

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENIU

271 297

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 209/56

(21) PV 1427-89.M

(22) Prihlášené 07 03 89

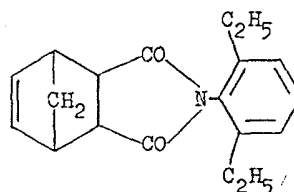
(40) Zverejnené 13 12 89

(45) Vydané 25 07 91

(75) Autor vynálezu SIDÓOVÁ EVA ing. CSc., BRATISLAVA,
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ U PRAHY,
KONEČNÝ VÁCLAV RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) 1-[Bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboxi-
mido]2,6-dietylbenzén

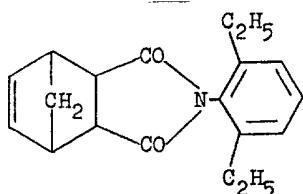
(57) Bol pripravený doteraz neznámy 1-[bi-
cyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboximido]-
2,6-dietylbenzén. Syntéza uvedenej zlúčeniny
sa uskutočňuje reakciou 2,6-dietylani-
línu s ekvivalentným množstvom anhydridu
kyseliny bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-di-
karboxylovej za varu najprv v benzéne a
potom v acetanhydride. Zlúčenina je anti-
helminticky účinná proti modelovému hel-
mintu *Nippostrongylus brasiliensis*.



Predmetom vynálezu je 1-[bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboximido]2,6-dietylbenzén.

Doteraz boli známe viaceré biologicky aktívne zlúčeniny na báze 2,6-dialkylanilínov, z imidov boli známe iba ftálimidy.

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je antihelminticky účinná proti pomerne odolnému modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny na báze anhydridu kyseliny bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboxylovej a 2,6-dietylanilínu, ktorý sa vyznačuje tým, že ekvivalentné množstvá uvedených dvoch východiskových látok sa spolu nechajú reagovať najprv v benzéne za varu a potom v acetanhydride za varu.

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

Príklad 1

Príprava 1-[bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboximido]2,6-dietylbenzénu

2,6-Dietylanilín (14,9 g, 0,1 mol) a anhydrid kyseliny bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboxylovej (16,4 g, 0,1 mol) sa spolu povarili 10 minút v benzéne (50 cm³). Po ochladení sa z reakčnej zmesi vylúčil kryštalický surový produkt. K matečnému lúhu sa pridala zmes cyklohexánu a petroléteru v pomere 1 : 1 v takom množstve, aby roztok zostal práve homogénny a zmes sa odstavila k ďalšej kryštalizácii pri 10 °C cez noc. Vypadol ďalší podiel kryštalického produktu, obe kryštalické frakcie sa refluxovali s acetanhydridom (30 cm³) po dobu 30 minút, potom sa reakčná zmes doplnila teplou vodou (60 °C) na 500 cm³ a povarila sa 5 minút. Po ochladení na 5 °C sa tuhý podiel izoloval a prekryštalizoval zo zmesi etanol - voda v pomere 3 : 1 za použitia aktívneho uhlia. Potom sa látka rozpustila v octane etylovom a opäť sa odfarbila aktívnym uhlím za varu. Po prefiltrovaní roztoku sa k reakčnej zmesi pridala zmes cyklohexánu a petroléteru v pomere 1 : 1 do prvého slabého zákalu. Získal sa biely kryštalický produkt v množstve 18,3 g (62,0 %).

M.h. : 295,38

Pre C₁₉H₂₁NO₂

vypočítané % : C 77,26 H 7,17 N 4,74

zistené % : 77,11 7,01 4,68

Príklad 2

Antihelmintická účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu proti modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*

Antihelmintická účinnosť bola stanovená na krysách - samcoch veku 4 až 6 týždňov a váhy 120 až 140 g. Pokusnú skupinu tvorilo vždy 6 krys. Dve skupiny boli kontrolné,

invadované, neliečené, jedna skupina liečená štandardným preparátom Levamisol a ďalšej skupine bola aplikovaná zlúčenina podľa vynálezu. Invázia sa vykonávala čerstvými larvami *Nippostrongylus brasiliensis* III. invázneho štádia v počte 500 lariev na jednu krysu. Prvá aplikácia sa vykonala v 3. deň po invázii (4. deň pokusu), druhá aplikácia v 6. deň po invázii. Veľkosť dávky bola 2 krát à 150 mg.kg⁻¹ živej hmoty. Aplikácia bola vykonaná bez predchádzajúcej hladovky. Látky boli suspendované v Dorfmanovom čínidle a aplikované podľa hmotnosti v objeme 0,65 až 12 cm³. Krysám v kontrolných neliečených skupinách bolo zhodným spôsobom aplikované per os samotné Dorfmanovo čínidlo. Koprologické vyšetrenie trusu bolo vykonané v 6. deň po invázii (7. deň pokusu) pred druhou aplikáciou testovanej látky alebo Dorfmanovho čínidla u kontrolných skupín. Pokus bol ukončený hladovkou na 7. deň po invázii a zabitím krysy na 8. deň po invázii (9. deň pokusu). Účinnosť bola vyhodnotená vykonaním helmintologickej pitvy prvých 2/3 tenkého čreva. Účinnosť liečby bola vyjadrená v percentách metódou nepriamej aktivity podľa Stewarda.

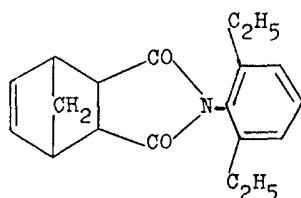
Zlúčenina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá 49,7 % účinnosti štandardu (Levamisol).

Významný je fakt, že doteraz neznáma zlúčenina novej štruktúry prejavila účinnosť proti modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*, ktorá predstavuje 49,7 % štandardného preparátu levamisol (u uvedeného modelového helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 20 %).

Zlúčeninu podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antihelmintických prípravkov, alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. 1-[Bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboximido]2,6-diethylbenzén vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa nechá reagovať 2,6-dietylanilín s ekvivalentným množstvom anhydridu kyseliny bicyklo(2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboxylovej najprv v benzéne za varu po dobu 1 až 30 minút a izolovaný medziprodukt sa nechá doreagovať v acetanhydride za varu po dobu 5 až 40 minút.