

Ref: X-3991A SPAIN

**CONCEDIDA**

No. 439.049

- 4 FEB. 1977

Int. Cl.: C07D | A61K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,  
Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUES-  
TOS DE SULFONILBENCIMIDAZOL"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 484.841 del 1-7-74

" "

" 574.202 " 8-5-75.

1                   La presente invención se relaciona con un proce-  
dimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1-  
sulfonil-2,5(6)-sustituido-bencimidazol, que son útiles  
como agentes antivirales.

5                   La incidencia de enfermedades respiratorias supe-  
riores virales es inmensa. Se ha estimado que casi un bi-  
llón de casos se presentan anualmente tan solo en los Esta-  
dos Unidos. Estudios llevados a cabo en Inglaterra (Tyrell  
& Bynoe, 1966) indican que el 74 por ciento de las personas  
10 que tienen resfriados fueron infectadas con virus de rini-  
tis. Debido a que más de 80 clases de virus de rinitis ya  
han sido identificadas, no es factible el desarrollo de una  
vacuna práctica para los virus de la rinitis. En esto, la  
quimioterapia aparece que es el método mas conveniente.

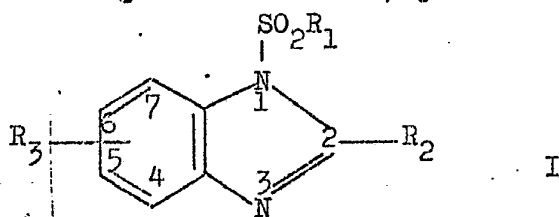
15                   La capacidad de los compuestos químicos de supri-  
mir el desarrollo de virus in vitro se demuestra fácilmente  
utilizando una prueba de supresión de la placa de virus si-  
milar a la descrita por Siminoff, Applied Microbiology,  
9(1), 66(1961).

20                   El objeto de esta invención consiste en propor-  
cionar nuevos compuestos de sulfonilbencimidazol que inhi-  
ben el desarrollo de ciertos virus, incluyendo 25 clases  
de virus de la rinitis, polio (tipos I, II, III), Coxsackie  
(A9, A21, B5), virus de eco (cepas 1, 2, 3, 4) y virus de  
25 Mengo. Se sabe que los virus de la rinitis están asociados  
con el resfriado común. Los compuestos de la invención son  
potencialmente útiles en el tratamiento de dichas infeccio-  
nos virales en animales de sangre caliente y en seres huma-  
nos.

30                   Ciertos compuestos de 1-dimetilaminosulfonil-2-

1 aminobencimidazol antifúngicos han sido descritos en la So-  
licitud de Patente Alemana nº 2.206.010 publicada el 16  
de agosto de 1.973, y en la Patente de los Estados Unidos  
nº 3.853.908.

5 Esta invención se relaciona con un procedi-  
miento para preparar nuevos compuestos de sulfonil-bencimi-  
dazol y farmacológicamente útiles, que tienen la fórmula I.



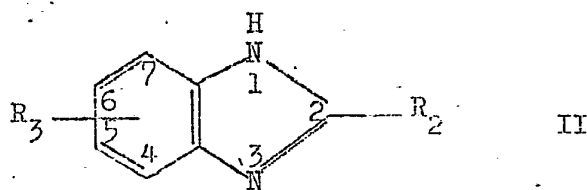
15 en donde  $R_1$  es alquilo de  $C_1-C_5$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ ,  
fenilo, furilo, tienilo, tiazol-2-ilo,  
2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadi-  
azol-2-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo,  
2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo o  $R_4R_5N$ -  
en donde  $R_4$  y  $R_5$  son independientemente al-  
quilo de  $C_1-C_3$  o  $R_4$  y  $R_5$ , cuando se toman  
20 junto con el átomo de nitrógeno al cual están  
unidas, son pirrolidino, piperidino o morfo-  
lino;

$R_2$  es hidrógeno, metilo, amino, acetamido o metil-  
amino;

25  $R_3$  es alcoxycarbonilo de  $C_1-C_8$ , aliloxycarbonilo,  
propargiloxycarbonilo, (cicloalquilo de  
 $C_3-C_7$ )oxycarbonilo, (cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-  
metiloxycarbonilo, 1-(cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-  
etiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alfa-  
30 metilbenciloxycarbonilo, fenoxycarbonilo,

1 alcóxicarbonilmetilo de  $C_1-C_8$ : 1-(alcoxi-  
carbonilo de  $C_1-C_8$ )-etilo, hidrazinocarbonilo,  
carboxi, carboxamido, N-(alquilo de  $C_1-C_4$ )-  
5 carboxamido, N-(alcoxi de  $C_1-C_4$ )-carboxamido,  
hidroximetilo, cisno, metilsulfonilo o tri-  
fluormetilo; y  $R_3$  está en la posición 5 ó  
6;

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de bencimi-  
dazol tautómero de la fórmula II



15 con un compuesto de cloruro de sulfonilo que tiene la fór-  
mula  $R_1SO_2Cl$ , en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definieron  
en lo que antecede.

20 El término "bencimidazol tautómero" se re-  
fiere a un reactivo de bencimidazol que puede ser sustituido  
en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de hidrógeno.  
El reactivo de bencimidazol, no sustituido en el nitrógeno  
y teniendo un grupo sustituyente en la posición 5 de la por-  
ción de benceno, tiene una forma tautómera correspondiente  
25 en donde el sustituyente reside alternativamente en la posi-  
ción 6. La mezcla isomérica puede indicarse numerando las  
posiciones alternativas como 5(6). Como consecuencia de di-  
cho tautomerismo, la reacción de un bencimidazol 5(6) sus-  
tituido con un cloruro de sulfonilo produce mezclas isomé-  
ricas de sulfonilbencimidazoles 5(6) sustituidos.

30 Las siguientes definiciones se refieren a

1 los diversos términos utilizados a través de esta descrip-  
ción. El término "furano" se refiere al radical furano uni-  
do en la posición 2 ó 3. El término "tienilo" se refiere  
al radical tiofeno unido en la posición 2 ó 3. El término  
"tiazol-2-ilo" o "2-tiazol" se refiere al radical tiazol uni-  
5 do en la posición 2. El término "1,3,4-tiadiazol-2-ilo" o  
"tiadiazol-2-ilo" se refiere al radical 1,3,4-tiadiazol uni-  
do en la posición 2. El término "2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
ilo" o "2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo" se refiere a un  
radical 2-sustituido-1,3,4-tiadiazol unido en la posición 5.

10 El término alquilo de  $C_1-C_8$ " se refiere a  
los radicales alifáticos rectos y ramificados de uno a ocho  
átomos de carbono incluyendo, metilo, etilo, propilo, iso-  
propilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo ter-  
ciario, amilo, isoamilo, amilo secundario, isoamilo secunda-  
15 rio (1,2-dimetilpropilo), amilo terciario (1,1-dimetil-  
propilo), neopentilo, hexilo, isohexilo (4-metilpentilo)-  
hexilo secundario (1-metilpentilo), 2-metilpentilo, 3-  
metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-di-  
metilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-  
20 trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, isohexilo,  
(5-metilhexilo), heptilo secundario (1-metilhexilo), 2,2-  
dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo,  
1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilfenilo, 1,4-dimetilpentilo,  
1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetil-  
25 butilo, octilo, isooctilo (6-metilheptilo), octilo secunda-  
rio (1-metilheptilo), u octilo terciario (1,1,3,3-tetra-  
metilbutilo). El término alquilo de  $C_1-C_8$  incluye dentro  
de su definición los términos "alquilo de  $C_1-C_3$ ", "alquilo  
de  $C_1-C_4$ ", "alquilo de  $C_1-C_5$ " y "alquilo de  $C_1-C_7$ ". El  
30 término "alquilcarbinol de  $C_1-C_8$ " se refiere a los alcoholes

1 alifáticos rectos y ramificados de uno a ocho átomos de car-  
bono como se ejemplifican en el término "alquilo de  $C_1-C_8$ ".  
El término "alcoxi de  $C_1-C_8$ " incluye los radicales de éter  
5 de uno a ocho átomos de carbono como se ejemplifican en el  
término "alquilo de  $C_1-C_8$ ". El término "alcoxi de  $C_1-C_8$ "  
incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobuto-  
xi, butoxi secundario, amiloxi, isoamiloxi, 1,2-dimetilpro-  
poxi, amiloxi terciario, neopentiloxi, hexiloxi, (2-metil-1-  
10 pentil)oxi, (4-metil-2-pentil)oxi, (2-etil-1-butil)oxi,  
heptiloxi, 2-heptiloxi, octiloxi, 2-octiloxi, (2-etilhexil)-  
oxi, isoctiloxi, o (2,2,4-trimetil-1-pentil)oxi. El tér-  
mino "alcoxi de  $C_1-C_8$ " incluye dentro de su definición el  
término "alcoxi de  $C_1-C_4$ ".

15 El término "cicloalquilo de  $C_3-C_7$ " se re-  
fiere a los anillos alicíclicos saturados de tres a siete  
átomos de carbono tales como ciclopropilo, metilciclopropi-  
lo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1, 2-, 3- ó 4-  
metil-ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquil-  
20 metilo de  $C_3-C_7$ " se refiere a un radical metilo sustituido  
con anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos  
de carbono como se ejemplifican en el término "cicloalquilo  
de  $C_3-C_7$ ", tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,  
ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.  
25 El término "alcohol de cicloalquilo de  $C_3-C_7$ " se refiere a  
ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol y  
cicloheptanol. El término "cicloalquilmétanoles de  $C_3-C_7$ "  
se refiere a metanol sustituido en el carbono con anillos  
alicíclicos saturados de tres a siete átomos de carbono ta-  
30 les como ciclopropanometanol, ciclobutanometanol, ciclo-  
pentanometanol, ciclohexanometanol, y cicloheptanometanol.

1 Estos metanoles alicíclicos de  $C_3-C_7$  se pueden conseguir  
de los carboxaldehidos alicíclicos de  $C_3-C_7$  correspondientes  
mediante reducción. El término "(cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-  
etanol" se refiere a etanoles que están sustituidos en el  
5 átomo de carbono en la posición 1 con anillos alicíclicos  
saturados de tres a siete átomos de carbono tales como  
1-ciclopropanoetanol, 1-ciclopentanoetanol o 1-cicloheptano-  
etanol. Estos etanoles se pueden conseguir de las 1-(ciclo-  
alquilo de  $C_3-C_7$ )-metilcetonas correspondientes mediante re-  
10 ducción. El término "1-(cicloalquilo de  $C_3-C_7$ ) etilo" se  
refiere a los radicales etilo sustituidos en el átomo de  
carbono en la posición 1 con anillos alicíclicos saturados  
de tres a siete átomos de carbono. El término "alquilamina  
de  $C_1-C_4$ " se refiere a la amina alifática de uno a cuatro  
15 átomos de carbono tales como metilamina, etilamina, propil-  
amina, isopropilamina, butilamina, o butilamina secundaria.  
El término alcoxiamina de  $C_1-C_4$  se refiere a metoxiamina,  
etoxiamina, propoxiamina, isopropoxiamina o butoxiamina.  
Los reactivos preferidos son los compuestos de bencimidazol  
20 que tienen 5(6) sustituyentes que son químicamente inertes  
al reactivo de cloruro de sulfonilo. El compuesto de benci-  
midazol y el cloruro de sulfonilo normalmente se emplean  
en cantidades aproximadamente equimolares, aun cuando pue-  
de usarse, si se desea, un exceso de cualquiera, sin efec-  
25 tos adversos en los rendimientos del producto. La reacción  
puede llevarse a cabo en cualquier número de disolventes  
no reactivos, incluyendo acetona, tetrahidrofurano (THF),  
amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida (DMF),  
e hidrocarburos clorados tales como diclorometano, di-  
30 cloroetano y cloroformo. El medio de reacción

1 también puede contener una base adicional que sirve como un agente ligador de ácidos. Algunos ejemplos de bases adecuadas para este propósito son la piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio e hidruro de sodio.

5 Un medio disolvente preferido para la reacción es la acetona conteniendo trietilamina o tetrahidrofurano con dimetilformamida conteniendo hidruro de sodio como base.

10 La reacción se lleva a cabo mejor a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del sistema disolvente empleado. De preferencia, la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo, y a esta temperatura, la reacción se completa sustancialmente dentro de 1 a 48 horas.

15 El producto de la reacción es un compuesto de 1-sulfonilbencimidazol, denominado en lo sucesivo el compuesto de sulfonilbencimidazol. El producto puede aislarse filtrando la mezcla de reacción y concentrando el filtrado para inducir la cristalización. Alternativamente, la mezcla de reacción puede evaporarse hasta sequedad y el residuo se trata con un disolvente adecuado tal como acetona o metanol para separar y eliminar cualquier material insoluble. La solución que contiene el compuesto de sulfonilbencimidazol se concentra para cristalizar el producto o se evapora para dar un segundo residuo, el cual se disuelve en metanol, por ejemplo. El compuesto de sulfonilbencimidazol se recupera del metanol mediante cristalización.

20  
25  
30 La reacción del compuesto de bencimidazol tautómero y el cloruro de sulfonilo generalmente proporciona una mezcla 1:1 de isómeros de sulfonilbencimidazol 5- y 6-sustituídos. Los isómeros se pueden

1 separar mediante cristalización fraccionaria o mediante  
cromatografía en columna. Usualmente el 6-isómero cristali-  
za primero de una solución de la mezcla. Por ejemplo, cuan-  
do el 2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de etilo se hace  
5 reaccionar con cloruro de dimetilsulfamido en acetona con-  
teniendo trietilamina, el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-  
bencimidazolcarboxilato de etilo cristaliza primera de la  
mezcla de reacción. Los licores madres de acetona contienen  
predominantemente el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-ben-  
10 cidazolcarboxilato de etilo y cantidades residuales del  
6-isómero. Los isómeros pueden identificarse por sus espec-  
tros de resonancia magnética nuclear en la región del pro-  
tón de fenilo (7,0 a 8,3 ppm).

Algunos de los compuestos de la invención pue-  
15 den prepararse llevando a cabo operaciones químicas tales  
como la acetilación, hidrólisis o la reducción en el pre-  
cursor de sulfonilbencimidazol correspondiente. Cuando las  
reacciones se llevan a cabo en un precursor que es una mez-  
cla isomérica de sulfonilbencimidazoles, los productos iso-  
20 méricos pueden separarse por métodos tales como la crista-  
lización fraccionaria o la cromatografía.

Los 2-acetamido-sulfonilbencimidazoles pueden  
prepararse de preferencia acetilando el 2-amino-sulfonil-  
bencimidazol correspondiente con anhídrido acético. Por  
25 ejemplo, una mezcla de isómeros de 1-dimetilaminosulfonil-  
2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo se agita con  
anhídrido acético a temperatura ambiente para proporcionar  
el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazol-  
30 carboxilato de etilo como una mezcla. Los 2-acetamido-  
sulfonilbencimidazoles isoméricos pueden separarse mediante

1 cristalización fraccionaria en acetona, o de preferencia,  
en metanol o etanol.

5 Las mezclas de compuestos de éster de sulfonil-  
bencimidazol isoméricos pueden separarse por medio de hi-  
drólisis selectiva de los grupos de éster más lábiles.

Por ejemplo, una mezcla de isómeros de 1-dietilaminosulfo-  
nil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo puede hi-  
drolizarse en hidróxido de potasio acuoso. El 6-isómero  
sin reaccionar insoluble se separa mediante filtración.

10 El filtrado acuoso básico contiene predominantemente 1-  
dietilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de  
potasio y una pequeña cantidad de la sal de 6-isómero. El  
filtrado se neutraliza con ácido diluido, después de lo  
cual el ácido 1-dietilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazol-  
15 carboxílico se precipita y se recupera. Los compuestos de  
ácido sulfonilbencimidazolcarboxílico pueden convertirse  
en sus ésteres mediante reacción con cloruro de tionilo en  
la presencia de un disolvente de carbinol de  $C_1-C_8$  o por me-  
20 dio de otros métodos de esterificación bien conocidos en el  
arte. Los hidrolizados de éster que tienen grupos amino en  
la posición 2 pueden precipitarse en la escala de pH de 5,0  
a 7,0.

25 Esteres diferentes de los ésteres de etilo de  
los ácidos 5(6)-sulfonilbencimidazolcarboxílicos pueden pre-  
pararse haciendo reaccionar los ácidos 5(6)-sulfonilbenci-  
midazolcarboxílicos correspondientes con equivalentes mola-  
res de un alquilcarbinol de  $C_1-C_8$ , un alcohol de cicloalquilo  
de  $C_3-C_7$ , un cicloalquilmetanol de  $C_3-C_7$ , un 1-(cicloalquilo  
de  $C_3-C_7$ )-etanol, alcohol de alilo, alcohol de propargilo,  
30 alcohol de bencilo, alcohol de alfa-metilbencilo o fenol y

1 1,1'-carbonildiimidazol en la presencia de una pequeña can-  
tidad de anion de carbinol,. Los ésteres preferidos pueden  
prepararse haciendo reaccionar el ácido sulfonilbencimidazol-  
5 carboxílico apropiado con propanol, isopropanol, alcohol de  
neopentilo, ciclobutanol, ciclohexanol o 1-(ciclopropil)-  
etanol (alfa-metilciclopropanometanol) en la presencia de  
1,1'-carbonidimidazol, como se describe en lo que antecede.  
Los ácidos sulfonilbencimidazol-carboxílicos requeridos se  
pueden conseguir de los precursores de éster de etilo corres-  
10 pondientes por medio de hidrólisis básica. De manera seme-  
jante, los compuestos de sulfonilbencimidazolcarboxamida  
N-sustituida pueden prepararse haciendo reaccionar los mis-  
mos ácidos sulfonilbencimidazolcarboxílicos con equivalentes  
molares de una alquilamina de  $C_1-C_4$  o una alcoxiamina de  
15  $C_1-C_4$  y 1,1'-carbonildiimidazol en dimetilformamida. Cuando  
el ácido 2-acetamido-sulfonilbencimidazolcarboxílico corres-  
pondiente se emplea como reactivo, el producto de 2-amino-  
éster o de amida puede obtenerse mediante hidrólisis básica  
del grupo 2-acetilo después de esterificación o amidación.  
20 Por ejemplo, cuando el ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-  
acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico se hace reaccionar  
con un equivalente de isopropilamina o metoxiamina y 1,1--  
carbonildiimidazol en dimetilformamida, los productos son,  
respectivamente, la 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-  
25 5(6)-N-isopropilbencimidazolcarboxamida o la 1-dimetilamino-  
sulfonil-2-acetamido-5(6)-N-metoxibencimidazolcarboxamida.  
Las amidas primarias pueden obtenerse cuando un ácido 5(6)-  
sulfonilbencimidazol-carboxílico se hace reaccionar con amo-  
niaco y 1,1'-carbonildiimidazol.

30

Ilustrativos de los ésteres y amidas de los

1 compuestos de ácido sulfonilbencimidazolcarboxílico de la fórmula I son los siguientes:

éster de ciclopropilo del ácido 1-ciclopropil-sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

5 éster de ciclopentilo del ácido 1-(2-furan)-sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de ciclohexilo del ácido 1-(2-tiofeno)-sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

10 éster de cicloheptilo del ácido 1-(2-tiazol)-sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de ciclopropilmetilo de ácido 1-ciclopentilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de ciclobutilmetilo del ácido 1-2-(1,3,4-tiadiazol)sulfonil-7-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

15 éster de ciclopentilmetilo del ácido 1-ciclohexilsulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de cicloheptilmetilo del ácido 1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

20 éster de 1-(ciclopropil)etilo del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de 1-(ciclobutil)etilo del ácido 1-piperidinsulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de 1-(ciclopentil)etilo del ácido 1-pirrolidinsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

25 éster de 1-(ciclohexil)etilo del ácido 1-dietilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

éster de 1-(cicloheptil)etilo del ácido 1-dipropilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

30 éster de 2-metilciclohexilo del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

1

éster de 3-metilciclohexilo del ácido 1-dietil-aminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

1-(2-furan)sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxilato de isopropilo,

5

1-(2-tiazol)sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,

1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)-sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclohexilo,

10

éster de 1-(ciclopropil)etilo del ácido 1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)-sulfonil-2-metilamino 5(6)-bencimidazolcarboxílico,

1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,

15

1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de isopropilo,

1-bencensulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,

1-(2-tiófeno)sulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,

20

1-(2-tiazol)sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclohexilo,

éster de 1(ciclopropil)etilo del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

25

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,

1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,

1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxilato de isopropilo,

30

1-dipropilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazol-

carboxilato de ciclohexilo,

1

1-pirrolidinosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de isopropilo,

1-piperidinosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de neopentilo,

5

1-piperidinsulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de ciclobutilo,

éster de 4-metilciclohexilo del ácido 1-isopropil-  
sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

10

éster de 1-metilciclohexilo del ácido 1-dimetil-  
aminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-N-metil-  
bencimidazolcarboxamida,

15

1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-2-metil-  
5(6)-N-etilbencimidazolcarboxamida,

1-pirrolidinosulfonil-2-metilamino-5(6)-N-  
propilbencimidazolcarboxamida,

1-morfolinosulfonil-2-metilamino-5(6)-N-isopro-  
pilbencimidazolcarboxamida,

20

1-dipropilaminosulfonil-5(6)-N-butilbencimida-  
zolcarboxamida,

1-(3-furan)sulfonil-5(6)-N-sec-butilbenci-  
midazolcarboxamida,

25

1-pirrolidinosulfonil-5(6)-N-isobutilbencimida-  
zolcarboxamida,

1-fenilsulfonil-2-amino-5(6)-N-ter-butilbenci-  
midazolcarboxamida,

1-butilsulfonil-2-acetamido-5(6)-N-metoxibenci-  
midazolcarboxamida,

30

1-isobutilsulfonil-2-metilamino-5(6)-N-etoxibenci-

midazolcarboxamida,

1 1-diisopropilaminosulfonil-2-metil-5(6)-N-propoxibencimidazolcarboxamida,

1-dietilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-N-isopropoxibencimidazolcarboxamida,

5 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-N-butoxibencimidazolcarboxamida,

1-piperidinosulfonil-5(6)-N-isobutoxibencimidazolcarboxamida,

10 1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-sulfonil-2-metilamino-5(6)-N-sec-butoxibencimidazolcarboxamida, y

1-ciclopropilsulfonil-2-acetamido-5(6)-N-terbutoxibencimidazolcarboxamida.

15 Los ésteres de etilo de los ácidos sulfonilbencimidazolcarboxílicos o mezclas isoméricas de los mismos, pueden hacerse reaccionar con hidrazina en un disolvente de carbinol para producir las hidrazidas correspondientes. Por ejemplo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo puede someterse a reflujo con

20 hidrato de hidrazina en metanol para proporcionar la hidrazida del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico. Los compuestos de hidrazida o sus mezclas isoméricas son útiles para la preparación de los compuestos de sulfonilbencimidazolcarboxamida correspondientes mediante

25 la disociación de la función hidrazida con níquel Raney. La hidrazida del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico puede someterse a reflujo con níquel Raney en etanol para proporcionar la 1-dimetilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxamida. Las mezclas

30 de amida pueden separarse mediante cristalización fracciona-

1 ria.

5 Los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazol pueden prepararse en varias maneras. Los ésteres de etilo de los ácidos 1-sulfonil-2-sustituido-5(6)-bencimidazol-carboxílicos pueden reducirse químicamente para proporcionar los compuestos de hidroximetilo correspondientes. Por ejemplo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo puede reducirse con hidruro de bis (2-metoxietoxi)-aluminio sódico en tetrahidrofurano para proporcionar el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-hidroximetilbencimidazol. En un método mejor, se hace reaccionar el cloruro de sulfonilo,  $R_1SO_2Cl$ , con el 2-sustituido-5(6)-hidroximetilbencimidazol apropiado. El reactivo de 5(6)-hidroximetilbencimidazol requerido puede prepararse a partir del ácido etil-2-sustituido-5(6)-bencimidazolcarboxílico mediante reducción con hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico en un disolvente aprótico tal y como se describe en lo que antecede. El método preferido para la preparación de grandes cantidades de los intermediarios de hidroximetilsulfonilbencimidazol empieza con alcohol de 4-cloro-3-nitrobencilo. El alcohol de bencilo se trata con amoníaco para dar el alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo. El nitro-alcohol se hidrogena catalíticamente para dar la 4-hidroximetil-o-fenilendiamina. La fenilendiamina es cerrada en su anillo para proporcionar el intermediario de 2-sustituido-5(6)-hidroximetilbencimidazol deseado por medio de métodos conocidos en el arte del bencimidazol.

25 En términos generales, los compuestos de ácidos sulfonilbencimidazol-carboxílico y sus hidrazidas son útiles solamente como intermediarios que pueden convertirse

30

1           en los compuestos de éster o carboxamida correspondientes.  
Sin embargo; el ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzimidazolcarboxílico inhibe el virus de la Polio I a 100 mcg./ml. (véase la Tabla I).

5           Necesarios para la preparación de los reactivos de benzimidazol son las o-fenilendianinas apropiadamente sustituidas. El 3-nitro-4-clorobenzotrifluoruro puede tratarse con amoníaco y reducirse para proporcionar el 3,4-diaminobenzotrifluoruro. El ácido 2-(3,4-diaminofenil)-acético puede prepararse mediante acetilación del 2-(4-aminofenil)acetonitrilo con anhídrido acético en piridina. El producto de 2-(4-acetamidofenil)acetonitrilo se nitra en anhídrido acético para proporcionar el 2-(3-nitro-4-acetamidofenil)acetonitrilo. El nitrilo se hidroliza con ácido clorhídrico concentrado para dar el ácido 2-(3-nitro-4-amino-15 fenil)acético después de neutralización. El nitroácido se hidrogena a 4,218 kg/cm<sup>2</sup> a temperatura ambiente sobre paladio sobre carbono para dar el ácido 2-(3,4-diaminofenil) acético. El ácido puede esterificarse con carbinoles de 20 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en la presencia de catalizadores de ácido. De manera semejante, la preparación del ácido 2-(3,4-diaminofenil) propiónico empieza con el 2-(4-aminofenil)propionitrilo, como se describió en lo que antecede para la preparación del ácido diaminofenilacético.

25           La 4-ciano-o-fenilendiamina puede prepararse a partir de 4-aminobenzonitrilo por medio de (a) acetilación para proporcionar el 4-acetamidobenzonitrilo, (b) nitración para dar el 3-nitro-4-acetamidobenzonitrilo, (c) escisión del grupo acetilo con PCl<sub>5</sub> en piridina para dar el 3-nitro-4-aminobenzonitrilo y (d) hidrogenación del grupo 30

1 nitro a una presión de 4,218 kg./cm<sup>2</sup> con níquel Raney para proporcionar la 3,4-diaminobenzonitrilo (4-ciano-o-fenilendiamina).

5 La 4-metilsulfonil-o-fenilendiamina puede prepararse nitrando la (4-clorofenil)-metilsulfona para dar la (3-nitro-4-clorofenil)metilsulfona. El grupo cloro es tratado con amoníaco para dar la (3-nitro-4-aminofenil)-metilsulfona. La nitro-sulfona se hidrogena con rutenio sobre carbono para proporcionar la 4-metilsulfonil-o-fenilendiamina.

10 Los compuestos de bencimidazol, que son necesarios como los materiales de partida en el procedimiento anterior, se preparan de acuerdo con cualquiera de una variedad de métodos. Los compuestos de 2-(H)- y 2-metilbencimidazol necesarios se preparan ciclando los compuestos de o-fenilendiamina apropiados con ácido fórmico o con ácido acético por medio del método de Philips, J. Chem. Soc. 2398 (1928). Los compuestos de 2-aminobencimidazol se preparan ciclando las o-fenilendiaminas con bromuro de cianogeno como es descrito por Buttle y colaboradores, Bio. Chem. J. 32, 1101 (1938) y en la Patente Británica No. 551.524. El 2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de etilo es descrito por Paget y colaboradores, J. Med. Chem., 12, 1010 (1969).

20 Los reactivos de 2-metilaminobencimidazol pueden prepararse mediante ciclodesulfuración de las 1-(2-aminofenil)-3-metil-2-tioureas apropiadas con óxido mercúrico de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos No. 3.455.948. Los compuestos de 2-acetamidobencimidazol se preparan acilando el compuesto de 2-aminobencimidazol correspondiente. Ilustrativos de dichos compuestos de bencimidazol que pueden ha

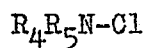
25

30

1           cerse reaccionar con los cloruros de sulfonilo apropiados  
son los 2-(H)-, 2-amino-, 2-metil-, 2-metilamino-, y 2  
acetamidobencilamidazoles sustituidos en la posición 5(6)  
por alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilmetilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
5           1-(alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-etilo, ciano, metilsulfonilo o  
trifluorometilo.

Entre los compuestos de cloruro de sulfonilo que  
son necesarios como reactivos, se pueden conseguir comer-  
cialmente el cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo),  
el cloruro de isopropilsulfonilo, el cloruro de dimetilsul-  
famoilo, el cloruro de bencensulfonilo, el cloruro de 2-  
10           tiofenosulfonilo y el cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tia-  
zolsulfonilo. La preparación del cloruro de 3-tiofenosulfo-  
nilo y del cloruro de 2-(ó 3)-furansulfonilo es descrita  
por Arcoria y colaboradores [véase J. Org. Chem., 39, 1689  
15           y 3595 (1974)]. El cloruro de 2-tiazolsulfonilo, el cloruro  
de 2-tiadiazolsulfonilo, el cloruro de 2-metil-5-tiadiazol-  
sulfonilo y el cloruro de 2-metilamino-5-tiadiazolsulfonilo  
se pueden conseguir a partir del 2-tiazoltiol, el 2-tiadia-  
20           zoltiol, el 2-metil-5-tiadiazoltiol y del 2-metilamino-5-  
tiadiazoltiol, respectivamente, mediante la oxidación de  
la función tiol con bromo o con cloro en solución acuosa.  
Otros cloruros de alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y de cicloalquil-  
sulfonilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> pueden prepararse mediante la cloración  
25           del alquiltiol apropiado o haciendo reaccionar el cloruro  
de sulfurilo con alquilsulfonatos de sodio derivados de  
los correspondientes carbinoles y ácido sulfúrico. Los  
cloruros de N,N-dialquilsulfamoilo pueden prepararse como  
es descrito por Bindely y colaboradores, J. Am. Chem. Soc.  
30           61, 3250 (1939), haciendo reaccionar una sal de amina se-

1 cundaria con cloruro de sulfurilo. Alternativamente, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de cloramina de la fórmula



5 con un dióxido de azufre a una temperatura de  $-5^{\circ}$  a  $30^{\circ}C$ . Los compuestos de cloramina se preparan haciendo reaccionar las aminas secundarias correspondientes con pentacloruro de antimonio, hipoclorito de sodio o cloruro de sulfurilo.

10 Ilustrativos adicionales de los cloruros de sulfonilo que pueden hacerse reaccionar con los compuestos de bencimidazol son el cloruro de etilsulfonilo, el cloruro de propilsulfonilo, el cloruro de isopropilsulfonilo, el cloruro de butilsulfonilo, el cloruro de isobutilsulfonilo,  
15 el cloruro de sec-butilsulfonilo, el cloruro de ter-butilsulfonilo, el cloruro de amil-1-sulfonilo, el cloruro de isoamilsulfonilo, el cloruro de sec-isoamilsulfonilo y el cloruro de ter-amilsulfonilo.

20 Otros cloruros de sulfamoilo que pueden emplearse son el cloruro de dietilsulfamoilo, el cloruro de diisopropilsulfamoilo, el cloruro de N-metil-N-etilsulfamoilo, el cloruro de N-metil-N-propilsulfamoilo, el cloruro de N-etil-N-propilsulfamoilo, el cloruro de N-metil-N-isopropilsulfamoilo; el cloruro de N-etil-N-isopropilsulfamoilo,  
25 el cloruro de N-propil-N-isopropilsulfamoilo, el cloruro de diisopropilpirrolidinosulfamoilo, el cloruro de piperidinosulfamoilo y el cloruro de morfolinosulfamoilo.

30 Para consistencia en la nomenclatura, los compuestos de sulfonilbencimidazol serán denominados como los

1 derivados de sulfonilo. Por ejemplo, el producto de la  
reacción de cloruro de dimetilsulfamoilo y 2-amino-5-benci-  
midazolcarboxilato de etilo se denomina el 1-dimetilamino-  
5 sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo en  
lugar del 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de etilo en lugar del 1-dimetilsulfamoil-2-amino-  
5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo. Los compuestos de  
la fórmula I se prueban por medio de los siguientes métodos.

MÉTODOS DE PRUEBA

10 Células de riñón de mono verde africano (BSC-1)  
o células Hela (5-3) se desarrollan en matraces Falcon con  
capacidad de 25 cc. a temperatura de 37° C. en el medio 199  
con suero bovino fetal inactivado al 5 por ciento (FBS), pe-  
nicilina (150 unidades, 1ml.) y estreptomycin (150 mcg./ml.).  
15 Cuando se forman las capas monomoleculares confluentes, el  
medio de desarrollo sobrenadante se elimina y se agregan a  
cada matraz 0,3 ml. de una dilución de virus apropiada (virus  
de eco, Mengo, Coxsackie, polio o rinitis). Después de la  
absorción durante una hora a temperatura ambiente, la capa  
20 de células infectada con virus se recubre con un medio que  
comprende una parte de Ionagar No. 2 al 1 por ciento y una  
parte del medio 199 de doble concentración con suero bobino  
fetal, penicilina y estreptomycin que contiene la droga a  
25 concentraciones de 100, 50, 25, 12, 6, 3 y 0 microgramos  
por mililitro (mcg./ml.). El matraz que no contiene droga  
sirve como el control para la prueba. Las soluciones concen-  
tradas de los compuestos de sulfonilbencimidazol se elaboran  
en sulfóxido de dimetilo a una concentración de 10<sup>4</sup> mcg./ml.  
30 Los matraces se incuban durante 72 horas a temperatura de  
37°C., para los virus de la polio, Coxsacke, eco y Mengo y

1 120 horas a temperatura de 32°C. para el virus de la rini-  
tis. Las placas se observan en aquellas áreas en donde el  
virus es infectado y se reproduce en las células. Se agrega  
5 a cada matraz una solución de 10 por ciento de formalina y  
2 por ciento de acetato de sodio para inactivar el virus y  
fijar la capa de células a la superficie del matraz. Las  
placas de virus, independientemente del tamaño, se cuentan  
después de colorear las áreas de células circundantes con  
cristal violeta. La cuenta de las placas se compara con la  
10 cuenta del control a cada concentración de droga. La activi-  
dad del compuesto experimental se expresa como porcentaje  
de reducción de la placa o porcentaje de inhibición. Alter-  
nativamente, la concentración de la droga que inhibe la for-  
mación de la placa en 50 por ciento puede utilizarse como  
15 una medida de la actividad. La inhibición de 50 por ciento  
es indicada por el símbolo I<sub>50</sub>.

Los resultados son expresados en términos de la  
inhibición del virus de la Polio tipo I debido a que el vi-  
rus es fácil de desarrollar y se obtienen resultados de  
20 consistentes. Sin embargo, la actividad de los compuestos  
preferidos se confirma contra otros cultivos de virus. Por  
ejemplo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazol-  
carboxilato de etilo a 3,0 mcg./ml. inhibe la Coxsackie  
(A9, A21, B5), el virus del eco (clases 1-4), el virus de  
25 la rinitis Mengo (25 clases) y la Polio (tipo I, II, III).  
Los resultados de la prueba para varios compuestos de sul-  
fonilbencimidazol se resumen en la Tabla I siguiente:

TABLA I --Porcentaje de Reducción de la Placa (Polio I)

Concentración de la Droga (mcg./ml.)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
	Me <sub>2</sub> N	H	6-CO <sub>2</sub> Et		64	0	0	0	0		
	Me <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et		90	80	50	22	0		
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CO <sub>2</sub> Et			100	98	72	37	25	0
10	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et	100	100	100	100	100	100	96	52
	metilo	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et				87	51	24	0	0
	isopropilo	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et				100	100	98	54	24
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	62	64	64	61	51	0		
15	pirrolidino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et <sup>*</sup>		100	100	100	99	63		
	piperidino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et <sup>*</sup>		tóxico	tóxico	100	100	3		
	monfolino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et <sup>*</sup>		100	99	86	3	0		
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Me					100	97	60	35
20	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>					100	98	63	28
	Me(Et)N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et				100	100	100	83	51
	Me(Pr)N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et				100	100	90	52	35
	Et <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et				100	100	87	43	25
25	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-COOH	50		34		23	17		
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CONH <sub>2</sub>	55	32	30	25	23	8		
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CONH <sub>2</sub>	100	100	100	78	43	36	27	
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CONHEt	97	54	21	7				
30	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CONHEt	100	100	100	99	80	40	9	

\* Me<sub>2</sub>N-1000 *transmittals*

TABLA I -Porcentaje de Reducción de la Plac

Concentración de la Droga (mcg./ml.)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	100	50	25
	Me <sub>2</sub> N	H	6-CO <sub>2</sub> Et		64	0
	Me <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et		90	80
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CO <sub>2</sub> Et			100
10	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et		100	100
	metilo	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et			
	isopropilo	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et			
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	62	64	64
15	pirrolidino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et*		100	100
	piperidino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et*		tóxico	tóxico
	morfolino	NH <sub>2</sub>	5(6)-CO <sub>2</sub> Et*		100	99
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Me			
20	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			
	Me(Et)N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et			
	Me(Pr)N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et			
	Et <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CO <sub>2</sub> Et			
25	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-COOH	50		34
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CONH <sub>2</sub>	55	32	30
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CONH <sub>2</sub>	100	100	100
	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	5-CONHEt	97	54	21
30	Me <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	6-CONHEt	100	100	100

\* Mezclas isoméricas

Taje de Reducción de la Placa (Polio I)

ción de la Droga (mcg./ml.)

100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
	64	0	0	0	0		
	90	80	50	22	0		
		100	98	72	37	25	0
	100	100	100	100	100	96	52
			87	51	24	0	0
			100	100	98	54	24
62	64	64	61	51	0		
	100	100	100	99	63		
	tóxico	tóxico	100	100	3		
	100	99	86	3	0		
				100	97	60	35
				100	98	63	28
			100	100	100	83	51
			100	100	90	52	35
			100	100	87	43	25
50		34		23	17		
55	32	30	25	23	8		
100	100	100	78	43	36	27	
97	54	21	7				
100	100	100	99	80	40	9	

La concentración de la droga de varios ésteres diferentes a los éster de etilo, que inhiben la formación de la placa de virus en 50 por ciento ( $I_{50}$ ) se resumen en las Tablas II y III

Tabla II. Inhibición del Virus ( $I_{50}$ ) de los Esteres de los Acidos 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilicos.

Ester*	$I_{50}$ (mcg/ml)		
	Polio I	Rhino 3	Cox A21
(6)-metilo	3	0,75	3
propilo	1,5	3	1,5
(6)-isopropilo	0,35	0,75	1,5
alilo	3-6		
propargilo	3-6		
butilo	3	0,75	3
(5)-isobutilo	3	3-6	3
(6)-neopentilo	0,75	0,75	1,5
(5)-neopentilo	3		
octilo	50		
(6)-ciclohexilo	0,35	1,5	0,75
ciclohexilmetilo	3-6	1,5	
bencilo	6		
alfa-metilbencilo	3		

\* El isómero es indicado por el número, de lo contrario el éster es una mezcla isomérica. mcg/ml es la concentración de la droga en microgramos por mililitro.

1

Tabla III. Inhibición del Virus ( $I_{50}$ ) de los Esteres del Acido 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico.

5

Ester*	$I_{50}$ (mcg/ml)		
	Polio I	Rhino 3	Cox A21
isopropilo	0,75		
(5)-isobutilo	3		
10 (6)-isobutilo	0,75	3	0,75-1,5
neopentilo	1,5-3		
sec-butilo	0,75		
(5)-ciclopropilmetilo	6		
(6)-ciclopropilmetilo	0,75-1,5		1,5
15 ciclohexilmetilo	3		1,5-3
3-metilciclohexilmetilo	3		
1-(ciclopropil)etilo	0,75	<5	1,5
ciclobutilo	0,35	<5	1,5
20 ciclohexilo	1,5		
(6)-fenilo	3-6		

25

\* El isómero es indicado por el número, de lo contrario el éster es una mezcla isomérica. mcg/ml. es la concentración de la droga en microgramos por mililitro.

30

1 Los compuestos de sulfonilbencimidazol se prue-  
ban como compuestos puros y como mezclas isoméricas. Ambos -  
isómeros inhiben el desarrollo de virus, el 6-isómero gene--  
ralmente es más activo que el 5-isómero. Por ejemplo, el --  
5 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazolcarboxilato de  
etilo inhibe el virus de la Polio I completamente a una con-  
centración tan baja como de 3,0 mcg/ml. El 5-isómero inhibe  
completamente el virus a una concentración de 12,0 mcg/ml.

10 Entre los compuestos preferidos de la fórmula I  
están los ésteres de 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alquilsulfonil-2-amino-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato. Especialmente preferidos son los -  
ésteres de 1-(aminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarbo-  
xilato. Más preferidos son los ésteres de etilo, propilo, -  
isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo y de 1-(ci-  
15 clopropil)etilo de los ácidos 1-(N,N-dialquilaminosulfonil)  
--2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílicos. Los 6-isómeros se  
prefieren sobre los 5-isómeros.

20 Los compuestos que se encuentran dentro del al-  
cance de la fórmula anterior son capaces de suprimir el de-  
sarrollo de varios virus cuando se agregan a un medio en el  
cual se desarrolla el virus. Los compuestos de la invención  
por lo tanto, pueden utilizarse en solución acuosa, de pre--  
ferencia con un agente tensioactivo, para descontaminar su-  
perficies sobre las cuales están presentes virus de polio,-  
25 cox-sackie, rinitis y otros virus, dichas superficies inclu-  
yen la cristalería de hospitales y superficies de trabajo -  
de hospitales y áreas similares en la preparación de alimen-  
tos.

30 Además, los compuestos pueden administrarse -  
por la vía oral a animales de sangre caliente y a seres hu-

1 manos en una dosis de 1 a 300 mg/Kg. de peso del cuerpo del  
animal. La administración puede repetirse periódicamente, -  
según sea necesario. De acuerdo con la práctica general, -  
5 los compuestos antivirales pueden administrarse cada cua-  
tro a seis horas.

De preferencia, los compuestos se emplean en -  
combinación con uno o más adyuvantes adecuado a la vía de  
administración particular. De esta manera, en el caso de -  
administración oral, el compuesto es modificado con dilu-  
10 yentes o portadores farmacéuticos tales como lactosa, su-  
crosa, almidón en polvo, celulosa, talco, estearato de mag-  
nesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, polvo de aca-  
cía gelatina, alginato de sodio, benzoato de sodio y ácido  
15 esteárico. Dichas composiciones pueden formularse como ta-  
bletas o pueden ser encerradas en cápsulas para la adminis-  
tración conveniente. Además, los compuestos pueden adminis-  
trarse por la vía parenteral.

Los compuestos también pueden mezclarse con un  
líquido y administrarse como gotas nasales o como aspersio-  
20 nes intranasales.

Ilustrativos de los compuestos de sulfonilben-  
cimidazol provistos por esta invención son los siguientes:

1-métilsulfonil-2-amino-5(6)-cianobencimidazol,

25 1-etilsulfonil-2-metil-5(6)-metilsulfonilbenci-  
midazol,

1-propilsulfonil-2-amino-5(6)-trifluorometil-  
bencimidazol,

1-isopropilsulfonil-2-metilamino-5(6)-metil-  
sulfonilbencimidazol,

30 1-butilsulfonil-5(6)-trifluorometilbencimidazol,

1 1-isobutilsulfonil-2-metil-5(6)-hidroximetil-  
bencimidazol,

1-(sec-butilsulfonil)-2-amino-5(6)-bencimida-  
zol-carboxamida,

5 hidrazida de ácido 1-(ter-butilsulfonil)-2-  
metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

1-ciclopentilsulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimi-  
dazol-carboxilato de neopentilo,

1-morfolinosulfonil-2-amino-5(6)-N-propilben-  
cimimidazolcarboxamida,

10

1-piperidinosulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de propargilo,

1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-  
2-amino-5(6)-N-metoxibencimidazolcarboxamida,

15

1-dipropilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-N-  
etilbencimidazolcarboxamida,

éster alfa-metilbencílico del ácido 1-(2-metil-  
1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxíli-  
co,

20

1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
N-isopropoxibencimidazolcarboxamido,

1-(2-tiofeno)sulfonil-2-acetamido-5(6)-hidroxi-  
metilbencimidazol,

25

1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonil-2-  
metil-5(6)-hidroximetilbencimidazol,

1-piperidinosulfonil-2-acetamido-5(6)-hidroxi-  
metilbencimidazol,

1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
hidroximetilbencimidazol,

30

1-isopropilsulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de neopentilo,

- 1 1-ciclohexilsulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de propargilo,  
éster fenílico del ácido 1-(N-metil-N-etil-  
aminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
5 éster fenílico del ácido 1-ciclopropilsulfonil-  
5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster fenílico del ácido 1-piperidinsulfonil-  
2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
10 ácido-amil-sulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxí-  
lico,  
1-iscamilsulfonil-2-metil-5(6)-cianobencimi-  
dazol,  
1-(sec-isoamilsulfonil)-2-amino-5(6)-metil-  
sulfonilbencimidazol,  
15 1-(ter-amil-sulfonil)-2-metilamino-5(6)-trifluor  
metilbencimidazol,  
1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-metil-5(6)-  
metilsulfonilbencimidazol,  
1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
20 trifluormetilbencimidazol,  
1-(N-metil-N-isopropilaminosulfonil)-2-metil-  
amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol,  
1-dietilaminosulfonil-5(6)-metilsulfonilbenci-  
midazol,  
25 1-(N-etil-N-propilaminosulfonil)-2-metil-5(6)-  
trifluormetilbencimidazol,  
1-(N-etil-N-isopropilaminosulfonil)-2-amino-  
5(6)-bencimidazolcarboxamida,  
hidrazida de ácido 1-dipropilaminosulfonil-2-  
30 metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,

- 1                    ácido 1-(N-propil-N-isopropilaminosulfonil)-  
5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 1-diisopropilaminosulfonil-2-metil-5(6)-ciano-  
bencimidazol,
- 5                    1-bencensulfonil-2-amino-5(6)-metilsulfonil-  
bencimidazol,
- 1-pirrolidinosulfonil-2-metilamino-5(6)-tri-  
fluormetilbencimidazol,
- éster fenílico del ácido 1-bencensulfonil-2-  
10 amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 1-(2-tiazol)sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de ciclobutilo,
- 1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonil-2-  
metilamino-5(6)-hidroximetilbencimidazol,
- 15                    1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)-sulfonil-  
2-metil-5(6)-N-butilbencimidazolcarboxamida,
- 1-ciclopropilsulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetil  
bencimidazol,
- éster fenílico del ácido 1-(3-furan)sulfonil-2-  
20 acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster 1-(ciclopropil)-etílico del ácido 1-(2-  
acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonil-2-metil-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxílico,
- 1-(2-tiofeno)sulfonil-2-acetamido-5(6)-N-bu  
25 toxibencimidazolcarboxamida,
- 1-dietilaminosulfonil-2-metil-5(6)-N-butil-  
bencimidazolcarboxamida,
- 1-ciclohexilsulfonil-2-acetamido-5(6)-benci  
midazol-carboxilato de neopentilo,
- 30                    1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfo-

- 1 nil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de alilo,  
1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonil-2-acetamido-5-(6)-bencimidazolcarboxilato de propargilo,  
5 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonil-2-metilamino-5-(6)-N-propilbencimidazolcarboxamida,  
éster ciclobutilmetílico del ácido i-isopropil-sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 1-(ciclohexil)etílico del ácido 1-dimetil-aminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
10 éster alfa-metilbencílico del ácido 1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 1-(cicloheptil)etílico del ácido 1-cicloheptilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
15 1-piperidinosulfonil-5-(6)-hidroximetilbencimidazol,  
1-morfolinosulfonil-2-metil-5(6)-metilsulfonil-bencimidazol,  
éster 2,2,4-trimetil-1-pentílico del ácido  
20 1-metilsulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster isooctílico del ácido 1-etilsulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 2-etilhexílico del ácido 1-propilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
25 éster 2-octílico del ácido 1-isopropilsulfonil-2-metilamino-5-(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 2-heptílico del ácido 1-butilsulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster octílico del ácido 1-isobutilsulfonil-  
30 2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster heptílico del ácido 1-(sec-butilsulfo-

1 nil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster heptílico del ácido 1-(ter-butilsulfonil)-  
2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster octílico del ácido 1-amilsulfonil-5(6)-  
bencimidazolcarboxílico,  
5 éster 4-metil-2-pentílico del ácido 1-isoamil-  
sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster isoocílico del ácido 1-(1,2-dimetilpro-  
pilsulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster propílico del ácido 1-(ter-amilsulfonil)-  
10 2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-pirrolidinosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de propargilo,  
1-(N-metil-N-isopropilaminosulfonil)-2-aceta-  
mido-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,  
15 1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)-sulfonil-  
2-amino-5(6)-N-isopropilbencimidazolcarboxamida,  
1-(2-tiofeno)sulfonil-2-metil-5(6)-N-isopro-  
poxibencimidazolcarboxamida,  
1-(2-tiazol)sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazol  
20 carboxilato de neopentilo,  
1-piperidinosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazol  
carboxilato de alilo,  
1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)-sulfonil-  
2-me-til-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,  
25 éster 1-(ciclobutil)etílico de 1-(N-metil-N-  
propilaminosulfonil)-5(6)-bencimidazolcarboxilato,  
éster fenílico del ácido 1-dimetilaminosulfo-  
nil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster fenílico del ácido 1-(2-acetamido-4-  
30 metiltiazol-5-il)sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxílico,

- 1                   éster fenílico del ácido 1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster 1-(ciclopropil) etílico del ácido 1-ciclopropilsulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 5                   1-dipropilaminosulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de propargilo,
- éster ciclopropilmetílico del ácido 1-(2-furan)sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster ciclopropilmetílico del ácido 1-bencensulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 10                   1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,
- éster fenílico del ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 15                   éster 2,2,4-trimetil-1-pentílico del ácido 1-dimetilaminosulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster isopropílico del ácido 1-(N-metil-etilaminosulfonil)-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster butílico del ácido 1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 20                   éster isobutílico del ácido 1-(N-metil-N-isopropilaminosulfonil)-2-metilamino-5(6)-bencimidazol-carboxílico,
- éster hexílico del ácido 1-dietilaminosulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 25                   éster 2-heptílico del ácido 1-(N-etil-N-propilaminosulfonil)-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- éster metílico del ácido 1-(N-etil-N-isopropilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,
- 30                   éster isobutílico del ácido 1-dipropilamino-

- 1 sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster propílico del ácido 1-(N-propil-N-isopro-  
pilaminosulfonil)-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 2-etilhexílico del ácido 1-diisopropil-  
aminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
5 éster butílico del ácido 1-bencensulfonil-2-  
metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 2-octílico del ácido 1-pirrolidinosulfo-  
nil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
10 éster heptílico del ácido 1-piperidinosulfonil-  
5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 2-etil-1-butílico del ácido 1-morfolino-  
sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-(1,3,5-tiadiazol-2-il)sulfonil-2-metilamino-  
15 5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,  
éster cicloheptilmetílico del ácido 1-bencen-  
sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-morfolinosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimida-  
zolcarboxilato de neopentilo,  
20 1-ciclohexilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol  
carboxilato de ciclohexilo,  
1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonil-2-metil-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato de bencilo,  
1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-5(6)-  
25 bencimidazolcarboxilato de alilo,  
1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de alilo,  
1-bencensulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazol  
carboxilato de propargilo,  
30 1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)-sulfonil-2-

- 1 metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,  
1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-2-  
metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopentilo,  
éster 1-(ciclopropil)etílico del ácido 1-pirro-  
lidinosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
5 1-(2-tiofeno)sulfonil-2-acetamido-5(6)-benci-  
midazolcarboxilato de bencilo,  
1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-2-  
amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de propargilo,  
10 1-(3-furan)sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de isopropilo,  
éster 1-(ciclopropil)etílico del ácido 1-ciclo-  
butilsulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
15 bencimidazolcarboxilato de ciclobutilo,  
éster 4-metil-2-pentílico del ácido 2-(1-metil-  
sulfonil-2-H-bencimidazol-5-il)acético,  
éster 2-metil-1-pentílico del ácido 2-(1-bencen-  
sulfonil-2-metilbencimidazol-5-il)acético,  
20 éster etílico del ácido 2-(1-dimetilaminosulfo-  
nil-2-acetamidobencimidazol-5-il)acético,  
éster ter-butílico del ácido 2-(4-morfolino-  
sulfonil-2-aminobencimidazol-5-il)acético,  
éster metílico del ácido 2-(1-metilsulfonil-2-  
25 H-bencimidazol-5-il)propiónico,  
éster isopropílico del ácido 2-(1-bencensulfo-  
nil-2-aminobencimidazol-5-il)propiónico,  
éster sec-butílico del ácido 2-(1-dimetil-  
aminosulfonil-2-acetamidobencimidazol-5-il)propiónico,  
30 éster isoocílico del ácido 2-(1-pirrolidino-

1 sulfonil-2-metilaminobencimidazol-5-il)propiónico,  
éster 2-etilhexílico del ácido 2-(1-diisopropil-  
amiosulfonil-2-metilbencimidazol-5-il)propiónico,  
1-metilsulfonil-5(6)-cianobencimidazol,  
5 1-bencensulfonil-5(6)-cianobencimidazol,  
1-isopropilsulfonil-2-acetamido-5(6)-cianoben-  
cimidazol,  
1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-cianobencimi-  
dazol,  
10 1-pirrolidinosulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetil-  
bencimidazol,  
1-(N-etil-N-propilaminosulfonil)-2-acetamido-5(6)-  
cianobencimidazol,  
1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-acetamido-5(6)-  
15 bencimidazolcarboxilato de neopentilo,  
éster alfa-metilbencílico del ácido 1-(2-metil-  
1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-(N-metil-N-isopropilaminosulfonil)-2-acetamido-  
5(6)-bencimidazolcarboxilato de propargilo,  
20 hidrazida de ácido 1-ciclopropilsulfonil-2-metil-  
5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-(2-tiofeno)sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxamida,  
1-(N-etil-N-propilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-  
25 bencimidazolcarboxamida,  
hidrazida de ácido 1-piperidinosulfonil-2-amino-  
5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-bencensulfonil-2-acetamido-5(6)-N-etoxi-benci-  
midazolcarboxamida,  
30 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-N-isopropoxi-

- 1 bencimidazolcarboxamida,  
hidrazida de ácido 1-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)-2-amino-5(6)-
- 5 bencimidazolcarboxamida,  
hidrazida de ácido 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-sulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster fenílico de 1-dipropilaminosulfonil-2-metil-5(6)-bencimidazolcarboxilato,
- 10 hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
hidrazida de ácido 1-(2-acetamido-4-metil-tiazol-5-il)sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
éster 1-(ciclopropil)etílico del ácido 1-(1,3,4-
- 15 tiadiazol-2-il)sulfonil-2-metilamino-5(6)-bencimidazolcarboxílico,  
1-butilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de alilo,  
1-bencensulfonil-2-amino-5(6)-cianobencimidazol,
- 20 1-bencensulfonil-2-metilamino-5(6)-hidroximetilbencimidazol,  
1-bencensulfonil-2-acetamido-5(6)-trifluormetilbencimidazol,  
1-bencensulfonil-2-metil-5(6)-hidroximetilbencimidazol,
- 25 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-hidroximetilbencimidazol,  
1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-hidroximetilbencimidazol, y
- 30 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-trifluormetilbencimidazol,

1      tilbencimidazol.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la preparación de los compuestos de la fórmula I.

5      EJEMPLO 1. Preparación del 1-dimetilaminosulfonil-5-  
bencimidazolcarboxilato de etilo.

10      Se disuelven 4,8 gramos (25,0 mmoles) de 5-benci-  
midazolcarboxilato de etilo, en 100 ml. de tetrahidrofurano  
con agitación. Se agrega cuidadosamente en partes hidruro -  
de sodio, 1,3 gramos (27,0 mmoles), como una dispersión en  
aceite mineral al 50 por ciento, seguido por la adición de  
cinco mililitros de dimetilformamida seca. Se agregan vein-  
15      ticinco milimoles (3,6 gramos) de cloruro de dimetilsulfa-  
moilo en 10 ml. de tetrahidrofurano seco y la reacción se -  
somete a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se  
evapora hasta sequedad al vacío dejando un aceite. El acei-  
te se trata con 200 ml. de agua y se vierte en un volumen  
igual de agua. En el reposo, el aceite solidifica y el agua  
20      se decanta. El sólido ceroso se recoge en acetato de etilo  
y la solución se decolora con carbono. El carbono se filtra  
y el filtrado se concentra hasta un tercio de su volumen -  
original . El producto cristaliza en el reposo durante la  
noche. El producto cristalino se lava con una pequeña can-  
25      tidad de tetracloruro de carbono y se recoge. El rendimien-  
to es de 5,0 gramos de 1-(dimetilaminosulfonil)-5-bencimi-  
dazolcarboxilato de etilo.

30      Análisis:  $C_{12}H_{15}N_3O_4S$    PM 297

Calculado: C, 48,48;      H, 5,09; N, 14,13

Encontrado: C, 48,42;     H, 5,20; N, 14,14

1 EJEMPLO 2. Preparación del 1-dimetilaminosulfonil-2-  
metil-6-bencimidazolcarboxilato de etilo.

5 Se agita 2-metilbencimidazol-5-carboxilato de etilo, 5,1 gramos (25 mmoles), en 100 ml. de tetrahidrofurano seco (THF). Se agrega a la mezcla de reacción hidruro de sodio, 1,3 gramos, como una dispersión en aceite mineral al 50 por ciento, seguido por la adición de cinco mililitros de dimetilformamida (DMF). Se agregan veinticinco milimoles (3,6 gramos) de cloruro de dimetilsulfamilo en 10 ml. de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 6 horas con agitación. La mezcla se evapora hasta sequedad al vacío. Después de que el residuo se trata con n-hexano para eliminar el aceite mineral el hexano se decanta. El residuo se tritura con metanol. El producto que cristaliza en metanol se recoge para dar 300 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-metil-6-bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de aproximadamente 124-126°C. La estructura del 6-isómero incoloro se confirma por medio de resonancia magnética nuclear en sulfóxido de dimetilo.

15 Análisis :  $C_{13}H_{17}N_3O_4S$  PM 311

Calculado : C, 50,15, H, 5,50; N, 13,50

Encontrado: C, 49,97; H, 5,67; N, 13,23

20 EJEMPLO 3. Preparación del 1-isopropilsulfonil-2-amino-  
5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo

25 Cinco gramos (25,0 mmoles) de 2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de etilo en 3ml. de trietilamina se agitan con 150 ml. de acetona. Se agrega en partes a la mezcla de

30

1 reacción agitada cloruro de isopropilsulfonilo, 3,6 gramos  
(25,0 mmoles) disuelto en 10 ml. de acetona. La mezcla se  
somete a reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse, -  
la mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta la se--  
5 quedad al vacío. El residuo se recoge en una cantidad míni-  
ma de metanol y se deja reposar durante la noche a tempera-  
tura ambiente. El producto cristalino se filtra y el mate--  
rial se lava con una pequeña cantidad de metanol frío y --  
éter. Se obtiene una segunda cosecha de los lavados combi-  
10 nados para dar 280 mg. de 1-(isopropilsulfonil)-2-amino-6-  
bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de -  
aproximadamente 165-167°C., en forma de cristales incoloros.  
El material se establece como el 6-isómero por medio de re-  
sonancia magnética nuclear (NMR) en sulfóxido de dimetilo.

15 El 5-isómero se recupera del filtrado de metanol  
original para dar 365 mg. de 1-isopropilsulfonil-2-amino-5-  
bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de -  
aproximadamente 166-168°C., en forma de cristales de color  
anaranjado. La estructura se confirma por medio de resonan-  
20 cia magnética nuclear en sulfóxido de dimetilo.

Análisis :  $C_{13}H_{17}N_3O_2S$  PM 311

Calculado : C, 50,15; H, 5,50; N, 13,50

Encontrado:

5-isómero : C, 49,86; H, 5,48; N, 13,24

25 6-isómero : C, 49,92; H, 5,26; N, 13,44.

EJEMPLO 4. Preparación del 1-(N-metil-N-etilamino-  
sulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcar-  
boxilato de etilo.

30 Diez gramos (50,0 mmoles) de 2-amino-5-bencimida-

1 zolcarboxilato de etilo y 10 ml. de trietilamina se agitan  
en 40 ml. de acetona seca. Ocho gramos (50,0 mmoles) de clo  
5 ruro de N-metil-N-etilsulfamoilo se agregan y la mezcla se  
somete a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se  
filtra después de enfriarse y el filtrado se concentra a la  
mitad de su volumen original al vacío. La mezcla de isóme-  
ros se cristaliza de la solución al reposar durante la no-  
che. La mezcla del producto se recoge y se lava con una pe-  
queña cantidad de metanol frío.

10 Análisis :  $C_{12}H_{28}N_4O_4S$  PM 326

Calculado : C, 47,84; H, 5,56; N, 17,17

Encontrado: C, 48,09; H, 5,49; N, 16,97

15 EJEMPLO 5. Separación del 1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-  
2-amino-6-bencimidazolcarboxilato de etilo me-  
dante hidrólisis básica.

20 4,16 gramos (14 mmoles) de una mezcla isomérica de  
1-(N-metil-N-etilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcar  
boxilato de etilo, 1,7 gramos (30 mmoles) de hidróxido de -  
potasio y 50 ml. de agua, se someten a reflujo durante 45  
minutos con agitación. Después de enfriarse, el éster etíli  
co del 6-isómero insoluble se recoge mediante filtración.  
El rendimiento es de 450 mg. de 1-(N-metil-N-etilaminosulfo  
nil)-2-amino-6-bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto  
25 de fusión de aproximadamente 170-171°C.

Análisis :  $C_{13}H_{18}N_4O_4S$  PM 326

Calculado : C, 47,48; H, 5,56; N, 17,17

Encontrado: C, 47,76; H, 5,66; N, 16,95

30 El filtrado básico se neutraliza con ácido clorhí-  
trico 1N. El sólido que se precipita se recoge para dar 2 -

1 gramos de ácido 1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-amino-5-bencimidazolcarboxílico como un monohidrato, con punto de fusión de aproximadamente 197-199°C.

Análisis :  $C_{11}H_{14}N_4O_4S.H_2O$  PM 316

5 Calculado : C, 41,77; H, 5,07; N, 17,72

Encontrado: C, 42,62; H, 4,49; N, 17,89

La acidificación adicional del filtrado neutro proporciona una mezcla de ácidos 5 y 6 carboxílicos en una cantidad pequeña.

10 EJEMPLO 6. Preparación del 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol.

(A) 2-Amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol

15 24,16 gramos de 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo se suspenden en 600ml. de tetrahidrofurano (THF) bajo nitrógeno. Noventa y seis ml. (0,36 moles) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico (RED-AL) en 400 ml. de tetrahidrofurano se agregan en porciones a la  
20 mezcla de reacción agitada a un régimen tal que la temperatura no exceda de 35°C. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 20 horas. El exceso de RED-AL se descompone mediante la adición de 30 ml. de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequeda al vacío.  
25 El residuo espumoso se trata con 150 ml. de acetato de etilo y 200 ml de agua. La fase emulsionada acuosa se separa. La fase acuosa se filtra para dar un sólido de color amarillo. El filtrado acuoso se evapora al vacío para dar una segunda cosecha. El rendimiento combinado es de 12,3 gramos  
30 (65 por ciento) de 2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol -

1 crudo. Una muestra analítica de la mezcla isomérica se pre-  
para.

Análisis :  $C_8H_9N_3O$  PM 163

Calculado : C, 58,88; H, 5,56; N, 25,75

5

Encontrado: C, 58,65; H, 5,48; N, 25,54

(B) 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-  
hidroximetilbencimidazol.

10

Treinta milimoles, 4,9 gramos de 2-amino-5(6)-  
hidroximetilbencimidazol se disuelven en 40 ml. de acetona.  
Treinta milimoles, 3,03 gramos, de trietilamina se agregan  
a la solución de acetona seguido por 4,32 gramos (30 moles)  
de cloruro de dimetilsulfamoilo. La mezcla se calienta a -  
15 reflujo durante aproximadamente 17 horas. La mezcla se vier  
te en 25 ml. de agua. La mezcla acuosa se extrae con cloro-  
formo. El extracto de cloroformo se lava sucesivamente con  
agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La solu-  
ción de cloroformo se filtra y se seca. El cloroformo se  
20 evapora hasta sequedad al vacío, para dar 5,5 gramos (66  
por ciento) de producto crudo como una mezcla isomérica.

20

25

Siete gramos de la mezcla isomérica cruda se -  
cromatografían sobre gel de sílice Woelm utilizando acetato  
de etilo como el eluyente. El 6-isómero se recoge después -  
de que se han hecho pasar 6 litros de eluyente sobre la -  
columna. El rendimiento es de 1,02 gramos de 1-dimetilamino  
sulfonil-2-amino-6-hidroximetilbencimidazol, con punto de  
fusión de 182-183°C. (acetato de etilo-metanol).

30

Análisis :  $C_{10}H_{14}N_4O_3S$  PM 270

Calculado : C, 44,43; H, 5,22; N, 20,73

Encontrado: C, 44,37; H, 5,18; N, 20,44

Los siguientes compuestos se preparan por medio del método de los Ejemplos 1-6 utilizando los materiales de partida de bencimidazol apropiadamente sustituidos.

EJEMPLO 7.

Hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxílico, con punto de fusión de -229-230°C. con descomposición.

Calculado : C, 40,30; H, 4,70; N, 28,20

Encontrado: C, 40,21; H, 4,54; N, 28,33.

EJEMPLO 8.

Hidrato de hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazolcarboxílico, con punto de fusión de 205-206°C.

Calculado : C, 37,97; H, 5,06; N, 26,58

Encontrado: C, 38,40; H, 4,41; N, 26,15

EJEMPLO 9.

Hidrato de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxamida, con punto de fusión de 208 a 209°C.

Calculado: C, 39,87; H, 4,98; N, 23,25

Encontrado: C, 40,05; H, 4,78; N, 22,81

EJEMPLO 10.

1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazolcarboxamida, con punto de fusión de 206-208°C.

Calculado : C, 42,40; H, 4,63; N, 24,72

Encontrado: C, 43,56; H, 4,53; N, 24,60

EJEMPLO 11.

1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5-N-etil-bencimidazolcarboxamida, con punto de fusión de 155 a 160°C.

Calculado : C, 46,29; H, 5,50; N, 22,49

Encontrado: C, 46,54; H, 5,24; N, 21,93

EJEMPLO 12.

1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-6-N-etil-bencimidazolcarboxamida, con punto de fusión de 215-216°C.

Calculado : C, 46,29; H, 5,50; N, 22,49

Encontrado: C, 46,11; H, 5,35; N, 22,25

EJEMPLO 13.

1-(2-tiofeno)sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo

Calculado : C, 47,85; H, 3,73; N, 11,96

Encontrado: C, 47,67; H, 3,84; N, 11,76

EJEMPLO 14.

1-(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)-sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de 190-202°C., con descomposición.

Calculado : C, 45,39; H, 4,02; N, 16,54

Encontrado: C, 45,52; H, 4,43; N, 15,94

EJEMPLO 15.

1-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il)-sulfonil-

1 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo

Calculado : C, 40,83; H, 3,69; N, 21,98

Encontrado: C, 40,59; H, 3,94; N, 21,78

5 EJEMPLO 16.

1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de -  
140-148°C.

Calculado: C, 49,40; H, 5,92; N, 16,46

10 Encontrado: C, 49,30; H, 6,13; N, 16,37

EJEMPLO 17.

1-dietilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazolcar  
boxilato de etilo, con punto de fusión de 142-143°C.

15 Calculado : C, 49,40; H, 5,92; N, 16,46

Encontrado: C, 49,73 H, 5,90; N, 16,18

EJEMPLO 18.

20 1-bencensulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de etilo.

Calculado: C, 55,64; H, 4,38; N, 12,17

Encontrado: C, 55,86; H, 4,48; N, 12,22

25

30



TABLA IV Esteres del ácido 1-dimetilaminosulfonil

-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico.

No	Ester*	PF °C.	Teoría			Análisis (Por Ciento)			Encontrado		
			C	H	N	C	H	N	C	H	N
19	(6)-metilo	211-213	44,29	4,73	18,78	45,28	4,72	18,21			
20	(5)-etilo	167-168	46,29	4,86	18,00	46,01	5,05	17,55			
21	(6)-etilo	201-202	46,29	4,86	18,00	45,99	5,04	17,87			
22	propilo		47,84	5,57	17,17	47,62	5,31	16,92			
23	(6)-isopropilo	173-175	47,84	5,56	17,17	48,08	5,42	16,96			
24	(6)-butilo	150-153	49,40	5,92	16,40	49,64	5,98	16,20			
25	(6)-isobutilo	197-198	49,40	5,92	16,46	49,67	5,97	16,56			
26	(5)-neopentilo	157-160	50,83	6,26	15,81	51,06	6,03	15,75			
27	(6)-neopentilo	196-198	50,83	6,26	15,81	50,99	6,05	15,99			
28	(6)-ciclohexilo	180-184	52,44	6,05	15,29	52,67	6,29	15,48			
29	octilo		54,53	7,12	14,13	54,26	6,87	13,85			
30	ciclohexilmetilo		53,68	6,32	14,74	53,85	6,38	13,71			
31	alfa-metilbencilo		55,66	5,19	14,42	56,83	5,41	13,87			
32	alilo		48,29	4,68	17,33	48,50	4,47	17,30			
33	propargilo		48,59	4,08	17,44	48,32	4,06	17,31			
34	bencilo		54,27	5,02	15,33	54,64	4,95	15,95			

\* El número indica el isómero de éster, de lo contrario el éster es una mezcla de isómeros.



EA IV Esteres del ácido l-dimetilaminosulfonil

-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico.

Análisis (Por Ciento)

PF °C.	Teoría			Encontrado		
	C	H	N	C	H	N
211-213	44,29	4,73	18,78	45,28	4,72	18,21
167-168	46,29	4,86	18,00	46,01	5,05	17,55
201-202	46,29	4,86	18,00	45,99	5,04	17,87
	47,84	5,57	17,17	47,62	5,31	16,92
173-175	47,84	5,56	17,17	48,08	5,42	16,96
150-153	49,40	5,92	16,40	49,64	5,98	16,20
197-198	49,40	5,92	16,46	49,67	5,97	16,56
157-160	50,83	6,26	15,81	51,06	6,03	15,75
196-198	50,83	6,26	15,81	50,99	6,05	15,99
180-184	52,44	6,05	15,29	52,67	6,29	15,48
	54,53	7,12	14,13	54,26	6,87	13,85
	53,68	6,32	14,74	53,85	6,38	13,71
	55,66	5,19	14,42	56,83	5,41	13,87
	48,29	4,68	17,33	48,50	4,47	17,30
	48,59	4,08	17,44	48,32	4,06	17,31
	54,27	5,02	15,33	54,64	4,95	15,95

ter, de lo contrario el éster es una mezcla de isómeros.

TABLA V. Esteres del Acido 1-dimetilaminosulfonil  
-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarbóxilico.

No.	Ester*	PF gC	Teoría				Encontrado		
			C	H	N	C	H	N	
35	(5)-etilo	167-168	47,45	5,12	15,81	47,60	5,19	16,03	
36	(6)-etilo	201-202	47,45	5,12	15,81	47,28	5,16	15,60	
37	isopropilo		48,90	5,47	15,21	48,92	5,76	15,46	
38	(5)-isobutilo	105-108	50,25	5,80	14,65	50,24	5,69	14,89	
39	(6)-isobutilo	151-152	50,25	5,80	14,65	50,46	5,68	14,43	
40	sec-butilo		50,26	5,76	14,66	49,49	5,60	14,35	
41	ciclobutilo		50,52	5,30	14,73	50,39	5,08	14,56	
42	neopentilo		51,52	6,06	14,14	51,73	5,98	14,29	
43	ciclohexilo		52,93	5,92	13,72	53,04	5,68	13,90	
44	(5)-ciclopropilmetilo	109-112	50,79	4,79	14,81	50,58	5,00	14,73	
45	(6)-ciclopropilmetilo	146-149	50,79	4,79	14,81	50,55	5,02	14,97	
46	1-ciclopropiletilo		51,76	5,62	14,20	51,47	5,40	14,29	
47	ciclohexilmetilo		54,01	6,20	13,26	53,94	6,01	13,16	
48	(3-metilciclohexil)- metilo		53,03	6,47	12,83	54,87	6,66	12,68	
49	(5)-fenilo	169-170	53,59	4,75	13,89	53,88	4,59	13,61	
50	(6)-fenilo	215-220	53,59	4,75	13,89	53,73	5,03	13,79	

\* El número indica el isómero de éster, de lo contrario el éster es una mezcla de isómeros.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las -  
siguiente:

TABLA V. Esteres del Acido 1-dimetil  
-2-acetamido-5(6)-bencimidazolc

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
30

No.	Ester*	PF °C	Análisis	
			C	H
35	(5)-etilo	167-168	47,45	5,12
36	(6)-etilo	201-202	47,45	5,12
37	isopropilo		48,90	5,47
38	(5)-isobutilo	105-108	50,25	5,80
39	(6)-isobutilo	151-152	50,25	5,80
40	<u>sec</u> -butilo		50,26	5,76
41	ciclobutilo		50,52	5,30
42	neopentilo		51,52	6,06
43	ciclohexilo		52,93	5,92
44	(5)-ciclopropilmetilo	109-112	50,79	4,79
45	(6)-ciclopropilmetilo	146-149	50,79	4,79
46	1-ciclopropiletilo		51,76	5,62
47	ciclohexilmetilo		54,01	6,20
48	(3-metilciclohexil)- metilo		53,03	6,47
49	(5)-fenilo	169-170	53,59	4,75
50	(6)-fenilo	215-220	53,59	4,75

\* El número indica el isómero de éster, de lo contrario el éster es

En resumen la Patente de Invención que  
siguiente:

Esteres del Acido 1-dimetilaminosulfonil  
-acetamido-5(6)-bencimidazolcarboxílico.

Análisis (Por Ciento)

C <sub>10</sub>	Teoría			Encontrado		
	C	H	N	C	H	N
168	47,45	5,12	15,81	47,60	5,19	16,03
202	47,45	5,12	15,81	47,28	5,16	15,60
	48,90	5,47	15,21	48,92	5,76	15,46
108	50,25	5,80	14,65	50,24	5,69	14,89
152	50,25	5,80	14,65	50,46	5,68	14,43
	50,26	5,76	14,66	49,49	5,60	14,35
	50,52	5,30	14,73	50,39	5,08	14,56
	51,52	6,06	14,14	51,73	5,98	14,29
	52,93	5,92	13,72	53,04	5,68	13,90
112	50,79	4,79	14,81	50,58	5,00	14,73
149	50,79	4,79	14,81	50,55	5,02	14,97
	51,76	5,62	14,20	51,47	5,40	14,29
	54,01	6,20	13,26	53,94	6,01	13,16
	53,03	6,47	12,83	54,87	6,66	12,68
170	53,59	4,75	13,89	53,88	4,59	13,61
220	53,59	4,75	13,89	53,73	5,03	13,79

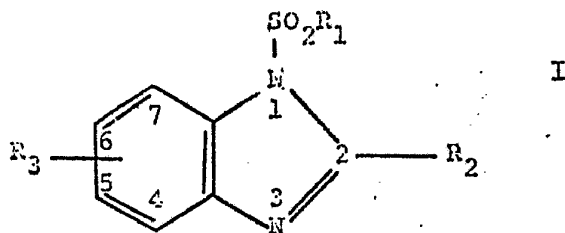
, de lo contrario el éster es una mezcla de isómeros.

la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las -

:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos de sulfonibencimidazol de la fórmula I



en donde  $R_1$  es alquilo de  $C_1-C_5$ , cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , fenilo, furilo, tienilo, tiazol-2-ilo, 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo o  $R_4R_5N-$ , en donde  $R_4$  y  $R_5$  son independientemente alquilo de  $C_1-C_3$  o  $R_4$  y  $R_5$ , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, son pirrolidino, piperidino o morfolino;

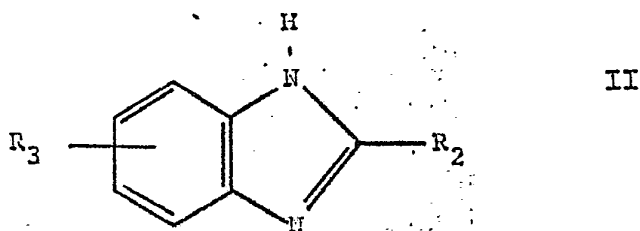
$R_2$  es hidrógeno, metilo, amino, acetamido o metil amino;

$R_3$  es alcóxicarbonilo de  $C_1-C_8$ , alilóxicarbonilo, propargilóxicarbonilo, (cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-oxycarbonilo, (cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-metiloxycarbonilo, 1-(cicloalquilo de  $C_3-C_7$ )-etiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alfa-metilbenciloxycarbonilo, fenoxycarbonilo, alcóxicarbonilmetilo de  $C_1-C_8$ , 1-(alcóxicarbonilo de  $C_1-C_8$ )etilo, hidrazinocarbonilo, carboxi, carboxamido, N-(alquilo de  $C_1-C_4$ )-carboxamido, N-(alcoxi de  $C_1-C_4$ )-carboxamido, hidroximetilo, ciano, metil-

1 sulfonilo o trifluorometilo; y  $R_3$  está en la po-  
sición 5 ó 6;

caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de bencimi-  
dazol tautómero de la fórmula II

5



10

con el compuesto de cloruro de sulfonilo de la fórmula  
 $R_1SO_2Cl$ ; y si se desea, separar los isómeros de la posición  
5 y 6.

15

2. El procedimiento de la reivindicación 1, para  
preparar el 1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de etilo, caracterizado en que el 2-amino-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato de etilo se hace reaccionar con clo-  
ruro de isopropilsulfonilo.

20

3. El procedimiento de la reivindicación 1, para  
preparar el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de etilo, caracterizado en que el 2-amino-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato de etilo se hace reaccionar con clo-  
ruro de dimetilaminosulfonilo.

25

4. El procedimiento de la reivindicación 1, para  
preparar el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de isopropilo, caracterizado en que se hace reac-  
cionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de isopropilo con  
cloruro de dimetilaminosulfonilo.

30

5. El procedimiento de la reivindicación 1, para  
preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-

1 carboxilato de neopentilo, caracterizado en que se hace  
reaccionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de neopenti-  
lo con cloruro de dimetilaminosulfonilo.

5 6. El procedimiento de la reivindicación 1, para  
preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-  
carboxilato de ciclohexilo, caracterizado en que se hace  
reaccionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de ciclohe-  
xilo con cloruro de dimetilaminosulfonilo.

10 7. El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar 1-(N-metil-N-etilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-benci-  
midazolcarboxilato de etilo, caracterizado en que se hace  
reaccionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo  
con cloruro de N-metil-N-etilaminosulfonilo.

15 8. El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar 1-(N-metil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-ben-  
cimidazolcarboxilato de etilo, caracterizado en que se hace  
reaccionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo con  
cloruro de N-metil-N-propilaminosulfonilo.

20 9. El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar 1-dietilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-car-  
boxilato de etilo, caracterizado en que se hace reaccionar  
2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo con cloruro  
de dietilaminosulfonilo.

25 10. El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar 1-bencensulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato  
de etilo, caracterizado en que se hace reaccionar 2-amino-5  
(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo con cloruro de bencen-  
sulfonilo.

30 11. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

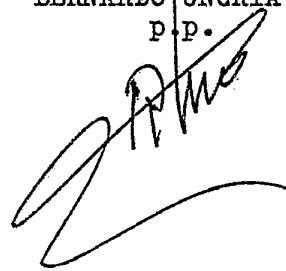
1 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE SULFONILBENCIMI  
DAZOL.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta  
y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 1 de Julio de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30