



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

206 956

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Přihlášeno 20 09 79

(21) PV 6347-79

(51) Int. Cl.³ C 07 D 235/06

(40) Zveřejněno 15 09 80

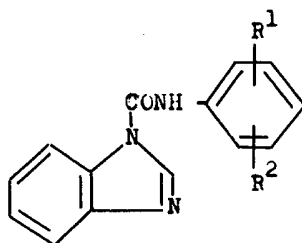
(45) Vydáno 01 11 83

(75)
Autor vynálezu BENEŠ LUDEK doc. RNDr. CSc., BRATISLAVA, BOROVANSKÝ ALOIS doc. RNDr. PhMr. CSc.,
BRNO, CSÖLLEI JOZEF RNDr. a RADA BRĚTISLAV RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Substituované 1-fenylkarbamoylbenzimidazoly s potenciálním antivirovým účinkem
a způsoby jejich výroby

1

Vynález se týká nových 1-substituovaných benzimidazolů obecného vzorce I



(I)

ve kterém R^1 značí atom vodíku, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen nebo alkoxy skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, R^2 atom vodíku, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku anebo halogen a způsoby, jimiž lze látky obecného vzorce I vyrábět.

Tyto nové, v literatuře nepopsané látky obecného vzorce I se vyznačují virostatickou aktivitou s poměrně nízkou akutní toxicitou, jako je patrné z tabulky 1, ve které jsou uvedeny výsledky zkoušení nových látek a jejich antivirová účinnost.

Při hodnocení na antivirovou aktivitu vůči třem druhům virů (virus vakcinie, kmen WR, a virus Newcastlelské nemoci, kmen Hertfordshire (NDV), virus západní encefalomyelitidy koní, kmen WEE-15 (metodou inhibice tvorby plátků se ukázaly látky 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 účinné proti viru vakcinie, se střední selektivitou a látka 4 proti viru západní encefalomyelitidy s nízkou selektivitou. Žádná z látek neinhibovala virus Newcastlelské nemoci.

Látka č.	R ²	R ¹	Antivirová aktivita virus			Toxická účinnost
			Vakcinia	WEE	NDV	
1	H	2-OC ₂ H ₅	28	15	0	10
2	H	2-OC ₃ H ₇	21	16	0	9
3	H	2-OC ₄ H ₉	22	15	0	9
4	H	2-OC ₅ H ₁₁	23	15	0	9
5	H	2-OC ₆ H ₁₃	22	16	0	10
6	H	2-OC ₇ H ₁₅	16	14	0	10
7	H	2-CH ₃	12	14	0	0-10
8	H	2-Cl	22	0	0	9
9	H	3-CH ₃	22	11	0	8
10	2-Cl	6-CH ₃	18	0	0	8

1-substituované benzimidazoly obecného vzorce I lze podle vynálezu vyrábět několika způsoby, napr. tak, že se nechá reagovat

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R¹ a R² značí totéž co ve vzorci I, s benzimidazolem,

b) sloučenina obecného vzorce III



ve kterém R¹ a R² značí totéž co ve vzorci I, s chloridem kyseliny 1-benzimidazolkarboxylové,

c) sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém R¹ a R² značí totéž, co ve vzorci I, s benzimidazolem.

Při provedení způsobů podle vynálezu probíhá reakce mezi oběma výchozími složkami v prostředí netečného organického rozpouštědla, jako např. aromatického uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo toluenu a podle jejich reaktivity buď za chlazení, nebo při teplotě místnosti nebo při teplotě varu reakční směsi. Po skončení reakce se reakční směs nejčastěji zpracovává tak, že se promyje vodou, organické rozpouštědlo se oddestiluje a odparek, představující surový bazický ester, se přečistí překrystalováním z vhodného rozpouštědla.

Výchozími surovinami jsou zcela běžné a dostupné sloučeniny např. benzimidazol, o-chloranilin, o-methylanilin, m-methylanilin a další a jednak látky nové, připravené analogicky podle metod popsanych v literatuře. Jsou to např. isokyanáty a aniliny obecného vzorce II a III (Borovanský A., Hartl I., Kopáčová L., Českoslov. farm. 20, 10 (1971).

Podrobnosti jednotlivých způsobů přípravy jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

1-/2-ethoxyfenylkarbamoyl/benzimidazol

K roztoku 16,3 o-ethoxyfenylisokyanátu v 100 ml benzenu se přidá 11,8 g benzimidazolu v 100 ml benzenu a směs se vaří 10 hodin. Po ochlazení se oddestiluje rozpouštědlo, odparek se rozpustí v acetonu a překrystaluje. T.t. 123-5 °C.

Příklad 2

1/2-chlor-6-methylfenylkarbamoyl/benzimidazol

K roztoku 14,1 g 2-chlor-6-methylanilinu v 50 ml benzenu se přidá po částech 18,0 g chloridu kyseliny 1-benzimidazolkarboxylové v 50 ml benzenu a směs se ponechá v klidu několik hodin a dále vaří 5 hodin. Po ochlazení se promyje směs vodou, odfiltruje a rozpouštědlo oddestiluje. Krystalický zbytek se překrystaluje z acetonu. T.t. 133-5 °C.

Příklad 3

1/3-methylfenylkarbamoyl/benzimidazol

K roztoku 16,9 g chloridu kyseliny 3-methylfenylkarbamové v 50 ml benzenu se po částech přidá 11,8 g benzimidazolu v 100 ml benzenu a směs se vaří 10 hodin. Po ochlazení a promytí vodou se rozpouštědlo oddestiluje a krystalický zbytek překrystaluje z acetonu. T.t. 129-132 °C.

S použitím výše popsanych postupů byly připraveny tyto nové látky:

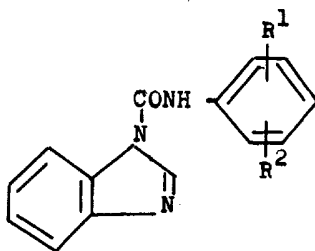
1. 1/2-ethoxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 123-5 °C
2. 1/2-propoxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 111-3 °C
3. 1/2-butoxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 82-3 °C
4. 1/2-pentyloxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 111-4 °C
5. 1/2-hexyloxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 99-100 °C
6. 1/2-heptyloxyfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 61-5 °C
7. 1/2-methylfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 164-7 °C

208 958

8. 1/2-chlorfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 188-192 °C
9. 1/3-methylfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 129-132 °C
10. 1/2-chlor-6-methylfenylkarbamoyl/benzimidazol	t.t. 133-5 °C

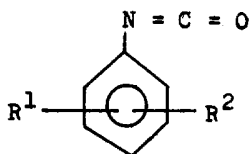
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Substituované 1-fenylkarbamoylbenzimidazoly s potenciálním antivirovým účinkem obecného vzorce I



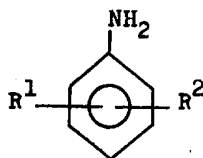
(I)

- ve kterém R^1 značí atom vodíku, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen nebo alkoxy skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, R^2 je atom vodíku, alky s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogen.
2. Způsob výroby substituovaných 1-fenylkarbamoylbenzimidazolů podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



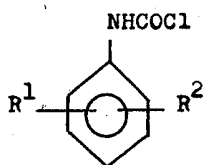
(II)

- ve kterém R^1 , R^2 značí totéž co ve vzorci I, s benzimidazolem, v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou benzenu, při teplotě varu reakční směsi.
3. Způsob výroby substituovaných 1-fenylkarbamoylbenzimidazolů podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



(III)

- ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I, s chloridem kyseliny 1-benzimidazol-karboxylové v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou benzenu, při teplotě varu reakční směsi.
4. Způsob výroby substituovaných 1-fenylkarbamoylbenzimidazolů podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I, s benzimidazolem v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou benzenu, při teplotě varu reakční směsi.