_2$ ;  $-N^+Me_3$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ; и  $-N^+(Me)_3$ . Предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-OH$ ;  $-NMe_2$ ;  $-N^+(Me)_3$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_2$  алкильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ; и  $-N^+(Me)_3$ . Наиболее предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-OH$ ;  $-NMe_2$ ;  $-N^+(Me)_3$ ;  $-O(CH_2)-NMe_2$ ; и  $-O(CH_2)-N^+(Me)_3$ .

- Как правило,  $R^6$  связан с положением кольца, обозначенным ниже как 1. Если присутствует группа  $R^5$ , она обычно находится в положении, обозначенном ниже 2.



Таким образом, индан Формулы (I) обычно представляет собой индан Формулы (IA):



[ФОРМУЛА (IA)]

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$  и  $p$  – такие как описаны выше.

В соответствии с этим, предпочтительными соединениями по изобретению являются инданы Формулы (I) или Формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где:

- 10 -  $R^1$  выбран из OH, NHON и  $OR^{1a}$  или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может представлять собой  $O^-$ , в результате чего присутствует группа  $COO^-$  и соединение образует цвиттер-ион;
- $R^2$  выбран из H и метила;
  - каждая группа  $R^3$  независимо выбрана из галогена (например, фтора или хлора) и -OH;
  - 15 -  $n$  является целым числом от 0 до 2;
  - $R^4$  является H;
  - $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$
  - 20 представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;
  - $p$  равно 0 или 1;
  - $R^5$  представляет собой метокси; и



-  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляют собой H или метил;

- при условии, что индан Формулы (I) отличается от:

2-(2-(((4-этоксibenзо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

5 2-[2-[(6-этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-(2-гидроксиэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

10 2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

15 2-[2-[[5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-(2-(((5-(3-(диметиламино)пропокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

20 2-(5,6-дифтор-2-(((6-метокси-5-(3-(триметиламмоний)пропокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата; и

2-(2-(((5-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты.

Более предпочтительными соединениями по изобретению являются инданы Формулы (I) или Формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где:

25 -  $R^1$  является OH или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может представлять собой  $O^+$ , в результате чего присутствует группа  $COO^-$  и соединение образует цвиттер-ион;

-  $R^2$  является H;

30 - каждая группа  $R^3$  независимо выбрана из галогена, предпочтительно, фтора;

-  $n$  является целым числом от 0 до 2;

- R<sup>4</sup> является H;
- R<sup>6</sup> представляет собой от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub> алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -OH; -NMe<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>; и -OR<sup>6a</sup>, где R<sup>6a</sup> представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -NMe<sub>2</sub>; и -N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>; наиболее предпочтительно, R<sup>6</sup> представляет собой от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub> алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -OH; -NMe<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>; -O(CH<sub>2</sub>)-NMe<sub>2</sub>; и -O(CH<sub>2</sub>)-N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>;
- *p* равно 0 или 1;
- R<sup>5</sup> представляет собой метокси; и
- R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляют собой H или метил;
- при условии, что индан Формулы (I) отличается от:
  - 2-(2-(((4-этоксibenзо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;
  - 2-[2-[(6-этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
  - 2-[2-[[6-(2-гидроксиэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
  - 2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
  - 2-[2-[[6-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
  - 2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
  - 2-[2-[[5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
  - 2-(2-(((5-(3-(диметиламино)пропокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;
  - 2-(5,6-дифтор-2-(((6-метокси-5-(3-(триметиламмоний)пропокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата; и
  - 2-(2-(((5-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты.

Другими предпочтительными соединениями по изобретению являются инданы Формулы (I) или (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где:

-  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  и  $n$  – такие как описаны выше;

-  $p$  равно 1; а

5 -  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и

- при условии, что индан Формулы (I) отличается от:

10 2-(2-(((5-(3-(диметиламино)пропокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

2-(5,6-дифтор-2-(((6-метокси-5-(3-(триметиламмоний)пропокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата; и

15 2-(2-(((5-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты.

Согласно этому варианту осуществления,  $R^6$  предпочтительно представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ;  $-N^+Me_3$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ; и  $-N^+(Me)_3$ .

20 Предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ;  $-N^+(Me)_3$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_2$  алкильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ; и  $-N^+(Me)_3$ . Наиболее предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NMe_2$ ;  $-N^+(Me)_3$ ;  $-O(CH_2)-NMe_2$ ; и  $-O(CH_2)-N^+(Me)_3$ .

25

Другими предпочтительными соединениями по изобретению являются инданы Формулы (I) или (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где:

-  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n$  и  $p$  – такие как описаны выше; и

30 -  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-OR^{6a}$  и  $-NR^{10}R^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $OH$ ;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ .

Предпочтительно, согласно этому варианту осуществления, R<sup>6</sup> представляет собой от C<sub>2</sub> до C<sub>4</sub> алкоксильную группу, замещенную группой -OR<sup>6a</sup>, где R<sup>6a</sup> представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH; -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; и -N<sup>+</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>. Более предпочтительно, R<sup>6a</sup> представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>3</sub> алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -NMe<sub>2</sub>; и -N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>. Более предпочтительно, R<sup>6a</sup> представляет собой от C<sub>1</sub> до C<sub>2</sub> алкильную группу, замещенную группой, выбранной из -NMe<sub>2</sub>; и -N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>. Наиболее предпочтительно, R<sup>6a</sup> представляет собой -O(CH<sub>2</sub>)-NMe<sub>2</sub>; или -O(CH<sub>2</sub>)-N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub>.

10 Предпочтительными соединениями по изобретению являются:

2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

2-[2-[[6-пропокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

15 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

20 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

25 2-(2-(((5-(4-(диметиламино)бутокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусная кислота;

2-(2-(((6-метокси-5-(4-(триметиламмоний)бутокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетат; и

и их фармацевтически приемлемые соли.

30 Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются:

2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

2-[2-[(6-пропокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота;

5 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

2-[2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

10 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

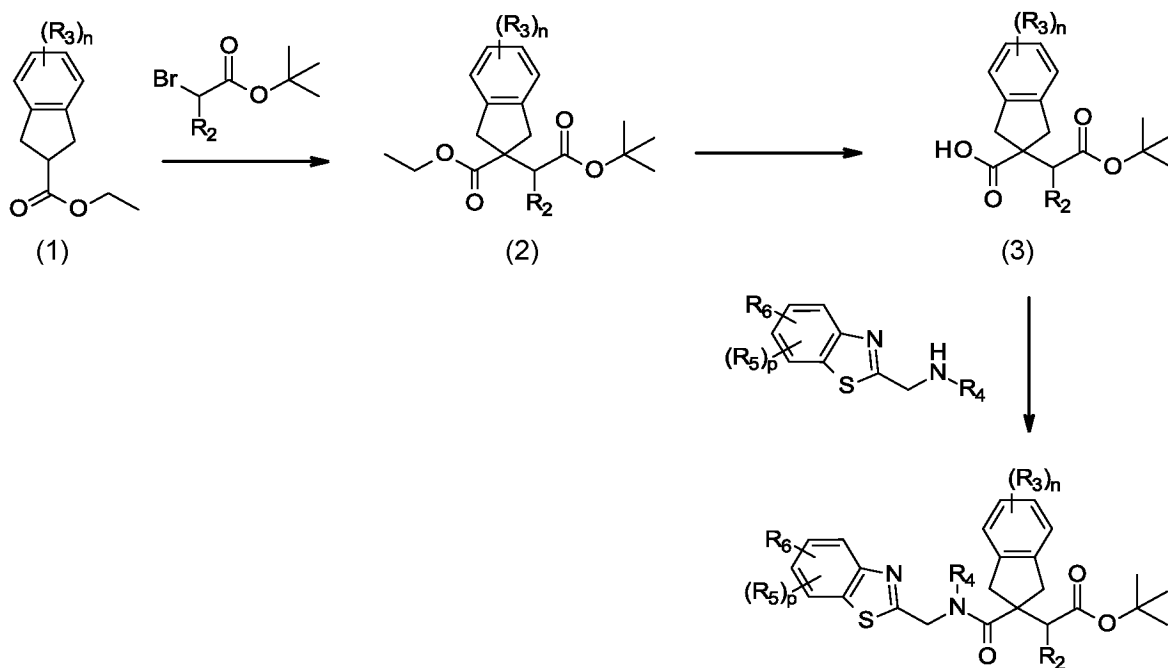
2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат; и

и их фармацевтически приемлемые соли.

15 Наиболее предпочтительными соединениями являются 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат; 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат; 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат и фармацевтически приемлемые соли этих

20 соединений.

Синтез



Соединения по изобретению могут быть получены любым подходящим способом. Например, как более подробно будет описано ниже, депротонированием коммерчески доступных сложных этиловых эфиров (1) сильным основанием (таким как

5 гексаметилдисилазид натрия) с последующим алкилированием аниона трет-бутилбромацетатами получают сложный диэфир (2) (Bell, I.M. и Stump, C.A., WO2006/29153; Robinson, R.P. *et al*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1996, 1719). Щелочной гидролиз сложного этилового эфира в присутствии сложного трет-

10 бутилового эфира приводит к образованию соединения (3). Образование амида с подходящим 2-аминометилбензотиазолом с последующей обработкой TFA (англ. Trifluoroacetic acid – трифторуксусная кислота) для удаления сложного трет-бутилового эфира дает требуемые кислоты. Примеры подходящих условий образования

15 аминотетрагидробензотиазолов (4) представлены ниже. Кислоты могут быть преобразованы в сложные эфиры ( $R^1$  представляет собой  $OR^{1a}$ ) или другие пролекарственные формы ( $R^1$  представляет собой  $OCH_2OC(O)R^{1a}$ ) способами, известными специалистам в данной области.

Существует множество подходов к получению гидроксамовых кислот (для обзора см. Ganeshpurkar, A., *et al*, Current Organic Syntheses, 2018, 15, 154–165), при этом достаточно надежным способом является реакция присоединения кислот с О-

20 (оксан-2-ил)гидроксиламином в условиях пептидного связывания, приводящая к

образованию защищенных гидроксаматов, с последующим удалением защитной группы с помощью TFA и получением гидроксамовых кислот (см., например, Ding, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett, 2017, 25, 27-37).

#### Композиции и комбинации

5 В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, при этом фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Как правило, композиция содержит до 85 мас.% соединения по изобретению. Чаще композиция содержит до 50 мас.% соединения по изобретению. Предпочтительные  
10 фармацевтические композиции являются стерильными и не содержат пирогенов. Кроме того, в случае, когда фармацевтические композиции по изобретению содержат соединение по изобретению, являющееся оптически активным, соединение по изобретению, как правило, представляет собой по существу чистый оптический изомер.

15 Композиция по изобретению может быть представлена в виде набора, содержащего инструкции по применению набора в способах, описанных в данном контексте, или подробные сведения относительно того, для каких субъектов можно использовать этот способ.

20 Как упоминалось выше, соединения по изобретению можно применять для лечения или предупреждения бактериальной инфекции. В частности, их можно применять в качестве ингибиторов фермента LasB, в частности, LasB бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Соединения можно применять по отдельности либо в составе комбинированной терапии вместе с антибиотическими агентами для усиления действия антибиотического агента.

25 Таким образом, в настоящем изобретении также предложена комбинация, включающая в себя (i) соединение по изобретению, как описано в данном контексте, и (ii) антибиотический агент. Комбинация также может включать в себя один или более дополнительных активных агентов. Соединение по изобретению и антибиотический агент могут быть представлены в виде единого препарата, или они могут быть  
30 изготовлены по отдельности. При изготовлении по отдельности два агента можно вводить одновременно или раздельно. Они могут быть представлены в форме набора, необязательно вместе с инструкциями по их применению.

Будучи изготовленными в виде единого препарата, два активных агента могут иметь вид фармацевтической композиции, содержащей (i) соединение по

изобретению, как описано в данном контексте, и (ii) дополнительное антибактериальное соединение; а также (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Предпочтительно, антибиотический агент является эффективным в отношении  
5 инфекции *Pseudomonas*. Наиболее предпочтительно, антибиотик представляет собой  
тобрамицин, неомицин, стрептомицин, гентамицин, цефтазидим, тикарциллин,  
пиперациллин, тазобактам, имипенем, меропенем, рифампицин, цiproфлоксацин,  
амикацин, колистин, азтреонам, азитромицин или левофлоксацин. Более  
10 предпочтительно, антибиотик представляет собой тобрамицин, неомицин,  
стрептомицин, гентамицин, цефтазидим, тикарциллин, пиперациллин, тазобактам,  
имипенем, меропенем, рифампицин, цiproфлоксацин, амикацин, колистин, азтреонам  
или левофлоксацин.

Соединение или комбинацию по изобретению можно вводить в виде различных  
лекарственных форм. Так, например, их можно вводить перорально, например, в виде  
15 таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых  
порошков или гранул. Их также можно вводить парентерально, будь то подкожно,  
внутривенно, внутримышечно, внутригрудинно, трансдермально или при помощи  
инфузий. Соединение или комбинацию можно также вводить в форме суппозитория.  
Предпочтительно, соединение или комбинацию можно вводить ингаляционным  
20 (аэрозольным) или внутривенным способом, наиболее предпочтительно, с помощью  
ингаляционного (аэрозольного) введения.

Соединение или комбинацию по изобретению, как правило, приготавливают  
для введения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. К  
примеру, твердые формы для перорального применения наряду с активным  
25 соединением могут содержать разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу,  
целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества,  
например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция  
и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты, например, крахмалы, аравийскую  
камедь, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или  
30 поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например, крахмал, альгиновую  
кислоту, альгинаты или крахмалгликолят натрия; шипучие смеси; красители;  
подсластители; увлажняющие агенты, такие как лецитин, полисорбаты,  
лаурилсульфаты; и, в большинстве случаев, нетоксичные и фармакологически  
35 фармацевтические препараты могут быть изготовлены известным способом,



например, с использованием процессов перемешивания, гранулирования, таблетирования, глазурирования или нанесения пленочного покрытия.

Соединение или комбинация по изобретению могут быть приготовлены для ингаляционного (аэрозольного) введения в виде раствора или суспензии. Соединение или комбинацию по изобретению можно вводить при помощи дозирующего ингалятора (англ. MDI – metered dose inhaler) или распылителя (небулайзера), такого как электронный или струйный небулайзер. В качестве альтернативы, соединение или комбинация по изобретению могут быть приготовлены для ингаляционного введения в виде порошкообразного лекарственного средства, такие препараты можно вводить из порошкового ингалятора (англ. DPI – dry powder inhaler). Приготовленные для ингаляционного введения соединения или комбинация по изобретению могут доставляться в форме частиц, имеющих срединный массовый аэродинамический диаметр (англ. MMAD - mass median aerodynamic diameter) от 1 до 100 мкм, предпочтительно, от 1 до 50 мкм, более предпочтительно, от 1 до 20 мкм, например, от 3 до 10 мкм, например, от 4 до 6 мкм. При доставке соединения или комбинации по изобретению в виде распыляемого аэрозоля указание на диаметры частиц относится к MMAD каплей аэрозоля. MMAD может быть измерен любым подходящим способом, например, с помощью лазерной дифракции.

Жидкие дисперсии для перорального применения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. В качестве носителей сиропы могут содержать, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннит, и/или сорбит.

Суспензии и эмульсии в качестве носителя могут содержать, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензия или растворы для внутримышечных инъекций или ингаляции могут содержать наряду с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль, и, при необходимости, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Растворы для ингаляции, инъекции или инфузии в качестве носителя могут содержать, например, стерильную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных водных изотонических солевых растворов. Также могут применяться фармацевтические композиции, подходящие для доставки при помощи безыгольной инъекции, например, трансдермально (чрескожно).

Терапевтическая эффективность

Соединения, композиции и комбинации по настоящему изобретению являются терапевтически приемлемыми. В связи с этим настоящее изобретение предлагает соединения, композиции и комбинации, как описаны в данном контексте, для применения в медицине. Настоящее изобретение предлагает соединения, как описаны в данном контексте, для применения при лечении организма человека или животного. Во избежание неоднозначного толкования, агент может включать в себя соединение по изобретению в форме сольвата.

Соединения, композиции и комбинации по изобретению могут применяться при лечении или предупреждении бактериальной инфекции. Таким образом, настоящее изобретение предлагает соединение, комбинацию или композицию, как описаны в данном контексте, для применения в способе лечения или предупреждения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Также предложен способ лечения или предупреждения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает в себя введение указанному субъекту эффективного количества соединения, комбинации или композиции, как описаны в данном контексте. Кроме того, предложено применение соединения, комбинации или композиции, как описаны в данном контексте, при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предупреждении бактериальной инфекции у субъекта.

Соединения, описанные в данном документе, могут применяться в качестве ингибиторов эластазы LasB, в частности, LasB бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Ингибирование LasB в бактериях не позволяет LasB, секретируемой бактериями, гидролизовать ткань хозяина и белки иммунного ответа хозяина, тем самым поддерживая естественный ответ субъекта на бактериальную инфекцию и воспаление. Таким образом, соединения, описанные в данном документе, можно применять в качестве автономных добавок при антибактериальной терапии, например, в условиях химиотерапии. Кроме того, соединения можно применять для ингибирования образования биопленок и/или для разрушения биопленок. Такая активность по предотвращению образования биопленок или разрушению уже сформировавшихся биопленок помогает антибиотическим агентам устранять бактериальную инфекцию. Эта активность также помогает собственной иммунной системе хозяина противостоять бактериальной инфекции. Следовательно, соединения можно применять в качестве самостоятельных антибактериальных агентов.

В качестве альтернативы, соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с антибиотическими агентами для усиления действия антибиотического агента. Таким образом, также предложено соединение по

изобретению, как описано в данном контексте, для применения в способе лечения или предупреждения бактериальной инфекции путем введения его вместе с антибиотическим агентом. Кроме того, предложен способ лечения или предупреждения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает в себя совместное введение указанному субъекту эффективного количества соединения, как описано в данном контексте, и антибиотического агента. Также предложено применение соединения, как описано в данном контексте, при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предупреждении бактериальной инфекции путем совместного введения с антибиотическим агентом.

Согласно одному из аспектов, субъект является млекопитающим, в частности, человеком. Однако субъект может не относиться к человеку. Предпочтительные не относящиеся к человеку животные включают, не ограничиваясь перечнем, приматов, таких как игрунки или обезьяны, сельскохозяйственных животных, таких как лошади, коровы, овцы или свиньи, и домашних животных, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, хорьки, песчанки или хомяки. Субъектом может быть любое животное, способное заразиться бактерией.

Соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, могут применяться при лечении бактериальной инфекции, возникающей в результате рецидива после лечения антибиотиками. Таким образом, соединения и комбинации могут применяться при лечении пациента, ранее получавшего лечение антибиотиками по поводу (того же эпизода) бактериальной инфекции.

Бактерия, вызывающая инфекцию, может быть любой бактерией, экспрессирующей эластазу LasB или ее аналог. Как правило, бактерия, вызывающая инфекцию, экспрессирует LasB. Бактерия может быть, например, любой бактерией, способной образовывать биопленку. Бактерия может быть грамположительной или грамотрицательной. Согласно предпочтительному примеру, бактерия является грамотрицательной. В частности, бактерия может быть патогенной бактерией.

Бактериальная инфекция может быть вызвана бактериями *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Escherichia* или *Burkholderia*. Например, бактерия может быть бактерией, выбранной из *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*.

Согласно одному из предпочтительных примеров, бактерия может быть бактерией, выбранной из бактерии семейства Pseudomonadaceae (псевдомонады). Например, бактерия может быть выбрана из одного из следующих родов:

*Pseudomonas*, *Azomonas*, *Azomonotrichon*, *Azorhizophilus*, *Azotobacter*, *Cellvibrio*, *Mesophilobacter*, *Rhizobacter*, *Rugamonas* и *Serpens*. Предпочтительно, бактерия является *Pseudomonas*, в частности, в случае, когда соединение, подлежащее лечению, представляет собой пневмонию. Бактерия может быть условно-патогенным микроорганизмом. Бактерия может быть выбрана из *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* и *Pseudomonas plecoglossicida* и, наиболее предпочтительно, бактерия является *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

Соединение, композиция или комбинация по изобретению могут применяться для лечения или предупреждения инфекций и состояний, вызываемых любой одной или группой упомянутых выше бактерий. В частности, соединение или комбинация по изобретению могут применяться для лечения или предупреждения пневмонии. Соединение или комбинация также могут применяться при лечении септического шока, инфекции мочевыводящих путей и инфекций желудочно-кишечного тракта, кожи или мягких тканей.

Соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, также могут применяться для лечения или предупреждения воспаления у субъекта. Не будучи связанными какой-либо теорией, можно предположить, что такая универсальность обусловлена активностью соединений в отношении ингибирования активации провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), например, путем ингибирования активности ферментов LasB (таких как LasB PA) для активации IL-1 $\beta$  путем гидролиза pro-IL-1 $\beta$  в сайте, отличном от каспазы-1. Соответственно, соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, особенно хорошо подходят для лечения воспаления, вызванного или связанного с активацией IL-1 $\beta$  у субъекта. Соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, особенно хорошо подходят для лечения или предупреждения бактериального воспаления, вызванного или связанного с активацией IL-1 $\beta$  у субъекта, в частности, когда бактерии, вызывающие инфекцию, экспрессируют один или более ферментов LasB или их аналогов.

Обычно соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, особенно хорошо подходят для лечения или предупреждения воспалений дыхательных путей у субъекта. Воспаление дыхательных путей может представлять собой воспаление любой части дыхательных путей, в частности, нижних дыхательных путей (например, воспаление трахей, бронхов или легких). Соединения, описанные в данном контексте, особенно хорошо подходят для лечения или предупреждения воспаления легких у субъекта. Воспаление дыхательных путей (например, воспаление

легких), как правило, вызывается бактериальной инфекцией, в частности, инфекцией, обусловленной бактериями, экспрессирующими один или более ферментов LasB или их аналогов, как описано выше. Согласно некоторым аспектам, воспаление дыхательных путей (например, воспаление легких) вызывается инфекцией, обусловленной бактерией семейства Pseudomonadaceae, такой как инфекция *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

Соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, могут применяться для лечения или предупреждения воспаления у субъекта, нуждающегося в этом. Как более подробно будет описано ниже, соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, могут применяться при лечении пациентов, страдающих муковисцидозом. Соединения, композиции и комбинации, описанные в данном документе, также могут применяться при лечении пациентов, страдающих другими состояниями, связанными с бактериальным воспалением, такими как хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктазия и/или вентиляторно-ассоциированная пневмония (VAP).

Соединения и комбинации особенно полезны при лечении пациентов, страдающих муковисцидозом. Предпочтительно, соединение или комбинация по изобретению могут применяться для лечения или предупреждения пневмонии у субъекта, страдающего муковисцидозом. Например, субъект может иметь любой из шести классов мутаций CFTR (англ. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе) и/или может быть инфицирован либо хронически колонизирован PA. Соединения и комбинации по изобретению также могут применяться при лечении пациентов с нейтропенией.

Соединение или комбинацию по изобретению можно вводить субъекту для предупреждения возникновения или повторения одного или более симптомов бактериальной инфекции. Такое введение является профилактическим. Согласно этому варианту осуществления, у субъекта могут отсутствовать симптомы. Обычно субъектом является субъект, подвергшийся воздействию бактерии. Такому субъекту вводят профилактически эффективное количество агента или препарата. Профилактически эффективное количество представляет собой количество, предотвращающее появление одного или более симптомов бактериальной инфекции.

Соединение или комбинацию по изобретению можно вводить субъекту для лечения одного или более симптомов бактериальной инфекции. Согласно этому варианту осуществления, у субъекта, как правило, проявляются симптомы. Такому

субъекту вводят терапевтически эффективное количество агента или препарата. Терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для облегчения одного или более симптомов заболевания.

5 Субъекту вводят терапевтически или профилактически эффективное количество соединения по изобретению. Доза может быть определена в зависимости от различных параметров, в частности, в зависимости от используемого соединения; возраста, веса и состояния субъекта, подлежащего лечению; способа введения; и требуемого курса лечения. Кроме того, врач сможет определить требуемый способ введения и дозировку для любого конкретного пациента. Типичная суточная доза  
10 составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно, приблизительно от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, например, приблизительно от 1 до 10 мг/кг массы тела, в зависимости от активности конкретного ингибитора, возраста, массы тела и состояния субъекта, подлежащего лечению, типа и тяжести заболевания, а также частоты и способа введения. Предпочтительно, уровни суточной дозировки составляют от 5 мг  
15 до 2 г.

#### Другие применения

Антибактериальные свойства соединений, описанных в данном документе, подразумевают, что их также можно применять при обработке бактериальной инфекции *in vitro*, т.е. не только для лечения людей или животных. Таким образом, в  
20 данном документе также описана чистящая композиция, содержащая индановое производное Формулы (I) или его соль. Чистящая композиция может также содержать, например, моющее средство, поверхностно-активное вещество (включая ионные и неионные поверхностно-активные вещества), разбавитель, отбеливатель (включая гипохлорит, такой как гипохлорит натрия или гипохлорит кальция, хлор, диоксид хлора,  
25 перекись водорода или ее аддукт, перборат натрия и перкарбонат натрия), спирт (такой как этанол или изопропанол) или дезинфицирующее средство. Как правило, дезинфицирующее средство может быть выбрано из бензил-4-хлорфенола, амилфенола, фенилфенола, глутаральдегида, хлорида алкилдиметилбензиламмония, хлорида алкилдиметилэтилбензиламмония, йода, перуксусной кислоты и диоксида  
30 хлора. Моющее средство обычно может быть щелочным моющим средством, таким как гидроксид натрия, метасиликат натрия или карбонат натрия, или же кислотным моющим средством, таким как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота или винная кислота.

Кроме того, в данной работе описано применение инданового производного  
35 Формулы (I), как описано в данном контексте, для предупреждения или обработки



алкилированием аниона трет-бутилбромацетатом получают известный сложный диэфир (2) (Bell, I.M. and Stump, C.A., WO2006/29153; Robinson, R.P. *et al*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1996, 1719). Щелочной гидролиз сложного этилового эфира в присутствии сложного трет-бутилового эфира приводит к соединению (3).

5 После обработки амида, образованного с подходящим 2-аминометилбензотиазолом, TFA для удаления сложного трет-бутилового эфира получают требуемые кислоты. Кислоты могут быть превращены в сложные эфиры ( $R^1$  представляет собой  $R^{1a}$ ) или другие пролекарственные формы ( $R^1$  представляет собой  $CH_2OC(O)R^{1a}$ ) при помощи способов, известных специалистам в данной области.

10 Эта методика может быть адаптирована для заместителей в индановом кольце.

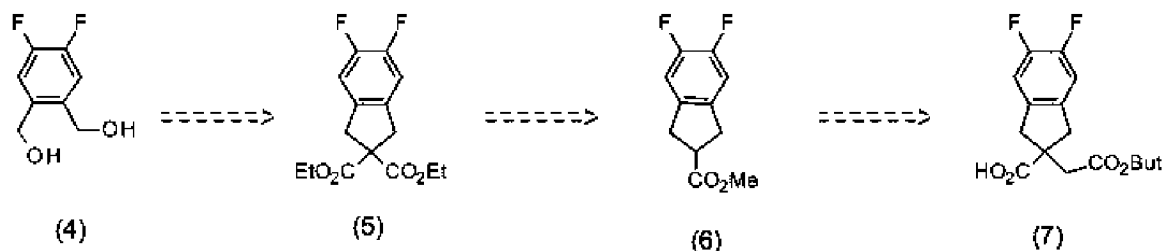


Схема 2

Например, коммерчески доступный диол [4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)фенил]метанол (4) с помощью HBr (WO2008/151211) или  
 15 трехбромистого фосфора (US2006/223830) может быть превращен в бис-бромметилловый аналог, который может далее реагировать с диэтилмалонатом с образованием индана (5), (Схема 2). Стандартный гидролиз обоих сложных эфиров с последующим монодекарбоксилированием приводит к монокислоте (WO2006/125511), которая затем может быть этерифицирована с образованием соединения (6),  
 20 дифторсодержащего аналога соединения (1). И далее, используя ту же методику, что и в случае соединения (1), получают ключевую кислоту (7), дифторсодержащий аналог промежуточного соединения (3). Аналогичные химические превращения можно использовать для получения соответствующих аналогов, содержащих различные заместители в индановом кольце.

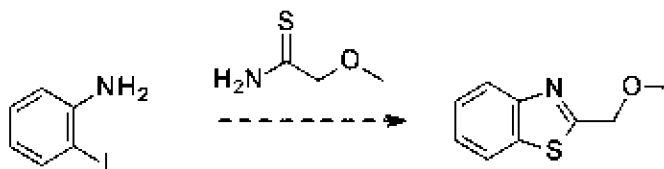
25 Существует множество подходов к получению гидроксамовых кислот (для обзора см. Ganeshpurkar, A., *et al*, Current Organic Syntheses, 2018, 15, 154–165), при этом достаточно надежным способом является реакция присоединения кислот (64) с О-(оксан-2-ил)гидроксиламином в условиях пептидного связывания, приводящая к образованию защищенных гидроксаматов (65), с последующим удалением защитной



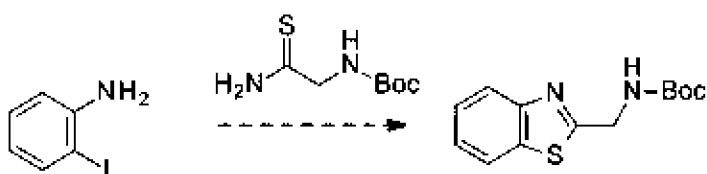
группы с помощью TFA с образованием гидроксамовых кислот (66) (см., например, Ding, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2017, 25, 27–37).

Способ В

Синтез защищенных 2-аминометилбензотиазолов



Уравнение 1



Уравнение 2

Схема 3 (8)

5

Существует много способов образования бензотиазолов (для обзора см. Seth, S; “A Comprehensive Review on Recent advances in Synthesis & Pharmacotherapeutic potential of Benzothiaziles (Комплексный обзор современных достижений в области синтеза и фармакотерапевтического потенциала бензотиазолов)”, *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 2015, 14, 98-112). Однако большинство способов приводят к алкильному замещению в положении C2, что требует дополнительных манипуляций с функциональными группами для получения искомого аминотильного заместителя, необходимого в данном изобретении. В 1980-х годах новаторская деятельность Takagi с соавторами привела к появлению катализируемого палладием способа прямого получения функционализированных метильных групп (см. Уравнение 1, Схема 3; Takagi, K. *et al*, *Chemistry Letters*, 1987, 16, 839-840). Эта химия недавно была заново открыта учеными Mutabilis, адаптировавшими методику для введения защищенной аминотильной группы в бензотиазольное ядро (8) (см. Уравнение 2, Схема 3; Desroy, N., *et al*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56, 1418-1430). Использование этой методики позволяет получить доступ к защищенным 2-аминотилбензотиазолам по настоящему изобретению.

10

15

20

## Способ С

Преобразование функциональных групп защищенного аминометилбензотиазола

Во многих случаях заместитель требуемого типа может быть введен в фенильное кольцо до образования бензотиазола с помощью стандартных преобразований функциональных групп. В некоторых случаях предпочтительно выполнять преобразования функциональных групп после образования бензотиазола.

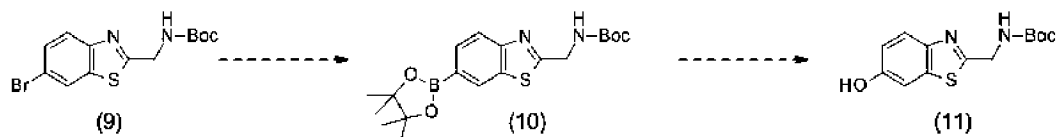


Схема 4

Например, один из способов получения фенольного промежуточного соединения на основе бензотиазола (Схема 4) заключается в получении бромпроизводного (9) бензотиазола, последующем замещении бромидом с использованием бис(пинаколато)дибора и катализатора  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением боронатного эфира (10) (соответствующий пример см. в работе Malinger, A. *et al*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59, 1078-1101). Сложный эфир бороновой кислоты может быть окислен до фенола (11) с помощью перекиси водорода (см. Liu, J. *et al*, *Tetrahedron Letters*, 2017, 58, 1470-1473). Дальнейшее преобразование фенольной группы может быть осуществлено при посредстве стандартных реакций алкилирования, знакомых специалистам в данной области.

## Способ D

20 Заключительные стадии синтеза Примеров

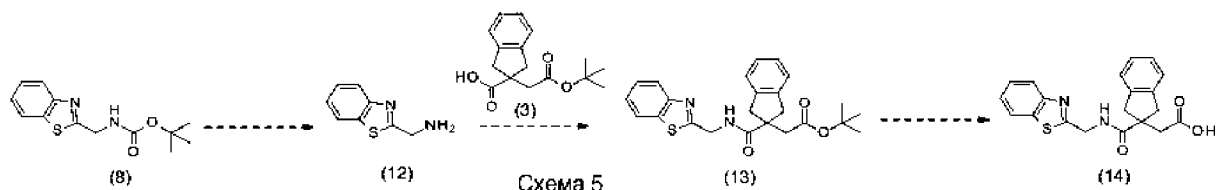


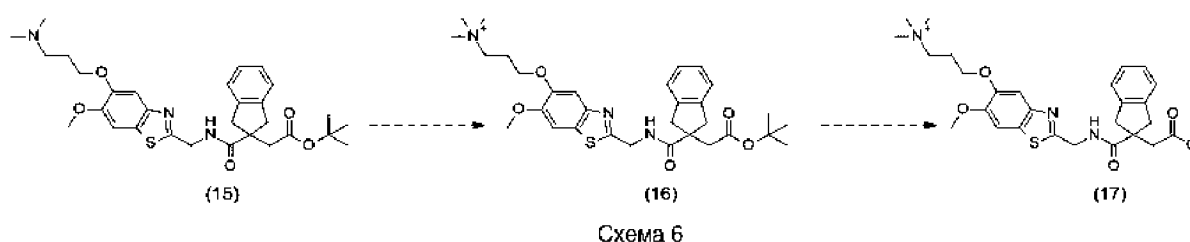
Схема 5

25 Заключительные стадии синтеза обычно включают в себя катализируемое кислотой удаление ВОС-группы в соединении (8) с получением свободных аминов (12) и их последующее взаимодействие с кислотами типа (3), обычно при использовании стандартного конденсирующего реагента для образования пептидной связи HATU (от

англ. Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium - гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил урониум) (для комплексного обзора многочисленных доступных конденсирующих реагентов для образования пептидной связи см. Valeur, E. and Bradley, M, Chem. Soc. Rev., 2008, 28, 606-631). И, наконец, с помощью последующей обработки трифторуксусной кислотой (англ. TFA) удаляют сложный трет-бутиловый эфир и получают примеры по изобретению.

### Способ Е

Преобразование функциональных групп после амидного связывания аминотетрагидробензотиазольных и инданильных фрагментов



10

Например, при таком подходе с помощью алкилирования трет-бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амином, удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы и взаимодействия с кислотой (3) можно получить промежуточное N,N-диметиламинопропилосьное производное (15). При реакции с алкилирующим агентом, таким как йодистый метан, образуется соответствующая четвертичная аммониевая соль (16) и, наконец, удаление сложного трет-бутилового эфира приводит к карбоновой кислоте, образующей цвиттер-ион (17), содержащий положительный и отрицательный заряды.

Следует понимать, что рассмотренные схемы синтеза не являются исключительными, возможно взаимное превращение функциональных групп на стадии фенильного предшественника, на стадии защиты аминотетрагидробензотиазола и на стадии постсвязывания амида.

### Описание примеров осуществления изобретения

Спектры ЯМР<sup>1</sup>N регистрировали при частоте 300, 400 или 500 МГц в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> (δ в м.д.), используя ДМСО-d<sub>5</sub> в качестве стандарта (2,50 м.д.), или в растворах CDCl<sub>3</sub>, используя в качестве стандарта хлороформ (7,26 м.д.). В случае мультиплетных пиков использовали следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ушир. с (уширенный синглет), ушир. д (уширенный дублет),

дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), кв. (квартет). Константы связывания, если они указаны, выражены в герцах (Гц).

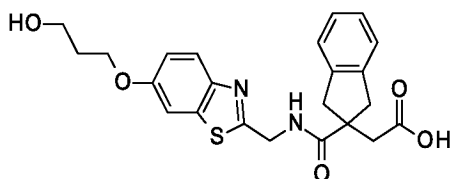
5 Термин “очищено при помощи масс-направленной автоматизированной препаративной ВЭЖХ (MDAP)” относится к очистке соединения при помощи масс-направленной автоматизированной системы очистки с использованием прибора Agilent 1260 Infinity с колонкой XSelect CHS Prep C18 при элюировании 0,1% FA в смеси вода/ACN и детектировании системой жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ/МС) Quadrupole.

#### Сокращения

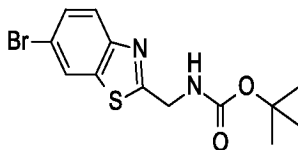
|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| ACN (Acetonitrile)                | Ацетонитрил  |
| AcOH (Acetic acid)                | Уксусная кислота   |
| aq. (Aqueous)                     | Водный   |
| Bpin (Bis(pinacolato)diboron)     | Бис(пинаколато)диборон                                   |
| CaCl <sub>2</sub>                 | Хлорид кальция   |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>   | Карбонат цезия   |
| КОЕ                               | Колониеобразующая единица                                |
| конц.                             | концентрированный  |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>              | Ацетат меди(II)  |
| CuO                               | Оксид меди   |
| ДХМ                               | Дихлорметан  |
| ДЭА                               | Диэтиламин   |
| DIPEA (N,N-Diisopropylethylamine) | N,N-Диизопропилэтиламин                                  |
| DMAP (4-Dimethylaminopyridine)    | 4-Диметиламинопиридин                                    |
| DMФА                              | N,N-Диметилформаид                                       |
| DMCO                              | Диметилсульфоксид  |
| dppf                              | 1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен                         |
| EDC·HCl                           | Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида |
| Et <sub>2</sub> O                 | Диэтиловый эфир  |
| EtOAc                             | Этилацетат   |
| EtOH                              | Этанол   |
| Et <sub>3</sub> N                 | Триэтиламин  |
| Ex (Excitation)                   | возбуждение  |
| FA (Formic acid)                  | Муравьиная кислота                                       |
| FCC (Flash column)                | Очистка колоночной хроматографией                        |

|  |   |
|--|---|
| chromatography)                        | на силикагеле   |
| ч                                      | час (часы)  |
| HATU                                   | 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло<br>[4,5- <i>b</i> ]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат |
| HCl                                    | Соляная кислота/хлористоводородная соль   |
| HOBT                                   | Гидроксibenзотриазол  |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>         | Серная кислота  |
| K <sub>m</sub>                         | Константа Михаэлиса   |
| KOAc                                   | Ацетат калия  |
| KOH                                    | Гидроксид калия   |
| MeCN                                   | Ацетонитрил   |
| MeI                                    | Йодистый метил  |
| MeOH                                   | Метанол   |
| мин                                    | минута (минуты)   |
| MgSO <sub>4</sub>                      | Сульфат магния  |
| N <sub>2</sub>                         | Азот  |
| NBS (N-bromo succinimide)              | N-бромсукцинимид  |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>        | Карбонат натрия   |
| NaHCO <sub>3</sub>                     | Бикарбонат натрия   |
| NaNMDS                                 | Бис(триметилсилил)амид натрия   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>        | Сульфат натрия  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>     | Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)   |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)               | [1,1'-<br>бис(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  |
| RT (Room temperature)                  | комнатная температура   |
| SCX-2 *( Strong cation exchange resin) | сильная катионообменная смола (силикагель–<br>пропилсульфоновая кислота)                            |
| T%B                                    | время, % растворителя В   |
| TES (Triethylsilane)                   | Триэтилсилан  |
| TFA (Trifluoroacetic acid)             | Трифторуксусная кислота   |
| ТГФ                                    | Тetraгидрофуран   |
| T3P (Propylphosphinic anhydride)       | Пропилфосфиновый ангидрид   |

2-[2-[[6-(3Гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

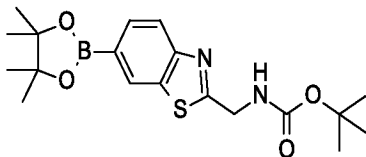


5 а. трет-Бутил-N-[[6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



В перемешиваемый раствор 4-бром-2-йоданилина (3 г, 10,13 ммоль) и трет-бутил-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбамата (1,92 г, 10,13 ммоль) в ДМФА (30 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{CuO}$  (0,8 г, 10,13 ммоль), и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли  $\text{Dppf}$  (280 мг, 0,50 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (185,4 мг, 0,20), и полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной трубке при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем фильтровали через целитовую прокладку и промывали прокладку  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Фильтрат промывали водой ( $2 \times 30$  мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 22%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире, и получали продукт в виде твердого вещества желтого цвета (5 г, 72%).  $M/z$  343 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

b. трет-Бутил-N-[[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат

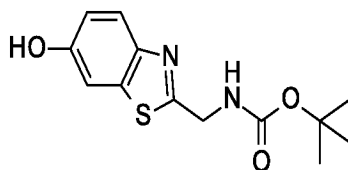


20

В перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[[6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (1,3 г, 3,80 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (1,44 г, 5,70 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{KOAc}$  (745 мг, 7,60

ммоль), и реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf).ДХМ (155 мг, 0,190 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в герметизированной трубке в течение 12 ч, затем фильтровали через целитовую прокладку и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат промывали водой (2 × 30 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества коричневого цвета (1,5 г, неочищенный продукт). M/z 391,2 (M+H)<sup>+</sup>.

c. трет-Бутил-N-[(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамат

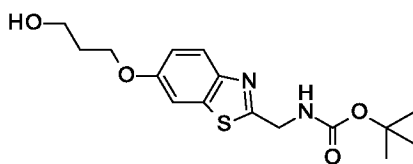


10

В перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (1,5 г, 3,84 ммоль) в ТГФ (15 мл) при температуре 0°C добавляли 1N раствор NaOH (3,84 мл г, 3,84 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем при температуре 0°C добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в H<sub>2</sub>O, 0,21 мл, 8,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до нагревания до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (70 мл). Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 40% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое вещество белого цвета (1,0 г, 93,4%). M/z 281,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

d. трет-Бутил-N-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат

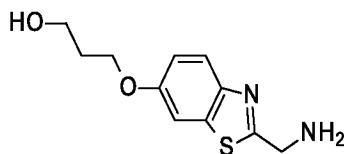


25

В раствор трет-бутил-N-[(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (300 мг, 1,07 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (222 мг, 1,60 ммоль), 3-бромпропан-1-ол (224 мг, 1,60 ммоль) и нагревали при температуре

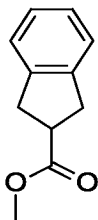
80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 45–60% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое  
5 вещество желтого цвета (210 мг, 58%).  $M/z = 338,9 (M+H)^+$ .

е. Гидрохлорид 3-[[2-(аминометил)-1,3-бензотиазол-6-ил]окси]пропан-1-ола



В раствор трет-бутил-N-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (210 мг, 0,62 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной  
10 температуре добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали, полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) и получали твердое вещество грязно-белого цвета (165 мг, неочищенное вещество).  $M/z = 238,9 (M+H)^+$ .

ф. Метилиндан-2-карбоксилат

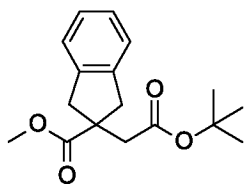


15

К перемешиваемому раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (20 г, 123 ммоль) в метаноле (200 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли концентрированную  $H_2SO_4$  (10 мл, 185 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали до получения остатка. Остаток  
20 растворяли в воде (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и упаривали с получением жидкости светло-коричневого цвета (20 г, 92%).  $M/z 177,1 (M+H)^+$ .

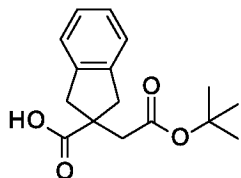
г. Метил-2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбоксилат





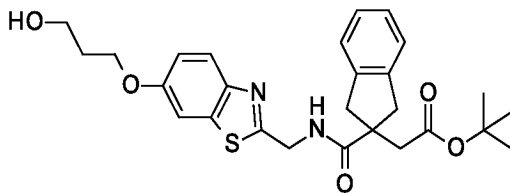
В раствор метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (5 г, 28,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона добавляли NaHMDS (21 мл, 42,5 ммоль, 2М в ТГФ) и перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем в течение 15 минут при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям прибавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (6,4 мл, 42,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Отделяли органический слой, водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 100$  мл) и объединенные органические слои упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение растирали с н-пентаном (50 мл) при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. Образовавшееся в результате твердое вещество отфильтровывали, сушили в вакууме и получали твердое вещество грязно-белого цвета (3,7 г, 45%).  $M/z = 313,0$  ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

h. 2-(2-трет-Бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору метил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (430 г, 1,48 моль) в ТГФ (2,15 л) и этаноле (2,15 л) при комнатной температуре по каплям прибавляли 0,5 М раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (6,8 л, 2,96 моль) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали до получения остатка, остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли 1N HCl до величины pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, н-пентаном, сушили в вакууме и получали твердое вещество белого цвета (254,5 г, 62%).  $M/z$  275,2 ( $M-\text{H}$ )<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 12,4 (1H, ушир.с), 7,18-7,10 (4H, м), 3,39 (2H, д, J = 16,2 Гц), 2,92 (2H, д, J = 16,2 Гц), 2,64 (2H, с), 1,37 (9H, с).

i. трет-Бутил-2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



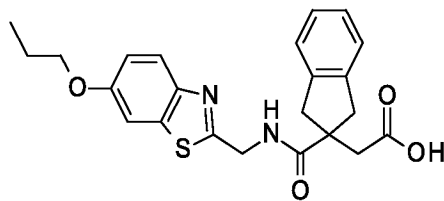
В раствор 2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой  
 5 кислоты (150 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (6 мл) при комнатной температуре добавляли  
 Et<sub>3</sub>N (0,2 мл, 1,62 ммоль), EDC·HCl (125 мг, 0,65 ммоль), HOBT (74 мг, 0,54 ммоль) и  
 гидрохлорид 3-[[2-(аминометил)-1,3-бензотиазол-6-ил]окси]пропан-1-ола (164 мг, 0,59  
 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной  
 10 водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл) и упаривали. Неочищенный продукт  
 очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 3–5% MeOH в ДХМ, и  
 получали твердое вещество желтого цвета (125 мг, 46%). M/z = 497,2 (M+H)<sup>+</sup>.

j. 2-[2-[[6-(3-Гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

В раствор трет-бутил-2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-  
 15 ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (110 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) при  
 температуре 0°C добавляли TFA (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в  
 течение 2 ч. Смесь упаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (15 мл).  
 Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (англ. HPLC,  
 high-performance liquid chromatography – высокоэффективная жидкостная  
 20 хроматография) [ВЭЖХ [SYMMETRY-C8 (300\*19 мм), 7 мкм, подвижная фаза: А: 0,1%  
 муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, В: MeCN] и получали указанное в заголовке соединение в  
 виде твердого вещества грязно-белого цвета (20 мг, 20%). M/z 441,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР  
 (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 12,12 (1H, ушир.с), 8,69 (1H, т, J = 6 Гц), 7,79 (1H, д, J = 9 Гц),  
 7,57 (1H, д, J = 2,5 Гц), 7,22-7,19 (2H, м), 7,15-7,13 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J = 9 Гц, J = 2,5  
 25 Гц), 4,60 (2H, д, J = 6 Гц), 4,55 (1H, т, J = 5 Гц), 4,08 (2H, т, J = 6,5 Гц), 3,57 (2H, тд, J = 6  
 Гц, J = 5 Гц), 3,44 (2H, д, J = 16 Гц), 3,00 (2H, д, J = 16 Гц), 2,73 (2H, с), 1,89-1,86 (2H, м).

### Пример 2

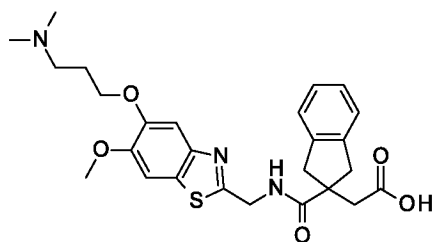
2-[2-[[6-Пропокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



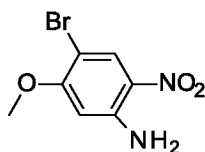
5 Данное соединение получали аналогично Примеру 1, используя на стадии d 1-бромпропан. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (37 мг, 38%).  $M/z$  425,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12,14 (1H, ушир.с), 8,97 (1H, ушир.с), 7,78 (1H, д, J = 9 Гц), 7,56 (1H, д, J = 2,5 Гц), 7,21-7,20 (2H, м), 7,14-7,12 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J = 9,0 Гц, J = 2,5 Гц), 4,60 (2H, д, J = 5,5 Гц), 3,98 (2H, т, J = 6,5 Гц), 3,47 (2H, д, J = 16,5 Гц), 3,00 (2H, д, J = 16 Гц), 2,70 (2H, с), 1,77-1,72 (2H, м), 1,00 (3H, т, J = 7,5 Гц).

### Пример 3

10 2-[2-[[5-[3-(Диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



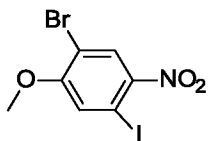
а. 4-Бром-5-метокси-2-нитроанилин



15 В перемешиваемый раствор 5-метокси-2-нитроанилина (100 г, 595 ммоль) в ацетонитриле (2,5 л) при комнатной температуре порциями добавляли NBS (106 г, 595 ммоль). Смесь охлаждали до температуры 0°C и в течение 30 минут по каплям прибавляли TFA (46 мл, 595 ммоль), после чего оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1 л),  
20 величину pH довели до ~ 8 с помощью 1N раствора NaOH. Выпавший осадок

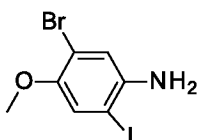
отфильтровывали, промывали водой (500 мл), сушили в вакууме и получали твердое вещество желтого цвета. (105 г, 72%).  $M/z$  247 (M+H)<sup>+</sup>.

b. 1-Бром-4-йод-2-метокси-5-нитробензол



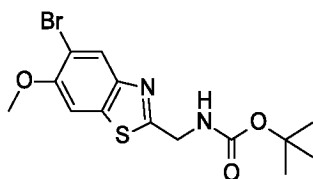
5 К перемешиваемому раствору 4-бром-5-метокси-2-нитроанилина (50 г, 203 ммоль) в ацетонитриле (750 мл) по каплям прибавляли концентрированную  $H_2SO_4$  (24 мл, 457 ммоль) при температуре  $-10^\circ C$ . Затем по каплям прибавляли раствор  $NaNO_2$  (28 г, 406 ммоль) в воде (175 мл) при температуре  $-10^\circ C$  в течение 15 минут и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. После этого по каплям  
10 прибавляли раствор  $KI$  (135 г, 813 ммоль) в воде (175 мл) при температуре  $-10^\circ C$  в течение 20 минут и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили раствором метабисульфита натрия (309 г, 1,62 ммоль) в воде (1,6 л) при температуре от  $-10^\circ C$  до  $0^\circ C$  в течение 1 ч. Затем добавляли воду (1 л) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут.  
15 Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (1 л), сушили в вакууме и получали твердое вещество желтого цвета. (60 г, 82%).  $M/z$  357,8 (M+H)<sup>+</sup>.

c. 5-Бром-2-йод-4-метоксианилин



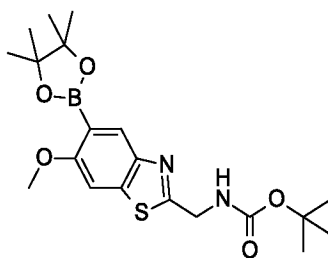
В перемешиваемый раствор 1-бром-4-йод-2-метокси-5-нитробензола (106 г, 296  
20 ммоль) в смеси  $EtOH:H_2O$  (800 мл: 200 мл) при комнатной температуре добавляли  $Fe$  (49,7 г, 890 ммоль),  $NH_4Cl$  (80 г, 1,48 ммоль) и перемешивали при температуре  $90^\circ C$  в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры  $60^\circ C$ , добавляли дополнительное количество  $Fe$  (33 г, 593 ммоль),  $NH_4Cl$  (80 г, 1,48 ммоль) и перемешивали при температуре  $90^\circ C$  в течение 30 минут. Реакционную смесь  
25 фильтровали через реснитчатую прокладку (англ. ciliate pad), прокладку промывали метанолом (1 л) и фильтрат концентрировали до получения остатка. Остаток разбавляли холодной водой (1 л), величину pH доводили до  $\sim 8$  с помощью 1N раствора  $NaOH$ . Выпавший осадок отфильтровывали, сушили в вакууме и получали твердое вещество светло-коричневого цвета (90 г, 92%).  $M/z$  327,8 (M+H)<sup>+</sup>.

## d. трет-Бутил-N-[(5-бром-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамат



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-йод-4-метоксианилина (50 г, 152 ммоль) в ацетонитриле (560 мл) добавляли трет-бутил-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбамат (35 г, 183 ммоль), CaO (17 г, 305 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 г, 15,2 ммоль), dppf (25,4 г, 15,8 ммоль) и продували аргоном в течение еще 5 минут, после чего реакцию массу перемешивали при температуре 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и промывали прокладку EtOAc (300 мл). Фильтрат промывали водой и после упаривания получали неочищенное соединение. Неочищенное соединение растворяли в ацетонитриле (200 мл), при стоянии в течение 1 часа выпадал твердый осадок. Образовавшееся в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (50 мл), сушили в вакууме и получали твердое вещество грязно-белого цвета (34 г, 60%). M/z 372,9 (M+H)<sup>+</sup>.

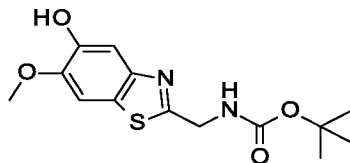
## e. трет-Бутил-N-[[6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-((5-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамата (5 г, 13,44 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли BPin (6,8 г, 26,8 ммоль), KOAc (4,6 г, 47,0 ммоль) и продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dppf)·ДХМ (1,1 г, 1,34 ммоль) и продували аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и промывали прокладку EtOAc (50 мл). Фильтрат промывали водой, соевым раствором и после упаривания

получали твердое вещество белого цвета (12 г, неочищенное вещество).  $M/z$  339  $(M+H)^+$ .

f. трет-Бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамат

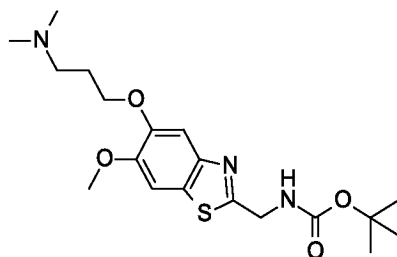


5

В перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[[6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (12 г, 35,5 ммоль) в ТГФ (180 мл) при температуре 0°C добавляли 1N раствор NaOH (35 мл, 35,5 ммоль), 30%  $H_2O_2$  (6,2 мл 81,6 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Отделяли органический слой, промывали его водой, соевым раствором и после упаривания получали неочищенное соединение. Неочищенное соединение хроматографировали на силикагеле, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое вещество грязно-белого цвета. (2,5 г, 54%).  $M/z$  311,0  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7,50 (1H, c), 7,25 (1H, c), 5,76 (1H, c), 5,30 (1H, c), 4,68 (2H, д,  $J = 5,5$  Гц), 3,97 (3H, c), 1,54 (9H, c).  $M/z$  311,0  $(M+H)^+$ .

15

g. трет-Бутил-N-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат

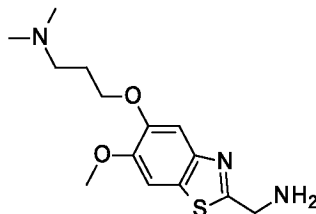


20

В раствор трет-бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (750 мг, 2,41 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли  $K_2CO_3$  (1 г, 7,25 ммоль), 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин (355 мг, 2,90 ммоль) и нагревали при температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные

органические слои сушили, фильтровали и после упаривания получали жидкость бледно-коричневого цвета (1 г, неочищенное вещество).  $M/z$  395,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

h. Гидрохлорид 3-[[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]-N,N-диметилпропан-1-амина

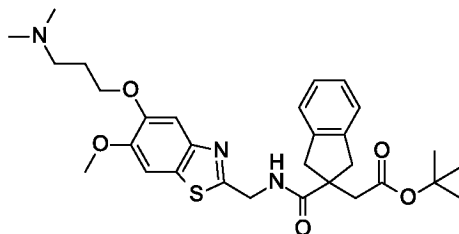


5

В раствор трет-бутил-N-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (1 г, 2,53 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4M HCl в диоксане (6 мл) и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали, полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (25 мл) и получали твердое вещество бледно-желтого цвета (0,92 г, неочищенное вещество).  $M/z$  296,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10

i. трет-Бутил-2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



15

В раствор гидрохлорида 3-[[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]-N,N-диметилпропан-1-амина (450 мг, 1,52 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (1,1 мл, 7,62 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем при комнатной температуре добавляли 2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту (463 мг, 1,67 ммоль), EDC·HCl (440 мг, 2,28 ммоль) и HOBT (210 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 40 мл) и после упаривания получали неочищенное соединение. Неочищенное соединение хроматографировали на силикагеле, элюируя 10–12% MeOH в ДХМ, и получали твердое вещество желтого цвета (310 мг, 56%).  $M/z$  554,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

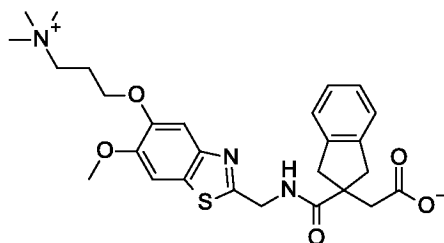
j. 2-[2-[[5-[3-(Диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

В раствор трет-бутил-2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (120 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре 0°C добавляли TFA (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (15 мл). Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ [УМС-TRIART(150 × 25 мм), 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, В: MeCN] и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (32 мг, 30%). M/z 498,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 9,00 (1H, ушир.с), 7,55 (1H, с), 7,43 (1H, с), 7,21-7,20 (2H, м), 7,14-7,12 (2H, м), 4,60 (2H, д, J = 6 Гц), 4,04 (2H, т, J = 6,5 Гц), 3,81 (3H, с), 3,45 (2H, д, J = 16 Гц), 2,98 (2H, д, J = 16 Гц), 2,69 (2H, с), 2,40 (2H, т, J = 7 Гц), 2,17 (6H, с), 1,91-1,85 (2H, м).

15

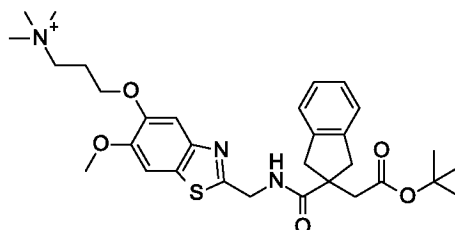
## Пример 4

2-[2-[[6-Метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



а. Йодид 3-[[2-[[[2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбонил]амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]пропилтриметиламмония

20



В раствор трет-бутил-2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (200 мг, 0,36 ммоль) в



ацетонитриле (5 мл) при температуре 0°C добавляли MeI (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь упаривали, полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 15–20% 7М NH<sub>3</sub>/MeOH в ДХМ, и получали твердое вещество бледно-желтого цвета (100 мг, 49%). M/z 568,3 (M)<sup>+</sup>.

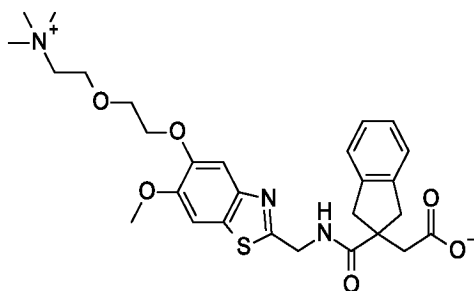
b. 2-[2-[[6-Метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

Раствор йодида 3-[[2-[[[2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбонил]амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]пропилтриметиламмония (90 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали TFA (1,5 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл). Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ [X-BRIDGE-C18 (150\*30), 5 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, В: MeCN] и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (8,2 мг, 10%). M/z 512,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,27 (1H, ушир.с), 7,64 (1H, с), 7,53 (1H, с), 7,17-7,15 (2H, м), 7,11-7,09 (2H, м), 4,61 (2H, д, J = 5,5 Гц), 4,12 (2H, т, J = 6 Гц), 3,82 (3H, с), 3,51-3,49 (2H, м), 3,40 (2H, д, J = 16 Гц), 3,10 (9H, с), 2,90 (2H, д, J = 16 Гц), 2,40 (2H, с), 2,24-2,21 (2H, м).

20

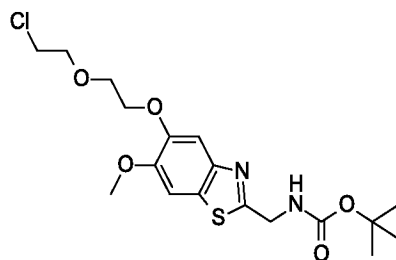
## Пример 5

2-[2-[[6-Метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



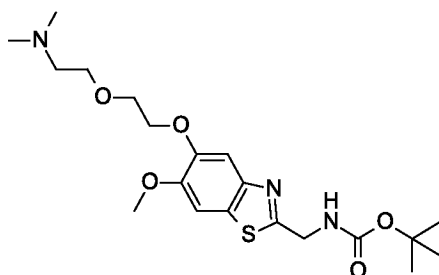
25

с. трет-Бутил-N-[[5-[2-(2-хлорэтокси)этокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



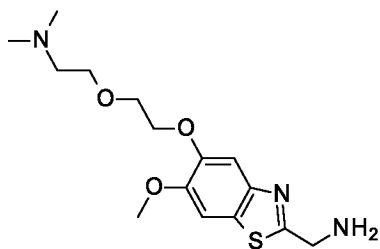
В раствор трет-бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (600 мг, 1,93 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (692 мг, 2,12 ммоль) и 1-хлор-2-(2-хлорэтокси)этан (304 мг, 2,12 ммоль). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 16 ч, затем фильтровали через целитовую прокладку и промывали прокладку EtOAc (15 мл). Фильтрат концентрировали и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 25% EtOAc в петролейном эфире, в результате получали твердое вещество грязно-белого цвета (250 мг, 32%). M/z 417,1 (M+H)<sup>+</sup>

10 d. трет-Бутил-N-[[5-[2-[2-(диметиламино)этокси]этокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



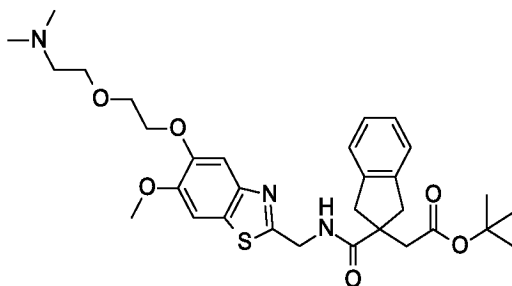
В раствор трет-бутил-((5-(2-(2-хлорэтокси)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамата (250 мг, 0,60 ммоль) в ацетоне (5 мл) при температуре 0°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293 мг, 0,90 ммоль) и диметиламин (2 мл, 2M в ТГФ). Смесь нагревали при температуре 90°C в герметизированной трубке в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и промывали прокладку EtOAc (15 мл). Фильтрат концентрировали и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 10–20% MeOH в ДХМ, в результате получали твердое вещество бледно-желтого цвета (210 мг, 84%). M/z 426,2 (M+H)<sup>+</sup>

20 e. Гидрохлорид 2-(2-((2-(аминометил)-6-метоксибензо[d]тиазол-5-ил)окси)этокси)-N,N-диметилэтан-1-амина



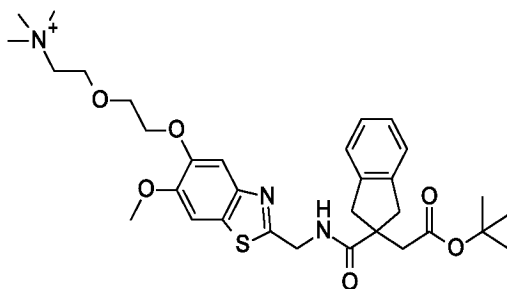
В раствор трет-бутил-((5-(2-(2-(диметиламино)этокс)этокс)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамата (200 мг, 0,47 ммоль) в диоксане (4 мл) при комнатной температуре добавляли 4М HCl в диоксане (5 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл), в результате получали твердое вещество грязно-белого цвета (180 мг, неочищенное вещество). M/z 326,1 (M+H)<sup>+</sup>.

f. трет-Бутил-2-[2-[[5-[2-[2-(диметиламино)этокс]этокс]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



В раствор гидрохлорида 2-(2-((2-(аминометил)-6-метоксибензо[d]тиазол-5-ил)окси)этокс)-N,N-диметилэтан-1-амина (300 мг, 0,92 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,4 мл, 2,76 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем при комнатной температуре добавляли 2-(2-(трет-бутокс)и-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту (280 мг, 1,01 ммоль) и ТЗР (0,9 мл, 1,38 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой упаривали, полученное в результате неочищенное соединение хроматографировали на силикагеле, элюируя 10–20% MeOH в ДХМ, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (200 мг, 38%). M/z 584,2 (M+H)<sup>+</sup>.

g. 2-[2-[[2-[[[2-(2-трет-Бутокс)и-2-оксоэтил]индан-2-карбонил]амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]этокс]этилтриметиламмоний



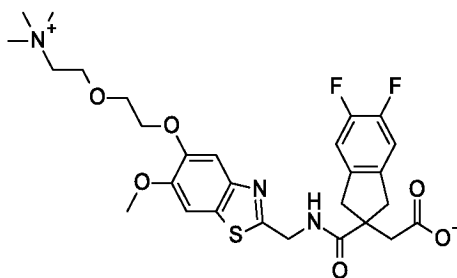
В раствор трет-бутил-2-(2-(((5-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата (200 мг, 0,34 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при температуре 0°C добавляли MeI (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь упаривали и остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (англ. TLC, thin layer chromatography – тонкослойная хроматография), элюируя 10% MeOH в ДХМ, в результате получали твердое вещество грязно-белого цвета (60 мг, 30%). M/z 598,1 (M)<sup>+</sup>.

h. 2-[2-[[6-Метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

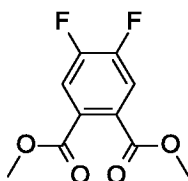
Раствор 2-(2-((2-((2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)метил)-6-метоксибензо[d]тиазол-5-ил)окси)этокси)-N,N,N-триметилэтан-1-аминия (120 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали TFA (1 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл). Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ [X-BRIDGE-C18 (150\*30), 5 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, В: MeCN] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (46 мг, 43%). M/z 542,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 9,85 (1H, ушир.с), 7,58 (1H, с), 7,49 (1H, с), 7,20-7,18 (2H, м), 7,13-7,11 (2H, м), 4,60 (2H, д, J = 5,0 Гц), 4,20 (2H, т, J = 4 Гц), 3,94 (2H, ушир.с), 3,85 (2H, т, J = 4 Гц), 3,82 (3H, с), 3,53 (2H, т, J = 4,5 Гц), 3,43 (2H, д, J = 16 Гц), 3,10 (9H, с), 2,96 (2H, д, J = 16 Гц), 2,62 (2H, с).

#### Пример 6

2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

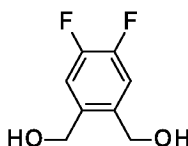


а. Диметил-4,5-дифторфталат



В охлаждаемый на ледяной бане раствор 4,5-дифторфталевой кислоты (11,9 г, 58,9 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40 мл, 0,75 моль), поддерживая температуру менее 20°C. Реакционную массу перемешивали при температуре 65°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток осторожно добавляли в EtOAc и водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водную фракцию экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали в вакууме и получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (12,98 г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ: 7,56 (2H, т, J = 8,7 Гц), 3,91 (6H, с).

б. (4,5-Дифтор-1,2-фенилен)диметанол



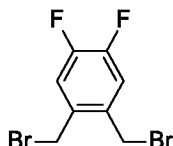
15

В охлаждаемый на ледяной бане раствор алюмогидрида лития (1M в ТГФ, 226 мл, 0,226 моль) добавляли раствор диметил-4,5-дифторфталата (12,98 г, 56,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) в течение 30 мин, поддерживая температуру ниже 12°C. Реакционную массу перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, после чего осторожно последовательно добавляли воду (8,5 мл), 15% водный раствор NaOH

20

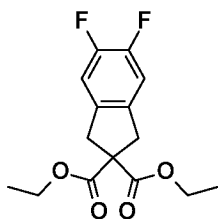
(8,5 мл) и воду (26 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Добавляли целит и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через целитовую прокладку, тщательно промывая большим количеством ТГФ. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (9,52 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО), δ: 7,36 (2H, т, J = 10,1 Гц), 5,29 (2H, т, J = 5,5 Гц), 4,47 (4H, д, J = 5,4 Гц).

с. 1,2-Бис(бромметил)-4,5-дифторбензол



Смесь (4,5-дифтор-1,2-фенилен)диметанола (9,52 г, 54,7 ммоль) и 48% бромистоводородной кислоты (68,5 мл) перемешивали при температуре 110°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Водную фракцию экстрагировали Et<sub>2</sub>O, объединенные органические экстракты промывали водой, затем соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. Очистка с помощью FCC (1–10% EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (15,2 г, 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ: 7,20 (2H, т, J = 9,1 Гц), 4,55 (4H, с).

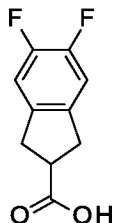
д. Диэтил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-2H-инден-2,2-дикарбоксилат



Гидрид натрия (60% в масле, 4,46 г, 112 ммоль) добавляли в течение 15 мин в смесь 1,2-бис(бромметил)-4,5-дифторбензола (15,2 г, 50,7 ммоль) и диэтилмалоната (9,74 г, 60,8 ммоль) в ТГФ (200 мл), поддерживая температуру ниже 20°C. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Смесь концентрировали в вакууме, после чего дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. Очистка с помощью FCC (5–25%

EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (9,95 г, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,97 (2H, т,  $J = 8,7$  Гц), 4,21 (4H, q,  $J = 7,1$  Гц), 3,52 (4H, с), 1,26 (6H, т,  $J = 7,1$  Гц).

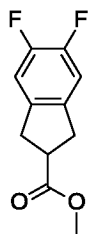
е. 5,6-Дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота



5

В раствор диэтил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-2H-инден-2,2-дикарбоксилата (9,94г, 33,3 ммоль) в диоксане (130 мл) добавляли воду (130 мл) и концентрированную HCl (140 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 23 ч. Охлажденную реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $\times 3$ ).  
 10 Объединенные органические экстракты промывали водой, затем соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, концентрировали в вакууме и получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (6,6 г, количественный выход).  $M/z$  197 (M-H).

f. Метил-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат

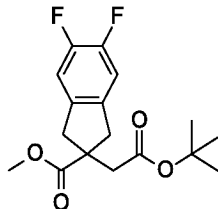


15

В охлаждаемый на ледяной бане раствор 5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (6,6 г, 33,3 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли концентрированную  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (40 мл, 0,75 моль), поддерживая температуру менее  $20^\circ\text{C}$ . Реакционную массу перемешивали при температуре  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Охлажденную  
 20 реакционную смесь концентрировали в вакууме, после чего остаток осторожно добавляли в EtOAc и водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фракцию экстрагировали дополнительным количеством EtOAc, объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. Очистка с помощью FCC (5–25% EtOAc в гексане)  
 25 давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого

цвета (5,97 г, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,98 (2H, т,  $J = 8,8$  Гц), 3,73 (3H, с), 3,39 (1H, м), 3,24-3,12 (4H, м).

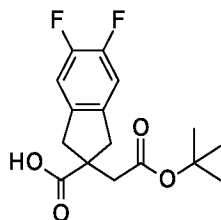
г. Метил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат



5

В раствор метил-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (5,97 г, 28,2 ммоль) в ТГФ (120 мл), охлажденный до температуры  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли в течение 15 мин бис(триметилсилил)амид натрия (1М в ТГФ, 42,2 мл, 42,2 моль). Реакционную массу перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 45 мин, затем в течение 10 мин добавляли раствор трет-бутилбромацетата (8,24 г, 42,2 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры  $-10^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. Очистка с помощью FCC (5–20% EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение в виде смолистой массы желтого цвета (8,78 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,96 (2H, т,  $J = 8,9$  Гц), 3,72 (3H, с), 3,47 (2H, д,  $J = 16,2$  Гц), 2,90 (2H, д,  $J = 16,2$  Гц), 2,71 (2H, с), 1,42 (9H, с).

20            h. 2-[(трет-Бутоксид)карбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота



В раствор метил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (0,834 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,5М в воде, 10,2 мл, 5,1 ммоль). Реакционную массу перемешивали

25



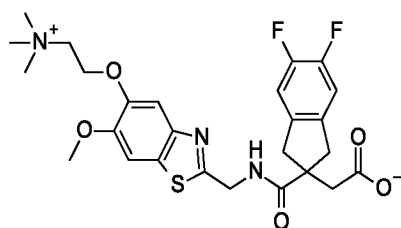
при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаточный раствор расслаивали с помощью EtOAc и подкисляли 6M HCl. Водную фракцию экстрагировали дополнительным количеством EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. Очистка с помощью FCC (2–6% MeOH в ДХМ) давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества кремового цвета (0,59 г, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO), δ: 12,47 (1H, ушир.с), 7,26 (2H, т, J = 9,2 Гц), 3,33 (2H, д, J = 16,4 Гц), 2,91 (2H, д, J = 16,4 Гц), 2,67 (2H, с), 1,37 (9H, с). M/z 311 (M-H)<sup>-</sup>.

10 i. 2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этокси]этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

Данное соединение получали аналогично Примеру 5, используя на стадии d 2-[[трет-бутокси]карбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества оранжевого цвета (58,5 мг). M/z 578,5 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>), δ: 13,05 (1H, ушир.с), 7,60 (1H, с), 7,61 (1H, с), 7,22-7,21 (1H, м), 7,17-7,14 (1H, м), 4,62 (2H, д, J = 6 Гц), 4,21 (2H, м), 3,93 (2H, м), 3,87 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,58 (2H, м), 3,36 (2H, м), 3,10 (9H, с), 2,89-2,81 (2H, м), 2,32 (2H, м).

#### Пример 7

20 2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



25 Данное соединение получали аналогично Примеру 5, используя на стадии a гидрохлорид 2-хлор-N,N-диметилэтиламина, а на стадии d 2-[[трет-бутокси]карбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 12%). M/z 534,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>), δ: 13,16 (1H, ушир.с), 7,69 (1H, с), 7,63 (1H, с), 7,22-7,21 (1H, м), 7,17-7,14 (1H, м), 4,61 (2H, м), 4,53 (2H, м), 3,82 (5H, м), 3,32 (2H, м), 3,21 (9H, с), 2,89-2,81 (2H, м), 2,32 (2H, м).

## Пример 8

## Измерения ингибирующей активности в отношении LasB

Значимость эластазы LasB для инфекции, вызываемой бактерией PA, была продемонстрирована экспериментами по измерению легочной нагрузки на крысиной модели хронической инфекции легких после инфицирования бактерией дикого типа PA WT (экспрессирующей LasB) и мутантной формой PA ( $\Delta lasB$  PA), в которой LasB не экспрессируется. Это можно было отчетливо видеть по тому, что после инфицирования штамм с дефицитом LasB не мог сохраняться более 5 дней, тогда как штамм дикого типа мог сохраняться в течение по меньшей мере 14 дней. Также была показана значимость LasB для развития биопленок PA. Биопленки, образованные через 3 дня обоими штаммами с делецией PA26 wt и PA26 *lasB*, исследовали с помощью конфокальной визуализации и последующего анализа (с использованием программного обеспечения Comstat). Проведенное исследование показало, что у биопленок, образованных штаммом с делецией PA26 *lasB*, были значительно уменьшены толщина и биомасса по сравнению со штаммом дикого типа, что служит доказательством существенной роли эластазы LasB в развитии биопленок PA.

Значимость LasB для инфекции, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa* (PA), проиллюстрирована на Фиг. 1, на которой показана частота летальных исходов в сравнении с выживаемостью и хронической колонизации в сравнении с бактериальным клиренсом на мышинной модели легочной инфекции. Хроничность инфекции определяется нагрузкой PA в легких, превышающей  $10^3$  КОЕ через семь дней после инфицирования. На данной модели инфекции оба штамма – штамм дикого типа (экспрессирующий LasB; “wt RP45 (RP45 дикого типа)”) и изогенный штамм с делецией *lasB* (не экспрессирующий LasB; “мутантный RP45”) приводят к аналогичной смертности (примерно у 40% инфицированных мышей); однако частота хронической колонизации была значительно ниже в случае мутантного штамма по сравнению с его аналогом дикого типа (87% для дикого типа в сравнении с 43% для штамма с делецией *lasB*; точный критерий Фишера  $p < 0,01$ ). Это открытие демонстрирует роль LasB в установлении хронической колонизации.

С учетом этого были проведены эксперименты (1) по измерению эффективности ингибирования соединениями по изобретению очищенного фермента LasB *Pseudomonas aeruginosa* и (2) по измерению способности соединений по изобретению ингибировать катализируемое LasB разложение эластина. В первом анализе использовали покупной флуоресцентный синтетический пептид и очищенный фермент LasB. Для измерения кинетики гидролиза LasB определяли IC50 и Ki

ингибиторов; второй анализ является более физиологическим, в нем использовали диализованный супернатант *Pseudomonas aeruginosa* в качестве источника фермента плюс его естественный субстрат эластин. Этот анализ представляет собой “анализ конечной точки”, позволяющий определить процент ингибирования LasB каждым соединением в каждый конкретный момент времени и при каждой конкретной концентрации ингибитора. Технические подробности описаны ниже.

#### Флуориметрический анализ для определения $K_i$

В данном анализе используется коммерчески доступный субстрат (Abz-Ala-Gly-Leu-Ala-p-Nitro-Benzyl-Amide (Ex (длина волны возбуждения): 340 нм; Em (длина волны испускания): 415 нм), компании Peptide International) и очищенный белок LasB из *P. aeruginosa* (предоставленный компаниями Merck или Charles River Laboratories). Эксперимент проводили для определения активности эластазы LasB и оценки ингибирующей способности соединений в формате 96-луночного планшета. Все соединения Формулы (I) оценивали с использованием методики, описанной ниже.

Методика: от 10 до 140 нг/мл очищенной LasB инкубировали с 250 мкМ Abz-Ala-Gly-Leu-Ala-p-Nitro-Benzyl-Amide в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,01% Triton ×100 при температуре 37°C. Активность LasB (соответствующую эмиссии флуоресценции, индуцированной гидролизом субстрата) измеряли в течение 30 мин при температуре 37°C с помощью флуоресцентного планшетного ридера, такого как Perkin Elmer Envision, или аналогичного. Для определения IC<sub>50</sub> обычно оцениваются различные диапазоны концентраций ингибитора в зависимости от эффективности ингибитора от 0,0016 до 200 мкМ (серии 2-кратных разведений).

Уравнение для расчета  $K_i$  по IC<sub>50</sub> имеет вид:

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([S]/K_m)),$$

где [S] = 250 мкМ, а  $K_m$  = 214 мкМ.

#### Анализ эластина для определения % ингибирования

При анализе эластина в качестве источника фермента используют диализованный супернатант *P. aeruginosa* PAO1, а в качестве субстрата – эластин конго красный. Природный субстрат LasB, эластин, образует комплекс с красителем конго красным (Elastin Congo-Red, ECR). Действие эластолиза в супернатанте культуры приводит к разрушению эластина и высвобождению в супернатант красителя

конго красного. Это высвобождение красного красителя может быть измерено при помощи спектрофотометра.

Все соединения Формулы (I) оценивали с использованием описанной ниже методики.

- 5 Методика: Для определения активности эластазы LasB и оценки ингибирующей способности соединений ночную культуру штамма PAO1 *P. aeruginosa* разводили в среде LB (Лурия-Бертани). После достижения  $OD_{600nm}$  0,6 эту культуру разбавляли и инкубировали в течение еще 18–24 ч во встряхивателе-инкубаторе. Супернатанты культур собирали центрифугированием и фильтровали через фильтр 0,22 мкм.
- 10 Полученные супернатанты диализовали (фильтруемые молекулы менее 20 кДа) в раствор, содержащий 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, при температуре 4°C при перемешивании в течение 24 часов. Затем диализованный супернатант смешивали по объему с суспензией ECR (англ. Elastin Congo-Red – комплекс эластин–конго красный) (20 мг/мл ECR в 100 мМ Tris-HCl, pH 7,4, буфер с добавлением 1 мМ CaCl<sub>2</sub>) с
- 15 добавлением Triton ×100 (конечная концентрация 0,01%) в присутствии ДМСО (положительный контроль) и/или различных концентраций соединения (обычно от 50 до 1,56 мкМ). В качестве отрицательного контроля диализованный супернатант заменяли раствором Tris-HCl (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 мМ CaCl<sub>2</sub>). Затем смешанную реакционную массу инкубировали в течение ночи при температуре 37°C во
- 20 встряхивателе-инкубаторе. Супернатант реакции отделяли центрифугированием и измеряли высвобождение конго красного по его поглощению при длине волны 495 нм ( $OD_{495nm}$ ).

Процент ингибирования определяли с помощью следующего уравнения:

- 25 
$$\left( \frac{\text{величина } OD_{495nm} \text{ положительного контроля} - \text{величина } OD_{495nm} \text{ отрицательного контроля}}{\text{величина } OD_{495nm} \text{ обработанного супернатанта} - \text{величина } OD_{495nm} \text{ отрицательного контроля}} \right) / \left( \frac{\text{величина } OD_{495nm} \text{ положительного контроля} - \text{величина } OD_{495nm} \text{ отрицательного контроля}}{\text{величина } OD_{495nm} \text{ отрицательного контроля}} \right) \times 100.$$

- 30 Результаты обоих анализов представлены ниже в таблице и классифицированы по категориям А, В и С. Значения К<sub>i</sub> сгруппированы как А (К<sub>i</sub> составляет от 0,00 до 0,050 мкМ), В (К<sub>i</sub> составляет от 0,05 до 0,1 мкМ) и С (К<sub>i</sub> составляет от 0,1 до 10,00 мкМ). Аналогичным образом при анализе гидролиза эластазы значения сгруппированы как А (ингибирование более 75%), В (ингибирование от 60 до 75%) и С (ингибирование от 10 до 60%), все показатели определены при концентрации ингибитора 25 мкМ.

(н/о – не определено)

| Пример | Ki (мкМ) | Ингибирование гидролиза эластина, % @ концентрация ингибитора 50 / 25 мкМ |
|--------|----------|---|
| 1      | В        | А   |
| 2      | В        | А   |
| 3      | В        | А   |
| 4      | А        | А   |
| 5      | В        | В   |
| 6      | А        | А   |
| 7      | В        | В   |

Пример 9

Ингибирование опосредованной LasB активации IL-1 $\beta$ 

Активность соединений по изобретению в отношении ингибирования опосредованного LasB гидролиза pro-IL-1 $\beta$  до IL-1 $\beta$  была продемонстрирована с помощью ферментативного анализа *in vitro* с использованием очищенной LasB и репортерного субстрата (пептида FRET (англ. Fluorescence Resonance Energy Transfer – резонансный перенос энергии флуоресценции), имитирующего сайт расщепления LasB IL-1 $\beta$ ). Гидролиз этого пептида FRET непрерывно контролировали при использовании многорежимного планшетного ридера Victor (Perkin Elmer) при длине волны возбуждения 355 нм и длине волны испускания 450 нм в присутствии различных концентраций соединений по изобретению. Константы ингибирования (Ki) для некоторых соединений по изобретению (по меньшей мере 2 независимых повтора) определяли с использованием модели конкурентного ингибитора. Результаты представлены ниже в таблице.

| Пример | Ki (опосредованный LasB гидролиз pro-IL-1 $\beta$ до IL-1 $\beta$ ) / мкМ |
|--------|---|
| 4      | 0,70  |
| 6      | 0,42  |

Пример 10

Эффективность соединений по изобретению *in vivo*

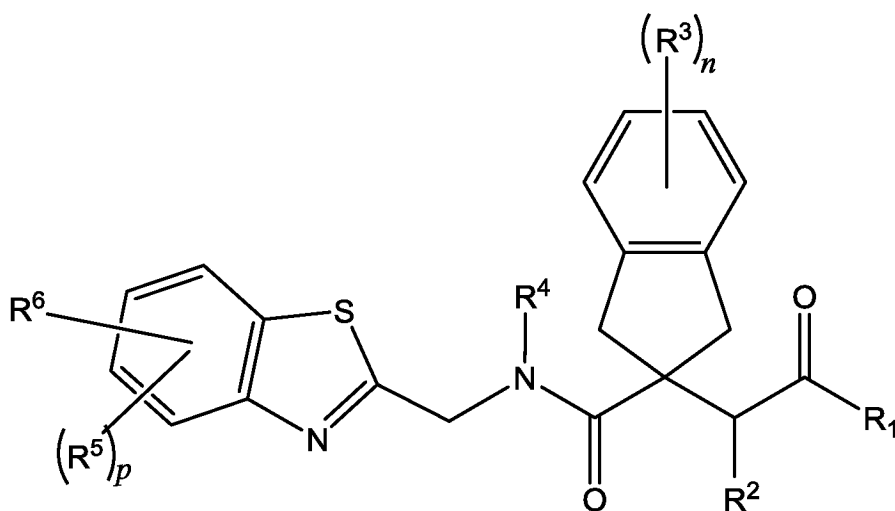
Были проведены эксперименты, позволяющие продемонстрировать эффективность соединений по изобретению при лечении мышинной модели легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Мышей интраназально инокулировали PA (PAO1) и умерщвляли через 24 часа.

- 5 Степень инфицирования легких количественно оценивали по бактериальной нагрузке (определение КОЕ, колониеобразующих единиц) и уровням провоспалительного IL-1 $\beta$ . Анализ статистических данных по обоим показателям выполняли с помощью ANOVA (англ. Analysis of Variation – анализ вариантов, дисперсионный анализ) с апостериорным критерием Даннета.
- 10 Соединения вводили внутривенно в двухдозовом режиме (через 1 час и 2 часа после инфицирования) в двух разных дозах (10 и 30 мг/кг). Как показано на Фиг. 2, соединение Примера 4 ингибировало продуцирование и активацию IL-1 $\beta$  у мышей, инфицированных PA дикого типа (PAO1), на том же уровне, что и мутантный штамм с делецией *lasB* ( $\Delta lasB$ ), неспособный продуцировать LasB. Как показано на Фиг. 3,
- 15 соединение Примера 4 снижало степень инфицирования легких до уровня мутантного штамма с делецией *LasB* ( $\Delta lasB$ ), как было определено по уровням КОЕ.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой индан формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль



[ФОРМУЛА (I)]

где:

- $R^1$  выбран из:
  - NHOH, OH,  $OR^{1a}$  и  $-OCH_2OC(O)R^{1a}$ , где  $R^{1a}$  выбран из незамещенной от  $C_1$  до  $C_4$  алкильной группы и фенила; и
  - в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^-$ , так что соединение образует цвиттер-ион;
- $R^2$  выбран из H и ненасыщенного от  $C_1$  до  $C_2$  алкила;
- каждая из групп  $R^3$  независимо выбрана из галогена, -OH,  $-NH_2$ , метила и  $-CF_3$ ;
- $n$  представляет собой целое число от 0 до 4;
- $R^4$  выбран из H и ненасыщенного от  $C_1$  до  $C_2$  алкила;
- $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-OR^{6a}$  и  $-NR^{10}R^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; -

$NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ ;

- $p$  равно 0 или 1;
- $R^5$  выбран из -OMe, -OH, галогена,  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ,  $-CF_3$ ; и
- $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляют собой H или метил;

при условии, что индан Формулы (I) отличается от:

2-(2-(((4-этоксibenзо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

2-[2-[[6-этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-(2-гидроксиэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[6-[2-(триметиламмонии)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

2-[2-[[5-[2-(триметиламмонии)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

2-(2-(((5-(3-(диметиламино)пропокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты;

2-(5,6-дифтор-2-(((6-метокси-5-(3-(триметиламмонии)пропокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата; и

2-(2-(((5-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты.

2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  выбран из -OH и -NHON или, если соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота,  $R^1$  может быть  $O^-$ , так что соединение образует цвиттер-ион.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:



- $R^2$  является H; и
  - $R^4$  представляет собой H.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где  $n$  является целым числом от 0 до 2, а каждая группа  $R^3$  представляет собой галоген, предпочтительно, фтор.
5. Соединение по любому из п.п. 1 – 4, где  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из -OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $p$  равно 1; а  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ; и  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .
7. Соединение по любому из п.п. 1 – 4, где  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой, выбранной из  $-OR^{6a}$  и  $-NR^{10}R^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}NR^{11}R^{12}$ ;  $-NR^{10}N^+R^{11}R^{12}R^{13}$ ;  $-N^+R^{10}R^{11}NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ ;  $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(NR^{10})NR^{11}R^{12}$ ; и  $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}R^{13}$ , предпочтительно,  $R^6$  представляет собой от  $C_2$  до  $C_4$  алкоксильную группу, замещенную группой  $-OR^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой от  $C_1$  до  $C_3$  алкильную группу, незамещенную или замещенную группой, выбранной из OH;  $-NR^{10}R^{11}$ ; и  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .
8. Соединение по п. 1, представляющее собой 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этоксид]этоксид]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединение по п. 1, представляющее собой 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение по п. 1, представляющее собой 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[2-(триметиламмоний)этоксид]этоксид]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат, или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по п. 1, представляющее собой:

2-[2-[[6-(3-гидроксипропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;

2-[2-[[6-пропокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;

2-[2-[[5-[3-(диметиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусную кислоту;

2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(триметиламмоний)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат;

2-(2-(((5-(4-(диметиламино)бутокси)-6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусную кислоту;

2-(2-(((6-метокси-5-(4-(триметиламмоний)бутокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение по любому из пп. 1-11 и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и необязательно дополнительно содержащая (iii) антибиотический агент;

где антибиотический агент предпочтительно выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, цiproфлорксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлорксацина.

13. Комбинация (i) соединения по любому из п.п. 1 – 11 и (ii) антибиотического агента;

где антибиотический агент предпочтительно выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, цiproфлорксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлорксацина.

14. Соединение по любому из п.п. 1 – 11; композиция по п. 12 или комбинация по п. 13 для применения в медицине.

15. Соединение по любому из п.п. 1 – 11; композиция по п. 12 или комбинация по п. 13 для применения при лечении или предупреждении бактериальной инфекции у субъекта;

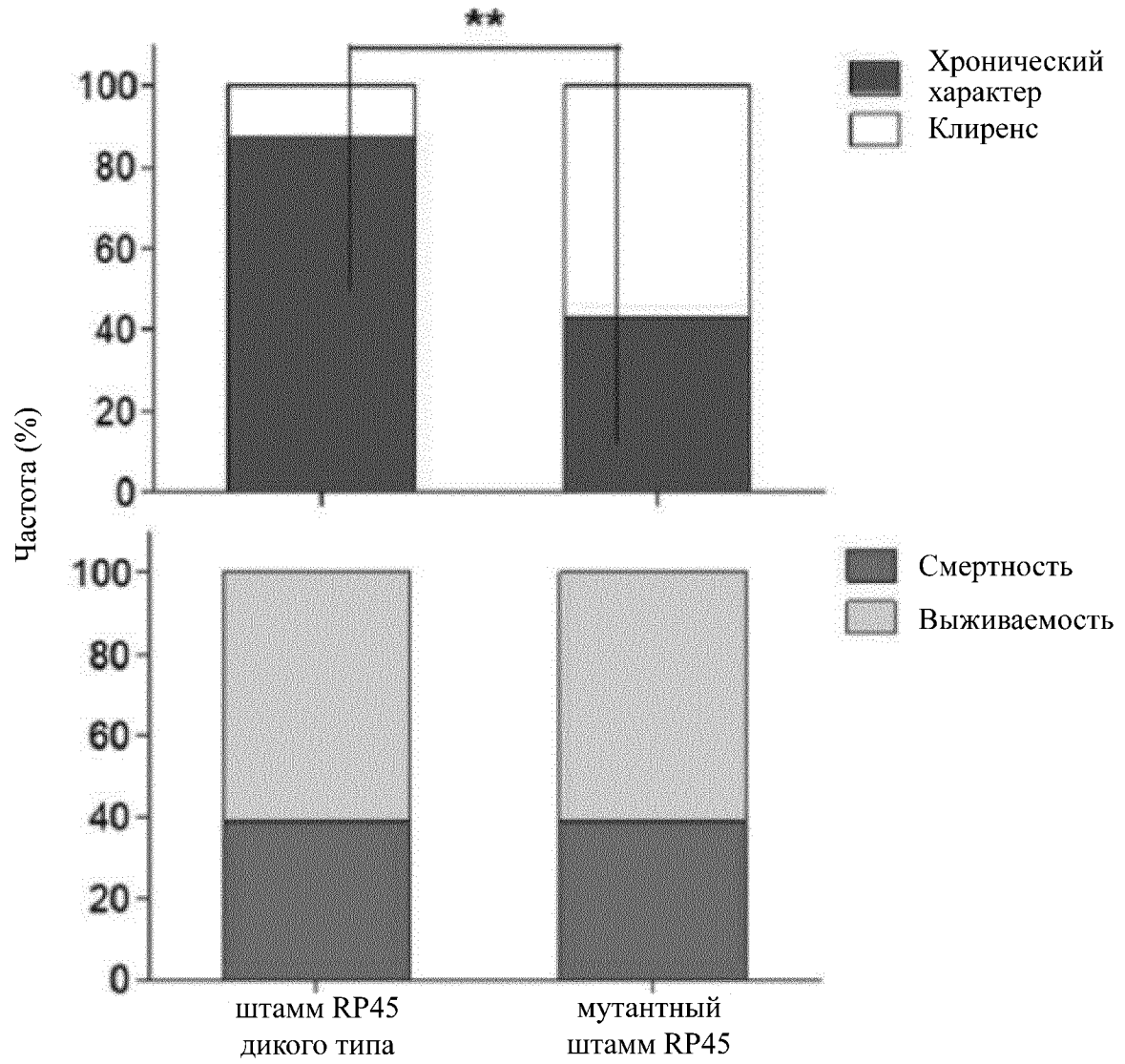
где, предпочтительно:

- бактериальная инфекция вызвана *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Burkholderia* или *Escherichia*;
- соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения предназначены для применения при лечении или предупреждении пневмонии; и/или
- субъект страдает муковисцидозом.

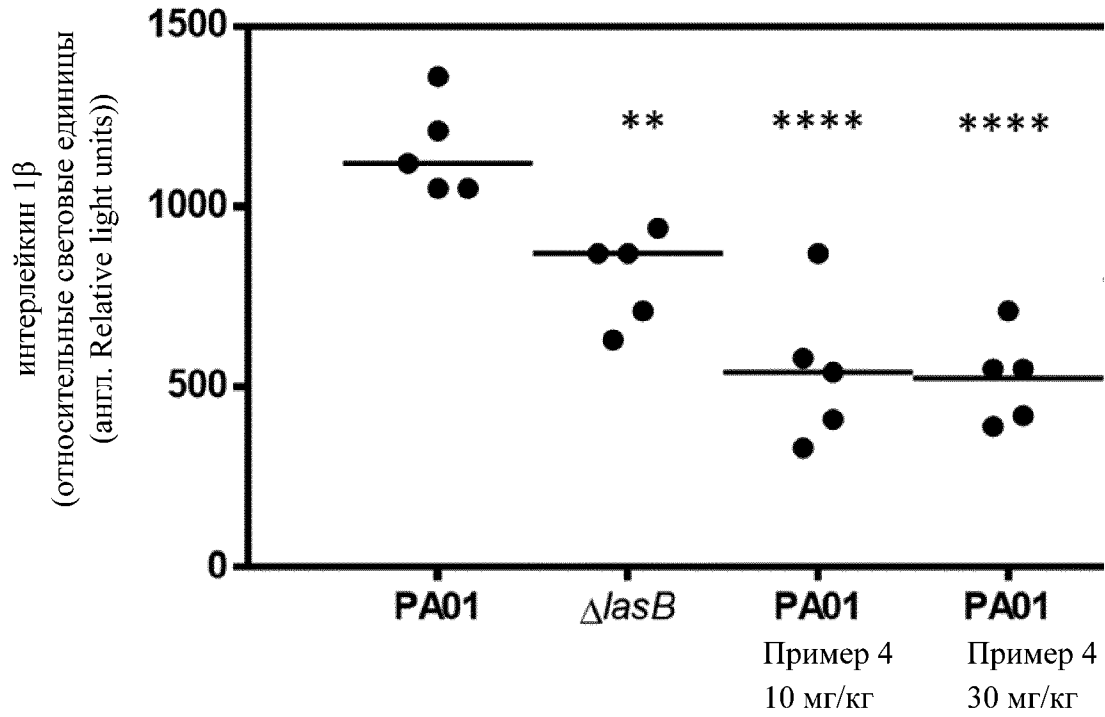
16. Соединение по любому из п.п. 1 – 11; композиция по п. 12 или комбинация по п. 13 для применения при лечении или предупреждении воспаления у субъекта;

где, предпочтительно:

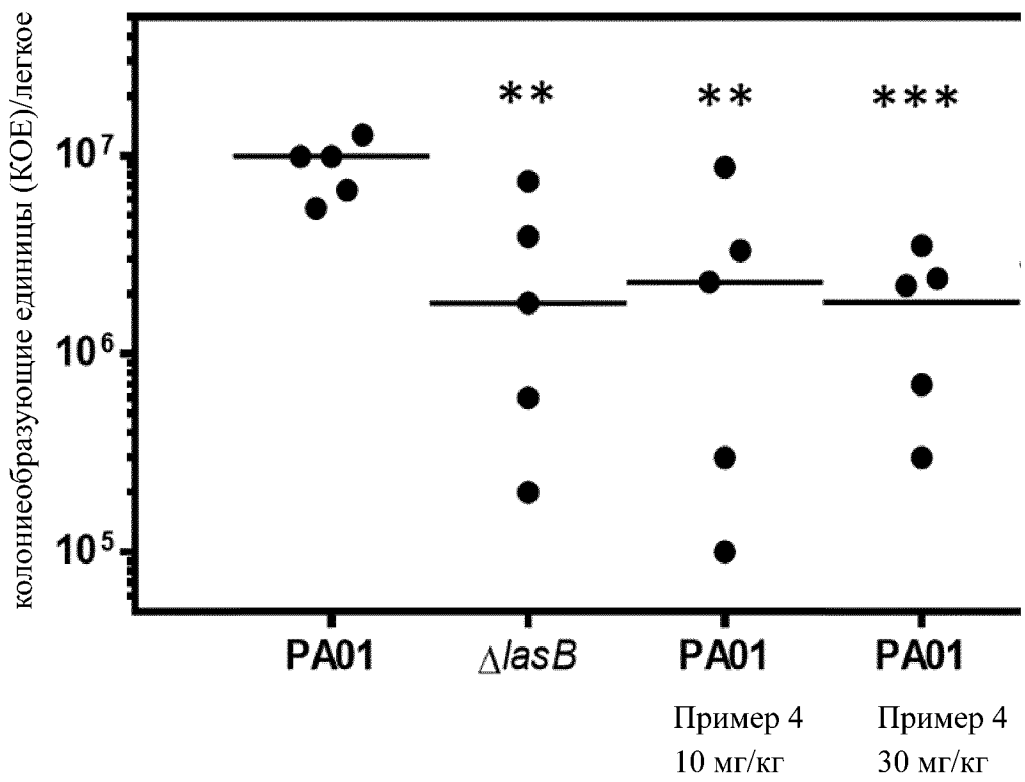
- воспаление является воспалением дыхательных путей;
- воспаление вызвано бактериальной инфекцией; и/или
- субъект страдает муковисцидозом; хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD), бронхоэктазией и/или вентиляторно-ассоциированной пневмонией (VAP).



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3