

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2014-890

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

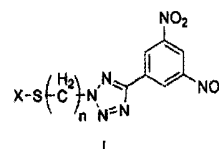
(22) Přihlášeno: **11.12.2014**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **22.06.2016**
(Věstník č. 25/2016)

(71) Přihlašovatel:
Univerzita Karlova v Praze,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Praha 1,
CZ

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

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

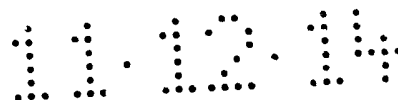


(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituovaný dinitrofenyltetrazol, jeho
použití a farmaceutický přípravek ho
obsahující**

(57) Anotace:

Substituované dinitrofenyltetrazoly obecného vzorce I,
kde X = 1-R-1H-tetrazol-5-yl nebo 5-R-1,3,4-oxadiazol-
2-yl, přičemž R je vybrán ze skupiny sestávající z: H, C₁₋₁₆
alkyl, cyklohexyl-, benzyl-, fenyl- nebo fenyl-
substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více
elektronakceptorovými skupinami, a/nebo jednou nebo
více elektrondonorovými skupinami, a n je 1, 2, 3 nebo 4.
Tyto sloučeniny lze vyrobit jednoduchými syntézami a
vyznačující se vysokou účinností proti mykobakteriím
včetně jejich multirezistentních kmenů. Vynález řeší i
farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou látku
substituovaný dinitrofenyltetrazol vzorce I, jakož i
použití tohoto substituovaného dinitrofenyltetrazolu jako
antituberkulotika.



Substituovaný dinitrofenyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující

Oblast techniky

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

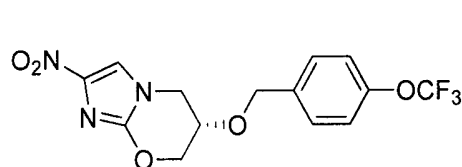
Současný stav techniky

Zvyšující se výskyt bakteriálních resistencí k současné antibakteriální léčbě je hlavní důvodem pro vývoj nových účinných struktur. Tuberkulóza (TB), v důsledku zvyšujícího se výskytu multilékově 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.

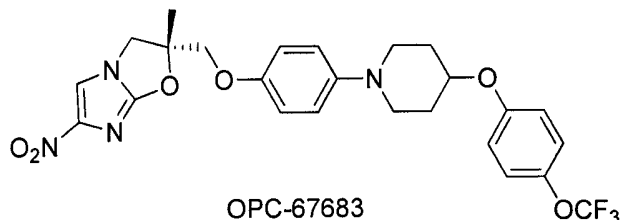
Tuberkulóza je vysoce infekční onemocnění vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*), které se snadno šíří kapénkovou infekcí od nemocných s plicní formou tuberkulózy. Celosvětově je infikována kmeny *M.tb.* přibližně 1/3 lidské populace, z které každoročně onemocní cca 8,6 milionů lidí a kolem 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 - 8 měsíců, čímž se zvýrazňují vedlejší účinky léků, špatná compliance 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 – 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 - 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),

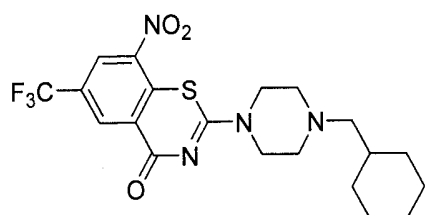


PA-824

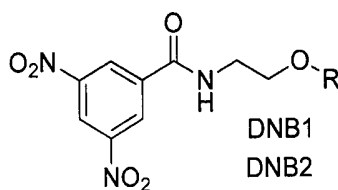


OPC-67683

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),



PBTZ169



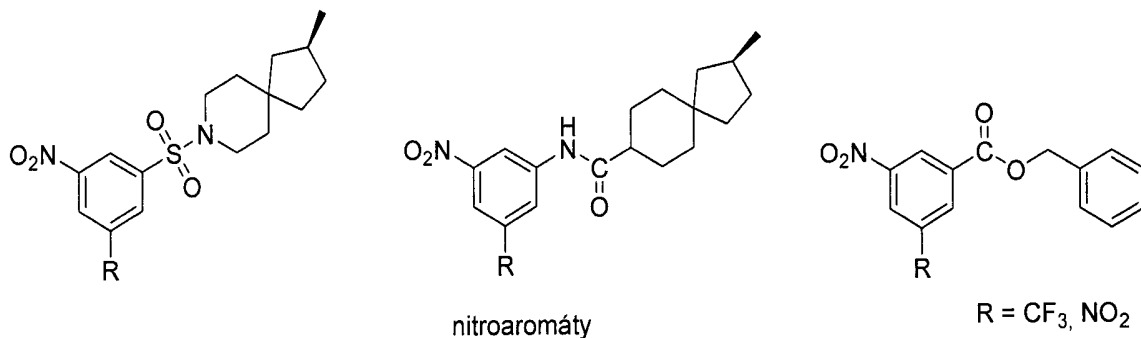
dinitrobenzamidy

DNB1 R = 4-methoxyfenyl-
DNB2 R = benzyl

a benzothiazinon PBTZ169 (Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Möllmann, 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).

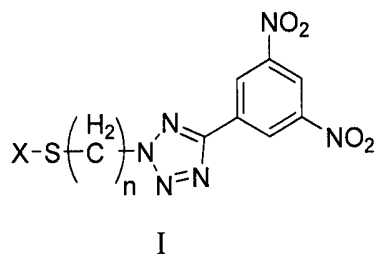
Další nitro sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou uváděné v literatuře jsou například dinitrobenzamidy (Christophe, T.; Jackson, M.; Jeon, H.K.; Fenistein, D.; Contreras-Dominguez, M.; Kim, J.; Genovesio, A.; Carralot, J.P.; Ewann, F.; Kim, E.H.; Lee, S.Y.; Kang, S.; Seo, M.S.; Park, E.J.; Škovierová, H.; Pham, H.; 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.; Möllmann, 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).

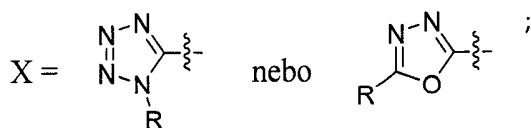


Podstata vynálezu

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



kde



tedy X = 1-R-1*H*-tetrazol-5-yl nebo 5-R-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R = H, C₁–C₁₆ alkyl, cyklohexyl-, benzyl-, fenyl-, fenyl- substituovaný jednou nebo více elektronakceptorovými a/nebo elektrondonorovými skupinami v polohách 2, 3, 4 a 5; přičemž n = 1, 2, 3, 4.

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), fenyl- nebo naftyl-, kde aryl = fenyl nebo fenyl 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: $-\text{NO}_2$, $-\text{N}^+(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_3$, $-\text{CF}_3$, CCl_3 , $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{COOAryl}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{COAryl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, nebo $-\text{I}$, kde aryl = fenyl nebo fenyl 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 dinitrofenyltetrazolu obecného vzorce I podle vynálezu pro použití jako antituberkulotikum.

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

Sloučeniny obecného vzorce I jsou přístupné běžnými postupy organické syntézy. Při syntéze výchozích 1-substituovaných tetrazol-5-thiolů a 5-substituovaných 1,3,4-oxadiazol-2-thiolů (X-SH) pro syntézu sloučenin obecného vzorce I byly použity syntetické metody podle následujících prací: a) Baron, M.; Wilson, C. V.: *J. Org. Chem.* 1958, 23 (7), 1021-1023; b) Zarghi, A.; Faizi, M.; Shafaghi, B.; Ahadian, A.; Khojastehpoor, H. R.; Zanganeh, V.; Tabatabai, S. A.; Shafiee, A.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (12), 3126-3129; c) Altland, H. W.: *J. Org. Chem.* 1976, 41 (21), 3395-3399. (Schéma 1)

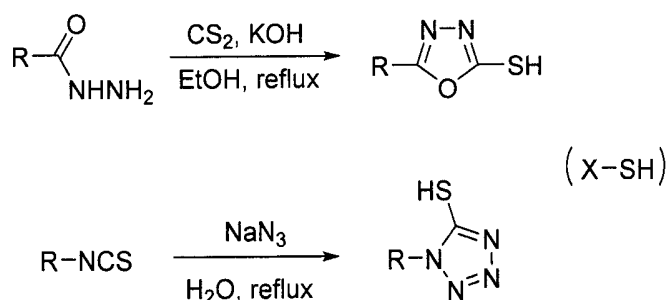


Schéma 1.

Při syntéze výchozího 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolu pro syntézu sloučenin obecného vzorce I byly použity syntetické metody podle následující práce: Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* **2009**, (13), 2175-2178. (Schéma 2)

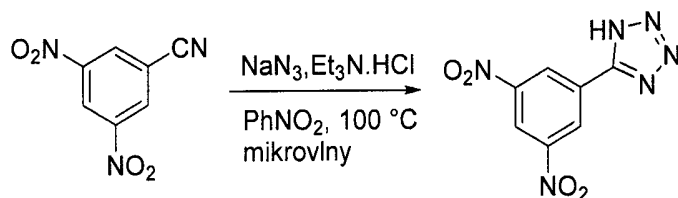


Schéma 2.

Finální produkty obecného vzorce I pak byly získány dvěma následnými Williamsonovými syntézami. Nejprve byl 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol alkylován vhodným α,ω -dihalogenalkanem za vzniku 2-(halogenalkyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolu. Ten poté reakcí s odpovídajícím heterocyklickým thiolem X-SH připraveným dle schématu 1 poskytl finální produkty obecného vzorce I (Schéma 3). Druhá možnost přípravy spočívá v obráceném pořadí prováděných reakcí. V prvním kroku byl heterocyklický thiol X-SH připravený dle schématu 1 alkylován vhodným α,ω -dihalogenalkanem za vzniku meziproduktu, který následnou reakcí s 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolem poskytl finální produkty obecného vzorce I (Schéma 4). Příprava látek obecného vzorce I není synteticky náročná a suroviny, ze kterých se při syntéze vychází, jsou snadno přístupné a levné.

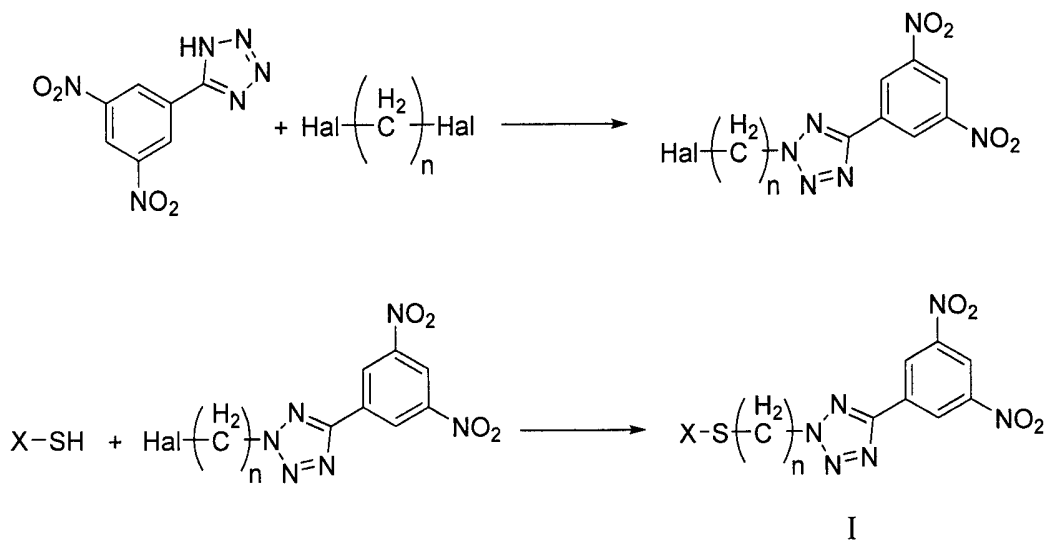


Schéma 3.

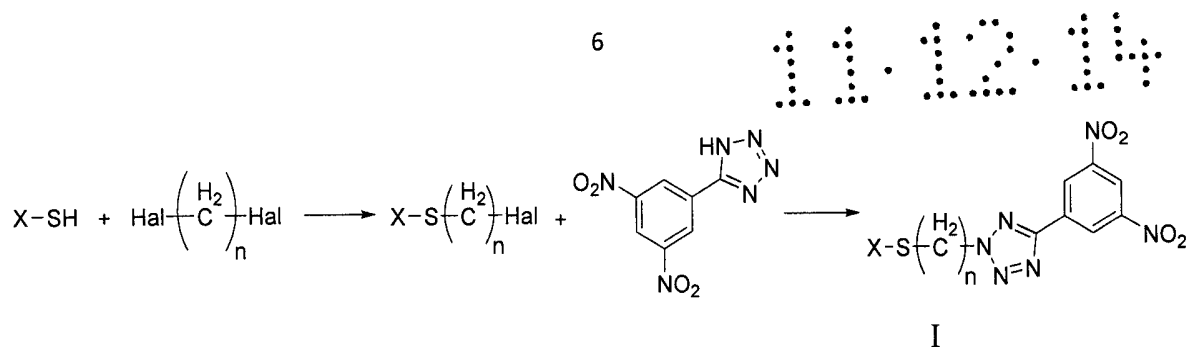


Schéma 4.

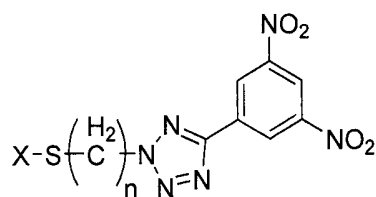
Připravené sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly testovány na Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava) za podmínek *in vitro* v Šulově tekuté půdě a stanoveny jejich minimální inhibiční 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 kmeni *M. kansasii* 6509/96. Jejich aktivita byla vztažena na účinnost isoniazidu (INH), běžně používanému léčivu. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Nejúčinnější sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly dále testovány na multirezistentní kmeny mykobakterií (MDR kmeny) s označením 7357/1998, 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. 4. Aktivita sloučenin odpovídající obecnému vzorci I byla vztažena na účinnost isoniazidu (INH), běžně používanému léčivu. Výsledky jsou shrnuty v tabulce č. 5.

Podstatou vynálezu je tedy kombinace určitého pětičlenného heterocyklu obsahujícího dusík a 5-(dinitrofenyl)tetrazolového uskupení, které jsou mezi sebou propojeny přes krátký alkylsulfanylový spojovací řetězec.

Příklady provedení:

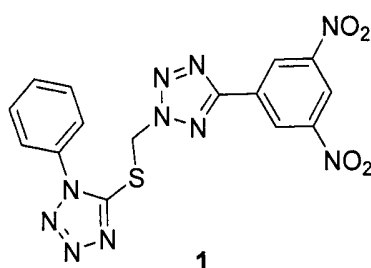
V dalším textu budou uvedeny substituované dinitrofenyltetrazoly obecného vzorce I



I

kde symboly X, n mají výše uvedený význam.

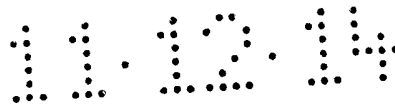
Příklad 1: 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazol (**1**)

**1**

Sloučenina 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazol **1** se připravuje dle schématu 4 reakcí 5-((chlormethyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazolu (0,086 g, 0,38 mmol) s 5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolátem draselným (0,1 g, 0,42 mmol) v DMF (10 ml) při 90 °C po dobu 60 hodin. Reakční směs byla rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazol **1** byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 4:1).

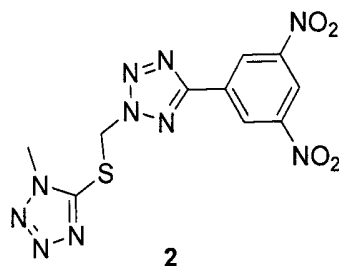
Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolát draselný byl připraven reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolu (0,5 g, 2,1 mmol) a *tert*-butanolátu draselného (0,238 g, 2,1 mmol) v prostředí etanolu (20 ml). Produkt byl získán odpařením reakce do sucha.

Výchozí 5-((chlormethyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazol se připravuje dle schématu 4 reakcí 1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-thiolátu draselného 1 g (4,6 mmol) a benzyltriethylamonium-bromidu (0,04 g, 0,015 mmol) v 50 ml (770 mmol) bromchlormethanu. Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Poté byla reakce zfiltrována, filtrát odpařen, rozpuštěn ve 100 ml diethyletheru a extrahován vodou (2 x 100 ml). Etherová frakce byla vysušena a odpařena. Vzniklý 5-((chlormethyl)thio)-1-fenyl-1*H*-tetrazol byl rekrystalován z etanolu.



Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* **2009**, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol je komerčně dostupná látka.

Příklad 2: 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-methyl-1*H*-tetrazol (**2**)



Sloučenina 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-methyl-1*H*-tetrazol **2** se připravuje dle schématu 3 reakcí 2-(chlormethyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolu (0,1 g, 0,35 mmol) a 1-methyl-1*H*-tetrazol-5-thiolu (0,061 g, 0,53 mmol) v DMF (10 ml) za přítomnosti *tert*-butanolátu draselného (0,059 g, 0,53 mmol) při teplotě 90 °C po dobu 25 hodin. Po té byla reakční směs rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-methyl-1*H*-tetrazol **2** byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 1:1).

Výchozí 2-(chlormethyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol se připravuje reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazolu (0,5 g, 0,21 mmol) a bromchlormethanu (15 ml) za přítomnosti *tert*-butanolátu draselného (0,238 g, 0,21 mmol) a tetrabutylamonium-bromidu (0,027 g, 0,021 mmol) při 40 °C po dobu 7 hodin. Poté byla reakční směs odpařena, odparek rozředěn ethyl-acetátem (20 ml) a extrahován 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 2-(chlormethyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2*H*-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 5:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* **2009**, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-methyl-1*H*-tetrazol-5-thiol je komerčně dostupná látka.



S využitím uvedených postupů syntézy lze syntetizovat četné další sloučeniny obecného vzorce I (sloučeniny **3 – 11, 22**)

Sloučenina **3** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **4** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **5** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-cyklohexyl-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-cyklohexyl-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **6** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-benzyl-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-benzyl-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **7** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **8** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(3-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(3-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **9** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(2-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(2-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina **10** byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(4-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol

byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(4-methoxyfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina 11 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-(4-chlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-(4-chlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

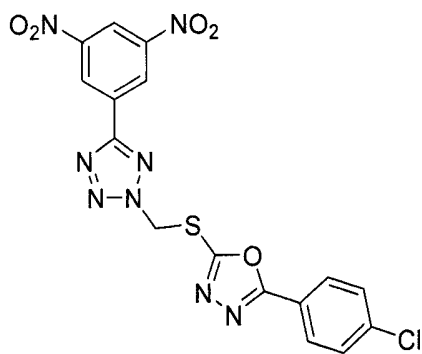
Sloučenina 22 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 1-hexadecyl-1H-tetrazol-5-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 1-hexadecyl-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Tabulka 1. Příklady látek obecného vzorce I (sloučeniny 3 – 11, 22)

	Název	Vzorec
3	1-(4-bromfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1H-tetrazol	
4	1-(3,4-dichlorfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1H-tetrazol	
5	1-cyklohexyl-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1H-tetrazol	
6	1-benzyl-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1H-tetrazol	

7	5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol	
8	5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-(3-methoxyfenyl)-1H-tetrazol	
9	5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-(2-methoxyfenyl)-1H-tetrazol	
10	5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-tetrazol	
11	1-(4-chlorfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1H-tetrazol	
22	5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1-hexadecyl-1H-tetrazol	

Příklad 3: 2-(4-chlorfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazol (12)

**12**

Příprava 2-(4-chlorfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazolu 12 probíhá dle schématu 3 reakcí 2-(chlormethyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazolu (0,1 g, 0,35 mmol) a 5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiolu (0,120 g, 0,53 mmol) v DMF (10 ml) za přítomnosti terc-butanolátu draselného (0,059 g, 53 mmol) při teplotě 90 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla rozředěna ethyl-acetátem (20 ml), extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 2-(4-chlorfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazol 12 byl přečištěn krystalizací ze směsi ethyl-acetát/hexan.

Výchozí 2-(chlormethyl)-5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol se připravuje dle příkladu 2.

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: *Synthesis* 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol byl připraven známými metodami a) Baron, M.; Wilson, C. V.: *J. Org. Chem.* 1958, 23 (7), 1021-1023; b) Zarghi, A.; Faizi, M.; Shafaghi, B.; Ahadian, A.; Khojastehpoor, H. R.; Zanganeh, V.; Tabatabai, S. A.; Shafiee, A.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (12), 3126-3129; c) Hasan, A.; Thomas, N. F.; Gapil, S.: *Molecules* 2011, 16 (2), 1297-1309.) dle schématu 1.

S využitím uvedených postupů syntézy lze syntetizovat četné další sloučeniny obecného vzorce I (sloučeniny 13, 14, 21).

Sloučenina 13 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 5-(3,5-dimethylfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 5-(3,5-dimethylfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

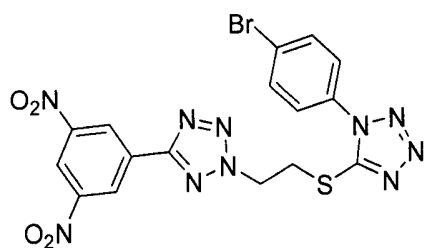
Sloučenina 14 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Sloučenina 21 byla připravena s využitím uvedených postupů z 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu a 5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiolu. Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou dle schématu 2. Výchozí 5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol byl připraven známou metodou dle schématu 1.

Tabulka 2. Příklady látek obecného vzorce I (sloučeniny 13, 14, 21)

	název	vzorec
13	2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazol	
14	2-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazol	
21	2-(((5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl)thio)-5-undecyl-1,3,4-oxadiazol	

Příklad 4: 1-(4-bromfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazol
(15)



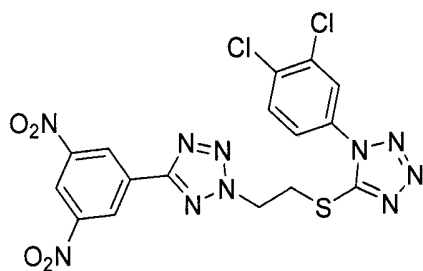
15

Příprava 1-(4-bromfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazolu 15 se provádí dle schématu 4 reakcí 1-(4-bromfenyl)-5-((2-chlorethyl)thio)-1H-tetrazolu (0,15 g, 0,47 mmol), 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolátu draselného (0,154 g, 0,56 mmol) a tetrabutylamonium-bromidu (0,015 g, 0,056 mmol) v DMF (10 ml) při teplotě 90°C po dobu 4 hodin. Poté byla reakční směs rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále vytřepána 10% Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(4-bromfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazol 15 byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 4:1).

Výchozí 1-(4-bromfenyl)-5-((2-chlorethyl)thio)-1H-tetrazol byl připraven reakcí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolátu sodného (0,245 g, 0,88 mmol) v 1,2-dichlorethanu (10 ml) za přítomnosti tetrabutylamonium-bromidu (0,028 g, 0,088 mmol) při laboratorní teplotě po dobu 17 hodin. Reakční směs byla poté odpařena, odparek rozředěn ethyl-acetátem (20 ml) a extrahován 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(4-bromfenyl)-5-((2-chlorethyl)thio)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 8:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Příklad 5: 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazol (16)

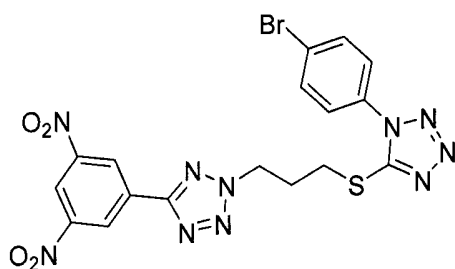
**16**

Příprava 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazolu **16** se provádí dle schématu 4 reakcí 5-((2-chlorethyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazolu (0,192 g, 0,62 mmol) a 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolátu draselného (0,204 g, 0,74 mmol) v DMF (10 ml) při teplotě 80 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs byla poté rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((2-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)thio)-1H-tetrazol **16** byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan : ethyl-acetát 4:1).

Výchozí 5-((2-chlorethyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol byl připraven reakcí 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu (0,2 g, 0,81 mmol), terc-butanolátu draselného (0,091 g, 0,81 mmol) a 1,2-dichlorethanu (10 ml) při teplotě 90 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla odpařena a dále rozředěna ethyl-acetátem (20 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vytřepána 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Na závěr byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-((2-chlorethyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Příklad 6: 1-(4-bromfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazol (**17**)



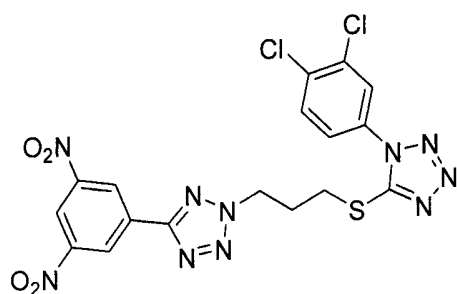
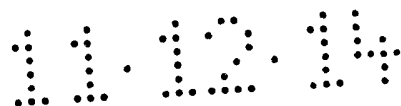
17

Příprava 1-(4-bromfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazolu 17 vychází ze schématu 4 a připravuje se reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolátu draselného (0,194 g, 0,71 mmol) a 1-(4-bromfenyl)-5-((3-brompropyl)thio)-1H-tetrazolu (0,223 g, 0,59 mmol) v DMF (10 ml) při teplotě 80 °C po dobu 3,5 hodiny. Poté byla reakční směs rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(4-bromfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazol 17 byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 4:1).

Příprava výchozího 1-(4-bromfenyl)-5-((3-brompropyl)thio)-1H-tetrazolu byla provedena reakcí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu (0,2 g, 0,78 mmol), terc-butanolátu draselného (0,087 g, 0,78 mmol) a 1,3-dibrompropanu (10 ml) za laboratorní teploty po dobu 18 hodin. Poté bylo nejprve odpařeno rozpouštědlo, reakční směs byla rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále vytřepána 10% Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(4-bromfenyl)-5-((3-brompropyl)thio)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 6:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Příklad 7: 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazol



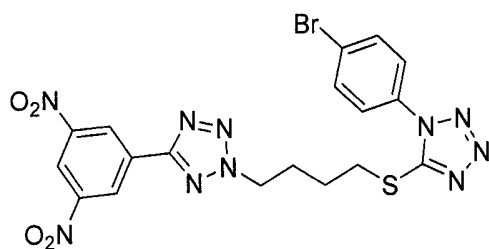
18

Sloučenina 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazol 18 se připravuje dle schématu 4 reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolátu draselného (0,133 g, 0,48 mmol) a 5-((3-brompropyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazolu (0,155 g, 0,41 mmol) v DMF (10 ml) při 90 °C po dobu 8 hodin. Poté byla reakční směs rozředěna ethyl-acetátem (20ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((3-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)propyl)thio)-1H-tetrazol 18 byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 6:1).

Příprava výchozího 5-((3-brompropyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazolu vychází z reakce 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu (0,2 g, 0,81 mmol), terc-butanolátu draselného (0,091 g, 0,81 mmol) a 1,3-dibrompropanu (10 ml). Po skončení reakce bylo nejprve odpařeno rozpouštědlo, reakční směs byla rozředěna ethyl-acetátem (20ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-((3-brompropyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 9:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Příklad 8: 1-(4-bromfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazol (19)



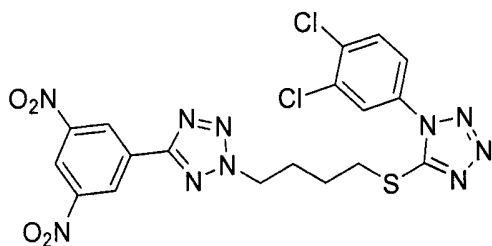
19

Sloučenina 1-(4-bromfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazolu 19 se připravuje dle schématu 4 reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolátu draselného (0,084 g, 0,31 mmol) a 5-((4-brombutyl)thio)-1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazolu (0,1 g, 0,25 mmol) v DMF (10 ml) při teplotě 90 °C po dobu 4 hodin. Poté byla reakční směs rozředěna ethyl-acetátem (20 ml) a dále extrahována 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(4-bromfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazol 19 byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 4:1).

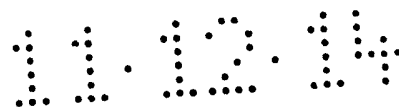
Příprava výchozího 5-((4-brombutyl)thio)-1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazolu vycházela z reakce 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu (0,2 g, 0,78 mmol), terc-butanolátu draselného (0,087 g, 0,78 mmol), tetrabutylamonium-bromidu (0,025g, 0,078mmol) a 1,4-dibrombutanu (5ml) za laboratorní teploty po dobu 19 hodin. Poté byla reakční směs odpařena, odparek rozředěn ethyl-acetátem (20ml) a dále extrahován 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-((4-brombutyl)thio)-1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 6:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Příklad 9: 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazol (20)



20



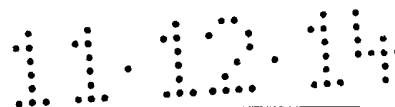
Příprava 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazolu 20 byla provedena dle schématu 4 reakcí 5-((4-brombutyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazolu (0,138 g, 0,48 mmol), 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu (0,136 g, 0,58 mmol) a triethylaminu (0,08 ml, 0,58 mmol) v acetonitrilu (10 ml) při 90 °C po dobu 5 hodin. Poté byla reakční směs odpařena, odparek byl rozředěn ethyl-acetátem (20ml) a extrahován 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15 ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 1-(3,4-dichlorfenyl)-5-((4-(5-(3,5-dinitrofenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butyl)thio)-1H-tetrazol 20 byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze chloroform:hexan:ether 4:3:1).

Příprava výchozího 5-((4-brombutyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazolu vycházela z reakce 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiolu (0,2 g, 0,81 mmol), 1,4-dibrombutanu (0,48 ml, 0,41 mmol) a triethylaminu (0,12 ml, 0,89 mmol) v acetonitrilu (10 ml) při teplotě 90 °C po dobu 2 hodin. Poté byla nejprve reakční směs odpařena, odparek byl rozředěn ethyl-acetátem (20 ml) a dále extrahován 10% roztokem Na₂CO₃ (2 x 15ml) a 20% roztokem NaCl (1 x 15 ml). Ethyl-acetátová frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Vzniklý 5-((4-brombutyl)thio)-1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol byl chromatograficky přečištěn (mobilní fáze hexan:ethyl-acetát 10:1).

Výchozí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazol byl připraven známou metodou (Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii, G. I.; Hrabalek, A.: Synthesis 2009, (13), 2175-2178) dle schématu 2. Výchozí 1-(3,4-dichlorfenyl)-1H-tetrazol-5-thiol byl připraven známou metodou (Altland, H. W.: J. Org. Chem. 1976, 41 (21), 3395-3399) dle schématu 1.

Tabulka 3. Minimální inhibiční koncentrace (μmol.l⁻¹) in vitro látek obecného vzorce I - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově 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*

	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. kansasii</i>
	My 331/88	My 330/88	My 235/80	6509/96
1	0,125 / 0,25	n	1 / 2 / 4	0,5 / 1 / 2
2	2 / 2	32 / 32	16 / 32 / 32	16 / 32 / 32
3	0,03 / 0,03	n	0,125 / 0,25 / 0,5	0,06 / 0,125 / 0,25
4	0,03 / 0,03	4 / 8	0,06 / 0,125 / 0,125	0,03 / 0,06 / 0,06



5	0,03 / 0,03	8 / 16	0,06 / 0,06 / 0,06	0,03 / 0,03 / 0,03
6	0,125 / 0,125	16 / 32	2 / 4 / 4	2 / 4 / 4
7	0,125 / 0,25	8 / 16	4 / 8 / 16	2 / 4 / 8
8	0,03 / 0,03	8 / 16	1 / 1 / 2	0,5 / 1 / 1
9	0,25 / 0,25	32 / 32	32 / 32 / 32	32 / 32 / 32
10	0,25 / 0,5	n	0,5 / 1 / 2	0,25 / 0,5 / 1
11	0,03 / 0,03	2 / 4	0,5 / 1 / 2	0,25 / 0,5 / 0,5
12	0,25 / 0,5	500 / 500	1 / 2 / 2	0,5 / 1 / 1
13	0,5 / 1	8 / 16	1 / 2 / 4	2 / 4 / 8
14	0,5 / 0,5	4 / 4	1 / 2 / 4	2 / 4 / 4
15	0,5 / 0,5	2 / 2	0,5 / 1 / 1	1 / 1 / 1
16	0,25 / 0,25	2 / 4	0,25 / 0,5 / 1	0,5 / 1 / 1
17	0,5 / 0,5	1 / 2	0,5 / 1 / 2	0,5 / 1 / 1
18	0,25 / 0,25	4 / 8	0,25 / 0,5 / 0,5	0,25 / 0,5 / 0,5
19	0,5 / 0,5	1 / 1	0,5 / 1 / 1	1 / 1 / 2
20	0,25 / 0,25	2 / 4	n	0,5 / 1 / 1
21	0,5 / 0,5	2 / 4	0,5 / 1 / 2	0,5 / 1 / 1
22	4 / 8	125 / 250	n	8 / 16 / 32
INH	0,5/1	>250	>250	4/4/4

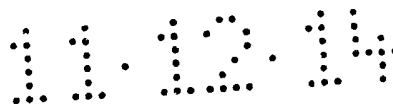
n – nestanoveno

Tabulka 4. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) in vitro běžně používaných antibiotik a antituberkulotik - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P–destičkách - pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

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

R – kmen rezistentní k danému antituberkulotiku

C – kmen citlivý k danému antituberkulotiku

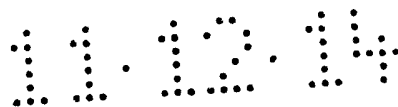


Tabulka 5. Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) in vitro látek obecného vzorce I - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P–destičkách, po 14 a 21 dnech inkubace pro multiresistentní kmeny *M. tuberculosis*.

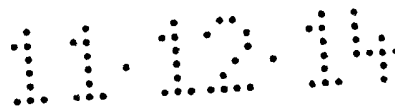
	M.tuberculosis (MDR kmeny)					
	Praha 1	Praha 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998
3	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03
4	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03
8	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,06	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03
11	0,03 / 0,06	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,03	0,03 / 0,06	0,03 / 0,03

Tabulka 6. Teploty tání a NMR spektra látek obecného vzorce I

	Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	^1H NMR	^{13}C NMR
1	179-180	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,96 (m, 3H), 7,63 – 7,55 (m, 5H), 6,63 (s, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,73, 151,46, 149,01, 132,88, 130,96, 130,03, 129,14, 126,32, 125,03, 120,39, 54,48
2	138-139	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,96 (s, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,80, 150,70, 149,02, 129,19, 126,34, 120,37, 54,50, 34,37
3	206-207	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,98 – 8,95 (m, 3H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,58 (s, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,73, 151,35, 149,05, 132,93, 132,10, 129,10, 127,03, 126,26, 124,16, 120,38, 54,71
4	158-159	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,01 – 8,92 (m, 3H), 8,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,73, 149,06, 133,89, 132,40, 132,25, 131,87, 129,06, 127,14, 126,24, 125,49, 120,45, 109,74, 54,84



5	116	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 8,95 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,57 (m, 5H), 1,44 – 1,11 (m, 3H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,78, 149,62, 149,04, 129,11, 126,29, 120,43, 57,89, 54,65, 32,05, 24,57, 24,54
6	162-164	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 5H), 6,61 (s, 2H), 5,60 (s, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,92, 151,19, 149,23, 134,08, 129,40, 129,21, 128,86, 128,33, 126,51, 120,64, 54,67, 51,12
7	180-181	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,06 – 8,88 (m, 3H), 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,62 (s, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,74, 151,73, 149,04, 148,25, 137,61, 129,07, 126,25, 125,35, 120,39, 54,79
8	177-178	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 3H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,19 – 7,17 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 6,62 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,73, 159,96, 151,46, 148,99, 133,78, 130,91, 129,13, 126,29, 120,38, 116,95, 116,56, 110,86, 55,83, 54,50
9	190-192	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,7, 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,72, 153,25, 153,04, 149,03, 133,29, 129,15, 127,84, 126,32, 121,27, 120,94, 120,38, 113,29, 56,36, 54,27
10	173-175	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 3H), 7,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,59 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,74, 160,79, 151,44, 149,02, 129,16, 126,69, 126,31, 125,50, 120,36, 115,02, 55,80, 54,52
11	194-195	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 3H), 7,64 (s, 4H), 6,59 (s, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161,73, 151,44, 149,04, 135,57, 131,69, 130,00, 129,09, 126,90, 126,27, 120,39, 54,68



12	170-171	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,94 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,76 (s, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 169,64, 162,03, 161,72, 149,22, 136,78, 130,04, 129,76, 129,44, 128,24, 126,63, 120,60, 55,29
13	135-136	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 8,93 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,30 (s, 6H)	^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 166,55, 161,86, 160,34, 148,96, 139,03, 133,95, 129,15, 126,30, 124,29, 122,72, 120,38, 53,87, 20,84
14	138-139	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,10 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,44 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)	^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167,30, 162,35, 159,13, 148,96, 143,03, 130,28, 129,84, 126,77, 126,73, 120,09, 120,05, 53,03, 21,63
15	olejovitá látka	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,13 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162,00, 152,50, 149,04, 133,22, 132,06, 130,64, 126,64, 125,13, 124,66, 119,97, 52,07, 31,73
16	olejovitá látka	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 9,13 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 5,32 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162,08, 152,61, 149,08, 135,17, 134,36, 132,13, 131,70, 130,64, 126,65, 125,56, 122,70, 120,00, 52,02, 31,84
17	143-145	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,95 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,33, 154,22, 148,99, 133,10, 132,42, 129,74, 126,77, 126,21, 123,92, 120,12, 52,07, 29,84, 28,36



18	96-98	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,14 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161,90, 153,45, 149,08, 134,93, 134,29, 132,39, 131,62, 130,80, 126,62, 125,49, 122,63, 119,91, 51,98, 29,95, 28,71
19	117-118	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,13 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,11 - 1,87 (m, 2H)	^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,72, 153,78, 149,03, 133,09, 132,44, 130,94, 126,62, 125,15, 124,32, 119,80, 52,97, 32,26, 28,03, 26,14
20	118-120	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 9,12 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 4,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H)	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161,76, 153,93, 149,07, 134,81, 134,22, 132,53, 131,58, 130,97, 126,63, 125,54, 122,71, 119,82, 52,97, 32,40, 28,05, 26,16
21	79-80	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 9,14 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 2,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,17 (m, 16H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169,80, 162,37, 159,41, 149,05, 130,36, 126,75, 120,14, 52,91, 31,84, 29,52, 29,50, 29,32, 29,26, 29,01, 28,90, 26,27, 25,45, 22,62, 14,06



22	94-95	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,30 – 1,05 (m, 26H), 0,84 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H)	^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,74, 150,43, 149,02, 129,18, 126,25, 120,38, 54,67, 47,59, 31,46, 29,19, 29,18, 29,16, 29,10, 29,03, 28,86, 28,56, 28,41, 25,70, 22,26, 14,11
----	-------	---	---

Tabulka 7. Elementární analýza látek obecného vzorce I

	vypočteno	změřeno
1	C, 42,26; H, 2,36; N, 32,85; S, 7,52	C, 42,43; H, 2,4; N, 32,76; S, 7,90
2	C, 32,97; H, 2,21; N, 38,45; S, 8,80	C, 33,13; H, 2,48; N, 38,12; S, 8,52
3	C, 35,66; H, 1,80; N, 27,72; S, 6,35	C, 35,87; H, 1,9; N, 27,89; S, 6,6
4	C, 36,38; H, 1,63; N, 28,28; S, 6,47	C, 36,57; H, 1,72; N, 28,1; S, 6,21
5	C, 41,66; H, 3,73; N, 32,39; S, 7,41	C, 41,61; H, 3,59; N, 32,14; S, 7,61
6	C, 43,64; H, 2,75; N, 31,81; S, 7,28	C, 43,58; H, 3,07; N, 31,72; S, 7,56
7	C, 38,22; H, 1,92; N, 32,69; S, 6,80	C, 38,48; H, 1,64; N, 32,81; S, 6,64
8	C, 42,11; H, 2,65; N, 30,69; S, 7,02	C, 42,46; H, 3,01; N, 30,85; S, 7,24
9	C, 42,11; H, 2,65; N, 30,69; S, 7,02	C, 42,01; H, 3,05; N, 30,71; S, 7,42
10	C, 42,11; H, 2,65; N, 30,69; S, 7,02	C, 42,06; H, 2,36; N, 30,31; S, 7,21
11	C, 39,10; H, 1,97; N, 30,40; S, 6,96	C, 38,7; H, 2,27; N, 30,67; S, 6,59
12	C, 41,70; H, 1,97; N, 24,32; S, 6,96	C, 41,62; H, 1,68; N, 24,58; S, 6,71
13	C, 47,58; H, 3,11; N, 24,66; S, 7,06	C, 47,32; H, 2,96; N, 24,39; S, 6,85
14	C, 46,36; H, 2,75; N, 25,44; S, 7,28	C, 46,12; H, 2,53; N, 25,23; S, 7,36
15	C, 37,01; H, 2,14; N, 26,97; S, 6,17	C, 36,84; H, 2,02; N, 26,75; S, 6,10
16	C, 37,73; H, 1,98; N, 27,50; S, 6,30	C, 37,91; H, 2,03; N, 27,76; S, 6,30
17	C, 39,50; H, 2,76; N, 25,59; S, 5,86	C, 39,70; H, 2,94; N, 25,39; S, 5,6
18	C, 40,24; H, 2,63; N, 26,07; S, 5,97	C, 40,39; H, 2,66; N, 26,27; S, 5,69
19	C, 39,50; H, 2,76; N, 25,59; S, 5,86	C, 39,76; H, 3,07; N, 25,48; S, 5,47
20	C, 40,24; H, 2,63; N, 26,07; S, 5,97	C, 40,48; H, 2,44; N, 26,19; S, 5,54
21	C, 49,99; H, 5,59; N, 22,21; S, 6,35	C, 50,22; H, 5,25; N, 22,17; S, 6,14
22	C, 52,25; H, 6,66; N, 24,37; S, 5,58	C, 52,01; H, 6,34; N, 24,16; S, 5,44



Příklady farmaceutických přípravků - tablet

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):

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

Příklad 2 (obsah účinné látky 200 mg):

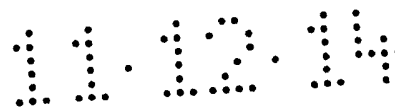
Léčivá látka obecného vzorce I 13	200,0 mg
Celulosa mikrokrytalická	95,0 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	7,0 mg
Stearan hořečnatý	1,0 mg
Oxid křemičitý koloidní	1,0 mg

Příklad 3 (obsah účinné látky 300 mg):

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

Příklad 4 (obsah účinné látky 400 mg):

Léčivá látka obecného vzorce I 12	400,0 mg
Celulosa mikrokrytalická	130,0 mg



Karboxymethylškrob sodná sůl	14,5 mg
Stearan hořečnatý	2,0 mg
Oxid křemičitý koloidní	2,0 mg

Příklad 5 (obsah účinné látky 500 mg):

Léčivá látka obecného vzorce I 3	500,0 mg
Celulosa mikrokrytalická	140,0 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	17,5 mg
Stearan hořečnatý	2,5 mg
Oxid křemičitý koloidní	2,5 mg

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

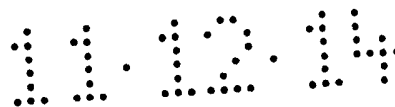
Příklady na vlhkou granulaci:

Příklad 6 (obsah účinné látky 100 mg):

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

Příklad 7 (obsah účinné látky 200 mg):

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



Příklad 8 (obsah účinné látky 300 mg):

Léčivá látka obecného vzorce I 20	300,0 mg
Škrob bramborový	73,6 mg
Laktosa	41,4 mg
Povidon	9,0 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	12,0 mg
Stearan hořečnatý	0,6 mg
Mastek	5,4 mg

Příklad 9 (obsah účinné látky 400 mg):

Léčivá látka obecného vzorce I 1	400,0 mg
Škrob bramborový	82,3 mg
Laktosa	46,8 mg
Povidon	12,0 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	16,0 mg
Stearan hořečnatý	0,8 mg
Mastek	7,2 mg

Příklad 10 (obsah účinné látky 500 mg):

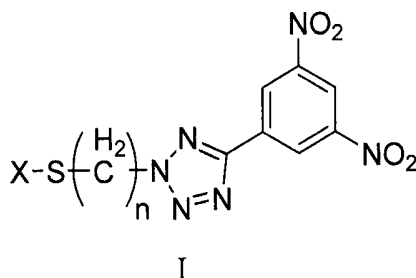
Léčivá látka obecného vzorce I 3	500,0 mg
Škrob bramborový	96,0 mg
Laktosa	54,0 mg
Povidon	15,0 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	20,0 mg
Stearan hořečnatý	1,0 mg
Mastek	9,0 mg

Léčivá látka se postupně smíchá s laktosou, bramborovým škrobem, směs se zgranuluje povidonem, vysušený granulát se smíchá se sodnou solí karboxymethylškrobu, stearanem hořečnatým a s mastkem a vzniklá směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

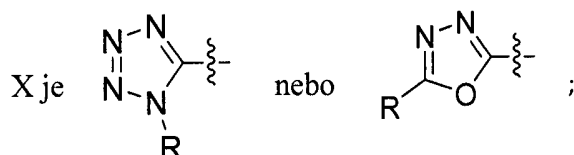
11.12.14

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaný dinitrofenyltetrazol obecného vzorce I

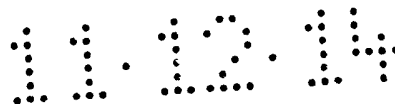


kde



příčemž R je vybrán ze skupiny sestávající z: H, C₁–C₁₆ alkyl, cyklohexyl-, benzyl-, fenyl- nebo fenyl- substituovaný v polohách 2, 3, 4 a 5 jednou nebo více elektronakceptorovými skupinami, zahrnujícími -NO₂, -N⁺(C₁–C₄ alkyl)₃, -CF₃, CCl₃, -CN, -COOH, -COO(C₁–C₄ alkyl), -COOAryl, -CHO, -CO(C₁–C₄ 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, -(C₁–C₄ alkyl), fenyl- nebo naftyl-; a n je 1, 2, 3 nebo 4.

2. Substituovaný dinitrofenyltetrazol obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako antituberkulotikum.
3. Použití substituovaného dinitrofenyltetrazolu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k léčení tuberkulózy.
4. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jakou účinnou složku substituovaný dinitrofenyltetrazol vzorce I podle nároku 1.



5. Farmaceutický přípravek podle nároku 4, vyznačující se tím, že obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.