



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

219197
(11) (B1)

(22) Prihlášené 27 08 81
(21) (PV 6367-81)

(40) Zverejnené 28 05 82

(45) Vydané 01 06 85

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/70
C 07 H 5/06

(75)
Autor vynálezu

LINEK KAZIMÍR ing. CSc., BRATISLAVA, ZEMEK JURAJ ing. CSc.,
LEHNICE

(54) Biologicky aktívne látky s antibakteriálnymi účinkami

Vynález sa týka fenylosazónov ako biologicky aktívnych látok s antibakteriálnymi účinkami.

Podstata vynálezu spočíva v použití fenylosazónov sacharidov ako biologicky aktívnych látok s antibakteriálnymi účinkami.

Fenylosazóny sacharidov sú nové potenciálne účinné liečivá proti bakteriálnym onemocneniam a to najmä u tých druhov baktérií, ktoré sú už rezistentné na doteraz používané antibiotiká.

Vynález sa týka fenylosazónov sacharidov ako biologicky aktívnych látok s antibakteriálnymi účinkami.

Fenylosazóny sacharidov sa pripravujú pôsobením 3 mólov fenylylhydrazínu na 1 mól redukujúceho sacharidu [H. El Khadem, *Advances in Carbohydr. Chem.*, 20 (1965) 139]. V chémii sacharidov sa fenylosazóny využívajú na izoláciu, identifikáciu a na dôkaz štruktúry niektorých redukujúcich sacharidov.

Osazóny sa v priemysle využívajú ako aditíva do fotografických filmov [M. A. Akhmedzyanov, M. S. Khaikin, V. A. Kukhtin, A. V. Borin, V. I. Slesareva, *ZSSR Pat.*, 133 340 (1960)] a ako stabilizátory polyesterov [R. Wendling, J. Sotiriopoulou, *Fr. pat.* 100 141 (1955)].

V alkalickom prostredí osazóny menia farbu; táto vlastnosť sa využila na ich prípravu ako indikátorov [N. V. Chugreeva, *Zh. Obshch. Khim.*, 27 (1975) 3136].

Pri štúdiu biologickej aktivity sa zistilo, že majú antivirálnu [B. D. Tiffany, J. B. Wright, R. B. Moffett, R. V. Heinzelman, R. E. Strube, B. D. Aspergren, E. H. Lincoln, J. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957) 1682] a fungicídnu [R. E. Miller, V. R. Gaertner, *U. S. Pat.* 2 844 505 (1958)] vlastnosti. Antimikrobiálne účinky fenylosazónov cukrov zatiaľ neboli zistené.

Ako vyplýva z Tabuľky I., fenylosazóny sacharidov majú významný antibakteriálny účinok. Túto skutočnosť vysvetľujeme chelátovou formou osazónov, ktorá stabilizuje tieto nenásytné deriváty sacharidov vo dvoch tautomérnych štruktúrach pripomínajúcich heterocyklické (1,2,4)-triazolové deriváty.

Antibakteriálne účinky derivátov sacharidov ovplyvňuje nielen substituent aromatického jadra a charakter karbonylovej zlúčeniny, ale aj druh a stabilita väzby medzi cukornou a necukornou zložkou.

Výhodou postupu podľa vynálezu je vysoká antibakteriálna účinnosť a to aj na mikroorganizmy rezistentné voči bežným antibiotikám, nízka cena a zdravotná nezávadnosť fenylosazónov.

Z doluvedených príkladov vyplýva, že antibakteriálna účinnosť osazónov sacharidov je zaujímavá, nakoľko tieto látky môžu byť potenciálne nové účinné liečivá proti bakteriálnym onemocneniam a to najmä u tých druhov baktérií, ktoré sú už rezistentné na doteraz používané antibiotiká.

Príklad 1

Merkaptoacetalová pôda (50 µm) s D-glukózou (1 g) sa zaočkuje so suspenziou *Bacillus subtilis* CCM 2722 (10^9 per ml), pričom do paralelného pokusu sa aplikuje osazón D-galaktózy o celkovej koncentrácii 0,5 mg/50 ml. Zatiaľ čo v pokuse bez aplikácie osazónu D-galaktózy sa bunky pomnožia na úhrnnú biomasu 0,4 g suchej hmotnosti per 50 ml, v priebehu 30 h pri 37 °C, v prevedení za aplikácie osazónu D-galaktózy ani po 72 h inkubá-

cie sa použitá merkaptoacetalová pôda nezakalí biomasu *Bacillus subtilis*.

Príklad 2

Tak, ako uvedené v príklade 1, s tým rozdielom, že na miesto *Bacillus subtilis* sa použije ako inokulum kmeň *Escherichia coli* CCM 180, izolovaný z klinického materiálu. Po aplikácii osazónu D-galaktózy, tak ako je uvedený v Príklade 1, sa baktérie *Escherichia coli* absolútne nerozmnožujú.

Príklad 3

Živný agar obsahujúci extrakt z hovädzieho mäsa a pepton (Difco, USA), 50 ml sa zaočkuje inokulom *Pseudomonas aeruginosa* (10^{10} buniek per 1 ml), predkultivovaným na uvedenom živnom médiu (kmeň rezistentný na bežne zaužívané antibiotiká, izolovaný z klinického materiálu). Prídavok 100 µg fenylosazónu 3,4,5,6-tetra-O-acetyl-D-glukózy, aplikovaný v 0,5 ml dimetyl-sulfoxidu úplne inhibuje rast buniek *Pseudomonas aeruginosa*.

Príklad 4

Tak, ako je uvedené v príklade 3, s tým rozdielom, že ako testovací kmeň sa použije *Staphylococcus aureus*, kmeň izolovaný z ošipáných. Po aplikácii 100 µg fenylosazónu 3,4,5-tri-O-acetyl-L-ramnózy v 0,5 ml dimetylsulfoxidu, dochádza k úplnej inhibícii rastu buniek uvedeného patogénneho organizmu.

Tabuľka I

Antibakteriálna účinnosť osazónov aldóz
(Minimálna inhibičná koncentrácia, MIC v µg/ml)

Fenylosazón pripravený z	Micro-coccus luteus	Bacillus licheni- formis	Escheri- chia coli
L-arabinózy	200	200	800
D-ribózy	50	100	800
D-xylózy	200	400	800
L-xylózy	12,5	12,5	400
D-glukózy	100	200	800
D-galaktózy	12,5	12,5	400
D-glycero-D-galakto- -heptózy	100	100	800
L-ramnózy	6,25	6,25	400
3,4,5-tri-O-acetyl-L-arabi- nózy	50	50	800
3,4,5-tri-O-acetyl-D-ribózy	25	25	800
3,4,5-tri-O-acetyl-D-xylózy	25	25	800
3,4,5-tri-O-acetyl-L-cylózy	12,5	12,5	400
3,4,5,6-tetra-O-acetyl- -D-glukózy	6,25	6,25	400
3,4,5,6-tetra-O-acetyl-D-ga- laktózy	12,5	12,5	400
3,4,5,6,7-penta-O-acetyl- -D-glycero-D-galakto- keptózy	50	50	400
3,4,5-tri-O-acetyl-L- -ramnózy	6,25	6,25	400

PREDMET VYNÁLEZU

Použitie fenylosazónov sacharidov ako biologicky aktívnych látok s antibakteriálnymi účinkami.