

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035946

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.09.04

(21) Номер заявки  
201792095

(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) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ 2-(ГОМО)ПИПЕРАЗИН-1,3-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНА

---

(31) 15160267.9

(32) 2015.03.23

(33) EP

(43) 2018.03.30

(86) PCT/EP2016/056371

(87) WO 2016/151011 2016.09.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭКОЛЬ ПОЛИТЕКНИК ФЕДЕРАЛЬ  
ДЕ ЛОЗАНН (ЭПФЛ) (CH)

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

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

(56) CUI-TING PENG ET AL.: "Synthesis and antitubercular evaluation of 4-carbonyl piperazine substituted 1,3-benzothiazin-4-one derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 7, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 1373-1376, XP055191091, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.02.061, the whole document, in particular scheme 1, table 1, left-hand column on page 1376

& Cui-Ting Peng ET AL.: "Supplementary information for Synthesis and Antitubercular Evaluation of 4-carbonyl piperazine substituted 1,3-benzothiazin-4-one derivatives", 2 March 2015 (2015-03-02), XP055191153, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0960894X1500181X/1-s2.0-S0960894X1500181X-mmc1.doc/271398/html/S0960894X1500181X/f9cfa54e67743e1102eaf791aa3c64bf/mmc1.doc> [retrieved on 2015-05-22], in particular pages 2-4 relating to the general procedure for the synthesis of compound 5 and PBTZ169 as well as spectral data etc. for PBTZ169

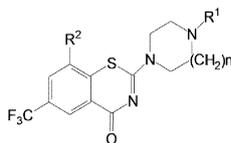
WO-A1-2012066518

WO-A1-2009010163

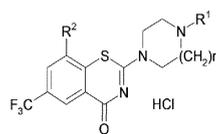
WO-A1-2012085654

WO-A1-2007134625

(57) Изобретение относится к способу получения производных 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она формул (I) и (Ia), где n, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены в формуле изобретения



(I)



(Ia)

B1

035946

035946 B1

## Область техники

Изобретение относится к способу получения гидрохлоридов 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она.

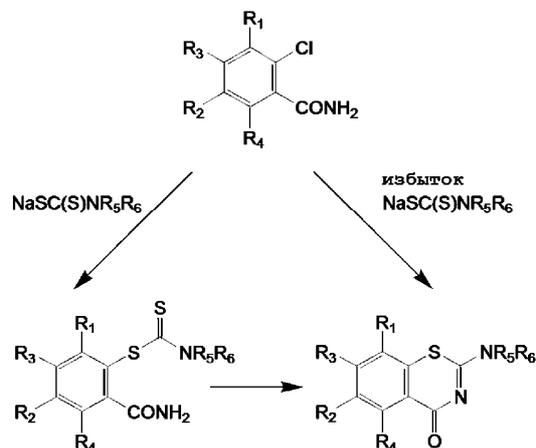
## Уровень техники, предшествующий изобретению

Современные способы синтеза 2-аминозамещенных 1,3-бензотиазин-4-онов описаны, например, в WO 2007/134625, WO 2009/010163 и EP 2029583. Эти способы включают:

1) реакцию 2-хлорбензкарбоксамидов с замещенным натрийдитиокарбаматом пиперазина (например, WO 2009/010163, способы А-С)

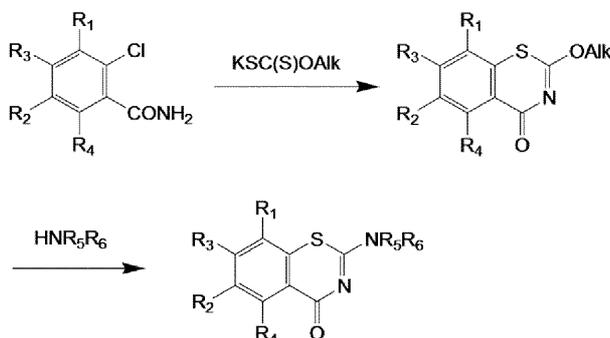
## Способ А

## Способ В



Эта реакция приводит к формированию свободного H<sub>2</sub>S, что может приводить к нежелательным побочным продуктам, таким образом, отрицательно влияя на чистоту и выход.

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

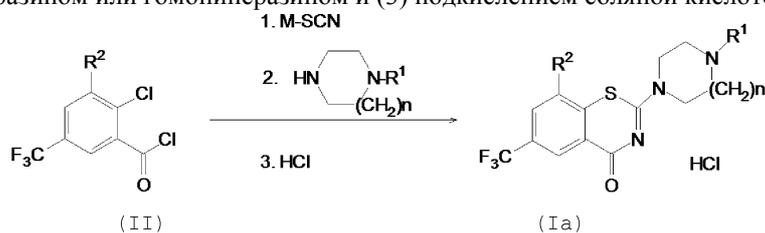


Эта реакция представляет собой двухэтапную реакцию, которая требует выделения промежуточного продукта.

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 в диапазоне ниже 1%, что является неудовлетворительным 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

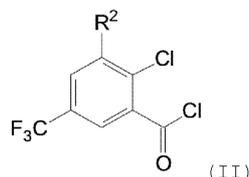


Этим способом гидрохлориды общей формулы (Ia) получают с высокими выходами (58-78%) и высокой чистотой в реакции в одном сосуде. Это открытие было очень неожиданным, так как из предшествующего уровня техники было известно, что реакция производных пиперидина с изотиоцианатом приводит к очень низким выходам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

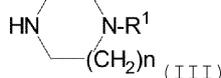
### Сущность изобретения

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

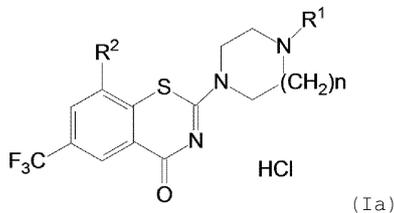
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с тиоцианатом M-SCN



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

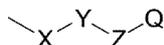


(3) подкисление полученного 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она соляной кислотой с получением соединения формулы (Ia)



где n представляет собой 1 или 2;

R<sup>1</sup> представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкенильную группу или линейную или разветвленную C<sub>3-12</sub>-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном и где одна или две CH<sub>2</sub>-группы могут быть замещены O или S, или



где X представляет собой линейную или разветвленную C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, линейную или разветвленную C<sub>2-6</sub>-алкенильную группу или линейную или разветвленную C<sub>2-6</sub>-алкинильную группу;

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

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C<sub>1-3</sub>-алкильную группу;

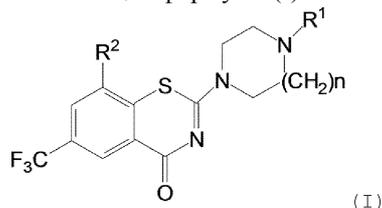
Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub>-алкоксигруппы, линейной или разветвленной C<sub>2,3</sub>-алкинилоксигруппы, линейной или разветвленной C<sub>2,3</sub>-алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила;

M представляет собой щелочной металл или NH<sub>4</sub>; предпочтительно Na, K или NH<sub>4</sub>; более предпочтительно NH<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой NO<sub>2</sub>, NHOH; предпочтительно NO<sub>2</sub>,

где реакцию проводят в тетрагидрофуране (THF), и способ является синтезом в одном резервуаре.

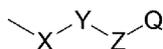
Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу получения производного 2-гомопиперазин-1-ил-4Н-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (I)



где n представляет собой 2;

R<sup>1</sup> представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкенильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном (таким как F, Cl, Br и I)

и где одна или две  $\text{CH}_2$ -группы могут быть замещены O или S,  
или



где X представляет собой линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу, линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкенильную группу или линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкинильную группу;

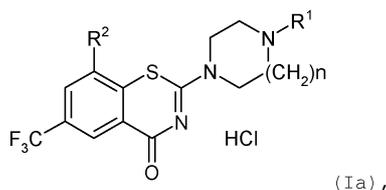
Y представляет собой прямую связь, O, S, NH, NMe, NEt или NPr;

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-3}$ -алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклопептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной  $\text{C}_{1-3}$ -алкоксигруппы, линейной или разветвленной  $\text{C}_{2-3}$ -алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной  $\text{C}_{2-3}$ -алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила; и

$\text{R}^2$  представляет собой  $\text{NO}_2$  или  $\text{NHOH}$ ; предпочтительно  $\text{NO}_2$ .

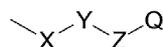
Включающий способ по первому аспекту изобретения и последующее преобразование гидрохлорида формулы (Ia)



где n представляет собой 1 или 2;

$\text{R}^1$  представляет собой линейную, разветвленную или циклическую  $\text{C}_{3-12}$ -алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую  $\text{C}_{3-12}$ -алкенильную группу или линейную или разветвленную  $\text{C}_{3-12}$ -алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном и где одна или две  $\text{CH}_2$ -группы могут быть замещены O или S,

или



где X представляет собой линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу, линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкенильную группу или линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкинильную группу;

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

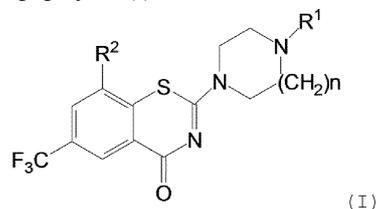
Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-3}$ -алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклопептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной  $\text{C}_{1-3}$ -алкоксигруппы, линейной или разветвленной  $\text{C}_{2-3}$ -алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной  $\text{C}_{2-3}$ -алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила;

M представляет собой щелочной металл или  $\text{NH}_4$ ; предпочтительно Na, K или  $\text{NH}_4$ ; более предпочтительно  $\text{NH}_4$ ;

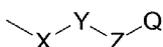
$\text{R}^2$  представляет собой  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NHOH}$ ; предпочтительно  $\text{NO}_2$ ,

в соответствующее соединение формулы (I)



где n представляет собой 1 или 2;

$\text{R}^1$  представляет собой линейную, разветвленную или циклическую  $\text{C}_{3-12}$ -алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую  $\text{C}_{3-12}$ -алкенильную группу или линейную или разветвленную  $\text{C}_{3-12}$ -алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном и где одна или две  $\text{CH}_2$ -группы могут быть замещены O или S, или



где X представляет собой линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу, линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкенильную группу или линейную или разветвленную  $\text{C}_{2-6}$ -алкинильную группу;

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

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную  $\text{C}_{1-3}$ -алкильную группу;

Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклопептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной  $\text{C}_{1-3}$ -алкокси-

группы, линейной или разветвленной  $C_{2,3}$ -алкенилоксигруппы, линейной или разветвленной  $C_{2,3}$ -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  $NO_2$ ,

в форме свободного основания или в форме другой фармацевтически приемлемой соли.

### Подробное описание изобретения

В первом аспекте 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 "диазепан" и их можно использовать взаимозаменяемо.

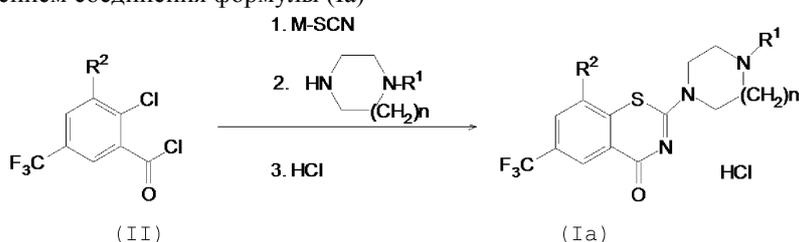
Так как способ по настоящему изобретению представляет собой синтез в одном резервуаре, выделение и очистка промежуточных соединений, которые могут быть трудными и, как правило, снижают выход конечного продукта, являются необязательными.

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 гомотипиперазином 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 проводят в тетрагидрофуране (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  $-10$  до  $+30^\circ C$ , предпочтительно от  $-5$  до  $+20^\circ C$ .

На этой стадии тиоцианатную 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 гомотипиперазин в THF капельно добавляют в маточный раствор замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата при температуре от  $-10$  до  $+75^\circ C$ , предпочтительно от  $0$  до  $+50^\circ C$ , при хранении при температуре от  $0$  до  $+30^\circ C$ , предпочтительно при  $+25^\circ C$ , в течение от 0,5 до 3 ч, из реакционной смеси осаждается свободное основание 2-пиперазин-или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она в виде твердого вещества.

Замещенный пиперазин или гомотипиперазин 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, изопропаноле 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  $4^\circ C$ .

Осажденный гидрохлорид 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она отфильтровывают, а затем промывают небольшим количеством органического растворителя, предпочтительно ацетона.

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, фумараты и салицилаты, предпочтительно их гидрохлориды и сульфаты. Особенно предпочтительными являются гидрохлориды.

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  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали в м.д. в сторону слабого поля из TMS (5).

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)-4Н-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)  $\text{NH}_4\text{SCN}$  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 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) 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 THF и формировалось желтое твердое вещество. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре, и затем обрабатывали 5% раствором  $\text{HCl}$  в MeOH до достижения  $\text{pH} \approx 2$ . Смесь охлаждали до  $4^\circ\text{C}$  в течение ночи. Отфильтровывали светло-желтый 2-[4-(циклогексилметил)-1,4-дiazепан-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-он и промывали небольшим объемом ацетона.

Продукт перекристаллизовывали из подходящего растворителя, такого как EtOH. Выход: 67%.

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

MS (масса/заряд): 470 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,93 (1H, уширенный с, NH), 8,80 и 8,86 (два 1H, два с, 2CH), 4,60 и 4,32 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 3,78 (2H, уширенный с,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,16 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 3,18 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 2,96 (2H, уширенный с,  $\text{CH}_2$ ), 2,12 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 1,86 (2H, уширенный с,  $\text{CH}_2$ ), 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: C, 49,75; H, 5,17; N, 11,05.

Выявлено: C, 49,64; H, 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)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 2).

Выход: 59%.

Т. плав.:  $246-248^\circ\text{C}$  (EtOH).

MS (масса/заряд): 444 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\times$  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  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$ ) 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: C, 47,45; H, 5,29; N, 11,32.

Выявлено: C, 47,47; H, 5,26; N, 11,30.

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

Выход: 63%.

Т. плав.:  $249-251^\circ\text{C}$  (EtOH).

MS (масса/заряд): 458 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\times$  10,92 (1H, уширенный с, NH), 8,81 и 8,8 (два 1H, два с, 2CH), 4,64 и 4,21 (2H, уширенный д,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,92 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 3,65 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 3,06 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 2,32 (2H, уширенный с,  $\text{NCH}_2$ ), 1,76 (2H, уширенный с,  $\text{CH}_2$ ), 1,35 (6H, уширенный с,  $(\text{CH}_2)_3$ ) и 0,94 (2H, уширенный с,  $\text{CH}_2$ ) 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, 48,59; Н, 5,23; N, 11,27.

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

Выход: 60%.

Т.плавл.: 274-277°C (EtOH).

MS (масса/заряд): 484 ( $M^+$ ).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\times$  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  $C_{22}H_{27}F_3N_4O_3S \times HCl$ .

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)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 5).

Выход: 67%.

Т.плавл.: 256-258°C (EtOH).

MS (масса/заряд): 472 ( $M^+$ ).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\times$  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  $C_{21}H_{27}F_3N_4O_3S \times HCl$ .

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)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 6).

Выход: 64%.

Т.плавл.: 290-293°C (EtOH/ $H_2O$ ).

MS (масса/заряд): 456 ( $M^+$ ).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\times$  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  $CH_2$  и CH) м.д.

Анализ для  $C_{20}H_{24}F_3N_4O_3S \times HCl$ .

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-diazепан-1-ил]-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 7).

Выход: 58%.

Т.плавл.: 264-267°C (EtOH/ $H_2O$ ).

MS (масса/заряд): 478 ( $M^+$ ).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\times$  11,32 (1H, уширенный с, NH), 8,98 и 8,89 (два 1H, два с, 2CH), 7,21-7,43 (5H, м,  $C_6H_5$ ), 4,60 и 4,34 (2H, уширенный д,  $NHCH_2$ ), 4,01 (2H, уширенный с,  $NCH_2$ ), 3,65 (2H, уширенный с,  $NCH_2$ ), 3,32 (2H, уширенный с,  $NCH_2$ ), 3,13 (2H, уширенный с,  $CH_2$ ), 2,61 (2H, уширенный с,  $CH_2$ ), 2,40 (2H, уширенный с,  $NHCH_2$ ) м.д.

Анализ для  $C_{22}H_{21}F_3N_4O_3S \times HCl$ .

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)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (PBTZ169  $\times$  HCl) (соединение 8).

Выход: 78%.

Т.плавл.: 296-297°C (EtOH/ $H_2O$ ).

MS (масса/заряд): 456 ( $M^+$ ).

$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\times$  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,  $HC(CH_2)_5$ ) м.д.

Анализ для  $C_{20}H_{23}F_3N_4O_3S \times HCl$ .

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)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 9).

Выход: 76,7%.

Т.плавл.: 271-273°C (EtOH/H<sub>2</sub>O).

MS (масса/заряд): 470 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,13 (1H, уширенный с, NH), 8,86 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,91 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,51 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,36 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 1,70-0,85 (13H, 4 уширенный м, CH<sub>2</sub>-CH (C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)) м.д.

Анализ для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S × HCl.

Рассчитано: C, 49,75; H, 5,17; N, 11,05.

Выявлено: C, 49,63; H, 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<sub>2</sub>O).

MS (масса/заряд): 458 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,01 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,90 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,52 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,33 (3H, т, CH), 1,43 (2H, уширенный м, CH<sub>2</sub>), 1,28 (8H, уширенный м, 4CH<sub>2</sub>), 0,86 (3H, т, CH<sub>3</sub>) м.д.

Анализ для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S × HCl.

Рассчитано: C, 48,53; H, 5,29; N, 11,32.

Выявлено: C, 48,61; H, 5,22; N, 11,18.

Пример 11. Гидрохлорид 8-нитро-2-[4-(4-феноксипропил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 11).

Выход: 74%.

Т.плавл.: 256-258°C (EtOH).

MS (масса/заряд): 508 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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, OCH<sub>2</sub>), 3,65 (2H, д, 2CH), 3,19 (4H, уширенный м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,94 и 1,79 (4H, 2 уширенный м, 2CH<sub>2</sub>) м.д.

Анализ для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S × HCl.

Рассчитано: C, 50,69; H, 4,44; N, 10,28.

Выявлено: C, 50,47; H, 4,32; N, 10,16.

Пример 12. Гидрохлорид 2-{4-[3-(4-фторфеноксипропил)пиперазин-1-ил]}-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 12).

Выход: 77%.

Т.плавл.: 261-263°C (этанол).

MS (масса/заряд): 512 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,97 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 7,11 (2H, т, 2CH), 6,94 (2H, м, 2CH), 4,12 (2H, т, OCH<sub>2</sub>), 3,85 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,52 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,48 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1,83 (2H, q, CH<sub>2</sub>) м.д.

Анализ для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S × HCl.

Рассчитано: C, 48,14; H, 3,86; N, 10,21.

Выявлено: C, 47,97; H, 3,83; N, 10,27.

Пример 13. Гидрохлорид 2-(4-бутилпиперазин-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-она (соединение 13).

Выход: 67%.

Т.плавл.: 239-241°C (EtOH/H<sub>2</sub>O).

MS (масса/заряд): 416 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,06 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,90 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,51 (4H, уширенный с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,32 (2H, т, CH<sub>2</sub>), 1,46 и 1,33 (4H, 2 м, 2CH<sub>2</sub>), 0,91 (3H, т, CH<sub>3</sub>) м.д.

Анализ для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S × HCl.

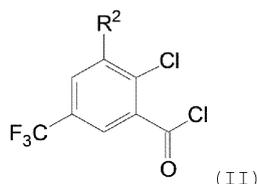
Рассчитано: C, 45,09; H, 4,45; N, 12,37.

Выявлено: C, 45,16; H, 4,54; N, 12,30.

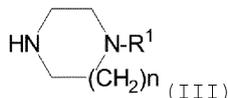
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

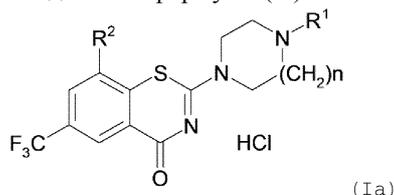
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с M-SCN;



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



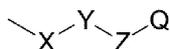
(3) подкисление полученного таким образом 2-пиперазин- или 2-гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она соляной кислотой с получением соединения формулы (Ia)



где n представляет собой 1 или 2;

R<sup>1</sup> представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C<sub>3-12</sub>-алкенильную группу или линейную или разветвленную C<sub>3-12</sub>-алкинильную группу, которые все могут быть замещены галогеном, и где одна или две CH<sub>2</sub>-группы могут быть замещены O или S,

или



где X представляет собой линейную или разветвленную C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, линейную или разветвленную C<sub>2-6</sub>-алкенильную группу или линейную или разветвленную C<sub>2-6</sub>-алкинильную группу;

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

Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C<sub>1-3</sub>-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<sub>1-3</sub>-алкокси-группы, линейной или разветвленной C<sub>2-3</sub>-алкенилокси-группы, линейной или разветвленной C<sub>2-3</sub>-алкинилокси-группы, моно-, ди- или трифторметила;

M представляет собой щелочной металл или NH<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой NO<sub>2</sub> или NHOH,

где реакцию проводят в тетрагидрофуране (THF), и способ является синтезом в одном резервуаре.

2. Способ по п.1, где n равен 2.

3. Способ по п.1, где M представляет собой Na, K или NH<sub>4</sub>.

4. Способ по п.3, где M представляет собой NH<sub>4</sub>.

5. Способ по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой NO<sub>2</sub>.

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

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где молярное отношение M-SCN на стадии (1) относительно соединения формулы (II) составляет от 1 до 3.

8. Способ по любому из пп.6 или 7, где на стадии (1) M-SCN представляет собой тиоцианат аммония и молярное отношение M-SCN относительно соединения формулы (II) на стадии (1) составляет от 1 до 1,4.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где молярное отношение замещенного пиперазина или гомопиперазина формулы (III) на стадии (2) относительно соединения формулы (II) составляет от 1 до 5.

10. Способ по п.9, где молярное отношение замещенного пиперазина или гомопиперазина формулы (III) на стадии (2) относительно соединения формулы (II) составляет от 1 до 2.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где на стадии (3) используют смесь соляной кислоты с водой, метанолом, этанолом, n- или изопропанолом или этилацетатом, предпочтительно метанолом.

12. Способ по п.11, где подкисление проводят 5%-ным раствором соляной кислоты при pH 2.

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

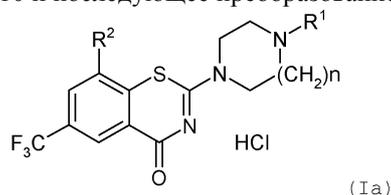
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с тиоцианатом

аммония в THF, где тиоцианат аммония применяют в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1 до 1,4;

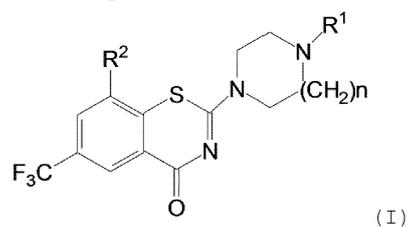
(2) реакцию полученного неочищенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата без выделения с замещенным пиперазином или гомопиперазином формулы (III) в молярном отношении относительно соединения формулы (II) от 1 до 2;

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

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



где n, R<sup>1</sup>, и R<sup>2</sup> являются такими, как определено в п.1, в соответствующее соединение формулы (I)



в форме свободного основания или в форме другой фармацевтически приемлемой соли.

