

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039959

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.01

(21) Номер заявки
202091353

(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 ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 15160267.9

(32) 2015.03.23

(33) EP

(43) 2020.08.31

(62) 201792095; 2016.03.23

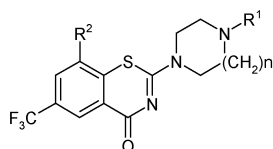
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКОЛЬ ПОЛИТЕКНИК ФЕДЕРАЛЬ
ДЕ ЛОЗАНН (ЭПФЛ) (CH)

(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-mc1.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
WO-A1-2012066518
WO-A1-2009010163
WO-A1-2012085654
WO-A1-2007134625

(57) Предоставлены производные 2-гомопиперазин-1-ил-4Н-1,3-бензотиазин-4-она формулы (I), где значения R¹, R² и n определены в формуле изобретения. 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.



(I)

B1

039959

039959

B1

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.

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).

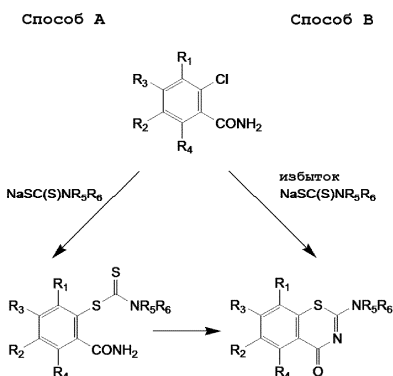
В последнее десятилетие MDR-штаммы *M. tuberculosis* приобрели дополнительные мутации устойчивости к лекарственным средствам второй линии, что обуславливает заболевание с широкой лекарственной устойчивостью (XDR). В дополнение к изониазиду и рифампицину XDR-штаммы *M. tuberculosis* также устойчивы к фторхинолонам и к инъектируемым 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 ТВ. В дополнение к новому механизму действия новое лекарственное средство против ТВ 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)-4Н-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)-4Н-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.

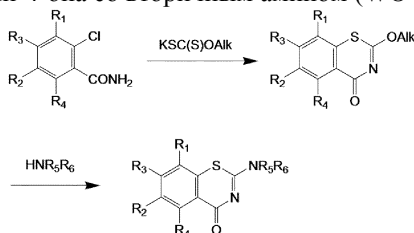
Современные способы синтеза 2-аминозамещенных 1,3-бензотиазин-4-онов описаны, например, в WO 2007/134625, WO 2009/010163 и EP 2029583. Эти способы включают:

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

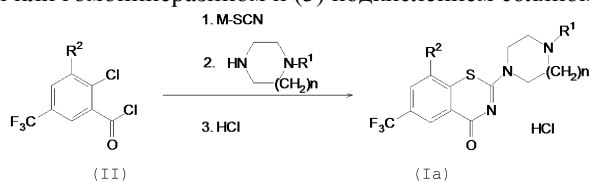


Эта реакция представляет собой двухэтапную реакцию, которая требует выделения промежуточного продукта.

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 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.

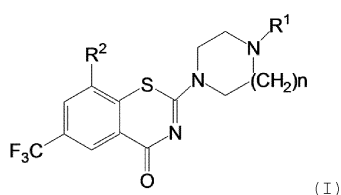
Неожиданно было обнаружено, что гидрохлориды 2-(гомо)пиперазин-1,3-бензотиазин-4-она общей формулы (Ia) можно получать с высоким выходом посредством (1) реакции 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоилхлорида общей формулы (II) с тиоцианатом M-SCN , (2) с последующей реакцией с 2-замещенным пиперазином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

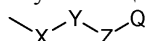
Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где

n равен 2;

R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} алкильную группу, или



где

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

Y представляет собой прямую связь;

Z представляет собой прямую связь;

Q представляет собой фенил и

R^2 представляет собой NO_2 .

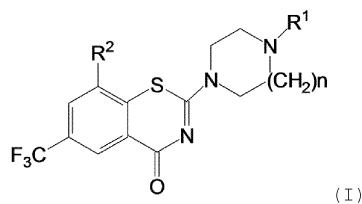
В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения бактериальных инфекций.

Еще в одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и общепринятые эксципиенты.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к новым производным 2-пиперазин-1-ил-4Н-

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 или циклическую C_{4-9} алкильную группу.

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.

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 BP 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 (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)-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 1,4 5 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 THF и формировалось желтое твердое вещество. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч 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.плав.: 269-271°C (EtOH)

MS (масса/заряд): 470 (M^+)

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 10,93 (1H, уширенный с, NH), 8,80 и 8,86 (два 1H, два с, 2CH), 4,60 и 4,32 (2H, уширенный с, 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, $HC(CH_2)_5$) м.д.

Анализ для $C_{21}H_{25}F_3N_4O_3S \times HCl$:

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)-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 $C_{19}H_{23}F_3N_4O_3S \times HCl$:

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)-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, $(CH_2)_3$) и 0,94 (2H, уширенный с, CH_2) м.д.

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

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

Выявлено: C, 48,59; H, 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 $C_{22}H_{27}F_3N_4O_3S \times HCl$:

Рассчитано: C, 50,72; H, 5,42; N, 10,75

Выявлено: C, 50,75; H, 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 $C_{21}H_{27}F_3N_4O_3S \times HCl$:

Рассчитано: C, 49,55; H, 5,54; N, 11,01

Выявлено: C, 49,47; H, 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/ H_2O)

MS (масса/заряд): 456 (M^+)

1H ЯМР (DMSO- d_6): 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 CH_2 и CH) м.д.

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

Рассчитано: C, 48,73; H, 4,91; N, 11,37

Выявлено: C, 48,66; H, 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: C, 51,31; H, 4,31; N, 10,88

Выявлено: C, 51,37; H, 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-d₆): δ 11,13 (1H, уширенный с, NH), 8,86 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 4,64 (2H, уширенный с, NHCH₂), 3,94 (2H, уширенный с, NHCH₂), 3,18 (2H, уширенный с, NCH₂), 3,18 (2H, уширенный с, NCH₂), 2,96 (2H, уширенный с, CH₂), 1,75 и 1,53 (11H, 2 м, HC(CH₂)₅) м.д.

Анализ для C₂₀H₂₃F₃N₄O₃S × HCl:

Рассчитано: C, 48,73; H, 4,91; N, 11,37

Выявлено: C, 48,79; H, 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/H₂O)

MS (масса/заряд): 470 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,13 (1H, уширенный с, NH), 8,86 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,91 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,51 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,36 (2H, т, CH₂), 1,70-0,85 (13H, 4 уширенный м, CH₂-CH (C₅H₁₀)) м.д.

Анализ для C₂₁H₂₅F₃N₄O₃S × 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/H₂O)

MS (масса/заряд): 458 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,01 (1H, уширенный с, NH), 8,85 и 8,76 (два 1H, два с, 2CH), 3,90 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,52 (4H, уширенный с, N(CH₂)₂), 2,33 (3H, т, CH), 1,43 (2H, уширенный м, CH₂), 1,28 (8H, уширенный м, 4CH₂), 0,86 (3H, т, CH₃) м.д.

Анализ для C₂₀H₂₅F₃N₄O₃S × 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-феноксибутил)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⁺)

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 C₂₃H₂₃F₃N₄O₄S × 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-фторфенокси)пропил]пиперазин-1-ил}-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-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 C₂₂H₂₀F₄N₄O₄S × 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/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: C, 45,09; H, 4,45; N, 12,37

Выявлено: C, 45,16; H, 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.

Соединение		H37Rv	NBT1
	Единицы	MIC ₉₉	MIC ₉₉
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

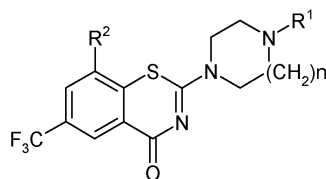
H37Rv - чувствительный к BTZ штамм дикого типа

NBT1 - устойчивый к BTZ мутант H37Rv

Из таблицы выше отчетливо видно, что соединения по настоящему изобретению являются более эффективным против устойчивого к BTZ мутанта NBT1, чем соединение на предшествующем уровне техники PBTZ169, и являются одинаково эффективными против H37Rv.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

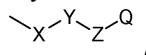


(I)

где

n равен 2;

R^1 представляет собой линейную, разветвленную или циклическую C_{3-12} алкильную группу или



где

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

Y представляет собой прямую связь;

Z представляет собой прямую связь;

Q представляет собой фенил и

R^2 представляет собой NO_2 .

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой линейную или циклическую C_{4-9} алкильную группу.

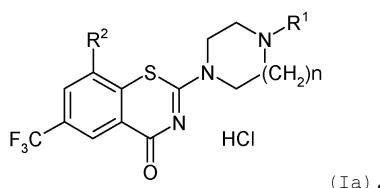
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

2-(4-гептил-1,4-дiazепан-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она;

2-(4-циклогексил-1,4-дiazепан-1-ил)-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-она и

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

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



где n, R^1 и R^2 такие, как определены в любом из пп.1 или 2.

5. Применение соединения по любому из пп.1-4 для лечения бактериальных инфекций.

6. Применение по п.5, где бактериальные инфекции выбраны из микобактериальных инфекций.

7. Применение по п.6, где микобактериальные инфекции выбраны из туберкулеза, язвы Бурули и лепры.

8. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-4 и общепринятые эксципиенты.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2