



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

216450

(11)

(B1)

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

(22) Prihlášené 16 03 81

(21) (PV 1864-81)

(40) Zverejnené 31 12 81

(45) Vydané 01 06 85

(51) Int. Cl.³

C 07 D 277/74

(75)

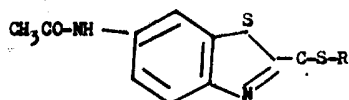
Autor vynálezu

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

(54) 6-acetylamino-2-alkyltiobenzotiazoly

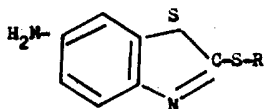
6-Acetylamino-2-alkyltiobenzotiazoly.

Účelom vynálezu je príprava doteraz neznámych 6-acetylamino-2-alkyltiobenzotiazolov všeobecného vzorca



kde R znamená alkyl s 1 až 9 atómami uhlíka.

Reakcia sa uskutočňuje acetyláciou 2-alkyltio-6-aminobenzotiazolov vzorca



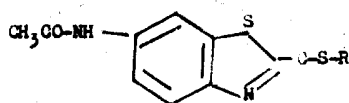
kde R má vyššie uvedený význam.

Prípravené zlúčeniny sú antimykobakteriálne účinné proti typickým i atypickým tuberkulóznym mykobaktériám a majú nízku akútnu toxicitu; možno ich použiť ako účinnú zložku antimykobakteriálnych prípravkov a ako medziprodukty pre ďalšie syntézy.

Predmetom vynálezu sú 6-acetylamo-2-alkyltiobenzotiazoly s 1 až 9 atómami uhlíka v alkyle.

Východiskové látky pre syntézu uvedených zlúčenín, 2-alkyltio-6-aminobenzotiazoly, sú antimykobakteriálne účinné [Sidóová, E. a Odlerová, Ž., Čs. A. O. 189212 (1978); Sidóová, E., Odlerová, Ž., Volná, F. a Blöckinger, G., Chem. Zvesti, **33**, 830 (1979)]. Antimykobakteriálnu účinnosť prejavili aj niektoré deriváty 2-alkyltio-6-aminobenzotiazolov, acylované na aminoskupine v polohe 6 [Sidóová, E. a Odlerová, Ž., Čs. A. O. 145149 (1979); Sidóová, E. Odlerová, Ž., Perjéssy, A. a Blöckinger, G., Chem. Zvesti, **34**, 269 (1980); Sidóová, E. a Odlerová, Ž., Čs. A. O. 207299 (1980)].

Teraz sme zistili, že doteraz neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R znamená alkyl s 1 až 9 atómami uhlíka, sú antimykobakteriálne účinné tak proti typickým, ako aj proti atypickým tuberkulóznym mykobaktériám a niektoré deriváty svojou účinnosťou proti Mycobacterium (M.) kansasii resp. M. avium prevyšujú zavedený preparát Isoniazid (izonikotínhydrazid), pričom ich akútna toxicita je štyrikrát nižšia.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedených zlúčenín acetyláciou-2-alkyltio-6-aminobenzotiazolov acetanhydridom.

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

Príklad 1

Príprava 6-acetylamo-2-metyltiobenzotiazolu

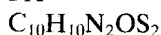
Postup A: K 6-amino-2-metyltiobenzotiazolu (5,9 g, 0,03 mol) sa pridal acetanhydrid (30 ml, 31,6 g, 0,31 mol). Nastala exotermná reakcia, pričom sa reakčná zmes vyčírila a vzápätí z nej vypadal tuhý produkt. Po 10 minútach sa pridala k zmesi voda 60 °C teplá (150 ml). Po ochladení zmesi na 5 °C vypadol z roztoku 6-acetylamo-2-metyltiobenzotiazol s t. t. 166,5 až 167,5 °C v množstve 7,0 g (97,9 %).

Postup B: Ako postup A s tým rozdielom, že acetanhydrid bol použitý v množstve 3,05 g (0,03 mol). Výťažok produktu s t. t. 162 až 165,5 °C v množstve 6,6 g (92,4 %).

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 2 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa biely kryštalický produkt s t. t. 167 až 168,5 °C.

M. h.: 238,33

Pre



vypočítané: C 50,40 H 4,23 N 11,75 S 26,91
zistené %: 50,63 4,23 11,62 27,12

Príklad 2

Príprava 6-acetylamo-2-etylthiobenzotiazolu

Postup A: Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 1, postup A, za použitia 6-amino-2-etylthiobenzotiazolu (6,3 g, 0,03 mol) a 45-minútovej reakčnej doby s acetanhydridom s 93,8% výťažkom.

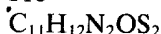
Postup B: Ako postup A ale s ekvivalentným množstvom acetanhydridu (3,05 g, 0,03 mol). Výťažok 95,2 %.

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 1 : 1 za použitia aktívneho uhlia.

T. t.: 130 až 131,5 °C.

M. h.: 252,36

Pre



vypočítané: C 52,35 H 4,79 N 11,10 S 25,41
zistené %: 52,09 4,78 10,91 25,48

Príklad 3

Príprava 6-acetylamo-2-n-propylthiobenzotiazolu

Príprava a kryštalizácia látky bola uskutočnená podľa príkladu 1, postup A, za použitia 6-amino-2-n-propylthiobenzotiazolu (6,75 g, 0,03 mol) s 99,4% výťažkom.

T. t.: 117,5 až 119 °C.

M. h.: 266,39

Pre



vypočítané: C 54,11 H 5,30 N 10,52 S 24,07
zistené %: 54,19 5,48 10,30 24,04

Príklad 4

Príprava 6-acetylamo-2-izopropylthiobenzotiazolu

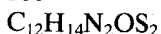
Postup A: K 6-amino-2-izopropylthiobenzotiazolu (4,5 g, 0,02 mol) sa pridal acetanhydrid (20 ml, 21,05 g, 0,206 mol), pričom sa rozpustil za vzniku homogénneho roztoku. Reakčná zmes sa odstavila na 24 hodín a potom sa k roztoku primiešala voda 60 °C teplá (200 ml). Po ochladení zmesi na 5 °C vypadol z roztoku 6-acetylamo-2-izopropylthiobenzotiazol s t. t. 117 až 122 °C v množstve 5,0 g (94,0 %).

Postup B: Ako postup A, ale za použitia ekvivalentného množstva acetanhydridu. (2,05 g, 0,02 mol). Po ochladení zmesi na 5 °C na 24 hodín bol izolovaný produkt s t. t. 120 až 124,5 °C v množstve 5,1 g (95,9 %).

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 3 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Získal sa biely kryštalický produkt s t. t. 125 až 126,5 °C.

M. h.: 266,39

Pre



vypočítané: C 54,11 H 5,30 N 10,52 S 24,07
zistené %: 54,04 5,42 10,41 24,31

Príklad 5

Príprava 6-acetylamo-2-alyltiobenzotiazolu

Postup A: Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 4, postup A, za použitia 6-amino-2-alyltiobenzotiazolu (4,5 g, 0,02 mol) s 97,7% výťažkom.

Postup B: Ako postup A, ale za použitia ekvivalentného množstva acetanhydridu (2,05 g, 0,02 mol). Výťažok 94,7 %.

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa príkladu 1.

T. t.: 124,5 až 125,5 °C.

M. h.: 264,37

Pre

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$

vypočítané: C 54,52 H 4,58 N 10,60 S 24,26

zistené %: 54,24 4,54 10,39 24,19

Príklad 6

Príprava 6-acetylamo-2-n-butyliobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 4, postup A, za použitia 6-amino-2-n-butyliobenzotiazolu (4,75 g, 0,02 mol) s 97,6% výťažkom.

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa príkladu 1.

T. t.: 101 až 102,5 °C.

M. h.: 280,41

Pre

$C_{13}H_{16}N_2OS_2$

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

zistené %: 55,76 5,70 9,75 22,89

Príklad 7

Príprava 6-acetylamo-2-izobutyliobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 4, postup A, za použitia 6-amino-2-izobutyliobenzotiazolu (4,75 g, 0,02 mol) s 51,8% výťažkom.

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa príkladu 1.

T. t.: 93,5 až 95,5 °C.

M. h.: 280,41

Pre

$C_{13}H_{16}N_2OS_2$

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

zistené %: 55,96 5,75 9,91 22,98

Príklad 8

Príprava 6-acetylamo-2-sek-butyliobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 4, postup A, za použitia 6-amino-2-sek-butyliobenzotiazolu (4,75 g, 0,02 mol) so 76,8% výťažkom.

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 5 : 3 za použitia aktívneho uhlia. Získala sa biela kryštalická látka s t. t. 88 až 91 °C.

M. h.: 280,41

Pre

$C_{13}H_{16}N_2OS_2$

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

zistené %: 55,40 5,77 10,02 22,89

Príklad 9

Príprava 6-acetylamo-2-cyklopentyliobenzotiazolu

Príprava bola uskutočnená podľa príkladu 4, postup A, za použitia 6-amino-2-cyklopentyliobenzotiazolu (5,0 g, 0,02 mol) s 99,3% výťažkom.

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 3 : 2 za použitia aktívneho uhlia. Získala sa biela kryštalická látka s t. t. 115 až 117 °C.

Pre

$C_{14}H_{16}N_2OS_2$

vypočítané: C 57,50 H 5,52 N 9,58 S 21,93

zistené %: 57,33 5,52 9,36 21,93

Príklad 10

Príprava 6-acetylamo-2-n-hexyliobenzotiazolu

Príprava a kryštalizácia látky sa uskutočnila podľa príkladu 1, postup A, za použitia 6-amino-2-n-hexyliobenzotiazolu (8,0 g, 0,03 mol) a reakčnej doby s acetanhydridom 60 minút. Výťažok bol 97,4 %.

T. t.: 102 až 103,5 °C.

M. h.: 308,46

Pre

$C_{15}H_{20}N_2OS_2$

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

zistené %: 58,11 6,63 8,86 20,92

Príklad 11

Príprava 6-acetylamo-2-n-heptyliobenzotiazolu

K 6-amino-2-n-heptyliobenzotiazolu (5,6 g, 0,02 mol) pridal acetanhydrid (20 ml, 21,05 g, 0,206 mol) a reakčná zmes sa zahriala do varu. Po úplnom rozpustení 6-amino-2-n-heptyliobenzotiazolu sa zmes odstavila a po vychladnutí na teplotu miestnosti sa k nej pridala voda 60 °C teplá (200 ml). Po ochladení zmesi na 5 °C vypadol z roztoku 6-acetylamo-2-n-heptyliobenzotiazol s t. t. 88,5 až 91,5 °C v množstve 5,9 g (91,5 %).

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa príkladu

4.

T. t.: 91 až 93 °C.

M. h.: 322,49

Pre

$C_{16}H_{22}N_2OS_2$

vypočítané: C 59,59 H 6,88 N 8,69 S 19,89

zistené %: 59,34 6,88 8,52 19,96

Príklad 12

Príprava 6-acetylamo-2-n-oktyliobenzotiazolu

Príprava sa uskutočnila podľa príkladu 1, postup A, za použitia 6-amino-2-n-oktyliobenzotiazolu (7,95 g, 0,03 mol) a reakčnej doby s acetanhydridom 60 minút. Výťažok bol 98,1 %.

Vzorka bola prekryštalizovaná zo zmesi etylalkohol – voda v pomere 4 : 1 za použitia aktívneho

uhlia. Získal sa biely kryštalický produkt s t. t. 100 až 101,5 °C.

M. h.: 336,52

Pre

$C_{17}H_{24}N_2OS_2$

vypočítané: C 60,68 H 7,19 N 8,32 S 19,06

zistené %: 60,91 7,20 8,19 19,06

Príklad 13

Príprava 6-acetylamo-2-n-nonyltiobenzotiazolu

Príprava sa uskutočnila podľa príkladu 11 za použitia 6-amino-2-n-nonyltiobenzotiazolu (6,15 g, 0,02 mol) a acetanhydridu v množstve 22,45 g (0,22 mol) s výťažkom 94,3 %.

Vzorka bola prekryštalizovaná podľa príkladu 12.

T. t.: 90,5 až 92 °C.

M. h.: 350,55

Pre $C_{18}H_{26}N_2OS_2$ vypočítané: C 61,67 H 7,48

N 7,99 S 18,29

zistené %: 61,62 7,56 7,83 18,36

Príklad 14

Antimykobakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu v porovnaní s účinnosťou Isoniazidu

Zlúčenina podľa príkladu	MIK oproti Mycobacterium			
	tuberculosis $H_{37}R_v$	kansasii	avium	fortuitum
1	100	200	>200	>200
2	25 (10)	25	150	>200
3	50	50	>200	>200
4	1	25	200	150
5	10 (5)	25	150 (100)	200 (150)
6	5 (1)	25 (10)	150	200
7	10 (5)	25	50	150 (100)
8	5 (1)	25 (10)	100	150
9	5	10	25	150
10	10	25	>200	>200
11	10 (5)	10 (5)	>200	200
12	50	50	>200	>200
13	100	50	>200	>200
Isoniazid	1	10	100	100

MIK = minimálna inhibičná koncentrácia v $\mu\text{g/ml}$.

Hodnota udaná v zátvorke je čiastočná inhibičná koncentrácia.

Antimykobakteriálna účinnosť voči 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, 100, 150 a 200 $\mu\text{g/ml}$. Pre testovanie sa používali zbierkové kmene Mycobacterium (M.) tuberculosis $H_{37}R_v$ (zo zbierky Výskumného ústavu preventívneho lekárstva, Centrum epidemiológie a mikrobiológie (VÚPL CEM)), M. kansasii PKG 8 (zo zbierky Dr. Runyona, Salt Lake City), M. avium č. 999 (zo zbierky VÚPL CEM) a M. fortuitum (Institut d'hygiène et épidémiologie, Lausanne).

Príklad 15

Dosis tolerata maxima (DTM) zlúčenín podľa vynálezu v porovnaní s DTM zistenou pre Isoniazid

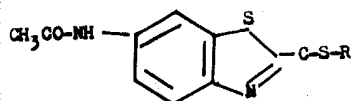
Dosis tolerata maxima, ktorá dáva informáciu o akútnej toxicite, bola stanovená na bielych myšiach podľa metódy popísanej Wagnerom (Wagner, W. H., Advan. Tubercul. Res., Vol. 9, 104–177. Karger, Basel, 1958). Bola stanovená DTM zlúčenín podľa príkladov 2, 4, 9 a 10 a DTM Isoniazidu. DTM zlúčenín podľa vynálezu bola 500 mg/kg bez ohľadu na alkyl na síre v polohe 2, kým DTM Isoniazidu bola 125 mg/kg.

Významný je fakt, že niektoré zlúčeniny podľa vynálezu svojou účinnosťou proti M. tuberculosis $H_{37}R_v$, M. kansasii resp. M. avium sa vyrovnávajú Isoniazidu, alebo ho dokonca prevyšujú, zároveň však ich DTM je štyrikrát vyššia ako DTM Isoniazidu, teda oproti Isoniazidu majú štyrikrát nižšiu akútnu toxicitu.

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

PREDMET VYNÁLEZU

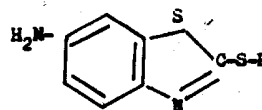
1. 6-acetylamo-2-alkyltiobenzotiazoly všeobecného vzorca



kde R znamená alkyl s 1 až 9 atómami uhlíka.

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1 vy-

značený tým, že sa nechá reagovať 2-alkyltio-6-aminobenzotiazol všeobecného vzorca



kde R má význam uvedený v bode 1, s acetanhydridom v molárnom pomere 1 : 1 až 1 : 11.