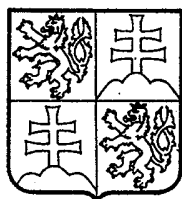


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATÍVNA
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

271 750

(21) PV 1426-89.K
(22) Prihlásené 07 03 89

(40) Zverejnené 12 09 89
(45) Vydané 09 09 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 31/13
C 07 C 87/52

L11/00

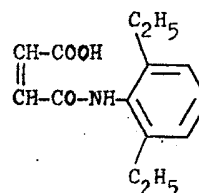
(75) Autor vynálezu

SIDÓOVÁ EVA ing. CSc., BRATISLAVA,
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ U PRAHY,
KONEČNÝ VÁCLAV RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54)

N-Maleoyl-2,6-dietylanilín

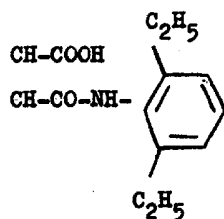
(57) Bol pripravený doteraz neznámy N-maleoyl-2,6-dietylanilín. Syntéza uvedenej zlúčeniny sa uskutočňuje reakciou 2,6-dietylanilínu s ekvivalentným množstvom maleinanhydridu v benzéne za varu. Zlúčenina je antihelminticky účinná proti modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*.



Předmět vynálezu je N-maleoyl-2,6-dietylanilín.

Doteraz boli známe viaceré biologicky aktívne zlúčeniny na báze 2,6-dialkylanilínov, neboli však známe deriváty kyseliny maleinovej na uvedenej báze.

Teraz sme zistili, že doteraz neznáma zlúčenina vzorca



je antihelminticky účinná proti pomerne odolnému modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy uvedenej zlúčeniny na báze maleinanhydridu a 2,6-dietylanilínu, ktorý sa vyznačuje tým, že ekvivalentné množstvá maleinanhydridu a 2,6-dietylanilínu sa spolu nechali reagovať v benzéne za refluxu.

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

Príklad 1

Príprava N-maleoyl-2,6-dietylanilínu

Maleinanhydrid (9,8 g, 0,1 mol) čerstvo prekryštalizovaný z benzénu sa rozpustil v benzéne (50 cm³). K roztoku sa pridal 2,6-dietylanilín (14,9 g, 0,1 mol) a reakčná zmes sa refluxovala 2 minuty. Po vychladnutí sa k zmesi pridal petroléter (50 cm³) v dôsledku čoho sa v reakčnej zmesi vytvorili dve vrstvy. Potom sa k zmesi pridával cyklohexán dovtedy, kým sa nevytvoril homogénny roztok, z ktorého začínal vypadávať kryštalický produkt. Po odstavení cez noc pri 5 °C bol izolovaný N-maleoyl-2,6-dietylanilín o t.t. 135 až 137 °C v množstve 23,0 g (93,0 %). Látka bola prekryštalizovaná zo zmesi etanol - voda v pomere 1:1 za použitia aktívneho uhlia, čím sa získal produkt o t.t. 136,5 až 138 °C.

M.h. : 247,30

Pre C₁₄H₁₇NO₃

vypočítané % :	C 68,00	H 6,93	N 5,66
zistené % :	68,19	7,14	5,69

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 kryš. 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 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 cm^3 . Krysám v kontrolných neliečených skupinách bolo zhodným spôsobom aplikované per os samotné Dorfmanovo činidlo. Koprologické 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 liečby bola vyjadrená v percentách metódou nepriamej aktivity podľa Stewarda.

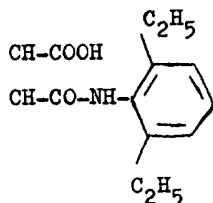
Zlúčenina podľa vynálezu prejavila účinnosť, ktorá zodpovedá $38,1 \%$ účinnosti štandardu (levamisol).

Významný je fakt, že doteraz neznáma zlúčenina novej štruktúry prejavila účinnosť proti modelovému helmintu *Nippostrongylus brasiliensis*, ktorá predstavuje $38,1 \%$ účinnosti štandardného preparátu levamisol (u uvedeného modelového helmintu sa považuje za pozoruhodnú účinnosť nad 20%).

Zlúčeninu podľa vynálezu možno používať ako účinnú zložku antihelmintických prípravkov, alebo ako medziprodukt pre ďalšie syntézy.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. N-Maleoyl-2,6-dietylanilín vzorca



2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa nechá reagovať 2,6-dietylanilín s ekvivalentným množstvom maleinanhydridu v benzéne za refluxu po dobu 1 až 15 minút.