



УКРАЇНА

(19) UA (11) 5659 (13) C1

(51) C 07 D 279/02, A 61 K 31/54

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД(54) 3-АМІНО-7-НІТРО-2Н-1,2-БЕНЗОТІАЗІН-1,1-ДИОКСИДИ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИМІКРОБНУ
АКТИВНІСТЬ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

(20) 94250602, 19.05.93

(21) 4821562/04

(22) 07 05 90, SU

(46) 28.12 94, Бюл № 7-1

(56) 1. Патент ФРГ № 2022694,

кл. C 07 D 279/02, опубл. 1971

2. Патент США № 3712889,

кл. 544-49, опубл. 1973.

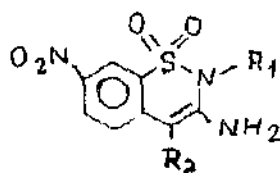
3. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, М., Медицина, 1985, т. 2, с. 298 (прототип).

(71) Київський державний університет ім. Т.Г. Шевченка

(72) Немазаний Олексій Георгійович, Бабичев Федір Семенович, Нецадименко Володимир Віталійович, Воловенко Юліан Михайлович

(73) Київський університет ім. Т.Г. Шевченка

(57) 1. 3-Аmino-7-нітро-2Н-1,2-бензотіазин-1,1-диоксиди - формулы I



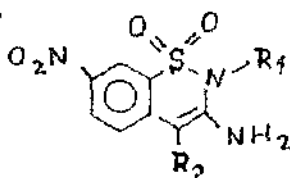
I.

где R₁ - н-бутил, фенил или бензил и R₂ - цианогруппа или R₁ - метил и R₂ - 3,4-диметоксифенил, пиридин-2-ил или 1-метилбензимидазол-2-ил, или R₁ - пиридин-4-ил и R₂ -

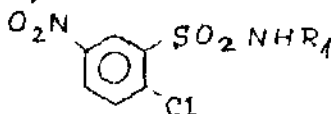
2

пиридин-2-ил, обладающие противомикробной активностью

2. Способ получения 3-амино-7-нітро-2Н-1,2-бензотіазин-1,1-діоксидов формулы I.



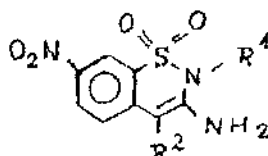
(I),

где R₁, Н-бутил, фенил или бензил и R₂ - цианогруппа, или R₁ - метил и R₂ - 3,4-диметоксифенил, пиридин-2-ил или 1-метилбензимидазол-2-ил, или R₁ - пиридин-4-ил и R₂ - пиридин-2-ил, отличающийся тем, что N-R₁ - (5-нітро-2-хлор)бензолсульфамид формулы II

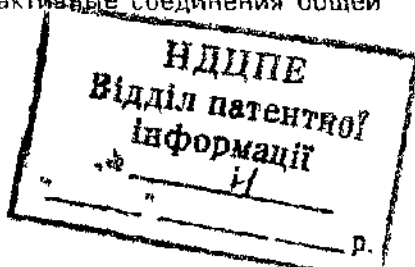
(II),

где R₁ имеет указанные значения подвергают взаимодействию с замещенным ацетонитрилом формулы IIIR₂ - CH₂CN

(III).

где R₂ имеет указанные значения в присутствии карбоната щелочного металла при нагревании в кипящем органическом растворителе

Изобретение относится к области биорганической химии, в нем предлагаются биологически активные соединения общей формулы I.



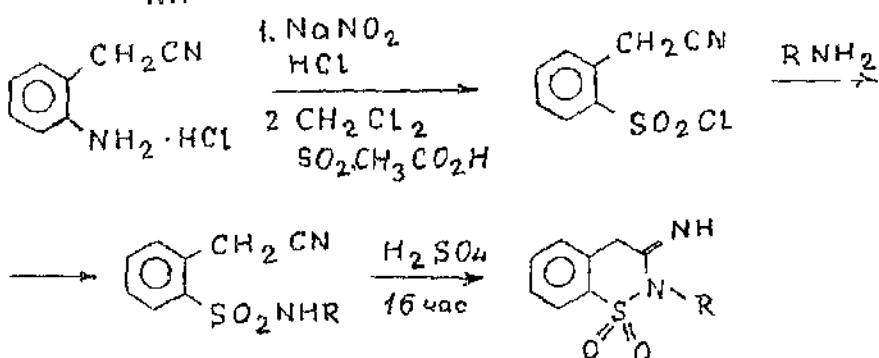
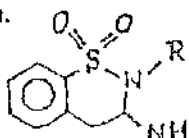
(19) UA (11) 5659 (13) C1

где $R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, пиридин-4-ил,

$R^2 = \text{СП}, 3,4 (\text{OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, пиридин-2-ил, 1-метилбензимидазол-2-ил,

которые проявляют противомикробную активность. Данные вещества можно использовать в медицинской практике для лечения ряда инфекционных заболеваний.

Известны S-диоксиды 1,2-бензотиазина и, в частности S-диоксид 2-Р-3,4-дигидро-3-имино-2Н-1,2-бензотиазина [1,2] строения II, не содержащая заместителей в бензольном ядре, противомикробная активность которой не описана.

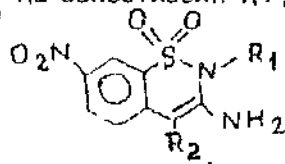


Недостатками известного способа являются: низкий суммарный выход и узкий ассортимент целевых продуктов, длительность и многостадийность прохождения процесса, значительная трудоемкость, заключающаяся в необходимости использования раствора SO_2 , большие затраты времени на проведение синтеза (не менее 20-25 часов).

В основу изобретения поставлена задача создания 3-амино-7-нитро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов, обладающих противомикробной активностью.

Поставлена задача создания способа получения 3-амино-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов, в котором реализуется взаимодействие N-R-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамидов, формулы III, где R^1 имеет указанные значения с замещенными ацетонитрилами формулы III, где R^2 - имеет указанные значения, в присутствии карбоната щелочного металла при нагревании в кипящем органическом растворителе.

Поставленная задача решается 3-амино-7-нитро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидами формулы

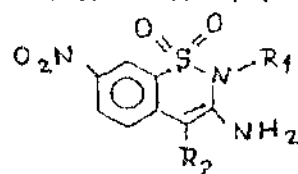


3-Амино-7-нитро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксиды, содержащие заместители в 4-ом и 7-ом положениях неизвестны.

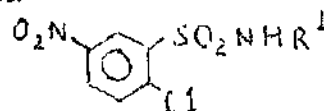
Известен трехстадийный способ получения 2-Р-3,4-дигидро-3-имино-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов, заключающийся в диазотировании хлоргидрата о-аминофенилацетонитрила с последующей обработкой Cu_2Cl_2 в уксусной кислоте, насыщенной SO_2 - на первой стадии; обработка полученного о-цианметилбензолсульфохлорида аминами - на второй стадии с последующим выдерживанием сульфида в H_2SO_4 в течение 16 часов, что приводит к образованию целевого продукта с общим выходом около 30% [3].

где R^1 - н-бутил, фенил или бензил и R^2 - цианогруппа, или R^1 - метил и R^2 - 3,4-диметоксифенил, пиридин-2-ил, или 1-метилбензимидазол-2-ил; или R^1 - пиридин-4-ил и R^2 - пиридин-2-ил, обладающие противомикробной активностью.

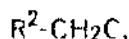
Поставленная задача решается способом получения 3-амино-7-нитро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов формулы I



где R^1 - н-бутил, фенил или бензил и R^2 - цианогруппа; или R^1 - метил и R^2 - 3,4-диметоксифенил, пиридин-2-ил, или 1-метилбензимидазол-2-ил; или R^1 - пиридин-4-ил и R^2 - пиридин-2-ил, отличающийся тем, что N-R¹-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамид формулы

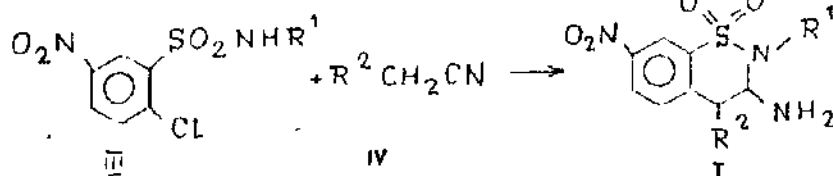


где R^1 имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с замещенными ацетонитрилом формулы



где R^2 имеет указанные значения, в присутствии карбоната щелочного металла при нагревании в кипящем органическом растворителе.

3-Амино-7-нитро-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксиды общей формулы I, образуются



$R^1 = CH_3, C_4H_9, C_6H_5, CH_2C_6H_5$, пиридин-4-ил;

$R^2 = C\equiv N, 3,4-(OCH_3)_2C_6H_3$, пиридин-2-ил, 1-метилбензимидазол-2-ил.

Предлагаемые соединения синтезированы впервые и по величине противомикробного действия в целом превосходят применяемый в медицине препарат диоксидин. Авторы не обнаружили в литературе способ получения соединений такого ряда со сходными структурными признаками.

Таким образом, предлагаемое изобретение отвечает критериям "существенные отличия" и "новизна".

Изобретение иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1. Получение 3-амино-2-бутил-7-нитро-4-циано-2H-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 1).

К смеси 1,46 г (0,005 моль) N-бутил-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида (0,005 моль) динитрила малоновой кислоты и 70 мл диметилформамида прибавляют 1,38 г (0,01 моль) поташа и нагревают при температуре $153^\circ C$ в течение 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 80 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из диоксана.

ПМР-спектр в $DMCO-d_6$ /стандарт внутренний, ТМС/: 8,49 м.д. (1H); 8,47 м.д. (2H, -NH₂); 8,41 м.д. (1H); 7,59 м.д. (1H); 4,00 м.д. (2H, -CH₂-); 1,48 м.д. (2H, -CH₂-); 1,06 м.д. (2H, -CH₂-); 0,79 м.д. (3H, -CH₃). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3350 ср., 2210 с., 1640 с., 1600 с., 1520 с., 1470 с., 1340 с., 1180 ср., 1130 ср., 930 сл., 850 сл., 755 сл.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9734590 от 23.04.90 г.

Пример 2. Получение 3-амино-7-нитро-2-фенил-4-циано-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 2).

К смеси 1,56 г (0,005 моль) N-фенил-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида, 0,33 г

при взаимодействии N-R (5-нитро-2-хлор)бензолсульфамидов общей формулы III с замещенными ацетонитрилами общей формулы IV в присутствии карбонатов щелочных металлов при нагревании в кипящем органическом растворителе с последующим выделением целевых продуктов известными приемами, согласно приведенной схеме

(0,005 моль) динитрила малоновой кислоты и 100 мл диоксана прибавляют 1,38 г (0,01 моль) поташа и нагревают при температуре $100^\circ C$ в течение 3 часов. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 100 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из диоксана.

ПМР-спектр в $DMCO-d_6$ /стандарт внутренний, ТМС/: 8,55 м.д. (1H); 8,43 м.д. (1H); 8,17 м.д. (2H, -NH₂); 7,68 м.д. (1H); 7,56-7,24 м.д. (5H). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3180 ср., 2185 ср., 1615 с., 1590 с., 1520 с., 1500 ср., 1475 ср., 1360 ср., 1305 с., 1290 с., 1165 с., 1105 ср., 1050 сл., 910 сл., 885 ср., 805 сл., 745 ср.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9734790 от 23.04.90 г.

Пример 3. Получение 3-амино-2-бензил-7-нитро-4-циано-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 3).

К смеси 1,63 г (0,005 моль) N-бензил-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида, 0,33 г (0,005 моль) динитрила малоновой кислоты и 70 мл диметилформамида прибавляют 1,38 г (0,01 моль) поташа и нагревают при температуре $153^\circ C$ в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 70 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат и кристаллизуют из нитрометана.

ПМР-спектр в $DMCO-d_6$ /стандарт внутренний, ТМС/: 8,48 м.д. (2H, -NH₂); 8,44 м.д. (1H); 7,55 м.д. (1H); 7,29-6,95 м.д. (5H), 5,28 м.д. (2H, -CH₂-). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3200 ср., 2180 с., 1610 с., 1580 с., 1505 с., 1480 ср., 1365 с., 1330 с., 1210 ср., 1190 ср., 1130 ср., 905 сл., 900 ср., 865 ср., 775 ср., 760 ср.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9734890 от 23.04.90 г.

Пример 4. Получение 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-7-нитро-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 4).

К смеси 1,25 г (0,005 моль) N-метил-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида, 0,89 г (0,005 моль) 3,4-диметоксифенилацетонитрила и 70 мл диметилформамида прибавляют 1,38 г (0,01 моль) поташа и нагревают при температуре 153°C в течение 1 часа. Растворитель упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 80 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, выпавшее масло отделяют, промывают водой, сушат и кристаллизуют из толуола.

ПМР-спектр в DMSO-d₆/стандарт внутренний, TMC/: 8,33 м.д. (1H); 8,07 м.д. (1H); 7,11 м.д. (1H); 6,71–6,64 м.д. (3H); 6,57 м.д. (2H, -NH₂); 3,80 м.д. (3H, -CH₃); 3,73 м.д. (3H, -CH₃); 3,33 м.д. (3H, -CH₃). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3280 ср., 1635 ср., 1605 ср., 1575 ср., 1525 ср., 1480 ср., 1365 ср., 1180 ср., 1110 ср., 1020 ср., 905 сл., 875 ср., 805 ср., 770 сл., 755 сл.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9735090 от 23.04.90 г.

Пример 5. Получение 3-амино-2-метил-7-нитро-4-(пиридин-2-ил)-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 5).

К смеси 2,50 г (0,01 моль) N-CH₃-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида, 1,18 г (0,01 моль) 2-пиридилацетонитрила и 70 мл диметилформамида прибавляют 2,76 г (0,02 моль) поташа и нагревают при 153°C в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают водой (140 мл), подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отделяют выпавшее масло, промывают водой, сушат и кристаллизуют из о-ксилола.

ПМР-спектр в DMSO-d₆/стандарт внутренний, TMC/: 8,66 м.д. (1H); 8,48 м.д. (1H); 8,38 м.д. (2H, -NH₂); 8,18 м.д. (1H); 7,49 м.д. (1H); 7,42–7,38 м.д. (1H); 7,29 м.д. (1H); 3,36 м.д. (3H, -CH₃). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3280 ср., 1615 ср., 1595 ср., 1490 ср., 1460 ср., 1340 ср., 1315 ср., 1205 ср., 1170 ср., 1105 ср., 900 ср., 760 ср., 720 сл.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9734690 от 23.04.90 г.

Пример 6. Получение 3-амино-7-нитро-2-(пиридин-4-ил)-4-(пиридин-2-ил)-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 6).

К смеси 3,13 г (0,01 моль) N-(пиридин-4-ил)-5-нитро-2-хлорбензолсульфамида, 1,18 г (0,01 моль) 2-пиридилацетонитрила и 80 мл диоксиана прибавляют 2,76 г (0,01 моль) поташа и нагревают при температуре 100°C в течение 4 часов. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 120 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отделяют выпавшее масло, промывают водой, сушат и кристаллизуют из о-ксилола.

ПМР-спектр в DMSO-d₆/стандарт внутренний, TMC/: 8,95 м.д. (2H, -NH₂); 8,46 м.д. (1H); 8,37 м.д. (1H); 8,26 м.д. (1H); 8,17–7,54 м.д. (8H). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3270 ср., 1610 ср., 1590 ср., 1495 ср., 1475 ср., 1450 ср., 1360 ср., 1325 ср., 1280 ср., 1160 ср., 1115 ср., 890 сл., 835 ср., 770 сл., 745 ср.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9735190 от 23.04.90 г.

Пример 7. Получение 3-амино-4-(1-метилбензимидазол-2-ил)-2-метил-7-нитро-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида (соединение 7).

К смеси 1,25 г (0,005 моль) N-метил-(5-нитро-2-хлор)бензолсульфамида, 0,85 г (0,005 моль) 1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила и 80 мл диметилформамида прибавляют 3,26 г (0,01 моль) карбоната цезия и нагревают при температуре 153°C в течение

30 мин. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 120 мл воды, подкисляют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат и кристаллизуют из нитрометана.

ПМР-спектр в DMSO-d₆/стандарт внутренний, TMC/: 8,44 м.д. (1H); 8,21 м.д. (1H); 7,77 м.д. (2H, -NH₂); 7,72–7,24 м.д. (4H); 7,07 м.д. (1H); 3,27 м.д. (3H, -CH₃). ИК-спектр (см⁻¹, KBr, табл.): 3240 ср., 1595 ср., 1585 ср., 1480 ср., 1430 ср., 1325 ср., 1290 ср., 1160 ср., 1105 ср., 970 сл., 900 сл., 830 сл., 740 сл.

№ Государственной регистрации в НИИ-лексредств 9734990 от 23.04.90 г.

Константы и выходы полученных соединений представлены в таблице 1.

Пример 8. Испытание противомикробной активности 3-амино-7-нитро-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов (соединения 1–7).

Противомикробную активность заявляемых соединений – 3-амино-7-нитро-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов (соединения 1–7) изучали по общепринятой в микробиологической практике методике серийных разведений в жидкой питательной среде по отношению к возбудителям наиболее распространенных бактериальных и грибковых инфекций человека и животных, а также по отношению к грибам, разрушающим промышленные материалы [4. Методы экспериментальной химиотерапии // Под ред. Г.Н.Першина, М., Медицина, 1971 г., с. 100, 318]. Микробная нагрузка в опытах составляла 1–2 · 10⁶ колониеобразующих единиц в 1 мл.

Изучение противомикробных свойств заявляемых соединений проводили в сравнении с эталоном, применяемым в медицине, диоксидином.

Результаты исследований противомикробной активности заявляемых соединений (соединения 1-7) в сравнении с эталоном представлены в таблице 2

Как видно из приведенных экспериментальных данных исследований противомикробной активности заявляемые соединения обладают в целом более высокой противомикробной активностью в сравнении с эталонным препаратом - диоксидином

Заявляемые соединения мало токсичны, их ЛД₅₀ - 300-400 мг/кг.

Таким образом, найдены новые соединения обладающие противомикробной активностью в целом превосходящей по своему действию эталонный препарат - диоксидин и являющиеся производными 3-амино-7-нитро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-ди-

оксидов противомикробная активность, которых ранее была неизвестна Любое предприятие химфармпромышленности может легко освоить производство заявляемых соединений так, как способ их получения прост, технологичен и основывается на отечественном сырье.

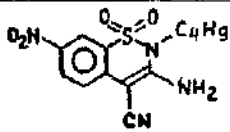
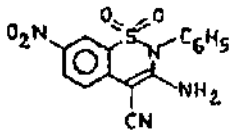
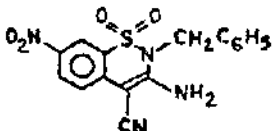
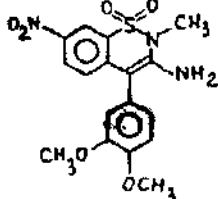
Контроль за ходом реакции и чистотой конечных продуктов осуществлялся методом ТСХ на "Silufol UV-254" элюент - хлороформ метанол (9:1) и бензол этанол (9:1).

Спектры ПМР записаны на фурье-спектрометре "Bruker WP-100".

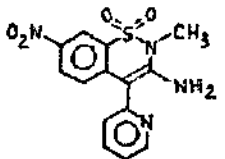
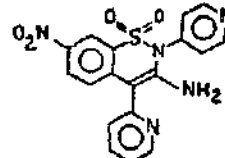
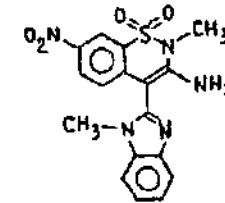
ИК-спектры сняты на приборе "Ray Unicam SP3-300".

Температура плавления заявляемых соединений была измерена на приборе типа ПТП.

Константы и выходы полученных соединений

Структурная формула	Брутто-формула	Т пл., °C	Элементный анализ		Выход, %	Rf*
			Вычислено, %	Найдено, %		
	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	183	N 17,38 S 9,95	N 17,10 S 10,13	82	0,87
	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	245	N 16,37 S 9,37	N 16,30 S 9,46	79	0,71
	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	178	N 15,17 S 9,0	N 15,40 S 8,70	80	0,90
	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	250	N 10,74 S 8,19	N 10,70 S 8,24	67	0,86

Продолжение таблицы

Структурная формула	Брутто-формула	Т пл, °C	Элементный анализ		Выход, %	Rf*
			Вычислено, %	Найдено, %		
	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	230	N 16,86 S 9,65	N 16,90 S 9,63	64	0,81
	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	249	N 17,71 S 8,11	N 17,47 S 8,14	67	0,93
	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	247	N 18,17 S 8,32	N 17,90 S 8,47	66	0,73

*Элюент – хлороформ:метанол (9:1).

Упорядник О. Намазаний

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Ліарінц

Замовлення 616

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Виробничо-сидавничий комбінат "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101