



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

220293
(11) (B1)

(22) Prihlášené 28 11 81
(21) (PV 8801-81)

(40) Zverejnené 27 08 82

(45) Vydané 15 02 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 277/74
C 07 D 257/04

(75)
Autor vynálezu

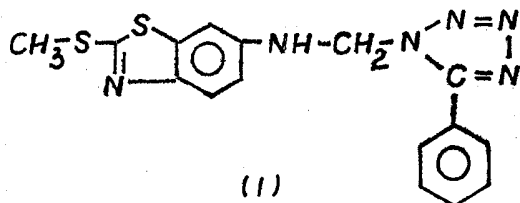
HOLBOVÁ ELENA RNDr. CSc., UHER MICHAL Ing. CSc., BRATISLAVA,
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) 1-(2-Metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazol
a spôsob jeho prípravy

1

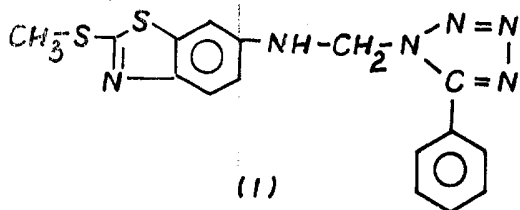
2

Anorekticky účinný 1-(2-metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazol, vzorca I

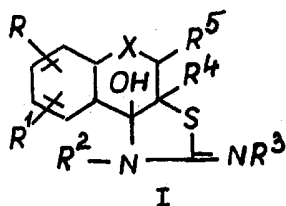


Podstata spôsobu prípravy látky vzorca I, spočíva v tom, že reaguje 2-metyltio-6-aminobenzotiazol s 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom a formaldehydom v prostredí etanolu pri teplote od laboratornej do 50 °C.

Vynález sa týka 1-(2-metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu a spôsobu jeho prípravy. Uvedená zlúčenina je nová chemická látka, ktorá nebola doteraz v literatúre popísaná. 1-(2-metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazol, vzorca I



je anorekticky účinná látka.



V patente nie sú uvedené hodnoty účinnosti (Chemical Abstracts 88, 190 817 1978). Oba uvedené štruktúrne typy sa značne líšia od štruktúry prihlasovanej látky.

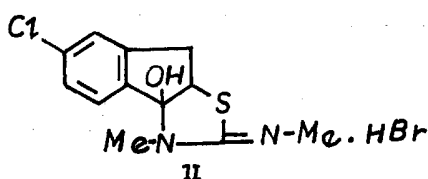
Syntéza 1-(2-metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu sa uskutočňuje zmiešaním 2-metyltio-6-aminobenzotiazolu s 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom v prostredí alkoholu C₁ až C₃ prípadne zriedením vodou a nasledujúcim pridaním formaldehydu, za miešania v rozmedzí od laboratórnej teploty do 50 °C s výhodou pri 40 °C.

Predmet vynálezu ilustruje ale neobmedzuje nasledujúci príklad.

Príklad 1

1,96 g (0,010 mol) 2-metyltio-6-aminobenzotiazolu (čsl. Autorské osvedčenie 189 212, 1978) sa zmieša pri laboratórnej teplote s 1,46 g (0,010 mol) 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom (Collection Czech. Chem. Commun., 41, 1962, 1976). Ku tejto zmesi sa pridá 20 až 40 ml etanolu (96%-ného). Zmes sa za miešania zohreje na 35 °C pričom vznikne roztok svetložltej farby. Do neho sa prikvapajú 2 ml (0,025 mol) vodného roztoku formaldehydu 36 až 38%-ného (Lachema n. p., závod Neratovice) a zmes sa zohreje na 40 °C. Pri tejto teplote dochádza po 5 až 30 minútach ku zakaleniu roztoku a neskôr ku kryštalizácii produktu reakcie. Po 30 minútach sa zmes ochladí na laboratórnu teplotu, kryštalická látka sa odsaje a na filtrí sa premyje 10 až 20 ml etanolu (96%-ného). Finálna látka po vysušení má hmotnosť 2,5 g, čo predstavuje 71,4% výťažok. Je jemne kryš-

Najužívanejšími liekmi, ktorými sa dá tlmíť nadmernú chuť do jedla — anorektikami — sú Fenmetrazin alebo Dexfenmetrazin. Oba lieky sú návykové. Menšie nebezpečenstvo návyku je pri užívaní Miraprontu. Ten však nekedy vyvoláva psychické zmeny. Neexistuje nijaký liek, ktorý by vyvolal chudnutie (prof. MUDr. V. Pacovský DrSc., Vnútorné lekárstvo II str. 276, 1975). Z rešerše v Chemical Abstracts o anorektikách na báze benzotiazolu a tiazolu sa zistilo, že firma Höchst A. G., prihlásila patent s názvom: Thiazolidine derivatives — Appetite depressant, od autorov: Knabe Bernd., Lang Hans Jochen a Granzer Erno (Ger. Offen. 2,640, 358/C1 C07 D 277/60, 16. 3. 1978). Popisujú sa thiazolidínové deriváty typu I a II.



talická sfarbená dobiela, bez zápachu, rozpustná je v dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, nerozpustná je vo vode.

Molekulová hmotnosť: 354,46.

Sumárny vzorec: C₁₆H₁₄N₆S₂.

Elementárna analýza:

Vypočítané %:

54,21 C, 3,98 H, 23,70 N, 18,09 S.

Zistené %:

54,14 C, 3,89 H, 23,38 N, 18,47 S.

Teplota topenia látky: 141 až 143 °C.

Príprava látky si nevyžaduje zvláštne ochranné zariadenie. Látka bola pripravená bez použitia digestória.

Anorektická účinnosť sa zistila testovaním na Výzkumnom ústave pro farmáciu a biochemii Praha, pobočka Pardubice — Rosice.

Závär z testu: Orální podání vysokých dávek vzorku nevyvolává u myši žádné výraznější toxické příznaky, po dávce 2,5 g/kg uhynula pouze 1 myš z 5 pokusných, a to do rána následujícího dne. V testu anorektické účinnosti na myších (Clark R.: Toxicol. appl. Pharmacol. 15, 212, 1969) se ukázala jako výrazně účinná ještě dávka 100 mg/kg p. o., která snížila spotřebu potravy o 88 % vzhledem ke kontrolám (v dávce 300 mg/kg činilo snížení 85 %, při opakování 90 procent. Anorektický účinek: 50 < ED < 100 mg/kg p. o. Orientační toxicita látky: LD₅₀ p. o. > 2500 mg/kg, výchozí dávka 300 mg/kg).

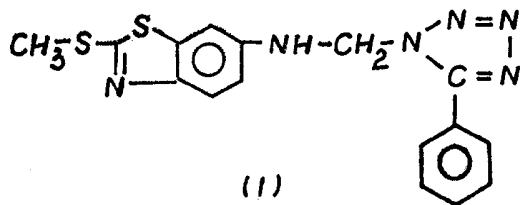
Látka podľa vynálezu je málo toxická a neúčinná v testoch rotujúcej tyčky, pentet-

razolových kŕčov, potenciace thiopentalového spánku, v testu ovlivnenia lokomotorickej aktivity myši (vplyv na CNS), v testoch antiamfetaminového a antireserpinového účinku. Možno vtedy uzatvoriť, že v podstate

nie je účinná ako psychofarmakum (nemá náznaky neuroleptické, centrálne tlumivé, trankvilizačné, psychostimulačné či antidepresívne aktivity).

PREDMET VYNÁLEZU

1. 1-(2-metyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazol vzorca I



2. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca podľa bodu 1, vyznačený tým, že 2-metyltio-6-aminobenzothiazol reaguje s 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom a formaldehydom v prostredí alkoholu po dobu 5 až 30 minút a teplote od laboratórnej do 50 °C.