



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 428 419** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 271/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A01N 43/828 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009139700/04, 27.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.10.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.10.2009

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2011 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 10.09.2011 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2255935 C2, 10.07.2005. RU 2032678 C1, 10.04.1995. Ghosh P et al., Potential antileukemic and immunosuppressive drugs. Further studies with benzo-2,1,3-oxadiazoles (benzofurazans) and their N-oxides (benzofurazans). Journal of Medicinal Chemistry, 1969, 12, 505-507 (English). WO 2009/034396 A2, 19.03.2009.

Адрес для переписки:

420088, г.Казань, ул. Ак. Арбузова, 8,
патентный отдел ИОФХ им. А.Е.Арбузова
Каз НЦ РАН, М.К. Лучшевой

(72) Автор(ы):

Бурилов Александр Романович (RU),
Касьмова Эльмира Мингалеевна (RU),
Чугунова Елена Александровна (RU),
Юсупова Луиза Магдануровна (RU),
Зобов Владимир Васильевич (RU)

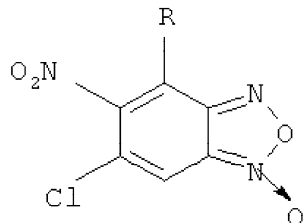
(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии наук
Институт органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова Казанского научного
центра РАН (RU)

(54) НОВЫЕ БЕНЗОФУРОКСАНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ФУНГИЦИДНОЙ И БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Описываются новые бензофуроксаны общей формулы I:



I

где R представляет собой фениламино-, N-[4-метоксифенил]амино-, N-пиперидил-, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью, которые могут найти применение в области ветеринарии, медицины и сельского хозяйства. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 428 419 C2

RU 2 428 419 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 271/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A01N 43/828 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2009139700/04, 27.10.2009**(24) Effective date for property rights:
27.10.2009

Priority:

(22) Date of filing: **27.10.2009**(43) Application published: **10.05.2011 Bull. 13**(45) Date of publication: **10.09.2011 Bull. 25**

Mail address:

**420088, g.Kazan', ul. Ak. Arbuzova, 8, patentnyj
otdel IOFKh im. A.E.Arbuzova Kaz NTs RAN,
M.K. Luchshevoj**

(72) Inventor(s):

**Burilov Aleksandr Romanovich (RU),
Kasymova Ehl'mira Mingaleevna (RU),
Chugunova Elena Aleksandrovna (RU),
Jusupova Luiza Magdanurovna (RU),
Zobov Vladimir Vasil'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
organicheskoj i fizicheskoj khimii im. A.E.
Arbuzova Kazanskogo nauchnogo tsentra RAN
(RU)**

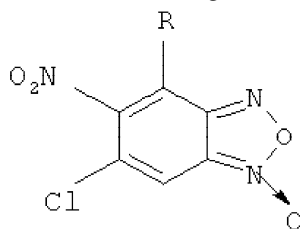
(54) NOVEL BENZOFUROXANES WITH FUNGICIDAL AND BACTERICIDAL ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described are novel benzofuroxanes of general formula

, where R is



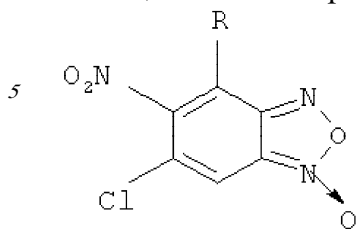
I

phenylamino-, N-[4-methoxyphenyl]amino-, N-piperidyl-, which have fungicidal and bactericidal activity and which can be used in veterinary, medicine and agriculture.

EFFECT: high efficiency of the compositions.

2 cl, 2 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, в частности к 4-замещенным-5-нитро-6-хлорбензофуороксанам общей формулы I:



10

I

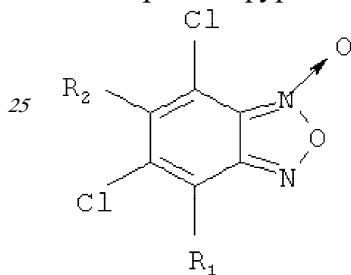
где R представляет собой N-фениламино-, N-[4-метоксифенил]амино-, N-пиперидил-, обладающим фунгицидной и бактерицидной активностью. Изобретение может найти применение в области ветеринарии, медицины и сельского хозяйства.

15

Производные бензофуороксанов обладают широким спектром биологической активности, например акарицидной и бактерицидной [Л.М.Юсупова, С.Ю.Гармонов, И.М.Захаров и др. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофуороксана/ Вестник Казанского технологического университета, 2005 г., №1, с.103-111].

20

Известен структурный аналог заявляемых соединений - 4- или 6-нитро-5,7-дихлорбензофуороксан формулы II:



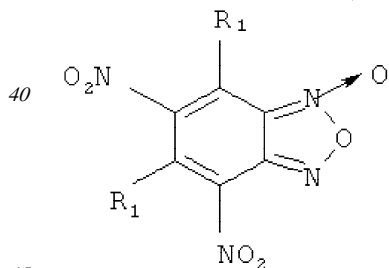
30

II

где R₁=NO₂, R₂=H или R₁=H, R₂=NO₂, обладающий фунгицидной активностью [патент РФ №2032678, опубл. 10.04.95]. Однако эти соединения проявляют только фунгицидную активность.

35

Известны также 5,7-дизамещенные-4,6-динитробензофуороксаны общей формулы III

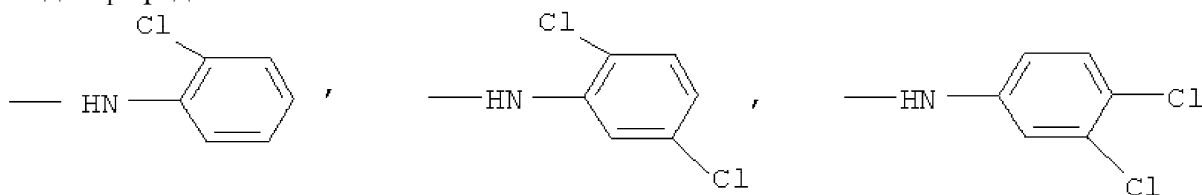


45

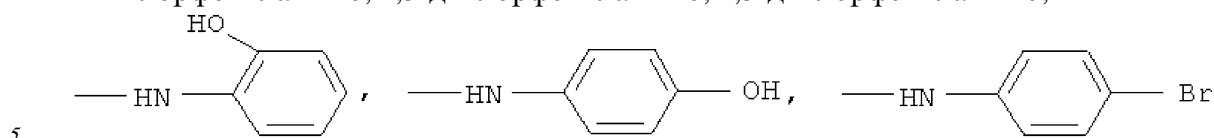
III

где R₁ представляет собой

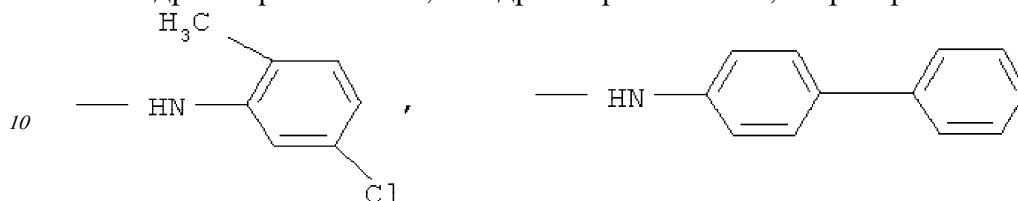
50



2-хлорфениламино, 2,5-дихлорфениламино, 4,5-дихлорфениламино,



2-гидроксифениламино, 4-гидроксифениламино, 4-бромфениламино,

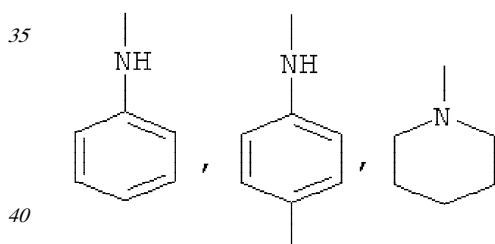
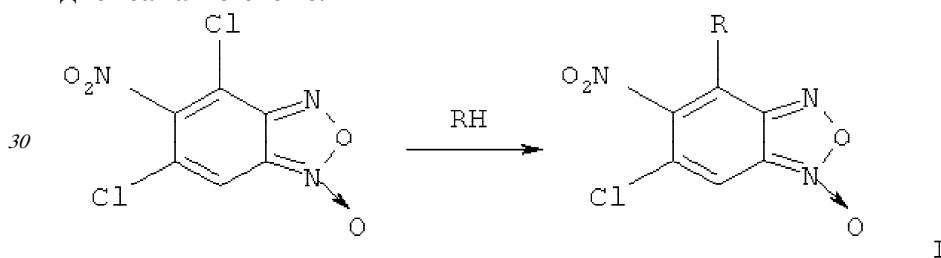


15 2-метил-5-хлорфениламино, 4-аминодифенил, обладающие акарицидной и бактерицидной активностью [патент РФ №2255935, опубл. 10.07.05], но не обладающие фунгицидной активностью.

Задачей изобретения являются новые соединения в ряду бензофуроксанов, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью, расширяющие арсенал известных средств указанного назначения.

20 Технический результат - новые бензофуроксаны, обладающие и фунгицидной, и бактерицидной активностью.

Технический результат достигается синтезом бензофуроксанов формулы I взаимодействием 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана с аминами ароматического ряда и азотсодержащими гетероциклами в среде диметилсульфоксида (ДМСО) или диоксана по схеме:



где R=N-фениламино-, N-[4-метоксифенил]амино-, N-пиперидил-.

45 Исходное соединение - 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксан - получают по известной методике [патент РФ №2032678, опубл. 10.04.95].

Для лучшего понимания сущности изобретения приводятся примеры конкретного осуществления изобретения.

Пример 1. Способ получения 4-фениламино-5-нитро-6-хлорбензофуроксана

50 В колбе растворяют 0,125 г (0,0005 моль) 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана в 5 мл ДМСО при комнатной температуре и при перемешивании прикапывают 0,091 мл (0,001 моль) анилина. Реакционную смесь перемешивают 0,5 часа, высаживают продукт водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выдерживают в вакууме (40°C, 0.06 Торр) до постоянной массы. Выход 0,24 г (78,69%).

Т.пл.=160°С. ИК-спектр, см⁻¹: 3315 (NH), 3092 (H), 1617 (фуроксановое кольцо), 1563 (NO₂). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д, (J, Гц): 6.9 с (1H бензофуоксанового кольца); 7.10-7.13 д (1 H бензольного кольца, ³J_{HH} 11); 7.26-7.28 д (1 H бензольного кольца, ³J_{HH} 8.44);
 5 7.41-7.43 т (3H бензольного кольца, ³J_{HH} 6.6); 8.66 с (1H, NH). С₁₂H₇ClN₄O₄ (ММ 306,5).
 Найдено, %: С 46,98; N 18,27; H 2,28; Cl 11,58. Вычислено, %: С 47,00; N 18,27; H 2,30; Cl 11,56.

Пример 2. Способ получения 4-[4-метоксифениламин]-5-нитро-6-хлорбензофуоксана

10 В условиях примера 1 из 0,125 г (0,0005 моль) 4,6-дихлор-5-нитробензофуоксана и 0,123 г (0,001) п-анизидина получают 0,24 г (71%) 4-[4-метоксифениламин]-5-нитро-6-хлорбензофуоксана. Выход 0,08 г (24,24%), т.пл. 114°С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3278 (NH), 3082 (H), 1624 (фуоксановое кольцо), 1567 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д, (J, Гц): 3.86 с (3H, OCH₃); 6.82 с (1H бензофуоксанового кольца); 6.91-6.93 д (2H бензольного кольца, ³J_{HH} 8.8); 7.20-7.22 д (2H бензольного кольца, ³J_{HH} 8.8); 8.76 с (1H, NH). С₁₃H₉ClN₄O₅ ММ (336,5). Найдено, %: С 45,54; H 2,57; N 16,75; Cl 11,35. Вычислено, %: С 46,38; H 2,69; N 16,64; Cl 10,53.

20 Пример 3. Способ получения 4-[пиперидил-N-]-5-нитро-6-хлорбензофуоксана

В условиях примера 1 из 0,125 г (0,0005 моль) 4,6-дихлор-5-нитробензофуоксана в 5 мл диоксана и 0,085 г (0,001 моль) пиперидина получают 0,13 г (89%) продукта. Т.пл.= 160°С. ИК-спектр, см⁻¹: 3099 (H), 1622 (фуоксановое кольцо), 1563 (NO₂).
 25 С₁₁H₁₁ClN₄O₄ (ММ 298,5). Найдено, %: С 45,61; N 19,38; H 4,86; Cl 14,30. Вычислено, %: С 44,22; N 18,76; H 3,69; Cl 11,89.

Заявляемые бензофуоксаны изучены на бактериостатическую, фунгистатическую и фунгицидную активность, результаты приведены в таблицах 1 и 2.

30 При изучении биологической активности в качестве тест-объектов использовали следующие микроорганизмы: бактерии (Staphylococcus aureus 209p, Escherichia coli F-50, Pseudomonas aeruginosa 9027, Bacillus cereus 8035), грибы (Aspurgillus niger ВКМФ-1119, Trichophyton gypseum, Candida albicans 855-653).

В качестве веществ сравнения были взяты широко применяемые в медицинской 35 практике антибиотики: нитроксалин (производное 8-оксихинолина) и амфотерицин В (полиеновый антибиотик-фунгицид).

Бактериостатические и фунгистатические свойства изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде по методикам (см., например, Вельмина Е.А., Фурер Н.М. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных 40 болезней. - М.: "Медицина", 1964. Т.1. С.670-675). В соответствии с методическими указаниями по изучению биологической активности фармакологических веществ (см. Милованова С.Н., Степанищева З.Г. // Методы экспериментальной химиотерапии. - 2-е изд. - М.: "Медицина", 1971. - С.318-321) основной раствор, из которого готовят последующие разведения, должен содержать 500 мкг/мл испытуемого препарата.

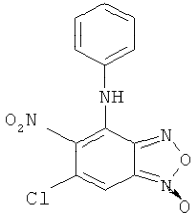
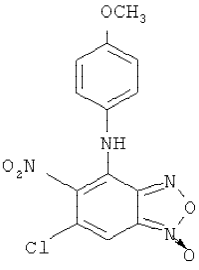
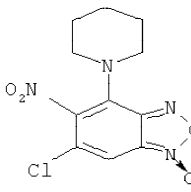
45 Бактериостатическое и фунгистатическое действие препаратов наблюдается при задержке роста тест-микроорганизма в концентрациях, не превышающих 500 мкг/мл.

За действующую дозу принимают ту наименьшую концентрацию препарата, которая может задержать рост и размножение тест-культур микроорганизмов.

50 Из представленных в таблице 1 результатов видно, что исследованные нами соединения обладают бактериостатическим действием в концентрациях от 500-3,1 мкг/мл и фунгистатическим действием в концентрациях от 500-0,78 мкг/мл. Наиболее активен как в отношении бактерий, так и по отношению к грибам препарат 4-[4-

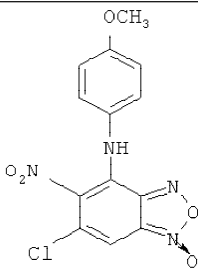
метоксифениламин]-5-нитро-6-хлорбензофуроксан. В экспериментах с дрожжеподобным грибом *Candida albicans* 855-653 и дерматофитом *Trichophyton gypseum* это соединение по активности сопоставимо с веществом сравнения (нитроксалин).

5

Бактерио- и фунгистатическая активность в мкг/мл							
Соединение	Микроорганизмы						
	<i>St.aureus</i> 209p	<i>B.cereus</i> 8035	<i>E.coli</i> F-50	<i>Ps.aureus</i> 9027	<i>Asp.niger</i>	<i>Trich.gypseum</i>	<i>Candida albicans</i>
	125	>500	>500	>500	>500	500	125
	15,6	125	125	250	125	15,6	1,9
	31,3	250	>500	>500	>500	31,3	3,9
Нитроксалин	3,9	7,8	7,8	>500	-	-	1,9

Для 4-[4-метоксифениламин]-5-нитро-6-хлорбензофуроксана определяли фунгицидную активность, то есть наименьшую концентрацию, вызывающую полную гибель тест-штаммов грибов. Результаты представлены в таблице 2.

35

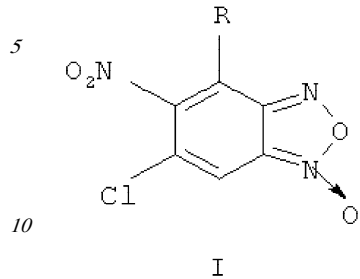
Фунгицидная активность в мкг/мл			
Соединение	<i>Tr.gipseum</i>	<i>Asp.niger</i>	<i>Candida albicans</i>
	62,5	>500	5
Амфотерицин В	31,3	20	0,39

50

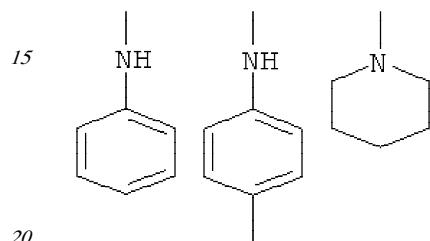
Таким образом, получены новые соединения в ряду бензофуроксанов, обладающие как фунгицидной, так и бактерицидной активностью, что расширяет арсенал известных средств указанного назначения.

Формула изобретения

1. Новые бензофуроксаны общей формулы I



где R представляет собой:



N-фениламино-, N-[4-метоксифенил]амино-, N-пиперидил-.

2. Новые бензофуроксаны по п.1, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью.

25

30

35

40

45

50