

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 245

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

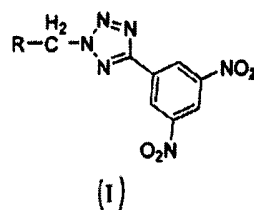
(21) Číslo přihlášky: **2014-892**
(22) Přihlášeno: **11.12.2014**
(40) Zveřejněno: **22.06.2016**
(Věstník č. 25/2016)
(47) Uděleno: **14.09.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **26.10.2016**
(Věstník č. 43/2016)

- (56) Relevantní dokumenty:
Sander D.; Diplomová práce - Tetrazoly jako potenciální antituberkulotika. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 23. 9. 2013, Univerzita Karlova; Karabanovich G. a kol.; Tetrazole regioisomers in the development of nitro group-containing antitubercular agents. Med. Chem. Commun., 2015, 5, 174 - 181, online publikováno 25. 9. 2014; Roh J. a kol.; Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles. European Journal of Organic Chemistry, 2012, 6101-6118.
WO 2013/056079 A1; WO 2010/091131 A1; CZ 2013-262 A3.

- (73) Majitel patentu:
Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Praha 1,
CZ

- (72) Původce:
Jaroslav Roh, Jihlava, CZ
Jan Němeček, Hradec Králové, CZ
Alexandr Hrabálek, Hradec Králové, CZ
Věra Klimešová, Hradec Králové, CZ
Galina Karabanovich, Hradec Králové, CZ
Petr Pávek, Hradec Králové, CZ
Pavel Sychra, Rájec - Jestřebí, CZ

- (74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing. Dr.
Michal Guttman, Vinohradská 37/938, 120 00
Praha 2



- (54) Název vynálezu:
Substituovaný fenyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující

- (57) Anotace:
Substituovaný tetrazol obecného vzorce I, kde R je vybrán ze skupiny sestávající z: H, -C₁-C₁₁ alkyl, fenyl nebo fenyl- substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami, a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami. Tyto sloučeniny lze vyrobit jednoduchými syntézami a vyznačují se nízkou toxicitou a vysokou účinností proti mykobakteriím včetně jejich multirezistentních kmenů. Vynález řeší i farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou látku substituovaný fenyltetrazol vzorce I, jakož i použití tohoto substituovaného fenyltetrazolu jako antituberkulotika.

CZ 306245 B6

Substituovaný fenyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující

Oblast techniky

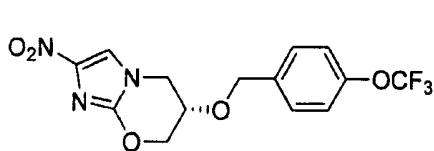
Vynález se týká nových antituberkulotik na bázi fenyltetrazolu, které jsou účinné proti citlivým i multirezistentním kmenům mykobakterií.

Současný stav techniky

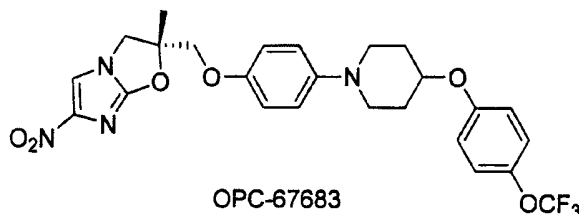
Zvyšující se výskyt bakteriálních resistencí k současné antibakteriální léčbě je hlavním důvodem pro vývoj nových účinných struktur. Tuberkulóza (TB), v důsledku zvyšujícího se výskytu multi-lékově resistantních forem (MDR-TB), extensivně resistantních forem (XDR-TB), a v poslední době i totálně resistantních forem (TDR-TB), je považována za celosvětový zdravotnický problém.

Tuberkulóza je vysoce infekční onemocnění vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*), které se snadno šíří kapénkovou infekcí od nemocných s plicní formou tuberkulózy. Celosvětově je infikována kmeny *M.tb.* přibližně 1/3 lidské populace, z které každoročně onemocní cca 8,6 milionů lidí a kolem 1,5 milionů lidí na TB umírá (WHO – Global Tuberculosis Report 2013). Tímto je TB druhou nejčastější příčinou úmrtí mezi infekčními chorobami. Léčba tuberkulózy spočívá v současném podávání kombinace několika antituberkuloticky účinných léčiv po dobu 6 až 9 měsíců, čímž se zvýrazňují vedlejší účinky léků, špatná compliance (ochota spolupracovat) ze strany pacientů a v neposlední řadě nákladnost léčby. Standardní léčba klasické TB se skládá ze současného podávání isoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a ethambutolu po dobu 2 měsíců intenzivní fáze léčby, po které následuje 4 až 6 měsíční fáze léčby kombinací rifampicinu a isoniazidu. Rezistentní formy TB vyžadují speciální léčbu, při které je nutné používat léčiva druhé volby, např. fluorochinolony, amikacin, kanamycin, streptomycin, cykloserin, ethionamid, p-aminosalicylová kyselina, po dobu minimálně 18 až 24 měsíců. Dalším závažnou komplikací je kombinace tuberkulózy s HIV/AIDS. Příčinou je latentní forma TB, která se vznikem imunodeficiency přechází do aktivní formy. Kombinace TB a HIV je obvykle letální.

Z důvodů výše uvedených je snaha nalézt látky, které by působily vůči MDR-TB kmenům, případně vůči latentním formám TB. Musí se jednat o látky, které působí jiným mechanismem účinku než současně používaná léčiva. Strukturně nové molekuly, které jsou nyní v preklinické a klinické fázi vývoje, obsahují často ve své molekule nitro skupinu. Nitro skupina se jeví jako esenciální pro jejich antimykobakteriální aktivitu, avšak mechanismem účinku se tyto látky liší. Jedná se o nitroimidazol-oxazin PA-824 (Stover, C.K.; Warren, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D.R.; Arain, T.M.; Langhorne, M.H.; Anderson, S.W.; Towell, J.A.; Yuan, Y.; McMurray, D.N.; Kreiswirth, B.N.; Barry, C.E.; Baker W.R. A small-molecule nitrimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000, 405, 962–966),

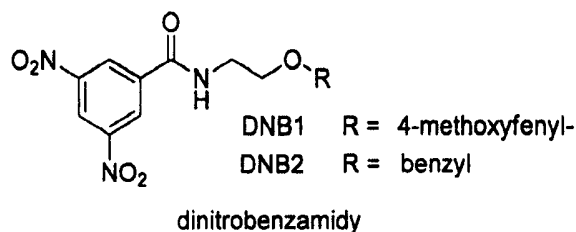
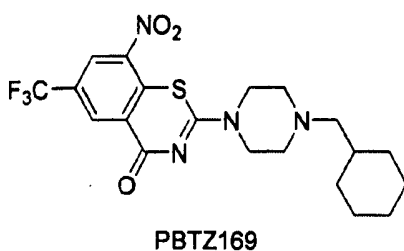


PA-824



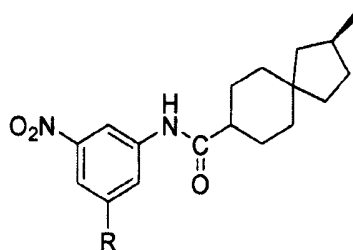
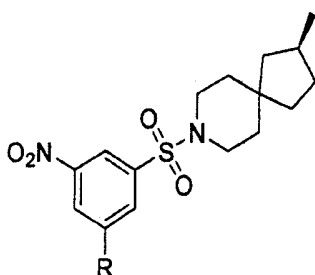
OPC-67683

nitro-dihydro-imidazooxazol OPC-67683 (Matsumoto, M.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Tsubouchi, H.; Sasaki, H.; Shimokawa, Y.; Komatsu, M. OPC-67683, A nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLOS Medicine* 2006, 3, 2131–2143),

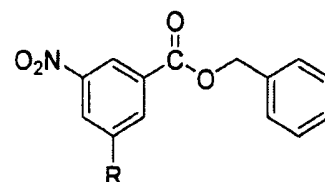


a benzothiazinon PBTZ169 (Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Mollmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Dhar, N.; Pasca, M.R.; Buroni, S.; Lucarelli, A.P.; Milano, A.; De Rossi, E.; Belanova, M.; Bobovska, A.; Dianiskova, P.; Kordulakova, J.; Sala, C.; Fullnm, E.; Schneder, P.; McKinney, J. D.; Brodin, P.; Christophe, T.; Waddell, S.; Butcher, P.; Albrethesen, J.; Rosenkrands, I.; Brosch, R.; Nandi, V.; Bharath, S.; Gaonkar, S.; Shandil, R.K.; Balasubramanian, V.; Balganes, T.; Tyagi, S.; Grosset, J.; Riccardi, G.; Cole, S.T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science* 2009, 324, 801–804).

Další nitro sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou uváděné v literatuře jsou například dinitrobenzamidy (Christophe, T.; Jackson, M.; Jeon, H.K.; Fenistein, D.; Contreras-Dominguez, M.; Kim, J.; Genovesio, A.; Carralot, J.P.; Ewann, F.; Kim, E.H.; Lee, S.Y. Kang, S.; Seo, M.S.; Park, E.J.; Škovierová, H.; Pham, FL; Riccardi, G.; Nam, J.Y. Marsollier, L.; Kempf, M.; Joly-Guillou, M.L.; Oh, T.; Shin, W.K.; No, Z.; Nehrbass, U. Brosch, R.; Cole, S.T.; Brodin, P. High content screening identifies decaprenyl-phosphoribose 2'epimerase as a target for intracellular antimycobacterial inhibitors. *PLOS Pathog* 2009, 5, 1–10) a nitroaromáty odvozené od benzothiazinonů (Tiwari, R.; Mollmann, U.; Sanghyun, Ch.; Franzblau, S.G.; Miller, P.A.; Miller M.J. Design and syntheses of anti-tuberculosis agents inspired by BTZ043 using a scaffold simplification strategy. *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2014, 5, 587–591).

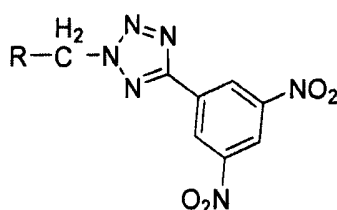


nitroaromáty

R = CF₃, NO₂

Podstata vynálezu

Významnou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* i proti atypickým kmenům, včetně patogenních a multirezistentních kmenů izolovaných z nemocných pacientů vykazují nové substitované fenyltetrazoly obecného vzorce I



(I),

kde

R = H, C₁–C₁₁ alkyl, fenylo-, nebo fenylo- substituovaný jednou nebo více elektronakceptorovými a/nebo elektrondonorovými skupinami v polohách 2, 3, 4 a 5.

Elektrondonorovými skupinami se rozumí takové substituenty, které zvyšují elektronovou hustotu na fenylovém substituentu R. Jsou to zejména: –NH₂, –NH(C₁–C₄ alkyl), –N(C₁–C₄ alkyl)₂, –OH, –O(C₁–C₄ alkyl), –Oaryl, –NHCO(C₁–C₄ alkyl); –NHCOaryl, –(C₁–C₄ alkyl), nebo fenylo- nebo naftyl-, kde aryl = fenylo- nebo fenylo- substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami, naftyl nebo pyridyl.

Elektronakceptorovými skupinami se rozumí takové substituenty, které snižují elektronovou hustotu na fenylovém substituentu R. Jsou to zejména: –NO₂, –N⁺(C₁–C₄ alkyly, –CF₃, CCl₃, –CN, –COOH, –COO(C₁–C₄ alkyl), –COOaryl, –CHO, –CO(C₁–C₄ alkyl), –COaryl, –F, –Cl, –Br, nebo –I, kde aryl = fenylo- nebo fenylo- substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami, naftyl nebo pyridyl. (zdroj: a) John McMurry: Organic Chemistry, Sixth edition, 2004, Brooks/Cole, a Thomson Learning Company; b) L. G. Wade, Jr.: Organic Chemistry, Sixth edition, 2006, Pearson Prentice Hall Inc.; c) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers: Organic Chemistry, 2001, Oxford University Press).

Dalším předmětem vynálezu je použití výše uvedeného substituovaného fenyltetrazolu obecného vzorce I podle vynálezu pro použití jako antituberkulotikum.

Dalším aspektem vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jakou účinnou složku substituovaný fenyltetrazol vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou přístupné běžnými postupy organické syntézy. Při syntéze výchozího 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu pro syntézu sloučenin obecného vzorce I byly použity syntetické metody podle následující práce: Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vávrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* 2009,(13), 2175–2178. (Schéma 1)

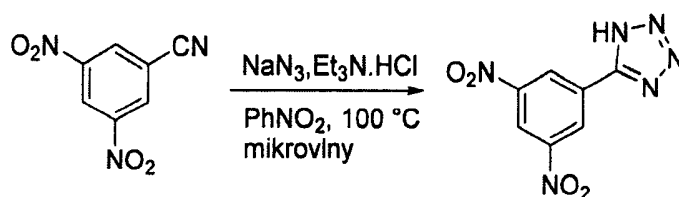
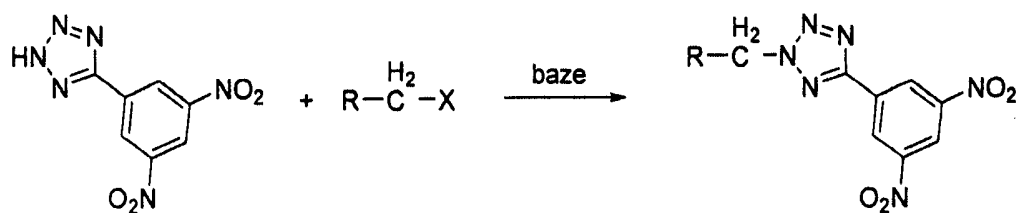


Schéma 1.

Finální produkty obecného vzorce I pak byly získány Williamsonovou syntézou z výchozího 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu reakcí s vhodným alkylačním činidlem (Schéma 2). Jejich příprava není synteticky náročná a suroviny, ze kterých jsou připraveny, jsou snadno dostupné a levné.



X = Cl, Br, I, OM_s, OT_s

I

Připravené sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly testovány na Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava) za podmínek *in vitro* v Šulové tekuté půdě a stanoveny jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC). Připravené sloučeniny byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti sbírkovému kmenu *Mycobacterium tuberculosis* CNCTC My 331/88 a sbírkovým atypickým kmenům *M. avium* CNCTC My 330/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80 a klinicky izolovanému *M. kansasii* 6509/96. Jejich aktivita byla vztažena na účinnost isoniazidu (INH), běžně používanému léčivu. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce č. 2.

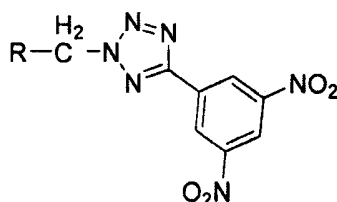
Nejúčinnější sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly dále testovány na multirezistentní kmeny mykobakterií (MDR kmeny) s označením 7357/1998, 8666/2010, 9449/2007, 234/2005, Praha 1, Praha 4 a Praha 131, které byly klinicky izolovány z pacientů a jsou uloženy na Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava). Citlivosti těchto klinicky izolovaných kmenů na běžná antituberkulotika a antibiotika jsou shrnuty v tabulce č. 3. Antimykobakteriální aktivity vybraných sloučenin obecného vzorce I proti těmto multirezistentním kmenům mykobakterií jsou shrnuty v tabulce č. 4.

Zásadní roli pro účinek má substituce $\text{-CH}_2\text{-R}$ na tetrazolovém heterocyklu, jelikož při nahrazení substituentu $\text{-CH}_2\text{-R}$ vodíkem – tedy v případě 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu – dojde ke ztrátě antituberkulotické účinnosti.

Podstatou vynálezu jsou tedy vysoce antituberkuloticky účinné nízkomolekulární, snadno připravitelné sloučeniny s kombinací substituentu $\text{-CH}_2\text{-R}$ v poloze 2 tetrazolu a 3,5-dinitrofenylového uskupení, které je na tetrazol navázáno v poloze 5.

Příklady uskutečnění vynálezu:

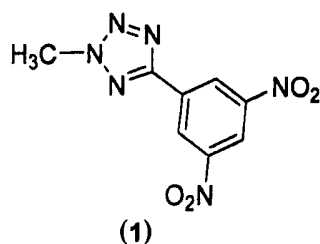
V dalším textu budou uvedeny substituované fenyltetrazoly obecného vzorce I



(I),

kde symbol R má výše uvedený význam.

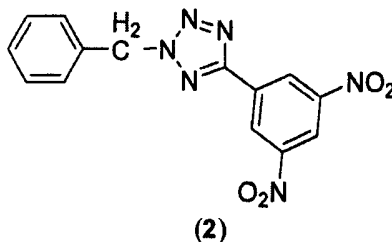
Příklad 1: 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-metyl-2*H*-tetrazol (1)



Sloučenina 1 se připravuje dle schématu 2. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol (0,2 g, 0,85 mmol) reagoval s dimethylsulfátem (0,083 ml, 0,76 mmol) v systému CH₂Cl₂ (10 ml) a voda (10 ml) za přítomnosti tetrabutylamonium-bromidu (0,01 g; 0,032 mmol) a NaOH (0,038 g, 0,85 mmol) za laboratorní teploty po dobu 50 hodin. Po ukončení reakce byla reakční směs rozředěna 30 ml CH₂Cl₂. Tato organická vrstva byla extrahována 5% Na₂CO₃ (3 x 20 ml) a 20% NaCl (1 x 20 ml). CH₂Cl₂ byl vysušen bezvodým Na₂SO₄ a zahuštěn. Sloučenina 1 byla izolována a přečištěna sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: hexan/ethyl-acetát 2,5:1).

Výchozí dimethylsulfát je komerčně běžně dostupná látka. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1 (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vávrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* 2009, (13), 2175–2178).

Příklad 2: 2-benzyl-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol (2)

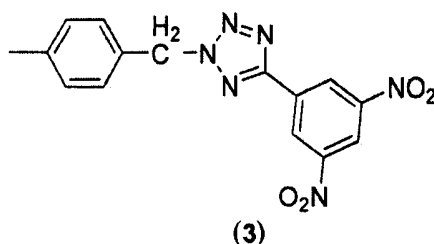


Příklad 2: 2-benzyl-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol (2)

Sloučenina 2 se připravuje dle schématu 2. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol (0,2 g, 0,85 mmol) reagoval s benzylbromidem (0,091 ml, 0,76 mmol) a triethylaminem (0,12 ml, 0,85 mmol) v prostředí acetonitrilu (10 ml) po dobu 4 hodin při teplotě 90 °C. Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena a poté rozředěna 30 ml ethyl-acetátu. Ethyl-acetát byl extrahován 10% Na₂CO₃ (2 x 20 ml) a 20% NaCl (1 x 20 ml). Organická fáze byla poté vysušena Na₂SO₄ a zahuštěna. Sloučenina 2 byla izolována a purifikována chromatograficky (mobilní fáze: hexan/ethyl-acetát 6:1)

Výchozí benzylbromid je komerčně běžně dostupná látka. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1 (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vávrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* 2009, (13), 2175–2178).

Příklad 3: 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-(4-methylbenzyl)-2H-tetrazol(3)



- 5 Sloučenina 3 se připravuje dle schématu 2. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol (0,1 g, 0,42 mmol) reagoval s 4-methylbenzylbromidem (0,050 ml, 0,38 mmol) a triethylaminem (0,058 ml, 0,42 mmol) v prostředí acetonitrilu (10 ml) po dobu 5 hodin při teplotě 90 °C. Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena a poté rozředěna 30 ml ethyl-acetátu. Ethyl-acetát byl extra-
 10 hován 10% Na₂CO₃ (2x 20 ml) a 20% NaCl (1x 20 ml). Organická fáze byla poté vysušena Na₂SO₄ a zahuštěna. Sloučenina 3 byla izolována a purifikována chromatograficky (mobilní fáze: hexan/ethyl acetát 15:1)

- Výchozí 4-methylbenzylchlorid je komerčně běžně dostupná látka. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1 (Roh, J.; Artamonova, T. V.;
 15 Vávrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A. *Synthesis* 2009, (13), 2175–2178).

S využitím uvedených postupů syntézy lze syntetizovat četné další sloučeniny obecného vzorce I (sloučeniny 4 až 19).

- 20 Sloučenina 4 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 4-brombenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 4-Brombenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- Sloučenina 5 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 3,5-dinitrobenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou
 25 metodou dle schématu 1. 3,5-Dinitrobenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- Sloučenina 6 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 4-chlorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou meto-
 dou dle schématu 1. 4-Chlorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- Sloučenina 7 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 4-nitrobenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou meto-
 30 dou dle schématu 1. 4-Nitrobenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- Sloučenina 8 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 3,4-dichlorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou
 metodou dle schématu 1. 3,4-Dichlorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- 35 Sloučenina 9 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 4-methoxybenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 4-Methoxybenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

- Sloučenina 10 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a propylbromidu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou me-
 40 todou dle schématu 1. Propylbromid je běžně komerčně dostupná látka.

Sloučenina 11 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a dodecylbromidu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou meto-
 dou dle schématu 1. Dodecylbromid je běžně komerčně dostupná látka.

Sloučenina 12 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 4-fluorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 4-Fluorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

5 Sloučenina 13 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3,4-difluorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3,4-Difluorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

Sloučenina 14 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3,5-difluorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3,5-Difluorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

10 Sloučenina 15 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

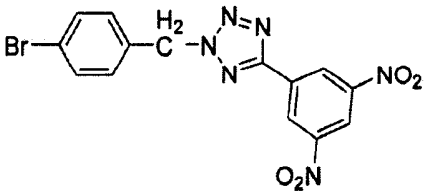
15 Sloučenina 16 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3-fluorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3-Fluorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

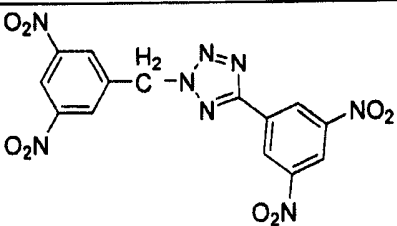
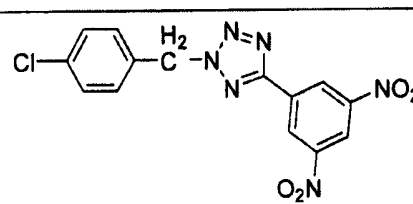
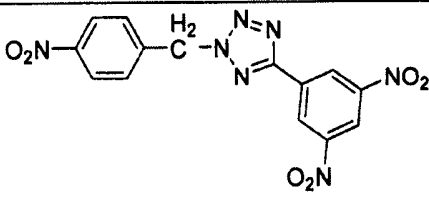
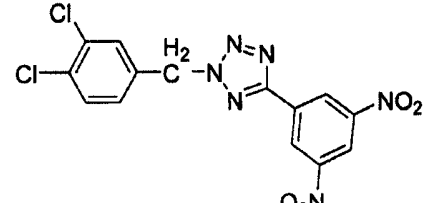
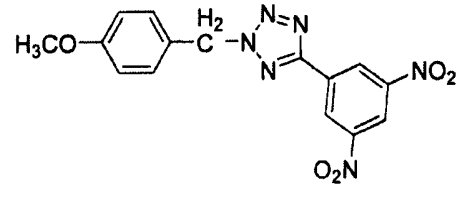
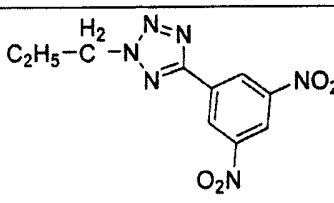
Sloučenina 17 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3-brombenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3-Brombenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

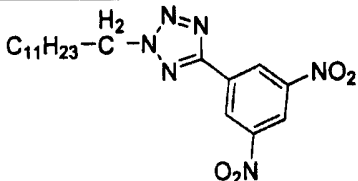
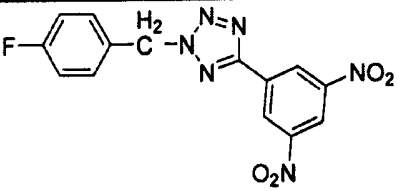
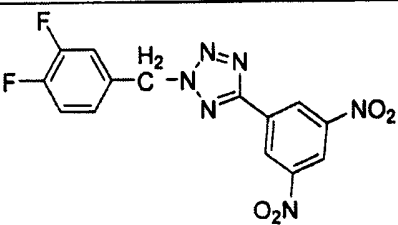
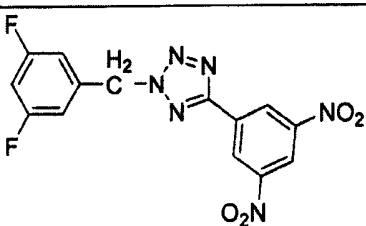
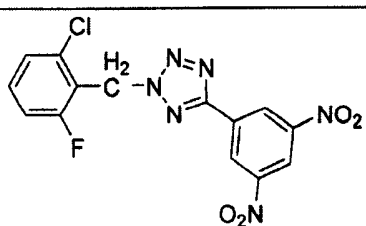
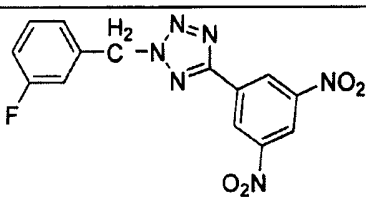
20 Sloučenina 18 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3-methoxybenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3-Methoxybenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

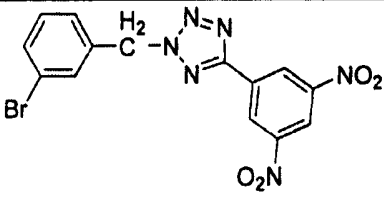
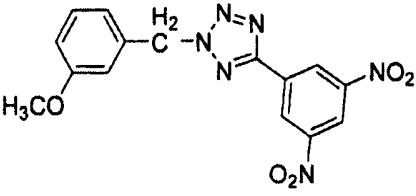
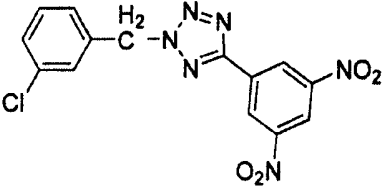
25 Sloučenina 19 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu a 3-chlorbenzylchloridu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 1. 3-Chlorbenzylchlorid je běžně komerčně dostupná látka.

Tabulka 1. Příklady látek obecného vzorce I (sloučeniny 4 až 19)

	R	Vzorec a název sloučeniny
4	4-BrC ₆ H ₄	 2-(4-bromobenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2<i>H</i>-tetrazol

5	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	 2-(3,5-dinitrobenzyl)-5-(3,5-dinitrophenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
6	4-ClC ₆ H ₄	 2-(4-chlorobenzyl)-5-(3,5-dinitrophenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	 5-(3,5-dinitrophenyl)-2-(4-nitrobenzyl)-2<i>H</i>-tetrazol
8	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	 2-(3,4-dichlorobenzyl)-5-(3,5-dinitrophenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
9	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 5-(3,5-dinitrophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-2<i>H</i>-tetrazol
10	C ₂ H ₅	 5-(3,5-dinitrophenyl)-2-propyl-2<i>H</i>-tetrazol

11	$n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$	 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-dodecyl-2<i>H</i>-tetrazol
12	4-FC ₆ H ₄	 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-(4-fluorbenzyl)-2<i>H</i>-tetrazol
13	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	 2-(3,4-difluorbenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
14	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	 2-(3,5-difluorbenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
15	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	 2-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
16	3-FC ₆ H ₄	 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-(3-fluorbenzyl)-2<i>H</i>-tetrazol

17	3-BrC ₆ H ₄	 2-(3-bromobenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2<i>H</i>-tetrazol
18	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	 5-(3,5-dinitrofenyl)-2-(3-methoxybenzyl)-2<i>H</i>-tetrazol
19	3-ClC ₆ H ₄	 2-(3-chlorobenzyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)- 2<i>H</i>-tetrazol

5 Tabulka 2. Minimální inhibiční koncentrace (μmol.l⁻¹) *in vitro* látek obecného vzorce I – mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulové půdě v plastických P–destičkách, po 14 a 21 dnech inkubace pro *M. tuberculosis* a *M. avium* a po 7, 14 a 21 dnech inkubace pro *M. kansasii*

	M.tuberculosis My 331/88	M. avium My 330/88	M. kansasii My 235/80	M. kansasii 6509/96
1	32 / 32	62,5 / 125	62,5 / 125 / 125	62,5 / 62,5 / 62,5
2	0,5 / 1	8 / 8	1 / 2 / 2	1 / 2 / 2
3	0,125 / 0,125	8 / 16	0,5 / 1 / 1	0,25 / 0,5 / 0,5
4	0,25 / 0,25	4 / 8	0,25 / 1 / 1	0,25 / 1 / 1
5	1 / 1	4 / 4	1/2/2	2/4/4
6	0,25 / 0,25	8 / 8	0,25 / 1 / 2	0,5 / 1 / 2
7	1 / 1	4 / 4	0,5 / 1 / 2	2 / 4 / 4
8	0,125 / 0,125	4 / 8	0,25 / 0,5 / 1	0,25 / 0,5 / 0,5

9	0,03 / 0,03	4 / 8	0,125 / 0,125 / 0,25	0,06 / 0,06 / 0,125
10	8 / 16	32 / 62,5	16 / 32 / 32	16 / 32 / 32
11	1 / 2	8 / 16	4 / 8 / 8	2 / 4 / 4
12	0,25 / 0,5	8 / 8	1 / 2 / 2	1 / 2 / 4
13	0,25 / 0,5	4 / 8	1 / 2 / 4	1 / 2 / 2
14	0,25 / 0,5	8 / 16	1 / 2 / 4	1 / 2 / 4
15	0,5 / 0,5	4 / 8	0,5 / 1 / 1	0,5 / 1 / 1
16	1 / 1	8 / 16	1 / 2 / 2	0,5 / 1 / 2
17	0,25 / 0,25	4 / 8	1 / 2 / 2	0,5 / 1 / 2
18	1 / 1	4 / 8	1 / 2 / 4	1 / 2 / 2
19	0,5 / 0,5	4 / 8	1 / 2 / 2	0,5 / 1 / 2
INH	0,5/1	>250	>250	4/4/4

5 Tabulka 3. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) *in vitro* běžně používaných antibiotik a antituberkulotik – mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulové půdě v plastických P–destičkách – pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

M. tuberculosis	Praha I	Praha 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
Streptomycin	13,7 R	>27,5 R	>27,5 R	>27,5 R	27,5 R	>27,5 R	>27,5 R
Isoniazid	14,6 R	14,6 R	14,6 R	58,3 R	14,6 R	14,6 R	29,2 R
Etambutol	39,2 R	19,6 R	39,2 R	9,8 C	19,6 R	19,6 R	19,6 R
Rifampicin	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R
Ofloxacin	1,38 C	>22,2 R	22,2 R	2,75 C	0,69 C	11,1 R	11,1 R
Gentamicin	1,05 C	0,52 C	>8,37 R	1,05 C	0,26 C	1,05 C	2,09 C
Clofazimin	0,53 R	0,53 R	0,26 C	0,13 C	0,06 C	0,13 C	2,11 R
Amikacin	0,43 C	0,85 C	>27,2 R	0,43 C	0,43 C	0,85 C	1,7 C

R – kmen rezistentní k danému antituberkulotiku

C – kmen citlivý k danému antituberkulotiku

- 5 Tabulka 4. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) *in vitro* látek obecného vzorce I –mikro-metoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulové půdě v plastických P–destičkách, po 14 a 21 dnech inkubace pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

M.tuberculosis (MDR kmeny)							
	PRAHA 1	PRAHA 4	PRAHA 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
2	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	n.d.
16	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
3	0,125/0,25	0,125/0,1 25	0,125/0, 125	0,125/0,1 25	0,125/0, 125	0,125/0,1 25	0,125/0,12 5
9	0,03/0,03	0,03/0,03	0,03/0,0 3	0,03/0,03	0,03/0,0 6	0,03/0,03	0,03/0,03
17	0,5/0,5	0,5/1	0,5/1	0,25/0,5	0,25/0,5	0,5/0,5	0,25/0,5
12	1/1	0,5/1	0,5/1	0,25/0,5	0,5/1	0,5/0,5	0,5/0,5

10

Tabulka 5. Teplota tání a NMR spektra látek obecného vzorce I

	Teplota tání [°C]	^1H NMR	^{13}C NMR
1	144 až 145	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,12 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,50 (s, 3H).	^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,76, 149,07, 130,99, 126,55, 119,76, 39,99.
2	113 až 114	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 9.10 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 5.87 (s, 2H).	^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,94, 148,99, 132,47, 131,01, 129,38, 129,20, 128,61, 126,62, 119,74, 57,47.

15

3	109 až 110	¹ H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,18 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,04 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,00 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)	¹³ C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,74, 150,09, 139,64, 131,62, 131,54, 130,38, 129,49, 126,96, 120,55, 57,67, 21,09.
4	144 až 145	¹ H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,18 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,05 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,08 (s, 2H).	¹³ C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,90, 150,13, 133,96, 132,91, 131,65, 131,45, 127,02, 123,46, 120,65, 57,09
5	136 až 138	¹ H NMR (300 MHz, Aceton) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,06 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,98 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,89 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H)	¹³ C NMR (75 MHz, Aceton) δ 163,14, 150,16, 149,75, 130,35 (2C), 127,07 (2C), 120,83, 119,95, 56,06
6	136 až 137	¹ H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,05 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,09 (s, 2H)	¹³ C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,90, 150,14, 135,30, 133,51, 131,46, 131,39, 129,91, 127,02, 120,66, 57,04
7	168 až 169	¹ H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,20 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,06 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,30 (s, 2H)	¹³ C NMR (126 MHz, Aceton) δ 163,08, 150,16, 149,19, 141,57, 131,35, 130,70, 127,06, 124,84, 120,76, 56,82
8	162 až 163	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,94 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H)	¹³ C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,72, 148,93, 134,60, 131,83, 131,59, 131,29, 130,95, 129,55, 129,22, 126,34, 120,15, 55,27

9	104 až 105	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,04 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,74, 161,19, 150,14, 131,60, 131,16, 126,97, 126,48, 120,56, 115,14, 57,50, 55,62
10	103 až 104	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,06 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,47, 150,16, 131,74, 126,94, 120,52, 55,92, 23,40, 11,08
11	68 až 69	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,06 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 4H), 1,34 – 1,21 (m, 14H), 0,88 – 0,84 (m, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,44, 150,17, 131,74, 126,92, 120,52, 54,40, 32,59, 30,29, 30,18, 30,05, 30,02, 29,95, 29,88, 29,54, 26,93, 23,28, 14,30.
12	151 až 152	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 9,05 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 6,08 (s, 2H).	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 163,84 (d, $J = 245,9$ Hz), 162,86, 150,14, 131,94 (d, $J = 8,6$ Hz), 131,49, 130,80 (d, $J = 3,2$ Hz), 127,01, 120,64, 116,62 (d, $J = 22,0$ Hz), 57,07.
13	213 až 214	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,05 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 6,11 (s, 2H).	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,95, 151,29 (dd, $J = 247,8, 12,2$ Hz), 150,94 (dd, $J = 247,0, 12,5$ Hz), 150,14, 132,01 (dd, $J = 6,1, 3,9$ Hz), 131,44, 127,05, 126,71 (dd, $J = 6,9, 3,7$ Hz), 120,68, 119,07 – 118,66 (m, 2C), 56,62 (d, $J = 1,6$ Hz).

14	122 až 123	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,69 – 9,62 (m, 2H), 9,53 – 9,48 (m, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 6,61 (s, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 164,01 (dd, $J = 248,2$, 13,0 Hz), 163,05, 150,15, 138,65 (t, $J = 9,8$ Hz), 131,43, 127,11, 120,71, 112,65 (dd, $J = 20,1$, 6,4 Hz), 105,02 (t, $J =$ 25,8 Hz), 56,60 (t, $J = 2,1$ Hz).
15	137 až 138	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,05 (t, J $= 2,1$ Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H).	^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 162,06 (d, $J = 251,6$ Hz), 161,81, 149,28, 135,87 (d, $J = 4,5$ Hz), 132,38 (d, $J = 10,0$ Hz), 130,51, 126,16, 125,95 (d, $J = 3,4$ Hz), 119,81, 119,32 (d, $J = 17,3$ Hz), 114,82 (d, $J = 22,2$ Hz), 48,34 (d, J $= 4,4$ Hz).
16	145 až 148	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,05 (t, J $= 2,1$ Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,12 (s, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 163,66 (d, $J = 245,3$ Hz), 162,93, 150,14, 137,14 (d, $J = 7,8$ Hz), 131,85 (d, $J = 8,3$ Hz), 131,47, 127,06, 125,45 (d, $J = 3,1$ Hz), 120,66, 116,58 (d, $J = 21,1$ Hz), 116,32 (d, $J = 22,7$ Hz), 57,10
17	128 až 129	^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 9,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,06 (t, J $= 2,1$ Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,11 (s, 2H).	^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 162,94, 150,13, 137,05, 132,82, 132,44, 131,83, 131,44, 128,53, 127,06, 123,13, 120,66, 56,98.
18	92 až 94	^1H NMR (500 MHz, acetone) δ 9,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,05 (t, J $= 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).	^{13}C NMR (126 MHz, acetone) δ 162,81, 161,01, 150,12, 135,98, 131,52, 130,95, 127,01, 121,41, 120,59, 115,15, 115,01, 57,74, 55,60.

19	140 až 143	¹ H NMR (500 MHz, aceton) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 9,05 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 6,11 (s, 2H)	¹³ C NMR (126 MHz, aceton) δ 162,94, 150,13, 136,82, 135,06, 131,58, 131,44, 129,84, 129,49, 128,09, 127,06, 120,66, 57,03
----	------------	--	--

Tabulka 6. Elementární analýza látek obecného vzorce I

5

	vypočteno	změřeno
1	C, 38,41; H, 2,42; N, 33,59;	C, 38,15; H, 2,33; N, 33,78;
2	C, 51,54; H, 3,09; N, 25,76;	C, 51,81; H, 3,26; N, 25,48;
3	C, 52,94; H, 3,55; N, 24,70;	C, 53,17; H, 3,19; N, 24,50;
4	C, 41,50; H, 2,24; N, 20,74;	C, 41,39; H, 2,07; N, 21,03;
5	C, 40,40; H, 1,94; N, 26,92;	C, 40,08; H, 2,14; N, 27,06;
6	C, 46,62; H, 2,52; N, 23,30;	C, 46,34; H, 2,41; N, 23,07;
7	C, 45,29; H, 2,44; N, 26,41;	C, 44,98; H, 2,27; N, 26,17;
8	C, 42,55; H, 2,04; N, 21,27;	C, 42,19; H, 1,87; N, 20,92;
9	C, 50,57; H, 3,39; N, 23,59;	C, 50,35; H, 3,57; N, 23,48;
10	C, 43,17; H, 3,62; N, 30,21;	C, 42,95; H, 3,32; N, 30,01;
11	C, 56,42; H, 6,98; N, 20,78;	C, 56,80; H, 7,21; N, 21,59;
12	C, 48,84; H, 2,64; N, 24,41;	C, 48,75; H, 2,70; N, 24,40;
13	C, 46,42; H, 2,23; N, 23,20;	C, 46,30; H, 1,92; N, 23,10;
14	C, 46,42; H, 2,23; N, 23,20;	C, 46,78; H, 2,32; N, 23,07;
15	C, 44,40; H, 2,13; N, 22,19;	C, 44,52; H, 2,19; N, 22,15;
16	C, 48,84; H, 2,64; N, 24,41;	C, 48,97; H, 2,80; N, 24,49;
17	C, 41,50; H, 2,24; N, 20,74;	C, 41,29; H, 2,47; N, 21,02;
18	C, 50,57; H, 3,39; N, 23,59;	C, 50,51; H, 3,52; N, 23,93;
19	C, 46,62; H, 2,52; N, 23,30;	C, 46,92; H, 2,29; N, 23,15;

Příklady farmaceutických přípravků – tablet

10

Při výrobě pevných lékových forem se postupuje technologií v tomto oboru obvyklou, tedy suchou či vlhkou granulací, která je odborníkovi dostatečně známa. Používají se běžné a osvědčené pomocné látky a vhodné přísady dodávající lékové formě požadované fyzikální vlastnosti.

Příklady na suchou granulaci:

Příklad 1 (obsah účinné látky 100 mg):

5	Léčivá látka obecného vzorce I 1	100,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	75,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	3,5 mg
	Stearan hořečnatý	0,5 mg
10	Oxid křemičitý koloidní	0,5 mg

Příklad 2 (obsah účinné látky 200 mg):

15	Léčivá látka obecného vzorce I 13	200,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	95,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	7,0 mg
	Stearan hořečnatý	1,0 mg
20	Oxid křemičitý koloidní	1,0 mg

Příklad 3 (obsah účinné látky 300 mg):

25	Léčivá látka obecného vzorce I 9	300,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	115,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	10,5 mg
	Stearan hořečnatý	1,5 mg
30	Oxid křemičitý koloidní	1,5 mg

Příklad 4 (obsah účinné látky 400 mg):

35	Léčivá látka obecného vzorce I 5	400,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	130,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	14,5 mg
	Stearan hořečnatý	2,0 mg
40	Oxid křemičitý koloidní	2,0 mg

Příklad 5 (obsah účinné látky 500 mg):

45	Léčivá látka obecného vzorce I 2	500,0 mg
	Celulóza mikrokrytalická	140,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	17,5 mg
	Stearan horečnatý	2,5 mg
50	Oxid křemičitý koloidní	2,5 mg

Léčivá látka se smísí s jednotlivými složkami tabletoviny a směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

Příklady na vlhkou granulaci:

Příklad 6 (obsah účinné látky 100 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 19	100,0 mg
5	Škrob bramborový	48,0 mg
	Laktóza	27,0 mg
	Povidon	3,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	4,0 mg
	Stearan horečnatý	0,2 mg
10	Mastek	1,8 mg

Příklad 7 (obsah účinné látky 200 mg):

15	Léčivá látka obecného vzorce I 6	200,0 mg
	Škrob bramborový	60,8 mg
	Laktóza	34,2 mg
	Povidon	6,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	8,0 mg
20	Stearan horečnatý	0,4 mg
	Mastek	3,6 mg

Příklad 8 (obsah účinné látky 300 mg):

25	Léčivá látka obecného vzorce I 7	300,0 mg
	Škrob bramborový	73,6 mg
	Laktóza	41,4 mg
	Povidon	9,0 mg
30	Karboxymethylškrob sodná sůl	12,0 mg
	Stearan horečnatý	0,6 mg
	Mastek	5,4 mg

35 Příklad 9 (obsah účinné látky 400 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 3	400,0 mg
	Škrob bramborový	82,3 mg
	Laktóza	46,8 mg
40	Povidon	12,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	16,0 mg
	Stearan horečnatý	0,8 mg
	Mastek	7,2 mg

45

Příklad 10 (obsah účinné látky 500 mg):

	Léčivá látka obecného vzorce I 1	500,0 mg
	Škrob bramborový	96,0 mg
50	Laktóza	54,0 mg
	Povidon	15,0 mg
	Karboxymethylškrob sodná sůl	20,0 mg
	Stearan horečnatý	1,0 mg
	Mastek	9,0 mg

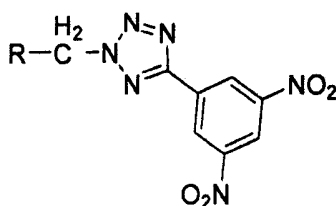
Léčivá látka se postupně smíchá s laktózou, bramborovým škrobem, směs se zgranuluje povidone-
nem, vysušený granulát se smíchá se sodnou solí karboxymethylškrobu, stearanem horečnatým a
s mastkem a vzniklá směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Substituovaný fenyltetrazol obecného vzorce I



(I),

15 kde

R je vybrán ze skupiny sestávající z: H, C₁-C₁₁ alkyl, fenyl- nebo fenyl- substituovaný v polo-
hách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami, zahrnujícími -NO₂, -N⁺(C₁-
C₄ alkyl)₃, -CF₃, CC1₃, -CN, -COOH, -COO(C₁-C₄ alkyl), -COOAryl, -CHO, -CO(C₁-C₄
20 alkyl), -COAryl, -F, -Cl, -Br, nebo -I, a/nebo jednou nebo více elektrondonorovými skupinami,
zahrnujícími -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OAryl,
-NHCO(C₁-C₄ alkyl); -NHCOAryl, nebo -(C₁-C₄ alkyl), fenyl- nebo -naftyl.

25 2. Substituovaný fenyltetrazol obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako antituberku-
lotikum.

3. Použití substituovaného fenyltetrazolu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva
k léčení tuberkulózy.

30 4. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou složku
substituovaný fenyltetrazol vzorce I podle nároku 1.

5. Farmaceutický přípravek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jeden
nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

35

40

Konec dokumentu
