

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201792095** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.03.30

(22) Дата подачи заявки
2016.03.23

(51) Int. Cl. *C07D 279/08* (2006.01)
C07D 281/02 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ГОМОПИПЕРАЗИН-1-ИЛ-4Н-1,3-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНА
И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ 2-(ГОМО)ПИПЕРАЗИН-1,3-
БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНА**

(31) **15160267.9**

(32) **2015.03.23**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2016/056371**

(87) **WO 2016/151011 2016.09.29**

(71) Заявитель:
**ЭКОЛЬ ПОЛИТЕКНИК ФЕДЕРАЛЬ
ДЕ ЛОЗАНН (ЭПФЛ) (CH)**

(72) Изобретатель:
**Стюарт Коул (CH), Макаров Вадим
Альбертович (RU)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предоставлены производные 2-гомопиперазин-1-ил-4Н-1,3-бензотиазин-4-она формулы (I). Они пригодны при лечении бактериальных инфекций, в частности туберкулеза, язвы Бурули и лепры. Также предоставлен способ получения гидрохлоридов 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она.

A1

201792095

201792095

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-545490EA/032

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ГОМОПИПЕРАЗИН-1-ИЛ-4Н-1,3-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ 2-(ГОМО)ПИПЕРАЗИН-1,3-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНА

Область техники

Настоящее изобретение относится к производным 2-гомопиперазин-1-ил-4Н-1,3-бензотиазин-4-она и их применению в способе лечения инфекций млекопитающих, вызываемых бактериями, особенно туберкулеза (ТВ), язвы Бурули и лепры. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения гидрохлоридов 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Микобактерии досаждают человечеству в течение нескольких тысячелетий, вызывая такие серьезные заболевания как туберкулез (ТВ), лепра и язва Бурули. В отношении тяжести заболевания и смертности, ТВ неоспоримо является наиболее значимой и важной угрозой здоровью человека, частично вследствие возрастающего распространения первичной устойчивости к современным лекарственным средствам. Таким образом, существует растущая необходимость в новых соединениях с новым механизмом действия (Balganesh, T.S., P.M. Alzari, and S.T. Cole. Trends Pharmacol. Sci., 2008. 29(11): p. 576-81.), а также они могут найти применение в лечении других микобактериальных заболеваний и инфекций, вызываемых другими *Corynebacterineae*. Благодаря контрольным мерам, предпринимаемым Всемирной Организацией Здравоохранения, лепра близка к устранению в качестве проблемы здравоохранения (Britton, W.J. и D.N. Lockwood. Lancet, 2004. 363(9416): p. 1209-19), хотя растущее беспокойство вызывает новое заболевание, язва Бурули (Demangel, C., T.P. Stinear, и S.T. Cole. Nat. Rev. Microbiol, 2009. 7(1): p. 50-60).

В последние двадцать лет лекарственно-устойчивый туберкулез достиг тревожного уровня. В 1990 годы растущее беспокойство вызывала форма с множественной лекарственной устойчивостью (MDR), когда *Mycobacterium tuberculosis* приобретала устойчивость к основным лекарственным средствам первой линии, т.е. изониазиду

и рифампицину. В мире насчитывается 500000 случаев MDR-TB, из которых ≈ 70000 выявлены в Европе (Zignol, M. et al. J. Infect. Dis., 2006. 194: 479-485; Fears, R., S. Kaufmann, V. Ter Meulen & A. Zumla. Tuberculosis (Edinb) 2010. 90: 182-187).

В последнее десятилетие MDR-штаммы *M. tuberculosis* приобрели дополнительные мутации устойчивости к лекарственным средствам второй линии, что обуславливает заболевание с широкой лекарственной устойчивостью (XDR). В дополнение к изониазиду и рифампицину XDR-штаммы *M. tuberculosis* также устойчивы к фторхинолонам и к инъеклируемым аминогликозидам (Jassal, M. & W. R. Bishai. Lancet Infect. Dis. 2009. 9: 19-30). В настоящее время более 50 стран зарегистрировали XDR-TB, таким образом подчеркивая необходимость и важность поиска новых лекарственных средств для лечения чувствительного к лекарственным средствам и лекарственно-устойчивого TB. В дополнение к новому механизму действия новое лекарственное средство против TB успешно демонстрирует высокую активность так, что можно уменьшать длительность лечения; и высокую специфичность так, что можно избежать побочных эффектов, включая уничтожение кишечной флоры. Предпочтительно, новое лекарственное средство подходит для перорального введения.

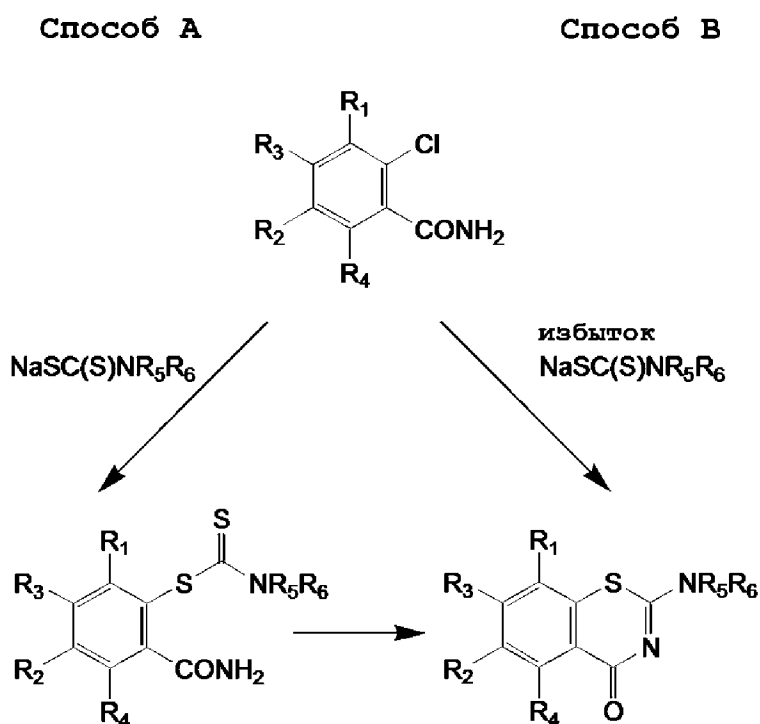
Для лечения микобактериальных заболеваний людей и млекопитающих в качестве лекарственных средств можно использовать 2-аминозамещенные 1,3-бензотиазин-4-оны. В настоящее время наиболее активными доступными соединениями являются 2-[(2S)-2-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-он (BTZ043) (V. Makarov et al. Science, 2009, 324, 801; M.R. Pasca, et al. Antimicrob. Agents Chemother., 2010, 54, 1616) и 2-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-он (PBTZ169) (V. Makarov et al. EMBO Mol. Med. 2014, 6(3):372-83).

Таким образом, желательно получить лекарственные средства, эффективные при лечении инфекций млекопитающих, вызываемых бактериями, особенно таких заболеваний, как туберкулез, язва

Бурули и лепра, с улучшенной ингибирующей активностью. Предпочтительно, чтобы эти лекарственные средства были эффективны против MDR- и XDR-штаммов, а также штаммов, которые устойчивы к другим лекарственным средствам.

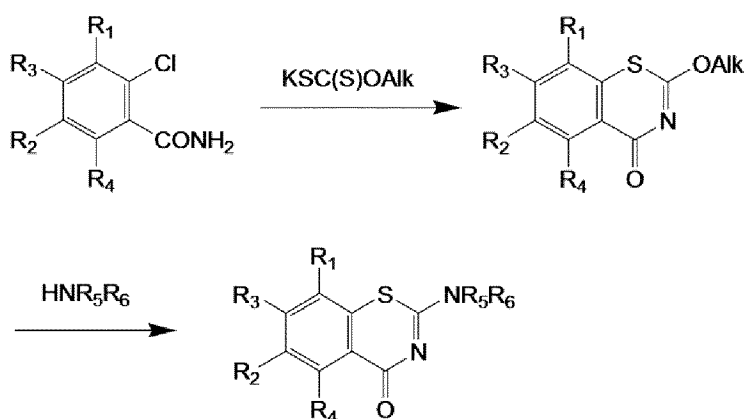
Современные способы синтеза 2-аминозамещенных 1,3-бензотиазин-4-онов описаны, например, в WO 2007/134625, WO 2009/010163 и EP2029583. Эти способы включают:

1) Реакцию 2-хлорбензкарбоксамида с замещенным натрийдитиокарбаматом пиперазина (например, WO 2009/010163, способы A-C).



Эта реакция приводит к формированию свободного H_2S , что может приводить к нежелательным побочным продуктам, таким образом, отрицательно влияя на чистоту и выход.

2) Реакцию 2-хлорбензкарбоксамида с алкилксантогенатом металла. Далее проводят реакцию выделенного 2-алкокси-4H-1,3-бензотиазин-4-она со вторичным амином (WO 2009/01063).

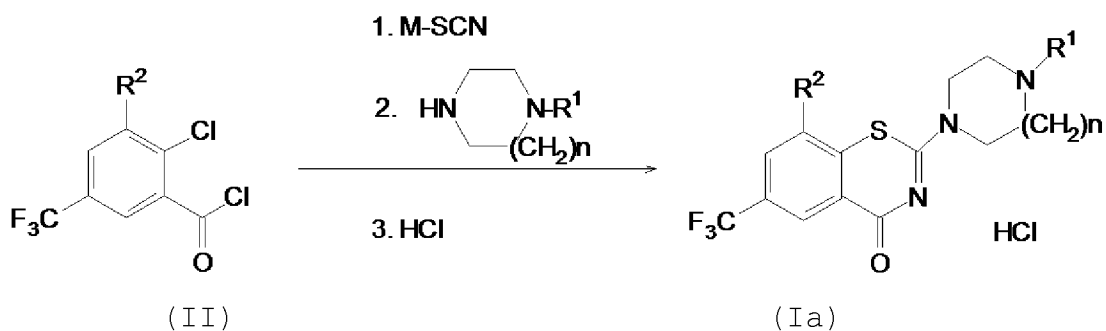


Эта реакция представляет собой двухэтапную реакцию, которая требует выделения промежуточного продукта.

3) Реакцию 2-хлорбензоилхлорида (например, WO 2009/010163, способ D) с солью тиоцианата, а затем обработку неочищенного 2-хлорбензоилтиоцианата соответствующим вторичным амином (EP 2029583). В этом способе выход конечного продукта находится диапазоне ниже 1%, что является неудовлетворительным и и нежелательным для промышленного применения.

Ввиду этих недостатков крайне желательно разработать способ получения 2-аминозамещенных 1,3-бензотиазин-4-онов, особенно производных 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она, который превосходит способы предшествующего уровня техники и который подходит для производства в промышленном масштабе.

Неожиданно было обнаружено, что гидрохлориды 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (Ia) можно получать с высоким выходом посредством (1) реакции 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоилхлорида общей формулы (II) с тиоцианатом M-SCN, (2) с последующей реакцией с 2-замещенным пиперазином или гомопиперазином и (3) подкислением соляной кислотой.

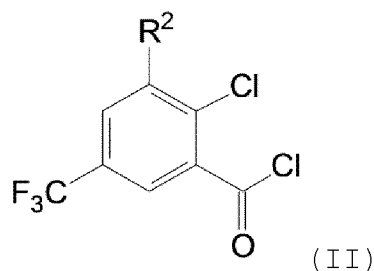


Этим способом гидрохлориды общей формулы (Ia) получают с высокими выходами (58%-78%) и высокой чистотой в реакции в одном сосуде. Это открытие было очень неожиданным, так как из предшествующего уровня техники было известно, что реакция производных пиперидина с изотиоцианатом приводит к очень низким выходам ниже 1% (см. EP 2029583).

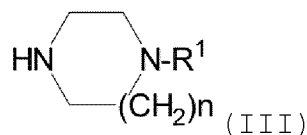
Сущность изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения гидрохлоридов 2-(гомо)пиперазин- (диазепан) 1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (Ia), который включает следующие стадии:

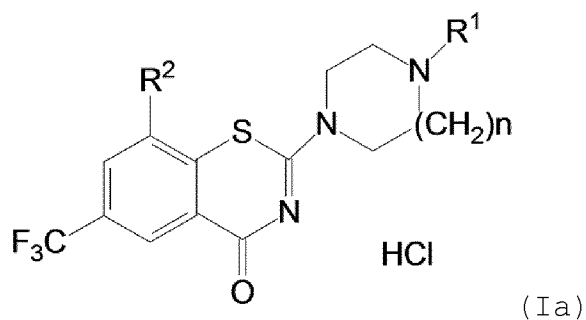
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с тиоцианатом M-SCN;



(2) реакцию полученного замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата без выделения с замещенным пиперазином или гомопиперазином формулы (III);



(3) подкисление полученного 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она соляной кислотой с получением соединения формулы (Ia).

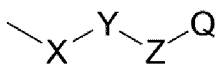


где

n представляет собой 1 или 2; предпочтительно 2;

R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} -алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} -алкенильную группу или линейную или разветвленную C_{3-12} -алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном (таким как F, Cl, Br и I), и где одна или две CH_2 -группы могут быть замещены O или S,

или



где

X представляет собой линейную или разветвленную C_{1-6} -алкильную группу, линейную или разветвленную C_{1-6} -алкенильную группу или линейную или разветвленную C_{1-6} -алкинильную группу;

Y представляет собой прямую связь, O, S, NH, NMe, NEt или NPr;

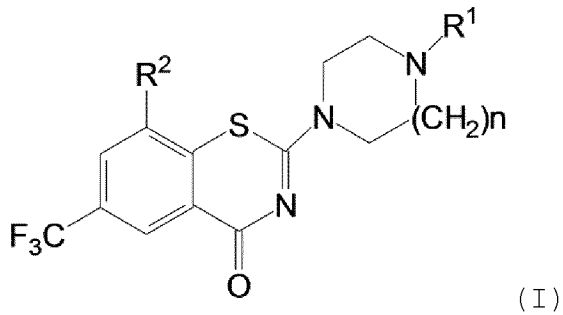
Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_{1-3} -алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C_{1-3} -алкоксигруппы, линейной или разветвленной C_{1-3} -алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной C_{1-3} -алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила;

M представляет собой щелочной металл или NH_4 ; предпочтительно Na, K или NH_4 ; более предпочтительно NH_4 ;

R^2 представляет собой NO_2 , $NHOH$; предпочтительно NO_2 .

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к производным 2-гомопиперазин-1-ил-4H-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, в частности к их гидрохлоридам.

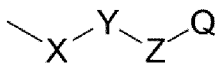


где

n представляет собой 2;

R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкенильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном (таким как F, Cl, Br и I), и где одна или две CH₂-группы могут быть замещены O или S,

или



где

X представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₆-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁₋₆-алкенильную группу или линейную или разветвленную C₁₋₆-алкинильную группу;

Y представляет собой прямую связь, O, S, NH, NMe, NEt или NPr;

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C₁₋₃-алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила; и

R² представляет собой NO₂ или NHOH; предпочтительно NO₂.

Подробное описание изобретения

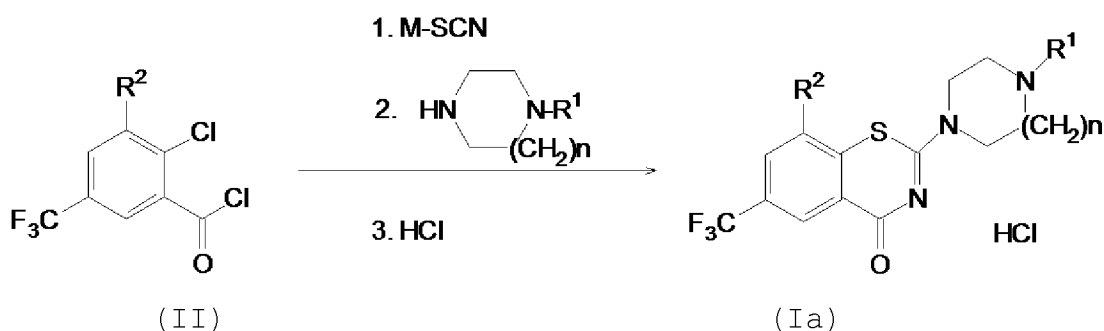
В первом аспекте, настоящее изобретение относится к синтезу в одном резервуаре с получением гидрохлоридов 2-пиперазин- и 2-

гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (Ia). Термин "гомопиперазин" является синонимом термина "дiazепан" и их можно использовать взаимозаменяемо.

Так как способ по настоящему изобретению представляет собой синтез в одном резервуаре, выделение и очистка промежуточных соединений, которые могут быть трудными и, как правило, снижают выход конечного продукта, являются необязательными.

Способ по изобретению включает следующие стадии:

- (1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с тиоцианатом M-SCN;
- (2) реакцию полученного замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата без выделения с замещенным пиперазином или гомопиперазином формулы (III);
- (3) подкисление полученного 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она соляной кислотой с получением соединения формулы (Ia).



На этой схеме n , R^1 , M , и R^2 являются такими, как определено выше. Предпочтительные варианты осуществления R^1 и R^2 являются такими, как описано ниже в отношении соединений по изобретению.

Соединения, где R^2 представляет собой NHOH можно получать, восстанавливая соответствующее соединение формулы (Ia), где R^2 представляет собой NO_2 , способом, известным специалисту.

Гидрохлориды общей формулы (Ia), которые получают способом по настоящему изобретению, стандартными способами, которые известны специалисту, можно преобразовывать в соответствующие соединения общей формулы (I), т.е. в форму свободного основания или другие его фармацевтически приемлемые соли. В частности, свободное основание можно в целях удобства получать реакцией гидрохлорида с карбонатом натрия.

Способ по настоящему изобретению предпочтительно проводят в органическом растворителе, предпочтительно THF или ацетоне, наиболее предпочтительно THF.

Далее в настоящем документе описан особенно предпочтительный вариант осуществления способа по изобретению:

На первой стадии реакции раствор замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида в THF, предпочтительно 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоилхлорида, добавляют в раствор тиоцианата M-SCN при температуре от -10°C до $+30^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от -5°C до $+20^{\circ}\text{C}$.

На этой стадии тиоцианатую соль M-SCN предпочтительно используют в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 1,4.

После реакции тиоцианата с замещенным 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлоридом с получением соответствующего 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата посредством фильтрации удаляют осажденный белый твердый щелочной хлорид аммония.

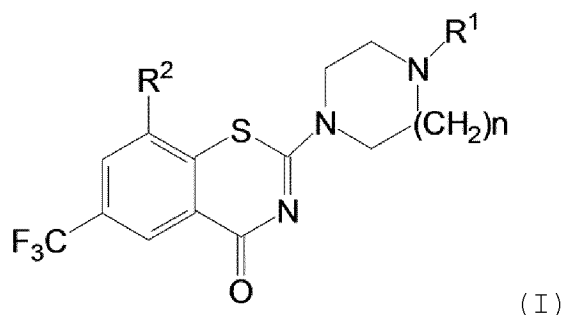
На второй стадии реакции свежий перегнанный замещенный пиперазин или гомопиперазин в THF капельно добавляют в маточный раствор замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата при температуре от -10°C до $+75^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от 0°C до $+50^{\circ}\text{C}$. при хранении при температуре от 0°C до $+30^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $+25^{\circ}\text{C}$, в течение от 0,5 до 3 часов из реакционной смеси осаждается свободное основание 2-пиперазин-или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она в виде твердого вещества.

Замещенный пиперазин или гомопиперазин используют в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1 до 5, предпочтительно в молярном отношении от 1 до 2.

На конечной стадии подкисления полученную реакционную смесь обрабатывают раствором HCl в воде или органическом растворителе, предпочтительно метаноле, этаноле, изопропанолe или этилацетате, таким образом, преобразовывая свободное основание в гидрохлорид. Гидрохлорид осаждается из реакционной смеси и образуется с высоким выходом и чистотой.

Предпочтительно, HCl используют в концентрации 5% и добавляют в таком количестве, чтобы довести pH приблизительно до 2. Смесь охлаждают в течение ночи предпочтительно при температуре 4°C. Осажденный гидрохлорид 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она отфильтровывают, а затем промывают небольшим количеством органического растворителя, предпочтительно ацетона.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым производным 2-пиперазин-1-ил-4H-1,3-бензотиазин-4-она формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, в частности к гидрохлоридам соединений формулы (I):



где n , R^1 и R^2 являются такими, как определено выше.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} -алкильную группу, которая может быть замещена галогеном, и где одна или две CH_2 -группы могут быть замещены O или S. В более предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} -алкильную группу, где одна из CH_2 -групп может быть замещена O. Даже в более предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{4-9} -алкильную группу, где одна из CH_2 -групп может быть замещена O. В наиболее предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой линейную или циклическую C_{4-9} -алкильную группу.

В особенно предпочтительном варианте осуществления соединений формулы (I) R^1 представляет собой линейную или циклическую C_{4-9} -алкильную группу, а R^2 представляет собой NO_2 .

Соединения формулы (I) могут находиться в форме их свободных оснований или их фармацевтически приемлемых солей,

включая их гидрохлориды, сульфаты, нитраты, метансульфонаты, бензолсульфонаты, оксалаты, малеаты, фосфаты, малаты, тартраты, fumarаты и салицилаты, предпочтительно их гидрохлориды и сульфаты. Особенно предпочтительными являются гидрохлориды.

Соединения формулы (I) по изобретению демонстрируют сильную антибактериальную активность, особенно против микобактерий, с минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в диапазоне $\approx 0,2-1$ нг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv, определенной способом восстановления резазурина (J.C. Palomino, A. Martin, M. Camacho, H. Guerra, J. Swings, F. Portaels, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, 2720-2722). При этом соединения по изобретению демонстрируют высокий уровень селективности в отношении микобактерий и родственных актинобактерий так, что ожидается их ассоциация с меньшим количеством неблагоприятных воздействий.

Таким образом, соединения по изобретению пригодны для лечения микобактериальных инфекций, и даже других актинобактериальных инфекций, таких как дифтерия или нокардиоз, у людей и у животных. Особенно сильнодействующими они являются при лечении туберкулеза, язвы Бурули и лепры.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению можно получать способом, известным специалисту, например, смешивая общепринятые эксципиенты и проводя таблетирование.

Далее настоящее изобретение описано в настоящем документе более подробно посредством приводимых ниже неограничивающих примеров.

Примеры

Химические соединения и растворители приобретали в Alfa-Aesar (GB) или в Aldrich Co. (Sigma-Aldrich Company, St-Louis, US). Их использовали без дополнительной очистки.

Температуру плавления определяли способом ВР и не корректировали (Electrothermal 9001, GB).

Проводили анализ молекулярных формул (Carlo-Erba 5500, Italy).

Спектры ЯМР определяли с использованием Varian Unity Plus 300 (USA). Сдвиги для ^1H ЯМР регистрировали в м.д. в сторону слабого поля из TMS (δ).

Масс-спектры получали с использованием устройства Finnigan SSQ-700 (USA) с прямой инъекцией.

Реакции и чистоту соединений контролировали посредством TLC с использованием алюминиевых листов Silicagel 60 F254 (Merck Co, Germany).

Пример 1

Гидрохлорид 2-[4-(циклогексилметил)-1,4-дiazепан-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 1)

Раствор 5,0 г (17,3 ммоль) свежего 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоилхлорида в 25 мл THF добавляли в раствор 1,45 г (19,0 ммоль) NH_4SCN в 25 мл THF в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре, и белое твердое вещество (NH_4Cl) быстро удаляли посредством фильтрации и промывали 5 мл THF. К маточной жидкости в течение 5 мин при комнатной температуре капельно добавляли раствор 3,40 г (17,3 ммоль) перегнанного 1-(циклогексилметил)-1,4-дiazепана в 25 мл THF и формировалось желтое твердое вещество. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем обрабатывали 5% раствором HCl в MeOH до достижения pH ≈ 2 . Смесь охлаждали до 4°C в течение ночи. Отфильтровывали светло-желтый 2-[4-(циклогексилметил)-1,4-дiazепан-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-он и промывали небольшим объемом ацетона.

Продукт перекристаллизовывали из подходящего растворителя, такого как EtOH.

Выход: 67%

Т.плавл.: $269-271^\circ\text{C}$ (EtOH)

MS (масса/заряд): 470 (M^+)

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,93 (1H, уширенный c, NH), 8,80 и 8,86 (два 1H, два c, 2CH), 4,60 и 4,32 (2H, уширенный c, NCH_2), 3,78

(2H, уширенный с, NHCH_2), 3,16 (2H, уширенный с, NCH_2), 3,18 (2H, уширенный с, NCH_2), 2,96 (2H, уширенный с, CH_2), 2,12 (2H, уширенный с, NCH_2), 1,86 (2H, уширенный с, CH_2), 1,74 и 1,55 (11H, 2 м, $\text{HC}(\text{CH}_2)_5$) м.д.

Анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 49,75; Н, 5,17; N, 11,05

Выявлено: С, 49,64; Н, 5,14; N, 11,14

Приводимые ниже соединения получали способом по примеру 1 за исключением использования подходящего производного (гомо)пиперазина.

Пример 2

Гидрохлорид 8-нитро-2-(4-пентил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 2)

Выход: 59%

Т.плавл.: 246-248°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 444 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,89 (1H, уширенный с, NH), 8,82 и 8,86 (два 1H, два с, 2CH), 0,76-4,62 (21H, несколько более уширенный с, 9 CH_2 и CH_3) м.д.

Анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 47,45; Н, 5,29; N, 11,32

Выявлено: С, 47,47; Н, 5,26; N, 11,30

Пример 3

Гидрохлорид 2-(4-гексил-1,4-дiazепан-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 3)

Выход: 63%

Т.плавл.: 249-251°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 458 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,92 (1H, уширенный с, NH), 8,81 и 8,87 (два 1H, два с, 2CH), 4,64 и 4,21 (2H, уширенный д, NHCH_2), 3,92 (2H, уширенный с, NCH_2), 3,65 (2H, уширенный с, NCH_2), 3,06 (2H, уширенный с, NCH_2), 2,32 (2H, уширенный с, NCH_2), 1,76 (2H,

уширенный с, CH_2), 1,35 (6H, уширенный с, $(\text{CH}_2)_3$) и 0,94 (2H, уширенный с, CH_2) м.д.

Анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 48,53; Н, 5,29; N, 11,32

Выявлено: С, 48,59; Н, 5,23; N, 11,27

Пример 4

Гидрохлорид 2-[4-(2-циклогексилэтил)-1,4-дiazепан-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 4)

Выход: 60%

Т.плавл.: 274-277°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 484 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,86 (1H, уширенный с, NH), 8,82 и 8,86 (два 1H, два с, 2CH), 0,91-4,65 (25H, несколько более уширенный с, 12 CH_2 и CH) м.д.

Анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 50,72; Н, 5,42; N, 10,75

Выявлено: С, 50,75; Н, 5,59; N, 10,59

Пример 5

Гидрохлорид 2-(4-гептил-1,4-diazепан-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 5)

Выход: 67%

Т.плавл.: 256-258°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 472 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,85 (1H, уширенный с, NH), 8,81 и 8,87 (два 1H, два с, 2CH), 1,12-4,68 (25H, несколько более уширенный с, 11 CH_2 и CH_3) м.д.

Анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 49,55; Н, 5,54; N, 11,01

Выявлено: С, 49,47; Н, 5,50; N, 11,09

Пример 6

Гидрохлорид 2-(4-циклогексил-1,4-diazепан-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 6)

Выход: 64%

Т.плавл.: 290-293°C (EtOH/H₂O)

MS (масса/заряд): 456 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,89 (1H, уширенный с, NH), 8,82 и 8,87 (два 1H, два с, 2CH), 0,87-4,65 (21H, несколько более уширенный с, 10 CH₂ и CH) м.д.

Анализ для C₂₀H₂₄F₃N₄O₃S × HCl:

Рассчитано: С, 48,73; Н, 4,91; N, 11,37

Выявлено: С, 48,66; Н, 4,94; N, 11,42

Пример 7

Гидрохлорид 8-нитро-2-[4-(2-фенилэтил)-1,4-дiazепан-1-ил]-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 7)

Выход: 58%

Т.плавл.: 264-267°C (EtOH/H₂O)

MS (масса/заряд): 478 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,32 (1H, уширенный с, NH), 8,98 и 8,89 (два 1H, два с, 2CH), 7,21-7,43 (5H, м, C₆H₅), 4,60 и 4,34 (2H, уширенный д, NHCH₂), 4,01 (2H, уширенный с, NCH₂), 3,65 (2H, уширенный с, NCH₂), 3,32 (2H, уширенный с, NCH₂), 3,13 (2H, уширенный с, CH₂), 2,61 (2H, уширенный с, CH₂), 2,40 (2H, уширенный с, NHCH₂) м.д.

Анализ для C₂₂H₂₁F₃N₄O₃S × HCl:

Рассчитано: С, 51,31; Н, 4,31; N, 10,88

Выявлено: С, 51,37; Н, 4,37; N, 10,93

Пример 8

Синтез гидрохлорида гидрохлорида 2-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (PBTZ169 × HCl)

(соединение 8)

Выход: 78%

Т.плавл.: 296-297°C (EtOH/H₂O)

MS (масса/заряд): 456 (M⁺)

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11,13 (1H, уширенный с, NH), 8,86 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 4,64 (2H, уширенный с, NHCH_2), 3,94 (2H, уширенный с, NHCH_2), 3,18 (2H, уширенный с, NCH_2), 3,18 (2H, уширенный с, NCH_2), 2,96 (2H, уширенный с, CH_2), 1,75 и 1,53 (11H, 2 м, $\text{HC}(\text{CH}_2)_5$) м.д.

Анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 48,73; Н, 4,91; N, 11,37

Выявлено: С, 48,79; Н, 4,85; N, 11,46

Приводимые ниже соединения в форме светло-желтых кристаллов получали таким же способом, как пример 8.

Пример 9

Гидрохлорид 2-[4-(2-циклогексилэтил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 9)

Выход: 76,7%

Т.плавл.: 271-273°C (EtOH/ H_2O)

MS (масса/заряд): 470 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11,13 (1H, уширенный с, NH), 8,86 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,91 (4H, уширенный с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,51 (4H, уширенный с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,36 (2H, т, CH_2), 1,70-0,85 (13H, 4 уширенный м, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{C}_5\text{H}_{10})$) м.д.

Анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$:

Рассчитано: С, 49,75; Н, 5,17; N, 11,05

Выявлено: С, 49,63; Н, 5,11; N, 11,20

Пример 10

Гидрохлорид 2-(4-гептилпиперазин-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 10)

Выход: 68%

Т.плавл.: 254-256°C (EtOH/ H_2O)

MS (масса/заряд): 458 (M^+)

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11,01 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,90 (4H, уширенный с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,52 (4H, уширенный с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,33 (3H, т, CH), 1,43 (2H, уширенный м, CH_2), 1,28 (8H, уширенный м, 4CH_2), 0,86 (3H, т, CH_3) м.д.

Анализ для $C_{20}H_{25}F_3N_4O_3S \times HCl$:

Рассчитано: С, 48,53; Н, 5,29; N, 11,32

Выявлено: С, 48,61; Н, 5,22; N, 11,18

Пример 11

Гидрохлорид 8-нитро-2-[4-(4-феноксипропил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 11)

Выход: 74%

Т.плавл.: 256-258°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 508 (M^+)

1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 10,93 (1H, уширенный с, NH), 8,91 и 8,80 (два 1H, два с, 2CH), 7,29 (2H, т, 2CH), 6,93 (3H, д, 3CH), 4,03 (2H, т, OCH₂), 3,65 (2H, д, 2CH), 3,19 (4H, уширенный м, N(CH₂)₂), 1,94 и 1,79 (4H, 2 уширенный м, 2CH₂) м.д.

Анализ для $C_{23}H_{23}F_3N_4O_4S \times HCl$:

Рассчитано: С, 50,69; Н, 4,44; N, 10,28

Выявлено: С, 50,47; Н, 4,32; N, 10,16

Пример 12

Гидрохлорид 2-{4-[3-(4-фторфеноксипропил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 12)

Выход: 77%

Т.плавл.: 261-2637°C (этанол)

MS (масса/заряд): 512 (M^+)

1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 10,97 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1 H, два с, 2CH), 7,11 (2H, т, 2CH), 6,94 (2H, м, 2CH), 4,12 (2H, т, OCH₂), 3,85 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,52 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,48 (2H, м, CH₂), 1,83 (2H, q, CH₂) м.д.

Анализ для $C_{22}H_{20}F_4N_4O_4S \times HCl$:

Рассчитано: С, 48,14; Н, 3,86; N, 10,21

Выявлено: С, 47,97; Н, 3,83; N, 10,27

Пример 13

Гидрохлорид 2-(4-бутилпиперазин-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она

(соединение 13)

Выход: 67%

Т.плавл.: 239–241°C (EtOH/H₂O)

MS (масса/заряд): 416 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,06 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,90 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,51 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,32 (2H, т, CH₂), 1,46 и 1,33 (4H, 2 м, 2CH₂), 0,91 (3H, т, CH₃) м.д.

Анализ для C₁₇H₁₉F₃N₄O₃S × HCl:

Рассчитано: С, 45,09; Н, 4,45; N, 12,37

Выявлено: С, 45,16; Н, 4,54; N, 12,30

Пример 14

Ингибирующая активность соединений по изобретению против микобактерий *in vitro*.

Активность против штаммов *M. tuberculosis* H37Rv и NBT1 определяли посредством анализа восстановления резазурина (MIC₉₉). Способ подробно описан в J.C. Palomino, A. Martin, M. Camacho, H. Guerra, J. Swings, F. Portaels, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, 2720–2722. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соединение		H37Rv	NTB1
	Единицы	MIC99	MIC99
1	мкг/мл	0,001	н.д.
2	мкг/мл	0,0002	>10
3	мкг/мл	0,0002	>10
4	мкг/мл	0,0002	>10
5	мкг/мл	0,0003	13,8
6	мкг/мл	0,001	50,5
7	мкг/мл	0,0008	27,1
PBTZ169	мкг/мл	0,0003	>100

н.д. – недоступно

H37Rv – чувствительный к BTZ штамм дикого типа

NTB1 – устойчивый к BTZ мутант H37Rv

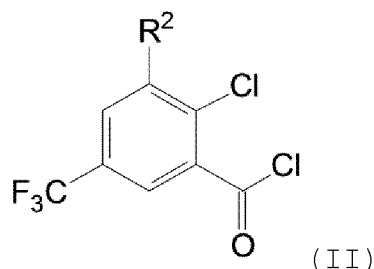
Из таблицы 1 выше отчетливо видно, что соединения по настоящему изобретению являются более эффективным против устойчивого к BTZ мутанта NTB1, чем соединение на предшествующем

уровне техники PBTZ169, и являются одинаково эффективными против H37Rv.

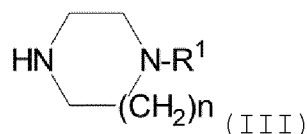
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (Ia), включающий следующие стадии:

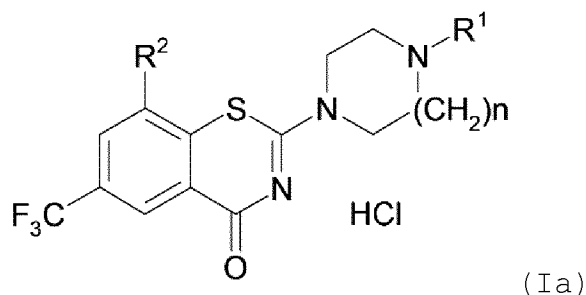
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида по формуле (II) с M-SCN;



(2) реакцию полученного неочищенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата без выделения с замещенным пиперазином или гомопиперазином формулы (III),



(3) подкисление полученного, таким образом, 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она с соляной кислотой с получением соединения формулы (Ia).

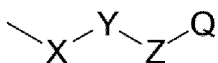


где

n представляет собой 1 или 2; предпочтительно 2;

R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкенильную группу или линейную или разветвленную C₃₋₁₂-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном, и где одна или две CH₂-группы, может быть замещены O или S,

или



где

X представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₆-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁₋₆-алкенильную группу или линейную или разветвленную C₁₋₆-алкинильную группу;

Y представляет собой прямую связь, O, S, NH, NMe, NEt или NPr;

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C₁₋₃-алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила;

M представляет собой щелочной металл или NH₄; предпочтительно Na, K или NH₄; более предпочтительно NH₄;

R² представляет собой NO₂, NHOH; предпочтительно NO₂.

2. Способ по п. 1, где тиоцианат M-SCN на стадии (1) выбран из тиоцианата натрия, тиоцианата калия и тиоцианата аммония и предпочтительно представляет собой тиоцианат аммония.

3. Способ по п. 1 или 2, где молярное отношение M-SCN на стадии (1) относительно соединения формулы (II) составляет от 1 до 3, предпочтительно от 1 до 1,4.

4. Способ по п. 1, где применяют тиоцианат аммония и молярное отношение составляет от 1 до 1,4.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где молярное отношение замещенного пиперазина или гомопиперазина на стадии (2) относительно соединения формулы (II) составляет от 1 до 5, а предпочтительно от 1 до 2.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где на стадии (3) используют смесь соляной кислоты с водой, метанолом, этанолом, н- или изопропанолом или этилацетатом, предпочтительно метанолом.

7. Способ по п. 6, где подкисление проводят 5% раствором

соляной кислоты при pH 2.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где реакцию проводят в THF или ацетоне, предпочтительно в THF.

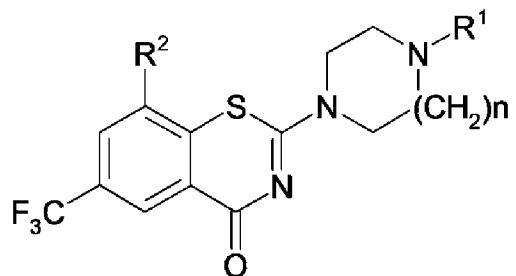
9. Способ по п. 1, включающий следующие стадии:

(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида по формуле (II) с тиоцианатом аммония в THF, где тиоцианат аммония применяют в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1 до 1,4,

(2) реакцию полученного неочищенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата без выделения с замещенным пиперазином или гомопиперазином в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1:1 до 1:2,

(3) подкисление полученного 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она с 5% раствором соляной кислоты в метаноле при pH 2 с получением соединения формулы (Ia).

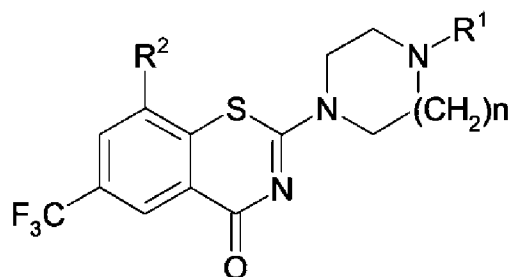
10. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий способ по любому из пп. 1-9 и последующее преобразование гидрохлорида формулы (Ia)



(I)

где n , R^1 , и R^2 являются такими, как определено в п. 1.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



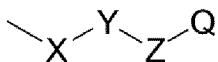
(I)

где

n представляет собой 2;

R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкенильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном, и где одна или две CH₂-группы могут быть замещены O или S,

или



где

X представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₆-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁₋₆-алкенильную группу или линейную или разветвленную C₁₋₆-алкинильную группу;

Y представляет собой прямую связь, O, S, NH, NMe, NEt или NPr;

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C₁₋₃-алкильную группу;

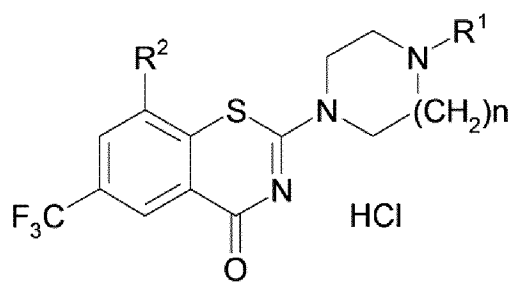
Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной C₁₋₃-алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила; и

R² представляет собой NO₂ или NHOH; предпочтительно NO₂.

12. Соединение по п. 11, где R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкильную группу, которая может быть замещена галогеном, и где одна или две CH₂-группы, могут быть замещены O или S.

13. Соединение по п. 11, где n представляет собой 2, R¹ представляет собой линейную или циклическую C₄₋₉-алкильную группу, и R² представляет собой NO₂.

14. Соединение по любому из пп. 11-13, которое представляет собой гидрохлорид формулы (Ia):



(Ia)

где n , R^1 и R^2 являются такими, как определено в любом пп. 11-13.

15. Соединение по любому из пп. 11-14 для применения в способе лечения бактериальных инфекций, предпочтительно микобактериальных инфекций, более предпочтительно туберкулеза, язвы Бурули и лепры.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 11-14.