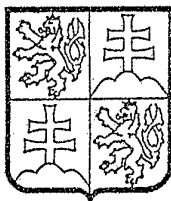


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 388

(21) Číslo přihlášky : 4877-90.D

(22) Přihlášeno : 08 10 90

(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 13 05 92

(47) Uděleno : 20 03 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 277/74

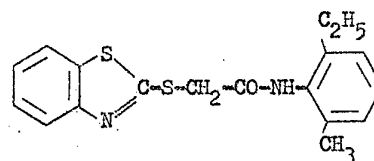
(73) Majitel patentu : UNIVERZITA KOMENSKÉHO, BRATISLAVA

(72) Původce vynálezu : SIDŮOVÁ EVA ing. CSc., BRATISLAVA,
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ U PRAHY,
KONEČNÝ VÁCLAV RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Název vynálezu : 2-/2-Etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazol

(57) Anotace :

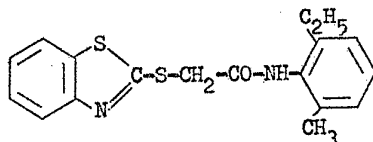
Bol pripravený doteraz neznámy
2-/2-etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/
benzotiazol. Syntéza uvedenej zlučeniny
sa uskutočňuje reakciou 2-merkaptobenzo-
tiazolu s N-chloracetyl-2-etyl-6-metyl-
anilínom v prítomnosti hydroxidu drasel-
ného v zmesi vody, dimetylsulfoxidu
a etanolu zahriatím do varu. Zlučenina je
antihelmintický účinná proti modelovému
helmintu Nippostrongylus brasiliensis.



Predmetom vynálezu je 2-/2-etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazol.

Doteraz bol známy 2-/2,6-dimetylanilínokarboxymetyltio/benzotiazol, iným názvom 2-/2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazol, ktorý prejavil antihelmintickú účinnosť proti *Nippostrongylus brasiliensis* /Sidoová, E., Daněk, J. a Konečný, V., čs. patent 276 322/.

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je antihelminticky účinná proti modelovému helmitu *Nippostrongylus brasiliensis*.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny reakciou 2-merkaptobenzotiazolu s N-chlóracetyl-2-etyl-6-metylanilínom za prítomnosti hydroxidu draselného, v zmesi dimetylsulfoxidu, etanolu a vody.

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

Príklad 1

Príprava 2-/2-etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazolu

K roztoku hydroxidu draselného /2,0 g, 0,03 mól/ vo vode /10 cm³/ sa pridal 2-merkaptobenzotiazol /5,0 g, 0,03 mól/, potom dimetylsulfoxid /25 cm³/ a etanol /250 cm³/. Reakčná zmes sa zahriala do vyčistenia, pridal sa k nej N-chlóracetyl-2-etyl-6-metylanilín, potom sa zahriala do varu a odfarbila aktívnym uhlím. K filtrátu sa pridala 60 °C teplá voda /100 cm³/ a po ochladení na 5 °C sa z nej izoloval kryštalický produkt, ktorý sa premyl dvoma dávkami /po 100 cm³/ zmesi etanol - voda v pomere 1 : 1. Získal sa čistý 2-/2-etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazol s t.t. 157,5 až 158,0 °C v množstve 9,4 g /91,5 %/, ktorý nevyžadoval ďalšie čistenie.

M.h. = 342,48

Pre C₁₈H₁₈N₂OS₂

vypočítané % : C 63,13 H 5,30 N 8,18 S 18,72

zistené % : 63,25 5,25 8,07 18,45

Príklad 2

Antihelmintická účinnosť zlučieniny 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 kryš. 2 skupiny boli kontrolné invadované, neliečené, jedna skupina liečená štandardným preparátom levamisol a ďalšej skupine bola aplikovaná zlúčenina podľa vymáľezu. 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 a 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 vhodným 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 kryš na 8. deň po invázii /9. deň pokusu/. Účinnosť bola vyhodnotená vykonaním helmintologickej pitvy prvých dvoch tretín tenkého čreva. Účinnosť bola vyjadrená v percentách metódou nepriamej aktivity podľa Stewarda.

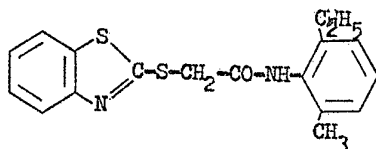
Zlúčanina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá 48,4 % účinnosti štandardu /levamisol/.

Významný je fakt, že doteraz neznáma zlúčenina novej štruktúry prejavila účinnosť proti pomerne odolnému modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*, ktorá predstavuje 48,4 % účinnosti štandardného preparátu levamisol /u uvedeného modelového helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 20 %/. Ďalej je významný fakt, že zlúčenina podľa vynálezu obsahuje 2-etyl-6-metylanilino-skupinu namiesto 2,6-dimetylanilino-skupiny doteraz známeho preparátu, teda obsahuje menej toxickú skupinu.

Zlúčeninu podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antihelmintických prípravkov samostatne, alebo v zmesi s inými látkami, alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-/2-Etyl-6-metylfenylkarbamoylmetyltio/benzotiazol wzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá reagovať 2-merkapto-benzotiazol s N-chlóracetyl-2-etyl-6-metylsnilínom za prítomnosti hydroxidu draselného v zmesi vody, dimetylsulfoxidu a anilínu zahriatím do varu.