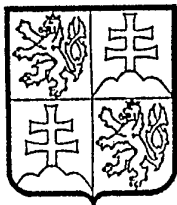


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 191

(21) Číslo přihlášky : 3527-90.X

(22) Přihlášeno : 17 07 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
(C 07 D 417/04
C 07 D 277:70
C 07 D 209:76)

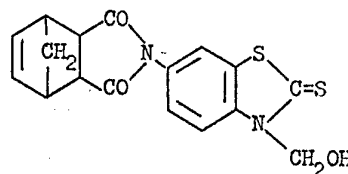
(73) Majitel patentu : UNIVERZITA KOMENSKÉHO, BRATISLAVA

(72) Původce vynálezu : SIDÁOVÁ EVA ing. CSc.,
CIGÁNEKOVÁ VERONIA doc. MVDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Název vynálezu : 6-/Bicyklo/2.2.1/hept-5-en-2, 3-dikarboximido/-
-3-hydroxymetyl-2-benzotiazolíníón

(57) Anotace :

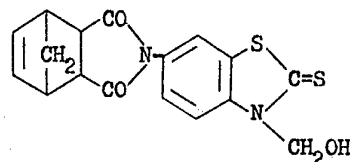
• Bol pripravený doteraz neznámy 6-/bicyklo-
/2.2.1/hept-5-en-2,3-dikarboximido/-3-hydro-
xymetyl-2-benzotiazolíníón. Syntéza uvede-
nej zlúčeniny sa uskutočňuje reakciou 6-/bi-
cyklo/2.2.1/hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-
-benzotiazolíníónu s formaldehydom v orga-
nickom rozpúšťadle za varu. Zlúčenina je an-
tibakteriálne účinná proti anaeróbnym sporu-
lujúcim baktériám rodu Clostridium a zároveň
je reaktívnym medziproduktom pre syntézu zlú-
čenín s predpokladanou biologickou aktivitou.



Predmetom vynálezu je 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-3-hydroxymetyl-2-benzotiazolínión.

Doteraz bol známy 6-cinnamylidénamino-2-benzotiazolínión, ktorý prejavil účinnosť proti anaeróbnym sporulujúcim baktériám rodu *Clostridium*.

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je antibakteriálne účinná proti anaeróbnym sporulujúcim baktériám rodu *Clostridium*.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny reakciou 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-benzotiazolíniónu (Sidóová, E., Čs. autorského osvedčenia č. 195150 /1979/.) s formaldehydom v etanole zahriatím do varu.

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

Príklad 1

Príprava 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximid/-3-hydroxymetyl-2-benzotiazolíniónu

6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-benzotiazolínión (9,85 g, 0,03 mól) a 30 %ný formaldehyd (12 cm³, 0,06 mól) boli spolu zahriate v etanole (150 cm³) do varu až do rozpustenia tuhej fázy. Po odfarbení aktívnym uhlím a ochladení filtrátu na teplotu miestnosti sa vylúčil z roztoku kryštallický 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-3-hydroxymetyl-2-benzotiazolínión v množstve 9,25 g (86,1 %), ktorý nevyžadoval ďalšie čistenie.

M.h. = 358,44

Pre C₁₇H₁₄N₂O₃S₂

vypočítané %: C 56,97 H 3,94 N 7,82 S 17,89

zistené % : 56,81 3,90 7,64 17,90

Príklad 2

Antibakteriálna aktivita zlúčeniny podľa vynálezu proti vybraným zástupcom anaeróbne sporulujúcich baktérií rodu *Clostridium* (10⁻⁶ mól dm⁻³) v porovnaní s účinnosťou 2-merkaptobenzotiazolu (2-MBT).

Látka	MIC (10 ⁻⁶ mól dm ⁻³)			
	<i>Clostridium perfringens</i> typ A (CCM 5702)	<i>Clostridium perfringens</i> typ C (CCM 5705)	<i>Clostridium sporogenes</i> (C1 15/49 SZU)	<i>Clostridium bifermentans</i> C1 1/46 SZU
Zlúčenina podľa vynálezu	1000	1000	1000	1000
2-MBT	>1000	>1000	>1000	>1000

MIC = minimálna inhibičná koncentrácia /najnižšia koncentrácia zo skúšaných koncentrácií látok, ktorá plne inhibuje rast a rozmnožovanie testovaných druhov klostridií.

> = uvedená koncentrácia neinhibuje rast klostridií.

Účinok študovanej látky na rast a rozmnožovanie anaeróbných sporulujúcich baktérií rodu *Clostridium* sa zisťoval agarovou metódou na tuhých živných pôdach s rôznou koncentráciou pridanej študovanej látky. Látka bola rozpustená v dimetylsulfoxide. Koncentrácia roz-

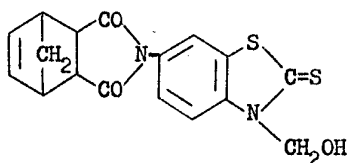
púšťadla v kultivačnej pôde neprekročila 1 %. Použité kultivačné pôdy: V1 agar a Müller-Hintonov agar (komerčné výrobky Imuny, n.p. Šarišské Michaľany), V1 agar a Müller-Hintonov agar obohatený o 5 % defibrinovanej konskej krvi. Analogicky boli naočkované kontrolné pôdy bez pridania študovanej látky. Inhibícia rastu kmeňov klostrídií bola hodnotená po 30 a 50 hodinovej inkubácii naočkovaných živných médií v anaeróbnom termostate pri 37 °C, kedy kontroly (pôdy naočkované testovanými kmeňmi klostrídií bez pridania študovanej látky) dosiahli maximálny rast.

Významný je fakt, že zlúčenina podľa vynálezu je novej, doteraz neznámej štruktúry a plne inhibuje rast a rozmnožovanie testovaných anaeróbných sporulujúcich baktérií rodu *Clostridium* v koncentrácii $1000 \cdot 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$. Zvlášť významný je fakt, že zlúčenina podľa vynálezu obsahuje CH_2OH skupinu na dusíkovom atóme heterocyklu a takto predstavuje nový reaktívny medziprodukt pre syntézu biologicky aktívnych látok, najmä Mannichovou reakciou.

Zlúčeninu podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antibakteriálnych prípravkov samostatne, alebo v zmesi s inými látkami, ďalej ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-3-hydroxymetyl-2-benzotiazolínión vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať 6-/bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido/-2-benzotiazolínión s formaldehydom v organickom rozpúšťadle za varu.