

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

257398
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 12 02 87
(21) (PV 926-87.L)

(40) Zverejnené 17 09 87

(45) Vydané 15 12 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/74

(75)

Autor vynálezu

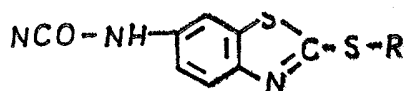
SIDŮOVÁ EVA ing. CSc., ODLEROVÁ ŽELMÍRA MUDr. CSc.,
BRATISLAVA

(54) 2-Alkyltio-6-formamidobenzotiazoly

1

2

Riešenie sa týka doteraz neznámych 2-alkyltio-6-formamidobenzotiazolov vzorca



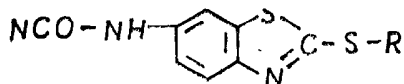
a spôsobu ich prípravy.

Reakcia sa uskutočňuje formyláciou 2-alkyltio-6-amínobenzotiazolov 85 %-nou kyselinou mravčou za varu. Nové zlúčeniny sú antimykobakteriálne účinné proti tuberkulóznym mykobaktériám, najmä proti apyckým kmeňom *M. avium*, *M. fortuitum* a *M. kansasii*; možno ich používať ako účinnú zložku antimykobakteriálnych prípravkov, alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

Predmetom vynálezu sú 2-alkyltio-6-formamidobenzotiazoly.

6-Acetylamino-2-alkyltiobenzotiazoly sú účinné proti typickým aj atypickým tuberkulóznym mykobaktériám [Sidóová E. a Odlerová Ž., čsl. AO 216 450 (1982)].

Teraz bolo zistené, že doteraz neznáme 2-alkyltio-6-formamidobenzotiazoly všeobecného vzorca



kde

R znamená rovný, alebo rozvetvený alkyl, alkenyl, alebo cykloalkyl o 2 až 9 uhlíkových atómov, sú antimykobakteriálne účinné proti typickým i atypickým tuberkulóznym mykobaktériám.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedených zlúčenín na báze 2-alkyltio-6-amínobenzotiazolov, resp. ich hydrochloridov, ktorý sa vyznačuje tým, že 2-alkyltio-6-amínobenzotiazol, resp. jeho hydrochlorid, sa nechá reagovať s 85 %-nou kyselinou mravčou v molárnom pomere 1 : 4 až 1 : 12 za varu po dobu 2 až 30 minút. Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú, ale nijako neobmedzujú prípravu a vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu.

Príklad 1

Príprava 2-etyltio-6-formamidobenzotiazolu

6-Amíno-2-etyltiobenzotiazol (6,3 g, 0,03 mólu) sa refluxoval s 85 %-nou kyselinou mravčou (7,5 cm³, 9 g, 0,166 mólu) počas 10 minút. Po ochladení na teplotu miestnosti reakčná zmes bola vylíata na ľad (100 g) a doplnená vodou na 200 cm³. Tuhý podiel po oddelení tekutého podielu zliatím bol prekryštalizovaný zo zmesi etanol — voda v pomere 1 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 2-etyltio-6-formamidobenzotiazol s t. t. 89 až 91 °C v množstve 4,95 g (69,2 %).

Pre C₁₀H₁₀OS₂ (238,33)

vypočítané:

50,40 % C, 4,23 % H, 11,75 % N, 26,91 % S,

zistené:

50,70 % C, 4,21 % H, 11,55 % N, 26,67 % S.

Príklad 2

Príprava 6-formamido-2-n-propyltiobenzotiazolu

6-Amíno-2-n-propyltiobenzotiazol (6,75 g, 0,03 mólu) sa refluxoval s 85 %-nou kyselinou mravčou (7,5 cm³, 9 g, 0,166 mólu) počas 10 minút. Po ochladení na teplotu miestnosti reakčná zmes bola vylíata na ľad (100 gramov) a doplnená vodou na 200 cm³. Z reakčnej zmesi sa vylúčil surový produkt o t. t. 60 až 67 °C v množstve 7,3 g (96,4 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi benzén — cyklohexán v pomere 1 : 3 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-propyltiobenzotiazol s t. t. 64 až 67 °C.

Pre C₁₁H₁₂N₂OS₂ (252,36)

vypočítané:

52,35 % C, 4,79 % H, 11,10 % N, 25,41 % S,

zistené:

52,31 % C, 4,70 % H, 11,16 % N, 25,70 % S.

Príklad 3

Príprava 6-formamido-2-izopropyltiobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-izopropyltiobenzotiazolu (6,75 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 92 až 95 °C činil 97,1 %.

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 1 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-izopropyltiobenzotiazol s t. t. 93 až 95 °C.

Pre C₁₁H₁₂N₂OS₂ (252,36)

vypočítané:

52,35 % C, 4,79 % H, 11,10 % N, 25,41 % S,

zistené:

52,38 % C, 4,76 % H, 10,96 % N, 25,16 % S.

Príklad 4

Príprava 2-alyltio-6-formamidobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 2-alyltio-6-formamidobenzotiazolu (6,7 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 75 až 81 °C činil 96,0 perc.

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 2-alyltio-6-formamidobenzotiazol s t. t. 78,5 až 81,0 °C v množstve 5,95 g (79,2 %).

Pre $C_{11}H_{10}N_2OS_2$ (250,34)

vypočítané:

52,78 % C, 4,04 % H, 11,19 % N, 25,61 % S,

zistené:

52,58 % C, 3,89 % H, 11,01 % N, 25,35 % S.

Príklad 5

Príprava 2-n-butyltio-6-formamidobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-n-butyltio-benzotiazolu (7,17 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 56 až 59 °C činil 7,3 g (91,3 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 2-n-butyltio-6-formamidobenzotiazol o t. t. 58 až 59 stupňov Celsia.

Pre $C_{12}H_{14}N_2OS_2$ (266,39)

vypočítané:

54,11 % C, 5,30 % H, 10,52 % N, 24,07 % S

zistené:

54,11 % C, 5,31 % H, 10,36 % N, 23,89 % S

Príklad 6

Príprava 6-formamido-2-izobutyltio-benzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-izobutyltio-benzotiazolu (7,15 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 81 až 83 °C činil 7,8 gramov (97,5 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-izobutyltio-benzotiazol o t. t. 82 až 84 °C.

Pre $C_{12}H_{14}N_2OS_2$ (266,39)

vypočítané:

54,11 % C, 5,30 % H, 10,52 % N, 24,07 % S,

zistené:

54,01 % C, 5,25 % H, 10,53 % N, 24,24 % S.

Príklad 7

Príprava 6-formamido-2-n-pentyltio-benzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-n-pentyltio-benzotiazolu (7,5 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 64 až 68 °C činil 8,0 gramov (95,2 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia ak-

tívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-pentyltio-benzotiazol o t. t. 66,5 až 68,0 stupňov Celsia.

Pre $C_{13}H_{16}N_2OS_2$ (280,41)

vypočítané:

55,68 % C, 5,75 % H, 9,99 % N, 22,87 % S,

zistené:

55,38 % C, 5,71 % H, 9,76 % N, 22,96 % S.

Príklad 8

Príprava 6-formamido-2-izopentyltio-benzotiazolu

Hydrochlorid 6-amíno-2-izopentyltio-benzotiazolu (2,9 g, 0,01 mólu) sa refluxoval s 85 %-nou kyselinou mravčou (5 cm³, 3 g, 0,111 mólu) počas 20 minút. Po ochladení na teplotu miestnosti reakčná zmes bola vyliata na ľad (100 g) a doplnená vodou na 250 cm³. Vylúčený mazlavý produkt po odstavení na 48 hodín pri 5 °C stuhol. Získal sa surový produkt s t. t. 63 až 67 °C v množstve 2,7 g (96,4 %).

Látka bola prečistená tým spôsobom, že sa rozpustila v 25 cm³ octanu etylvého. K roztoku sa pridal cyklohexán (75 cm³) a odfarbil sa aktívnym uhlím. Po pridaní petroleteru do prvého zákalu sa roztok odstavil ku kryštalizácii pri 5 °C. Získal sa čistý 6-formamido-2-izopentyltio-benzotiazol o t. t. 69 až 70,5 °C.

Pre $C_{13}H_{16}N_2OS_2$ (280,41)

vypočítané:

55,68 % C, 5,75 % H, 9,99 % N, 22,87 % S,

zistené:

55,85 % C, 5,87 % H, 10,12 % N, 23,14 % S.

Príklad 9

Príprava 2-cyklopentyltio-6-formamidobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-cyklopentyltio-benzotiazolu (7,5 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 117,5 až 120,5 °C činil 7,9 g (94,9 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 2-cyklopentyltio-6-formamidobenzotiazol o t. t. 119,5 až 121,5 °C.

Pre $C_{13}H_{14}N_2OS_2$ (278,40)

vypočítané:

56,09 % C, 5,07 % H, 10,06 % N, 23,03 % S,

zistené:

56,39 % C, 5,07 % H, 9,91 % N, 22,98 % S.

Príklad 10

Príprava 6-formamido-2-n-hexyltiobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-n-hexyltiobenzotiazolu (8,0 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 69 až 71 °C činil 8,3 gramov (94,3 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-hexyltiobenzotiazol o t. t. 70 až 71 °C v množstve 6,7 g (76,1 %).

Pre $C_{14}H_{18}N_2OS_2$ (294,44)

vypočítané:

57,11 % C, 6,16 % H, 9,51 % N, 21,78 % S,

zistené:

57,11 % C, 6,16 % H, 9,44 % N, 21,86 % S.

Príklad 11

Príprava 6-formamido-2-n-heptyltiobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-n-heptyltiobenzotiazolu (8,4 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 66 až 70 °C činil 9,0 gramov (97,3 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 3 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-heptyltiobenzotiazol o t. t. 68 až 70 stupňov Celsia.

Pre $C_{15}H_{20}N_2OS_2$ (308,47)

vypočítané:

58,41 % C, 6,54 % H, 9,08 % N, 20,79 % S,

zistené:

58,10 % C, 6,56 % H, 8,81 % N, 20,74 % S.

Príklad 12

Príprava 6-formamido-2-n-oktyltiobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkla-

du 2 za použitia 6-amíno-2-n-oktyltiobenzotiazolu (8,85 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 68,0 až 69,5 °C činil 9,6 g (99,2 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 5 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-oktyltiobenzotiazol o t. t. 68,5 až 70,5 stupňov Celsia.

Pre $C_{16}H_{22}N_2OS_2$ (322,49)

vypočítané:

59,59 % C, 6,88 % H, 8,69 % N, 19,88 % S,

zistené:

59,35 % C, 7,01 % H, 8,46 % N, 19,72 % S.

Príklad 13

Príprava 6-formamido-2-n-nonyltiobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 2 za použitia 6-amíno-2-n-nonyltiobenzotiazolu (9,25 g, 0,03 mólu). Výťažok surového produktu o t. t. 72 až 74 °C činil 9,45 gramov (93,6 %).

Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol — voda v pomere 5 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa čistý 6-formamido-2-n-nonyltiobenzotiazol o t. t. 72,5 až 74,5 stupňov Celsia.

Pre $C_{17}H_{24}N_2OS_2$ (336,52)

vypočítané:

60,67 % C, 7,19 % H, 8,32 % N, 19,06 % S,

zistené:

60,53 % C, 7,43 % H, 8,08 % N, 18,88 % S.

Príklad 14

Antimykobakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu v porovnaní s účinnosťou známych antituberkulotík

Antimykobakteriálna účinnosť proti tuberkulóznym mykobaktériám bola sledovaná v tekutej šulovej pôde zriedovacím testom. Ako rozpúšťadlo bol použitý dimetylsulfoxid. Výsledná koncentrácia látok v pôde bola 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 a 100 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Zlúčeniny podľa príkladu	tbc. H ₃₇ R _v	MIC oproti Mycobacterium ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)		fortuitum č. 1 021
		kansasii PKG 8	avium 16/18	
1	100	100	100	>100
2	50	50 (25)	50	50
3	50	50	100	100
4	100 (50)	50	100	100
5	25	25	25	50
6	25	50 (25)	50	100
7	10	25 (10)	25	50
8	25 (10)	25	25	50
9	25	50	50	100
10	10 (5)	25 (10)	25	50
11	10 (5)	25	25	>100
12	25 (10)	25	50	>100
13	100 (50)	50	50	>100
INH	1	5	50	25
ETA	5	25	25	50

MIC = minimálna inhibičná koncentrácia v $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Čiastočná inhibičná koncentrácia je udaná v zátvorke.

Významný je fakt, že niektoré zlúčeniny podľa vynálezu svojou účinnosťou proti atypickým tuberkulóznym mykobaktériám *M. avium* v koncentrácii 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dvojnásobne prevyšujú známe antituberkulotikum Isoniazid, pričom účinnosťou proti *M. kansasii* a *M. fortuitum* a *M. tuberculosis* H₃₇R_v sú

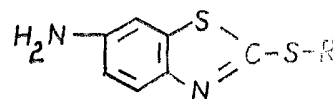
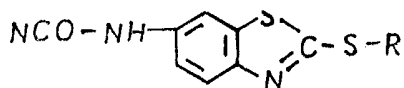
porovnateľné so známymi antituberkulotikami Isoniazid a Etionamid.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antimykobakteriálnych prípravkov, alebo ako medziprodukty pre ďalšie syntézy.

PREDMET VYNÁLEZU

1. 2-Alkyltio-6-formamidobenzotiazoly všeobecného vzorca

-alkyltio-6-amínobenzotiazol všeobecného vzorca



kde

R znamená rovný alebo rozvetvený alkyl, alkenyl, alebo cykloalkyl s 2 až 9 atómami uhlíka.

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa nechá reagovať 2-

alebo jeho hydrochlorid, kde R má význam ako v bode 1, s 85 %-nou kyselinou mravčou v molárnom pomere 1 : 4 až 1 : 12 za varu po dobu 2 až 30 minút.