



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 820661

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 20.01.77 (21) 2444406/23-04

(23) Приоритет - (32) 24.01.76

(31) Р 2602643.7 (33) ФРГ

Опубликовано 07.04.81, Бюллетень № 13

Дата опубликования описания 09.04.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 275/04//
A 61 K 31/425

(53) УДК 547.788.
.07(088.8)

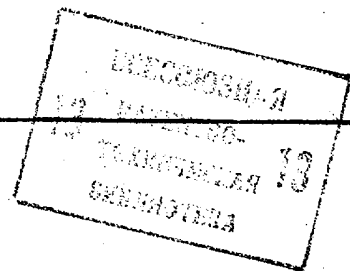
(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Хорст Бейзхаген, Ульрих Хейрлайн, Ильзе Хайде Фрида Мэнг
и Фридель Сойтер
(ФРГ)

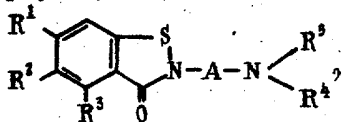
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Байер АГ"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1,2-БЕНЗИЗОТИАЗОЛИНОНА-3



Изобретение относится к способу
получения новых соединений - произ-
водных 1,2-бензизотиазолинона-3 об-
щей формулы (I)



- в которой R¹ - хлор, нитро, C₁-C₄-ал- 10
кил, C₁-C₄-алкокси,
фенокси, фенилмеркап-
то, незамещенная или
замещенная хлором,
или бензилоксигруппа, 15
R² - водород C₁-C₄-алкокси
или вместе с замести-
телем R¹ образует тет-
раметиленовую группу, 20
R³ - водород или C₁-C₄-ал-
кил
А - неразветвленный или 25
разветвленный C₁-C₅-ал-
килен, который может
быть прерван кислоро-
дом или серой;
каждый - C₁-C₃-алкил
или вместе с атомом
азота образуют пипе- 30
ридиновое или пипера-

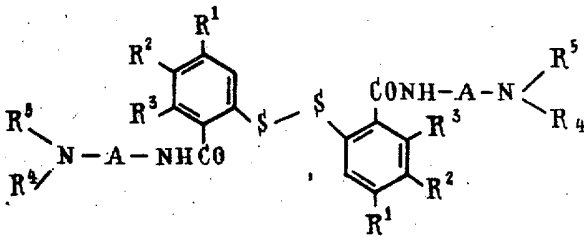
зиновое кольцо, заме-
щенное C₁-C₄-алкилом;
при условии, если R¹ -
атом водорода, C₁-C₄-
алкил или C₁-C₄-алкокси;
R² - атом водорода или
C₁-C₄-алкокси; R³ -
атом водорода и А -
неразветвленный C₁-C₅-ал-
килен, то R⁴ и R⁵ вместе с
атомом азота не могут озна-
чать пиперидиновое кольцо,
замещенное C₁-C₄-алкилом.

Известные производные 1,2-бензизо-
тиазолинона-3 [1-4] обладают противо-
воспалительным, бактерицидным, фун-
гицидным и тормозящим рост микроор-
ганизмов действием.

Целью изобретения является расшире-
ние арсенала средств воздействия на
живой организм, а также расширение спек-
тра биологической активности в ряду про-
изводных 1,2-бензизотиазолинона-3.

Поставленная цель достигается
основанным на известной реакции полу-
чения производных 1,2-бензизотиазоли-
нонов-2 окислительной циклизацией
диамидов дифенилдисульфид-2,2'-ди-
карбоновой кислоты [4] предлагаемым
способом, заключающимся в том, что

диамид дифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты общей формулы (II)



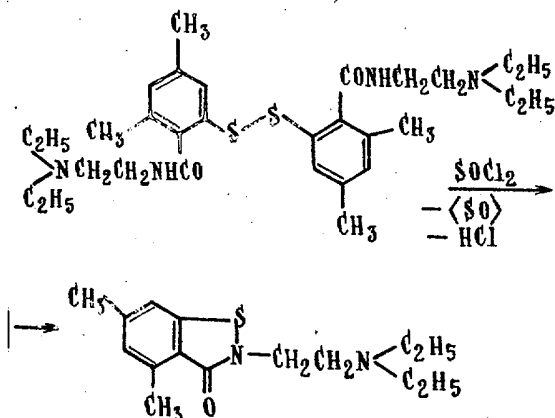
в которой $R^1 - R^5$ и A имеют указанные значения,

подвергают окислительной циклизации.

Окислительную циклизацию можно проводить, например, хлором, бромом или тионилхлоридом.

Реакцию предпочтительно проводят в среде инертного органического растворителя при 10-100°C, особенно при 20-80°C. Длительность реакции зависит от температуры разложения и составляет 1-24 ч. Как инертные растворители могут быть взяты предпочтительно галогенуглеводороды, особенно такие, как тетрахлоруглерод, хлороформ или метиленхлорид. Если в качестве окислителя применяют тионилхлорид, работают предпочтительно с избытком в трех-пятикратном количестве. Если в качестве окислителя применяют хлор или бром, то берут предпочтительно эквивалентные количества. Реакцию можно проводить при нормальном давлении, но также и при повышенном. Обычно работают при нормальном давлении.

Если в качестве исходного соединения берут бис-N-(2-диэтиламино)-этиламид 3,3',5,5'-тетраметилдифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты и в качестве окислителя тионилхлорид, то реакция протекает по следующей схеме:



Амиды дифенилдисульфид-2,2'-бискарбоновой кислоты формулы (II) также являются новыми. Они могут быть получены известными методами, если соответствующую 2-меркаптобензойную кислоту сначала взаимодействием с $SOCl_2$ переводят в хлорид дифенилдисульфид-2,2'-бискарбоновой кислоты и затем хло-

рид в этанольном растворе подвергают взаимодействию с соответствующими основными аминами.

Пример 1. Получение 2-(3-диметиламинопропил)-6-хлор-1,2-бензизотиазолинона-3.

22 г бис-N-(3-диметиламино)-пропиламида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты дигидрохлорида растворяют в 50 мл хлороформа и медленно прикапывают 50 мл тионилхлорида. Смесь выдерживают 18 ч при 35-40°C и затем упаривают в вакууме. Остаток поглощают 100 мл воды, нерастворимые части удаляют, водный раствор подщелачивают путем добавки едкого натра и выпавшее осадок не однократно экстрагируют простым эфиром. Эфирный экстракт сушат и упаривают. После перекристаллизации получают 15,1 г 2-(3-диметиламинопропил)-6-хлор-1,2-бензизотиазолинона-3 в виде бесцветных пластинок, т.пл. 69°C, выход 78%.

Соответствующий гидрохлорид получают путем добавления этанольной соляной кислоты в виде бесцветных призм, которые перекристаллизовывают из этанола, т.пл. 208°C.

Исходные соединения могут быть получены следующим образом.

а) Получение хлорида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

15,4 г 4-хлор-2-меркаптобензойной кислоты подают в 45 мл тионилхлорида и раствор перемешивают 5 ч при 60°C. Затем в вакууме извлекают избыточный тионилхлорид. Кристаллический остаток после перекристаллизации из бензола имеет т.пл. 184°C, выход 12,6 г, 75% теории.

б) Бис-N-(3-диметиламино)-пропиламид 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты дигидрохлорид, 20,6 г хлорида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты растворяют в 100 мл тетрагидрофурана и при комнатной температуре прикапывают в раствор из 5,1 г 3-диметиламинопропиламина в 100 мл этанола. Размешивают еще 2 ч и сгущают реакционный раствор в вакууме. Образовавшийся сироп медленно выкристаллизовывают. Сырой продукт может быть циклизован без дальнейшей очистки. После перекристаллизации из этанола соединение имеет т.пл. 204°C (разложение). Выход 35% теории.

Аналогично примеру 1 получают соединения примеров 2-31.

Пример 2. 2-(2-Диэтиламино)-этил-6-хлор-1,2-бензизотиазолинон-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Бес-

цветные призмы из циклогексана, т. т.пл. 78°C , выход 65% теории.

Гидрохлорид - бесцветные шишковатые кристаллы из этанола, т.пл. 210°C ; выход 90% теории.

Пример 3. 2-(4-Диэтиламино-1-метил)-бутил-6-хлор-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(4-диэтиламино-1-метил)-бутиламида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватый сироп.

$^1\text{H-NMR}$ (60 МГц, в CDCl_3 , TMS): CH_3 8,95 (т, 6H), CH_2 8,55 (д, 3H), N-CH_2 - 7,45 (кв, 6H), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 8,35 (м, 4H), гетеро-N-CH- 5,10 (секстет, 1H) ароматич. протоны 4-H 2,0 (д), 5-H 2,6 (д), 7-H 2,35 (с). Выход 26% теории.

Пример 4. 2-[2-(2-Диметиламиноэтилокси)]-этил-6-хлор-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-[2-(2-диметиламиноэтилокси)]-этиламида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфоной кислоты - бесцветные призмы из воды, т.пл. $259-260^{\circ}\text{C}$, выход 18% теории.

Пример 5. 2-(4-Диэтиламино-1-метил)-бутил-6-метокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные призмы из воды, т.пл. 218°C , выход 25% теории.

Пример 6. 2-(3-Диметиламино)-пропил-6-метокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диметиламино)пропиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные призмы из этанола (с добавкой небольшого количества воды), т.пл. 288°C , выход 33,5% теории.

Пример 7. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-6-метокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты из смеси метанола и ацетона, бесцветные кристаллы, т.пл. $228-229^{\circ}\text{C}$, выход 15% теории.

Пример 8. 2-[2-(2-Диметиламиноэтилокси)]-этил-6-метокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-[2-(2-диметиламиноэтилокси)]-этиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль щавелевой кислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. $137-138^{\circ}\text{C}$, выход 9% теории.

Пример 9. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-5,6-диметокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 4,5,4',5'-тетраметоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль щавелевой кислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. $138-140^{\circ}\text{C}$, выход 13% теории.

Пример 10. 2-(2-Диэтиламино)-этил-5,6-диметокси-1,2-бензизотиазолин-3. Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 4,5,4',5'-тетраметоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. $234-235^{\circ}\text{C}$, выход 31% теории.

Пример 11. 2-[2-(Диэтиламиноэтилокси)]-этил-6-хлор-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-[2-(2-диэтиламиноэтилокси)]-этиламида 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтое масло, выход 24% теории.

Пример 12. 2-(2-Диэтиламино)-этил-6-этокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Бесцветные призмы из метанола, т.пл. 88°C , выход 23% теории.

Пример 13. 2-(3-Диметиламино)-пропил-6-этокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диметиламино)-пропиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные призмы из этанола с добавкой небольшого количества воды, т.пл. 288°C , выход 35% теории.

Пример 14. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-6-этокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропил-5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные призмы из воды, т.пл. 205°C , выход 26% теории.

Пример 15. 2-[2-(Диметиламиноэтилмеркапто)]-этил-6-этокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-[2-(2-диметиламиноэтилмеркапто)]-этиламида 5,5'-диэтоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватое масло, выход 35% теории.

Пример 16. 2-(2-Диэтиламино)-этил-6-бутокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 5,5'-дибутоксидифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватый сироп, мол. вес 322 м/е ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) (определено масс-спектрометрически). Выход 71,5% теории.

Пример 17. 2-(3-Диметиламино)-пропил-6-бензилокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диметиламино)-пропиламида 5,5'-добензилоксидифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Бесцветные лепестки из эфира уксусной кислоты, т.пл. 90°C, выход 15,5% теории.

Пример 18. 2-(1-Метилпиперидил-4)-метил-6-фенокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(1-метилпиперидил-4)-метиламида 5,5'-бисфеноксидифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - кристаллы, т.пл. 173°C, выход 11% теории.

Пример 19. 2-(3-Диметиламино)-пропил-6-фенокси-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диметиламино)-пропиламида 5,5'-бисфеноксидифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватое масло. Выход 17% теории.

Пример 20. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-6-фенилмеркапто-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 5,5'-бисфенилмеркаптодифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Соль щавелевой кислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. 80°C, выход 26% теории.

Пример 21. 2-(1-Метилпиперидил-4)-метил-6-фенилмеркапто-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(1-метилпиперидил-4)-метиламида 5,5'-бисфенилмеркаптодифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватое масло, выход 18% теории.

Пример 22. 2-(1-Метилпиперидил-4)-пропил-6-(4-хлорфенил)-меркапто-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(1-метилпиперидил-4)-пропиламида 5,5'-бис-(4-хлорфенил)-меркаптодифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Дисоль щавелевой кислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. 206-207°C, выход 35% теории.

Пример 23. 2-(2-Диэтиламино)-этил-4,6-диметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 3,5,3',5'-тетраметилдифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль соляной кислоты - бесцветные шишковатые кристаллы из метанола, т.пл. 241°C, выход 36% теории.

Пример 24. 2-[2-(2-Диэтиламиноэтилокси)]-этил-4,6-диметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-[2-(2-диэтиламиноэтилокси)]-этиламида 3,5,3',5'-

-тетраметилдифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль щавелевой кислоты - бесцветные кристаллы, т.пл. 101-102°C, выход 45% теории.

Пример 25. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-4,6-диметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 3,5,3',5'-тетраметилдифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватое масло. ¹H-ЯМР (60 МГц, с CDCl₃, TMS): CH₃, 9,05 (т, 6H), -CH₂- 8,20 (кв, 2H), N-CH₂ 7,50 (м, 6H), гетеро-N-CH₂- 6,20 (т, 2H), 4-CH₃- фенил 7,30 (с, 3H), 6-CH₃-фенил 7,70 (с, 3H), протоны ароматического ядра 5H 3,15 (с), 7H 2,90 (с). Выход 23,5% теории.]

Пример 26. 2-(3-Диметиламино)-пропил-4,6-диметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диметиламино)-пропиламида 3,5,3',5'-тетраметилдифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Соль 1/2 1,5-нафталиндисульфокислоты - бесцветные, грубые призмы из этанола, т.пл. 204°C, выход 40% теории.

Пример 27. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-5,6-тетраметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 4,5,4',5'-бистетрамтилендифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Желтоватое масло. Мол. вес. 318 м/е (C₁₈H₂₆N₂O₅). (определено масс-спектроскопически). Выход 10% теории.

Пример 28. 2-(2-Диэтиламино)-этил-5,6-тетраметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 4,5,4',5'-бистетрамтилендифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты. Желтоватое масло. Выход 61% теории. ¹H-ЯМР (60 МГц, CDCl₃, TMS): CH₃ 8,95 (т, 6H), -CH₂-CH₂- 8,20 (кв, 4H), ароматич. -CH₂ 7,20 (м, 4H), N-CH₂-CH₃ 7,45 (т, 4H), N-CH₂-CH₂- 7,15 (т, 2H), гетеро-N-CH₂- 6,08 (т, 2H), протоны ароматического ядра 4-H 2,28 (с), 7-H 2,80 (с).

Пример 29. 2-(1-Метилпиперидил-4)-метил-5,6-тетраметил-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(1-метилпиперидил-4)-метиламида 4,5,4',5'-бистетрамтилендифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Бесцветные кристаллы из петролейного эфира, т.пл. 109°C, выход 17% теории.

Пример 30. 2-(2-Диэтиламино)-этил-6-нитро-1,2-бензизотиазолин-3.

Получают из бис-N-(2-диэтиламино)-этиламида 5,5'-динитродифенилсульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Светло-желтые блестящие лепестки из этанола, т.пл. 132°C, выход 60,5% теории.

Пример 31. 2-(3-Диэтиламино)-пропил-6-нитро-1,2-бензизотиазолинон-3.

Получают из бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламида 5,5'-динитродифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Светло-желтые призмы из лигроина, т.пл. 85°C, выход 15% теории.

Пример 32. Получение 2-(3-диэтиламинопропил)-6-хлор-1,2-бензизотиазолинона-3.

Бис-N-(3-диэтиламино)-пропиламид 5,5'-дихлордифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты получают аналогично примеру 16. 31 г сырого продукта растворяют в 100 мл хлороформа и, размешивая, прикапывают раствор 8,0 г брома в 30 мл тетрахлоруглерода.

В течение 2 ч дополнительно размешивают, затем упаривают в вакууме и остатку дают в течение короткого времени вскипеть с этанолом. Затем снова упаривают, остаток поглощают водой, отделяют нерастворимые части и прозрачный раствор подщелачивают едким натром. Выпавшее основание поглощают простым эфиром. Эфирный раствор сушат и упаривают, получают 13 г (48%).

Сырое основание растворяют в 10 мл метанола и путем добавления 13 г растворенной в ацетоне 1,5-нафталиндисульфокислоты осаждают нафталиндисульфонат. После перекристаллизации из этанола с добавкой следов воды получают дисульфонат 2-(3-диэтиламинопропил)-6-хлор-1,2-бензизотиазолинона-3 в виде бесцветных пластинок, т.пл. 255°C, выход 85% теории.

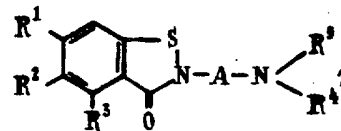
Пример 33. Получение 2-(3-ди-н-пропиламинопропила)-6-хлор-1,2-бензизотиазолинона-3.

В раствор 14,8 г 5,5'-дихлор-2,2'-бисхлоркарбонилдифенилсульфида в 100 мл толуола при 80°C добавляя по каплям толуольный раствор 11,05 г 3-ди-н-пропиламинопропиламида. После нагрева в течение 1 ч до заданной температуры смесь упаривают в вакууме и остаток нагревают со 100 мл тионилхлорида 3-4 ч до 70°C. Затем снова упаривают в вакууме, остаток поглощают водой, водный раствор очищают активным углем, подщелачивают карбонатом натрия и продукт реакции экстрагируют простым эфиром. После кристаллизации остатка эфирного экстракта из смеси ацетона и спирта (4:1) получают 1,5-нафталиндисульфонат с т.пл. 200-202°C. Затем его переводят в основание обработкой раствором карбоната натрия, экстрагируют простым эфиром, эфирный экстракт упаривают и в ацетоне осаждают оксалат, т.пл.

132,5-134°C (после перекристаллизации из ацетона); выход 35% теории.

Формула изобретения

1. Способ получения производных 1,2-бензизотиазолинона-3 общей формулы



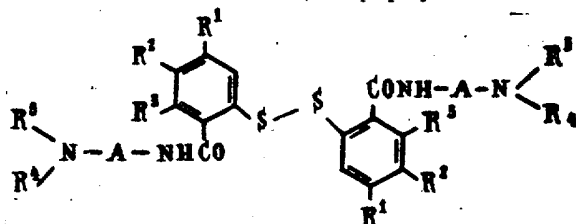
где R¹ - хлор, нитро, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, фенокси, фенилмеркапто, незамещенная или замещенная хлором, или бензилокси группа;

R² - водород, C₁-C₄-алкокси или вместе с заместителем R¹ образует тетраметиленовую группу;

R³ - водород или C₁-C₄-алкил;

A - неразветвленный или разветвленный C₁-C₅-алкилен, который может быть прерван кислородом или серой; R⁴ и R⁵ - каждый -C₁-C₃-алкил или вместе с атомом азота образуют пиперидиновое или пиперазиновое кольцо, замещенное C₁-C₄-алкилом при условии, если R¹ - хлор, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкокси. R² - водород или C₁-C₄-алкокси; R³ - водород и A - неразветвленный C₁-C₅-алкилен, то R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота не могут означать пиперидиновое кольцо, замещенное C₁-C₄-алкилом,

отличающийся тем, что диамид дифенилдисульфид-2,2'-дикарбоновой кислоты общей формулы



где R¹ - R⁵ и A имеют указанные значения,

подвергают окислительной циклизации.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что окислительную циклизацию осуществляют обработкой хлором, бромом или тионилхлоридом.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что процесс проводят в среде инертного органического растворителя при 10-100°C.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

