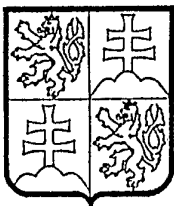


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 195

(21) Číslo přihlášky : 4304-90.I

(22) Přihlášeno : 05 09 90

(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 15 04 92

(47) Uděleno : 21 02 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 15 04 92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 417/04//

A 61 K 31/425

A 61 K 31/40

(C 07 D 417/04

C 07 D 207:444

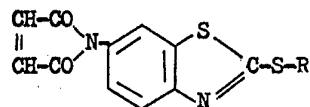
C 07 D 277:74)

(73) Majitel patentu : UNIVERZITA KOMENSKÉHO, BRATISLAVA

(72) Původce vynálezu : SIDŮOVÁ EVA ing. CSc.,
DROBNICOVÁ IRENA ing. CSc., Bratislava

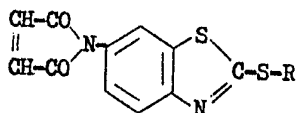
(54) Název vynálezu : 2-Alkyltio-6-maleinimidobenzotiazoly
a způsob ich přípravy

(57) Anotace : Boli pripravené doteraz neznáme 2-alkyltio-6-maleinimidobenzotiazoly, kde R značí ethyl alebo n-butyl. Syntéza uvedených zlúčenín sa uskutočňuje reakciou príslušných 2-alkyltio-6-aminobenzotiazolov s niekoľkonásobným prebytkom maleinanhydridu v tavenine. Zlúčeniny sú antibakteriálne účinné proti aeróbnym grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám.



Predmetom vynálezu sú 2-alkyltio-6-maleinimidobenzotiazoly. Doteraz bol známy 6-maleinimido-2-n-propyltio-benzotiazol, účinný antifungálne a antibakteriálne proti anaeróbnym sporulujúcim baktériám rodu *Clostridium*.

Teraz sme zistili, že doteraz neznáme zlúčeniny vzorca



kde R znamená etyl alebo n-butyl, sú antibakteriálne účinné proti grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedených zlúčenín na báze 6-amino-2-etyltio-benzotiazolu, resp. 6-amino-2-n-butyltio-benzotiazolu, ktorý sa vyznačuje tým, že príslušný 2-alkyltio-6-aminobenzotiazol sa nechá reagovať s 2 až 10 násobným prebytkom maleinanhydridu v tavenine pri 150 až 220 °C po dobu 5 až 60 minút.

Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú, ale nijako neobmedzujú prípravu a vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu.

Príklad 1

Príprava 2-etyltio-6-maleinimidobenzotiazolu

6-Amino-2-etyltio-benzotiazol /10,5 g, 0,05 mól/ sa rozotrel v trecej miske spolu s maleinanhydridom /29,4 g, 0,30 mól/. Zmes sa tavia 30 minút pri teplote 160 až 175 °C. Tavenina sa vyliala do nasýteného roztoku hydrogenuhlíčitánu sodného a opakovane sa za miešania premyvala, až kým zo zmesi neprestal unikať oxid uhličitý. Po premytí vodou sa produkt prekryštalizoval zo zmesi etanol - voda v pomere 3:1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 2-etyltio-6-maleinimidobenzotiazol s t.t. 136,0 až 138,0 °C v množstve 5,9 g /40,1 %/.

M.h. = 290,37

Pre $C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$

vypočítané % :	C 53,77	H 3,47	N 9,65	S 22,08
zistené % :	53,89	3,64	9,92	22,43

Príklad 2

Príprava 2-n-butyltio-6-maleinimidobenzotiazolu

Príprava sa uskutočnila podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že sa použil 6-amino-2-n-butyltio-benzotiazol /11,9 g, 0,05 mól/. Získal sa produkt s t.t. 65,0 až 67,0 °C v množstve 7,1 g /44,6 %/.

M.h. = 318,42

Pre $C_{15}H_{14}N_2O_2S_2$

vypočítané % :	C 56,58	H 4,43	N 8,80	S 20,14
zistené % :	56,29	4,24	8,55	19,94

Príklad 3

Antibakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu proti aeróbnym grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám

Mikroorganizmy boli kultivované v mäsopeptánovom bujóne za intenzívnej serácie a za optimálnej teploty /37 °C resp. 25 °C/. Mikroorganizmy boli v stálom styku so zlúčeninou podľa vynálezu, ktorá bola pridávaná v koncentrácii $1 \cdot 10^{-3}$, $2 \cdot 10^{-4}$, $4 \cdot 10^{-5}$ a $8 \cdot 10^{-6}$ mól dm^{-3} , rozpustená v takom množstve dimetylsulfoxidu, aby toto nepresahovalo

1 % kultivačnej pôdy. Účinnok bol posudzovaný na základe ovplyvnenia rastu a rozmnožovania buniek fotometrickým meraním zákalu oproti kontrole, v pravidelných časových intervaloch. Z nameraných hodnôt boli zostrojené rastové krivky a z nich sa matematicko-graficky získali hodnoty ED_{50} a ED_{100} čo predstavuje zabrzdenie rastu a rozmnožovanie buniek na 50 resp. 100 %.

Tabuľka a/ k príkladu 3

Antibakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu proti grampozitívnym baktériám /MIC, mol dm^{-3} / $\mu\text{g cm}^{-3}$ /

Zlúčenina podľa príkladu	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
1	$2 \cdot 10^{-4}$ 58,10	$2 \cdot 10^{-4}$ 58,10	$< 1 \cdot 10^{-3}$ $< 290,37$
2	$2 \cdot 10^{-4}$ 63,68	$2 \cdot 10^{-4}$ 63,68	$< 1 \cdot 10^{-3}$ $< 318,42$

MIC = najnižšia zo skúšaných koncentrácií, ktorá ešte úplne brzdí rast testovaných mikroorganizmov.

Tabuľka b/ k príkladu 3

Antibakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu proti grámnegatívnym baktériám /MIC, mol dm^{-3} / $\mu\text{g cm}^{-3}$ /

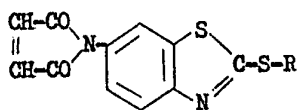
Zlúčenina podľa príkladu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Escherichia coli</i>
1	$1 \cdot 10^{-3}$ 290,37	$> 1 \cdot 10^{-3}$ $> 290,37$	$> 1 \cdot 10^{-3}$ $> 290,37$
2	$2 \cdot 10^{-4}$ 63,68	$> 1 \cdot 10^{-3}$ $> 318,42$	$1 \cdot 10^{-3}$ 318,42

Významný je fakt, že zlúčeniny podľa vynálezu sú novej, doteraz neznámej štruktúry a prejavili antibakteriálnu účinnosť proti niektorým testovaným zástupcom grampozitívnych a grámnegatívnych baktérií. Ďalej významný je fakt, že zlúčenina podľa príkladu 2 je účinná v koncentrácii $63,68 \mu\text{g cm}^{-3}$ proti *Pseudomonas aeruginosa*, proti mikroorganizmu, ktorý v poslednej dobe býva pôvodcom nemocničných nákaz a má nízku citlivosť na antibiotiká.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antibakteriálnych prípravkov, alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-Alkyltio-6-maleinimidobenzotiazoly všeobecného vzorca



kde R znamená etyl alebo n-butyl.

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať 2-alkyltio-6-aminobenzotiazol, kde alkyl má význam uvedený v bode 1 s 2 až 10 násobným prebytkom maleinanhydridu v tavenine pri 150 až 220 °C po dobu 5 až 60 minút.