



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

195149

(11)

(B1)

/22/ Prihlášené 07 12 77
/21/ /PV 8151-77/

(51) Int. Cl.²
C 07 D 277/74//
A 61 K 31/425

(40) Zverejnené 28 04 79

(45) Vydané 15 04 82

(75)

Autor vynálezu

SIDŮOVÁ EVA ing. CSc. a ODLEROVÁ ŽELMÍRA MUDr. CSc., BRATISLAVA

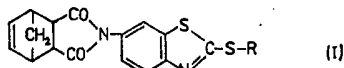
(54) 2-alkyltio-6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/ benzotiazoly

1

Predmetom vynálezu sú 2-alkyltio-6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/ benzotiazoly s 5 až 8 atómami uhlíka v alkyle.

Východiskové látky pre syntézu uvedených zlúčenín, 2-alkyltio-6-aminobenzotiazoly, sú účinné tak proti typickým, ako aj proti atypickým tuberkulóznym mykobaktériám /SidŮová E. a Odlerová Ž., autorské osvedčenie 189212/.

Zistili sme, že doteraz neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde R znamená alkyl s 5 až 8 atómami uhlíka, sú antimykobateriálne účinné tak proti typickým, ako aj proti atypickým tuberkulóznym mykobaktériám a niektoré deriváty svojou účinnosťou proti Mycobacterium avium prevažujú zavedené preparáty.

Súčasnne boli zistené dva spôsoby prípravy uvedených zlúčenín na báze derivátov 6-amino-2-merkaptobenzotiazolu resp. jeho tautomernej formy 6-amino-2-benzotiazolíniónu. Postup A sa uskutočňuje alkyláciou draselnej soli 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3dikarboximido-2-merkaptobenzotiazolu, vznikajúceho rozpustením 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-benzotiazolíniónu v roztoku hydroxidu draselného. Postup B sa uskutočňuje reakciou medzi anhydridom kyseliny bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboxylovej a 2-alkyltio-6-aminobenzotiazolmi.

Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú,

2

ale nijako neobmedzujú prípravu a vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu.

P r í k l a d 1

Príprava 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-amyliobenzotiazolu /podľa postupu A/

6,6 g /0,020 mólu/ 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/2-benzotiazolíniónu sa rozpustilo v roztoku 1,4 g /0,025 mólu/ hydroxidu draselného, rozpusteného v zmesi 50 ml vody a 100 ml etylakoholu. K reakčnej zmesi sa pridalo 5,0 g /0,025 mólu/ n-amyliodidu a obsah banky sa zahrieval pod spätným chladičom. Po 10 minútach varu sa k reakčnej zmesi pridalo aktívne uhlie, zmes sa odstavila na 5 minút a potom sa roztok prefiltroval. Reakčná zmes sa zahusťovala za zníženého tlaku bez zahrievania, pričom sa získalo 4,0 g /50,3 %/ 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-amyliobenzotiazolu v podobe bielej kryštalickej látky s t. t. 106 až 112 °C.

Vzorka pre analýzu sa prečistila kryštalizáciou zo zmesi etylalkohol - voda v pomere 2:1 za použitia aktívneho uhlia, pričom po pridaní uhlia sa už roztok nezahrieval. Získal sa analyticky čistý 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-amyliobenzotiazol s t. t. 110 až 112 °C.

M. h.: 398,53

Pre C₂₁H₂₂N₂O₂S₂ vypočítané:

C 63,29 H 5,56 N 7,03 S 16,09

zistené %:

C 63,32 H 5,66 N 7,04 S 16,35

P r í k l a d 2

Príprava 6-/bicyklo [2, 2, 1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazolu /podľa postupu A/

6,6 g /0,020 mólu/ 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-benzotiazolintionu sa rozpustilo v roztoku 1,4 g /0,025 mólu/ hydroxidu draselného v zmesi 50 ml vody a 100 ml etylakoholu. K reakčnej zmesi sa pridalo 5,3 g /0,025 mólu/ n-hexyljodidu a obsah banky sa zahrieval pod spätným chladičom. Po 10 minútach varu sa k reakčnej zmesi pridalo aktívne uhlie, zmes sa odstavila na 5 minút, potom sa roztok prefiltraval. Reakčná zmes sa zahusťovala za zníženého tlaku bez zahrievania. Vypadol pritom olej, ktorý do druhého dňa stuhol na kryštalickú látku o t. t. 78 až 85 °C. Výťažok 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazolu činil 4,85 g /58,5%/.

Vzorka pre analýzu sa prečistila ako v príklade 1. Získal sa analyticky čistý 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazol s t. t. 83 až 85 °C.

M. h.: 412,56
Pre $C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$ vypočítané:
C 64,04 H 5,87 N 6,79 S 15,54
zistené %:
C 64,32 H 5,73 N 6,67 S 15,48

P r í k l a d 3

Príprava 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-izoamyltiobenzotiazolu /podľa postupu B/.

3,3 g /0,02 mólu/ anhydridu kyseliny bicyklo [2,2,1] hept-5-en-3,3-dikarboxylovej s t. t. 162 až 164 °C sa rozpustilo za tepla v 50 ml 100% kyseliny octovej. K roztoku sa pridalo 5,05 g /0,02 mólu/ 6-amino-2-izoamyltiobenzotiazolu a reakčná zmes sa zahrievala pod spätným chladičom 30 minút. Po skončení refluxu sa reakčná zmes zriedila vodou do prvého zákalu, pridalo sa množstvo kyseliny octovej, práve potrebné na opätovné vyčerenie a reakčná zmes sa odfarbila aktívnym uhlím počas 5 minút bez ďalšieho zahrievania. Po odfiltrovaní sa k filtrátu pridalo 300 g ľadu. Vylúčený olejovitý produkt po niekoľko hodinách stuhol na kryštalickú látku s t. t. 105,5 až 109,5 °C. Výťažok 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-izoamyltiobenzotiazolu činil 4,7 g /58,5%/.

Vzorka pre analýzu sa prečistila ako v príklade 1. Získal sa analyticky čistý 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-izoamyltiobenzotiazol s t. t. 107,5 až 109,5 °C.

M. h.: 398,53
Pre $C_{21}H_{22}N_2O_2S_2$ vypočítané:
C 63,29 H 5,56 N 7,03 S 16,09
zistené %:
C 63,00 H 5,54 N 6,93 S 16,34

P r í k l a d 4

Príprava 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-heptyltiobenzotiazolu /podľa postupu A/

Látka bola syntetizovaná podľa postupu uvedeného v príklade 2. Výťažok 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-heptyltiobenzotiazolu o t. t. 77 až 81 °C činil 6,45 g /75,6%/.

Pre analýzu bola látka prekryštalizovaná podľa postupu uvedeného v príklade 1, čím

sa získala analyticky čistá vzorka 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-heptyltiobenzotiazolu s t. t. 81,5 až 83,5 °C.

M. h.: 426,58

Pre $C_{23}H_{26}N_2O_2S_2$ vypočítané:

C 64,76 H 6,14 N 6,57 S 15,27

zistené %:

C 64,74 H 6,12 N 6,42 S 15,11

P r í k l a d 5

Príprava 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-oktyltiobenzotiazolu /podľa postupu A/

Látka bola syntetizovaná podľa postupu uvedeného v príklade 2. Výťažok činil 8,3 g /94,3 %/ 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-oktyltiobenzotiazolu s t. t. 71 až 75 °C.

Kryštalizáciou látky podľa postupu uvedeného v príklade 1 sa získala analyticky čistá vzorka 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-oktyltiobenzotiazolu s t. t. 76,5 až 78,0 °C.

M. h.: 440,61

Pre $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ vypočítané

C 65,42 H 6,41 N 6,36 S 14,55

zistené %:

C 65,53 H 6,32 N 6,23 S 14,57

P r í k l a d 6

Príprava 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazolu /podľa postupu B/

Látka bola syntetizovaná podľa postupu uvedeného v príklade 3. Výťažok 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazolu o t. t. 76 až 80 °C bol 6,0 g /72,5 %/.

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa postupu uvedeného v príklade 1, čím sa získala analyticky čistá vzorka 6-/bicyklo [2,2,1] hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-n-hexyltiobenzotiazolu s t. t. 83 až 85 °C, totožná s látkou podľa príkladu 2.

Pri stanovení zmesnej teploty topenia s látkou podľa príkladu 2 produkt podľa príkladu 6 nedával depresiu.

P r í k l a d 7

Antimykobakteriálna účinnosť zlúčenin podľa vynálezu v porovnaní s účinnosťou známych antituberkulotík

Zlúčeniny podľa príkladu	MIK oproti Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ R _v		
	kansasii	avium	
1	10	100	1
2	10	25 /10/*	1
3	10	100	
4	10	25 /10/*	100
5	10	25 /10/*	100
Isoniazid	1	10	10
Etionamid	1	10	25

MIK = minimálna inhibičná koncentrácia v µg/ml

* čiastičná inhibičná koncentrácia

Antimykobakteriálna účinnosť voči tuberkulóznym mykobaktériám bola sledovaná v tekutej šulovej pôde zriedťovacím testom. Ako rozpúšťadlo bol použitý dimetylsulfoxid. Výsledná koncentrácia látok v pôde bola 1, 5, 10, 25, 50 a 100 $\mu\text{g/ml}$.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné proti *M. tuberculosis* H₃₇R_v v koncentrácii 10 $\mu\text{g/ml}$. Niektoré z nich inhibujú rast *M. kansasii* úplne v koncentrácii 25 $\mu\text{g/ml}$ a čiastočne už v koncentrácii 10 $\mu\text{g/ml}$.

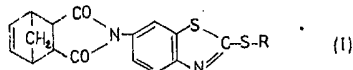
Významný je fakt, že niektoré zlúčeniny podľa vynálezu svojou účinnosťou proti atypickému tuberkulóznemu mykobaktériu *Mycobacterium avium* už v koncentrácii 1 $\mu\text{g/ml}$

niekoľkonásobne prevyšujú najznámejšie zavedené preparáty /napr. látky, podľa príkladu 1 a 2 sú 10krát účinnejšie voči *Mycobacterium avium* ako Isoniazid a 25krát účinnejšie ako Etionamid/, zároveň však prejavujú vysokú účinnosť v koncentrácii 10 $\mu\text{g/ml}$ aj voči typickým tuberkulóznym mykobaktériám H₃₇R_y.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antimykobakteriálnych prípravkov v podobe roztokov v organických rozpúšťadlách a v ich zmesiach s vodou alebo ako medziprodukty pre ďalšie syntézy.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. 2-Alkytio-6-/bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/benzotiazoly všeobecného vzorca I

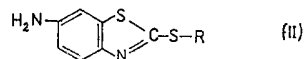


kde R znamená alkyl s 5 až 8 atómami uhlíka.

2. Spôsob prípravy zlúčenin všeobecného vzorca I vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať draselná soľ 6-/bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-merkaptobenzotiazolu s alkyljodidom RJ, kde R má význam uvedený v bode 1, v prostredí zmesi etyl-

alkohol - voda v pomere 2:1 za varu po dobu 10 minút.

3. Spôsob prípravy zlúčenin všeobecného vzorca I vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať anhydrid kyseliny bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dikarboxylovej s 2-alkytio-6-aminobenzotiazolom všeobecného vzorca II



kde R má význam uvedený v bode 1, v 100% kyseline octovej za varu po dobu 30 minút.