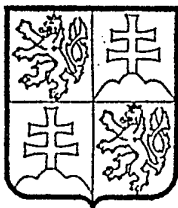


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 322

(11) Číslo dokumentu :

(21) Číslo přihlášky : 5856-89.0

(22) Přihlášeno : 16 10 89

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 277/74 //

A 01 N 43/78

(40) Zveřejněno : 19 02 92

(47) Uděleno : 20 03 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

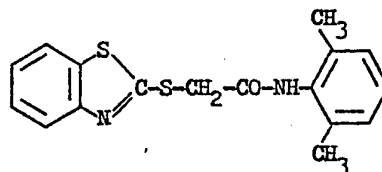
(73) Majitel patentu : UNIVERZITA KOMENSKÉHO, BRATISLAVA

(72) Původce vynálezu : SIDŮŮVA EVA ing. CSc., BRATISLAVA,
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ U PRAHY,
KONEČNÝ VÁCLAV RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Název vynálezu : 2-/2,6-Dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol

(57) Anotace :

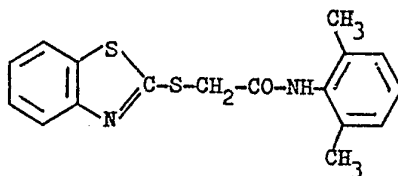
Bol pripravený doteraz neznámy 2-/2,6-dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol. Syntéza uvedenej zlučieniny sa uskutočňuje reakciou draselnej soli 2-merkaptobenzotiazolu s N-chloracetyl-2,6-dimetylanilínom v zmesi vody, dimetyl-sulfoxidu a etanolu za varu. Zlučienina je antihelmin ticksy účinná proti modelovému helmintu Nippostron-gylus brasiliensis.



Predmetom vynálezu je 2-/2,6-dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol.

Doteraz boli známe antihelminticky účinné zlúčeniny na báze 2,6-dialkylanilínov (Sidóová, E., Daněk, J. a Konečný, V., CS 271 750 a CS 271 297) aj na báze benzotiazolu (Sidóová, E. a Daněk, J., CS 271 547).

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



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

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny reakciou 2-merkaptobenzotiazolu (iným názvom 2-benzotiazolínthionu) a N-chlóracetyl-2,6-dimetylanilínu, ktorý sa vyznačuje tým, že draselná soľ 2-merkaptobenzotiazolu sa nechá reagovať s N-chlóracetyl-2,6-dimetylanilínom v zmesi vody, dimetylsulfoxidu a etanolu za varu.

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

P r í k l a d 1

Príprava 2-/2,6-dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazolu

2-Merkaptobenzotiazol (5,0 g, 0,03 mol) bol rozpustený v roztoku hydroxidu draselného (2,0 g, 0,03 mol) v zmesi vody (10 cm³), dimetylsulfoxidu (25 cm³) a etanolu (250 cm³) za tepla. K roztoku sa pridal N-chlóracetyl-2,6-dimetylanilín (5,9 g, 0,03 mol), reakčná zmes sa zahriala do varu a odfarbila aktívnym uhlím. Po ochladení filtrátu na 5 °C sa získal 2-/2,6-dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol s t.t. 178 až 178,5 °C v množstve 8,2 g (83,3 %), ktorý nevyžadoval ďalšie čistenie.

M.h. = 328,46

Pre C₁₇H₁₆N₂OS₂
vypočítané % :

	C	62,16	H	4,91	N	8,53	S	19,52
zistené % :	62,01		4,83		8,46		19,20	

P r í k l a d 2

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

Antihelmintická účinnosť bola stanovená na krysiach-samcoch veku 4 až 6 týždňov a váhy 120 až 140 g. Pokusnú skupinu tvorilo vždy 6 kryš. 2 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 larií na jedného krysu. Prvá aplikácia sa vykonala v 3. deň po invázii (4. deň pokusu), druhá apli-

kácia v 6. deň po invázii. Veľkosť dávky bola 2 krát a 150 mg kg^{-1} živej hmoty. Aplikácia bola vykonaná bez predchádzajúcej hladovky. Látky boli suspendované v Dorfmanovom činidle a aplikované podľa hmotnosti v objeme 0,65 až 12 cm^3 . Krysám v kontrolných neliečených skupinách bolo zhodným spôsobom aplikované per os samotné Dorfmanovo činidlo. Korpologické vyšetrenie trusu bolo vykonané v 6. deň po invázii (7. deň/pokusu) pred druhou aplikáciou testovanej látky, alebo Dorfmanovho činidla u kontrolných skupín. Pokus bol ukončený hladovkou na 7. deň po invázii a zabitím krys na 8. deň po invázii (9. deň pokusu). Účinnosť bola vyhodnotená vykonaním helmintologickej pitvy prvých dvoch tretín tenkého čreva. Účinnosť bola vyjadrená v percentách metódou nepriamej aktivity podľa Stewarda.

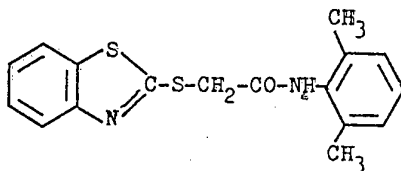
Zlúčenina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá 54,4 % účinnosti štandardu (levamisol).

Významný je fakt, že doteraz neznáma zlúčenina novej štruktúry prejavila účinnosť proti modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*, ktorá predstavuje 54,4 % účinnosti štandardného preparátu levamisol (u uvedeného modelového helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 20 %).

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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-/2,6-Dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať draselná soľ 2-merkaptobenzotiazolu s N-chlóracetyl-2,6-dimetylanilínom v zmesi vody, dimetylsulfoxidu a etanolu za varu.