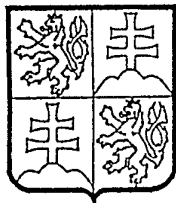


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 651

(21) Číslo přihlášky : 6051-89.S

(22) Přihlášeno : 26 10 89

(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 18 03 92

(47) Uděleno : 20 05 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 15 07 92

(13) Druh dokumentu : B 6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 417/12
// A 61 K 31/425
A 61 K 31/40
(C 07 D 417/12
C 07 D 207:444
C 07 D 277:74)

(73) Majitel patentu : UNIVERZITA KOMENSKÉHO, BRATISLAVA

(72) Původce vynálezu : SIDÓOVÁ EVA ing. CSc., BRATISLAVA,
DANĚK JAROSLAV MDr. CSc., JÍLOVÉ U PRAHY,
ŠPALDONOVÁ RADMILA dr. PhMr. DrSc.,
KOŠICE

(54) Název vynálezu : 6-Ftalimidometylamino-2-metyltiobenzotiazol

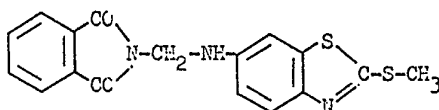
(57) Anotace :

Bol pripravený doteraz neznámy 6-ftalimido-
metylamino-2-metyltiobenzotiazol. Syntéza
uvedenej zlúčeniny sa uskutočňuje reakciou
ftalimidu s ekvivalentným množstvom formal-
dehydu a 6-amino-2-metyltiobenzotiazolu v
etanolu za varu. Zlúčenina je antihelmintic-
ky účinná proti modelovým helmintom Nippo-
strongylus brasiliensis, Hymenolepis nana
a Trichocephalus muris.

Predmetom vynálezu je 6-ftalimidometylamino-2-metyltiobenzotiazol

Doteraz boli známe 2-alkyltio-6-(bicyklo)2.2.1)hept-5-en-2,3-dikarboxymidometyl-amino)benzotiazoly, z ktorých n-propylový a sek-butylový derivát prejavil nízku antymykobakteriálnu účinnosť (Sidóová, E., Odlerová, Ž. a Blöckinger, G., Chem. Zvesti 33, 542 (1979)).

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je antihelminticky účinná proti modelovým helmintom *Nippostrongylus brasiliensis*, *Hymenolepis nana* a *Trichocephalus muris*.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny na báze ftalimidu, formaldehydu a 6-amino-2-metyltiobenzotiazolu, ktorý sa vyznačuje tým, že ekvivalentné množstvá uvedených východiskových látok sa spolu nechajú reagovať v etanole za varu.

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

Príklad 1

Príprava 6-ftalimidometylamino-2-metyltiobenzotiazolu

Ftalimid (7,35 g, 0,05 mol) sa rozpustil v etanole (200 cm³). K roztoku sa pridal 38%ný formaldehyd (40 cm³, 0,05 mol) a zmes sa uviedla do varu. Po rozpustení tuhej časti sa pridal k roztoku 6-amino-2-metyltiobenzotiazol (9,8 g, 0,05 mol) a reakčná zmes sa refluxovala 30 minút. Po ochladení zmesi sa vyzrážal postupným pridávaním malých dávok studenej vody 6-ftalimidometylamino-2-metyltiobenzotiazol s t.t. 184 až 185 °C v množstve 16,1 g (90,6 %). Látka nevyžadovala ďalšie čistenie.

M.h. = 355,44

Pre C₁₇H₁₃N₃O₂S₂

vypočítané %: C 57,45 H 3,69 N 11,82 S 18,04

zistené %: 57,16 3,62 11,59 17,92

Príklad 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 krýs. 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 lariev na jednu krysu. Prvá aplikácia sa vykonala v 3. deň po invázii (4. deň pokusu), druhá aplikácia v 6. deň po invázii. Veľkosť dávky bola 2 krát à 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 cm³. 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 krýs na 8. deň po invázii (9. deň pokusu). Účinnosť bola vyhodnotená vykonaním helmintologickej pitvy prvých dvoch tretín tenkého čreva. Účinnosť liečby bola vyjadrená v percentách, metódou nepriamej aktivity podľa Stawarda.

Zlúčenina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá 32,0% účinnosti štandardu (levamisol). (U uvedeného helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 20 %).

Príklad 3

Antihelmintická účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana* var. *fraterna* (Stiles, 1908)

Antihelmintická účinnosť bola stanovená na myšiach-samcoch kmeňa NMRT o živej hmotnosti 12 až 15 g. Počet myší v skupine tvoril vždy 6 kusov. 2 skupiny boli kontrolné invadované, neliečené, jedna skupina liečená štandardným preparátom (piperazínová soľ niklosamidu) a ďalšej skupine bola aplikovaná zlúčenina podľa vynálezu. Invázia sa vykonávala štandardným množstvom zrelých vajíčok *Hymenolepis nana* sondou per os. Zlúčenina podľa vynálezu sa aplikovala na 17. a 18. deň po invázii vajíčok, rozpustená v Dorfmanovom čínidle v dávke 150 mg kg^{-1} živej hmoty. Myšiam v kontrolných neliečených skupinách sa zhodným spôsobom podalo Dorfmanovo čínidlo. Po hladovke na 20. deň po invázii vajíčok bol pokus ukončený na 21. deň zabitím myší a helmintologickou pitvou tenkého čreva. Počítali sa celé pásomnice (*Hymenolepis nana*) s hlavičkou.

Zlúčenina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá 48,0% účinnosti piperazínovej soli niklosamidu (u uvedeného modelového helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 50 %).

Príklad 4

Antihelmintická účinnosť zlúčeniny podľa vynálezu proti modelovému helmintu *Trichocephalus muris* - metóda kultivácie vajíčok *Trichocephalus muris* u bielych myší (podľa Keelina, 1963)

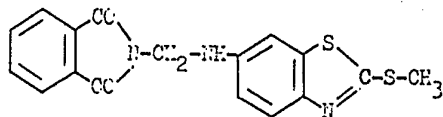
Antihelmintická účinnosť bola stanovená obdobne ako je to uvedené v príkladoch 2 a 3. Prepatentná doba trvala 40 až 56 dní. Invázna dávka pre jednu myš bola 200 vajíčok per os. Zlúčenina podľa vynálezu prejavila 65% účinnosť (u uvedeného helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 60 %).

Vajíčka sa získavali z trusu experimentálne invadovaných myší sedimentačno-flotačnou metódou podľa Brezu (1963). Po centrifugovaní na rozhraní roztoku a navrstvanej vody sa vytvoril prstenec, v ktorom boli flotáciou skoncentrované vajíčka. Tento sa opatrne odpipetoval a preniesol do 50 cm^3 kadičky a doplnil vodou. Suspenzia sa nechala sedimentovať 30 minút. Premývanie vajíčok sa opakovalo ešte 3krát. Po poslednom premytí sedimentované vajíčka sa preniesli do Petriho misky o priemere 4 cm a navrstvili vodou do 2 až 3 mm. Vajíčka sa kultivovali v termostate pri 28°C . Počas kultivácie sa vajíčka každý deň prevzdušňovali pipetkou, raz týždne sa odparená voda doplnila čerstvou do výšky 2 až 3 mm. Za 4 týždne vajíčka dosiahli invázieschopnosť (vo vajíčkach sa vyvinuli larvičky).

Významný je fakt, že doteraz neznáma zlúčenina novej štruktúry prejavila účinnosť proti modelovým helmintom *Nippostrongylus brasiliensis*, *Trichocephalus muris* a v menšej miere aj proti *Hymenolepis nana*.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 6-Ftalimidometylamino-2-metyltiobenzotiazol vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať ftalimid s formaldehydom a so 6-amino-2-metyltiobenzotiazolom v etanole za varu.