



УКРАЇНА

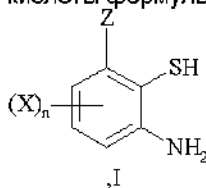
(19) UA (11) 51621 (13) C2

(51) 6 C07C323/63, 327/26, 335/22,
C07D277/82, 285/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 3-АМІНО-2-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ТА СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

- (21) 96124768
(22) 20 12 1996
(24) 16 12 2002
(31) 3637/95
(32) 21 12 1995
(33) CH
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р
(72) Кунц Вальтер, CH, Жо Беат, CH
(73) НОВАРТИС АГ, CH
(56) WO, A, 9611906 EP, A, 0313512
DE, A, 2757924 EP, A, 0384889
DE, A, 2751441 PATENT ABSTRACTS OF JAPAN
vol 96, no 2, 29 February 1996
& JP 07278100, A, 24 10 1995 SYNTH COMMUN,
1987, pages 229-240, XP000197358 R R GUPTA ET
AL J CHEM SOC (C), 1970, pages 2250-2253,
XP000873087 P KIRBY ET AL CHEMICAL
ABSTRACTS, vol 51, no 6, 25 March 1957
Columbus, Ohio, US, abstract no 4358b,
XP002030383 & UKRAIN KHIM ZHUR, no 22,
1956, pages 363-367, R P VEL'TMAN
(57) 1 Производное 3-амино-2-меркаптобензойной
кислоты формулы I



его дисульфид или его соль, где
X обозначает фтор,
n обозначает 0, 1, 2 или 3,
Z обозначает CN, CO-A или CS-A,
A обозначает водород, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄,
R₁-R₄ обозначают водород, замещенный или не-
замещенный, насыщенный или ненасыщенный
углеводородный радикал с открытой цепью, со-
держащий не более 8 атомов углерода, замещен-
ный или незамещенный циклический насыщенный
или ненасыщенный углеводородный радикал, со-
держащий не более 10 атомов углерода, заме-
щенный или незамещенный бензил или фенетил,
замещенную или незамещенную алканойльную
группу, содержащую не более 8 атомов углерода,
замещенную или незамещенную бензойную
группу или замещенный или незамещенный гете-
роциклический радикал, или же

2

R₃ и R₄ совместно с атомом азота, с которым они
связаны, обозначают 5- или 6-членный замещен-
ный или незамещенный гетероциклический ради-
кал, содержащий 1-3 гетероатома O, S и/или N,
кроме соединения, в котором n обозначает 0 и Z
обозначает CN или CONH₂, или COOH

2 Производное по п 1, отличающееся тем, что
Z обозначает CN, CO-A или CS-A,
A обозначает водород, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄, и
где

R₁, R₂ и R₃ каждый обозначают водород, C₁-
C₈алкил, который незамещен или замещен 1-5
атомами галогена, C₃-C₆циклоалкилом, C₁-
C₄алкокси-, фенокси-, бензилокси-, C₁-C₄ацилокси-
, бензоилоксигруппой, гидроксилом, нитро-, циано-
группой, C₁-C₄алканойлом, бензоилом, карбокси-
лом, C₁-C₄алкоксикарбонилем, бензилоксикарбо-
нилом, амино-, C₁-C₄алкиламино-, C₁-
C₄диалкиламиногруппой или гетероцикликом, C₃-
C₆алкинил, который незамещен или замещен 1-5
атомами галогена, C₃-C₆алкинил, C₃-
C₆циклоалкил, C₁-C₄алканойл, фенил, бензил ли-
бо фенетил, фенильные кольца которых незаме-
щены или содержат от одного до трех заместите-
лей из группы галогена, гидроксиль, C₁-C₄алкила,
галогид C₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галогид C₁-
C₂алкокси- или нитрогруппы, или нафтил, бензоил
либо гетероциклил, которые незамещены или за-
мещены одним-тремя одинаковыми или различ-
ными заместителями из группы галогена, C₁-
C₂алкила, галогидметила или нитрогруппы,
R₄ обозначает водород, C₁-C₆алкил, фенил или
бензил, или же

R₃ и R₄ совместно с атомом азота, с которым они
связаны, представляют собой 5- или 6-членное
кольцо с 1-2 гетероатомами O, S и/или N, где ука-
занные кольца незамещены или содержат один
или два одинаковых либо различных заместителя
из группы галогена, C₁-C₃алкила или C₁-
C₂алкоксикарбонила

3 Производное по п 2, отличающееся тем, что
n обозначает 0 или 1,
Z обозначает CN или CO-A,

A обозначает водород, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄, и
где

R₁-R₄ имеют значения, указанные в п 2

4 Производное по п 3, отличающееся тем, что
n обозначает 0 или 1,

(13) C2

(11) 51621

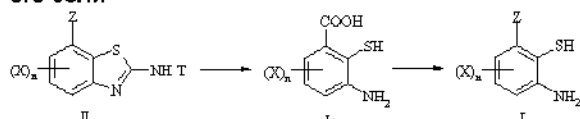
(19) UA

Z обозначает CN или CO-A,

A обозначает водород, OR₁ или SR₂ и

R₁ и R₂ каждый обозначают водород, C₁-C₆алкил, который незамещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₃-C₆циклоалкилом или C₁-C₂алкоксигруппой, C₃-C₄алкенил, который незамещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₃-C₄алкинил, C₃-C₆циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галоидC₁-C₂алкокси- или нитрогруппы

5 Способ получения производного формулы I или его соли

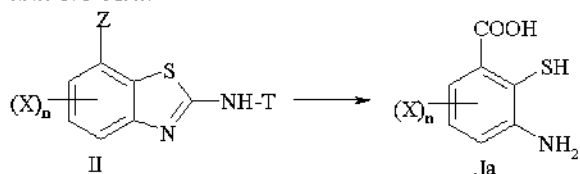


включающий взаимодействие соединения формулы II, где

X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I и

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, бензил или фенетил, с водным сильным основанием с получением соединения формулы Ia или его соли и последующее его взаимодействие с получением соединения формулы I, где X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I

6 Способ получения производного формулы Ia или его соли



включающий взаимодействие соединения II, где X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I, и

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, бензил или фенетил, с водным сильным основанием

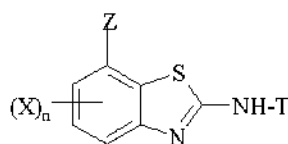
7 Способ по п 6, отличающийся тем, что в качестве основания используют раствор гидроксида калия или раствор гидроксида натрия

8 Способ по п 6, отличающийся тем, что взаимодействие проводят при 120-150°C под давлением 1-5 бар

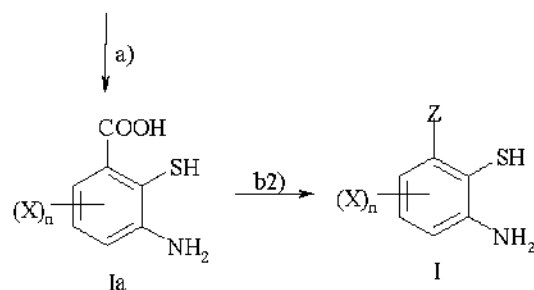
9 Способ получения производного формулы III, где

X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I, и

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил,

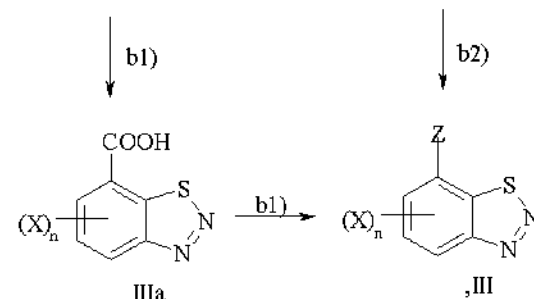


II



Ia

I



IIIa

,III

который включает

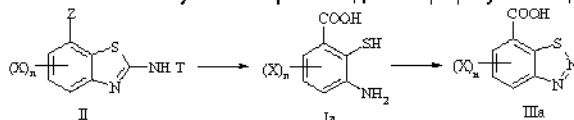
a) взаимодействие соединения формулы II, где X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I, и

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный либо незамещенный фенил, бензил либо фенетил, с водным сильным основанием с получением соединения формулы Ia или его соли и при необходимости либо

b1) его конверсию в соединение формулы IIIa диазотированием азотистой кислотой или неорганическим или органическим нитритом и при определенных условиях его конверсию в соединение формулы III, либо

b2) его конверсию в соединение формулы I и его конверсию в соединение формулы III диазотированием азотистой кислотой или неорганическим или органическим нитритом

10 Способ получения производного формулы IIIa,



II

Ia

IIIa

который включает взаимодействие соединения формулы II, где

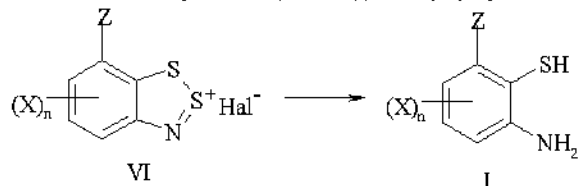
X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I, и

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил, с водным сильным основанием с получением соединения формулы Ia или его соли и его конверсию непосредственно, т.е. без выделения, в соединение формулы IIIa диазотированием

азотистой кислотой или неорганическим или органическим нитритом

11 Способ по п 10, отличающийся тем, что первую стадию реакции осуществляют в растворе гидроксида калия при 120-170°C и под давлением 1-5 бар, и где диазотирование проводят нитритом натрия

12 Способ получения производного формулы I

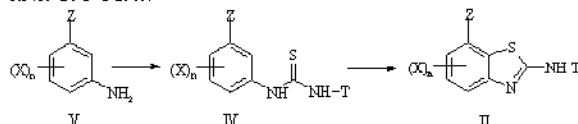


который включает гидролиз соединения формулы VI, где

X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I,

в нейтральных или щелочных условиях

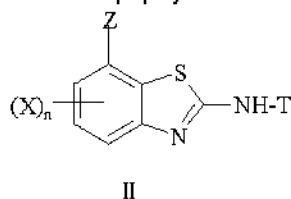
13 Способ получения производного формулы II или его соли



который включает взаимодействие соединения формулы V с SCN-T или с SCN-солью в растворителе и при соответствующих условиях в присутствии кислоты или основания и взаимодействие полученного таким образом соединения формулы IV с окислителем, например, с SO₂Cl₂, Br₂, H₂SO₄/бромидом или Cl₂, с получением соединения формулы II, в котором X, n, Z и T имеют значения, указанные в пункте 5

14 Способ по п 13, отличающийся тем, что на первой стадии реакции используют метилизотиоцианат, а на второй реакционной стадии используют Br₂, и где обе реакционные стадии осуществляют в безводной карбоновой кислоте и без выделения соединения IV

15 Производное 3-амино-2-меркаптобензойной кислоты формулы II



или его соль, где

X обозначает фтор,

n обозначает 0, 1, 2 или 3,

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил, Z обозначает CN, CO-A или CS-A,

A обозначает водород, галоген, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄,

R₁-R₄ обозначают водород, замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал с открытой цепью, содержащий не более 8 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклический насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал, со-

держащий не более 10 атомов углерода, замещенный или незамещенный бензил или фенетил, замещенную или незамещенную алканольную группу, содержащую не более 8 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензоильную группу или замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, или же

R₃ и R₄ совместно с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой 5- или 6-членный замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, содержащий 1-3 гетероатома O, S и/или N, за исключением соединений, в которых Z обозначает COOH или COOC₂H₅, n обозначает 0 и T обозначает водород

16 Производное по п 15, отличающееся тем, что

X обозначает фтор,

n обозначает 0 или 1,

T обозначает водород или C₁-C₆алкил,

Z обозначает CN или CO-A,

A обозначает водород, галоген, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄ и

R₁-R₄ имеют значения, указанные в п 2

17 Производное по п 16, отличающееся тем, что

A обозначает OR₁ или SR₂ и

R₁ и R₂ каждый обозначают водород, C₁-C₆алкил, который незамещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₃-C₆циклоалкилом или C₁-C₂алкоксигруппой, C₃-C₄алкенил, который незамещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₃-C₄алкинил, C₃-C₆циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси, галоидC₁-C₂алкокси- или нитрогруппы

18 Производное по п 17, отличающееся тем, что n обозначает 0,

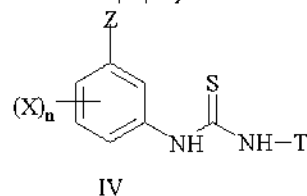
T обозначает водород или метил,

Z обозначает CO-A,

A обозначает OR₁ и

R₁ обозначает водород, C₁-C₆алкил, который незамещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₁-C₂алкоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галоидC₁-C₂алкокси- или нитрогруппы

19 Производное 3-амино-2-меркаптобензойной кислоты формулы IV



или его соль, где

X обозначает фтор,

n обозначает 0, 1, 2 или 3,

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил, Z обозначает CN, CO-A или CS-A,

A обозначает водород, галоген, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄,

R₁-R₄ каждый обозначают водород, замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал с открытой цепью, содержащий не более 8 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклический насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал, содержащий не более 10 атомов углерода, замещенный или незамещенный бензил или фенетил, замещенную или незамещенную алканойльную группу, содержащую не более 8 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензоильную группу или замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, или же R₃ и R₄ совместно с атомом азота, с которым они связаны, обозначают 5- или 6-членный замещенный или незамещенный гетероциклический ради-

кал, содержащий 1-3 гетероатома O, S и/или N, за исключением соединения, где Z обозначает CO-OC₂H₅, n обозначает 0 и T обозначает водород 20 Производное по п. 19, отличающееся тем, что n обозначает 0,

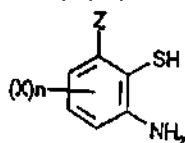
T обозначает водород или C₁-C₆алкил,

Z обозначает CO-A,

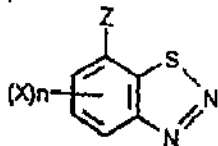
A обозначает OR₁ и

R₁ обозначает водород, C₁-C₆алкил, который не замещен или замещен 1-3 атомами галогена, C₁-C₂алкоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксильной, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галоидC₁-C₂алкокси- или нитрогруппы

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



к его дисульфиду и к его солям, к способам его получения и применению при получении соединений формулы III, обладающих микробицидным действием и способностью иммунизировать растения



В соединениях формул I и III

X обозначает фтор,

n обозначает 0, 1, 2 или 3,

Z обозначает CN, CO-A или CS-A,

A обозначает водород, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄,

R₁-R₄ обозначают водород, замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал с открытой цепью, содержащий не более 8 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклический насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал, содержащий не более 10 атомов углерода, замещенный или незамещенный бензил или фенетил, замещенную или незамещенную алканойльную группу, содержащую не более 8 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензоильную группу или замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, или же R₃ и R₄ совместно с атомом азота, с которым они связаны, обозначают 5- или 6-членный замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, содержащий 1-3 гетероатома O, S и/или N, кроме соединения, в котором n обозначает 0 и Z обозначает CN или CONH₂ или COOH

Соединения формулы I включают по меньшей мере одну основную группу и могут, таким образом, образовывать кислотно-аддитивные соли Их

получают, например, взаимодействием с минеральными кислотами, в частности с серной кислотой, фосфорной кислотой или галоидводородной кислотой, с органическими карбоновыми кислотами, в частности с уксусной кислотой или щавелевой, малоновой, maleиновой, фумаровой или фталевой кислотой, с гидроксикарбоновыми кислотами, в частности с аскорбиновой, молочной, яблочной, винной или лимонной кислотой, с бензойной кислотой, или с органическими сульфокислотами, в частности с метан- или п-толуолсульфокислотой. Когда в заместителе Z имеется SH-группа или кислотная группа, соединения формулы I способны также образовывать соли с основаниями. Соответствующие соли с основаниями представляют собой, например, соли металлов, такие, как соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности натриевые, калиевые и магниевые соли, и соли с аммиаком или органическим амином, таким, как морфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- и три(низший алкил)амин, в частности этил-, диэтил-, триэтил- и диметилпропиламин, моно-, ди- и тригидрокси(низший алкил)амин, в частности моно-, ди- и триэтанолламин. Более того, при определенных условиях можно получать соответствующие внутренние соли.

Если не указано иное, то обобщающие понятия, используемые выше и ниже, имеют следующие значения.

Углеводородные радикалы могут быть насыщенными или ненасыщенными, с открытой цепью или циклическими, представлять собой смесь радикалов с открытой цепью и циклических, например, циклопропилметил или бензил.

В зависимости от числа углеродных атомов алкильные группы являются прямоцепочечными или разветвленными и представляют собой, например, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-амил, трет-амил, 1-гексил и 3-гексил.

Ненасыщенными углеводородными радикалами являются алкенильные, алкинильные и алкенилильные группы по крайней мере с 3-кратными связями, например, бутадиенил, гексат-

риенил, 2-пентен-4-инил

Под термином "алкенил" понимается прямоцепочечный или разветвленный алкенил, в частности аллил, метиллил, 1-метилвинил или бут-2-ен-1-ил. Предпочтительны алкенильные радикалы, цепь которых содержит 3 - 4 атома углерода.

Аналогичным образом в зависимости от числа углеродных атомов алкинил может быть прямоцепочечным или разветвленным, например, пропаргил, бут-1-ин-1-ил и бут-1-ин-3-ил. Предпочтительен пропаргил.

Циклические ненасыщенные углеводородные радикалы могут быть ароматическими, например, фенил и нафтил, или неароматическими, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктадиенил, или частично ароматическими, например, тетрагидронафтил и инданил.

Галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод, предпочтительно фтор, хлор или бром.

Галоидалкилы могут содержать одинаковые или различные атомы галогена, например, фторметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил и 3,3,3-трифторпропил.

В качестве алкоксигрупп можно назвать, например, метокси-, этокси-, пропилокси-, изопропилокси-, н-бутилокси-, изобутилокси-, вторбутилокси и трет-бутилоксигруппы. Предпочтительны метокси- и этоксигруппы.

Галоидалкоксигруппы представляют собой, например, дифторметокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторэтокси-, 1,1,2,2-тетрафторэтокси-, 2-фторэтокси-, 2-хлорэтокси- и 2,2-дифторэтоксигруппы.

Циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Алканоил является либо прямоцепочечным, либо разветвленным. Его примерами являются формил, ацетил, пропионил, бутирил, пивалоил или октанойл.

Под термином "гетероциклический радикал" понимаются 5- или 6-членные ароматические и неароматические кольца с гетероатомами N, O и/или S. Кроме того, с таким гетероциклическим радикалом, связанным с остальной частью молекулы, может быть сконденсирована незамещенная или замещенная бензогруппа. Примерами гетероциклических групп являются пиридил, пиримидинил, имидазолил, тиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тиенил, фуранил, пирролил, морфолинил, оксазолил и соответствующие частично или полностью гидрогенизованные кольца. Примерами гетероциклических групп со сконденсированными с ними бензогруппами, являются хинолил, изохинолил, бензоксазолил, хиноксалинил, бензотиазолил, бензимидазолил, индолил и индолинил.

Соединения формулы III, обладающие бактерицидным действием и способностью иммунизировать растения, и способы их получения известны, например, из европейского патента 313512. Описанные в нем способы неприемлемы для промышленного получения, так как они включают много реакционных стадий, некоторые из которых сложны в осуществлении, результатом чего является общий неудовлетворительный выход продук-

та

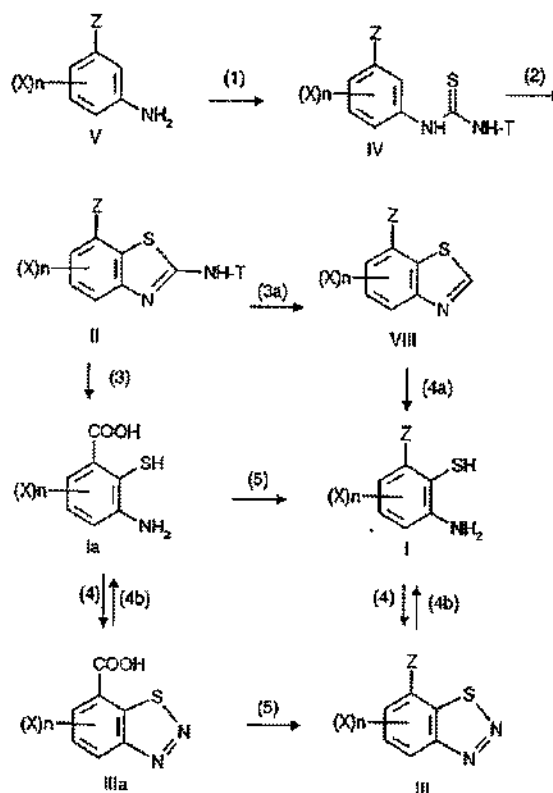
По этой причине существует необходимость в разработке нового, промышленно более совершенного способа синтеза таких соединений.

Соединения формулы I в соответствии с изобретением дают новую возможность получения соединений формулы III, как представлено на схеме 1. Такой синтез характеризуется легкодоступностью предшественника, использованием обычных реагентов и хорошим выходом продукта даже в том случае, когда промежуточный продукт не выделяют. В дополнение к сказанному выше, настоящее изобретение относится к этому синтезу.

В формулах на схеме 1X, n и Z имеют значения, указанные для формулы I, а T обозначает водород, C₁-C₁₂алкил, в частности C¹-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил.

Предшественники формулы V представляют собой соединения, которые могут быть получены промышленным путем или могут быть получены по известным методам, например, восстановлением соответствующих нитросоединений.

Схема 1



Более конкретно эти реакционные стадии можно осуществлять следующим образом:

(1) SCN-T/например, метилизотиоцианат /инертный растворитель/ при соответствующих условиях в присутствии кислоты или основания, или SCN-соль

(2) Окислитель, например, SO₂Cl₂, Br₂, H₂SO₄/бромид или Cl₂

(3) Водное сильное основание, например, раствор гидроксида калия, предпочтительно в инертной атмосфере

Реакции (1), (2) и (3) как таковые описаны, например, в *Org Synthesis, Coll*, том III, стр 76, *J Het Chera*, том 17, стр 1325 (1980), в патенте США 5374737, в Украинском химическом журнале, том 22, 363, 1956, на который имеется ссылка в *Chera Abstr* 22, 4358b (1957)

(3a) Диазотирование H_3PO_2 (*Synth Coram*, том 10, стр 167, 1980)

(4) Диазотирование с циклизацией, например, азотистой кислотой ($= \text{HONO}$), неорганическим или органическим нитритом, в частности нитритом натрия или изоамилнитритом (см, например, европейский патент 313512)

(4a) Например, гидразин/этанол, основной гидролиз или же аналогично тому, как указано в 4) (*Synth Comm*, том 10, стр 167, 1980)

(4b) Например, Zn/кислота , Fe/кислота (*Heterocyclic Compounds*, том 7, стр 541 и далее) или $\text{H}_2/\text{катализатор}$

(5) Конверсию группы COOH в группу Z, где Z имеет значения, указанные для формулы I, можно проводить по известным методам, как показано на схеме 3

Предпочтительными соединениями формулы I являются следующие

(1) Соединения, в которых

Z обозначает CN, CO-A или CS-A,

A обозначает OR_1 , SR_2 или $\text{N(R}_3\text{)R}_4$, и в которых

R_1 , R_2 и R_3 обозначают водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который незамещен или замещен 1 - 5 атомами галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси-, фенокси-, бензилокси-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ ацилокси-, бензоилокси- группой, гидроксильной, нитро-, цианогруппой, $\text{C}_1\text{-C}_4$ канойлом, бензоилом, карбоксильной, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксикарбонильной, бензилоксикарбонильной, амина-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ киламиной-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ диалкиламиногруппой или гетероциклилом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкенил, который незамещен или замещен 1 - 5 атомами галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алканойл, фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат от одного до трех заместителей из группы галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, галоид $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси-, галоид $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси- либо нитрогруппы, или нафтил, бензоил либо гетероциклил, которые незамещены или замещены одним-тремя одинаковыми или различными заместителями из группы галогена, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, галоидметила или нитрогруппы,

R_4 обозначает водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, сменил или бензил, или же R_3 и R_4 совместно с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой 5- или 6-членное кольцо с 1 - 2 гетероатомами O, S и/или N, где указанные кольца незамещены или содержат один или два одинаковых или различных заместителя из группы галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила или $\text{C}_1\text{-C}_2$ коксикарбонила

(2) Соединения, в которых

X обозначает фтор,

n обозначает 0 или 1,

Z обозначает CN или CO-A, A обозначает OR_1 , SR_2 или $\text{N(R}_3\text{)R}_4$

(3) Соединения, в которых

n обозначает 0 или 1,

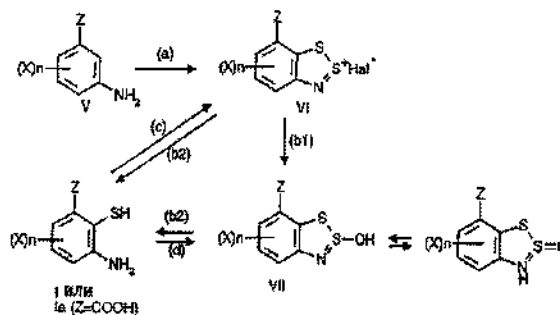
Z обозначает CN или CO-A,

A обозначает OR_1 или SR_2 , и

R_1 и R_2 обозначают водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который незамещен или замещен 1 - 3 атомами галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом или $\text{C}_1\text{-C}_2$ коксигруппой, $\text{C}_3\text{-C}_4$ алкенил, который незамещен или замещен 1 - 3 атомами галогена, $\text{C}_3\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, галоид $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси-, галоид $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси- или нитрогруппы

В соответствии с другим способом соединения формулы I можно получать согласно схеме 2 через соответствующие бензодитиазопиновые соли VI либо гидроксibenзодитиазоны VII (Houben-Weyl E8d, *Heteroarene [Heteroarenes]* III, часть 4, стр 2 и далее и стр 59 и далее)

Схема 2



(a) Галогенид серы, например, S_2Cl_2 или SCl_2 (где анилинное производное V сначала предпочтительно превращают в соответствующую гидрохлоридную соль) в инертном растворителе, например, в уксусной кислоте, при 0 - 120°C (*J Org Chem* 30, 2763, *J Het Chem* 3, 518, там же 5, 1149)

(b1) $\text{H}_2\text{O/}$ или $\text{H}_2\text{O/ NaOAc}$ (0 - 50°C) [Химия гетерогенных соединений (9), 1205 (1979), *Synth Comm* 23, 263]

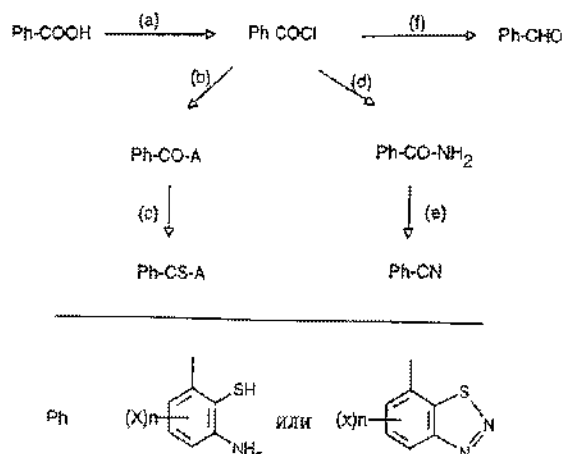
(b2) $\text{H}_2\text{O/}$ 20 - 100°C совместно или без основания, такого, как бикарбонат натрия, карбонат натрия или разбавленный раствор гидроксида или оксида щелочного металла или щелочно-земельного металла [*J Am Chem Soc* 68, 1594 (1946)]

(c) Дигалогенид серы (например, SCl_2), галогенид тионила (SOCl_2), от - 20 до 100°C (*J Het Chem* 3, 518)

(d) S(O)L_2 , где L обозначает уходящую группу, такую, как атом галогена, имидазол-1'-ил или 1,2,4-триазол-1'-ил, например, тионилдиимидазол или SOCl_2 , от - 30 до 100°C, инертный растворитель [*J Org Chem* 30, 2763 (1965)]

Можно также проводить дальнейшее взаимодействие in situ с участием бензодитиазопиновых солей VI и VII без выделения и в соответствующих условиях (*J Chem Soc* 1970, 2250, Houben-Weyl E8d, *Heteroarene [Heteroarenes]* III, часть 4, стр 59 и далее [прежде всего стр 93 и далее]) с получением бензотиадиазолов III или IIIa

Схема 3: конверсия группы Z



(a) хлорирующий агент, например SOCl_2 или COCl_2 ,

(b) M-A (III), где M обозначает водород, Li^+ , Na^+ , K^+ , $1/2\text{Mg}$ или ион четвертичного аммония и A имеет значения, указанные для формулы I,

(c) агент осернения, например, пентасульфид фосфора или циклоди-тиоангидрид 4-метоксифенилтиофосфоновой кислоты ("реактив Лэссона"),

(d) NH_3 ,

(e) агент дегидратации, например, SOCl_2 или COCl_2 ,

(f) восстановление, например, с использованием водорода/катализатора или сложного гидрида, например, $\text{LiAlH}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$

Описанные реакции проводят по известной методике, например, при отсутствии или обычно в среде соответствующего растворителя, разбавителя или их смеси, причем такую реакцию при необходимости проводят с охлаждением, при комнатной температуре или с подогревом, например, в интервале температур от примерно -80°C до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно от примерно -20 до примерно $+170^\circ\text{C}$, и при необходимости в закрытом сосуде, под давлением, в атмосфере инертного газа и/или в безводных условиях

Процессы диазотирования, т.е. взаимодействие первичного амина с азотистой кислотой или с неорганическим или органическим нитритом, целесообразно проводить при температуре от -20 до $+30^\circ\text{C}$

Уходящие группы представляют собой, например, атомы фтора, хлора, брома и иода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилтиогруппу, такую, как метилтио-, этилтио- и пропилтиогруппа, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алканоксигруппу, такую, как ацетоксигруппа, (галогид) $\text{-C}_1\text{-C}_8$ алкансульфонилогруппу, такую, как метансульфонилокси-, этансульфонилокси- или трифторметансульфонилоксигруппа, замещенную или незамещенную фенилсульфонилогруппу, такую, как бензолсульфонилокси-или п-толуолсульфонилоксигруппа, имидазолил, триазолил, гидроксил или вода, предпочтительно атомы хлора, брома и иода и п-толуолсульфонилоксигруппу

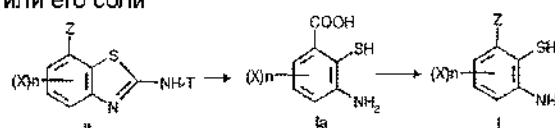
Соответствующими основаниями являются, например, гидроксиды, гидриды, амиды, алкано-

латы, карбонаты, диалкиламиды и алкил сил или амиды, щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, алкиламины, алкилендиамин, неалкилированные и N-алкилированные насыщенные и ненасыщенные циклоалкиламины, основные гетероциклические соединения, гидроксид аммония и карбоциклические амины. В качестве примеров можно назвать гидроксид, гидрид, амид, метанолят и карбонат натрия, трет-бутанолят и карбонат калия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид калия, гидрид кальция, триэтиламин, триэтилендиамин, циклогексиламин, N-циклогексил-N,N-диметиламин, N,N-диэтиланилин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин, N-метилморфолин, гидроксид бензилтриметиламмония и 1,8-дизабазоцикло [5.4.0] ундец-5-ен (ДБУ)

Можно проводить взаимодействие между реагентами как таковыми, т.е. без добавления растворителя или разбавителя, например, в расплаве. Однако обычно рекомендуется добавлять инертный растворитель, разбавитель или их смесь. Примерами таких растворителей или разбавителей являются ароматические, алифатические и алициклические углеводороды и галоидированные углеводороды, такие, как бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, бромбензол, петролейный эфир, гексан, циклогексан, хлористый метилен, хлороформ, дихлорэтан и трихлорэтан, простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, трет-бутилметилэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, кетоны, такие, как ацетон и метилэтилкетон, спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол, бутанол, этиленгликоль и глицерин, сложные эфиры, такие, как этилацетат и бутилацетат, амиды, такие, как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и триамид гексаметилфосфорной кислоты, нитрилы, такие, как ацетонитрил, и сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид. В качестве растворителей или разбавителей можно также использовать избыточные количества оснований, таких, как триэтиламин, пиридин, N-метилморфолин или N,N-диэтиланилин. Такое взаимодействие можно проводить также в условиях межфазного катализа в органическом растворителе, например, в хлористом метиле или толуоле, в присутствии водного щелочного раствора, например, раствора гидроксида натрия, и межфазного катализатора, например, первичного кислого сульфата тетрабутиламмония. Типичные реакционные условия представлены в примерах

Изобретение далее относится к приведенным ниже способам получения, причем заместители в нижеприведенных схемах (1)-(6) представляют собой заместители, указанные в описании схемы 1

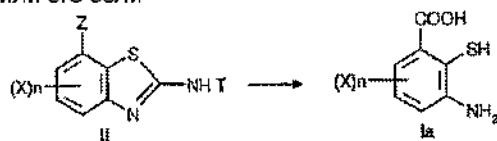
(1) Способ получения соединения формулы I или его соли



включающий взаимодействие соединения формулы II с водным сильным основанием с по-

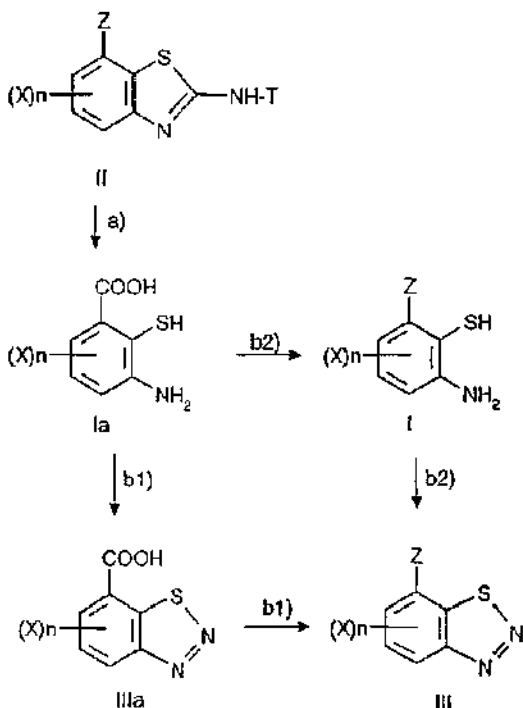
лучением соединения формулы Ia или его соли и его последующее превращение в соединение формулы I

(2) Способ получения соединения формулы Ia или его соли



включающий взаимодействие соединения формулы II с водным сильным основанием, в частности с раствором гидроксида калия или раствором гидроксида натрия, при температуре 120 - 150°C и под давлением 1 - 5 бар

(3) Способ получения соединения формулы III



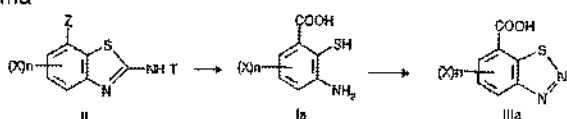
который включает

a) взаимодействие соединения формулы II с водным сильным основанием с получением соединения формулы Ia или его соли и при необходимости либо

b1) его конверсию в соединение формулы IIIa диазотированием азотистой кислотой или органическим либо неорганическим нитритом и при определенных условиях его конверсию в соединение формулы III, либо

b2) его конверсию в соединение формулы I и его конверсию в соединение формулы III диазотированием азотистой кислотой или органическим либо неорганическим нитритом

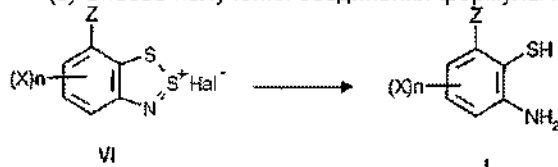
(4) Способ получения соединения формулы IIIa



который включает взаимодействие соединения формулы II с водным сильным основанием с получением соединения формулы Ia или его соли и

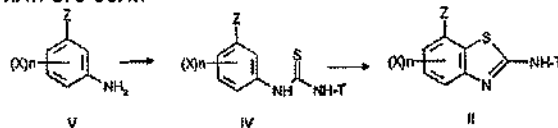
его конверсию непосредственно, т.е. без выделения, в соединение формулы IIIa диазотированием азотистой кислотой или органическим либо неорганическим нитритом, где в частности первую реакционную стадию осуществляют в растворе гидроксида калия при 120 - 170°C и под давлением 1 - 5 бар и где диазотирование проводят нитритом натрия

(5) Способ получения соединения формулы I



который включает гидролиз соединения формулы VI в нейтральных или щелочных условиях

(6) Способ получения соединения формулы II или его соли

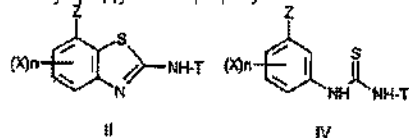


который включает взаимодействие соединения формулы V с SCN-T или с SCN-солью в растворителе и при соответствующих условиях в присутствии кислоты или основания и взаимодействие полученного таким образом соединения формулы IV с окислителем, например, с SO₂Cl₂, Br₂, H₂SO₄/бромидом или Cl₂, с получением соединения формулы II

На первой реакционной стадии предпочтительно использовать C₁-C₆алкилизотиоцианат, в частности метилизотиоцианат, соответствующими растворителями являются безводные карбоновые кислоты, например, муравьиная кислота и уксусная кислота, спирты, например, этанол и изопропанол, кетоны, простые эфиры и галогидированные углеводороды

Обе реакционные стадии особенно предпочтительно осуществлять в одном и том же растворителе, например, в уксусной кислоте, и без выделения соединения IV

Кроме того, изобретение относится к новым популяристам формул II и IV



или их солям, где

X обозначает фтор,

n обозначает 0, 1, 2 или 3,

T обозначает водород, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C₃-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный фенил, бензил либо фенетил,

Z обозначает CN, CO-A или CS-A,

A обозначает водород, галоген, OR₁, SR₂ или N(R₃)R₄,

R₁-R₄ обозначают водород, замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал с открытой цепью, содержащий не более 8 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклический насыщенный

или ненасыщенный углеводородный радикал, содержащий не более 10 атомов углерода, замещенный или незамещенный бензил или фенетил, замещенную или незамещенную алканоильную группу, содержащую не более 8 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензоильную группу или замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, или же R_3 и R_4 совместно с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой 5- или 6-членный замещенный или незамещенный гетероциклический радикал, содержащий 1 - 3 гетероатома O, S и/или N, и за исключением таких соединений формул II и IV, где Z обозначает COOH или COOC₂H₅, n обозначает 0 и T обозначает водород (уже известных из Украинского химического журнала, том 22, 363, 1956, на который имеется ссылка в Chem Abstr 22, 4358b, 1957)

Предпочтительными соединениями формул II, IV и VI являются соединения, в которых

n обозначает 0 или 1,

T обозначает водород или C₁-C₆алкил,

Z обозначает CN или CO-A,

A обозначает OR₁SR₂ или N(R₃)R₄, и

R₁-R₄ имеют указанные выше значения,

а среди них более предпочтительны соединения, в которых

A обозначает OR₁ или SR₂,

R₁ и R₂ каждый обозначают водород, C₁-C₆алкил, который незамещен или замещен 1 - 3 атомами галогена, C₃-C₈циклоалкилом или C₁-C₂алкоксигруппой, C₃-C₄алкенил, который незамещен или замещен 1 - 3 атомами галогена, C₃-C₄алкинил, C₃-C₄циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галоид C₁-C₂алкокси-или нитрогруппы,

а среди них наиболее предпочтительны соединения, в которых

n обозначает 0,

T обозначает водород или метил,

Z обозначает CO-A,

A обозначает OR₁, и

R₁ обозначает водород, C₁-C₆алкил, который незамещен или замещен 1 - 3 атомами галогена, C₁-C₂алкоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил или фенил, бензил либо фенетил, фенильные кольца которых незамещены или содержат один или два заместителя из группы галогена, гидроксила, C₁-C₄алкила, галоидC₁-C₂алкила, C₁-C₂алкокси-, галоидC₁-C₂алкокси-или нитрогруппы

В соединениях формулы VI Hal предпочтительно обозначает хлор

Примеры получения

Пример 1 3-амино-2-меркаптобензойная кислота (формула Ia1)

28,9г 85%-ного гидроксида калия, растворенного в 38мл воды, в азотной атмосфере в течение 20мин по каплям добавляли к 3,5г метил-2-аминобензотиазол-7-карбоксилата в 38мл диоксана с одновременными перемешиванием и охлаждением льдом таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала 25°C. После этого смесь кипятили с обратным холодильником при

температуре бани 140°C, а к концу реакции внутреннюю температуру повышали до 170°C и с помощью горизонтального холодильника отгоняли диоксан. Затем смесь охлаждали до 0°C, фильтровали в азотной атмосфере и остаток промывали 30мл воды со льдом. Указанное в заголовке соединение можно выделять из фильтрата подкислением до pH 5,5 с резким охлаждением и перемешиванием при максимальной температуре 0°C, экстракцией этилацетатом / тетрагидрофураном (8/2) и промывкой концентрированным раствором хлорида натрия. Из-за опасности образования дисульфида в дальнейшем предпочтительно провести прямое взаимодействие с участием калиевой соли в фильтрате (3-амино-2-меркаптобензоата калия)

Пример 2 бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновая кислота

Профильтрованный водный раствор, полученный в результате упомянутого выше гидролиза из 17,6ммоль метил-2-аминобензотиазол-7-карбоксилата, калиевой соли 3-амино-2-меркаптобензойной кислоты, подкисляли в азотной атмосфере при максимальной температуре 0°C 31,6мл концентрированной серной кислоты с одновременными тщательным перемешиванием и резким охлаждением, введением под поверхность по каплям добавляли раствор 1,28г (18,6ммоль) нитрита натрия в 3,4мл воды при максимальной температуре 10°C и затем смесь перемешивали в течение 4ч, давая температуре повыситься приблизительно до 25°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой со льдом и растворяли в тетрагидрофуране, а после обработки активированным углем смесь фильтровали на небольшом количестве силикагеля. После упаривания фильтрата получали 2,64г (88% по 2 стадиям) сырого указанного в заголовке соединения с температурой плавления 232 - 233°C. Анализ с помощью жидкостной хроматографии высокого давления показал содержание не менее 83% указанного в заголовке соединения и приблизительно 8 - 17% изомерной бензо-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты. Перекристаллизацией из диоксана получали чистое указанное в заголовке соединение с температурой плавления 239 - 240°C

Пример 3 бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбонидхлорид

290г бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновой кислоты суспендировали в 1,8л толуола, добавляли 3,5мл диметилформамида и 129мл хлористого тионила и смесь перемешивали при 80 - 90°C, причем по мере выделения газа суспензия превращалась в раствор. По завершении реакции раствор охлаждали и фильтровали на небольшом количестве материала Nyflo, остаток промывали толуолом и фильтрат упаривали. В результате получили 297г (93%) сырого хлорангидрида кислоты, который в дальнейшем можно непосредственно использовать для реакции

Пример 4 S-метилбензо-1,2,3-тиадиазол-7-тиокарбоксилат

210мл триэтиламина и 2,1г 4-диметиламинопиридина при 0°C добавляли в раствор 80,7г (1,26моля) метилмеркаптана в 1450мл

хлористого метилена. При 0 - 5°C по каплям добавляли с одновременным охлаждением 250,1г (1,26моля) упомянутого выше хлорангидрида кислоты, растворенного в 1,2л хлористого метилена, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3ч. Далее добавляли воду со льдом, водную фазу экстрагировали хлористым метиленом и объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали на небольшом количестве силикагеля и упаривали. Таким путем получали 236г (89%) S-метилбензо-1,2,3-тиадиазол-7-тиокарбоксилата с температурой плавления 132 - 134°C.

Пример 5 метил-3-аминобензоат

130мл (1,78моля) хлористого тиснила по каплям при одновременном перемешивании добавляли к 500 мл метанола, который предварительно охлаждали до - 5°C, и смесь тщательно перемешивали при 0°C в течение 15мин. Затем при той же температуре вводили 70г (0,5моля) твердой 3-аминобензойной кислоты, смесь перемешивали в течение 15мин и образовавшийся раствор нагревали до 70°C и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Далее его упаривали, к остатку добавляли этилацетат и воду со льдом и путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия pH доводили до 7,5. Продукт экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Таким путем получали 69,8г (92,2%) чистого метилового эфира в виде масла, которое при стоянии кристаллизуется, температура плавления 37 - 38°C.

Пример 6 метил-3-тиоуреидобензоат

В реакционный сосуд сначала вводили 11,3г метил-3-аминобензоата в виде раствора в 75мл хлорбензола. При температуре от - 5 до 0°C в течение 15мин по каплям добавляли 2,07мл концентрированной (96%-ной) серной кислоты, перемешивание продолжали в течение 5мин, затем отдельными порциями при максимальной температуре 0°C вводили 6,8г тиоцианата натрия и смесь дополнительно перемешивали в течение 15мин. Далее добавляли 0,2мл 15-крауна-5, смесь перемешивали при температуре бани 100°C в течение 10ч, охлаждали и образовавшийся осадок отфильтровывали и трижды промывали водой. Таким путем получали 13,5г (85,9%) указанного в заголовке соединения с температурой плавления 171 - 172°C.

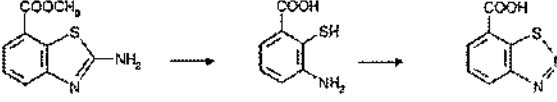
Пример 7 метил-2-аминобензотиазол-7-карбоксилат

8,4г метил-3-тиоуреидобензоата суспендировали в 120мл хлорбензола, при 0°C в течение 1ч добавляли 2,2мл брома в 30мл хлорбензола с одновременным максимально возможным тщательным перемешиванием, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре. Далее ее выдерживали при 70°C в течение 4ч, охлаждали, добавляли небольшое количество диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, тщательно смешивали с 70мл водного раствора бикарбоната натрия, вновь отфильтровывали и промывали водой. Таким путем получали 7,7г (88%) сырого продукта с температурой плавления 231 - 232°C. ЖХВД-анализ в дополнение к 8 - 18% изомерного

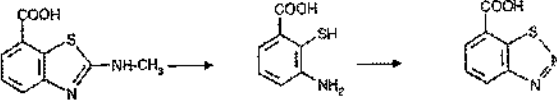
метил-2-аминобензотиазол-5-карбоксилата показал содержание более 83% чистого указанного в заголовке соединения. Путем суспендирования в этилацетате, кратковременной выдержки при 70°C, охлаждения до 30°C и фильтрования получали чистое указанное в заголовке соединение с температурой плавления > 250°C.

Если такую реакцию проводят в уксусной кислоте (а не в хлорбензоле), то содержание нежелательного изомерного метил-2-аминобензотиазол-5-карбоксилата составляет всего приблизительно 5%.

Пример 8 прямое получение бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновой кислоты из метил-2-аминобензотиазол-7-карбоксилата


1,3кг метил-2-аминобензотиазол-7-карбоксилата выдерживали при 120°C / 1 - 2бара в 3,5кг 50%-ного КОН в течение 4ч и затем при 0 - 5°C смесь нейтрализовали водным раствором соляной кислоты. В этот раствор при температуре от 0°C до + 10°C добавляли 40%-ный водный раствор нитрита натрия, а продукт, который выпадал в осадок, отфильтровывали, промывали и сушили. Таким путем получали 1,03кг бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновой кислоты с температурой плавления 230 - 233°C (91%-ный выход от теоретического по двум стадиям).

Пример 9 прямое получение бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновой кислоты из 2-метиламинобензотиазол-7-карбоновой кислоты



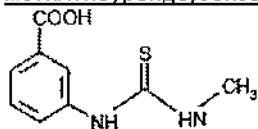
Суспензию 150г 2-метиламинобензотиазол-7-карбоновой кислоты (концентрацией 92,7%) и 596г 47%-ного КОН выдерживали при 155°C / 1,7 - 1,8бара в автоклаве в течение 12ч, а затем осветляли фильтрованием при 20 - 25°C. Фильтрат по каплям вводили в 635г 37%-ной соляной кислоты и добавляли 50мл метанола. В эту суспензию при температуре от - 10 до - 5°C по каплям вводили 200г 30%-ного водного раствора нитрита натрия и смеси давали полностью прореагировать при температуре от - 5 до 0°C в течение 2ч. Путем вакуумного фильтрования и промывки водой получали 112г сырой бензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоновой кислоты с температурой плавления 260 - 262°C. ЖХВД-анализ показал содержание 90 - 93% чистого указанного в заголовке соединения.

Пример 10 получение 3-амино-2-меркаптобензойной кислоты

1,3г метил-2-амино-7-метоксикарбонилбензоата в атмосфере азота при одновременном перемешивании вводили в 3,4г 50%-ного раствора гидроксида калия и смесь выдерживали в кожухе для запаянной стеклянной ампулы при 120°C в течение 12ч. Затем смесь охлаждали, в инертной атмосфере добавляли дополнительно 1,3г 50%-ного раствора гидроксида калия и смесь дополнительно выдерживали при 150°C в течение 4ч. Далее эту смесь охлаждали и

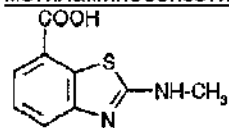
по каплям в инертной атмосфере при 0°C в нее добавляли такое количество разбавленной серной кислоты, которого достаточно для достижения pH 5,5. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой со льдом. После сушки в глубоком вакууме получали указанное в заголовке соединение с температурой плавления 255 - 258°C, которое по данным масс-спектрометрии содержало следы соответствующего дисульфида.

Пример 11 получение 3-(N'-метилтиоуреидо)бензойной кислоты



Смесь 279,6г 3-аминобензойной кислоты со 164,1г метилизотиоцианата и 1000г 100%-ной уксусной кислоты нагревали до 80 - 85°C. Температура без последующего нагревания в течение 20 мин повышалась до 95 - 100°C и образовывался прозрачный раствор, из которого медленно кристаллизовался продукт. Суспензию выдерживали при 90 - 100°C в течение 2ч, после чего охлаждали до 15 - 20°C, фильтровали под вакуумом и остаток на вакуум-фильтре промывали уксусной кислотой. Таким путем получали 404г указанного в заголовке соединения с чистотой 99,5%, температура плавления 190 - 191°C (разложение). Выход 95,7% от теоретического.

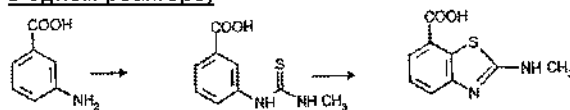
Пример 12 получение 2-метиламинобензотиазол-7-карбоновой кислоты



Раствор 163г брома и 50г 100%-ной уксусной кислоты при 45 - 50°C в течение 2ч по каплям добавляли в суспензию 212г 3-(N'-метилтиоуреидо)бензойной кислоты и 500г 100%-ной уксусной кислоты. Далее смесь в течение 2,5ч нагревали до 90 - 100°C и реакции давали протекать в течение последующих 2ч до прекращения выделения газа. После отгонки 150г уксусной кислоты при 80 - 85°C под пониженным давлением добавляли 200г воды и значение pH смеси путем добавления по каплям 30%-ного раствора гидроксида натрия доводили до 2. В результате фильтрования под вакуумом при 70 - 80°C и промывки водой получали 179,2г указанного в заголовке соединения с температурой плавления > 330°C. ЖХВД-анализ в дополнение к 3 - 4% изомерной 2-метиламинобензотиазол-5-карбоновой кислоты показал содержание 94,8% указанного в заголовке

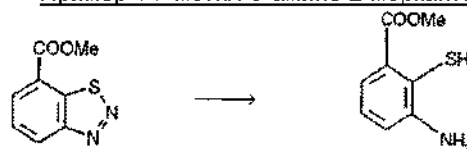
соединения. Выход 81,5% от теоретического.

Пример 13 получение 2-метиламинобензотиазол-7-карбоновой кислоты без выделения промежуточного продукта (реакция в одном реакторе)



Раствор 39,2г метилизотиоцианата и 50г 100%-ной уксусной кислоты при 75 - 80°C течение 50 мин по каплям добавляли в суспензию 70г 3-аминобензойной кислоты и 250г 100%-ной уксусной кислоты. Временно образовывался раствор, из которого в кристаллической форме медленно выпадал осадок 3-(N'-метилтиоуреидо)бензойной кислоты. Реакции давали протекать до завершения в течение 2ч, после чего смесь охлаждали до 50°C и в течение 2ч при 45 - 50°C по каплям добавляли раствор 81,5г брома и 50г 100%-ной уксусной кислоты. Далее смесь в течение 2ч нагревали до 90 - 100°C и реакции давали завершиться в течение 2ч до прекращения выделения газа. После отгонки под пониженным давлением и при 75 - 80°C 160г уксусной кислоты к остатку добавляли 200г воды, по каплям добавляли 67г 30%-ного раствора гидроксида натрия, смесь фильтровали под вакуумом при 75 - 80°C и остаток промывали водой, получая 73г продукта с температурой плавления > 330°C. ЖХВД-анализ в дополнение к 0,7% изомерной 2-метиламинобензотиазол-5-карбоновой кислоты показал содержание 97% указанного в заголовке соединения. Выход 68% от теоретического.

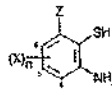
Пример 14 метил-3-амино-2-меркаптобензоат



Раствор 1г метилбензо-1,2,3-тиадиазол-7-карбоксилата в 40мл диоксана гидрогенизовали над 0,5г 5%-ного палладия на угле при 160°C и начальном давлении 150бар. После завершения реакции исходного вещества катализатор отфильтровывали, промывали диоксаном, фильтрат упаривали, избегая контакта с воздухом, и остаток очищали на силикагеле [гексан / этилацетат (6/4)]. Таким путем получали указанное в заголовке соединение с температурой плавления 174-175°C.

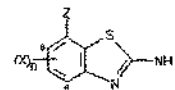
По методикам, аналогичным описанным в примерах, могут быть получены соединения, представленные в нижеследующих таблицах.

Таблица 1 Соединения формулы



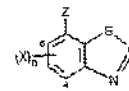
Соединение №	(X) _n	Z	Физические свойства/температура плавления
11	4-F	COOCH ₃	125-127°С (дисульфид)
12	5-F	COOCH ₃	
13	6-F	COOCH ₃	
14	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	
15	4,5-ди-Ф	COOCH ₃	
16	5,6-ди-Ф	COOCH ₃	174-175°С
17	4,5,6-три-Ф	COOCH ₃	
18	H	COOCH ₃	
19	H	COOC ₂ H ₅	
110	H	COOC ₃ H ₇ -н	
111	H	COOC ₃ H ₇ -изо	255-258°С
112	H	COOC ₆ H ₁₃ -н	
113	4-F	COOC ₂ H ₅	
114	6-F	COOC ₂ H ₅	
115	5-F	COOC ₂ H ₅	
116	H	COSCH ₃	255-258°С
117	H	CN	
118	H	COOH	
119	4-F	COOH	
120	5-F	COOH	
121	6-F	COOH	255-258°С
122	4,6-ди-Ф	COOH	
123	4,5,6-три-Ф	COOH	
124	5-F	CN	
125	H	COO K ⁺	

Таблица 2 Соединения формулы



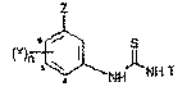
Соединение №	(X) _n	Z	T	Физические свойства
21	4-F	COOCH ₃	H	T _{пл} 263-264°С
22	5-F	COOCH ₃	H	
23	6-F	COOCH ₃	H	
24	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	H	
25	4,5-ди-Ф	COOCH ₃	H	
26	5,6-ди-Ф	COOCH ₃	H	T _{пл} > 250°С
27	4,5,6-три-Ф	COOCH ₃	H	
28	H	COOCH ₃	H	
29	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃	
210	H	COOC ₃ H ₇ -н	трет-бутил	T _{пл} > 330°С
211	H	COOC ₃ H ₇ -изо	H	
212	H	COOC ₆ H ₁₃ -н	H	
213	4-F	COOC ₂ H ₅	H	
214	6-F	COOC ₂ H ₅	H	
215	5-F	COOC ₂ H ₅	H	T _{пл} 190-191°С
216	H	COSCH ₃	H	
217	4-F	COSCH ₃	H	
218	H	COOH	CH ₃	
219	H	COOH	C ₂ H ₅	
220	H	COOH	изопропил	T _{пл} 190-191°С
221	6-F	COOH	CH ₃	
222	H	COOH	бензил	
223	4,5,6-три-Ф	COOH	H	
224	5-F	CN	H	
225	H	CN	H	

Таблица 3 Соединения формулы



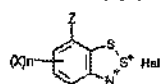
Соединение №	(X) _n	Z	Физические свойства
31	4-F	COOCH ₃	T _{пл} 133-134°С
32	5-F	COOCH ₃	
33	6-F	COOCH ₃	
34	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	
35	4,5-ди-Ф	COOCH ₃	
36	5,6-ди-Ф	COOCH ₃	T _{пл} 122-125°С
37	4,5,6-три-Ф	COOCH ₃	
38	H	COOCH ₃	
39	H	COOC ₂ H ₅	
310	H	COOC ₃ H ₇ -н	
311	H	COOC ₃ H ₇ -изо	T _{пл} 131-132°С
312	H	COOC ₆ H ₁₃ -н	
313	4-F	COOC ₂ H ₅	
314	6-F	COOC ₂ H ₅	
315	5-F	COOC ₂ H ₅	
316	H	COSCH ₃	T _{пл} 138-140°С
317	4-F	COSCH ₃	
318	H	COOH	
319	4-F	COOH	
320	5-F	COOH	
321	6-F	COOH	T _{пл} 232-235°С
322	4,6-ди-Ф	COOH	
323	4,5,6-три-Ф	COOH	
324	5-F	CN	
325	4-F	CO-Cl	

Таблица 4 Соединения формулы



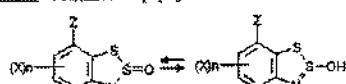
Соединение №	(X) _n	Z	T	Физические свойства
41	4-F	COOCH ₃	H	T _{пл} 163-165°С
42	5-F	COOCH ₃	H	
43	6-F	COOCH ₃	H	
44	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	H	
45	4,5-ди-Ф	COOCH ₃	H	
46	5,6-ди-Ф	COOCH ₃	H	T _{пл} 171-172°С
47	4,5,6-три-Ф	COOCH ₃	H	
48	H	COOCH ₃	H	
49	H	COOC ₂ H ₅	H	
410	H	COOC ₃ H ₇ -н	CH ₃	T _{пл} 190-191°С
411	H	COOC ₃ H ₇ -изо	трет-бутил	
412	H	COOC ₆ H ₁₃ -н	H	
413	4-F	COOC ₂ H ₅	H	
414	6-F	COOC ₂ H ₅	H	
415	5-F	COOC ₂ H ₅	H	T _{пл} 190-191°С
416	H	COSCH ₃	H	
417	4-F	COSCH ₃	H	
418	H	COOH	CH ₃	
419	4-F	COOH	CH ₃	
420	5-F	COOH	C ₂ H ₅	T _{пл} 190-191°С
421	6-F	COOH	изопропил	
422	4,6-ди-Ф	COOH	CH ₃	
423	4,5,6-три-Ф	COOH	бензил	
424	5-F	CN	H	
425	H	CHO	H	

Таблиця 5. Соединения формулы VI



Соединение №	(X) _n	Z	Hal	Физические свойства
5 1	H	COOH	Cl	>250° C
5 2	H	COOCH ₃	Cl	
5 3	H	COOC ₂ H ₅	Cl	
5 4	H	COCl	Cl	
5 5	H	CHO	Cl	
5 6	H	COOH	F	
5 7	6-F	COOH	F	
5 8	6-F	COCl	Cl	
5 9	H	COOC ₃ H ₇ -н	Cl	
5 11	H	COSCH ₃	Cl	
5 12	H	COSC ₂ H ₅	Cl	
5 13	H	CN	Cl	
5 15	6-F	CN	F	
5 16	4-F	COOH	Cl	
5 17	5-F	COOCH ₃	Cl	
5 18	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	Cl	
5 19	4,5,6-три-Ф	COOH	Cl	
5 21	H	COOCH ₃	ClO ₄	
5 22	H	COOH	ClO ₄	
5 23	H	COOH	BF ₄	

Таблиця 6. Соединения формулы VII



Соединение №	(X) _n	Z	Физические свойства
6 1	H	COOH	>290° C
6 2	H	COOCH ₃	
6 3	H	COOC ₂ H ₅	
6 4	H	COCl	
6 5	H	CHO	
6 6	H	COOH	
6 7	6-F	COOH	
6 8	6-F	COCl	
6 9	H	COOC ₃ H ₇ -н	
6 11	H	COSCH ₃	
6 12	H	COSC ₂ H ₅	
6 13	H	CN	
6 15	6-F	CN	
6 16	4-F	COOH	
6 17	5-F	COOCH ₃	
6 18	4,6-ди-Ф	COOCH ₃	
6 19	4,5,6-три-Ф	COOH	

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71