ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.12.89

(40) 17.02.93

(21) 7128-89.G

(13) A3

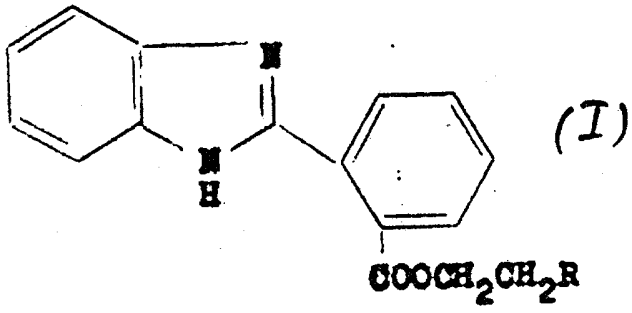
(51) C 07 D ~~41/12~~ 401/12
C 07 D ~~43/12~~ 403/12
C 07 D 413/12
C 07 D 473/08

(71) Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, s. p., Praha, CS;

(72) Fišnerová Ludmila ing. CSc., Praha, CS;
Brůnová Bohumila ing. CSc., Praha, CS;
Maturová Eva MUDr., Praha, CS;
Grimová Jaroslava MUDr. CSc., Praha, CS;

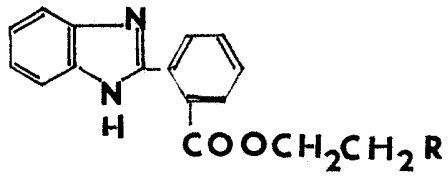
(54) Estery kyseliny 2-/2-benzimidazolyl/benzoové a způsob jejich přípravy

(57) Estery kyseliny 2-(2-benzimidazolyl)benzoové obecného vzorce I, kde R je zbytek 1-piperazinu, 1-piperidinu, 2-pyridinu, 4-morfolinu, 7-theofyllinu, 1-(2-nitro-5-methyl)imidazolu a 3-(2-methylchinazolin)-4(3H)-onu, které se připravují tak, že se kyselina 2-(2-benzimidazolyl)-benzoová převede 1,1'^w-karbonyldiimidazolem na imidazolid, který reaguje v jednom stupni, v prostředí dichlormethanu s příslušným alkoholem. Látky jsou analgeticky a protizánětlivě účinné.



(I)

Vynález se týká esterů kyseliny 2(2-benzimidazolyl)benzoové obecného vzorce I

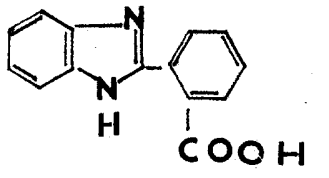


(I),

ve kterém R značí zbytek 1-piperazinu, 1-piperidinu, 2-pyridinu, 4-morfolinu, 7-theofyllinu, 1-(2-nitro-5-methyl)imidazolu a 3(2-methylchinazolin)-4(3H)-onu.

Tyto nové sloučeniny byly testovány na analgetickou účinnost a ve srovnávacích testech s aminofenazonem vykázaly některé z nich významnou aktivitu.

Vynález se týká také způsobu výroby látek obecného vzorce I. Podle vynálezu se připravují například tak, že se kyselina 2-(2-benzimidazolyl)benzoová vzorce II.



(II),

převádí reakcí s 1,1'-karbonyldiimidazolem na odpovídající imidazolid, který reaguje dále v jednom stupni s alkoholem vzorce III

$$RCH_2CH_2OH \qquad (III),$$

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I. Tato reakce se výhodně provádí v prostředí inertního organického rozpouštědla typu chlorovaného alkánu s 1 až 2 atomy uhlíku, například dichlormethanu, při teplotě místnosti. Látka se izoluje tak, že se roztok po skončené reakci promyje vodou, zahustí za sníženého tlaku k suchu a odparek se překrystaluje z vhodného rozpouštědla.

Všechny potřebné meziprodukty jsou látky známé a byly připraveny známými postupy.

Při farmakologickém sledování připravených látek obecného vzorce I byly hodnocena orientační akutní orální toxicita a analgetická účinnost v testu intraperitoneálního dráždění 0,7% kys. octovou u myších samců. Jako standard byl použit aminofenazon jehož ED 50 činí 104 mg/kg p.o. Proto byla pro orientační hodnocení analgetického účinku u testovaných látek zvolena dávka 100 mg/kg p.o.

Výsledky:

Látka č.	Dávka	Toxicita % úhynu	Analgetická účinnost % inhibice bolesti
1	2000 mg/kg	0	100 mg/kg: 33%+
			200 mg/kg: 66%+
3	500 mg/kg	100	200 mg/kg: 80%+
4	1000 mg/kg	0	100 mg/kg: 35%+
			200 mg/kg: 69%+
aminofenazon	LD 50 = 800 mg/kg		ED 50 = 104 mg/kg

+ ... statisticky významný účinek

Ze skupiny testovaných látek vykázaly při orientačním hodnocení dobrou analgetickou účinnost látky 1 a 4 při podstatně nižší toxicitě než byla zjištěna u aminofenazonu. Látka 3 vykázala vyšší analgetický účinek než atandard, ale pro její vysokou toxicitu není její terapeutický index výhodný.

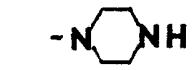
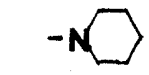
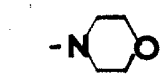
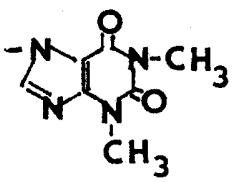
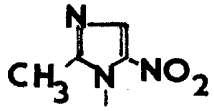
Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1

17,1 g 1,1´-karbonyldiimidazolu se rozpustí při 20 až 30°C ve 300 ml bezvodého dichlormethanu, přidají se 24 g kyseliny 2-(2-benzimidazolyl)benzoové, směs se míchá do rozpuštění (asi 15 min.) a k roztoku se přidá 20g 2-methyl-3-(2-hydroxyethyl)-4(3H)-chinazolinonu. V míchání při uvedené teplotě se pokračuje 14 hodin, roztok se promyje vodou, zahustí za sníženého tlaku k suchu a odparek se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 26 g žádaného esteru, t.t. 215 až 216°C, látka č.1.
Stejným způsobem byly připraveny látky 2 až 7, uvedené v tabulce.

Tabulka

Látky 1 až 7

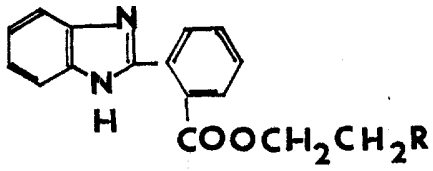
Látka	R	T.t.°C	Rozpouštědlo
2		106 až 107	benzen
3		146 až 146,5	nitromethan
4		130 až 130,5	toluen
5		150 až 151	tol.:benzin 1 : 1
6		188 až 189	2-propanol
7		185 až 185,5	toluen

Struktura látek byla potvrzena spektrální a elementární analýzou.

7128-87 f

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

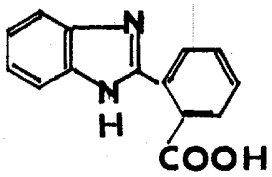
1. Estery kyseliny 2-(2-benzimidazolyl)benzoové obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí zbytek 1-piperazinu, 1-piperidinu, 2-pyridinu, 4-morfolinu, 7-theofyllinu, 1-(2-nitro-5-methyl)imidazolu a 3-(2-methylchinazolin)-4(3H)-onu

2. Způsob výroby esterů kyseliny 2-(2-benzimidazolyl)benzoové obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina 2-(2-benzimidazolyl)benzoová vzorce II



(II)

převádí reakcí s 1,1'-karbonyldiimidazolem na odpovídající imidazolid, který reaguje dále v jednom stupni s příslušným alkoholem obecného vzorce III

$$RCH_2CH_2OH \qquad (III),$$

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu chlorovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například dichlormethanu, při teplotě místnosti.

STÁTNÍ PODNIK - KONCERN
13000 Praha 3-Žižkov, Husinecká 11a