



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

217 456

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 17 04 81

(21) (PV 2938-81)

(40) Zverejnené 26 02 82

(45) Vydané 15 05 84

(51) Int. Cl.³

C 07 D 257/06

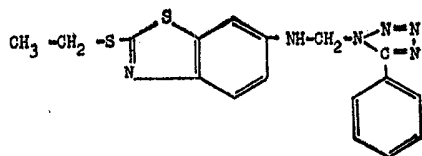
(75)

Autor vynálezu

HOLBOVÁ ELENA RNDr. CSc., SIDÓOVÁ EVA ing. CSc., UHER MICHAL
ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Antitumoricky účinný 1-(2-etyltio-6-aminometylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazol a spôsob jeho prípravy

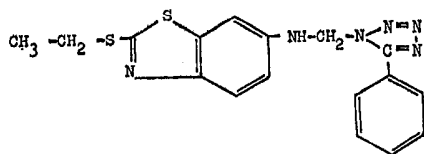
Podstata spôsobu prípravy spočíva v tom, že 6-amino-2-etyltiobenzotiazol reaguje s formaldehydom a 2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolom Mannichovou syntézou.
Farmaceutický priemysel



I

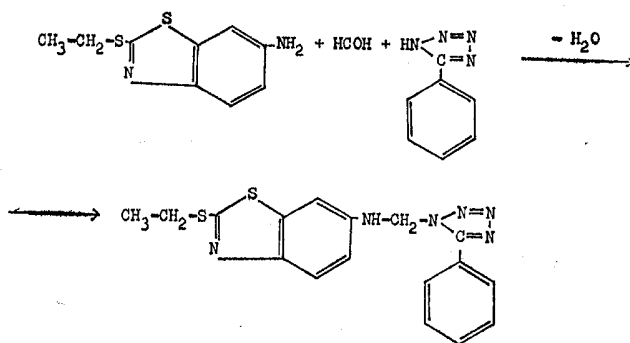
Vynález sa týka 1-(2-etyltio-6-aminometylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolu a spôsobu jeho prípravy. Uvedená zlúčenina nebola doteraz v literatúre popísaná.

1-(2-etyltio-6-aminometylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazol vzorca:



je antitumoricky účinná látka proti lymfocytickej leukémii P 388.

Podstata spôsobu prípravy 1-(2-etyltio-6-aminometylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolu spočíva v tom, že 6-amino-2-etyltio-1,3,4,5-tetrazol reaguje s formaldehydom a tetrazolom Mannichovou syntézou, podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



Syntéza sa uskutočňuje zmiešaním 2-etyltio-6-aminobenzotiazolu s 2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolom v prostredí etanolu a následným prídáním formaldehydu za miešania v rozmedzí od laboratórnej teploty do 50 °C s výhodou pri 35 °C. Predmet vynálezu ilustruje ale neobmedzuje nasledujúci príklad:

6-amino-2-etyltio-1,3,4,5-tetrazol (2,1 g, 0,01 mol) sa zmieša pri teplote miestnosti s 2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolom (1,5 g, 0,01 mol) a k zmesi sa pridá 96 %-ný etanol (40 ml). Táto zmes sa za miešania zohreje na 35 °C a k vzniknutému roztoku sa po kvapkách pridáva 30 %-ný formaldehyd (2 ml, 0,02 mol). Po 30 minútach miešania sa zmes ochladí na teplotu miestnosti. Kryštalický 1-(2-etyltio-6-amino-

metylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazol sa odsaje a na filtru sa premyje s 96 %-ným etanolom. Látka sa získa v 3 g množstve, čo predstavuje 81,5 %-ný výťažok oproti teórii.

Topí sa pri teplote 150–153 °C.

Molekulová hmotnosť: 368,48

Sumárny vzorec: C₁₇H₁₆N₆S₂

Elementárna analýza látky:

Vypočítané %: C 55,41 H 4,37 N 22,80 S 17,40

Zistené %: C 55,47 H 4,37 N 22,91 S 17,39

Spektrum látky v UV oblasti bolo merané na prístroji Perkin-Elmer Corp. Ako rozpúšťadlo bol použitý metanol. Látka má absorpčné pásy pri

225 nm, log 4,69

313 nm, log 4,31

Spektrum látky v IČ oblasti bolo merané na prístroji UR 20 fy Zeiss, Jena v nujole. Spektrum má charakteristické pásy pri:

3315 cm⁻¹, 2920 cm⁻¹, 1598 cm⁻¹, 1550 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹, 1493 cm⁻¹, 1475 cm⁻¹, 1430 cm⁻¹, 1375 cm⁻¹, 1320 cm⁻¹, 1250 cm⁻¹, 1215 cm⁻¹, 1180 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 999 cm⁻¹, 810 cm⁻¹, 745 cm⁻¹, 710 cm⁻¹.

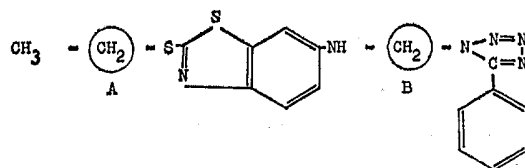
NMR spektrum látky bolo merané na prístroji BS-487 fy Tesla, Brno. Spektrum bolo získané meraním v DMSO za použitia tetrametylsilánu ako interného štandardu. Chemické posuny protónov v hodnotách ppm:

CH₂ (A) kvartet 3,31

CH₂ (B) singlet 6,22

CH₃ triplet 1,40

CH_{aromat} multiplet 7,00–8,18

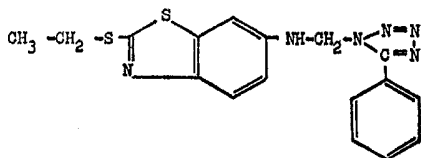


Výhoda spôsobu prípravy látky podľa vynálezu spočíva v ľahko uskutočniteľnej príprave s vysokým výťažkom. Jej konzistencia je vhodná pre farmakologické testy.

Antitumorická účinnosť látky bola sledovaná proti lymfocytickej leukémii P 388 na myšiach (samce) B₆D₂F₁ (BDF₁). Látka sa podávala intraperitoneálne, ako infúzia v podobe suspenzie na hydroxypropylcelulóze (HPC, Klucel). Celkový počet infúzií bol 9. Priemerná doba prežitia, hodnotená po 30 dňoch pri použití koncentrácie 12,5 mg/kg bola 272 % oproti kontrole.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Antitumoricky účinný 1-(2-etyltio-6-aminometylbenzotiazolyl)-2-fenyl-1,3,4,5-tetrazol vzorca:



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1 vyznačený tým, že 6-amino-2-etyltio-1,3,4,5-tetrazol reaguje s 2-fenyl-1,3,4,5-tetrazolom a formaldehydom v prostredí etanolu po dobu minimálne 30 minút a teplotách od laboratórnej do 50 °C s výhodou pri 35 °C.