



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

223441
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 417/12

(22) Prihlášené 11 03 82
(21) [PV 1656-82]

(40) Zverejnené 30 11 82

(45) Vydané 15 03 86

(75)
Autor vynálezu

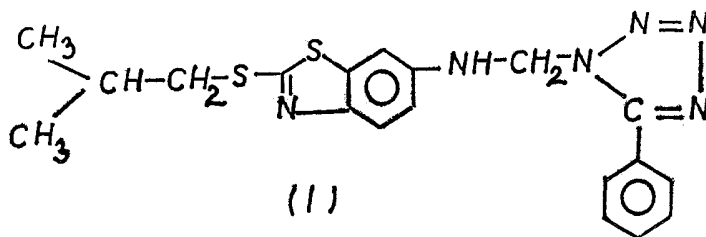
HOLBOVÁ ELENA RNDr. CSc., UHER MICHAL ing. CSc., BRATISLAVA,
ŠPALDOŇOVÁ RADMILA dr. DrSc., KOŠICE

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

1

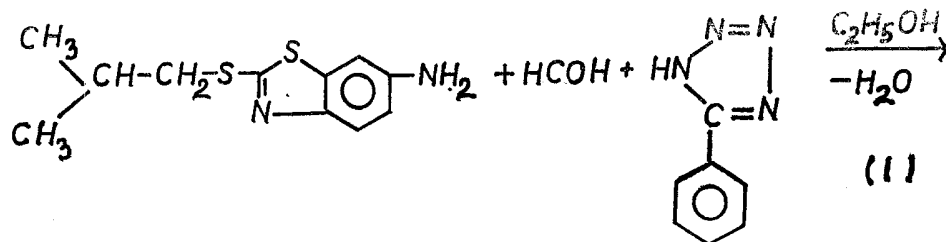
2

Vynález sa týká 1-(2-izobutyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu vzorca I



a spôsobu jeho prípravy. Uvedená zlúčenina nebola doteraz v literatúre popísaná. Zlúčenina je antihelminticky účinná na Heterakis spumosa. Podstata spôsobu prípravy 1-(2-izobutyltio-6-benzotiazolylaminometyl)-

5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu spočíva v tom, že 2-izobutyltio-6-aminobenzotiazol reaguje s formaldehydom a 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom Mannichovou syntézou, podľa reakčnej schémy:



Syntéza sa uskutočňuje zmiešaním 2-izobutyltio-6-aminobenzotiazolu (E. Sidóová a Ž. Odlerová: Autorské osvedčenie číslo 189 212 - 78) s 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom (F. Považanec, J. Kováč a A. Krutošíková: Collection Czech. Chem. Commun., **41**, 1692, 1976) v prostredí alkoholu C₁ až C₃ a následným pridaním formaldehydu za miešania v rozmedzí od laboratórnej teploty do 40 °C.

Predmet vynálezu ilustruje nasledujúci príklad:

11,5 g (0,05 mol) 2-izobutyltio-6-aminobenzotiazolu sa zmieša za laboratórnej teploty so 7,5 g (0,05 mol) 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu. Prileje sa 100 ml etanolu (96%) a za miešania sa zmes zohreje na 35 °C. Pri tejto teplote sa do roztoku pridáva po častiach 10 ml (0,10 mol) formaldehydu (30%) takou rýchlosťou, aby sa teplota zmesi udržiavala v rozmedzí 35 až 40 °C. Po 30 minútach od pridaní formaldehydu sa za neprerušenia miešania pridá do zmesi pri 0 °C až -10 °C, 5 ml vody, ďalej 20 ml acetónu a prípadne 100 ml petroléru. Po 5 minútach miešania pri teplote 35 až 40 °C sa zmes uloží pri teplote -20° až -30 °C po dobu 24 hodín. Vykryštalizovaný produkt sa za chladu odsaje na Büchnerovom lieviku, na ktorom sa premyje 20 ml petroléru, ochladeného na -20 °C. Odsávanie sa preruší po 10 minútach od zohriatia Büchnerovho lievika s finálnou látkou na okolitú teplotu. Po vysušení sa získa 13,8 g látky I, čo predstavuje 70% výťažok oproti teórii.

1-(2-izobutyltio-6-benzotiazolylaminometyl)5-fenyl-1,2,3,4-tetrazol je kryštalická látka, svetlošedej farby, rozpustná v dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, neroz-

pustná je vo vode. Topí sa pri teplote 137 až 139 °C.

Sumárny vzorec: C₁₉H₂₀N₆S₂.

Molekulová hmotnosť: 396,54.

Elementárna analýza:

teórie:

57,55 % C, 5,08 % H, 21,19 % N, 16,17 % S,

zistené:

57,90 % C, 5,14 % H, 21,38 % N, 16,22 % S.

Efektívnosť 1-(2-izobutyltio-6-benzotiazolylaminometyl)5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolu na Heterakis spumosa:

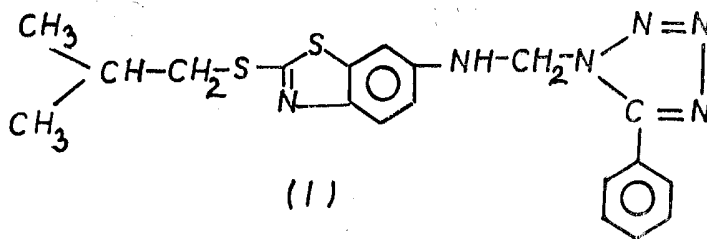
Heterakis spumosa je modelový helmint adaptovaný na myši a potkanov. Slúži ako model pre črevné nematódy. Je jedným zo 6 modelov, na ktorých sa testujú novosyntetizované látky. Tento model je užívaný aj výrobcami antihelmintík ako sú Hoechst A. G. a Bayer A. G.

Biele myši SPF kmeňa boli experimentálne invadované 100 vajčkami Heterakis spumosa. 42. deň po experimentálnej invázii boli myši liečené látkou podľa vynálezu, per os v dávke 150 mg/kg po dobu 3 dní. 50. deň p. i. boli zvieratá usmrtené a bola urobená helmintologická pitva liečených zvierat a kontrolných zvierat. Všetky 4 liečené zvieratá boli negatívne na Heterakis spumosa, kým kontrolná skupina bola silne invadovaná.

Látka podľa vynálezu vykázala na Heterakis spumosa 100% efektívnosť v I. sérii pokusov.

PREDMET VYNÁLEZU

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



2. Spôsob prípravy látky podľa bodu 1 vzorca I, vyznačený tým, že reaguje 2-izobutyltio-6-aminobenzotiazol s 5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolom a formaldehydom v pro-

stredí alkoholu C₁ až C₃, do ktorého sa pridá pri 0 °C až -10 °C voda a acetón a po zohriatí na 35° až 40 °C sa zmes ochladí na -20° až -30 °C.