



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261293

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 17 07 87
(21) PV 5450-87.N

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 487/04

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

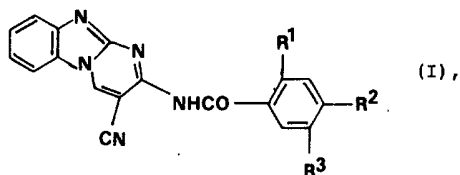
(75)

Autor vynálezu

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

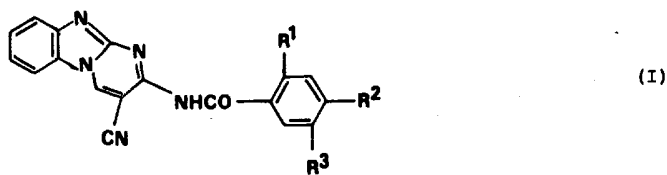
(54) Substituovaná 2-benzamido-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazoly

Řešení se týká substituovaných
2-benzamido-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimi-
dazolů obecného vzorce I



kde R¹ a R³ je atom vodíku a R² je nitro-
skupina nebo R¹ je atom chloru a R² je
nitroskupina a R³ je atom vodíku nebo
R¹ je pentyloxyskupina a R² je atom vodíku
a R³ je atom chloru nebo R¹ je isopropyl-
oxyskupina a R² je atom vodíku a R³ je
atom bromu. Tyto nové dosud nepopsané
látky vykazují anthelmintickou účinnost
proti modelovému helmintu Hymenolepis
nana.

Vynález se týká substituovaných 2-benzamido-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazolů obecného vzorce I



kde R^1 a R^3 je atom vodíku a R^2 je nitroskupina nebo R^1 je atom chloru a R^2 je nitroskupina a R^3 je atom vodíku nebo R^1 je pentyloxyskupina a R^2 je atom vodíku a R^3 je atom chloru nebo R^1 je isopropoxyloxy skupina a R^2 je atom vodíku a R^3 je atom bromu.

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 2-amino-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazolu (de Cat A., van Dormael A.: Bull. soc. chim. Belges 60, 69 /1951/) s chloridem kyseliny 4-nitrobenzoové nebo 2-chlor-4-nitrobenzoové nebo 2-pentyloxy-5-chlorbenzoové nebo 2-isopropoxyloxy-5-brombenzoové v prostředí pyridinu při teplotě 20 až 80 °C.

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 - piperazinovou solí niclosamidu - 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 stanovena 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 4,58.10⁻⁴ 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	4,18.10 ⁻⁴	66
2	4,18.10 ⁻⁴	66
3	3,45.10 ⁻⁴	84
4	3,33.10 ⁻⁴	62

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-(4-nitrobenzamido)-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazol

K suspenzi 6,27 g (0,03 mol) 2-amino-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazolu v 60 ml pyridinu přidáno 7,4 g (0,04 mol) 4-nitrobenzoylchloridu a směs zahřívána za míchání 6 h na teplotu 80 °C. Chladná reakční směs byla nalita do 400 ml vody a sraženina po odlištění roztoku byla ještě dekantována vodou a odsáta. Krystalizací z 90% dimethylformamidu získáno 9 g (83,7 %) látky netající do 360 °C o složení $C_{18}H_{10}N_6O_3$.

P ř í k l a d 2

2-(2-chlor-4-nitrobenzamido)-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 6,27 g (0,03 mol) 2-amino-3-kyanopyrimido/1,2-a/-benzimidazolu a 8,8 g (0,04 mol) 2-chlor-4-nitrobenzoylchloridu připravena surová látka, která byla překrystalisována z 80% 2-ethoxyethanolu. Získáno 6,7 g (56,9 %) látky tající při 293 až 294 °C o složení $C_{18}H_9ClN_6O_3$.

P ř í k l a d 3

2-(2-pentyloxy-5-chlorbenzamido)-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 6,27 g (0,03 mol) 2-amino-3-kyanopyrimido-/1,2-a/benzimidazolu a 10,5 g (0,04 mol) 2-pentyloxy-5-chlorbenzoylchloridu připravena surová látka, která byla překrystalisována z ethanolu. Získáno 8,6 g (66,2 %) látky tající při 248 až 249 °C o složení $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$.

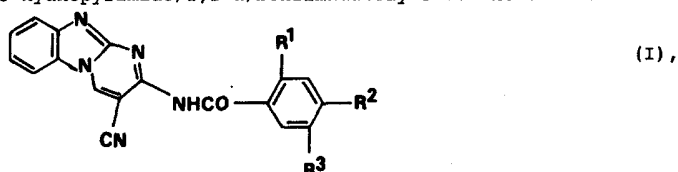
P ř í k l a d 4

2-(2-isopropoxy-5-brombenzamido)-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazol

Způsobem popsaným v příkladu 1 byla z 6,27 g (0,03 mol) 2-amino-3-kyanopyrimido-/1,2-a/benzimidazolu a 11,1 g (0,04 mol) 2-isopropoxy-5-brombenzoylchloridu připravena surová látka, která byla překrystalisována z ethanolu. Získáno 7,26 g (53,8 %) látky tající při 255 až 256 °C o složení $C_{21}H_{16}BrN_5O_2$.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Substituované 2-benzamido-3-kyanopyrimido/1,2-a/benzimidazoly obecného vzorce I



kde R¹ a R³ je atom vodíku a R² je nitroskupina nebo R¹ je atom chloru a R² je nitroskupina a R³ je atom vodíku nebo R¹ je pentyloxyskupina a R² je atom vodíku a R³ je atom chloru nebo R¹ je isopropoxy skupina a R² je atom vodíku a R³ je atom bromu.