



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

203790
(11) (M1)

(22) Prihlásené 18 05 79
(21) [PV 3438-79]

(40) Zverejnené 30 06 80

(45) Vydané 15 06 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 277/74

(75)

Autor vynálezu

SUTORIS VIKTOR prof. RNDr. CSc.
a FOLTÍNOVÁ PAVLINA RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) 2-R-6-R¹-Sulfonylbenzotiazoly

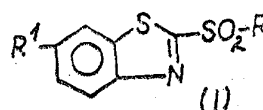
1

Vynález sa týka antibakteriálne, antiprotozoálne a antifungálne účinných 2-alkylsulfonylbenzotiazolov, 2-alkylsulfonyl-6-nitrobenzotiazolov a 2-arylalkylsulfonylbenzotiazolov a ich prípravy.

V patentovej literatúre [Popoff I. Ch., Buchholz B., Miller H. J., US patent 3 519 630 (1960); Chem. Abstr. 73, 76 154 (1970); Chem. Abstr. 83, 73 468 (1975)] sa uvádza výroba fungicídne a baktericídne účinného prípravku, ktorý obsahuje inertný nosič a účinnú zlúčeninu 2-alkyl (C₁—C₁₂nerozvetvený nasýtený reťazec), cykloalkyl 5,6-halogén, NO₂, NH₂, NHR, N(R)₂; R = alkyl] sulfonylbenzotiazol a rôzne 6-substituované-2-metylsulfonylbenzotiazoly [Agui H., Mitani T., Nakashita M., Murayama E., Okamura K., Nakagome T., Komatsu T., Izawa A., Eda Y., Ger. Offen. 2 449 544 (1975); Chem. Abstr. 83, 79 231 (1975)], u ktorých bola zistená baktericídna a inhibičná účinnosť. U ďalších syntetizovaných 6-R¹-2-R-sulfonylbenzotiazoloch, popísaných v bežnej literatúre [Kučerov V. F., Ž. Obšč. Chim. 19, 752 (1949); Hofmann A., Ber. 13, 11 (1880); Bedniagina N. P., Postovekij I. J., Ž. Obšč. Chim. 30, 3193 (1960); Kuznecova E. A., Žuravlev S. V., Stepanova T. N., Ž. Org. Chim. 1, 767 (1965); Svetlajeva V. M., Kuznecova E. A.,

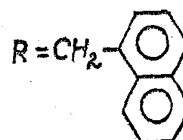
Žuravlev S. V., Ž. Org. Chim. 34, 983 (1964)] nebola venovaná pozornosť ich antimikróbnej účinnosti.

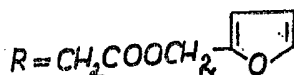
Zistili sme, že nami syntetizované nové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

- R = CH₂Cl, R¹ = H(I);
- R = i-C₃H₇, R¹ = H(II);
- R = i-C₃H₇, R¹ = NO₂(III);
- R = CH₂C≡CH, R¹ = H(IV);
- R = CH₂CH(OH)CH₂Cl, R¹ = H(V);
- R = CH₂CH=CH₂, R¹ = NO₂(VI);
- R = CH₂CH(CH₃)₂, R¹ = NO₂(VII);
- R = CH₂CH(C₂H₅)(CH₂)₃CH₃, R¹ = NO₂(VIII);
- R = CH₂C₆H₄Cl-4, R¹ = H(IX);
- R = CH₂C₆H₃(Cl)₂-3,4, R¹ = H(X);
- R = CH₂C₆H₃(NO₂)₂-2,4, R¹ = H(XI);

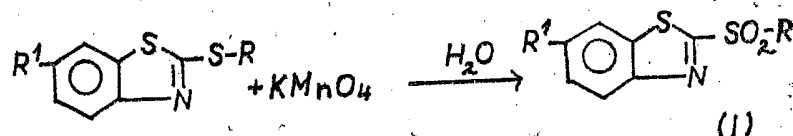


$$R = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{N} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$$
$$\begin{aligned} R^1 &= H(XIII); \\ R &= (CH_2)_2SO_2C_6H_4Cl-4, R^1 = H(XIV); \\ R &= CH_2COOC_2H_5, R^1 = NO_2(XV); \\ R &= CH_2COOCH_2CH_2Cl, R^1 = H(XVI); \\ R &= CH_2COOCH_2CH_2Cl, R^1 = NO_2(XVII); \\ R &= CH_2COOCH_2CH=CH_2, R^1 = NO_2(XVIII); \\ R &= CH_2COOCH(CH_3)C_2H_5, R^1 = NO_2(XIX); \end{aligned}$$


- I. 2-Chlormethylsulfonylbenzotiazol,
- II. 2-Izopropylsulfonylbenzotiazol,
- III. 2-Izopropylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol,
- IV. 2-Propargylsulfonylbenzotiazol,
- V. 2-(2-Hydroxy-3-chlorpropylsulfonyl)-benzotiazol,
- VI. 2-Alkylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol,
- VII. 2-Izobutylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol,
- VIII. 2-(2-Etylhexylsulfonyl)-6-nitrobenzotiazol.

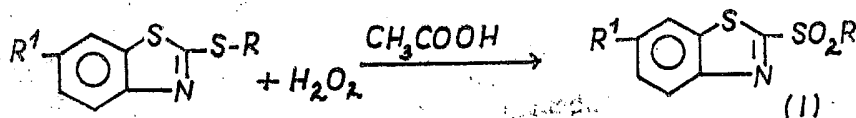
IX. 2-(4-Chlórbenzylsulfonyl)benzotiazol,
X. 2-(3,4-Dichlórbenzylsulfonyl)benzotiazol,
XI. 2-(2,4-Dinitrobenzylsulfonyl)benzotiazol,
XII. 2-(1-Naftylmetylsulfonyl)benzotiazol,
XIII. 2,2'-Metyléndisulfonyldibenzotiazol,
XIV. 2-2-(4-Chlórphenylsulfonyl)etyl-sulfonylbenzotiazol,
XV. Etylester kyseliny [6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,
XVI. 2-Chlóretylester kyseliny [2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,
XVII. 2-Chlóretylester kyseliny [6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,
XVIII. Alylester kyseliny [6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,
XIX. Sek. butylester kyseliny [6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,
XX. Furylester kyseliny [6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl]octovej,

Nasledujúci príklad bližšie vysvetľuje prípravu zlúčenín (I., II., IV., V., XVI.), podľa vynálezu, ktoré boli pripravené podľa základného postupu, uvedeného v príklade 1. Schéma 1:



6,15 g [0,03 mól] 2-propargyltiobenzotiazolu v trojhrdlovej banke rozpustíme v zmesi 100 ml acetónu, 20 ml vody a 10 ml kyseliny octovej a za stáleho miešania pridávame z prikvapkávacieho lievika nasýtený vodný roztok 4,74 g [0,03 mól] manganistanu draselného. Po ustálení teploty na 50 až

Další príklad bližšie vysvetľuje prípravu zlúčenín (III, VI—XV, XVII—XX) podľa vynálezu, ktoré boli pripravené podľa základného postupu, uvedeného v príklade 2. Schéma 2:



V trojhrdlej banke (500 ml) s mechanickým miešadlom a zpätným chladičom, rozpustíme 9,78 g [0,03 mól] 3,4-dichlórbenzyltobenzotiazolu v 150 ml 98 až 99% kyseliny octovej. Po ustálení teploty na 40 až 45 °C

za stáleho miešania pridávame z prikvapkávacieho lievika po malých dávkach 21,7 g (0,18 mól) 28% peroxidu vodíka. Reakčnú zmes potom miešame 3 až 4 hodiny pri 55 až 65 °C a po ochladení na teplotu miestnosti ju vylejeme na roztlčený ľad (400 až 600 gramov). Izolovaný produkt čistíme aktívnym uhlím a kryštalizujeme z tetrahydrofuránu a etylalkoholu (1:3).

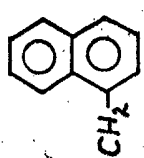
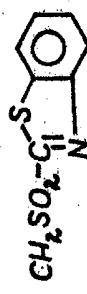
Výsledky elementárnej analýzy a fyzikálno-chemické konštanty syntetizovaných zlúčenín [I—XX], podľa vynálezu, sú uvedené v tabuľke 1.

Pri štúdiu antimikróbnej účinnosti 2-alkylsulfonylbenzotiazolov, 6-nitro-2-alkylsulfonylbenzotiazolov a 2-arylalkylsulfonylbenzotiazolov sme použili metodiky osvedčené pri štúdiu biologických účinkov látok podobného typu. Účinnosť na bakteriálne kmene sme sledovali modifikovanou metódou platňového difúzneho testu [Foltínová P., Sutoris V., Blöckinger G., Ebringer L., Acta Facult. Rer. Natur. Univ. Comeniana, Microbiol., IV, 97, 1976]. Antimykobakteriálnu a antifungálnu účinnosť sme sledovali zriedovacou metódou v príslušnom kultivačnom prostredí [Foltínová P., Sutoris V., Blöckinger G., Ebringer L., Folia Microbiol. 23, 225, 1978]. Účinok na protozoálne kmene *Trichomonas foetus* a epimastigálne formy *Trypanosoma cruzi* sme sledovali v tekutom kultivačnom prostredí, kde sme sledovali počet motilných jedincov [Foltínová P., Ebringer L., Jurášek A., Rybár A., Acta Facult. Rer. Natur. Univ. Comeniana, Microbiol., IV, 35, 1978]. Vý-

sledky antimikróbnej účinnosti sú uvedené v tabuľkách 2 a 3. Významný je fakt, že syntetizované zlúčeniny sú antimikróbne účinné. Predovšetkým 6-nitro-2-alkylsulfonylbenzotiazoly a 6-nitro-2-arylalkylsulfonylbenzotiazoly, ktoré sa vyznačujú dobrými antibakteriálnymi, antifungálnymi a antiprotozoálnymi účinkami. Účinok na *Trichomonas foetus* je zaujímavý i v porovnaní s účinkom referenčného metronidazolu, ktorý je účinný v koncentrácii 2 až 5 $\mu\text{g/ml}$. U tejto skupiny látok možno vysoko hodnotiť účinok na epimastigótne formy *Trypanosoma cruzi*. U niektorých látok sme zistili už v koncentrácii 0,8 $\mu\text{g/ml}$ 100% letálny účinok v in vitro podmienkach. Účinné látky podľa vynálezu je možné upraviť na roztoky, emulzie, suspenzie, prášky, pasty a masti. Účinné látky je možné použiť vo forme koncentrátu, roztoku, prášku, pasty a masti. Obsah účinnej látky v použitej aplikačnej forme sa môže pohybovať v rozmedzí v závislosti od účelu použitia. Obecne môžu prípravky obsahovať 0,1 až 5 % hmotnostných, najvýhodnejšie však 0,5 až 2 % hmotnostných účinnej látky.

Tabulka 1

Syntetizované zličeniny podľa vynálezu

Číslo	R	R ¹	Sumárny vzorec	M	% C	Vypočítané/zistené			Výťažok [%]	Teplota topenia [°C] Rozpúšťadlo
						% H	% N	% S		
I.	CH ₂ Cl	H	C ₈ H ₆ ClO ₂ NS ₂	247,7	38,74	2,43	5,64	26,25	26	125 až 127 etanol
II.	i-C ₃ H ₇	H	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ NS ₂	241,3	38,60	2,48	5,88	26,36	31	84 až 86 etanol
III.	i-C ₃ H ₇	NO ₂	C ₁₀ H ₁₀ O ₄ N ₂ S ₂	286,3	49,83	4,59	5,80	26,60	56	155 až 156 etanol
IV.	CH ₂ C≡CH	H	C ₁₀ H ₈ O ₂ NS ₂	238,3	49,74	4,63	5,72	26,71	34	114 až 116 etanol
V.	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl	H	C ₁₀ H ₁₀ ClO ₃ NS ₂	291,8	41,99	3,52	9,79	22,41	42	145 až 146 etanol
VI.	CH ₂ CH=CH ₂	NO ₂	C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₂ S ₂	284,3	42,12	3,41	9,74	22,68	46	190 až 192 tetrahydrofuran- -etanol 1:3
VII.	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NO ₂	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂	300,3	50,46	3,38	5,88	26,94	58	125 až 126 etanol
VIII.	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃	NO ₂	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₂ S ₂	356,4	50,24	3,24	6,08	27,10	61	92 až 92,5 etanol
IX.	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl-p	H	C ₁₄ H ₁₀ ClO ₂ NS ₂	323,8	41,13	3,41	4,81	22,03	76	122 až 123 tetrahydrofuran- -etanol 1:3
X.	CH ₂ C ₆ H ₃ (Cl) ₂ -m,p	H	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ O ₂ NS ₂	359,2	41,07	3,30	4,79	22,08	73	154 až 156 tetrahydrofuran- -etanol 1:3
XI.	CH ₂ C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -o,p	H	C ₁₄ H ₉ O ₆ N ₂ S ₂	380,3	42,24	2,83	9,85	22,55	70	210 až 212 tetrahydrofuran- -etanol 1:2
XII.		H	C ₁₈ H ₁₃ O ₂ NS ₂	339,3	42,38	2,76	9,75	22,63	82	116 až 118 etanol
XIII.		H	C ₁₅ H ₁₀ O ₄ N ₂ S ₄	410,5	44,03	4,03	9,33	21,37	52	199 až 201

Číslo	R	R ¹	Sumárny vzorec	M	% C	Vypočítané/zistené % H % N % S	Výťažok [%]	Teplota tepenia [°C] Rozpušťadlo		
XIV.	(CH ₂) ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ Cl-p	H	C₁₅H₁₂ClO₄NS₂	401,9	44,81 44,63	3,00 2,87	3,48 3,61	23,93 23,79	57	178 až 179 tetrahydrofurán- etanol 1:3
XV.	CH ₂ COOC ₂ H ₅	NO ₂	C ₁₁ H ₁₀ O ₆ N ₂ S ₂	330,5	39,99 40,18	3,05 3,05	8,47 8,62	19,41 19,59	59	141 až 142 etanol : acetón 2:1
XVI.	CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ Cl	H	C ₁₁ H ₁₀ ClO ₄ NS ₂	287,7	45,91 45,83	3,50 3,54	4,86 4,80	22,28 22,14	32	97 až 98 etanol
XVII.	CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ Cl	NO ₂	C ₁₁ H ₉ ClO ₆ N ₂ S ₂	364,8	36,19 36,08	2,48 2,45	7,67 7,86	17,56 17,70	73	98 až 100 etanol
XVIII.	CH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂	NO ₂	C₁₂H₁₀O₆N₂S₂	342,3	42,14 42,28	2,84 3,06	8,18 8,30	18,74 18,91	68	107 až 108 etanol
XIX.	CH ₂ COOCH(CH ₃)C ₂ H ₅	NO ₂	C ₁₃ H ₁₄ O ₆ N ₂ S ₂	358,4	43,61 43,49	3,94 3,81	7,82 7,98	17,91 18,04	76	96 až 98 etanol
XX.	CH ₂ COOCH ₂ - 	NO ₂	C ₁₄ H ₁₀ O ₇ N ₂ S ₂	382,3	44,01 43,89	2,63 2,70	7,32 7,35	16,78 16,81	71	125 až 127 etanol

Tabuľka 2

Antibakteriálna a antiprotozoálna účinnosť syntetizovaných zlúčenín podľa vynálezu

Číslo	Minimálna inhibičná koncentrácia ($\mu\text{g/ml}$)							
	Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	BCG ^a	Mycobacterium fortuitum	Tritrichomonas foetus	Trypanosoma cruzi
I	200	200	200	200	50/12,5	200/50	12,5	50
II	200	200	200	200	200/50	800/20	50	200
III	3,1	3,1	3,1	12,5	12,5/3,1	50/12,5	3,1	0,8
IV	50	50	50	200	200/50	800/200	50	50
V	200	200	200	200	200/50	800/200	200	200
VI	3,1	3,1	3,1	12,5	3,1/3,1	12,5/3,1	0,8	98
VII	3,1	3,1	3,1	12,5	12,5/3,1	50/12,5	3,1	3,1
VIII	50	50	50	50	50/12,5	200/50	12,5	3,1
IX	200	200	200	200	200/50	800/200	200	200
X	200	200	200	200	200/50	800/200	200	200
XI	200	200	200	200	200/50	800/200	200	200
XII	200	200	200	200		800/200	200	200
XIII	200	200	200	200		800/200	200	200
XIV	200	200	200	200		800/200	200	200
XV	12,5	12,5	12,5	50	12,5/3,1		12,5	12,5
XVI	12,5	12,5	50	50	12,5/3,1		12,5	3,1
XVII	12,5	12,5	50	50	12,5/3,1		12,5	3,1
XVIII	12,5	12,5	12,5	50	50/12,5	200/50	12,5	3,1
XIX	50	12,5	50	200	50/12,5	200/50	12,5	12,5
XX	12,5	12,5	12,5	50	12,5/31	200/50	12,5	3,1

^a = baktericídna/bakteriostatická konc.

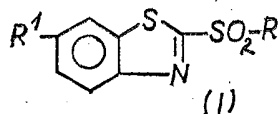
Tabuľka 3

Antifungálna účinnosť syntetizovaných zlúčenín podľa vynálezu

Číslo	fungicídna/fungistatická konc. $\mu\text{g/ml}$			
	Microsporum gypseum	Trichophyton rubrum	Epidermophyton floccosum	Candida pseudotropicalis
I	50/5	50/5	50/5	50/5
II	500/50	500/50	500/50	500/50
III	50/5	50/5	50/5	50/5
IV	50/>5	50/>5	50/>5	50/>5
V	>500/500	>500/500	500/>50	500/>50
VI	50/5	50/5	5/0,5	5/0,5
VII	50/5	5/0,5	50/5	50/5
VIII	500/50	50/>5	50/5	500/50
IX	500/50	50/>5	500/50	500/50
X	500/50	50/>5	500/50	500/50
XI	500/50	50/5	500/50	500/50
XII	500/>50	500/>50	500/>50	500/>50
XIII	500/50	500/50	500/50	500/>50
XIV	500/>50	500/>50	500/>50	500/>50
XV	500/50	50/5	50/5	50/5
XVI	>500/500	>500/500	>500/500	>500/500
XVII	500/50	500/>5	500/5	50/5
XVIII	50/5	50/5	50/5	50/5
XIX	50/>5	50/>5	50/>5	50/>5
XX	50/>5	50/>5	50/>5	50/>5

PREDMET VYNÁLEZU

1. 2-R-6-R¹-Sulfonylbenzotiazoly všeobecného vzorca I



kde R znamená chlórmetyl, izopropyl, propargyl, 3-chlór-2-hydroxypropyl, alyl, izobutyl, 2-ethylhexyl, 4-chlórbenzyl, 3,4-dichlórbenzyl, 2,4-dinitrobenzyl, 1-naftylmetyl, 2-benzotiazolylsulfonylmetyl, 2-(4-chlórphenylsulfonyl)etyl, etoxykarbonylmetyl, 2-chlór-etoxykarbonylmetyl, alyloxykarbonylmetyl, sek.butoxykarbonylmetyl a furfuryloxykarbonylmetylskupinu a R¹ znamená vodík a nitroskupinu.

2. 2-Chlórmetylsulfonylbenzotiazol.
3. 2-Izopropylsulfonylbenzotiazol.
4. 2-Izopropylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol.
5. 2-Propargylsulfonylbenzotiazol.
6. 2-(2-Hydroxy-3-chlórpropylsulfonyl)-benzotiazol.
7. 2-Alylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol.
8. 2-Izobutylsulfonyl-6-nitrobenzotiazol.
9. 2-(2-Ethylhexylsulfonyl)-6-nitrobenzotiazol.
10. 2-(4-Chlórbenzylsulfonyl)benzotiazol.
11. 2-(3,4-Dichlórbenzylsulfonyl)benzotiazol.
12. 2-(2,4-Dinitrobenzylsulfonyl)benzotiazol.
13. 2-(1-Naftylmetylsulfonyl)benzotiazol.
14. 2,2'-Metyléndisulfonyldibenzotiazol.
15. 2-2-(4-Chlórphenylsulfonyl)etylsulfonylbenzotiazol.
16. Etylester kyseliny (6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

17. 2-Chlóretylester kyseliny (2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

18. 2-(Chlóretylester kyseliny (6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

19. Alylester kyseliny (6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

20. Sek.butylester kyseliny (6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

21. Furfurylester kyseliny (6-nitro-2-benzotiazolylsulfonyl)octovej.

22. Spôsob prípravy 2-R-sulfonylbenzotiazolov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R znamená chlórmetyl, izopropyl, propargyl, 2-hydroxy-3-chlórpropyl a 2-chlóretoxykarbonylmetyl, vyznačujúci sa tým, že sa uvedú do styku ekvimolárne množstvá 2-R-tiobenzotiazolu, kde R má v tomto bode uvedený význam, manganistanu draselného v prostredí acetónu, kyseliny octovej a vody, pri teplote 50 až 55 °C, po dobu 4 hodín, pričom sa produkt izoluje po odstránení oxidu manganičitého a následne sa čistí.

23. Spôsob prípravy 2-R-6-R¹-sulfonylbenzotiazolov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R znamená izopropyl, alyl, izobutyl, 2-ethylhexyl, 4-chlórbenzyl, 3,4-dichlórbenzyl, 2,4-dinitrobenzyl, 1-naftylmetyl, 2'-metylénsulfonylbenzotiazol, 2-(4-chlórphenylsulfonyl)etyl, etoxykarbonylmetyl, 2-chlóretoxykarbonylmetyl, alyloxykarbonylmetyl, sek.butoxykarbonylmetyl, furfuryloxykarbonylmetyl a R¹ znamená vodík a nitroskupinu, vyznačujúci sa tým, že sa uvedie do styku ekvimolárne množstvo 2-R-6-R¹-tiobenzotiazolu, kde R a R¹ má v tomto bode uvedený význam a 6 molárne množstvo 28% peroxidu vodíka v 98 a 99% kyseliny octovej pri teplote 55 až 60 °C po dobu 4 až 5 hodín, pričom sa produkt izoluje vyliatím na ľad a následne sa čistí.