

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091353** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(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**

(62) **201792095; 2016.03.23**

(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) Представлены 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 представлен способ получения гидрохлоридов 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она.

A1

202091353

202091353

A1

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-ТВ, 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.

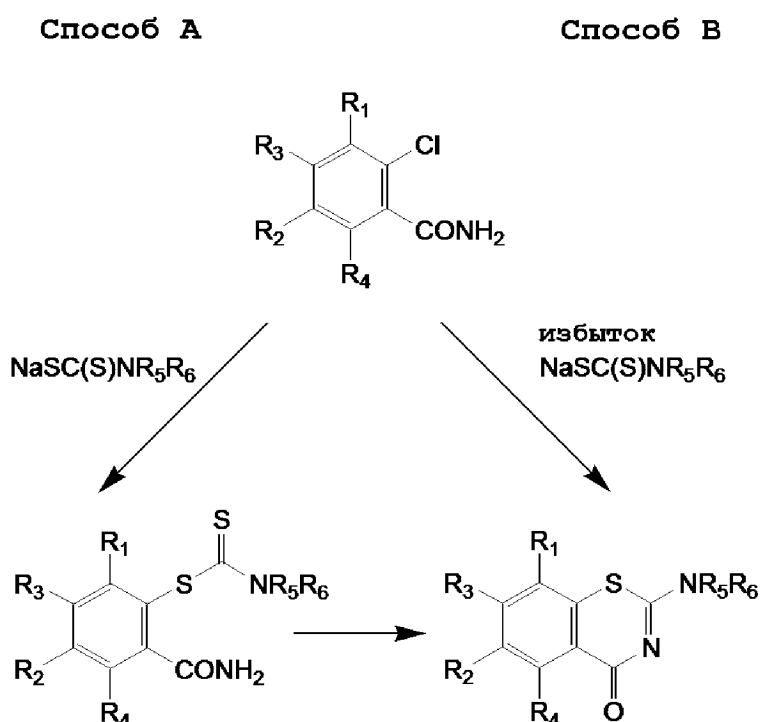
Для лечения микобактериальных заболеваний людей и млекопитающих в качестве лекарственных средств можно использовать 2-аминозамещенные 1,3-бензотиазин-4-оны. В настоящее время наиболее активными доступными соединениями являются 2-[(2S)-2-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-он (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.

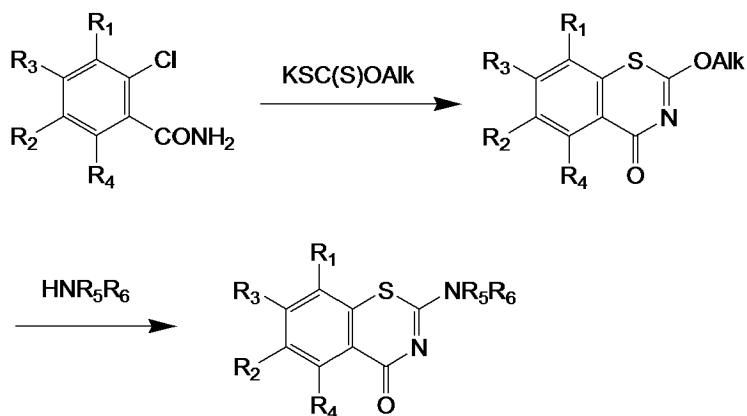
Современные способы синтеза 2-аминозамещенных 1,3-бензотиазин-4-онов описаны, например, в WO 2007/134625, WO 2009/010163 и EP2029583. Эти способы включают:

1) Реакцию 2-хлорбензкарбоксиамида с замещенным натрийдитиокарбаматом пиперазина (например, WO 2009/010163, способы А-С).



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

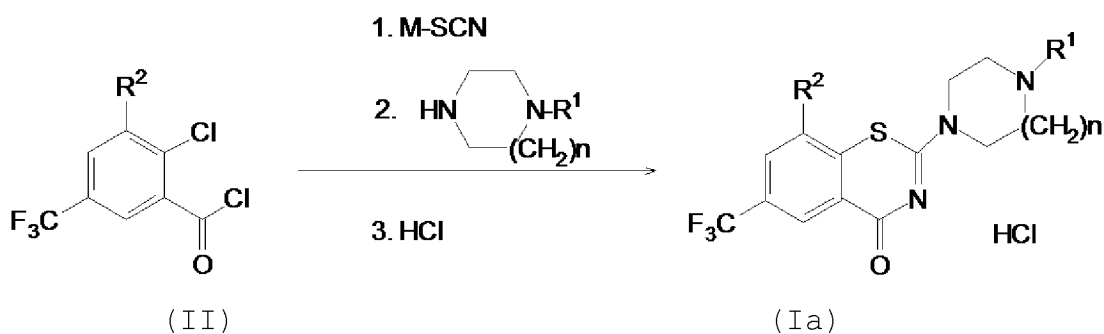


Эта реакция представляет собой двухэтапную реакцию, которая требует выделения промежуточного продукта.

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 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.

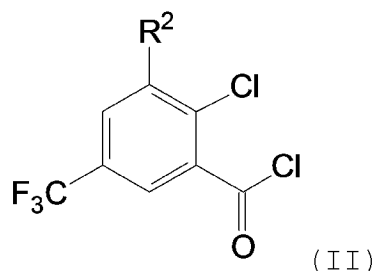


Этим способом гидрохлориды общей формулы (Ia) получают с высокими выходами (58%-78%) и высокой чистотой в реакции в одном сосуде. Это открытие было очень неожиданным, так как из предшествующего уровня техники было известно, что реакция производных пиперидина с изотиоцианатом приводит к очень низким выходам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

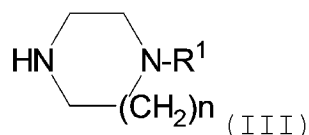
Сущность изобретения

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:

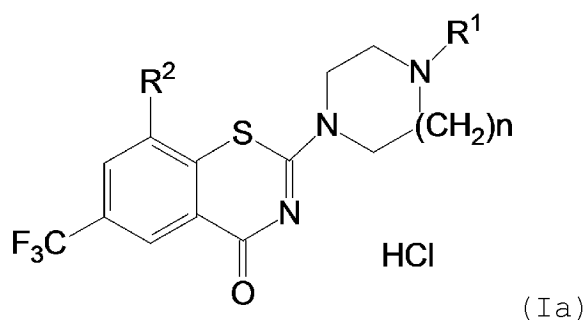
(1) реакцию замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорида формулы (II) с тиоцианатом M-SCN;



(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).

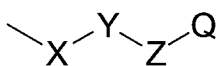


где

n представляет собой 1 или 2; предпочтительно 2;

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 (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;

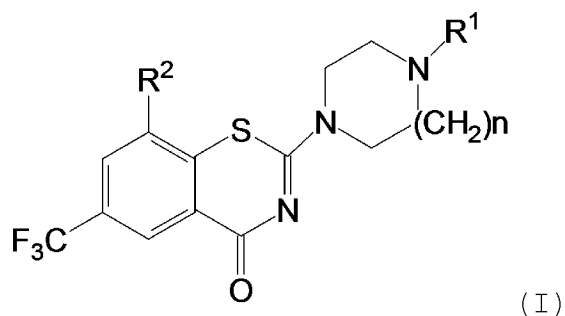
Z представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C₁₋₃-алкильную группу;

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;

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

R² представляет собой NO₂, NHOH; предпочтительно NO₂.

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.

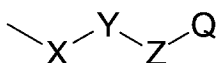


где

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

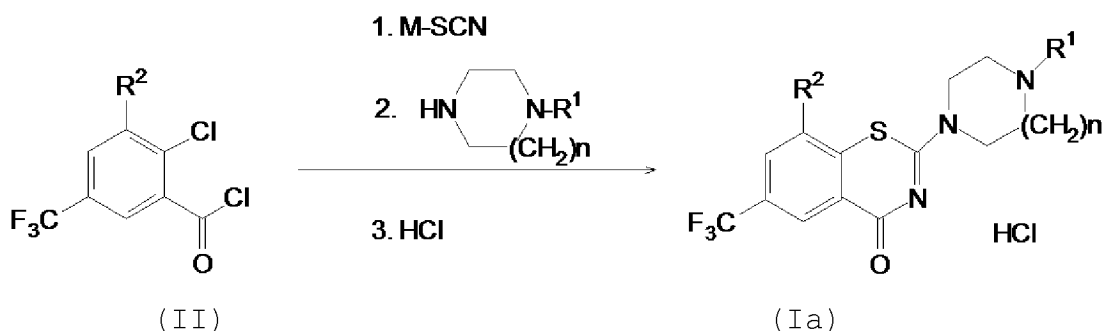
В первом аспекте, настоящее изобретение относится к синтезу в одном резервуаре с получением гидрохлоридов 2-пиперазин- и 2-

гомопиперазин-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (Ia). Термин "гомопиперазин" является синонимом термина "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 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.

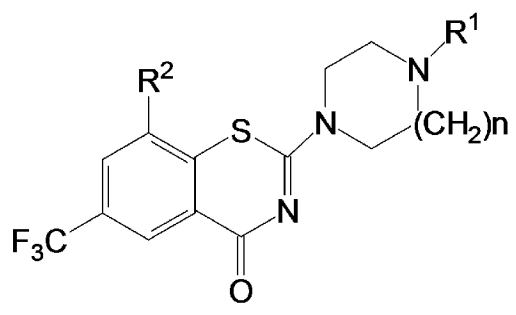
На второй стадии реакции свежий перегнанный замещенный пиперазин или гомопиперазин в THF капельно добавляют в маточный раствор замещенного 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилизотиоцианата при температуре от -10°C до $+75^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от 0°C до $+50^{\circ}\text{C}$. при хранении при температуре 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, 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°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, R¹ и R² являются такими, как определено выше.

В предпочтительном варианте осуществления 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. В более предпочтительном варианте осуществления R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂-алкильную группу, где одна из CH₂-групп может быть замещена O. Даже в более предпочтительном варианте осуществления R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₄₋₉-алкильную группу, где одна из CH₂-групп может быть замещена O. В наиболее предпочтительном варианте осуществления R¹ представляет собой линейную или циклическую C₄₋₉-алкильную группу.

В особенно предпочтительном варианте осуществления соединений формулы (I) R¹ представляет собой линейную или циклическую C₄₋₉-алкильную группу, а R² представляет собой NO₂.

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

MS (масса/заряд): 470 (M^+)

^1H ЯМР (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, $\underline{\text{CH}_2}$), 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-дiazепан-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-дiazепан-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, 4 CH_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-d₆): 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-d₆): 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

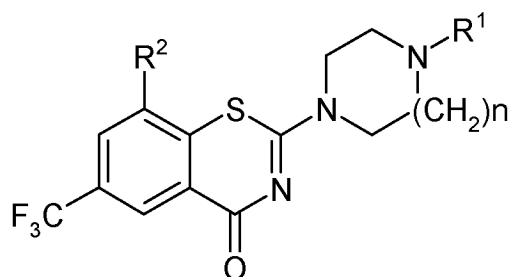
NTB1 – устойчивый к BTZ мутант H37Rv

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



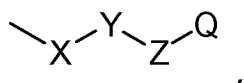
(I)

где

n равен 2;

R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃-₁₂алкильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃-₁₂алкенильную группу, линейную, разветвленную или циклическую C₃-₁₂алкинильную группу, каждая из которых может быть замещена галогеном, и где одна или две группы CH₂ 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 C₁₋₃алкильную группу;

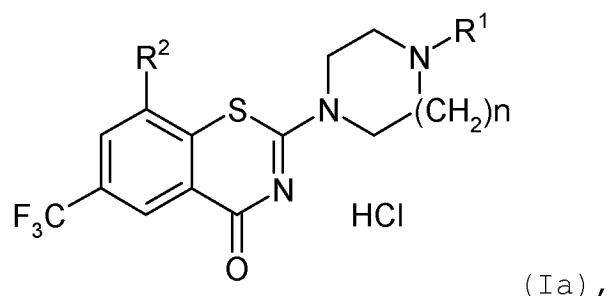
Q представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил или нафтил, который может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, линейной или разветвленной C₁₋₃алкокси группы, линейной или разветвленной

C₁₋₃ алкенилокси группы, линейной или разветвленной C₁₋₃ алкинилоксигруппы, моно-, ди- или трифторметила; и R² представляет собой NO₂ или NHON; предпочтительно NO₂.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C₃₋₁₂ алкильную группу, которая может быть замещена галогеном, и где одна или две группы CH₂ могут быть замещены O или S.

3. Соединение по п.1, где n равен 2, R¹ представляет собой линейную или циклическую C₄₋₉ алкильную группу и R² представляет собой NO₂.

4. Соединение по любому из п.п.1-3, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения формулы (Ia):



где n, R¹ и R² такие, как определены в любом из п.п.1-3.

5. Применение соединения по любому из п.п.1-4 в способе лечения бактериальных инфекций, предпочтительно микобактериальных инфекций, более предпочтительно туберкулеза, язвы Бурули и лепры.

6. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по любому из п.п.1-4.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 188444aa/npo	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2016/056371	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 March 2016 (23-03-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 23 March 2015 (23-03-2015)
Applicant ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (EPFL)		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/056371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D279/08 C07D281/02 A61K31/5415 A61K31/551 A61P31/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	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	1-10
Y,P	the whole document, in particular scheme 1, table 1, left-hand column on page 1376 -/--	11-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 April 2016	Date of mailing of the international search report 10/05/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hanisch, Inken

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/056371

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>& Cui-Ting Peng ET AL: "Supplementary information for Synthesis and Antitubercular Evaluation of 4-carbonyl piperazine substituted 1,3-benzothiazin-4-one derivatives", ³ 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-mmcl.doc/271398/html/S0960894X1500181X/f9cfa54e67743e1102eaf791aa3c64bf/mmcl.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</p>	
Y	<p>----- WO 2012/066518 A1 (ECOLE POLYTECH [CH]; MAKAROV VADIM [RU]; COLE STEWART [CH]) 24 May 2012 (2012-05-24) in particular the claims; examples 1-8, 10-16, 18-25; page 8, line 25 - page 10, line 7</p>	11-16
Y	<p>----- WO 2009/010163 A1 (LEIBNIZ INST NATURSTOFF FORSCH [DE]; MOELLMANN UTE [DE]; MAKAROV VADIM) 22 January 2009 (2009-01-22) cited in the application in particular example 7, table 1</p>	11-16
Y	<p>----- WO 2012/085654 A1 (UNIV QUEENSLAND [AU]; COOPER MATTHEW [AU]; ZUEGG JOHANNES [AU]; BECKER) 28 June 2012 (2012-06-28) the whole document, in particular the claims; page 13</p>	11-16
A	<p>----- WO 2007/134625 A1 (LEIBNIZ INST FOR NATURAL PRODU [DE]; MAKAROV VADIM A [RU]; COLE STEWAR) 29 November 2007 (2007-11-29) cited in the application in particular method B on pages 4-5</p> <p>-----</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/056371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2012066518	A1	24-05-2012	AU 2011330742 A1	27-06-2013
			CA 2817931 A1	24-05-2012
			CN 103221399 A	24-07-2013
			EA 201390639 A1	30-09-2013
			EP 2640712 A1	25-09-2013
			JP 2013542980 A	28-11-2013
			KR 20140012956 A	04-02-2014
			UA 109557 C2	10-09-2015
			US 2013245007 A1	19-09-2013
			WO 2012066518 A1	24-05-2012
WO 2009010163	A1	22-01-2009	AT 482939 T	15-10-2010
			AU 2008278056 A1	22-01-2009
			BR PI0813828 A2	06-01-2015
			CA 2693088 A1	22-01-2009
			CN 101809009 A	18-08-2010
			CO 6321160 A2	20-09-2011
			CR 11240 A	19-05-2010
			EA 201070145 A1	30-06-2010
			EC SP109962 A	31-03-2010
			EP 2020406 A1	04-02-2009
			EP 2176248 A1	21-04-2010
			JP 5502731 B2	28-05-2014
			JP 2010533661 A	28-10-2010
			KR 20100043071 A	27-04-2010
			MA 31607 B1	02-08-2010
			NZ 582620 A	30-03-2012
			TN 2010000023 A1	26-09-2011
			UA 99300 C2	10-08-2012
			US 2010286130 A1	11-11-2010
			WO 2009010163 A1	22-01-2009
ZA 201000491 A	27-10-2010			
WO 2012085654	A1	28-06-2012	EP 2468746 A1	27-06-2012
			WO 2012085654 A1	28-06-2012
WO 2007134625	A1	29-11-2007	AP 2444 A	31-08-2012
			AT 470667 T	15-06-2010
			AU 2006343832 A1	29-11-2007
			BR PI0621693 A2	20-12-2011
			CA 2652841 A1	29-11-2007
			CN 101472922 A	01-07-2009
			CR 10519 A	14-04-2009
			CY 1110769 T1	10-06-2015
			DK 2029583 T3	27-09-2010
			EA 200870564 A1	30-06-2009
			EP 2029583 A1	04-03-2009
			ES 2345902 T3	05-10-2010
			IL 195453 A	31-01-2013
			JP 5068813 B2	07-11-2012
			JP 2009537576 A	29-10-2009
			KR 20090029736 A	23-03-2009
			PT 2029583 E	12-08-2010
			SI 2029583 T1	30-09-2010
			US 2009239851 A1	24-09-2009
			US 2011160193 A1	30-06-2011
WO 2007134625 A1	29-11-2007			