

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑰ PL ⑪ 189238

⑬ B1

⑳ Numer zgłoszenia: 325445

⑤① IntCl⁷
A01N 43/54

㉑ Data zgłoszenia: 18.03.1998

⑤④

Środek o działaniu przeciwbakteryjnym

BZYTELNI
OGÓLNA

④③ Zgłoszenie ogłoszono:
27.09.1999 BUP 20/99

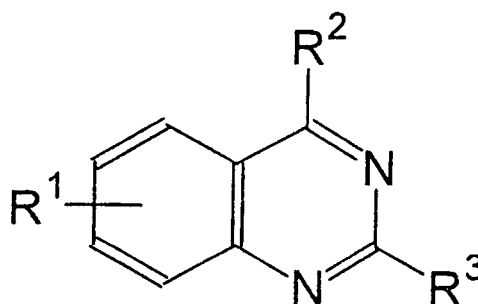
④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:
29.07.2005 WUP 07/05

⑦③ Uprawniony z patentu:
Politechnika Śląska, Gliwice, PL
Instytut Przemysłu Organicznego, Warszawa, PL

⑦② Twórcy wynalazku:
Wojciech Zieliński, Gliwice, PL
Agnieszka Kudelko, Ruda Śląska, PL
Anna Klimach, Pszczyna, PL
Aleksandra Szybińska, Warszawa, PL
Zofia Zimińska, Warszawa, PL

⑦④ Pełnomocnik:
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska Dział
Badań Naukowych i Transferu Technologii

⑤⑦ Środek o działaniu przeciwbakteryjnym, zawierający znane środki pomocnicze, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera nowy związek o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R¹ stanowi wodór, chlorowec, grupy alkoksylowe, alkilowe lub nitrowe, R² oznaczają grupy aminową lub dialkiloaminową, R³ może oznaczać grupę aminową, dialkiloaminową lub fenyłową, ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, grupami alkilowymi, alkoksylową lub nitrową w różnych pozycjach pierścienia.



PL 189238 B1

Środek o działaniu przeciwbakteryjnym

Zastrzeżenie patentowe

Środek o działaniu przeciwbakteryjnym, zawierający znane środki pomocnicze, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera nowy związek o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R^1 stanowi wodór, chlorowec, grupy alkoksylowe, alkilowe lub nitrowe, R^2 oznaczają grupy aminową lub dialkiloaminową, R^3 może oznaczać grupę aminową, dialkiloaminową lub fenyłową ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, grupami alkilową, alkoksylową lub nitrową w różnych pozycjach pierścienia.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest środek o działaniu przeciwbakteryjnym zawierający jako substancję aktywną nowy związek o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku. Nowe związki objęte wzorem ogólnym, będące substancją aktywną środka według wynalazku stanowią grupę pochodnych chinazoliny nieopisanych pod względem ich aktywności biologicznej i ich właściwości chemicznych, w którym R^1 stanowi wodór, chlorowec, grupy alkoksylowe, alkilowe lub nitrowe, R^2 oznaczają grupy aminową lub dialkiloaminową, R^3 może oznaczać grupę aminową, dialkiloaminową lub fenyłową ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, grupami alkilową, alkoksylową lub nitrową w różnych pozycjach pierścienia, otrzymuje się z anilidów kwasów karboksylowych, włączając w to pochodne N-fenylomocznika, które przeprowadza się w związki imidoilowe pod działaniem pięciochlorku fosforu i poddaje się reakcji z cyjanamidem lub dialkilocyjanamidem wobec czterochlorku tytanu. Właściwości szeregu otrzymanych pochodnych zestawiono w tabeli 1.

Związki według wynalazku badano na działanie przeciwbakteryjne na następujących bakteriach testowych *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora phaseolicola subsp. atroseptica*, *Pseudomonas lachrymans*, *Pseudomonas siringae*, *Pseudomonas phaseolicola* według metody rozcieńczeniowej na podłożu stałym, polegającej na dodawaniu do pożywki agarowej związków w określonych ilościach (100, 50, 20, 10, 5, 1 ppm), a następnie na wykonaniu posiewu odpowiednimi szczepami bakterii.

Ocenę działania przeciwbakteryjnego określono według skali:

stężenie hamujące wzrost szczepu ppm:

> 100 - brak działania

> 20 - działanie słabe

10 - działanie dobre

5 oraz < 5 - działanie bardzo dobre

Wyniki działania związków ujęto w tabeli 2.

Związki o numerach 2, 9, 13 i 14 wykazały bardzo dobre działanie przeciwbakteryjne, a związki o numerach 10 i 12 działały na patogeny bakteryjne w stopniu dobrym, lecz wykazywały szerokie spektrum działania. Do badań mikropoletkowych wytypowano związki o numerach 2 i 9.

Aktywność przeciwbakteryjną wybranych związków badano w próbach mikropoletkowych na występowanie bakteriozy obwódkowej fasoli na liściach fasoli odmiany Złota Saxa.

Wyniki prób mikropoletkowych przedstawiono w tabeli 3.

Przeprowadzone badania mikropoletkowe na fasoli z zastosowaniem wytypowanych związków wykazały, że w odpowiednich stężeniach 200 - 400 ppm dla związku 9 w podobny sposób ograniczały rozwój bakteriozy obwódkowej jak zaprawa nasienna Funaben T stosowana w stężeniu 2000 ppm. Związki według wynalazku objęte wzorem przedstawionym na rysunku należą do nowej, bardzo aktywnej grupy środków przeciwbakteryjnych i w związku z tym mogą być efektywnie stosowane do ochrony nasion narażonych na infekcje bakteryjne

nawet w tych przypadkach, gdy po stosowaniu innych, znanych grup chemicznych, poszczególne siewy bakteryjne uodporniły się na nie. Poniżej podane przykłady ilustrują sposób otrzymywania oraz stosowania środków według wynalazku.

Przykład 1.

N-Fenilo-N',N'-dietylomocznik (0,05 mola) rozpuszczono w 150 ml bezwodnego toluenu, dodano pięciochlorku fosforu (0,055 mola) i mieszano utrzymując w temperaturze 50°C przez 2 godziny. Rozpuszczalniki wraz z wytworzonym tlenochlorkiem fosforu oddestylowano na wyparce rotacyjnej, a do pozostałości dodano dimetylocyjanamid (0,05 mola) w 100 ml bezwodnego toluenu. Mieszaninę pozostawiono na 24 godziny i następnie wkraplano czterochlorek tytanu (0,05 mola) w 20 ml bezwodnego toluenu. Całość mieszano i utrzymywano w temperaturze 50°C przez 3 godziny. Rozpuszczalnik zdekantowano z nadklejowego produktu, który zadano 20% kwasem solnym.

Mieszaninę pozostawiono do hydrolizy, a następnie stały osad odsączono. Przesącz neutralizowano 20 % wodorotlenkiem sodu, ekstrahowano chloroformem. Po oddzieleniu rozpuszczalnika surowy oleisty produkt krystalizowano z acetonu otrzymując związek 9 w postaci uwodnionego chlorowodoru o t.t = 125 - 127 °C, z wydajnością 80%.

Przykład 2.

Zwalczanie bakteriozy obwódkowej fasoli na liściach fasoli wywołanej przez *Pseudomonas phaseolicola*

Badania prowadzono na nasionach naturalnie porażonych przez *P. phaseolicola*. Nasiona zaprawiano związkami według wynalazku, część zaprawą Funaben T, a część pozostawiono bez środka ochronnego. Następnie zaprawione i niezaprawione nasiona wysiewano do doniczek. Doświadczenie inkubowano w komorze wilgotnej w temperaturze od około 20°C do około 30°C do momentu pojawienia się plam bakteryjnych na liściach. Po tym okresie oceniano skuteczność przeciwbakteryjną stosowanych związków.

Wyniki działania związków według wynalazku ujęto w tabeli 3.

Tabela 1

Właściwości fizykochemiczne związków objętych wzorem ogólnym przedstawionym na rysunku

Lp.	R ¹	R ²	R ³	t.t °C t.w. °C/torr	Wzór cząsteczkowy	MS m/e M ⁺
1	H	N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	67-69	C ₁₆ H ₁₅ N ₃	249
2	H	N(CH ₃) ₂	m-Cl-C ₆ H ₄	59-60	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ Cl	283
3	H	N(CH ₃) ₂	m-CH ₃ C ₆ H ₄	75-77	C ₁₇ H ₁₇ N ₃	263
4	H	N(CH ₃) ₂	m-NO ₂ -C ₆ H ₄	112-115	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	293
5	H	N(CH ₃) ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	141-142	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ Cl	283
6	H	N(CH ₃) ₂	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	149-150	C ₁₇ H ₁₇ N ₃	263
7	H	N(CH ₃) ₂	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	101-102	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O	279
8	H	N(CH ₃) ₂	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	154-155	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	293
9	H	N(CH ₃) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	125-127	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ *H ₂ O*HCl	244
10	6-Cl	N(CH ₃) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	202-204	C ₁₄ H ₁₉ N ₄ *H ₂ O*HCl	278
11	7-NO ₂	N(CH ₃) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	85-87	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	289
12	H	N(CH ₃) ₂	NH ₂	olej	C ₁₀ H ₁₂ N ₄	188
13	7-CH ₃ -C	N(CH ₃) ₂	NH ₂	olej	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	218
14	H	NH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	olej	C ₁₂ H ₁₆ N ₄	216

Tabela 2.
Ocena aktywności przeciwbakteryjnej badanych związków

Lp.	Minimalne stężenie hamujące (MIC) w ppm				
	Erwinia amylovora	Erwinia carotovora	Pseudomonas lachrymans	Pseudomonas syringae	Pseudomonas phaseolicola
1	20	100	>100	100	100
2	20	10	>100	5	20
3	----	----	50	----	50
4	50	50	50	50	50
5	>100	50	>100	>100	>100
6	100	10	>100	50	>100
7	50	10	>100	>100	50
8	50	20	50	50	50
9	1	5	50	20	5
10	50	10	100	>100	20
11	>100	>100	>100	>100	>100
12	50	10	20	50	10
13	20	10	20	10	5
14	5	5	20	50	10

Tabela 3.
Efektywność działania środka wg wynalazku badanego w ograniczeniu bakteriozy obwódkowej (*Pseudomonas phaseolicola*) na liściach fasoli

Nr związku	Substancja czynna	Stężenie substancji czynnej w ppm	Porażenie liści fasoli w ppm	Skuteczność przeciwbakteryjna [%]
2	4-dimetyloamino-2-(m-chlorofenylo)chinazolina	400	1,5	88,9
2	4-dimetyloamino-2-(m-chlorofenylo)chinazolina	200	2,4	82,3
2	4-dimetyloamino-2-(m-chlorofenylo)chinazolina	100	4,9	63,9
9	2-dietyloamino-4-dimetyloaminochinazolina	100	3,1	77,2
9	2-dietyloamino-4-dimetyloaminochinazolina •	25	3,3	75,7
Funaben T		2000	1,8	86,8
Próba kontrolna			13,6	

