



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

202 102

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 30 11 78

(21) PV 7879-78

(51) Int. Cl. ³C 07 D 235/28

(40) Zverejnené 29 02 80

(45) Vydané 01 04 83

(75)

Autor vynálezu

LÁCOVÁ MARGITA doc. RNDr. CSc. a

ODLEROVÁ ŽELMÍRA MUDr. CSc.,

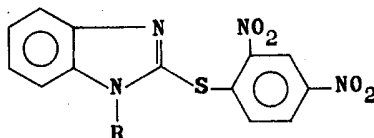
BRATISLAVA

(54)

1-substituované deriváty 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu
a spôsob ich prípravy

1

Vynález sa týka nových antimykobakteriálne účinných 1-substituovaných derivátov
2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu všeobecného vzorca



kde R je CH_3^- ; C_2H_5^- ; nC_4H_9^- ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})^-$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$; a spôsobu ich prípravy. Je známe, že
2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazol prejavuje antimikróbnu aktivitu. V práci: Pianka M.
Studies in Fungitoxicity, J. Sci. Fd. Agric. 19, s.507-512, /1968/ je popísaná jeho anti-
fungálna účinnosť. Antifungálna aktivita proti dermatofytom a tuberkulostatická účinnosť
je predmetom Československého AO č. 190856, autorov: Lácová M., Volná F., Odlerová Ž..

Teraz sme zistili, že účinnosť nových, nami zosyntetizovaných zlúčenín, ktorých prí-
pravy sú uvedené v príkladoch 1 až 5 možno zrovnávať s účinnosťou známych antituberkulotík,
ako sú hydrazid kyseliny izonikotínovej a amid kyseliny etyltioizonikotínovej, zvlášť na
atypické mykobakteriálne kmene.

Súčasne bol zistený spôsob prípravy účinných látok pozostávajúci z reakcie 2-(2,4-di-

202 102

nitrofenyltio)benzimidazolu s alkylhalogenidom alebo acylhalogenidom za prítomnosti bázy v benzéne, éteri alebo tetrahydrofuráne.

Účinné látky podľa vynálezu možno použiť v zmesiach s inými známymi účinnejšími látkami.

Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú ale vôbec nijako neobmedzujú prípravu a vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu.

Príprava 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu

K 0,1 mólu sódnej soli 2-merkaptobenzimidazolu v 50 ml etanolu za miešania pri teplote 40 až 50 °C sa pridá 0,1 mól 2,4-dinitrochlórbenzénu v 50 ml etanolu. Nechá sa reagovať 2 hodiny. Ochladí sa. Vylúčená zrazenina sa odsaje, premyje niekoľkokrát vodou /3 až 4 krát/. Výťažok 90 %.

Produkt vhodný pre ďalšie použitie. Prekryštalizovať sa môže z etanolu, z chlórbenzénu /teplota topenia 233 až 234 °C/.

Príklad 1

Príprava 1-metyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu.

Zmes 0,05 mólu 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu a 0,04 mólu K_2CO_3 v benzéne /éteri, tetrahydrofuráne/ sa mieša 30 minút pri teplote 30 až 60 °C. Potom sa za miešania a udržiavania teploty pridáva v priebehu 30 minút 0,07 mólu metylbromidu rozpusteného v 40 ml benzénu /alebo v éteri, alebo v tera hydrofuráne/. Nechá sa 30 minút doreagovať a ochladí sa. Žltá zrazenina sa odsaje, niekoľkokrát premyje studenou vodou a prekryštalizuje sa z etanolu, chloroformu. Teplota topenia 196 až 198 °C. Výťažok 80 %.

Analýza pre $C_{14}H_{10}O_4N_4S$

/M=330,25/

vypočítané: 50,91 % C

zistené: 50,68 % C

3,02 % H

2,75 % H

16,96 % N

16,89 % N

9,71 % S

9,46 % S

Príklad 2

Príprava 1-etyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu.

Pracovný postup ako v príklade 1. Teplota topenia 162 až 163,5 °C. Výťažok 82 %.

Analýza pre $C_{15}H_{12}O_4N_4S$

/M=344,27/

vypočítané: 52,33 % C

zistené: 52,15 % C

3,48 % H

3,26 % H

16,27 % N

16,15 % N

9,31 % S

9,01 % S

Príklad 3

Príprava 1-butyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu.

Pracovný postup ako v príklade 1. Teplota topenia 136 až 138 °C. Výťažok 78 %.

Analýza pre $C_{17}H_{16}N_4O_4S$	/M=372,29/
vypočítané: 54,84 % C	zistené: 54,52 % C
4,29 % H	4,16 % H
15,05 % N	14,98 % N
8,61 % S	8,30 % S

Príklad 4

Príprava 1-benzoyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu.

Pracovný postup ako v príklade 1. Teplota topenia 175 až 176 °C. Výťažok 80 %.

Analýza pre $C_{20}H_{12}N_4O_5S$	/M=420,32/
vypočítané: 57,15 % C	zistené: 57,14 % C
2,85 % H	2,64 % H
13,33 % N	13,24 % N
7,62 % S	7,29 % S

Príklad 5

Príprava 1-benzyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu.

Pracovný postup ako v príklade 1. Teplota topenia 232 až 234 °C. Výťažok 80 %.

Analýza pre $C_{20}H_{14}N_4O_4S$	/M=406,32/
vypočítané: 59,12 % C	zistené: 58,74 % C
3,44 % H	3,16 % H
13,87 % N	13,51 % N
7,89 % S	7,48 % S

Príklad 6

Metóda antimykobakteriálnych testov.

Účinnosť sa sledovala v tekutej šulovej pôde zriedovacím testom. Ako rozpúšťadlo bol použitý dimetylsulfoxid /DMSO/. Výsledná koncentrácia látok v pôde bola 1, 5, 10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$, pri zachovaní konštantnej koncentrácie DMSO 1 %. /Odlerová Ž. a kol.: Výskum nových antituberkulotík I. Stud. pneumol. phtyseol. cechosl. 36, 8, s.507, /1976/. Účinnosť sa porovnávala s 2-merkaptobenzotiazolom /2-MBT/ a s antituberkulotikami /AT/: hydrazidom kyseliny izonikotínovej, amidom kyseliny 2-etyltioizonikotínovej. Ako testovacie mikroorganizmy sa použili štandardné kmene Mycobacterium /M/ tuberculosis H37Rv zo zbierky VUEM v Bratislave, atypické mykobaktérie M.kansasii PKG 8 zo zbierky Dr.Runyona,

202 102

Salt Lake City, Utah, *M. avium* zo zbierky VUEM v Bratislave, *M. fortuitum* zo zbierky prof. Hauduroy, Lausanne.

Výsledky

Uvedenou metódou sa stanovila minimálna inhibičná koncentrácia /tab.1/, pričom sa zistila vysoká účinnosť metyl, etyl, butyl, benzoyl derivátov 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu oproti *M. tuberculosis* H37Rv, ako aj vysoká aktivita - v porovnaní s AT - oproti atypickým mykobaktériám. Najvyššiu a najstabilnejšiu aktivitu vykazoval benzoyl derivát, zatiaľ čo 1-benzyl-2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazol nebol účinný oproti testovaným mykobaktériám ani v koncentrácii 100 $\mu\text{g/ml}$.

Príklad 7

Antimykobakteriálna účinnosť zlúčenín podľa vynálezu.

Výsledky testovania.

Tab. I. Minimálna inhibičná koncentrácia MIC $\mu\text{g/ml}$

zlúčenina	M y c o b a c t e r i u m			
	tuberculosis H ₃₇ Rv	kansasii	avium	fortuitum
Príklad 1	5	25 (10)	50 (25)	25 (10)
Príklad 2	5	10	50 (25)	10
Príklad 3	5	5	50 (25)	100 (50)
Príklad 4	5	10	10	10
Príklad 5	>100	>100	>100	>100
2-MBT	25 (10)	50	50 (25)	50 (25)
hydrazid kyseliny izonikotínovej	1	50	100	100
amid kyseliny 2-etylthioizonikotínovej	1	10	10	50

(čiastočná MIC $\mu\text{g/ml}$)

Ďalšie výsledky skúšok.

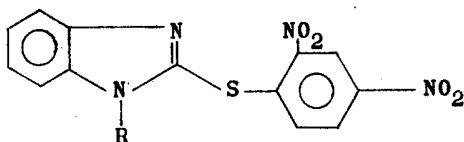
U butylového derivátu sa zistila akútna toxicita na bielych myšiach jednorázovým podaním per os podľa metódy Wagnera, pričom sa sledovalo 95 % hynutie po 24 hod. Zistilo sa, že akútna toxicita je 125 mg/kg rovnako ako u kontrolného hydrazidu kyseliny izonikotínovej.

Z tabuľky i z výsledkov uvedených v texte je zrejmé, že sa jedná o látky účinné oproti mykobaktériám. Účinnosť oproti atypickým mykobaktériám sa rovná účinnosti AT, v niektorých prípadoch ju prevyšuje, avšak v priebehu kultivácie sa znižuje, najmä u alkylových derivátov, čo svedčí pre ich bakteriostatickú účinnosť.

Wagner W.H.: Adv. Tuberc. Res. IX. Cargel, Basel /New York/ 1958, /104-177/.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. 1-substituované deriváty 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazolu všeobecného vzorca



kde R je CH_3 -; C_2H_5 -; nC_4H_9 -; -; -;

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa pôsobí na 2-(2,4-dinitrofenyltio)benzimidazol alkylhalogenidom alebo acylhalogenidom v prostredí benzénu, éteru, tetrahydrofuránu, za prítomnosti zásady pri teplote 30 až 60 °C.