

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190583** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.27

(22) Дата подачи заявки
2019.07.25

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

(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/EP2019/070116

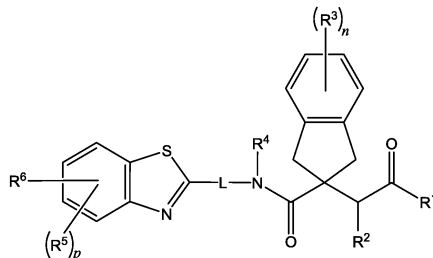
(87) WO 2020/064174 2020.04.02

(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



(I)

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

202190583

A1

A1

202190583

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Область техники

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

Предшествующий уровень техники

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). 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, имеются значительно более густые выделения. Это, в свою очередь, может привести к целому ряду патологических проблем. Например, у людей с CF обычно нарушен мукоцилиарный клиренс, и легкие таких пациентов часто колонизированы и инфицированы бактериями начиная с раннего возраста. К таким бактериям относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Бактерия *Pseudomonas 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.

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 РА противостоять как иммунному, так и антибиотическому воздействию, что приводит к повторяющимся обострениям и дыхательной недостаточности.

Патогенные бактерии, такие как РА, имеют значение не только в контексте СФ. Например, условно-патогенный микроорганизм РА может также вызывать септический шок, особенно у пациентов с нейтропенией, и может быть причиной инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей. РА часто колонизируют медицинские изделия, такие как катетеры, небулайзеры и т. д.

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

Краткое описание сущности изобретения

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 справляться с иммунной атакой.

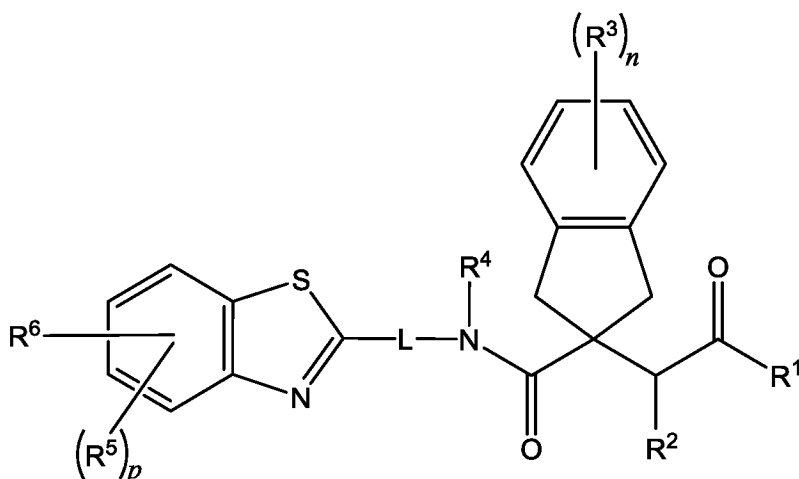
LasB также играет важную внутрисистемную роль в бактериальной клетке, расщепляя нуклеозиддифосфаткиназу (NDK) до меньшей активной формы.

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- β (IL-1 β). IL-1 β 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 β продуцируется в неактивной форме (pro-IL-1 β) 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 β . Эта активация происходит через расщепление на альтернативном и отличном от каспазы-1 сайте. Поскольку LasB непосредственно активирует IL-1 β путем гидролиза pro-IL-1 β , IL-1 β , 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 β 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:
 - NHOH , OH , OR^{1a} и $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, 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, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, метила и $-\text{CF}_3$;
- n представляет собой целое число от 0 до 4;
- R^4 выбран из H и ненасыщенного от C_1 до C_2 алкила;
- L выбран из связи и от C_1 до C_3 алкиленовой группы, незамещенной или замещенной одной группой, выбранной из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ и $-\text{CF}_3$;
- p равно 0 или 1;
- R^5 выбран из $-\text{OMe}$, $-\text{OH}$, галогена, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{CF}_3$ и R^6 ;
- каждый R^6 независимо выбран из:
 - $-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{O}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{O}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$ и $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$;

○ $-R^X R^R$, $-O-R^X R^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$, $-R^X-C(O)-R^R$, $-NR^{20}-R^X R^R$ и $-NR^{20}-R^X-C(O)-R^R$; и

○ $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2-R^X R^B$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; $-SO_2-NR^{20}-R^X R^B$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X независимо выбран из R^{6a} и R^{6b} ;
- каждый R^{6a} независимо выбран из от C_1 до C_4 алкилена, от C_2 до C_4 алкенилена и от C_2 до C_4 алкинилена; и каждый R^{6a} независимо является незамещенным или замещен одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$; $-NR^{20}C(NR^{21})R^{22}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})R^{23}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$; $-C(NR^{20})R^{21}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})R^{22}$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-C(O)-R^{20}$ и метоксигруппы, незамещенной или замещенной одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями;
- каждый R^{6b} независимо выбран из [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$, [от C_2 до C_3 алкенилен]- $C(R^Z)_2R^b$ и [от C_2 до C_3 алкинилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$; $-N^+R^{20}R^{21}NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{30}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{30}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$; $-N^+R^{20}R^{21}NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$;
- R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;
- каждый R^R независимо представляет собой от 4- до 10-членную гетероарильную или гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R и каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо являются незамещенными или замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из:

i) галогена, $-CN$;

ii) оксогруппы, при условии, что указанная группа R^R является гетероциклической группой;

iii) $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$, $-R^7-NR^{20}R^{21}$, $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, $-R^7-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$, $-R^7-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$, $-R^7-NR^{20}C(NR^{21})R^{22}$, $-R^7-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})R^{23}$, $-R^7-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$, $-R^7-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$, $-R^7-C(NR^{20})R^{21}$; и $-R^7-C(N^+R^{20}R^{21})R^{22}$;

- каждый R^7 независимо выбран из связи и незамещенного от C_1 до C_3 алкилена;

- каждый из R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбран из H и от C_1 до C_3 алкила, незамещенного или замещенного одной группой $-OH$ или $-OMe$, или одним, двумя или тремя галогенами;

- каждый R^{30} независимо выбран из от C_2 до C_3 алкила, незамещенного или замещенного одной группой $-OH$ или $-OMe$, или одним, двумя или тремя галогенами.

2. Соединение в соответствии с аспектом 1, где R^5 выбран из $-OMe$ и $-OH$.

3. Соединение в соответствии с аспектом 1, где p равно 0.

4. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где R^1 выбран из OH и $NHOH$; или в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота, R^1 может быть O^+ , так что соединение образует цвиттер-ион.

5. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где R^2 выбран из H и незамещенного метила.

6. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где R^4 представляет собой H.

7. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где n представляет собой целое число от 0 до 2.

8. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где каждая из групп R^3 независимо выбрана из галогена и $-OH$.

9. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где L представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу.

10. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов с 1 по 5, где каждый R^6 независимо выбран из: $-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6a}R^A$, $-NR^{20}-R^{6a}R^A$, $-R^{6b}R^B$, $-O-R^{6b}R^B$, $-NR^{20}-R^{6b}R^B$, $-R^XR^R$, $-O-R^XR^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$ и $-R^X-C(O)-R^R$,

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая группа R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу, и каждая группа R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

11. Соединение в соответствии с любым из предшествующих аспектов, где каждый R^6 независимо выбран из: $-O-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6b}R^B$, $-O-R^XR^R$ и $-O-R^X-C(O)-R^R$,

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая группа R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклическую группу, предпочтительно, оксановую группу;

- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

12. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 9, где каждый R^6 независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая группа R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу; и каждая группа R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

13. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 9, где каждый R^6 независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;

- каждая группа R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$ и $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;
- где каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

14. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 13, где каждый R^R или каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, если присутствует, независимо выбраны из азетидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидина и триазола.

15. Соединение в соответствии с аспектом 1, при этом соединение выбрано из

1. 2-[2-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
2. 2-[2-[[4-(пирролидин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
3. 2-[2-[(4-пирролидин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
4. 2-[2-[(4-сульфамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
5. 2-[2-[(4-пиперазин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
6. 2-[2-[[4-(3-аминопирролидин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
7. 2-[2-[(4-метилсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
8. 2-[2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

9. 2-[2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
10. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
11. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
12. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
13. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
14. 2-[2-[[5-[2-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-ил)-2-оксоэтокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
15. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
16. 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
17. 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
18. 2-[2-[[5-[3-[диэтил(метил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
19. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-иум-1-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
20. 2-[2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
21. 2-[5,6-дифтор-2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
22. 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
23. 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;

24. 2-[2-[[5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
25. 2-[2-[[5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
26. 2-[2-[[6-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
27. 2-[2-[[5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
28. 2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
29. 2-[2-[[6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
30. 2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
31. 2-[2-[[5-[4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
32. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
33. 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
34. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
35. 2-[2-[[5-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
36. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
37. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусной кислоты;
38. 2-[2-[[5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

39. 2-[2-[[6-метокси-5-[4-(триметиламмоний)пиперидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
40. 2-[2-[[5-[2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
41. 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[(триметиламмоний)метил]морфолин-4-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
42. 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
43. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
44. 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-ил)-4-метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
45. 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
46. 2-[2-[[5-[[4-(диметиламино)-1-пиперидил]сульфонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
47. 2-[2-[[6-метокси-5-[[4-(триметиламмоний)-1-пиперидил]сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
48. 2-[2-[(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
49. 2-[2-[(5-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. 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.

17. Фармацевтическая композиция в соответствии с аспектом 16, где антибиотический агент выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, цiproфлоксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлоксацина.

18. Комбинация (i) соединения в соответствии с любым из аспектов с 1 по 15 и (ii) антибиотического агента.

19. Комбинация в соответствии с аспектом 18, где антибиотический агент выбран из тобрамицина, неомицина, стрептомицина, гентамицина, цефтазидима, тикарциллина, пиперациллина, тазобактама, имипенема, меропенема, рифампицина, ципрофлоксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлоксацина.

20. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 15; композиция в соответствии с аспектом 16 или 17 или комбинация в соответствии с аспектом 18 или 19 для применения в медицине.

21. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 15; композиция в соответствии с аспектом 16 или 17 или комбинация в соответствии с аспектом 18 или 19 для применения при лечении или предупреждении бактериальной инфекции у субъекта.

22. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 21, где бактериальная инфекция вызвана бактериями *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Burkholderia* или *Escherichia*.

23. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 22, где бактериальная инфекция вызвана *Pseudomonas aeruginosa*.

24. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с любым из аспектов с 21 по 23, где соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения предназначены для лечения или предупреждения пневмонии

25. Соединение в соответствии с любым из аспектов с 1 по 15; композиция в соответствии с аспектом 16 или 17 или комбинация в соответствии с аспектом 18 или 19 для применения при лечении или предупреждении воспаления у субъекта.

26. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 25, предназначенные для лечения или предупреждения воспаления дыхательных путей у субъекта.

27. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с аспектом 25 или аспектом 26, где воспаление вызвано бактериальной инфекцией.

28. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с любым из аспектов с 21 по 27, где субъект страдает муковисцидозом.

29. Соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения в соответствии с любым из аспектов с 21 по 28, где субъект страдает хроническим обструктивным заболеванием легких (англ. COPD), бронхоэктазией и/или вентиляторно-ассоциированной пневмонией (англ. VAP).

Краткое описание графических материалов

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 Δ lasB PA. Результаты обсуждаются в Примере 50.

** $p < 0,01$.

На Фиг. 2 показано количественное определение активного IL-1 β в легких после инфицирования PAO1 дикого типа и мутантной Δ lasB PAO1 с обработкой и без обработки соединениями по изобретению в легких мышей через 24 часа после инфицирования. Результаты обсуждаются в Примере 52.

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

RU - относительные световые единицы, в данном эксперименте пропорциональные уровням IL-1 β .

На Фиг. 3 показано общее количество колониеобразующих единиц (англ. CFU - Colony forming unit) PAO1 дикого типа и мутантной Δ lasB PAO1 с обработкой и без обработки соединениями по изобретению в легких мышей через 24 часа после инфицирования. Результаты обсуждаются в Примере 52.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Подробное описание изобретения

Определения

При использовании в данном контексте от C_1 до C_4 алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. От C_1 до C_4 алкильная группа часто является от C_1 до C_3 алкильной группой. Примеры от C_1 до C_4 алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил. От C_1 до C_3 алкильная группа обычно представляет собой от C_1 до C_2 алкильную группу. От C_1 до C_2 алкильная группа является метилом или этилом, как правило, метилом. Во избежание 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_2 до C_4 алкоксильная группа представляет собой от C_2 до C_4 алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. От C_1 до C_3 алкоксильная группа представляет собой от C_1 до C_3 алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. Примеры от C_2 до C_4 алкоксильных групп включают этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Примеры от C_1 до C_3 алкоксильных групп включают метокси, этокси н-пропокси и изопропокси. Обычно от C_1 до C_3 алкоксильная группа представляет собой от C_1 до C_2 алкоксильную группу, такую как а 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 от C_2 до C_4 алкенильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более двойных связей, например, одну или две двойные связи, обычно одну двойную связь. Как правило, от C_2 до C_4 алкенильная группа представляет собой от C_2 до C_3 алкенильную группу. Примеры от C_2 до C_4 алкенильных групп включают этенил, пропенил и бутенил. Во избежание неоднозначного толкования, если присутствуют две алкенильные группы, такие алкенильные группы могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в данном контексте от C_2 до C_4 алкинильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода и имеющую одну или более тройных связей, например, одну или две тройные связи, обычно одну тройную связь. Как правило, от C_2 до C_4 алкинильная группа представляет собой от C_2 до C_3 алкинильную группу. Примеры от C_2 до C_4 алкинильных групп включают этинил, пропинил и бутинил. Во

избежание неоднозначного толкования, если присутствуют две алкинильные группы, такие алкинильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Если не указано иное, алкильная, алкоксильная, алкенильная или алкинильная группы, такие как определены в данном контексте, могут быть незамещенными или замещенными, как предусмотрено в настоящем документе. Заместители в замещенной алкильной, алкенильной, алкинильной или алкоксильной группах сами по себе обычно являются незамещенными. Если присутствуют более одного заместителя, все они 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.

От 4- до 10-членная карбоциклическая группа представляет собой циклический углеводород, содержащий от 4 до 10 атомов углерода. Карбоциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной, но, как правило, является насыщенной. От 4- до 10-членная карбоциклическая группа может быть конденсированной бициклической группой или бициклической спиро-группой, как определено в данном контексте. От 4- до 10-членная карбоциклическая группа может быть насыщенной от 4- до 6-членной карбоциклической группой, предпочтительно, 5- или 6-членной карбоциклической группой. Примеры от 4- до 6-членных насыщенных карбоциклических групп включают циклобутильную, цикlopентильную и циклогексильную группы.

От 4- до 10-членная гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую в кольце от 4 до 10 атомов, выбранных из C, O, N и S, включая по меньшей мере один гетероатом, как правило, один или два гетероатома. Гетероатом или гетероатомы, как правило, выбраны из O, N и S, чаще всего, из O и N, в особенности, N. Гетероциклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной, обычно она является насыщенной. От 4- до 10-членная гетероциклическая группа может быть конденсированной бициклической группой или бициклической спиро-группой, как определено в данном контексте. От 4- до 10-членная гетероциклическая группа может быть насыщенной от 4- до 6-членной гетероциклической группой, предпочтительно, 5- или 6-членной гетероциклической группой. Упомянутая в данном документе гетероциклическая группа (группы) включает ее кватернизированные производные, как определено в данном контексте. Предпочтительные азотсодержащие гетероциклические группы

включают азетидин, морфолин, 1,4-оксазепан, октагидропирроло[3,4-с]пиррол, пиперазин, пиперидин и пирролидин, в том числе их кватернизированные производные, как определено в данном документе.

При использовании в данном контексте от C_6 до C_{10} арильная группа является замещенной или незамещенной, моноциклической или конденсированной полициклической ароматической группой, содержащей в кольцевой части от 6 до 10 атомов углерода. Примеры включают моноциклические группы, такие как фенил, и конденсированные бициклические группы, такие как нафтрил и инденил. Фенил (бензол) является предпочтительным.

При использовании в данном контексте от 5- до 10-членная гетероарильная группа является замещенной или незамещенной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической группой, содержащей в кольцевой части от 5 до 10 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, например, 1, 2 или 3 гетероатома, как правило, выбранных из O, S и N. Гетероарильная группа, как правило, является 5- или 6-членной гетероарильной группой либо 9- или 10-членной гетероарильной группой. Предпочтительно, гетероарильная группа содержит 1, 2 или 3, предпочтительно, 1 или 2 атома азота. Упомянутая в данном документе гетероарильная группа (группы) включает ее кватернизированные производные, как определено в данном контексте. Предпочтительные азотсодержащие гетероарильные группы включают имидазол, пиридин, пиримидин и пиазин, в том числе их кватернизированные производные, как определено в данном документе.

При использовании в данном контексте конденсированная бициклическая группа представляет собой группу, содержащую два циклических фрагмента, имеющих общую связь между двумя атомами. Бициклическая спиро-группа представляет собой группу, содержащую два циклических фрагмента, имеющих общий атом.

Карбоциклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группы могут быть незамещенными или замещенными, как описано в данном контексте. Заместители в замещенной карбоциклической, гетероциклической, арильной или гетероарильной группах сами по себе обычно являются незамещенными, если не указано иное.

Ряд соединений, описанных в данной работе, включает гетероциклические или гетероарильные группы, содержащие по меньшей мере один атом азота. В

таких соединениях указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота. Четвертичный атом азота присутствует, когда соединение содержит кватернизированное производное одной или более моноциклических групп или конденсированных бициклических групп. При использовании в данном контексте кватернизированное производное фрагмента, такого как циклический фрагмент, образуется путем связывания дополнительной алкильной группы с атомом азота в данном фрагменте, так что валентность указанного атома азота повышается с 3 до 4, и атом азота становится положительно заряженным.

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, пиродифосфорная, 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, изотионовая, бензолсульфоновая или *p*-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, и органические основания, такие как алкиламины, алкил- (т.е. арилзамещенный алкил-; например, бензил-) амины и гетероциклические амины.

В случае, 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, включая 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 энантиомерно 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.

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

Предпочтительно, в изобретении p равно 0. При этом в вариантах осуществления изобретения, в которых p равно 1, R^5 предпочтительно выбран из -OMe, -OH, галогена, $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$ и $-CF_3$. Более предпочтительно, R^5 выбран из -OMe и -OH. Наиболее предпочтительно, R^5 является -OMe.

Предпочтительно, в изобретении L представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу (т.е. группу $-CH_2-$).

Соответственно, согласно изобретению предпочтительно, чтобы:

- L представлял собой незамещенную C_1 алкиленовую группу;
- p было равно 0; или p было равно 1, а R^5 представлял собой -OMe; предпочтительно, чтобы p было равно 0.

Предпочтительно, R^1 выбран из OH, NHOH 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.

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 соединение при этом образует цвиттер-ион.

Предпочтительно, R^2 выбран из H и ненасыщенного от C_1 до C_2 алкила; предпочтительно, R^2 выбран из H и метила. Более предпочтительно, R^2 представляет собой H. Предпочтительно, в изобретении R^4 выбран из H и метила. Более предпочтительно, R^4 представляет собой H. Еще более предпочтительно, R^2 и R^4 независимо представляют собой H или метил, наиболее предпочтительно, оба представляют собой H.

Таким образом, предпочтительно, в изобретении R^1 выбран из OH, NHOH 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^2 выбран из H и ненасыщенного от C_1 до C_2 алкила; и R^4 представляет собой H.

Каждая из групп R^3 , как правило, независимо выбрана из галогена; -OH; и -NH₂. 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 (например, фтор или хлор), наиболее предпочтительно, фтор. Как правило, n представляет собой целое число от 0 до 2; более предпочтительно, n равно 0 или 2; наиболее предпочтительно, n равно 0. Предпочтительно, если присутствуют более одной группы R^3 , все группы R^3 являются одинаковыми.

Таким образом, согласно изобретению 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;
- R^2 выбран из H и метила;

- каждая из групп R^3 независимо выбрана из галогена (например, фтора или хлора) и $-\text{OH}$;

- n представляет собой целое число от 0 до 2; и

- R^4 выбран из H и метила.

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 соединение при этом образует цвиттер-ион;

- R^2 является H;

- каждая из групп R^3 независимо представляет собой галоген (например, фтор или хлор);

- n равно 0 или 2; и

- R^4 представляет собой H.

Согласно первому варианту осуществления изобретения, каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из: $-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{O}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{O}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{R}^X\text{R}^R$, $-\text{O}-\text{R}^X\text{R}^R$, $-\text{O}-\text{R}^X-\text{C}(\text{O})-\text{R}^R$ и $-\text{R}^X-\text{C}(\text{O})-\text{R}^R$. Более предпочтительно, каждый R^6 независимо выбран из: $-\text{O}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{O}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{NR}^{20}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{O}-\text{R}^X\text{R}^R$ и $-\text{O}-\text{R}^X-\text{C}(\text{O})-\text{R}^R$. Наиболее предпочтительно, каждый R^6 независимо выбран из: $-\text{O}-\text{R}^{6a}\text{R}^A$, $-\text{O}-\text{R}^{6b}\text{R}^B$, $-\text{O}-\text{R}^X\text{R}^R$ и $-\text{O}-\text{R}^X-\text{C}(\text{O})-\text{R}^R$.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^X предпочтительно является группой R^{6a} . Каждая группа R^{6a} предпочтительно независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу и независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-\text{OH}$, галогена; $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$; и незамещенной метоксильной группы. Наиболее предпочтительно, каждая группа R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу; предпочтительно, незамещенную от C_1 до C_3 алкиленовую группу.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^{6b} предпочтительно независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $\text{C}(\text{R}^Z)_2\text{R}^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу. Более предпочтительно, две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-

членную гетероциклическую группу, наиболее предпочтительно, пиперидиновую или оксановую группу, предпочтительно, оксановую группу. Карбоциклическая или гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^Z , предпочтительно является незамещенной или замещена одним заместителем, выбранным из $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$. Наиболее предпочтительно, карбоциклическая или гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^Z , является незамещенной.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, R^A предпочтительно выбран из $-\text{NR}^{20}\text{R}^{30}$, $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, и $-\text{NR}^{20}\text{N}^+\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{R}^{23}$. Более предпочтительно, R^A выбран из $-\text{NR}^{20}\text{R}^{30}$, и $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{30}$.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, R^B предпочтительно выбран из $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{20}\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, и $-\text{NR}^{20}\text{N}^+\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{R}^{23}$. Более предпочтительно, R^B выбран из $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, и $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^R предпочтительно независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, где указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота. Более предпочтительно, каждый R^R независимо представляет собой от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, например, 5- или 6-членную гетероциклическую группу, и содержит по меньшей мере один атом азота, где указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота. Наиболее предпочтительно, каждый R^R независимо выбран из азетидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидина и триазола. Во избежание неоднозначного толкования, атом (атомы) азота в указанных группах может (могут) быть кватернизирован (кватернизированы), как определено в данном контексте.

Предпочтительно, каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из $-\text{R}^{20}$, $-\text{R}^7\text{-OR}^{20}$, $-\text{R}^7\text{-NR}^{20}\text{R}^{21}$, и $-\text{R}^7\text{-N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$. Более предпочтительно, каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-\text{R}^{20}$, $-\text{R}^7\text{-NR}^{20}\text{R}^{21}$, и $-\text{R}^7\text{-N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$. Еще более предпочтительно, каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами $-\text{R}^{20}$.

Соответственно, с учетом изложенного выше, согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из: -

$R^{6a}R^A$, $-O-R^{6a}R^A$, $-NR^{20}-R^{6a}R^A$, $-R^{6b}R^B$, $-O-R^{6b}R^B$, $-NR^{20}-R^{6b}R^B$, $-R^XR^R$, $-O-R^XR^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$ и $-R^X-C(O)-R^R$, где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу, и каждая из групп R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$, $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Более предпочтительно, согласно этому варианту осуществления, каждый R^6 независимо выбран из: $-O-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6b}R^B$, $-O-R^XR^R$ и $-O-R^X-C(O)-R^R$, где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклическую группу, предпочтительно, оксановую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;

- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, где указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Согласно второму варианту осуществления изобретения, каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^XR^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$. Более предпочтительно, каждый R^6 независимо выбран из: $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^XR^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$. Еще более предпочтительно, каждый R^6 независимо выбран из $-SO_2NR^{40}R^{41}$ и $-C(O)NR^{40}R^{41}$. Наиболее предпочтительно, каждый R^6 независимо представляет собой группу $C(O)NR^{20}R^{21}$.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^X предпочтительно представляет собой группу R^{6a} . Каждая из групп R^{6a} предпочтительно независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу и независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы. Наиболее предпочтительно, каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу; предпочтительно, незамещенную от C_1 до C_3 алкиленовую группу.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, R^B предпочтительно выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$. Более предпочтительно, R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; и $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, предпочтительно независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, например, 4- или 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота. Наиболее предпочтительно, каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, если присутствует, независимо выбрано из азетидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидина и триазола. Во избежание неоднозначного толкования, атом (атомы) азота в указанных группах может (могут) быть кватернизирован (кватернизированы), как определено в данном контексте.

Предпочтительно, каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$. Более предпочтительно, каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$. Наиболее предпочтительно, каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$ и $-R^7-NR^{20}R^{21}$.

Соответственно, с учетом изложенного выше, согласно этому варианту осуществления изобретения, каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$; где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу; и каждая из групп R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Более предпочтительно, согласно этому варианту осуществления, каждый R^6 независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$; где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$ и $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$;

- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

- где каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Таким образом, в особенно предпочтительных соединениях по изобретению:

- 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 образует цвиттер-ион;

- R^2 выбран из H и метила;

- каждая из групп R^3 независимо выбрана из галогена (например, фтора или хлора) и -OH;

- n представляет собой целое число от 0 до 2;

- R^4 выбран из H и метила;

- L представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу;

- p равно 0; или p равно 1, а R^5 представляет собой -OMe; предпочтительно, p равно 0;

- каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из:

A:

○ $-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6a}R^A$, $-NR^{20}-R^{6a}R^A$, $-R^{6b}R^B$, $-O-R^{6b}R^B$, $-NR^{20}-R^{6b}R^B$, $-R^XR^R$, $-O-R^XR^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$ и $-R^X-C(O)-R^R$, где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;

- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу, и каждая группа R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из -OH, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;

- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;

- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, где указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и

В:

○ $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$; где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой от C_1 до C_4 алкиленовую группу; и каждая из групп R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

В еще более предпочтительных соединениях по изобретению:

- R^1 является OH или в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота, R^1 может быть O^+ , так что соединение образует цвиттер-ион;
- R^2 является H ;

- каждая из групп R^3 независимо представляет собой галоген (например, фтор или хлор);

- n равно 0 или 2;

- R^4 является H;

- L представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу;

- p равно 0; или p равно 1, а R^5 представляет собой -OMe; предпочтительно, p равно 0;

- каждый R^6 предпочтительно независимо выбран из:

A:

○ $-O-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6b}R^B$, $-O-R^X R^R$ и $-O-R^X-C(O)-R^R$, где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;

- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;

- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу [от C_1 до C_3 алкилен]- $C(R^Z)_2R^B$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклическую группу, предпочтительно, оксановую группу;

- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;

- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$, $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$, и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;

- каждый R^R независимо представляет собой от 5- до 6-членную гетероарильную или от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, где указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-NR^{20}R^{21}$, и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, и

B:

○ $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$; где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;

- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную от C_1 до C_4 алкиленовую группу;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$ и $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;
- где каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

Предпочтительно, в изобретении R^7 выбран из связи и незамещенного C_1 алкилена; более предпочтительно, R^7 представляет собой связь.

Предпочтительно, в изобретении каждый из R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбран из H и от C_1 до C_2 алкила, являющегося незамещенным или замещенного одной группой OMe. Более предпочтительно, каждый из R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбран из H и незамещенного от C_1 до C_2 алкила; наиболее предпочтительно, каждый из R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбран из H и метила.

Предпочтительно, в изобретении каждый R^{30} независимо представляет собой C_2 или C_3 алкил, являющийся незамещенным или замещенный одной группой OMe. Более предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой C_2 алкил, являющийся незамещенным или замещенный одной группой OMe. Наиболее предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой незамещенный C_2 алкил.

Предпочтительные соединения по изобретению представлены в Примерах.

Более предпочтительные соединения по изобретению выбраны из: 2-[2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокс]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокс)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокс)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-

оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[2-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-ил)-2-оксоэтокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[диэтил(метил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-иум-1-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[(триметиламмонио)метил]морфолин-4-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-

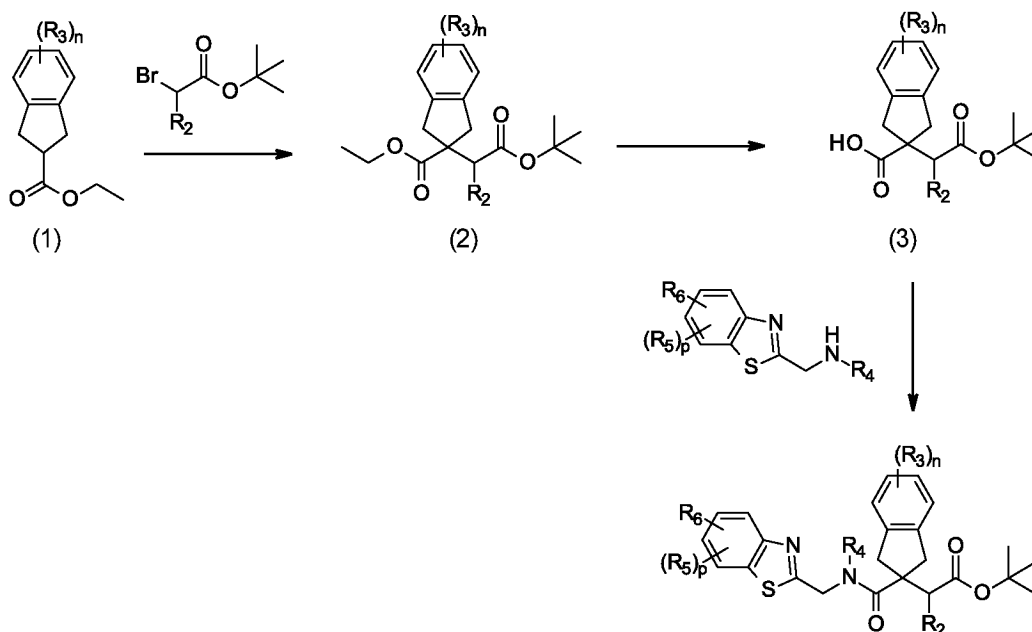
(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-ил)-4-метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[[4-(диметиламино)-1-пиперидил]сульфонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; и 2-[2-[[6-метокси-5-[[4-(триметиламмоний)-1-пиперидил]сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; или его (ее) фармацевтически приемлемой соли.

Еще более предпочтительные соединения по изобретению выбраны из: 2-[2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-ил)-1-пиперидил]пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-(диэтил(метил)аммоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-ил)-1-пиперидил]пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-ил)-4-метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-

ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; или его (ее) фармацевтически приемлемой соли.

Наиболее предпочтительные соединения по изобретению выбраны из: 2-[2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтоксид)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтоксид)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-ил)-1-пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[5-[3-(2-гидроксиэтил(диметил)аммоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата; 2-[2-[[5-[3-(бис(2-гидроксиэтил)-метиламмоний)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусной кислоты; 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-ил)-4-метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата; или его (ее) фармацевтически приемлемой соли.

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 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-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 позволяет получить требуемые кислоты. Примеры подходящих условий образования аминометилбензотиазолов (4) представлены ниже. Например, заместители R_5 и R_6 можно вводить с помощью преобразования коммерчески доступных галоген-замещенных триазолов (например, замещением галогена) или ОН-замещенных триазолов (например, алкилированием по положению гидроксила). Кислоты могут быть преобразованы в сложные эфиры ($R^1 = OR^{1a}$) или другие пролекарственные формы ($R^1 = OCH_2OC(O)R^{1a}$) 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), достаточно надежным способом является реакция присоединения между кислотами и О-(оксан-2-ил)гидроксиламином в условиях пептидного связывания, приводящая к образованию защищенных гидроксаматов, с последующим удалением защитной группы с помощью TFA для получения гидроксамовых кислот (см., например, Ding, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2017, 25, 27-37).

Композиции и комбинации

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, при этом фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемыми носителем или разбавителем. Как правило, композиция содержит до 85 мас.% соединения по изобретению. Чаще композиция содержит до 50 мас.% соединения по изобретению. Предпочтительные 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.

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.

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.

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 изготовлены по отдельности. При изготовлении по отдельности два

агента можно вводить одновременно или отдельно. 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 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 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 таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Их также можно вводить парентерально, будь то подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутригрудно, трансдермально или при помощи инфузий. Соединение или комбинацию можно также вводить в форме суппозитория. Предпочтительно, соединение или комбинацию можно вводить ингаляционным (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 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 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 неактивные вещества, применяемые в фармацевтических композициях. Такие 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) 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). Приготовленные для ингаляционного введения соединение или комбинация по изобретению могут доставляться в форме частиц, имеющих срединный массовый аэродинамический диаметр (англ. MMAD) 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 капель 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. Сиропы в качестве носителей могут содержать, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и/или сорбитом.

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 наряду с активным соединением могут содержать 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 иметь форму 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. Таким образом, 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. Она 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 контексте, 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. Также 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 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 комбинацией 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 β (IL-1 β), например, путем ингибирования активности ферментов LasB (таких как LasB PA) для активации IL-1 β путем гидролиза pro-IL-1 β 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 β 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 β 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 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.

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 режима. Кроме того, врач сможет определить требуемый способ введения и дозировку для любого конкретного пациента. Типичная суточная доза 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 до 2 г.

Другие применения

Антибактериальные свойства соединений, описанных в данном контексте, подразумевают, что их также можно применять при лечении бактериальной инфекции *in vitro*, т.е. не только для лечения людей или животных. Таким образом, в данной работе 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, 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 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 Формулы (I), как описано в данном контексте, для предупреждения или лечения бактериального заражения *in vitro*. Такое применение может представлять собой способ предупреждения или лечения бактериальной инфекции *in vitro*, включающий в себя стадию обработки объекта соединением или комбинацией по изобретению. Такое применение не является терапевтическим применением и может включать в себя, например, предупреждение или обработку бактериального заражения на поверхности, такой как поверхность постоянного медицинского устройства или объекта, используемого в клинических условиях. Поверхность может быть поверхностью катетера, небулайзера, вентилятора или лицевой маски. Обычно бактериальное заражение может быть вызвано любыми, описанными в данном контексте, бактериями. Предпочтительно, бактерия представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение. Однако они никоим образом не ограничивают данное изобретение. В этой связи важно понимать, что конкретный анализ, использованный в разделе Примеры, предназначен исключительно для того, чтобы получить представление относительно биологической активности. Существует множество способов анализа для определения биологической активности, поэтому отрицательный результат, полученный в каком-либо конкретном анализе, не является определяющим.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза

Как описано ниже, существуют две методики синтеза соединений по изобретению.

Способ А

Региоспецифический синтез ключевого промежуточного соединения (3)

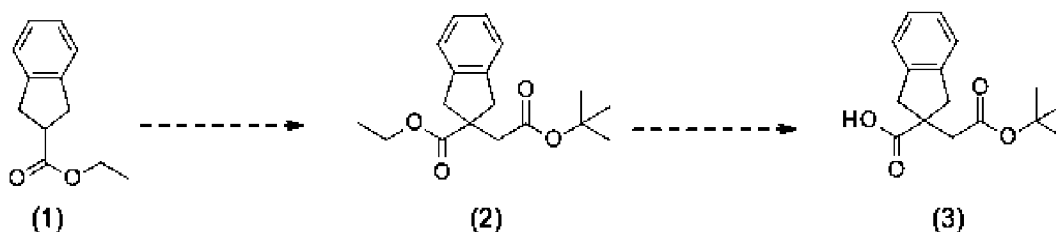


Схема 1

Депротонированием коммерчески доступного сложного этилового эфира (1) сильным основанием (таким как гексаметилдисилазид натрия) с последующим 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), где R представляет собой трет-бутил. После обработки амида, образованного с подходящим 2-аминометилбензотиазолом, TFA для удаления сложного трет-бутилового эфира получают требуемые кислоты.

Эта методика может быть адаптирована для заместителей в индановом кольце.

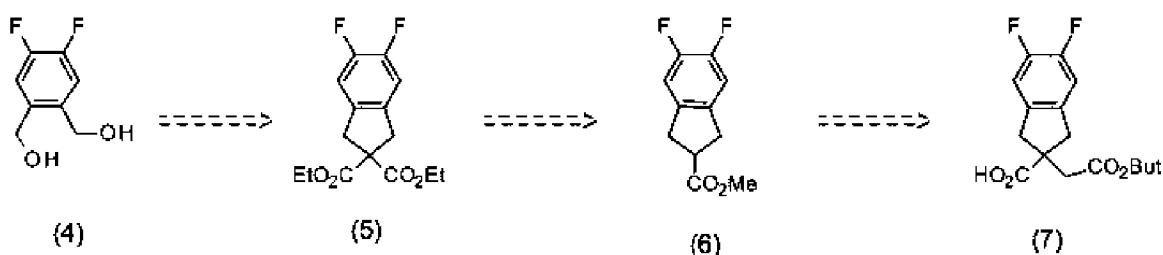


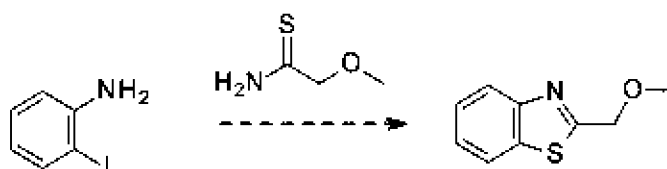
Схема 2

Например, коммерчески доступный диол [4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)фенил]метанол (4) с помощью HBr (WO2008/151211) или трехбромистого фосфора (US2006/223830) может быть превращен в бис-бромметилловый аналог, который может также реагировать с диэтилмалонатом с образованием индана (5). Стандартный гидролиз обоих сложных эфиров с последующим монодекарбоксилированием приводит к монокислоте (WO2006/125511), которая затем может быть этерифицирована с образованием соединения (6), дифторсодержащего аналога соединения (1). И далее, используя ту же методику, что и в случае соединения (1), получают ключевую кислоту (7),

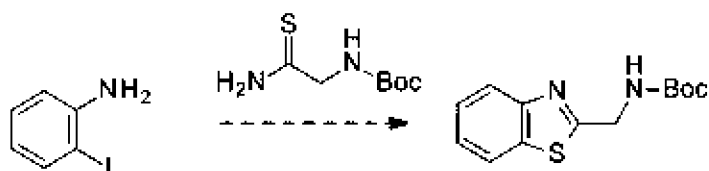
дифторсодержащий аналог промежуточного соединения (3). Аналогичные химические превращения можно использовать для получения соответствующих дихлорсодержащих аналогов.

Способ В

Синтез защищенных 2-аминометилбензотиазолов



Уравнение 1



Уравнение 2

Схема 3

(8)

Существует много способов образования бензотиазолов (для обзора см. Seth, S; “A Comprehensive Review on Recent advances in Synthesis & Pharmacotherapeutic potential of Benzothiazoles (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 аминометильного заместителя, необходимого в данном изобретении. В 1980-х годах новаторская деятельность Такаги с соавторами привела к появлению катализируемого палладием способа прямого получения функционализированных метильных групп (см. Уравнение 1, Схема 2; Takagi, K. *et al*, *Chemistry Letters*, 1987, 16, 839-840). Эта химия недавно была заново открыта учеными Mutabilis, адаптировавшими методику для введения защищенной аминометильной группы в бензотиазольное ядро (8) (см. Уравнение 2, Схема 2; Desroy, N., *et al*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56, 1418-1430). Использование

этой методики позволяет получить доступ к защищенным 2-аминометилбензотиазолам по настоящему изобретению.

Способ С

Преобразование функциональных групп после введения защиты в аминометилбензотиазол

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.

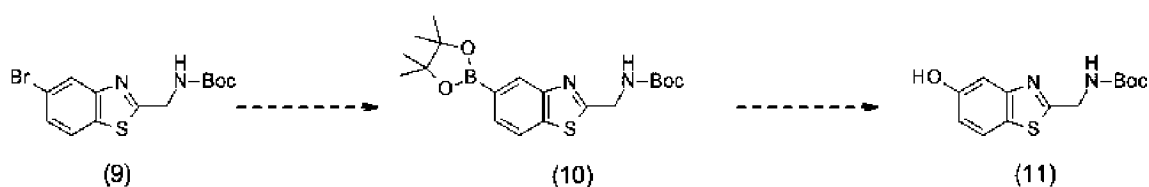


Схема 4

Например, один из способов получения фенольного промежуточного соединения на основе бензотиазола (Схема 4) заключается в получении бромпроизводного (9) бензотиазола, последующем замещении бромидов с использованием бис(пинаколата)дибора и катализатора $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ с получением после водной обработки сложного эфира (10) бороновой кислоты (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

Преобразование функциональных групп после амидного связывания аминометилбензотиазольных и инданильных фрагментов

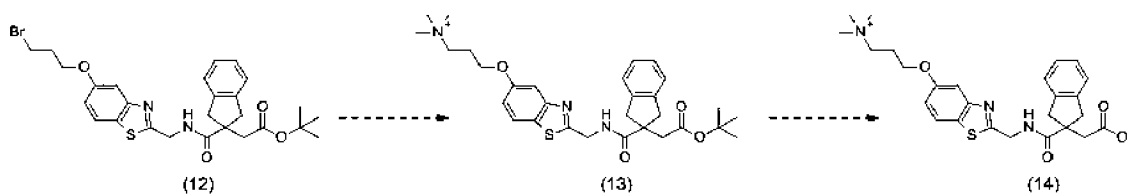


Схема 5

Например, при таком подходе с помощью алкилирования фенола (11) 1,3-дибромпропаном, удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы и взаимодействия с кислотой (3) можно получить промежуточное бромпропилоксильное производное (12). При реакции с третичным амином, таким как триметиламин, образуется соответствующая соль (13) четвертичного аммония, и в конечном итоге удаление сложного трет-бутилового эфира приводит к карбоновой кислоте, образующей цвиттер-ион (14), содержащий положительный и отрицательный заряды.

Способ Е

Синтез амидных заместителей в бензотиазольном кольце

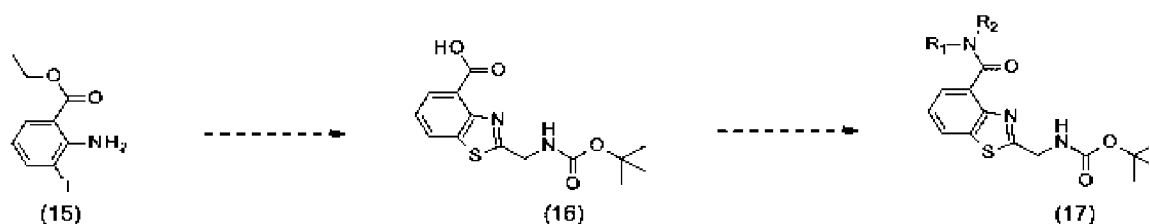


Схема 6

Сложный эфир (15) подвергают процедуре образования бензотиазольного кольца, во время которой также протекает гидролиз сложного эфира, с получением бензотиазольной кислоты (16). И затем получают амиды (17) при помощи стандартного способа образования амидов реакцией с аминами, такими как аммиак и пирролидин.

Способ F

Синтез сульфонамидных заместителей в бензотиазольном кольце

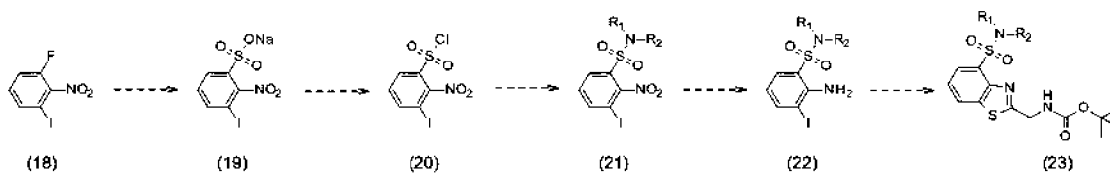


Схема 7

Для получения аналогичных сульфонамидов требуется другая методика. Реакция о-фторнитробензола (18) с сульфитом натрия (см. Sisodia, S., *et al*, Can. J. Chem., 1980, 58, 714-715) приводит к образованию натриевой соли арилсульфоновой кислоты (19). Ее можно активировать с помощью стандартных активирующих агентов (см. Ashfaq, M., Mini-Reviews in Org. Chem., 2013, 10, 160-170), таких как хлористый тионил или хлорокись фосфора, с образованием арилсульфонилхлорида (20). Далее взаимодействие с аминами приводит к образованию сульфонамидов (21). И затем восстановление нитропроизводного до анилина (22) (для современного обзора см. Orlandi, M., *et al*, Organic Process Research and Development, 2018, 22, 430-445) позволяет получить предшественник для образования бензотиазола (23).

Способ G

Заключительные стадии синтеза Примеров

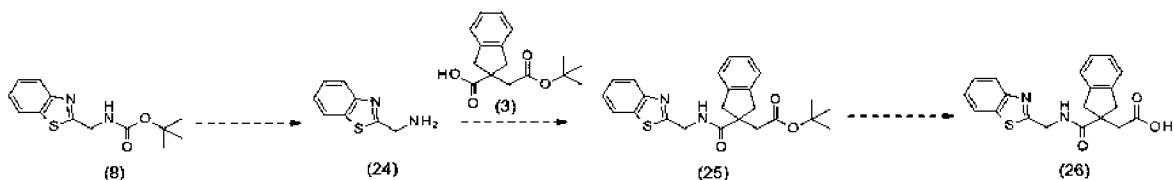


Схема 8

Заключительные стадии синтеза обычно включают в себя катализируемое кислотой удаление BOC-группы в соединении (8) с получением свободных аминов (24) и их последующее взаимодействие с кислотами типа (3), обычно при использовании стандартного конденсирующего реагента для образования пептидной связи HATU (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 кислотной обработки TFA (англ. Trifluoroacetic acid – трифторуксусная кислота) удаляют сложный трет-бутиловый эфир и получают примеры по изобретению.

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

Описание примеров осуществления изобретения

Спектры ЯМР¹H регистрировали при частоте 300, 400 или 500 МГц в растворах ДМСО-d₆ (δ в м.д.), используя ДМСО-d₅ в качестве стандарта (2,50 м.д.), или в растворах CDCl₃, используя в качестве стандарта хлороформ (7,26 м.д.). В случае мультиплетных пиков использовали следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), уш. с (уширенный синглет), уш. д (уширенный дублет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), кв. (квартет). Константы связывания, если они указаны, выражены в герцах (Гц).

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 Quadrupole LC/MS.

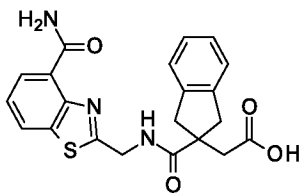
Сокращения

ACN	Ацетонитрил
aq.	Водный
Bpin	Бис(пинаколато)дибор
CaCl ₂	Хлорид кальция
cfu	Колониеобразующая единица
Cu(OAc) ₂	Ацетат меди (II)
CuO	Оксид меди
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
ДМФА	N,N-Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC·HCl	Гидрохлорид N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат

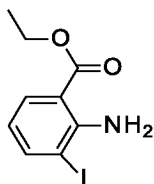
EtOH	Этанол
Et ₃ N	Триэтиламин
Ex	Возбуждение
FA	Муравьиная кислота
FCC	Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле
ч	час (часы)
HATU	1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HCl	Соляная кислота/хлористоводородная соль
HOBT	Гидроксibenзотриазол
H ₂ SO ₄	Серная кислота
K _m	Константа Михаэлиса
MeOH	Метанол
мин	минута (минуты)
MgSO ₄	Сульфат магния
NBS	N-бромсукцинимид
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaHMDS	Бис(триметилсилил)амид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
RT	комнатная температура
SCX-2	сильная катионообменная смола (силикагель – пропилсульфоновая кислота)
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
T3P	Пропилфосфиновый ангидрид

Пример 1

2-[2-[(4-Карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная
кислота

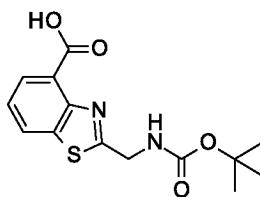


а. Этил-2-амино-3-йодбензоат



Раствор этил-2-аминобензоата (1,1 г, 3,0 ммоль) в толуоле (75 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,34 мл, 3,0 ммоль) и N-йодсукцинимидом (0,68 г, 3,0 ммоль). Через 70 ч смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–10% этилацетата в толуоле, и получали масло красного цвета, которое затвердевало при стоянии (0,26 г, 29%). M/z 292,5 ($M+H$)⁺.

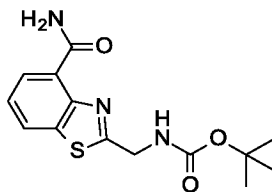
б. 2-({[(трет-Бутокси)карбонил]амино}метил)-1,3-бензотиазол-4-карбоновая кислота



Раствор этил-2-амино-3-йодбензоата (147 мг, 0,5 ммоль) в ACN (2 мл) обрабатывали трет-бутил-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбаматом (115 мг, 0,61 ммоль), оксидом кальция (42 мг, 0,76 ммоль), трис(дипалладиенацетон)дипалладием(0) (92 мг, 0,1 ммоль) и drpf (224 мг, 0,4 ммоль). Колбу вакуумировали и дважды перезаполняли азотом. Смесь нагревали при температуре 60°C в герметичном сосуде в течение 1,5 ч, затем охлаждали и распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором лимонной кислоты. Водную фракцию дополнительно экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и

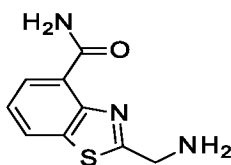
упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–15% метанола в ДХМ, и получали масло (151 мг, 97%). M/z 331,4 ($M+Na$)⁺.

с. трет-Бутил-N-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамат



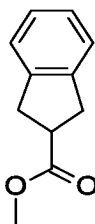
Раствор указанной выше 2-([[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-1,3-бензотиазол-4-карбоновой кислоты (170 мг) в ДМФА (2 мл) обрабатывали хлоридом аммония (54 мг, 1 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 2 ммоль) и HATU (0,29 г, 2 ммоль). Через 0,5 ч смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водную фракцию дополнительно экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 30–100% этилацетата в гексане, и получали масло коричневого цвета (151 мг, 100%). M/z 330,5 ($M+Na$)⁺.

d. 2-(Аминометил)-1,3-бензотиазол-4-карбоксамид



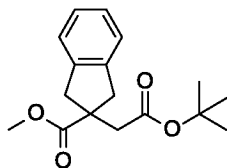
Раствор трет-бутил-N-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (76 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали TFA (0,8 мл). Через 1,25 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Остаток обрабатывали дополнительной порцией толуола и упаривали. Остаток переносили в картридж с SCX, элюируя сначала метанолом, затем 2М раствором аммиака в метаноле, и получали твердое вещество светло коричневого цвета (18 мг, 33%). M/z 230,5 ($M+Na$)⁺.

е. 2,3-Дигидро-1H-инден-2-карбоксилат



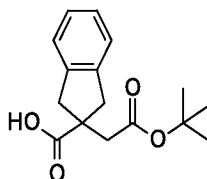
В перемешиваемый раствор 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (20 г, 123 ммоль) в метаноле (200 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляли концентрированную H_2SO_4 (10 мл, 185 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную массу упаривали до получения остатка. Остаток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

f. Метил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-охозтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат



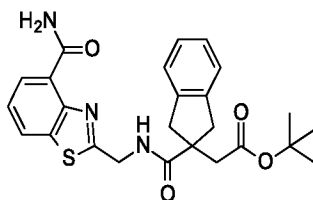
В раствор метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (5 г, 28,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaHMDS (21 мл, 42,5 ммоль, 2M в ТГФ) при температуре -78°C в атмосфере аргона и перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. Затем по каплям прибавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (6,4 мл, 42,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) в течение 15 минут при температуре -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) при температуре -78°C и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Отделяли органический слой, водный слой экстрагировали EtOAc (2x100 мл), и объединенные органические слои упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растирали с н-пентаном (50 мл) при температуре -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. Полученное твердое вещество отфильтровывали, сушили в вакууме, и получали вещество грязно-белого цвета (3,7 г, 45%). M/z = 313,0 ($M+Na$)⁺.

г. 2-(2-(трет-Бутокси)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-(2-(трет-бутоксид)-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 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,8 л, 2,96 моль) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную массу упаривали до получения остатка, остаток разбавляли H_2O (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли 1N HCl до pH 3–4. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, н-пентаном и сушили в вакууме с получением твердого вещества белого цвета (254,5 г, 62%). M/z 275,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), 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).

h. трет-Бутил-2-[2-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



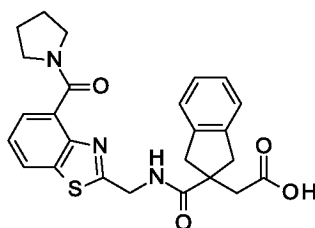
Раствор 2-(аминометил)-1,3-бензотиазол-4-карбоксиамида (18 мг, 0,09 ммоль), 2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (26 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (34 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) обрабатывали HATU (50 мг, 0,1 ммоль). Через 0,33 ч смесь распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором лимонной кислоты. Водную фракцию дополнительно экстрагировали этилацетатом, и объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 50–100% этилацетата в гексане, и получали масло коричневого цвета (36 мг, 90%). M/z 488,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

i. 2-[2-[(4-Карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (36 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали TFA (0,8 мл). Через 1,5 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Остаток обрабатывали дополнительной порцией толуола и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 2–12% метанола в ДХМ, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 43%). M/z 410,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,20 (1H, ушир. с), 9,20 (1H, ушир. с), 9,00 (1H, ушир. с), 8,30 (1H, д), 8,15 (1H, д), 7,90 (1H, ушир. с), 7,55 (1H, т), 7,25 (2H, м), 7,15 (2H, м), 4,75 (2H, д), 3,50 (2H, д), 3,00 (2H, д).

Пример 2

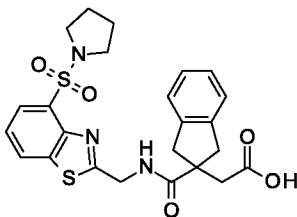
2-[2-[[4-(Пирролидин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



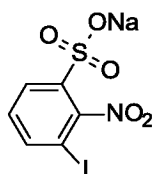
Данное соединение получали аналогично Примеру 1, но с той разницей, что вместо хлорида аммония использовали пирролидин, в результате получали твердое вещество белого цвета (5,0 мг). M/z 464,2 ($M+H$)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,20 (1H, ушир. с), 9,00 (1H, ушир. с), 8,10 (1H, д), 7,45 (2H, м), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,70 (2H, д), 3,55 (2H, м), 3,50 (2H, д), 3,10 (2H, м), 3,00 (2H, д), 1,90 (2H, м), 1,80 (2H, м).

Пример 3

2-[2-[(4-Пирролидин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

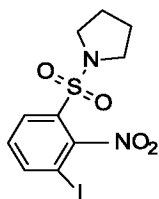


a. 3-Иод-2-нитробензол-1-сульфонат натрия



Раствор (коммерчески доступного) 1-фтор-3-йод-2-нитробензола (218 мг, 0,75 ммоль) в этаноле (6 мл) обрабатывали раствором сульфита натрия (236 мг, 1,9 ммоль) в воде (5 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Охлажденную смесь упаривали досуха и хроматографировали на силикагеле с обращенной фазой (картридж C-18), элюируя сначала водой, затем метанолом, и получали твердое вещество белого цвета (144 мг, 55%). M/z 328,2 ($M-Na$)⁻.

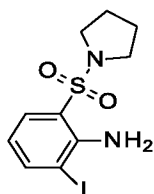
b. 1-(3-Иод-2-нитробензолсульфонил)пирролидин



Суспензию 3-йод-2-нитробензол-1-сульфоната натрия (133 мг, 0,38 ммоль) в хлористом тиониле (1 мл) обрабатывали ДМФА (1 капля), полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 ч, затем разбавляли толуолом и упаривали. Остаток трижды перерастворяли в толуоле и повторно упаривали, в результате получали 3-йод-2-нитробензол-1-сульфонилхлорид в виде масла (124 мг, 94%). Половину этого образца (62 мг, 0,18 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл) и добавляли в раствор пирролидина (213 мг, 3 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре 0°C. После добавления смесь

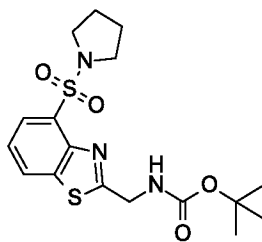
перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем разбавляли толуолом и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–5% метанола в ДХМ, и получали бесцветное твердое вещество (65 мг, 96%). M/z 383,3 ($M+H$)⁺.

с. 2-Йод-6-(пирролидин-1-сульфонил)анилин



Раствор 1-(3-йод-2-нитробензолсульфонил)пирролидина (65 мг, 0,17 ммоль) в этаноле (2 мл) обрабатывали железным порошком (50 мг, 0,9 ммоль), затем уксусной кислотой (200 мг, 3,4 ммоль). Смесь нагревали до температуры 85°C в течение 1,5 ч, затем фильтровали через целит, промывая изопропанолом. Фильтрат упаривали, и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–15% этилацетата в толуоле, и получали бесцветное масло (46 мг, 73%). M/z 353,3 ($M+H$)⁺.

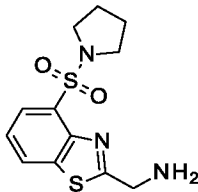
d. трет-Бутил-N-[[4-(пирролидин-1-сульфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



Раствор 2-йод-6-(пирролидин-1-сульфонил)анилина (46 мг, 0,13 ммоль) в ACN (1 мл) обрабатывали трет-бутил-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбаматом (30 мг, 0,16 ммоль), оксидом кальция (11 мг, 0,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (24 мг, 0,03 ммоль) и dppf (58 мг, 0,11 ммоль). Смесь нагревали при температуре 60°C в герметичном сосуде в течение 2 ч, затем охлаждали, разбавляли толуолом и фильтровали через целит. Фильтрат наносили непосредственно на картридж с силикагелем (10 г) и

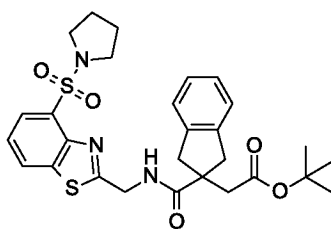
хроматографировали, элюируя 0–50% этилацетата в толуоле, и получали масло (33 мг, 64%). M/z 420,2 ($M+Na$)⁺.

е. [4-(Пирролидин-1-сульфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метанамин



Раствор трет-бутил-N-{[4-(пирролидин-1-сульфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамата (33 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали TFA (0,5 мл). Через 2 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Остаток обрабатывали дополнительной порцией толуола и упаривали. Остаток растворяли в смеси метанол:ДХМ (1:1), наносили на картридж SCX (10 г) и хроматографировали, элюируя 1М аммиака/метаноле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали, остаток дополнительно хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 0–6% 2М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали масло коричневого цвета (17 мг, 68%). M/z 298,4 ($M+H$)⁺.

ф. трет-Бутил-2-[2-[(4-пирролидин-1-илсульфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Раствор [4-(пирролидин-1-сульфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метанамина (18 мг, 0,06 ммоль), 2-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (23 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) обрабатывали HATU (34 мг, 0,9 ммоль). Через 0,5 ч смесь распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором лимонной кислоты. Водную фракцию дополнительно экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали.

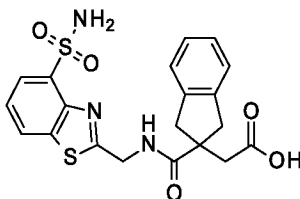
Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 30–60% этилацетата в гексане, и получали масло коричневого цвета (33 мг, 100%). M/z 578,3 ($M+Na$)⁺.

г. 2-[2-[(4-Пирролидин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[(4-пирролидин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (33 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали TFA (0,8 мл). Через 1,75 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Остаток обрабатывали дополнительной порцией толуола и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 2–10% метанола в ДХМ, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (19 мг, 62%). M/z 500,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,30 (1H, ушир. с), 9,00 (1H, ушир. с), 8,40 (1H, д), 7,95 (1H, д), 7,58 (1H, т), 7,23 (2H, м), 7,15 (2H, м), 4,70 (2H, д), 3,50 (2H, д), 3,40 (4H, м), 3,00 (2H, д), 1,7–1,6 (4H, м).

Пример 4

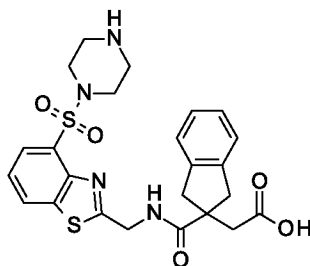
2-[2-[(4-Сульфамойл-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали по методике, описанной в Примере 3, за исключением того, что на стадии образования сульфонида с 3-йод-2-нитробензол-1-сульфонилхлоридом вместо пирролидина использовали хлорид аммония (источник аммиака). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (15 мг). M/z 446,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,00 (1H, ушир. с), 8,30 (1H, д), 7,92 (1H, д), 7,55 (1H, т), 7,30 (2H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,80 (2H, д), 3,45 (2H, д), 3,00 (2H, д).

Пример 5

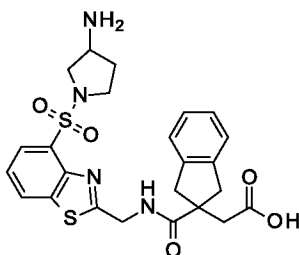
2-[2-[(4-Пиперазин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали по методике, описанной в Примере 3, за исключением того, что на стадии образования сульфонида с 3-йод-2-нитробензол-1-сульфонилхлоридом вместо пирролидина использовали бензилпиперазин-1-карбоксилат, а для удаления бензилкарбаматной защитной группы потребовалось 55 ч при комнатной температуре в чистой TFA. Указанное в заголовке соединение выделяли после очистки в виде твердого вещества белого цвета (9 мг). M/z 515,3 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO), δ: 10,00 (1H, ушир. с), 8,40 (1H, д), 7,95 (1H, д), 7,60 (1H, т), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,75 (2H, д), 3,50 (4H, м), 3,20 (2H, м), 3,00 (2H, д), 2,80 (2H, м), 2,60 (2H, м).

Пример 6

2-[2-[[4-(3-Аминопирролидин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

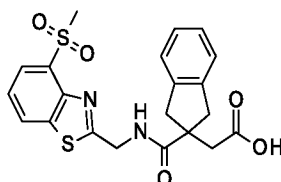


Данное соединение получали по методике, описанной в Примере 3, за исключением того, что на стадии образования сульфонида с 3-йод-2-нитробензол-1-сульфонилхлоридом вместо пирролидина использовали (R,S)-бензил-N-(пирролидин-3-ил)карбамат, а для удаления бензилкарбаматной защитной группы потребовалось 48 ч при комнатной температуре в чистой TFA. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (14 мг). M/z 515,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO), δ: 11,00 (1H, ушир. с), 8,40 (1H, д), 8,00

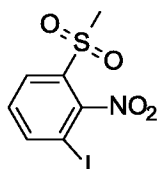
(1H, д), 7,60 (1H, т), 7,20 (2H, м), 7,15 (2H, м), 4,75 (2H, м), 4,00 (1H, т), 3,60-3,20 (6H, м), 3,00-2,85 (2H, м), 1,95 (1H, м), 1,70 (1H, м).

Пример 7

2-[2-[(4-Метилсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



а. 1-Иод-3-метансульфонил-2-нитробензол



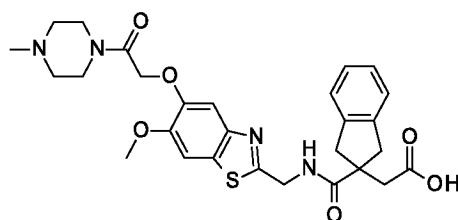
Раствор 2-фтор-3-йод-2-нитробензола (200 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (6 мл) обрабатывали порциями тиометоксидом натрия, затем добавляли 15-краун-5-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадекан) (20 мг). Через 7 ч смесь разбавляли ДХМ (6 мл) и добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (672 мг, 3 ммоль). Через 16 ч смесь распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором метабисульфита натрия. Водную фракцию дополнительно экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–100% этилацетата в толуоле, и получали твердое вещество белого цвета (227 мг). Продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0–2% метанола в хлороформе, и получали бесцветное твердое вещество (92 мг, 38%). M/z 246,3 ($M+H$)⁺.

б. 2-[2-[(4-Метилсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

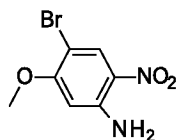
Данное соединение получали из 1-йод-3-метансульфонил-2-нитробензола, используя ту же последовательность реакций, что описана в Примере (3с) и далее, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (34 мг). M/z 445,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,20 (1H, ушир. с), 8,90 (1H, ушир. с), 8,45 (1H, д), 8,00 (1H, д), 7,62 (1H, т), 7,22 (2H, м), 7,15 (2H, м), 4,75 (2H, д), 3,52 (3H, с), 3,50 (2H, д), 3,00 (2H, д).

Пример 8

2-[2-[[6-Метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

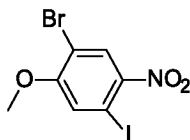


а. 4-Бром-5-метокси-2-нитроанилин



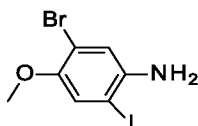
В перемешиваемый раствор 5-метокси-2-нитроанилина (100 г, 595 ммоль) в ацетонитриле (2,5 л) порциями добавляли NBS (106 г, 595 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до температуры 0°C, после чего по каплям в течение 30 минут прибавляли TFA (46 мл, 595 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой (1 л), и довели величину pH до ~ 8 с помощью 1N раствора NaOH. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (500 мл), сушили в вакууме, и получали твердое вещество желтого цвета. (105 г, 72%). M/z 247 ($M+H$)⁺.

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



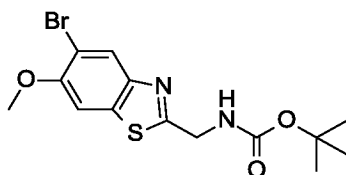
В перемешиваемый раствор 4-бром-5-метокси-2-нитроанилина (50 г, 203 ммоль) в ацетонитриле (750 мл) по каплям прибавляли концентрированную H_2SO_4 (24 мл, 457 ммоль) при температуре -10°C . После этого прибавляли по каплям раствор NaNO_2 (28 г, 406 ммоль) в воде (175 мл) при температуре -10°C в течение 15 минут, и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем прибавляли по каплям раствор KI (135 г, 813 ммоль) в воде (175 мл) при температуре -10°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°C до 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли воду (1 л), и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (1 л), сушили в вакууме, и получали твердое вещество желтого цвета. (60 г, 82%). M/z 357,8 ($M+H$)⁺.

с. 5-Бром-2-йод-4-метоксианилин



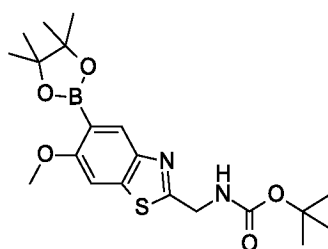
В перемешиваемый раствор 1-бром-4-йод-2-метокси-5-нитробензола (106 г, 296 ммоль) в смеси $\text{EtOH} : \text{H}_2\text{O}$ (800 мл: 200 мл) добавляли Fe (49,7 г, 890 ммоль), NH_4Cl (80 г, 1,48 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры 60°C , добавляли дополнительное количество Fe (33 г, 593 ммоль), NH_4Cl (80 г, 1,48 ммоль) и перемешивали при температуре 90°C в течение 30 минут. Реакционную массу фильтровали через слой целита, слой промывали метанолом (1 л), и фильтрат концентрировали до получения остатка. Остаток разбавляли холодной водой (1 л), и доводили величину pH до ~ 8 с помощью 1N раствора NaOH . Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили в вакууме, и получали твердое вещество светло-коричневого цвета (90 г, 92%). M/z 327,8 ($M+H$)⁺.

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 продували аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 г, 15,2 ммоль), dppf (25,4 г, 15,8 ммоль) и продували аргоном в течение еще 5 минут, после чего реакционную массу перемешивали при температуре 80°C в течение 4 часов. Реакционную массу фильтровали через слой целита, и слой промывали EtOAc (300 мл). Фильтрат промывали водой и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в ацетонитриле (200 мл), при стоянии в течение 1 ч выпадало твердое вещество. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (50 мл), сушили в вакууме, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (34 г, 60%). M/z 372,9 ($M+H$)⁺.

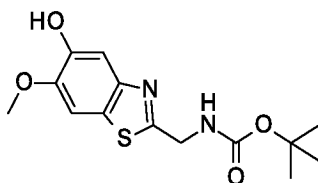
e. трет-Бутил-N-[[6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



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 $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (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 массу фильтровали через слой целита, и слой

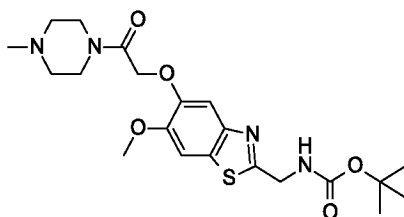
промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат промывали водой, соевым раствором и упаривали, получая твердое вещество белого цвета (12 г, неочищенный продукт). M/z 339 ($M+H$)⁺.

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



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) добавляли 1N раствор NaOH (35 мл, 35,5 ммоль), 30% H_2O_2 (6,2 мл, 81,6 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, соевым раствором и выпаривали с получением неочищенного соединения. 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, $CDCl_3$), δ : 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 ($M+H$)⁺.

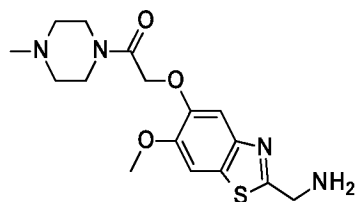
g. трет-Бутил-N-({6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокс]-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамат



Смесь трет-бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (310 мг, 1 ммоль), (коммерчески доступного) гидрохлорида 1-(2-хлорацетил)-4-метилпиперазина (234 мг, 1,1 ммоль) и карбоната цезия (980 мг, 3 ммоль) в ACN (3 мл) перемешивали в течение 18 ч, затем распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, органическую фракцию сушили

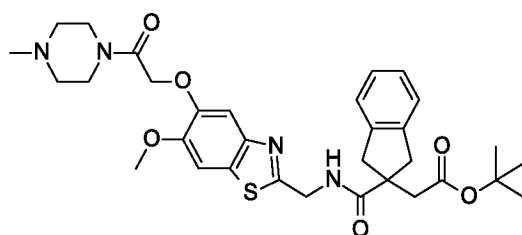
(Na₂SO₄) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 2–10% 7М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали твердое вещество белого цвета (268 мг, 59%). M/z 451,6 (M+H)⁺.

h. 2-{{2-(Аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил}окси}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он



Раствор трет-бутил-N-({6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамата (265 мг, 0,6 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали TFA (1,4 мл). Через 1 ч смесь наносили на картридж SCX-2, предварительно промытый метанолом. Нанесенную смесь промывали метанолом, затем элюировали раствором 7М аммиака/метаноле. Эту последнюю фракцию упаривали с получением пены оранжевого цвета (195 мг, 95%). M/z 351,6 (M+H)⁺.

i. трет-Бутил-2-[2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Раствор 2-{{2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил}окси}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (151 мг, 0,55 ммоль), 2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (192 мг, 0,55 ммоль) и триэтиламина (0,23 мл, 166 мг, 0,66 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали HATU (250 мг, 0,66 ммоль). Через 2 ч смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фракцию сушили (Na₂SO₄) и

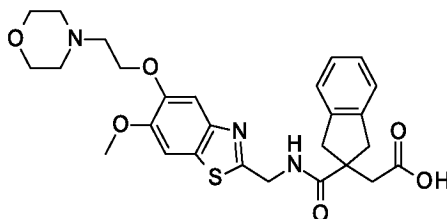
упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 2–10% 7М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (209 мг, 63%). M/z 609,7 ($M+H$)⁺.

j. 2-[2-[[6-Метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (206 мг, 0,33 моль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали водой (0,2 мл), затем TFA (1,6 мл). Через 2 ч смесь упаривали. Добавляли толуол, и смесь повторно упаривали. Остаток очищали с помощью MDAР с последующей лиофильной сушкой фракций, содержащих продукт, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (108 мг, 58%). M/z 553,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 8,80 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,90 (2H, с), 4,60 (2H, д), 3,80 (3H, с), 3,50 (4H, м), 3,00 (2H, д), 2,70 (2H, м), 2,40 (2H, м), 2,30 (2H, м), 2,20 (3H, с).

Пример 9

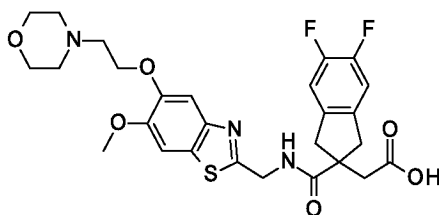
2-[2-[[6-Метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



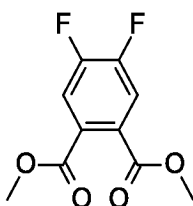
Данное соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (101 мг) аналогично Примеру 8, но с той разницей, что вместо гидрохлорида 1-(2-хлорацетил)-4-метилпиперазина использовали коммерчески доступный гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина. M/z 526,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,00 (1H, ушир. с), 8,80 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,60 (2H, д), 4,20 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,70 (2H, м), 3,50 (2H, д), 3,45-3,30 (10H, м), 3,00 (2H, д).

Пример 10

2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

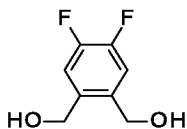


а. Диметил-4,5-дифторфталат



В охлаждаемый на ледяной бане раствор 4,5-дифторфталевой кислоты (11,9 г, 58,9 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (40 мл, 0,75 моль), поддерживая температуру менее 20°C . Смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную массу концентрировали в вакууме, затем остаток осторожно добавляли в EtOAc и водный NaHCO_3 . Водную фракцию экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaHCO_3 , затем соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (12,98 г, 96%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 7,56 (2H, т, $J = 8,7$ Гц), 3,91 (6H, с).

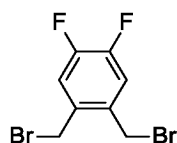
b. (4,5-Дифтор-1,2-фенилен)диметанол



В охлаждаемый на ледяной бане раствор алюмогидрида лития (1М 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. Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин, затем при комнатной

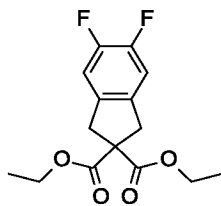
температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, затем осторожно последовательно добавляли воду (8,5 мл), 15% водный раствор NaOH (8,5 мл) и воду (26 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Добавляли целит, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита, промывая дополнительным количеством ТГФ. Фильтрат концентрировали в вакууме, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (9,52 г, 97%). ^1H ЯМР (d_6 -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 массу разбавляли водой и затем экстрагировали Et_2O . Водную фракцию экстрагировали Et_2O , объединенные органические экстракты промывали водой, затем солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. FCC (1–10% EtOAc в гексане) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (15,2 г, 93%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 7,20 (2H, т, $J = 9,1$ Гц), 4,55 (4H, с).

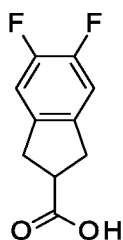
д. Диэтил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-2H-инден-2,2-дикарбоксилат



Гидрид натрия (60% в масле, 4,46 г, 112 ммоль) прибавляли 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. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли насыщенный хлорид аммония. Смесь концентрировали в вакууме и дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали

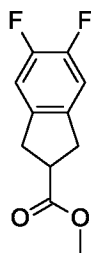
солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. FCC (5–25% EtOAc в гексане) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (9,95 г, 66%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 6,97 (2H, т, J = 8,7 Гц), 4,21 (4H, кв., J = 7,1 Гц), 3,52 (4H, с), 1,26 (6H, т, J = 7,1 Гц).

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



В раствор диэтил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-2*H*-инден-2,2-дикарбоксилата (9,94 г, 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 Et_2O ($\times 3$). Объединенные органические экстракты промывали водой, затем соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (6,6 г, колич.). M/z 197 ($M-H$) $^-$.

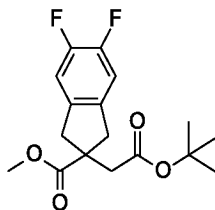
ф. Метил-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксилат



В охлаждаемый на ледяной бане раствор 5,6-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоновой кислоты (6,6 г, 33,3 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (40 мл, 0,75 моль), поддерживая температуру менее 20°C. Смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную массу концентрировали в вакууме, затем остаток осторожно добавляли в EtOAc и водный NaHCO_3 . Водную фракцию экстрагировали

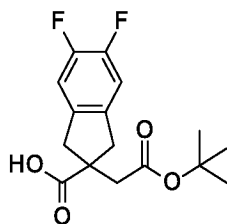
дополнительным количеством EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. FCC (5–25% EtOAc в гексане) дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (5,97 г, 84%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 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-бутокси)-2-оксоэтил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат



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°C , прибавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1М в ТГФ, 42,2 мл, 42,2 моль) в течение 15 минут. Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 45 мин, затем в течение 10 мин прибавляли раствор трет-бутилбромацетата (8,24 г, 42,2 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры -10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. FCC (5–20% EtOAc в гексане) дает указанное в заголовке соединение в виде смолы бледно-желтого цвета (8,78 г, 96%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 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).

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



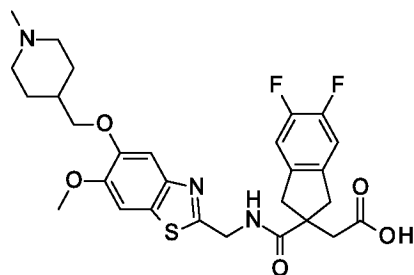
В раствор метил-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (0,834 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,5М в воде, 10,2 мл, 5,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаточный раствор расслаивали с помощью EtOAc и подкисляли добавлением 6М раствора HCl. Водную фракцию экстрагировали дополнительным количеством EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме до получения остатка. FCC (2–6% MeOH в ДХМ) дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества кремового цвета (0,59 г, 74%). ¹H ЯМР (d₆-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)⁻.

i. 2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтоксид)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Указанный в заголовке продукт получали в виде твердого вещества белого цвета (18 мг) аналогично Примеру 9, но с той разницей, что вместо 2-[(трет-бутоксид)карбонил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты использовали 2-[(трет-бутоксид)карбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. M/z 562,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO), δ: 12,00 (1H, ушир. с), 8,80 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,30 (2H, т), 4,60 (2H, д), 4,20 (2H, т), 3,80 (3H, с), 3,60 (2H, т), 3,45 (2H, д), 3,30 (4H, м), 3,00 (2H, д), 2,75 (4H, м).

Пример 11

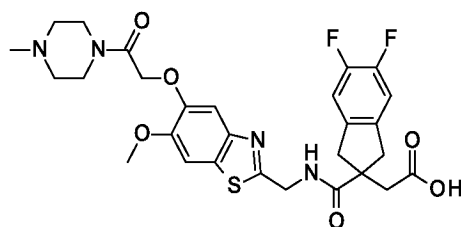
2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



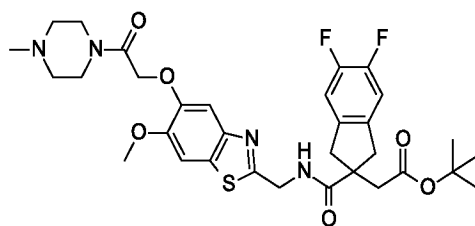
Данное соединение получали аналогично Примеру 10, за исключением того, что на стадии алкилирования вместо гидрохлорида 4-(2-хлорэтил)морфолина использовали гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)метанола, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (58 мг). M/z 560,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,20 (2H, т), 4,65 (2H, д), 3,95 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,45 (2H, д), 2,95 (2H, д), 2,80 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,00 (2H, м), 1,80 (3H, м), 1,40 (2H, м).

Пример 12

2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



а. трет-Бутил-2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



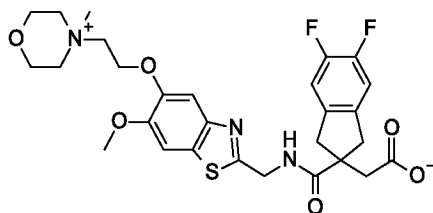
Раствор 2-[[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (151 мг, 0,43 ммоль), 2-[(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (135 мг, 0,43 ммоль) и триэтиламина (0,18 мл, 131 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали NUTU (197 мг, 0,52 ммоль). Через 2 ч смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фракцию сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 1–10% 7М раствором аммиака/метаноле в ДХМ, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (169 мг, 61%). M/z 645,7 ($M+H$)⁺.

b. 2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

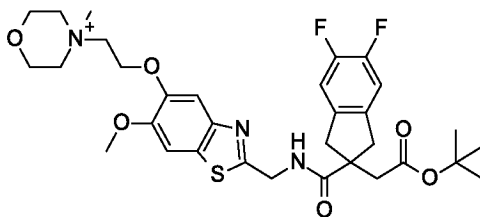
Раствор трет-бутил-2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (65 мг, 0,1 моль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали водой (0,05 мл), затем TFA (0,5 мл). Через 2 ч смесь упаривали. Добавляли толуол, и смесь повторно упаривали. Остаток очищали с помощью MDAР с последующей лиофильной сушкой фракций, содержащих продукт, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (11 мг, 19%). M/z 589,6 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО), δ : 12,20 (1H, уш. с), 9,80 (1H, уш. с), 7,60 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,25 (2H, т), 4,95 (2H, м), 4,65 (2H, м), 4,40 (1H, м), 4,10 (1H, м), 3,95 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,70-3,50 (3H, м), 3,45 (2H, д), 3,15 (1H, м), 3,00 (2H, д), 2,80 (3H, с).

Пример 13

2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



a. Йодид трет-бутил-2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата



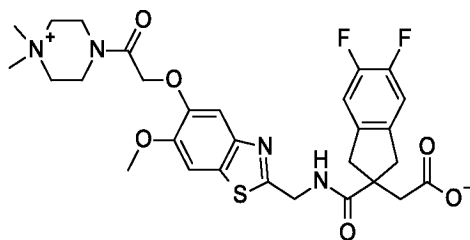
Раствор трет-бутил-5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (см. Пример 10) (140 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали йодистым метилом (161 мг, 0,07 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали в течение ночи. После упаривания получали масло (0,2 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии. M/z 632,6 (M)⁺.

б. 2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

Раствор указанного выше йодида трет-бутил-2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (0,2 г, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали водой (0,1 мл), затем TFA (1 мл). Через 2 ч смесь упаривали. Добавляли толуол, и смесь повторно упаривали. Остаток очищали с помощью MDAP с последующей лиофильной сушкой фракций, содержащих продукт, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (54 мг, 41%). M/z 576,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,90 (1H, ушир. с), 7,65 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,20 (2H, т), 4,65 (2H, м), 4,60 (2H, м), 4,10-3,90 (6H, м), 3,85 (3H, с), 3,70-3,50 (4H, м), 3,40 (2H, д), 3,30 (3H, с), 2,90 (2H, д).

Пример 14

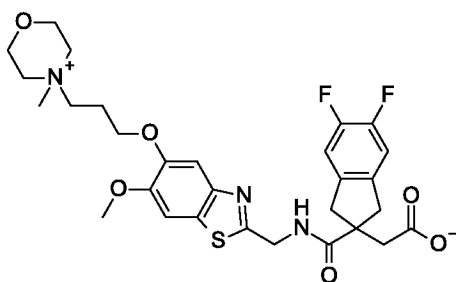
2-[2-[[5-[2-(4,4-Диметилпиперазин-4-иум-1-ил)-2-оксоэтокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-5,6-дифтор-2-[(6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамоил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбоксилата, предшественника Примера 12, используя кватернизацию с помощью йодистого метила с последующим снятием защитных групп обработкой TFA, как описано в Примере 8, стадия j, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (48 мг). M/z 603,3 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,10 (1H, ушир. с), 7,68 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,25 (2H, т), 4,95 (2H, м), 4,60 (2H, м), 4,00-3,90 (4H, м), 3,85 (3H, с), 3,50 (2H, м), 3,40 (2H, м), 3,20 (6H, с), 2,90 (2H, д), 2,40 (2H, д).

Пример 15

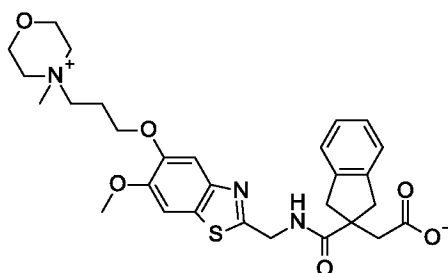
2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-5,6-дифтор-2-[(6-метокси-5-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамоил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбоксилата, полученного с помощью таких же химических превращений, как описаны в Примере 10, но с той разницей, что на стадии алкилирования фенола использовали гидрохлорид 4-(2-хлорпропил)морфолина. Проводили кватернизацию трет-бутил-5,6-дифтор-2-[(6-метокси-5-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамоил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбоксилата йодистым метилом с последующим снятием защитных групп с помощью TFA, как описано в Примере 13, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (80 мг). M/z 590,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 11,80 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,25 (2H, т), 4,60 (2H, д), 4,20 (2H, т), 4,00 (2H, м), 3,87 (3H, с), 3,70 (2H, м), 3,50 (2H, м), 3,35 (2H, д), 3,20 (3H, с), 3,00 (2H, д), 2,80 (2H, м), 2,50 (2H, м), 2,25 (2H, м).

Пример 16

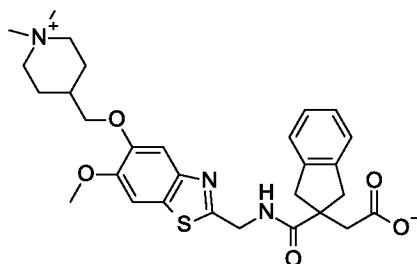
2-[2-[[6-Метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-2-[(6-метокси-5-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, полученного с помощью таких же химических превращений, как описаны в Примере 8, но с той разницей, что на стадии алкилирования фенола использовали гидрохлорид 4-(2-хлорпропил)морфолина. Проводили кватернизацию трет-бутил-2-[(6-метокси-5-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата йодистым метилом с последующим снятием защитных групп с помощью TFA, как описано в Примере 13, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. M/z 554,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), δ: 11,80 (1H, ушир. с), 7,63 (1H, с), 7,54 (1H, с), 7,18-7,16 (2H, м), 7,12-7,10 (2H, м), 4,61 (2H, д, J = 5,5 Гц), 4,14 (2H, т, J = 6,5 Гц), 3,94-3,92 (4H, м), 3,83 (3H, с), 3,66-3,63 (2H, м), 3,48-3,42 (4H, м), 3,39-3,35 (2H, ушир. с), 3,17 (3H, с), 2,91 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,46 (2H, с), 2,25-2,22 (2H, м).

Пример 17

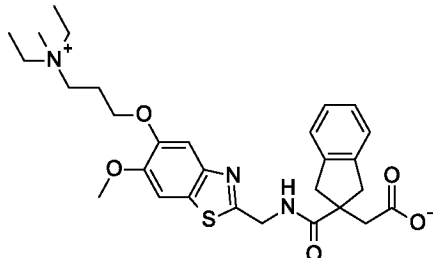
2-[2-[[5-[(1,1-Диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



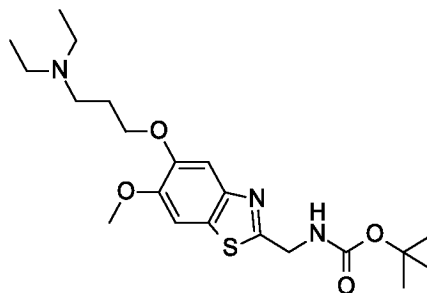
Данное соединение получали из трет-бутил-2-[2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата, полученного с помощью таких же химических превращений, как описаны в Примере 8, но с той разницей, что на стадии алкилирования фенола использовали 4-(хлорметил)-1-метилпиперидин. Проводили кватернизацию трет-бутил-2-[2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата йодистым метилом с последующим снятием защитных групп с помощью TFA, как описано в Примере 13, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. M/z 538,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ : 11,32 (1H, ушир. с), 7,61 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,18-7,16 (2H, м), 7,12-7,10 (2H, м), 4,61 (2H, д, $J = 5,5$ Гц), 4,02 (2H, д, $J = 6,5$ Гц), 3,82 (3H, с), 3,45-3,33 (6H, ушир. с), 3,10 (3H, с), 3,05 (3H, с), 2,91 (2H, д, $J = 16$ Гц), 2,55-2,45 (2H, ушир. с), 2,07-2,04 (1H, м), 1,94-1,92 (2H, м), 1,79-1,74 (2H, м).

Пример 18

2-[2-[[5-[3-[Диэтил(метил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

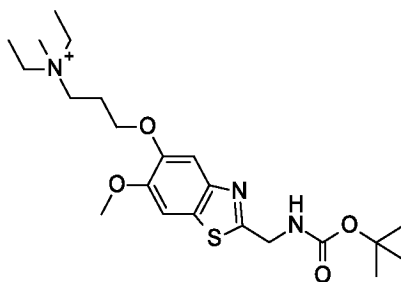


а. трет-Бутил-N-({5-[3-(диэтиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамат



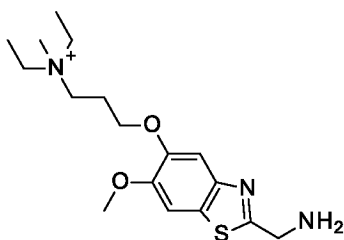
Раствор трет-бутил-N-[(5-гидрокси-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (100 мг, 0,32 ммоль), 3-диэтиламино-1-пропанола (50 мг, 0,38 ммоль) и трифенилфосфина (100 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали диэтилазодикарбоксилатом (67 мг, 0,38 ммоль). Через 2 ч добавляли 3-диэтиламино-1-пропанол (25 мг, 0,19 ммоль), трифенилфосфин (50 мг, 0,19 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (34 мг, 0,19 ммоль). Через 0,5 ч смесь разбавляли толуолом и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 2–12% 2М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали масло бледно-желтого цвета (118 мг, 86%). M/z 424,4 ($M+H$)⁺.

b. Йодид (3-{[2-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диэтилметилазания



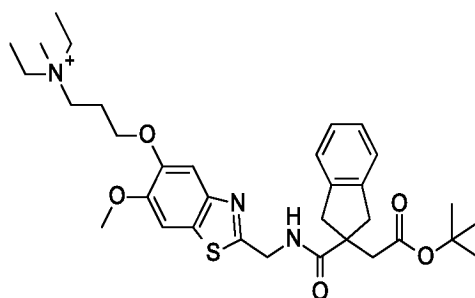
Раствор трет-бутил-N-({5-[3-(диэтиламино)пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамата (118 мг, 0,28 ммоль) в АСН (3 мл) обрабатывали йодистым метилом (200 мг, 0,9 ммоль). Через 16 ч смесь упаривали досуха, и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 3–20% 2М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали бесцветное масло (95 мг, 61%). M/z 438,5 (M)⁺.

c. Хлорид (3-{[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диэтилметилазания, гидрохлорид



Раствор йодида (3-{[2-({(трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диэтилметиламмония (95 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (1 мл) обрабатывали 4М соляной кислотой в 1,4-диоксане (3 мл, 12 ммоль). Через 1,5 ч добавляли толуол, смесь упаривали, и получали масло (100 мг). M/z 338,4 (M)⁺.

d. Хлорид 3-[[2-[[[2-(2-трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]пропил]диэтилметиламмония



Раствор гидрохлорида хлорида (3-{[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диэтилметиламмония (100 мг), 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (51 мг, 0,18 ммоль) и DIPEA (65 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) обрабатывали HATU (95 мг, 0,18 ммоль). Через 20 минут смесь хроматографировали на силикагеле с обращенной фазой C18, элюируя 20–50% 0,01М соляной кислотой в ACN. Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали, и получали твердое вещество светло-коричневого цвета (94 мг, 89% на двух стадиях). M/z 596,4 (M)⁺.

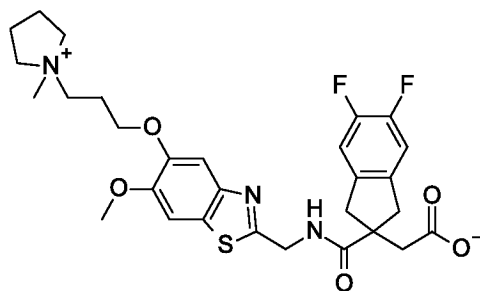
e. 2-[2-[[5-[3-[Диэтил(метил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

Раствор хлорида 3-[[2-[[[2-(2-трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси]пропил]диэтилметиламмония (94 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали TFA (1,5 мл). Через 2 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле с обращенной фазой C18, элюируя смесью 10–30% 2М аммиака/метаноле в ACN. Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (37 мг, 46%). M/z 540,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 11,50 (1H, уш. с), 7,65 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,62 (2H, д),

4,15 (2H, т), 3,85 (3H, с), 3,50-3,20 (6H, м), 3,00 (3H, с), 2,90 (2H, д), 2,40 (2H, м), 2,20 (2H, м), 1,25 (6H, т).

Пример 19

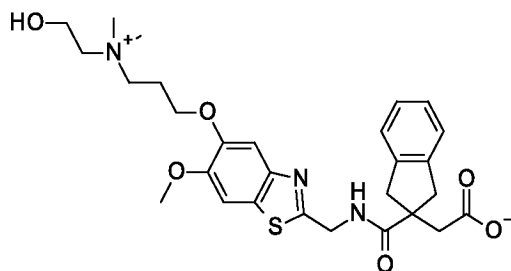
2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-иум-1-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



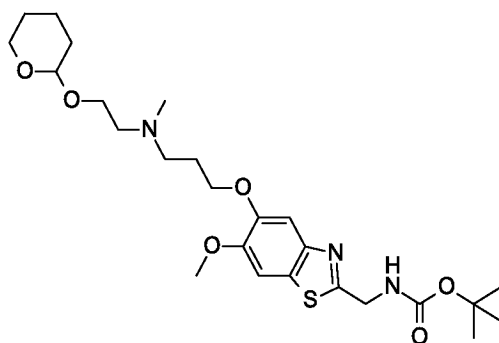
Данное соединение получали аналогично Примеру 18, но с той разницей, что вместо 3-диэтиламино-1-пропанола использовали 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол, а вместо 2-[(трет-бутоксикарбонил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты – 2-[(трет-бутоксикарбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (45 мг). M/z 574,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 7,68 (1H, с), 7,55 (1H, с), 7,22 (2H, т), 4,65 (2H, д), 4,15 (2H, т), 3,85 (3H, с), 3,50 (6H, м), 3,40 (2H, д), 3,05 (3H, с), 2,90 (2H, д), 2,30 (2H, м), 2,10 (4H, м).

Пример 20

2-[2-[[5-[3-[2-Гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

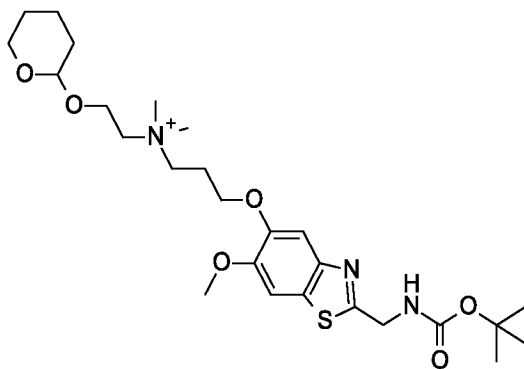


а. трет-Бутил-N-{{[6-метокси-5-(3-{метил[2-(оксан-2-илокси)этил]амино}пропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамат



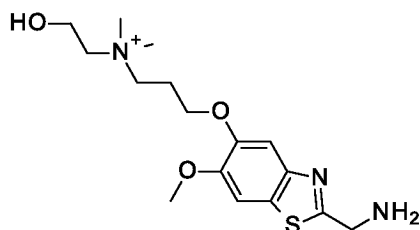
Данное соединение получали по той же методике, что описана в Примере (18a), но с той разницей, что вместо 3-диэтиламино-1-пропанола использовали 3-(метил(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)амино)пропан-1-ол, в результате получали бесцветное масло (212 мг, 54%). M/z 510,4 ($M+H$)⁺.

б. Йодид (3-{[2-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диметил[2-(оксан-2-илокси)этил]азания



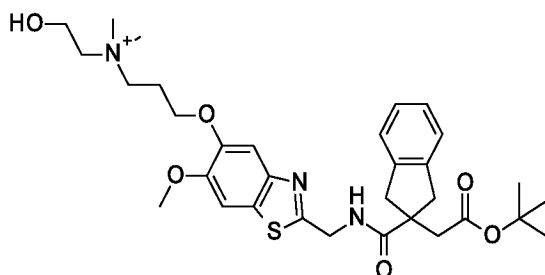
Данное соединение получали из трет-бутил-N-{{[6-метокси-5-(3-{метил[2-(оксан-2-илокси)этил]амино}пропокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамата по той же методике, что описана в Примере (18b), в результате получали прозрачное масло (201 мг, 74%). M/z 524,4 (M)⁺.

с. Гидрохлорид хлорида (3-{[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)(2-гидроксиэтил)диметилазания



Данное соединение получали из йодида (3-{[2-({(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)диметил[2-(оксан-2-илокси)этил]азания по методике Примера (18с), но с той разницей, что время реакции увеличивали с 1,5 ч до 2 ч, в результате получали масло с количественным выходом. M/z 340,3 (M)⁺.

d. Хлорид 3-{[2-[[[2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбонил]амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил-(2-гидроксиэтил)диметиламмония



Данное соединение получали из гидрохлорида хлорида (3-{[2-(аминометил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил)(2-гидроксиэтил)диметилазания по методике Примера (18d), в результате получали твердое вещество белого цвета (68 мг, 69%). M/z 598,4 (M)⁺

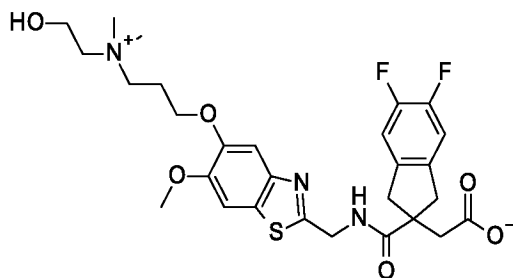
e. 2-[2-[[5-[3-[2-Гидроксиэтил(диметил)аммоний]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

Данное соединение получали из хлорида 3-{[2-[[[2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбонил]амино]метил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-ил]окси}пропил-(2-гидроксиэтил)диметиламмония по методике Примера (18е), в результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (40 мг, 68%). M/z 542,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,10 (1H, ушир. с), 7,65 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,15 (2H, м), 7,05 (2H, м), 5,50 (1H, ушир. с),

4,60 (2H, д), 4,15 (2H, т), 3,90 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,55 (2H, м), 3,46 (2H, м), 3,35 (2H, д), 3,15 (6H, с), 2,87 (2H, д), 2,40 (2H, м), 2,30 (2H, м).

Пример 21

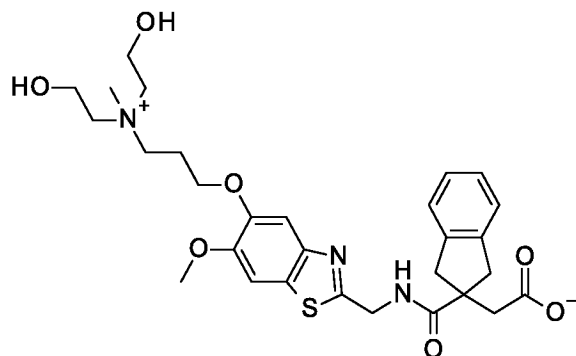
2-[5,6-Дифтор-2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали аналогично Примеру 20, за исключением того, что вместо 2-[(трет-бутокси)карбонил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты использовали 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 (35 мг). M/z 578,3 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,00 (1H, уш. с), 7,65 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,20 (2H, т), 5,50 (1H, уш. с), 4,60 (2H, д), 4,15 (2H, т), 3,90 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,55 (2H, м), 3,45 (2H, м), 3,35 (2H, д), 3,15 (6H, с), 2,90 (2H, д), 2,40 (2H, м), 2,30 (2H, м).

Пример 22

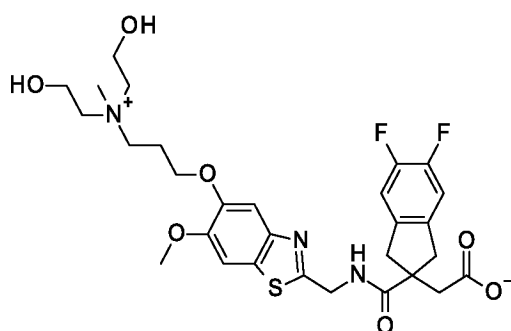
2-[2-[[5-[3-[бис(2-Гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали аналогично Примеру 20, за исключением того, что вместо 3-(метил(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)амино)пропан-1-ола использовали 3-(бис(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)амино)пропан-1-ол. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (31 мг). M/z 572,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,00 (1H, ушир. с), 7,65 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 5,50 (2H, ушир. с), 4,60 (2H, д), 4,20 (2H, т), 3,95 (4H, м), 3,85 (3H, с), 3,60 (2H, м), 3,50 (4H, м), 3,40 (2H, д), 3,15 (3H, с), 2,90 (2H, д), 2,20 (2H, м).

Пример 23

2-[2-[[5-[3-[бис(2-Гидроксиэтил)-метиламмоний]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетат

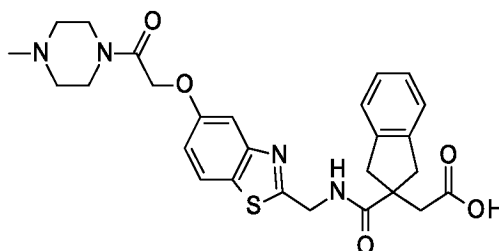


Данное соединение получали аналогично Примеру 22, за исключением того, что вместо 2-[(трет-бутоксикарбонил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты использовали 2-[(трет-бутоксикарбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого

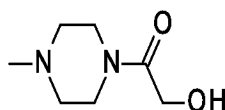
вещества белого цвета (10 мг). M/z 608,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,00 (1H, ушир. с), 7,65 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,20 (2H, т), 5,40 (2H, ушир. с), 4,60 (2H, д), 4,10 (2H, т), 3,95 (4H, м), 3,85 (3H, с), 3,60 (2H, м), 3,50 (4H, м), 3,40 (2H, д), 3,15 (3H, с), 2,90 (2H, д), 2,20 (2H, м).

Пример 24

2-[2-[[5-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

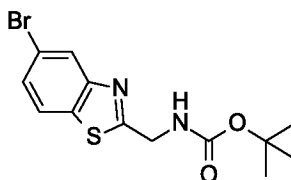


а. 2-Гидрокси-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он



В перемешиваемый раствор 1-метилпиперазина (500 мг, 4,99 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли этил-2-гидроксиацетат (520 мг, 4,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 12 ч, и после отгонки растворителя получали густую массу бледно-желтого цвета (200 мг, неочищенный продукт). M/z 159,1 ($M+H$)⁺.

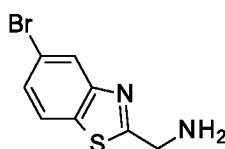
б. трет-Бутил-N-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамат



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-йоданилина (2,5 г, 8,30 ммоль) и трет-бутил-N-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбамата (2 г, 10,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) при комнатной температуре добавляли CuO (1 г, 12,6 ммоль), и реакционную смесь

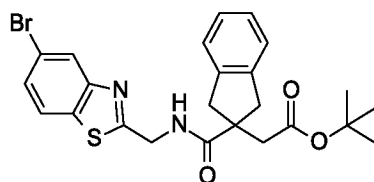
продували аргоном в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли dppf (929 мг, 1,60 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (768 мг, 0,8 ммоль) и продували аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной трубке при температуре 70°C в течение 4 ч и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат промывали водой (2x30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя 20% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (2 г, 71%). M/z 343,0 ($M+H$)⁺.

с. Гидрохлорид (5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метанамина



В раствор трет-бутил-*N*-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамата (3 г, 8,7 ммоль) в диоксане (50 мл) при температуре 0°C добавляли 4N раствор HCl в диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с *n*-пентаном (20 мл) и Et_2O (20 мл), и получали твердое вещество бледно-желтого цвета (2,2 г, 90%). M/z 243,0 (M)⁺.

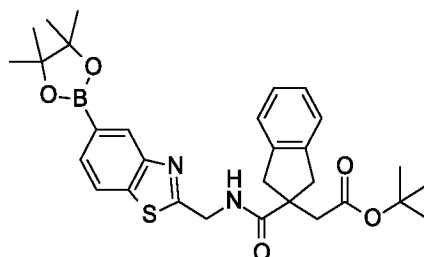
d. трет-Бутил-2-[2-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



В перемешиваемый раствор гидрохлорида (5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метанамина (800 мг, 2,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (1,5 мл, 10,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли 2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбоновую кислоту (1 г, 3,6 ммоль), $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (833 мг, 4,3 ммоль) и HOBT (684 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл).

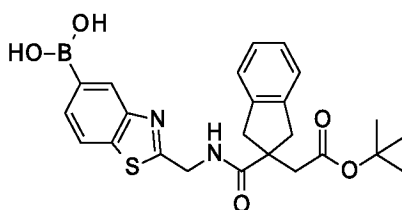
Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя 25% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (1 г, 56%). M/z 501,1 ($M+H$)⁺.

е. трет-Бутил-2-[2-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



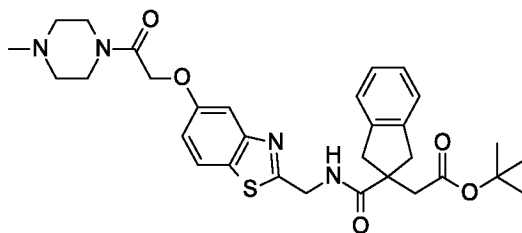
В раствор трет-бутил-2-[2-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (1,5 г, 3,0 ммоль) в диоксане (20 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (588 мг, 6,0 ммоль) и Bpin (838 мг, 3,3 ммоль), и реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (171 мг, 0,21 ммоль), и смесь продували аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной трубке при температуре 90°C в течение 4 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, слой промывали EtOAc (50 мл). Органические экстракты промывали водой (2x50 мл) и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и после удаления растворителя получали неочищенный продукт (1,6 г, неочищенный продукт) в виде пастообразного вещества коричневого цвета. Смесь бороновой кислоты M/z 467,2 ($M+H$)⁺ и сложного боронатного эфира M/z 549,2 ($M+H$)⁺.

f. [2-[[[2-(2-трет-Бутокси-2-оксоэтил)индан-2-карбонил]амино]метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]бороновая кислота



В раствор трет-бутил-2-[2-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (1,6 г, 2,9 ммоль) в ТГФ:Н₂O (4:1, 20 мл) при комнатной температуре добавляли периодат натрия (1,9 г, 8,7 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем в реакционную смесь при комнатной температуре добавляли 1N HCl (2 мл, 2,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель. Неочищенное соединение очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100–200, градиент 10% MeOH/ДХМ), и получали продукт (900 мг, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета. M/z 467,2 (M+H)⁺.

г. трет-Бутил-2-(2-(((5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетат



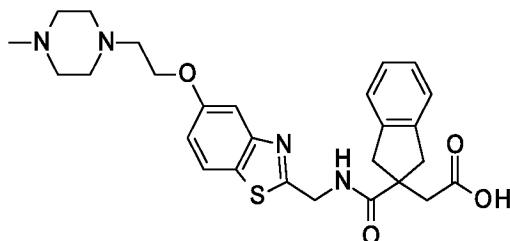
В раствор [2-[[[2-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)этил]индан-2-карбонил]амино]метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]бороновой кислоты (300 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли Cu(OAc)₂ (175 мг, 0,96 ммоль), триэтиламин (0,2 мл, 1,28 ммоль) и молекулярные сита (0,5 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 2-гидрокси-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (153 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, слой промывали дихлорметаном, фильтрат упаривали, и получали неочищенное соединение. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя 3% MeOH в ДХМ, и получали трет-бутил-2-(2-(((5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетат в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (60 мг, 16%). M/z 579,3 (M+H)⁺.

h. 2-[2-[[5-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-(2-(((5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата (50 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали TFA (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали, и остаток растирали с диэтиловым эфиром (6 мл). Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ [SYMMETRY-C8 (3000*19), 7 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в H₂O, В: MeCN], лиофилизировали, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (15 мг, 34%). M/z 523,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD), δ: 7,79 (1H, д, J = 9 Гц), 7,44 (1H, с), 7,23-7,21 (2H, м), 7,16-7,15 (2H, м), 7,13 (1H, д, J = 9 Гц), 4,94 (2H, с), 4,75 (2H, с), 3,85-3,75 (4H, ушир. с), 3,52 (2H, д, J = 16,5 Гц), 3,16-3,07 (4H, ушир. с), 3,09 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,82 (2H, с), 2,78 (3H, с).

Пример 25

2-[2-[[5-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали аналогично Примеру 24, используя на стадии d 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 509,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), δ: 12,16 (1H, ушир. с), 8,72 (1H, т, J = 6 Гц), 7,88 (1H, д, J = 9 Гц), 7,48 (1H, с), 7,22-7,21 (2H, м), 7,17-7,14 (2H, м), 7,04 (1H, д, J = 9 Гц), 4,62 (2H, д, J = 6 Гц), 4,19 (2H, ушир. с), 3,55-3,30 (4H, ушир. с), 3,22-3,10 (4H, м), 3,10-3,00 (2H, м), 2,99 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,98-2,85 (2H, м), 2,80-2,70 (2H, м), 2,74 (3H, м).

Пример 26

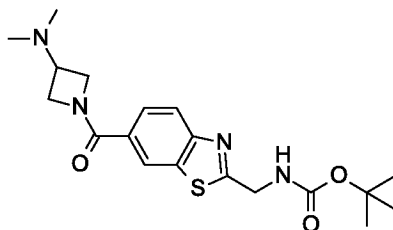
2-[2-[[6-[3-(Диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

CC(C)(C)OC(=O)NCC=C1SC=C(C(=O)OC)C=C1CC(C)(C)OC(=O)NCC=C1SC=C(C(=O)O)C=C1

В раствор метил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата (2,5 г, 7,76 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл) добавляли LiOH·H₂O (652 мг, 15,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную массу упаривали, полученный остаток разбавляли водой (10 мл), и

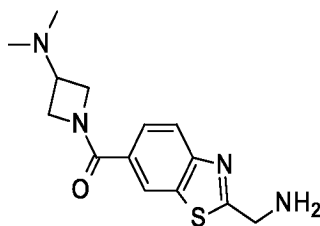
доводили величину pH до ~7 с помощью насыщенного раствора лимонной кислоты. Продукт экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2x50 мл) и упаривали, в результате получали твердое вещество желтого цвета (2 г, 83%). M/z 307,0 (M-H)⁺.

с. трет-Бутил-N-[[6-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



В раствор 2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (500 мг, 1,62 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амин (281 мг, 1,62 ммоль) и Et₃N (0,7 мл, 4,87 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли ТЗР (750 мг, 2,43 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли холодной водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (2x25 мл), органический слой упаривали, и получали твердое вещество бледно-желтого цвета (525 мг, неочищенный продукт). M/z 391,2 (M+H)⁺.

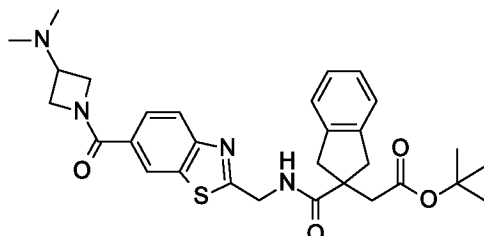
d. Гидрохлорид (2-(аминометил)бензо[d]тиазол-6-ил)(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метанона



В раствор трет-бутил-((6-(3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамата (520 мг, 1,33 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4M HCl в диоксане (4 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную массу упаривали, полученный остаток

растирали с диэтиловым эфиром (15 мл), и получали твердое вещество желтого цвета (500 мг, неочищенный продукт). M/z 291,0 ($M+H$)⁺.

е. трет-Бутил-2-[2-[[6-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



В раствор гидрохлорида (2-(аминометил)бензо[d]тиазол-6-ил)(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метанона (220 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (0,5 мл, 3,37 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту (208 мг, 0,74 ммоль) и ТЗР (660 мг, 1,03 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли холодной водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (2x30 мл), органический слой упаривали, и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя 2% MeOH в ДХМ, и получали твердое вещество коричневого цвета (120 мг, 33%). M/z 549,3 ($M+H$)⁺.

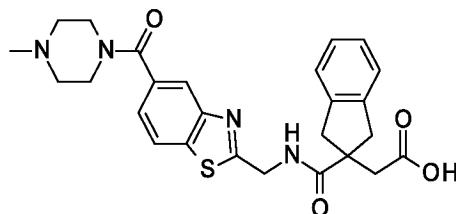
ф. 2-[2-[[6-[3-(Диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-(2-(((6-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]бензо[d]тиазол-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетата (110 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали TFA (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали, и остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл). Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ [YMC-TRIART-C18 (150*25), 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в H₂O, В: MeCN], лиофилизировали, и получали указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (53 мг, 54%). M/z 493,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), δ: 12,16 (1H, ушир. с), 8,79 (1H, т, J = 6 Гц), 8,35 (1H, д, J = 1,5 Гц), 8,00 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,75 (1H, дд, J = 8,5 Гц, J = 1,5 Гц), 7,23-7,21 (2H, м), 7,16-7,14 (2H, м), 4,69 (2H, д, J = 6 Гц), 4,62-4,58 (1H, м), 4,48-4,42 (1H,

м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,15-4,05 (1H, м), 3,46 (2H, д, J = 16,5 Гц), 3,01 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,85-2,65 (8H, ушир. с).

Пример 27

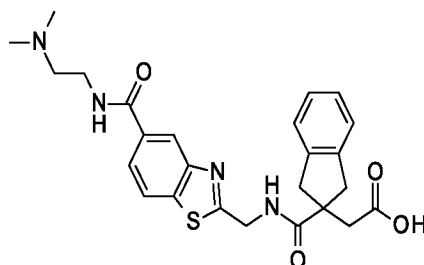
2-[2-[[5-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-3-амино-4-йодбензоата на стадии а и используя 1-метилпиперазин на стадии с. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 493,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 12,15 (1H, ушир. с), 9,80 (1H, ушир. с), 8,79 (1H, т, J = 5,5 Гц), 8,13 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,00 (1H, с), 7,46 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,23-7,21 (2H, м), 7,15-7,13 (2H, м), 4,67 (2H, д, J = 5,5 Гц), 3,47 (2H, д, J = 16 Гц), 3,18-3,01 (8H, м), 2,99 (2H, д, J = 16 Гц), 2,79 (2H, с), 2,75 (3H, с).

Пример 28

2-[2-[[5-[2-(Диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

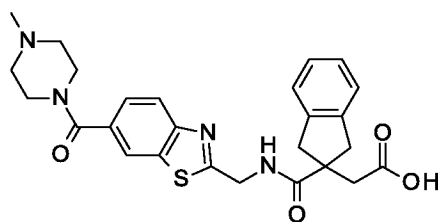


Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-3-амино-4-йодбензоата на стадии а и используя N,N'-диметилэтан-1,2-диамин на стадии с. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 481,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 11,42 (1H, ушир. с),

8,79 (1H, т, J = 5,5 Гц), 8,68 (1H, т, J = 5 Гц), 8,40 (1H, с), 8,11 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,88 (1H, дд, J = 8,5 Гц, J = 1,5 Гц), 7,23-7,21 (2H, м), 7,15-7,13 (2H, м), 4,68 (2H, д, J = 6,0 Гц), 3,51-3,48 (2H, м), 3,46 (2H, д, J = 16,5 Гц), 3,00 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,88-2,82 (2H, ушир. с), 2,75 (2H, с), 2,55-2,50 (6H, ушир. с).

Пример 29

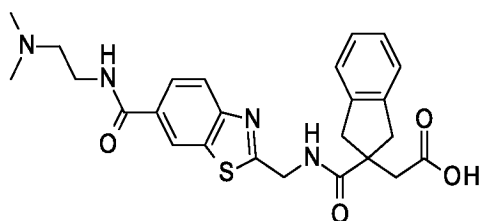
2-[2-[[6-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-4-амино-3-йодбензоата на стадии а и используя 1-метилпиперазин на стадии с. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 493,2 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР (500 МГц, MeOD), δ : 8,07 (1H, д, J = 1,0 Гц), 7,99 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,57 (1H, дд, J = 8,5 Гц, J = 1 Гц), 7,23-7,21 (2H, м), 7,16-7,15 (2H, м), 4,79 (2H, с), 3,88-3,75 (4H, м), 3,54 (2H, д, J = 16 Гц), 3,20-3,15 (4H, м), 3,10 (2H, д, J = 16 Гц), 2,83 (2H, с), 2,81 (3H, с).

Пример 30

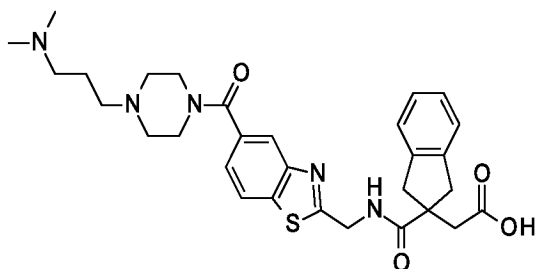
2-[2-[[6-[2-(Диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-4-амино-3-йодбензоата на стадии а и используя N',N'-диметилэтан-1,2-диамин на стадии с. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 481,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ: 12,15 (1H, ушир. с), 8,77 (2H, т, J = 5,5 Гц), 8,51 (1H, с), 8,02 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,96 (1H, дд, J = 8,5 Гц, J = 1,5 Гц), 7,23-7,21 (2H, м), 7,15-7,13 (2H, м), 4,68 (2H, д, J = 6,0 Гц), 3,63-3,60 (2H, м), 3,48 (2H, д, J = 16,5 Гц), 3,26-3,20 (2H, м), 3,00 (2H, д, J = 16,5 Гц), 2,83 (6H, с), 2,76 (2H, с).

Пример 31

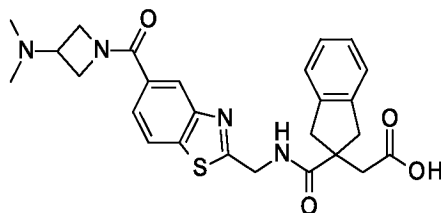
2-[2-[[5-[4-[3-(Диметиламино)пропил]пиперазин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-3-амино-4-йодбензоата на стадии а и используя N,N-диметил-3-пиперазин-1-ил-пропан-1-амин на стадии с. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 564,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ: 9,07 (1H, ушир. с), 8,10 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,89 (1H, с), 7,39 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,22-7,20 (2H, м), 7,14-7,13 (2H, м), 4,67 (2H, д, J = 5,5 Гц), 3,64-3,62 (2H, м), 3,46 (2H, д, J = 16 Гц), 3,25-3,15 (2H, ушир. с), 3,01 (2H, д, J = 16 Гц), 2,72 (2H, с), 2,48-2,25 (8H, ушир. с), 2,18 (6H, с), 1,58-1,55 (2H, м).

Пример 32

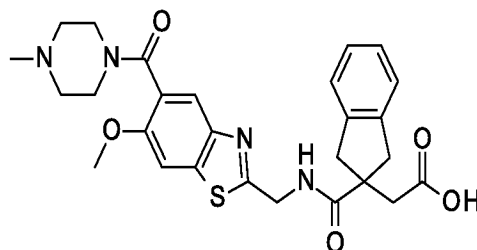
2-[2-[[5-[3-(Диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



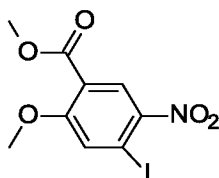
Данное соединение получали аналогично Примеру 26, исходя из метил-3-амино-4-йодбензоата на стадии а. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета. M/z 493,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 12,05 (1H, ушир. с), 8,94 (1H, ушир. с), 8,11 (1H, с), 8,10 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J = 8$ Гц, $J = 1$ Гц), 7,22-7,20 (2H, м), 7,14-7,13 (2H, м), 4,67 (2H, д, $J = 5,5$ Гц), 4,34-4,31 (1H, м), 4,13-4,06 (2H, м), 3,86-3,83 (1H, м), 3,46 (2H, д, $J = 16$ Гц), 3,10-3,05 (1H, м), 2,99 (2H, д, $J = 16$ Гц), 2,73 (2H, с), 2,08 (6H, с).

Пример 33

2-[2-[[6-Метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



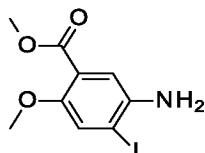
а. Метил-4-йод-2-метокси-5-нитробензоат



Раствор коммерчески доступного метил-4-йод-2-метоксибензоата (1,05 г, 3,6 ммоль) в концентрированной серной кислоте (1,6 мл) обрабатывали при температуре 0°C смесью концентрированной азотной кислоты/концентрированной серной кислоты (0,6 мл/1 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной

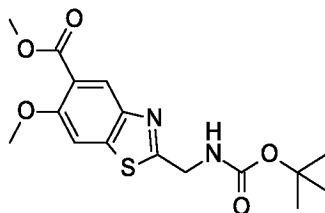
температуре в течение 5 ч, затем выливали в смесь воды со льдом и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фракцию сушили (MgSO_4) и упаривали с получением твердого вещества желтого цвета (1,03 г, 85%), которое использовали без очистки. M/z 338,4 ($M+H$)⁺.

b. Метил-5-амино-4-йод-2-метоксибензоат



Смесь метил-4-йод-2-метокси-5-нитробензоата (600 мг, 1,8 ммоль), железного порошка (840 мг, 15 ммоль) и метанола (9 мл) обрабатывали водным раствором соляной кислоты (0,2M; 9 мл, 1,8 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали через целит и упаривали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением твердого вещества желтого цвета. Полученное вещество растирали с метанолом и фильтровали, в результате получали непрореагировавший исходный материал (183 мг). Фильтрат упаривали, остаток очищали при помощи хроматографии на картридже SCX, элюируя 2M раствором аммиака в метаноле, и получали масло желтого цвета (132 мг, 24%). M/z 308,0 ($M+H$)⁺.

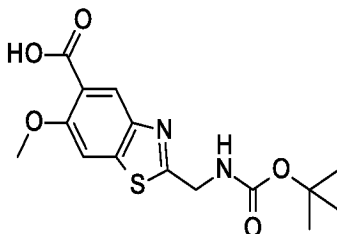
c. Метил-2-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат



Раствор метил-5-амино-4-йод-2-метоксибензоата (132 мг, 0,43 ммоль) в ACN (3 мл) обрабатывали трет-бутил-(2-амино-2-тиоксоэтил)карбаматом (100 мг, 0,52 ммоль), оксидом кальция (50 мг, 0,52 ммоль),

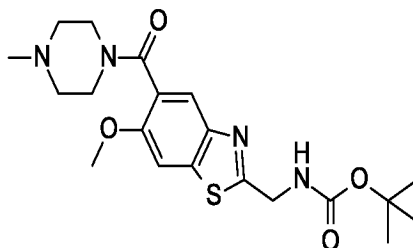
трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (38 мг, 0,41 ммоль) и dppf (90 мг, 0,16 ммоль), затем обезгаживали и продували аргоном. Смесь нагревали при температуре 65°C в герметичном сосуде в течение 5 ч, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали сначала 10% водным раствором лимонной кислоты, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили (MgSO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–100% этилацетата в гексане, в результате получали масло (97 мг, 64%). M/z 353,3 ($M+H$)⁺.

d. 2-({[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-карбоновая кислота



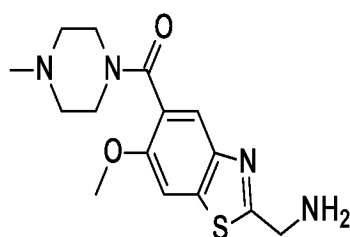
Раствор метил-2-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (96 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали водным раствором гидроксида лития (1М; 0,5 мл, 0,5 ммоль). Через 16 ч уменьшали объем смеси упариванием и подкисляли до pH 4 водным раствором соляной кислоты (1М), затем экстрагировали ДХМ. Экстракт в ДХМ промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), упаривали и получали пену коричневого цвета (55 мг, 60%). M/z 283,3 ($M - t\text{-Bu}$)⁺.

e. трет-Бутил-N-{[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамат



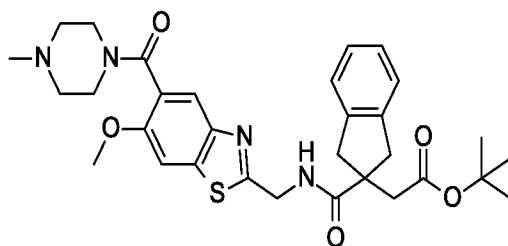
Раствор 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты (55 мг, 0,16 ммоль), 1-метилпиперазина (20 мг, 0,2 ммоль), DIPEA (63 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали HATU (74 мг, 0,2 ммоль). Через 4 ч смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), упаривали и получали пену коричневого цвета (135 мг). Пену хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–10% метанола в ДХМ, в результате получали масло (41 мг, 60%). M/z 421,2 ($M+H$)⁺.

f. [6-Метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метанамин



Раствор трет-бутил-N-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамата (41 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали TFA (0,5 мл). Через 3 ч смесь упаривали, и остаток очищали при помощи хроматографии на картридже SCX, элюируя 2M раствором аммиака в метаноле, в результате получали масло желтого цвета (21 мг, 66%). M/z 321,2 ($M+H$)⁺.

g. трет-Бутил-2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Раствор [6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метанамина (21 мг, 0,07 ммоль), 2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (22 мг, 0,08 ммоль), DIPEA (26 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали HATU (26 мг, 0,07 ммоль). Через 16 ч смесь разбавляли ДХМ и

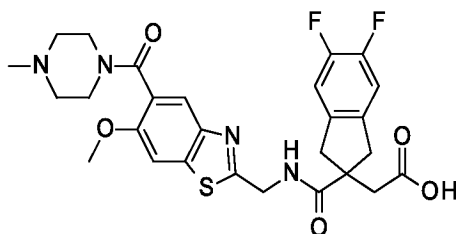
промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), упаривали и получали масло желтого цвета. Масло хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–10% раствором метанола в ДХМ, в результате получали масло (32 мг, 84%). M/z 579,4 ($M+H$)⁺.

h. 2-[2-[[6-Метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (32 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали TFA (0,25 мл). Через 2 ч смесь упаривали. Остаток очищали при помощи MDAP, фракции, содержащие продукт, лиофилизировали, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 69%). M/z 523,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО), δ : 12,20 (1H, ушир. с), 8,80 (1H, ушир. с), 7,95 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,22 (1H, м), 7,15 (2H, м), 5,40 (2H, ушир. с), 4,60 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,50 (2H, д), 3,45-3,20 (8H, м), 3,15 (3H, с), 2,90 (2H, д).

Пример 34

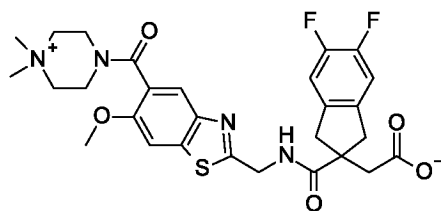
2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



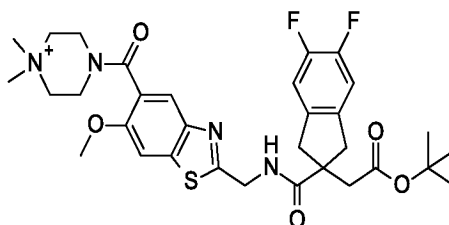
Данное соединение получали аналогично Примеру 33, за исключением того, что вместо 2-[(трет-бутоксикарбонил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты использовали 2-[(трет-бутоксикарбонил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета (35 мг). M/z 573,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО), δ : 12,50 (1H, ушир. с), 8,80 (1H, ушир. с), 7,75 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,25 (2H, т), 4,60 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,45 (2H, д), 3,15 (3H, с), 3,00 (2H, д).

Пример 35

2-[2-[[5-(4,4-Диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетат



а. Йодид трет-бутил-2-[2-[[5-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата



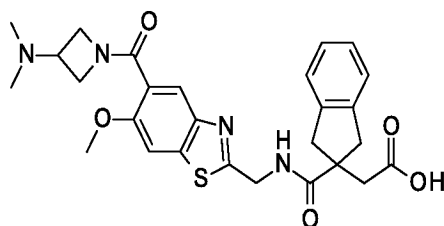
Раствор трет-бутил-5,6-дифтор-2-({[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил}карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения Примера 34 (140 мг, 0,23 ммоль), в ТГФ (5 мл) обрабатывали йодистым метилом (365 мг, 2,6 ммоль). Через 2 ч смесь упаривали, и получали твердое вещество белого цвета (170 мг, 98%). M/z 629,3 (M)⁺.

б. 2-[2-[[5-(4,4-Диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетат

Раствор йодида трет-бутил-2-[2-[[5-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата (170 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали TFA (0,5 мл). Через 2 ч смесь упаривали. Остаток очищали при помощи MDAP, фракции, содержащие продукт, лиофилизировали, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 69%). M/z 574,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,80 (1H, ушир. с), 7,80 (2H, м), 7,25 (2H, т), 4,60 (2H, м), 4,10 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,80 (1H, м), 3,60-3,30 (12H, м), 3,20 (2H, д), 3,00 (2H, д).

Пример 36

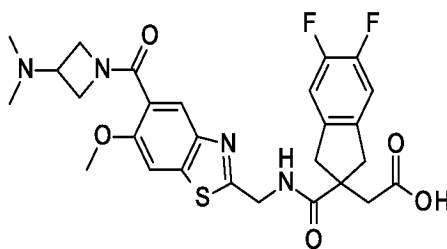
2-[2-[[5-[3-(Диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали, используя методики, описанные в Примере 33, но с той разницей, что вместо 1-метилпиперазина использовали 3-диметиламиноазетидин, в результате получали указанные в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (62 мг). M/z 523,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,30 (1H, ушир. с), 8,80 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,72 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,20 (1H, м), 7,10 (1H, м), 5,40 (2H, ушир. с), 4,62 (2H, м), 3,90 (3H, с), 4,20-3,80 (5H, м), 3,50 (2H, д), 3,30 (6H, с), 2,90 (2H, д).

Пример 37

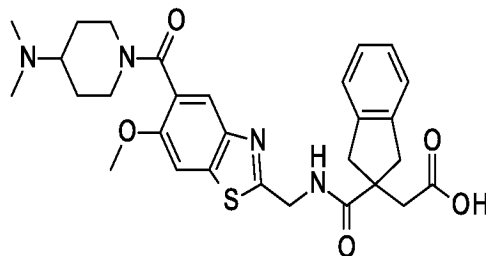
2-[2-[[5-[3-(Диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали, используя методики, описанные в Примере 36, но с той разницей, что вместо 2-[(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты использовали 2-[(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту, в результате получали указанные в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (48 мг). M/z 559,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 12,30 (1H, ушир. с), 8,85 (1H, ушир. с), 7,78 (1H, с), 7,72 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,25 (2H, т), 4,60 (2H, д), 3,85 (3H, с), 4,10-3,70 (5H, м), 3,50 (4H, м), 3,30 (6H, с), 2,95 (2H, д).

Пример 38

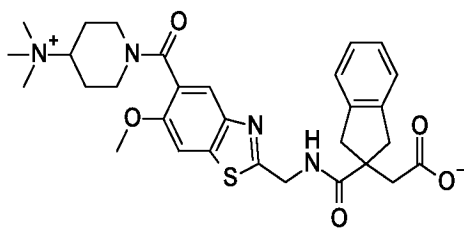
2-[2-[[5-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали, используя методики, описанные в Примере 34, но с той разницей, что вместо 1-метилпиперазина использовали 3-диметиламиноазетидин, в результате получали указанные в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (75 мг). M/z 551,7 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 7,80 (2H, м), 7,25 (2H, м), 7,15 (2H, м), 4,65 (2H, м), 4,50 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,50 (2H, д), 3,00-2,60 (5H, м), 2,40 (1H, м), 2,20 (6H, с), 1,80 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,50 (2H, м).

Пример 39

2-[2-[[6-Метокси-5-[4-(триметиламмоний)пиперидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат

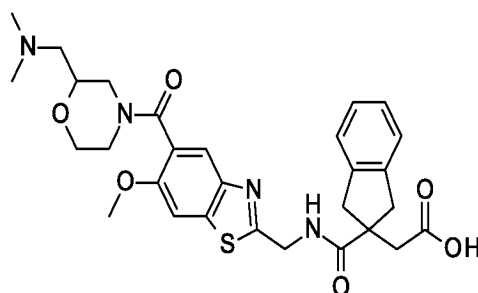


Данное соединение получали из трет-бутил-2-[[{5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения Примера 38, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (83 мг).

M/z 565,7 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 7,80 (2H, с), 7,20 (4H, м), 7,10 (2H, м), 4,70 (2H, м), 3,85 (3H, м), 3,60 (2H, м), 3,45 (2H, д), 3,05 (9H, с), 2,90 (3H, м), 2,20 (2H, м), 2,00 (2H, м), 1,50 (2H, м).

Пример 40

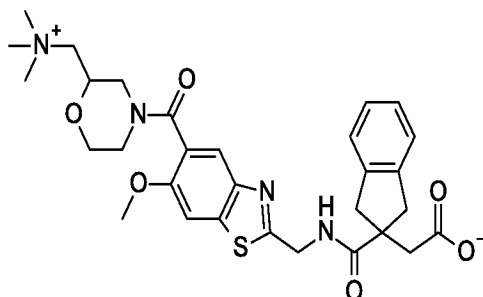
2-[2-[[5-[2-[(Диметиламино)метил]морфолин-4-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали, используя методики, описанные в Примере 33, но с той разницей, что вместо 1-метилпиперазина использовали диметил[(морфолин-2-ил)метил]амин, в результате получали указанные в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (70 мг). M/z 567,7 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 7,80 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,65 (2H, м), 4,20-4,00 (2H, м), 3,95 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,80-3,50 (3H, м), 3,45 (2H, д), 3,10 (6H, м), 3,05 (2H, д), 2,90 (2H, м).

Пример 41

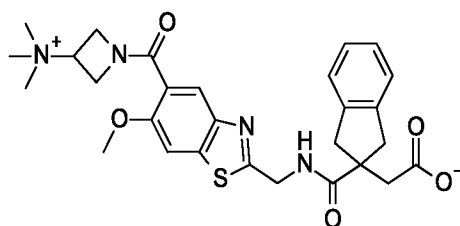
2-[2-[[6-Метокси-5-[2-[(триметиламмоний)метил]морфолин-4-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-2-[[{5-{2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-карбонил}-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]карбамоил}-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения Примера 40, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (77 мг). M/z 581,6 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,30 (1H, ушир. с), 7,80 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,65 (2H, м), 4,20-4,00 (2H, м), 3,95 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,80-3,50 (3H, м), 3,45 (2H, д), 3,15 (9H, с), 3,05 (2H, д), 2,80 (2H, м).

Пример 42

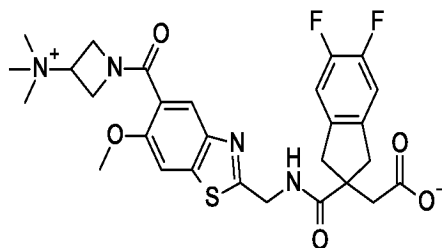
2-[2-[[6-Метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-2-[[{5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамоил}-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения Примера 36, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (68 мг). M/z 537,6 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,40 (1H, ушир. с), 7,80 (2H, м), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,65 (2H, д), 4,40 (2H, м), 4,30 (2H, м), 4,15 (1H, м), 3,90 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,55 (2H, м), 3,35 (2H, д), 3,15 (9H, с), 2,90 (2H, д).

Пример 43

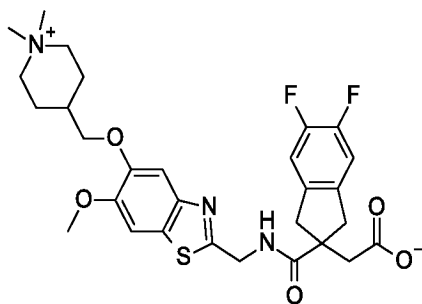
2-[5,6-Дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали из трет-бутил-2-[(5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамоил]-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения Примера 37, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (75 мг). M/z 573,6 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,30 (1H, ушир. с), 7,80 (2H, м), 7,20 (2H, т), 4,65 (2H, д), 4,40 (2H, м), 4,30 (2H, м), 4,15 (1H, м), 3,90 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,55 (2H, м), 3,35 (2H, д), 3,15 (9H, с), 2,90 (2H, д).

Пример 44

2-[2-[[5-[(1,1-Диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетат

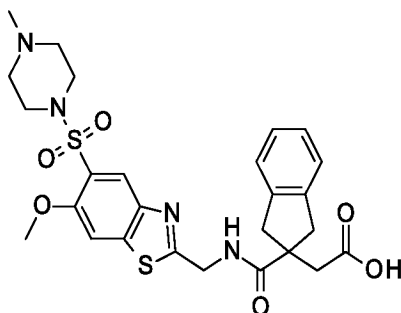


Данное соединение получали из трет-бутил-5,6-дифтор-2-[(6-метокси-5-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения в синтезе Примера 10, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (56 мг). M/z 574,4 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 13,10 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,20 (2H, т), 4,65 (2H, д), 4,05 (2H, м),

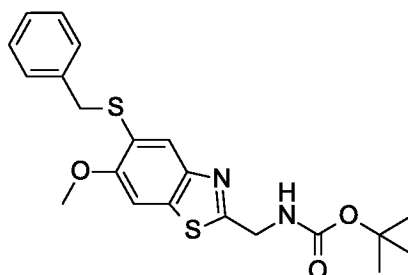
3,85 (3H, c), 3,50 (2H, м), 3,45 (2H, д), 3,40 (2H, м), 3,10 (3H, c), 3,05 (3H, c), 2,90 (2H, д), 2,30 (2H, c), 2,05 (1H, м), 1,90 (2H, м), 1,80 (2H, м).

Пример 45

2-[2-[[6-Метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

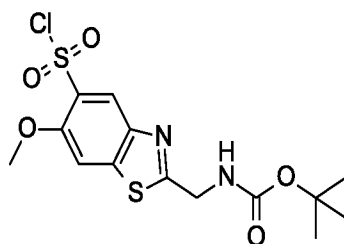


а. Трет-бутил-N-[[5-(бензилсульфанил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамат



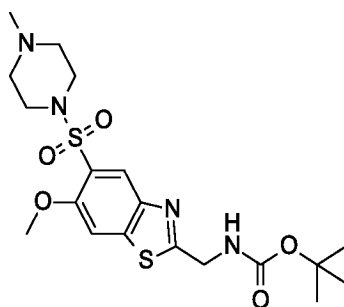
Смесь трет-бутил-N-[[5-бром-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (200 мг, 0,54 ммоль), бензилмеркаптана (100 мг, 0,8 ммоль), ксантофоса (англ. Xantphos) (31 мг, 0,05 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (25 мг, 0,027 ммоль) и DIPEA (277 мг, 2,1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при температуре 115°C в герметизированной трубке в течение 1,25 ч, затем упаривали. Остаток обрабатывали толуолом и повторно упаривали. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле, элюируя 5–25% этилацетата в толуоле, и получали твердое вещество бледно-желтого цвета (220 мг, 99%). M/z 317,8 (M+H)⁺ при потере группы BOC.

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



Раствор трет-бутил-N-[[5-(бензилсульфанил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (220 мг, 0,54 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) и воде (0,4 мл) обрабатывали N-хлорсукцинимидом (215 мг, 1,6 ммоль). Через 0,5 ч смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток растворяли в толуоле и повторно упаривали в получении масла желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии (210 мг, 100%). M/z 373,8 ($M-H$)⁻ при потере протона из соответствующей сульфокислоты.

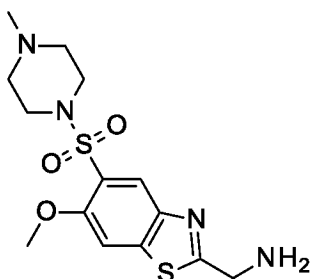
с. трет-Бутил-N-([6-метокси-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил)карбамат



Раствор трет-бутил-N-[[5-(хлорсульфонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамата (210 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали при температуре 0°C триэтиламино (81 мг, 0,8 ммоль), затем 1-метилпиперазином (64 мг, 0,64 ммоль). Через 0,5 ч смесь разбавляли ДХМ и промывали разбавленным водным раствором бикарбоната натрия, водой, затем сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 2–8% 2М

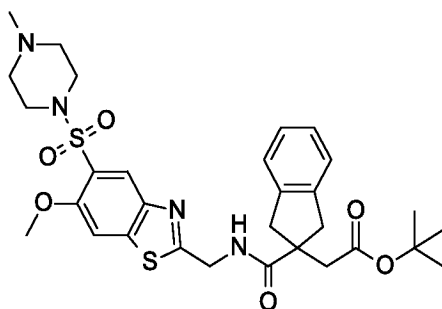
аммиака/метаноле в ДХМ, и получали бесцветное масло (195 мг, 79%). M/z 457,6 ($M+H$)⁺.

d. {6-Метокси-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил}метанамин



Раствор трет-бутил-N-({6-метокси-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил}метил)карбамата (195 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали TFA (1 мл). Через 1 ч добавляли толуол, и смесь упаривали. Еще раз добавляли толуол, и смесь снова упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 2–12% 2М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали бесцветное масло (133 мг, 87%). M/z 357,4 ($M+H$)⁺.

e. трет-Бутил-2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Раствор {6-метокси-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил}метанамина (133 мг, 0,37 ммоль), 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (103 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (145 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (2 мл) обрабатывали HATU (213 мг, 0,56 ммоль). Через 0,33 ч смесь распределяли между этилацетатом и разбавленным водным раствором бикарбоната натрия, затем промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и упаривали.

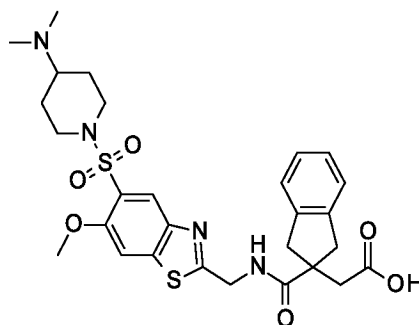
Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 2–10% 2М аммиака/метаноле в ДХМ, и получали пену светло-коричневого цвета (233 мг, 95%). M/z 615,4 ($M+H$)⁺

f. 2-[2-[[6-Метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (92 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали TFA (1,5 мл). Через 3 ч смесь разбавляли толуолом и упаривали. Добавляли толуол, и смесь снова упаривали. Остаток очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (картридж C18) элюируя 5–20% ACN в смеси 2М аммиака/метаноле, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (66 мг, 79%). M/z 559,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 8,20 (1H, с), 7,95 (1H, с), 7,22 (1H, м), 7,15 (1H, м), 4,65 (2H, м), 3,95 (3H, с), 3,50 (2H, д), 3,15 (4H, м), 2,90 (2H, д), 2,30 (4H, м), 2,20 (3H, с).

Пример 46

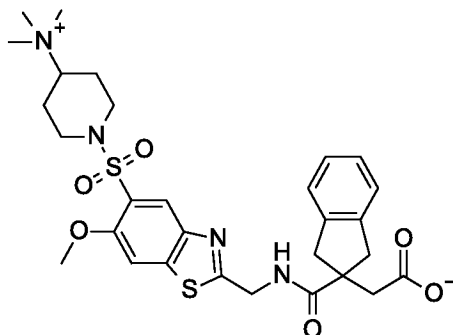
2-[2-[[5-[[4-(Диметиламино)-1-пиперидил]сульфонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали по методике, описанной в Примере 45, но с той разницей, что вместо 1-метилпиперазина использовали N,N-диметилпиперидин-4-амин, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (69 мг). M/z 587,2 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 9,00 (1H, ушир. с), 8,20 (1H, с), 7,90 (1H, с), 7,20 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,65 (2H, д), 3,90 (3H, с), 3,70 (2H, м), 3,40 (2H, д), 2,90 (2H, д), 2,60 (1H, т), 2,30 (2H, м), 2,20 (6H, с), 1,80 (2H, м), 1,40 (2H, м).

Пример 47

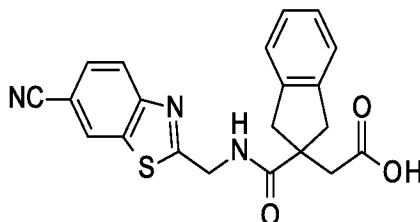
2-[2-[[6-Метокси-5-[[4-(триметиламмоний)-1-пиперидил]сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



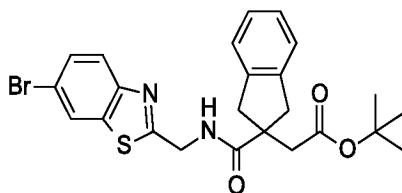
Данное соединение получали из трет-бутил-2-[[5-[[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]сульфонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]карбамоил}-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата, конечного промежуточного соединения в синтезе Примера 46, при помощи кватернизации и последующего снятия защиты с помощью TFA, как описано в Примере 35, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета (91 мг). M/z 601,3 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО), δ: 8,20 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,15 (2H, м), 7,10 (2H, м), 4,65 (2H, д), 3,95 (3H, с), 3,90 (2H, м), 3,40 (2H, д), 3,00 (9H, с), 2,90 (2H, д), 2,60 (1H, м), 2,30 (1H, м), 2,10 (2H, м), 1,60 (2H, м).

Пример 48

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

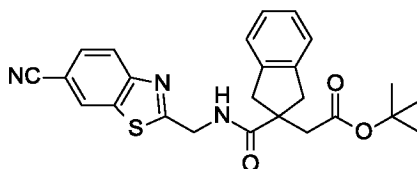


а. трет-Бутил-2-[2-[(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетат



Данное соединение получали по методике, описанной в Примере 24, начиная со стадии b до стадии d, исходя из 4-бром-2-йоданилина, в результате получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. M/z 501,1 ($M+H$)⁺.

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



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[2-[(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (300 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (140 мг, 1,19 ммоль) и продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (55 мг, 0,05 ммоль) и ксантфос (70 мг, 0,11 ммоль), и продували аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь нагревали в герметизированной трубке при температуре 90°C в течение 4 ч и затем фильтровали через слой целита, слой промывали EtOAc (50 мл), фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20–30% EtOAc в петролейном эфире, и получали твердое вещество грязно-белого цвета (180 мг, 68%). M/z 448,2 ($M+H$)⁺.

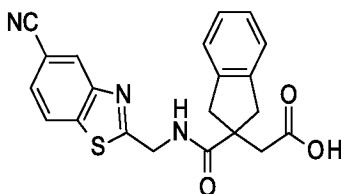
c. 2-[2-[(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота

Раствор трет-бутил-2-[2-[(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата (160 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали TFA (2,5 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали, 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_2O , В: MeCN], и получали

указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества белого цвета (26 мг, 19%). M/z 392,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9,31 (1H, ушир. с), 8,65 (1H, с), 8,09 (1H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J = 8,5$ Гц, $J = 1,5$ Гц), 7,22-7,20 (2H, м), 7,14-7,13 (2H, м), 4,71 (2H, д, $J = 5,5$ Гц), 3,45 (2H, д, $J = 16,5$ Гц), 2,99 (2H, д, $J = 16,5$ Гц), 2,70 (2H, с).

Пример 49

2-[2-[(5-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали из трет-бутил-2-[2-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата, используя условия, описанные в Примере 48, в результате получали соединение в виде твердого вещества белого цвета. M/z 392,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 10,7 (1H, ушир. с), 8,46 (1H, с), 8,28 (1H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,79 (1H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,19-7,18 (2H, м), 7,13-7,11 (2H, м), 4,70 (2H, д, $J = 5$ Гц), 3,42 (2H, д, $J = 16$ Гц), 2,95 (2H, д, $J = 16$ Гц), 2,57 (2H, с).

Пример 50

Измерения ингибирующей активности в отношении LasB

Значимость эластазы LasB для инфекции, вызываемой бактерией PA, была продемонстрирована с помощью экспериментов 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). Это 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 котором 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 CFU через семь дней после инфицирования. На этой 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 менее 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 эластана. В первом анализе использовали популяционный флуоресцентный синтетический пептид и очищенный фермент LasB. Для измерения кинетики гидролиза LasB определяли IC₅₀ и K_i 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 этом 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) из 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 mM Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 mM CaCl₂, 0,01% Triton X100 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 IC₅₀ 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 из IC₅₀ имеет вид:

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

где [S] = 250 мкМ, а K_m = 214 мкМ.

Анализ эластана для определения % ингибирования

При анализе эластана 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 приведет к разрушению эластана 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.

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. Полученные супернатанты диализовали (фильтруемые молекулы менее 20 кДа) в раствор, содержащий 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 mM CaCl₂, 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 mM Tris-HCl, pH

7,4, буфер с добавлением 1 мМ CaCl₂) с добавлением Triton X100 (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 CaCl₂). Затем смешанную реакционную массу инкубировали в течение ночи при температуре 37°C во встряхивателе-инкубаторе. Супернатант реакции отделяли центрифугированием, и измеряли высвобождение конго красного по его поглощению на длине волны 495 нм (OD_{495нм}).

Процент ингибирования определяли с помощью следующего уравнения:

((величина OD_{495нм} положительного контроля – величина OD_{495нм} отрицательного контроля) – (величина OD_{495нм} обработанного супернатанта – величина OD_{495нм} отрицательного контроля)) / (величина OD_{495нм} положительного контроля – величина OD_{495нм} отрицательного контроля) x 100.

Результаты обоих анализов представлены ниже в таблице и разделены на категории А, В и С. Значения K_i классифицированы как А (K_i = от 0,00 до 0,05 мкМ), В (K_i = от 0,05 до 0,2 мкМ) и С (K_i = от 0,2 до 10,00 мкМ). Аналогичным образом при анализе гидролиза эластазы значения классифицированы как А (ингибирование >80%), В (ингибирование от 60 до 80%) и С (ингибирование от 10 до 60%), все показатели определены при концентрации ингибитора 25 мкМ (н/о – не определено).

Пример	K _i (мкМ)	Ингибирование гидролиза эластина % @ концентрация ингибитора 25 мкМ
1	С	С
2	С	н/о
3	В	В
4	С	н/о
5	С	н/о
6	В	В
7	С	н/о
8	В	В
9	А	А
10	А	А

11	A	A
12	B	B
13	B	B
14	B	B
15	B	B
16	A	B
17	B	B
18	A	B
19	A	A
20	A	B
21	A	A
22	A	B
23	A	A
24	C	B
25	C	B
26	C	н/о
27	B	B
28	C	н/о
29	C	н/о
30	C	н/о
31	C	н/о
32	B	B
33	A	B
34	A	A
35	B	B
36	A	A
37	A	A
38	B	B
39	C	н/о
40	B	B
41	B	B
42	C	B
43	B	B
44	A	A
45	B	B

46	B	B
47	B	B
48	B	B
49	B	B

Пример 51

Ингибирование опосредованной LasB активации IL-1 β

Активность соединений по изобретению в отношении ингибирования опосредованного LasB гидролиза pro-IL-1 β до IL-1 β 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 β). Гидролиз этого пептида FRET непрерывно контролировали с использованием 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. Определяли константы ингибирования (K_i) для некоторых соединений по изобретению (по меньшей мере 2 независимых повтора) с использованием модели конкурентного ингибитора. Результаты представлены ниже в таблице.

Пример	K_i (опосредованный LasB гидролиз pro-IL-1 β до IL-1 β) / мкМ
9	0,16
11	0,22
19	0,27
20	0,34
22	0,40
23	0,50
44	0,30

Пример 52

Эффективность соединений по изобретению *in vivo*

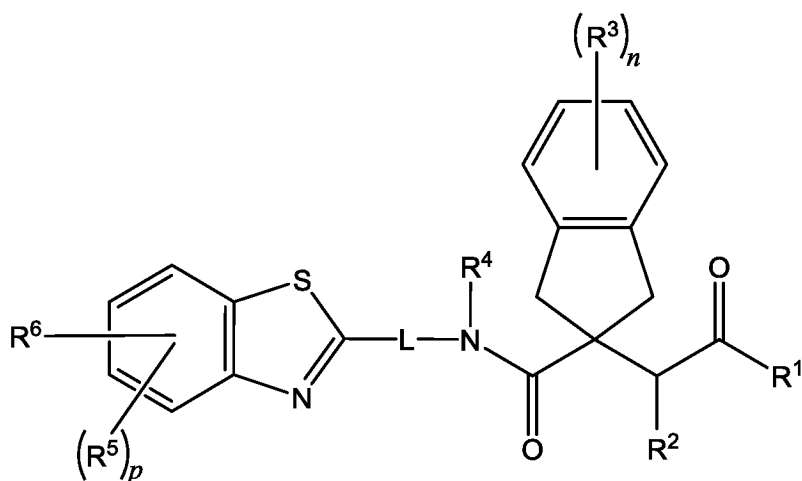
Были проведены эксперименты, позволяющие продемонстрировать эффективность соединений по изобретению при лечении мышинной модели легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Мышей интраназально инокулировали РА (PAO1) и умерщвляли через 24 часа. Степень инфицирования легких количественно оценивали по бактериальной нагрузке (определение CFU, колониеобразующих единиц) и уровням провоспалительного IL-1 β . Анализ статистических данных по обоим показателям выполняли с помощью ANOVA (англ. Analysis of Variation – анализ вариантов, дисперсионный анализ) с апостериорным критерием Даннета.

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 23 ингибировало продуцирование и активацию IL-1 β у мышей, инфицированных РА дикого типа (PAO1), на том же уровне, что и мутантный штамм с делецией *lasB* ($\Delta lasB$), неспособный продуцировать LasB. Как показано на Фиг. 3, соединение Примера 23 снижало степень инфицирования легких до уровня мутантного штамма с делецией *LasB* ($\Delta lasB$), как было определено по уровням CFU.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



[ФОРМУЛА (I)]

где:

- R¹ выбран из:
 - NHON, OH, OR^{1a} и -OCH₂OC(O)R^{1a}, где R^{1a} выбран из незамещенной C₁ - C₄ алкильной группы и фенила; и
 - в случае, когда соединение Формулы (I) содержит положительно заряженный атом азота, R¹ может быть O⁻, так что соединение образует цвиттер-ион;
- R² выбран из H и ненасыщенного C₁ - C₂ алкила;
- каждая из групп R³ независимо выбрана из галогена, -OH, -NH₂, метила и -CF₃;
- n представляет собой целое число от 0 до 4;
- R⁴ выбран из H и ненасыщенного C₁ - C₂ алкила;
- L выбран из связи и C₁ - C₃ алкиленовой группы, незамещенной или замещенной одной группой, выбранной из галогена, -OH, -OMe, -NR²⁰R²¹, -N⁺R²⁰R²¹R²² и -CF₃;
- p равно 0 или 1;

- R^5 выбран из -OMe, -OH, галогена, $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$, $-CF_3$ и R^6 ;
- каждый R^6 независимо выбран из:
 - $-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6a}R^A$, $-NR^{20}-R^{6a}R^A$, $-R^{6b}R^B$, $-O-R^{6b}R^B$ и $-NR^{20}-R^{6b}R^B$;
 - $-R^XR^R$, $-O-R^XR^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$, $-R^X-C(O)-R^R$, $-NR^{20}-R^XR^R$ и $-NR^{20}-R^X-C(O)-R^R$; и
 - $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^XR^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2-R^XR^B$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; $-SO_2-NR^{20}-R^XR^B$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X независимо выбран из R^{6a} и R^{6b} ;
- каждый R^{6a} независимо выбран из $C_1 - C_4$ алкилена, $C_2 - C_4$ алкенилена и $C_2 - C_4$ алкинилена; и каждый R^{6a} независимо является незамещенным или замещен одной группой, выбранной из -OH, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$; $-NR^{20}C(NR^{21})R^{22}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})R^{23}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$; $-C(NR^{20})R^{21}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})R^{22}$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-C(O)-R^{20}$ и метоксигруппы, незамещенной или замещенной одним, двумя или тремя галогеновыми заместителями;
- каждый R^{6b} независимо выбран из $[C_1 - C_3 \text{ алкилен}]-C(R^Z)_2R^b$, $[C_2 - C_3 \text{ алкенилен}]-C(R^Z)_2R^b$ и $[C_2 - C_3 \text{ алкинилен}]-C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$; $-N^+R^{20}R^{21}NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{30}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{30}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$; $-N^+R^{20}R^{21}NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$; $-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$; $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; и $-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$;
- R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4 - 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;
- каждый R^R независимо представляет собой 4 - 10-членную гетероарильную или гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один

атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R и каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо являются незамещенными или замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из:

i) галогена, $-CN$;

ii) оксогруппы, при условии, что указанная группа R^R является гетероциклической группой;

iii) $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-R^7-NR^{20}C(NR^{21})NR^{22}R^{23}$; $-R^7-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})NR^{23}R^{24}$; $-R^7-NR^{20}C(NR^{21})R^{22}$; $-R^7-NR^{20}C(N^+R^{21}R^{22})R^{23}$; $-R^7-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$; $-R^7-C(N^+R^{20}R^{21})NR^{22}R^{23}$; $-R^7-C(NR^{20})R^{21}$; и $-R^7-C(N^+R^{20}R^{21})R^{22}$;

- каждый R^7 независимо выбран из связи и незамещенного $C_1 - C_3$ алкилена;

- R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} каждый независимо выбраны из H и $C_1 - C_3$ алкила, незамещенного или замещенного одной группой $-OH$ или $-OMe$, или одним, двумя или тремя галогенами;

- каждый R^{30} независимо выбран из $C_2 - C_3$ алкила, незамещенного или замещенного одной группой $-OH$ или $-OMe$, или одним, двумя или тремя галогенами.

2. Соединение по п. 1 где:

- R^5 выбран из $-OMe$ и $-OH$;

или

- p равно 0.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

- R^1 выбран из OH и $NHOH$; или 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 незамещенного метила; и

- R^4 представляет собой H.

4. Соединение по любому из п.п. 1 – 3, где n представляет собой целое число от 0 до 2, а каждая группа R^3 независимо выбрана из галогена и $-OH$.

5. Соединение по любому из п.п. 1 – 4, где L представляет собой незамещенную C_1 алкиленовую группу.

6. Соединение по любому из п.п. 1 – 5, где каждый R^6 независимо выбран из: $-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6a}R^A$, $-NR^{20}-R^{6a}R^A$, $-R^{6b}R^B$, $-O-R^{6b}R^B$, $-NR^{20}-R^{6b}R^B$, $-R^XR^R$, $-O-R^XR^R$, $-O-R^X-C(O)-R^R$ и $-R^X-C(O)-R^R$,

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкиленовую группу, и каждая из групп R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу $[C_1 - C_3 \text{ алкилен}]-C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу;
- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой 5 - 6-членную гетероарильную или 4 - 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

7. Соединение по любому из п.п. 1 – 6, где каждый R^6 независимо выбран из: $-O-R^{6a}R^A$, $-O-R^{6b}R^B$, $-O-R^XR^R$ и $-O-R^X-C(O)-R^R$, где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную C_1 - C_4 алкиленовую группу;
- каждый R^{6b} независимо представляет собой группу $[C_1 - C_3 \text{ алкилен}]-C(R^Z)_2R^b$; где две группы R^Z соединены между собой и вместе с атомом, к которому

они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклическую группу, предпочтительно, оксановую группу;

- R^A выбран из $-NR^{20}R^{30}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{30}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^R независимо представляет собой 5 - 6-членную гетероарильную или 4 - 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота, при этом указанный атом (атомы) азота независимо выбран (выбраны) из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждый R^R независимо является незамещенным или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

8. Соединение по любому из п.п. 1 – 5, где каждый R^6 независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;
- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкиленовую группу; и каждая из групп R^{6a} независимо является незамещенной или замещена одной группой, выбранной из $-OH$, галогена; $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; и незамещенной метоксильной группы;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$; $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$; $-NR^{20}NR^{21}R^{22}$; и $-NR^{20}N^+R^{21}R^{22}R^{23}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует от 4- до 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;

где каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$, $-R^7-OR^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

9. Соединение по любому из п.п. 1 – 5, где каждый R^6 независимо выбран из: $-CN$; $-C(O)NR^{20}R^{21}$; $-C(O)NR^{21}-R^X R^B$; $-C(O)NR^{40}R^{41}$; $-SO_2R^{20}$; $-SO_2NR^{20}R^{21}$; и $-SO_2NR^{40}R^{41}$;

где:

- каждый R^X представляет собой группу R^{6a} ;

- каждая из групп R^{6a} независимо представляет собой незамещенную C_1 - C_4 алкиленовую группу;
- R^B выбран из $-NR^{20}R^{21}$ и $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$;
- каждый R^{40} и R^{41} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, независимо образует 4 - 6-членную гетероциклическую группу, где любой атом азота в кольце независимо выбран из вторичного, третичного и четвертичного атомов азота;
- где каждое кольцо, образованное $NR^{40}R^{41}$, независимо является незамещенным или замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из $-R^{20}$; $-R^7-NR^{20}R^{21}$; и $-R^7-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$.

10. Соединение по любому из п.п. 1 – 9, где каждый R^R или каждое кольцо, образованное $-NR^{40}R^{41}$, если присутствует, независимо выбраны из азетидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидина и триазола.

11. Соединение по п. 1, при этом соединение выбрано из:

1. 2-[2-[(4-карбамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
2. 2-[2-[[4-(пирролидин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
3. 2-[2-[(4-пирролидин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
4. 2-[2-[(4-сульфамоил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
5. 2-[2-[(4-пиперазин-1-илсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
6. 2-[2-[[4-(3-аминопирролидин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
7. 2-[2-[(4-метилсульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
8. 2-[2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
9. 2-[2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
10. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(2-морфолиноэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

11. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
12. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
13. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[2-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
14. 2-[2-[[5-[2-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-ил)-2-оксоэтокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
15. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
16. 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(4-метилморфолин-4-иум-4-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
17. 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
18. 2-[2-[[5-[3-[диэтил(метил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
19. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(1-метилпирролидин-1-иум-1-ил)пропокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
20. 2-[2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
21. 2-[5,6-дифтор-2-[[5-[3-[2-гидроксиэтил(диметил)аммонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
22. 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
23. 2-[2-[[5-[3-[бис(2-гидроксиэтил)-метиламмонио]пропокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
24. 2-[2-[[5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
25. 2-[2-[[5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
26. 2-[2-[[6-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

27. 2-[2-[[5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
28. 2-[2-[[5-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
29. 2-[2-[[6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
30. 2-[2-[[6-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
31. 2-[2-[[5-[4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
32. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
33. 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
34. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
35. 2-[2-[[5-(4,4-диметилпиперазин-4-иум-1-карбонил)-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;
36. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
37. 2-[2-[[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]уксусной кислоты;
38. 2-[2-[[5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
39. 2-[2-[[6-метокси-5-[4-(триметиламмоний)пиперидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
40. 2-[2-[[5-[2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-карбонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;
41. 2-[2-[[6-метокси-5-[2-[(триметиламмоний)метил]морфолин-4-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
42. 2-[2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
43. 2-[5,6-дифтор-2-[[6-метокси-5-[3-(триметиламмоний)азетидин-1-карбонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;
44. 2-[2-[[5-[(1,1-диметилпиперидин-1-иум-4-ил)метокси]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]-5,6-дифториндан-2-ил]ацетата;

45. 2-[2-[[6-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

46. 2-[2-[[5-[[4-(диметиламино)-1-пиперидил]сульфонил]-6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

47. 2-[2-[[6-метокси-5-[[4-(триметиламмоний)-1-пиперидил]сульфонил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метилкарбамоил]индан-2-ил]ацетата;

48. 2-[2-[(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

49. 2-[2-[(5-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)метилкарбамоил]индан-2-ил]уксусной кислоты;

или его фармацевтически приемлемая 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, ципрофлоксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлоксацина.

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, ципрофлоксацина, амикацина, колистина, азтреонама, азитромицина и левофлоксацина.

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*; где, более предпочтительно, бактериальная инфекция вызвана *Pseudomonas aeruginosa*;

- соединение для применения, композиция для применения или комбинация для применения предназначены для применения при лечении или предупреждении пневмонии; и/или

- субъект страдает муковисцидозом.

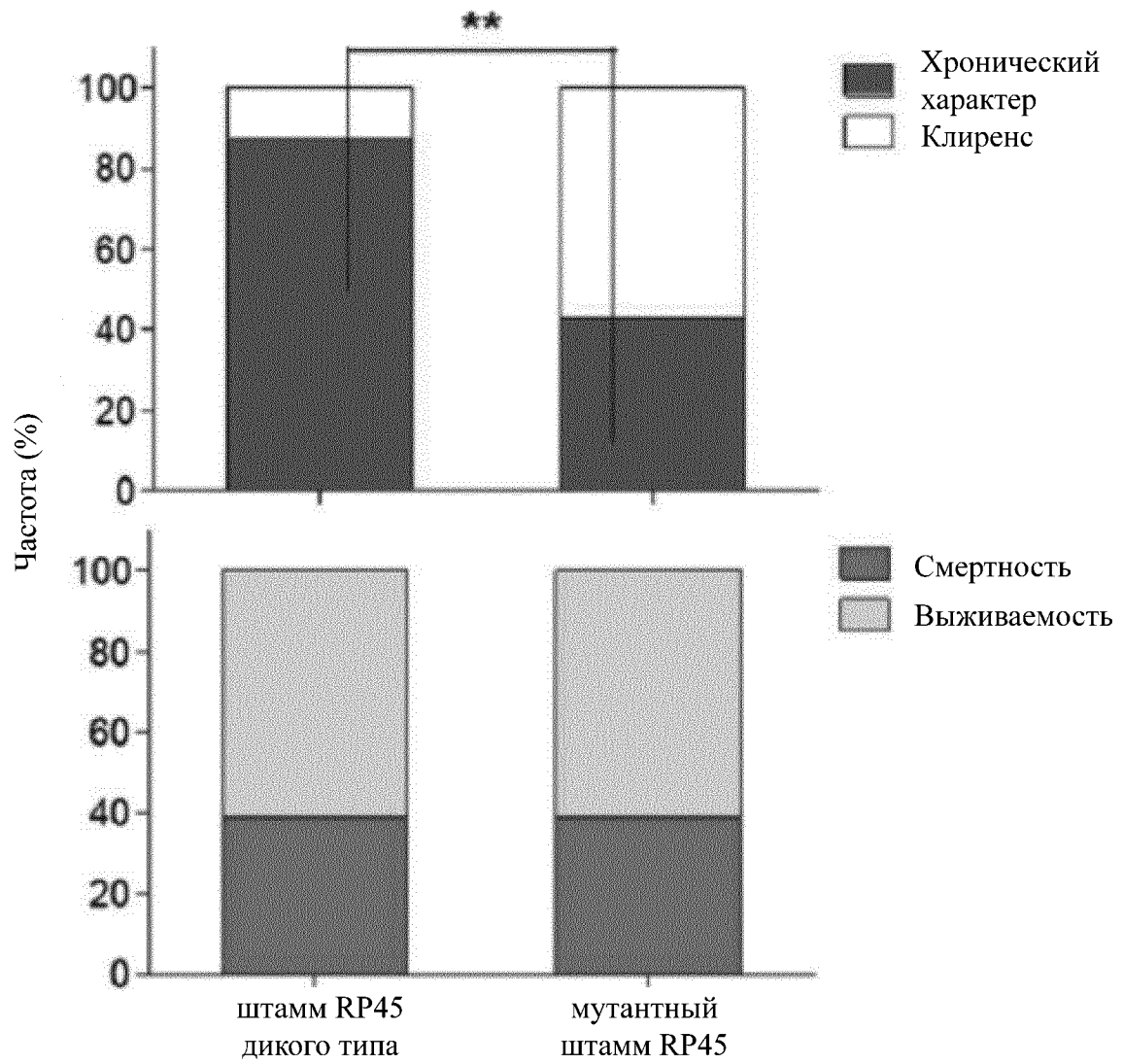
16. Соединение по любому из п.п. 1 – 11; композиция по п. 12 или комбинация по п. 13 для применения при лечении или предупреждении воспаления у субъекта;

где, предпочтительно:

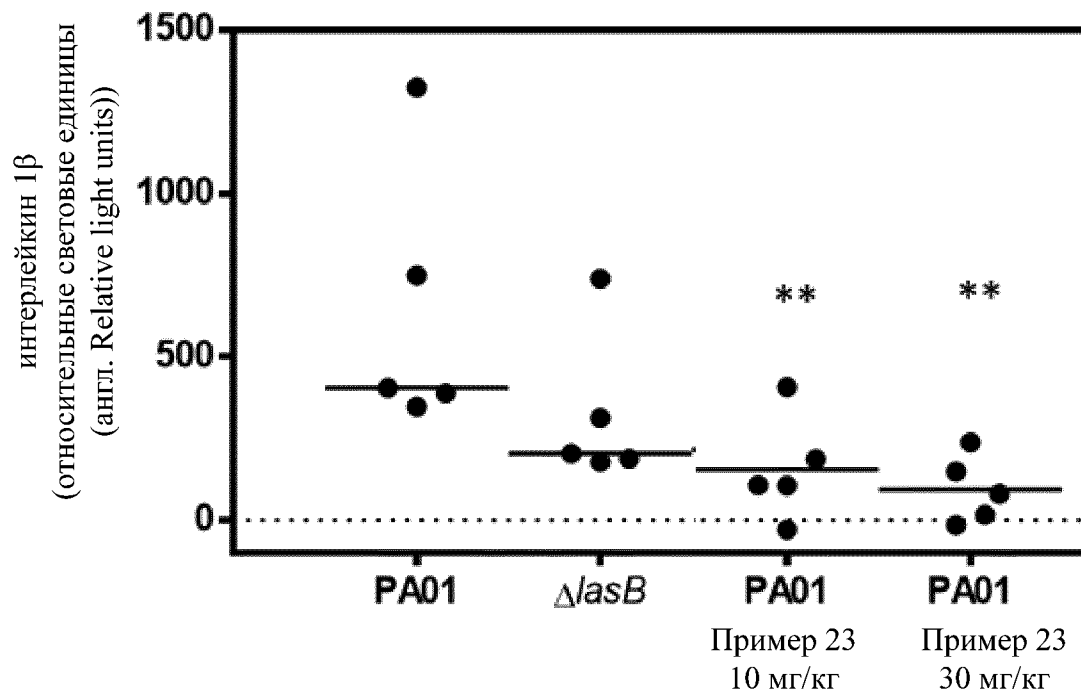
- воспаление является воспалением дыхательных путей;

- воспаление вызвано бактериальной инфекцией; и/или

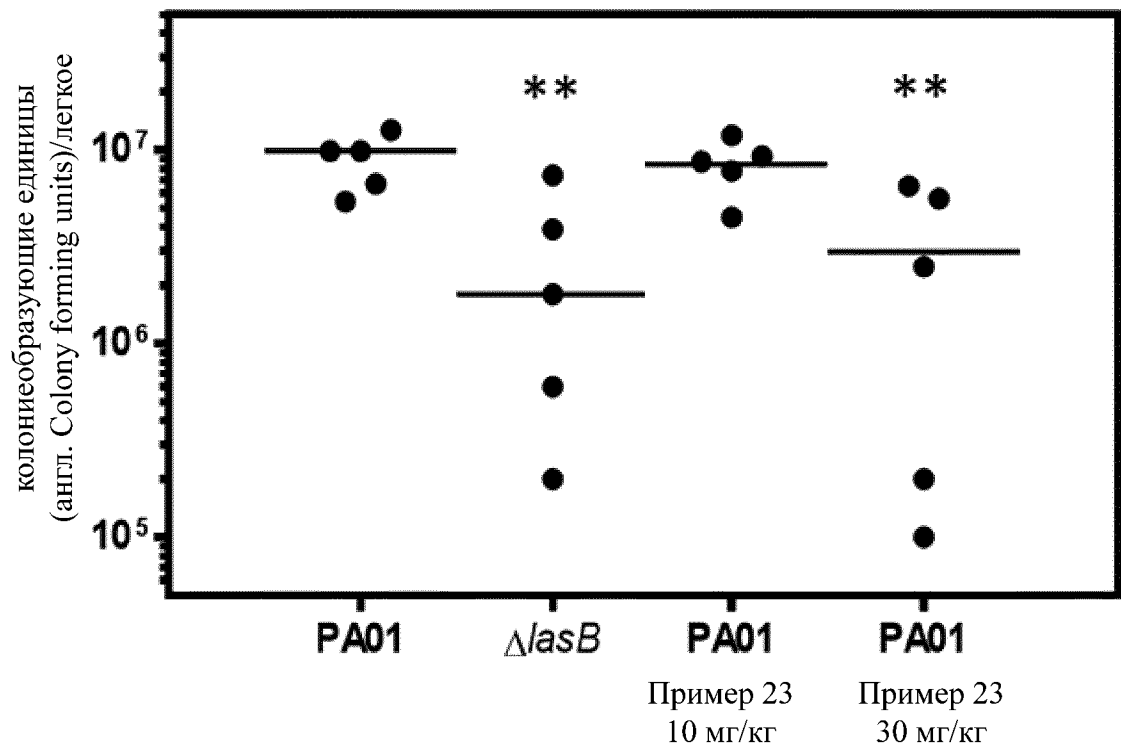
- субъект страдает муковисцидозом; хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD), бронхоэктазией и/или вентиляторно-ассоциированной пневмонией (VAP).



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3