

## 化學療法劑合成研究 I

### N-(Substituted-2-benzothiazolyl) Acid Amides의 合成 및 그 抗菌性과 抗人結核性

趙 允 成 · 金 基 源\*

Received May 10, 1971

Yun Sung Chough and Kee Won Kim: Synthetic Studies on Chemotherapeutic Agents. I. Synthesis and their Antimicrobial and Antitubercular Activity of N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl) Acid Amides.

Nine novel compounds, namely, 2-(*p*-aminobenzenesulfonamido)-6-sulfamylbenzothiazole, 2-benzamido-6-sulfamylbenzothiazole, 2-(*p*-toluenesulfonamido)-6-sulfamylbenzothiazole, 2-(3,5-dinitrobenzamido)-6-sulfamylbenzothiazole, 2-benzamido-6-nitrobenzothiazole, 2-(*p*-toluene-sulfonamido)-6-nitrobenzothiazole, 2-(3,5-dinitrobenzamido)-6-nitrobenzothiazole, 2-(*p*-toluenesulfonamido)-6-chlorobenzothiazole, 2-(3,5-dinitrobenzamido)-6-chlorobenzothiazole were synthesized and evaluated for their *in vitro* antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* wood 46,  $\beta$ -*Streptococcus* S86, *Escherichia coli* and antitubercular activity against *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. 2-(*p*-Toluenesulfonamido)-6-chlorobenzothiazole showed antimicrobial activity at 25  $\mu$ g/ml against  $\beta$ -*Streptococcus* S/86, 2-(3,5-Dinitrobenzamido)-6-sulfamylbenzothiazole was active at 5  $\mu$ g/ml and 2-(3,5-dinitrobenzamido)-6-nitrobenzothiazole was considerably active at 1 $\mu$ g/ml against *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv.

1947年 Freedlander 및 French 등<sup>1)</sup>은 benzothiazole 誘導體中에서 antitubercular action이 있음을 報告하였고, 1959年 Toda, Tokunaga 등<sup>2)</sup>은 6-carboxy-benzothiazole, 6-cyanobenzothiazole 등의 化合物이 bactericidal, fungicidal action이 있다고 報告했다. 1961年 Cogemann 등<sup>3)</sup>은 5-chlorobenzothiazole 誘導體들이 *in vitro* 및 *in vivo*에서 antitubercular action이 있음을 報告했다.

1966年 Dunn, Actor 등<sup>4)</sup>은 2-heterocyclic benzothiazole 誘導體들이 *in vitro*에서 antitri-

\* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

chomonal action이 있다고 報告했다. 1970年 Likar, Schauer等<sup>5)</sup>은 acid amide群 含有 化合物을 合成하여 그들의 antimicrobial 및 antifungal activity를 報告한바 있으며 Wilkinson, Shephred, Furst 等<sup>6-10)</sup>은 化學療法劑로의 作用기전을 그들이 갖는 chelate化能으로 說明하였다. 또한 趙, 李, 等<sup>11)</sup>은 benzothiazole의 thiourea誘導體를 合成하여 그들의 抗人結核性, 抗腫瘍性 및 抗菌性을 報告한바 있다.

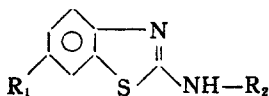
以上과 같은 化學構造와 生體內 作用과의 相關關係를 考慮하면서, 同時に 構造的으로 chelate形成이 可能한 9種의 化合物을 合成하였으며, 이들의 抗人結核 및 抗菌性試驗結果를 얻었기에 報告하는바이다.

### 實驗方法 및 結果

N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl) acidamides의 合成方法으로 다음과 같은 두가지 方法을 取하였으며 그 結果를 Table I에 表示하였다.

**Procedure A. : 2-(p-Aminobenzenesulfon amido)-6-sulfamylbenzothiazole의 合成** — 2-Amino-6-sulfamylbenzothiazole 1, 14g(1/200M)을 pyridin 20ml에 常溫에서 攪拌하여 溶解시키고, 다음 60°C로 加溫하여 2시간 유지시킨다. 減壓濃縮, 冷却後 冷水에 부어 析出되

Table I — N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl)acid amides.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Method	Recryst. Solvent	m.p.	Yield	Formula	Analysis N	
								Calcd.	Found
I	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	sulfamyl	A	MeOH	274-5	47	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	14.58	14.08
II	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	benzoyl	B	EtOH	278(dec)	54	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12.00	12.15
III	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	9-methyl benzyl	B	MEK	275-6	52	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	10.96	10.59
IV	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	3,5-dinitro-benzoyl	B	iso-PrOH	275-6	66	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub>	16.55	16.23
V	NO <sub>2</sub>	benzoyl	B	n-BuOH	279-280	54	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	14.04	14.34
VI	NO <sub>2</sub>	p-toluene-sulfonyl	B	AcOH	247-8	63	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	12.03	12.15
VII	NO <sub>2</sub>	3,5-dinitro-benzoyl	B	DMF-H <sub>2</sub> O	300(dec)	69	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	17.99	17.52
VIII	Cl	p-toluene-sulfonyl	B	EtOH	278-9	65	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	9.15	9.6
IX	Cl	3,5-dinitro-benzoyl	B	DMF-H <sub>2</sub> O	300	48	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	14.81	15.12

는 crude product를 濾取하고, 水洗, ether로 洗滌하고 20ml의 10% methanolic NaOH에 加하여 3時間 reflux시킨後 冷水에 부어 析出되는 沈澱을 濾取하고 水洗후 methanol에서 再結晶하여 無色 結晶性 物質을 얻는다.

**Procedure B : 2-Benzamido-6-sulfamylbenzothiazole의 合成**—2-Amino-6-sulfamylbenzothiazole 1.14g (1/200M)을 pyridine 15ml를 常溫에서 攪拌하여 溶解시키고 無水狀態에서 benzoyl chloride 0.7g(1/200M)을 滴下한다. 滴完了後 60°C로 加溫 2.5時間 유지하여 反應을 終結시킨다 減壓濃縮, 冷却後 150ml의 冷水에 부어 析出하는 crude product를 濾取하고 水洗後 Ether 로 洗滌하고 ethanol에서 再結晶하여 0.9g의 無色 結晶性 物質을 얻는다.

**抗菌試驗**—9種의 化合物을 各各 正確히 10mg을 秤量하여 溶媒(DMF) 10ml에 녹인 후 滅균증류수를 加하여 단계의인 희석액(25 $\mu$ g/ml, 30 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml)을 만든다.

Table II에 표시된 各 菌주의 colony 10개씩을 滅균증류수 5ml에 희석시키고, 이 희석된 菌액 0.2ml씩을 各 blood pepton agar plate表面에 均一하게 接種하고, 그 위에 0.02ml를 포화 흡수할 수 있는 filter paper disc(직경 5mm)를 한 disc에 7個 以上되지 않게 놓았다.

이 disc 위에 위에서 一定 濃度로 희석된 시료 희석액을 1ml 주사기로 한방울씩 적하시킨 후 15°C에서 2時間 無菌放置後 35°C에서 24시간 培養시켜 관찰하여 본 결과는 table II에 나타난 바와 같다.

Table II—Antimicrobial Activities of N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl)-acid amides.

Compound	<i>St. aureus</i>				$\beta$ - <i>Streptococcus</i>				<i>E. coli</i>			
	25	30	50	100	25	30	50	100	25	30	50	100
I	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	++
IV	-	-	-	+	-	-	-	++	-	-	-	+
VI					-	-	-	++				
VII									-	-	-	+
VIII	-	-	-	++	+	++	++	++	-	-	-	+
Streptomycin	+++			++++								

Zone of inhibition: -, less than 5mm (Zone includes diameter of disc), +; 7-8mm, ++; 9-10mm, +++; more than 20mm.

**抗人結核試驗**—9種의 化合物 및 PAS의 DMF 희석액을 Ogawa氏 中性培地에 *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv를 接種하여 37°C에서 2日 간격으로 관찰하면서 8주간 培養한 結果는 Table III에 表示하였으며, 試料의 단계의 희석方法은 抗菌試驗에서의 경우와 同一하다.

Table III—Antitubercular Activity of N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl)-acid amides.

Compound	1	5	10	50 $\mu\text{g/ml}$
I	++	++	-	-
II	+++	++	-	-
III	++	++	-	-
IV	++	-	-	-
V	+++	++	-	-
VI	++	++	-	-
VII	-	-	-	-
VIII	+++	++	-	-
PAS	-	-	-	-

++++; Fullgrowth, +++; 10 colonies, ++; 4-5 colonies, +; 2colonies, -; No growth

### 結 論

- 9種의 N-(6-Substituted-2-benzothiazolyl) acid amides를 合成 報告하였음.
- 9種의 化合物中 2-(*p*-Toluenesulfonamido)-6-chlorobenzothiazole이 25 $\mu\text{g/ml}$  농도에서  $\beta$ -Streptococcus S 86 菌에 對하여 抗菌力 나타내었다.
- 2-(3,5-Dinitrobenzamido)-6-sulfamyl-benzothiazole이 5 $\mu\text{g/ml}$  농도에서, 그리고 2-(3,5-dinitrobenzamido)-6-nitrobenzothiazole이 1 $\mu\text{g/ml}$  농도에서 *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv 에 對하여 強力한 成長抑制作用을 나타내었다.

끝으로 本 研究를 수행함에 있어 抗菌 및 抗人結核試驗을 도와주신 聖心病院의 서 덕규 先生, 김철웅 先生, 및 李泳浩 先生, 李明杰 先生, 및 서울大學校 藥學大學 藥効學敎室員, 室案分析을 해주신 千貞淑氏 께 심심한 感謝를 드립니다.

### 文 獻

- B.L. Freedlander and F.A. French, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **66**, 362 (1947)
- T. Toda and T. Tokunaga, *Chemotherapy* (Tokyo), **7**, 332 (1959)
- W. Logemann, S. Galimberti, G. Toslini, I. De Carneri, and G. Coppi, *Ed. Sci.*, **16**, 795 (1961)
- G.L. Dunn, P. Actor, and V.J. Dipasquo, *J. Med. Chem.*, **9**, 751 (1966)
- M. Likr and P. Schauer, *J. Med. Chem.*, **13**, 160 (1970)
- R.G. Wilkinson, R.G. Shephred, J.P. Thomas, and C. Banghn, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2212 (1961)
- Arthur Furst, "Chemistry of chelation in cancer" Thomas (1963)
- W.O. Foye, *J. Am. Chem. Assoc.*, **44**, 415 (1955)
- J. Cymermann-Craig, et al., *Nature* **176**, 34 (1955)
- R. Böniek, et al., *Tuberculoze*, **107**, 376 (1963)
- 趙, 李, 本誌, **14**, 1 (1970)