



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262597

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 235/08

(22) Přihlášeno 05 01 88

(21) PV 122-88.E

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 14 07 89

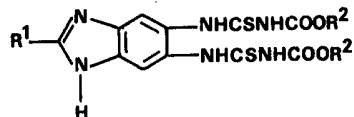
(75)

Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., SLUKA JAROSLAV ing., PRAHA,
DANĚK JAROSLAV MVDr. CSc., JÍLOVÉ u Prahy

(54) 5,6-Bis(3-alkoxykarbonyl-2-thioureido)-benzimidazoly

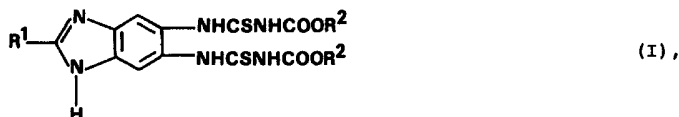
Řešení se týká 5,6-bis(3-alkoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazolů obecného vzorce I



(I),

kde R¹ je alkylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku a R² je methyl nebo ethylskupina. Tyto nové dosud nepopsané látky vykazují anthelmintickou účinnost proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*.

Vynález se týká 5,6-bis(3-alkoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazolů obecného vzorce I



kde R^1 je alkylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku a R^2 je methyl nebo ethylskupina.

Tyto nové dosud nepopsané látky vykazují použitelnou anthelmintickou účinnost, zejména proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známého 5,6-di-amino-2-methylbenzimidazolu nebo imidazolu (Ficken G. E., Fry D. J.: J. Chem. Soc. 1963, 736) a methoxykarbonylisothiokyanátem nebo ethoxykarbonylisothiokyanátem v prostředí acetonu při teplotě 20 až 40 °C.

Methoxykarbonylisothiokyanát nebo ethoxykarbonylisothiokyanát byl získán reakcí thiokyanatanu draselného s methyl nebo ethylesterem kyseliny chloromravenčí v prostředí vroucího acetonu.

Hodnocení anthelmintické účinnosti proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana*:

Testy byly provedeny na myších samcích kmene H s hmotností 10 až 13 g ve skupinách po 6 kusech. Dvě ze tří kontrolních skupin byly invadované, neléčené, třetí invadovaná, léčená standardním přípravkem - piperzinovou solí niclosamicu - vůči němuž byla účinnost látek porovnávána.

Invaze byla prováděna sondou perorálně vždy 500 zralými vajíčky *Hymenolepis nana* v objemu 0,25 ml/myš. Sloučeniny obecného vzorce I byly aplikovány 13. a 14. den po invazi perorálně sondou v dávce 150 mg.kg^{-1} živé hmotnosti (ž. hm.), jako homogenát v Dorfmanově činidle. Myši byly zabity 3. den po aplikaci a po zjištění celkového počtu tasemnic se skolexy při úplné helmintologické pitvě tenkého střeva myši byla výpočtem metodou nepřímé aktivity dle Stewarda stavenova anthelmintická účinnost. Standard byl aplikován rovněž 13. a 14. den po invazi v dávce 150 mg.kg^{-1} ž. hm., což přepočteno na niclosamid znamená dávku $4,48 \cdot 10^{-4} \text{ mol.kg}^{-1}$ ž. hm.

Anthelmintická účinnost sloučenin obecného vzorce I proti modelovému helmintu *Hymenolepis nana* vyjádřená v procentech metodou nepřímé aktivity podle Stewarda je uvedena níže.

Látka dle příkladu provedení	Dávka mol.kg^{-1} ž. hm.	Účinnost v % metodou nepřímé aktivity
1	$3,50 \cdot 10^{-4}$	80
2	$3,53 \cdot 10^{-4}$	95
3	$3,50 \cdot 10^{-4}$	100
4	$3,35 \cdot 10^{-4}$	100
5	$3,53 \cdot 10^{-4}$	96
6	$3,31 \cdot 10^{-4}$	100

Způsob přípravy látek podle vynálezu je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

P ř í k l a d 1

2-methyl-5,6-bis(3-methoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

K roztoku 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného ve 150 ml acetonu přidáno 14,1 g (0,15 mol) methylesteru kyseliny chloromravenčí a směs vařena 1 h pod zpětným chladičem.

Po ochlazení na teplotu 20 °C byl vyloučený chlorid draselný odsát a k filtrátu bylo za míchání přidáno 8,1 g (0,05 mol) 2-methyl-5,6-diaminobenzimidazolu. Po 5 h míchání odsáto a produkt překrytalizován z methanolu. Získáno 14,48 g (67,6 %) látky tající při 174 až 175 °C o složení $C_{14}H_{16}N_6O_4S_2 \cdot CH_3OH$.

P ř í k l a d 2

2-methyl-5,6-bis(3-ethoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného, 16,27 g (0,15 mol) ethylesteru kyseliny chloromravenčí a 8,1 g (0,05 mol) 2-methyl-5,6-diaminobenzimidazolu připravena surová látka, která byla překrytalizována z ethanolu. Získáno 13,37 g (63 %) látky tající při 188 až 189 °C o složení $C_{16}H_{20}N_6O_4S_2$.

P ř í k l a d 3

2-ethyl-5,6-bis(3-methoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného, 14,1 g (0,15 mol) methylesteru kyseliny chloromravenčí a 8,81 g (0,05 mol) 2-ethyl-5,6-diaminobenzimidazolu připravena surová látka, která byla překrytalizována z methanolu. Získáno 7,21 g (33,7 %) látky tající při 171,5 až 173 °C o složení $C_{15}H_{18}N_6O_4S_2 \cdot H_2O$.

P ř í k l a d 4

2-ethyl-5,6-bis(3-ethoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného, 16,27 g (0,15 mol) ethylesteru kyseliny chloromravenčí a 8,81 g (0,05 mol) 2-ethyl-5,6-diaminobenzimidazolu připravena surová látka, která byla překrytalizována z vodného methanolu. Získáno 10,6 g (47,4 %) látky tající při 148 až 150 °C o složení $C_{17}H_{22}N_6O_4S_2 \cdot 1/2 H_2O$.

P ř í k l a d 5

2-propyl-5,6-bis(3-methoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného, 14,1 g (0,15 mol) methylesteru kyseliny chloromravenčí a 9,51 g (0,05 mol) 2-propyl-5,6-diaminobenzimidazolu připravena surová látka, která byla překrytalizována z methanolu. Získáno 8,97 g (42,3 %) tající při 163 až 164 °C o složení $C_{16}H_{20}N_6O_4S_2$.

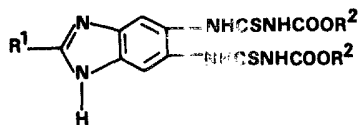
P ř í k l a d 6

2-propyl-5,6-bis(3-ethoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 14,6 g (0,15 mol) thiokyanatanu draselného, 16,27 g (0,15 mol) ethylesteru kyseliny chloromravenčí a 9,51 g (0,05 mol) 2-propyl-5,6-diaminobenzimidazolu připravena surová látka, která byla překrytalizována z ethanolu. Získáno 12,01 g (53,1 %) látky tající při 189 až 190 °C o složení $C_{18}H_{24}N_6O_4S_2$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

5,6-bis(3-alkoxykarbonyl-2-thioureido)benzimidazoly obecného vzorce I



(I),

kde R¹ je alkylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku a R² je methyl nebo ethylskupina.