



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

261699
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/74

(22) Prihlášené 14 12 87
(21) (PV 9176-87.N)

(40) Zverejnené 15 07 88

(45) Vydané 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

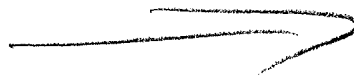
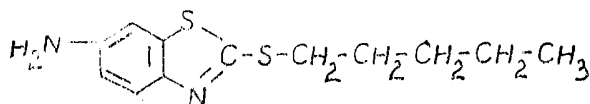
SIDÓOVÁ EVA ing. CSc., KUČHTA TOMÁŠ RNDr.,
ZEMANOVÁ MÁRIA doc. RNDr. CSc., BRATISLAVA, STRAKOVÁ HELENA,
KRÁSNO nad Kysucou

(54) 6-Amíno-2-n-pentyltiobenzotiazol

1

2

Predmetom riešenia je doteraz neznámy
6-amíno-2-n-pentyltiobenzotiazol vzorca

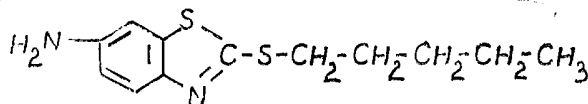


ktorý sa pripravuje alkyláciou draselnej soli 6-amíno-2-merkaptobenzotiazolu n-pentyljodidom v zmesi dimetylformamidu alebo dimetylsulfoxidu s vodou. Zlúčenina je antifungálne účinná proti kvasinkám, a to aj proti patogénnym, a inhibuje transformáciu kvasinkovitej formy patogénnych dimorfných kvasiniek na myceliárnu formu. Zlúčeninu možno používať ako účinnú zložku protikvasinkových prípravkov (antimykotík) alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

Predmetom vynálezu je 6-amíno-2-n-pentyltiobenzotiazol. 2-alkyltio-6-amínobenzotiazoly prejavili dobrú antitymýkobakteriálnu účinnosť, najmä proti atypickým kmeňom tuberkulózných mykobaktérií [Sidóová, E., Odlerová Ž., Volná F. a Blöckinger G., Chem.

Zvesti **33**, 830 (1979), Sidóová E. a Odlerová Ž., čsl. AO 189 212 (1978)], pre obtiažnu izoláciu však neboli všetky deriváty izolované v čistom stave.

Teraz bolo zistené, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je protikvasinkovo účinná proti *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, ako aj proti niektorým patogénnym kvasinkám.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny na báze 6-amíno-2-benzotiazolíniónu (iným názvom 6-amíno-2-merkaptobenzotiazolu), tým spôsobom, že draselná soľ 6-amíno-2-merkaptobenzotiazolu sa alkyluje n-pentyljodidom v prostredí zmesi dimetylformamidu s vodou, alebo dimetylsulfoxidu s vodou.

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

Príklad 1

Príprava 6-amíno-2-n-pentyltiobenzotiazolu

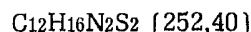
6-amíno-2-benzotiazolínión (27,3 g, 0,15 mólu) sa rozpustí v roztoku hydroxidu draselného (9,9 g, 0,15 mólu) vo vode (50 cm³). K reakčnej zmesi sa za intenzívneho miešania pridá dimetylformamid (125 cm³) a len čo vznikol homogénny roztok, prilial sa k reakčnej zmesi v jednej dávke n-pentyljodid (29,7 g, 0,15 mólu). V intenzívnom miešaní sa pokračovalo 30 minút, potom sa zmes vyliala na ľad (1 500 g) a odstavila. Po stuhnutí sa surový produkt odsal a ešte za mokra sa rozotieral s niekoľkými dávkami petroléteri (spolu 300 cm³), pričom sa vodný petroléter zakaždým dekantoval. Tuhý zvyšok sa rozpustil za varu v acetóne, k roztoku

sa pridala voda do prvého slabého zákalu a zmes sa odfarbila aktívnym uhlím. Filtrát po vychladnutí bol vyliaty opäť na ľad (1 500 gramov).

Výťažok produktu s t. t. 33,5 až 36,5 °C činil 30 g (79,4 %).

Vzorka pre analýzu bola prečistená tým spôsobom, že látka sa rozpustila za varu v etanole, k roztoku sa pridala voda do prvého zákalu a zmes sa odfarbila aktívnym uhlím. Filtrát po vychladnutí sa vylial na ľad, pričom sa počítalo 50 g ľadu na 1 g vzorky. Získal sa čistý 6-amíno-2-n-pentyltiobenzotiazol s t. t. 35 až 37 °C.

Pre:



vypočítané:

57,10 % C, 6,39 % H, 11,10 % N,
25,41 % S,

zistené:

56,86 % C, 6,31 % H, 11,87 % N,
25,10 % S.

Príklad 2

Protikvasinková účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu (10⁻⁶ mól . dm⁻³) v porovnaní s účinnosťou 2-merkaptobenzotiazolu (2-MBT)

Látka

ED₅₀ (10⁻⁶ mól . dm⁻³)

C. albicans Pn10
3. deň

S. cerevisiae V3
4. deň

Zlúčenina podľa vynálezu

32

19

2-MBT

231

431

ED₅₀ = koncentrácia látky, ktorá brzdí rozmnožovanie kvasinky práve na 50 %, oproti kontrole.

Pre stanovenie protikvasinkovej účinnosti sa použila tekutá syntetická pôda s vitamínmi (5 cm^3 v skúmavkách), kultivácia statická pri 28°C . Látky rozpustené v dimetylsulfoxide sa dávkovali do pôdy, potom inokulu. Rozmnožovanie kvasiniek sa sledovalo turbidimetricky, a zo zostrojených rastových kriviek sa matematicko-grafickým výpočtom získali hodnoty ED_{50} .

Príklad 3

Účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu v porovnaní s účinnosťou 2-merkaptobenzotiazolu (2-MBT) na rozmnožovanie patogénnych kvasiniek

Kvasinka	Deň odčít.	ED_{50} ($10^{-6} \text{ mól} \cdot \text{dm}^{-3}$) Zlúč. podľa vynálezu	2-MBT
C. a. CCY	4	153	243
C. a. 1164/84	4	183	352
C. a. 1158/86	3	23	220
C. c. 1292/86	5	>1 000	90
C. g. 1076/86	4	29	125
C. k. 1288/86	4	>1 000	72
C. p. 1264/86	4	157	402
C. r. 1069/86	1	35	380
	2	94	>1 000
	3	563	>1 000
	4	556	>1 000
	5	564	>1 000
R. r. 1322/86	4	140	54

ED_{50} = koncentrácia látky, ktorá brzdí rozmnožovanie kvasinky práve na 50 %, oproti kontrole,

C. a. = *Candida albicans*,

C. c. = *Candida ciferrii*,

C. g. = *Candida guilliermondii*,

C. k. = *Candida krusei*,

C. p. = *Candida parapsilosis*,

C. r. = *Candida robusta*,

R. r. = *Rhodotorula rubra*.

Protikvasinková účinnosť sa stanovila rovnakým spôsobom, ako je to uvedené v príklade 2.

Príklad 4

Účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu a 2-merkaptobenzotiazolu (2-MBT) ako inhibítorov transformácie kvasinkovitej formy *Candida albicans* na myceliárnu formu

Pre stanovenie inhibičnej účinnosti na transformáciu kvasinkovitej formy *Candida albicans* na myceliárnu formu sa použila tekutá pôda s N-acetylglukozamínom ako induktorom myceliárneho rastu. Látky sa dávkovali do pôdy rozpustené v dimetylsulfoxide. Inokulácia bola vykonaná výlučne kvasinkovitou formou, pripravenou špeciálnym postupom. Kultivácia bola statická pri 37°C 48 hodín. Nárast myceliárnej a kvasinkovitej formy bol pozorovaný mikroskopicky.

Kvasinka	$\text{ID}_{95(Y-M)}$ ($\text{mól} \cdot \text{dm}^{-3}$) Zlúčenina podľa vynálezu	2-MBT
C. a. Pn 10	$4 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-3}$
C. a. 1158/86	$2 \cdot 10^{-4}$	$>1 \cdot 10^{-3}$

C. a. = *Candida albicans*,

$\text{ID}_{95(Y-M)}$ = koncentrácia látky, ktorá znižuje množstvo myceliárnej formy kvasinky o 95 alebo 95 %, vzhľadom na kontrolu.

Významný je fakt, že zlúčenina podľa vynálezu je novej, doteraz neznámej štruktúry a svojou protikvasinkovou účinnosťou pre-
vyšuje 2-merkaptobenzotiazol, účinnú zložku zavedeného preparátu Dermacid.

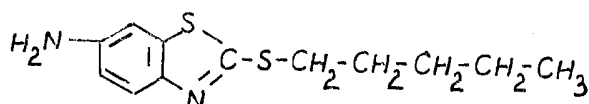
Ďalej významný je fakt, že zlúčenina podľa vynálezu prejavila dobrú účinnosť proti niektorým patogénnym kvasinkám. Zvlášť významný je fakt, že účinnosť (ED₅₀) zlúčeniny podľa vynálezu proti patogénnej kvasinke *Candida robusta* 1069/86, izolovanej zo stolice, po 3 dňoch je ustálená a ďalej sa

s časom nemení. Ďalej významný je fakt, že zlúčenina podľa vynálezu inhibuje transformáciu kvasinkovitej formy patogénnych dimorfných kvasiniek na mycelárnu formu, čo je dôležitou vlastnosťou známych antimykotík.

Zlúčeninu podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku protikvasinkových prípravkov (antimykotík), a to samostatne alebo v zmesi s inými látkami, alebo ako medzi-
produkt pre ďalšie syntézy.

PREDMET VYNÁLEZU

1. 6-amíno-2-n-pentyltiobenzotiazol vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať draselná soľ 6-amíno-2-merkaptobenzotiazolu s n-pentyljodidom v prostredí dimetylforma-

mid — voda alebo dimetylsulfoxid — voda v pomere 2 : 5 až 2 : 3 pri teplote miestnosti po dobu 10 až 60 minút.