



19 ES	18	NUMERO	10 A1
	21	451.013	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26.8.1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
608.415	28.8.1975	estadounidense

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 EE.UU.

72 INVENTOR (ES)
------------------

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

La incidencia de enfermedades respiratorias importantes virales es inmensa. Se ha estimado que casi un billón de casos aparecen anualmente tan solo en los Estados Unidos. Estudios llevados a cabo en Inglaterra (Tyrell & Bynoe, Lancet 76 (1966)) indicaron que el 74 por ciento de las personas que tienen resfriados son infectados con virus de rinitis. Debido a que ya se han identificado más de 80 clases de virus de rinitis, no es posible el desarrollo de una vacuna práctica contra el virus de la rinitis, y aparece que la quimioterapia es el método más deseable.

5

10

15

La capacidad de los compuestos químicos para suprimir el desarrollo de virus in vitro se demuestra fácilmente utilizando una prueba de supresión de la placa de virus similar a la descrita por Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66(1961).

20

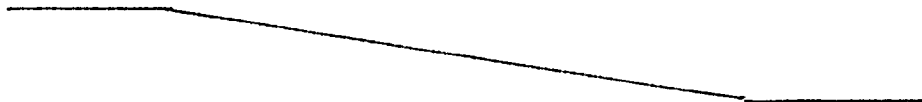
Ciertos compuestos de 1-dimetilaminosulfonil-2-aminobencimidazol antifungosos han sido descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 3,853,908.

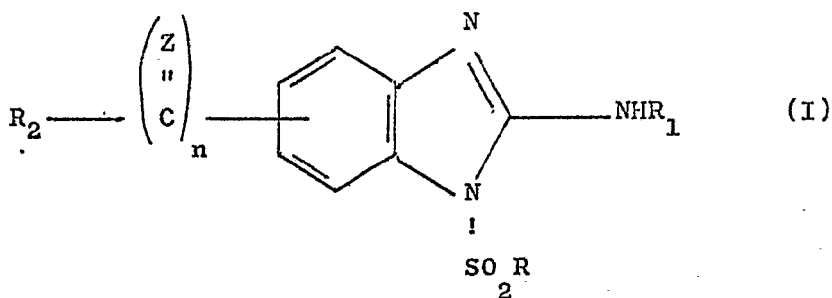
25

El objeto de esta invención consiste en proporcionar un procedimiento para preparar nuevos compuestos de bencimidazol que inhiben el crecimiento de virus; particularmente virus de la rinitis, virus de la polio, virus de Coxsackie, virus del eco y virus de Mengo.

30

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de sulfonilbencimidazol, farmacológicamente útiles de fórmula general





en donde

10 R es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, tienilo, o -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

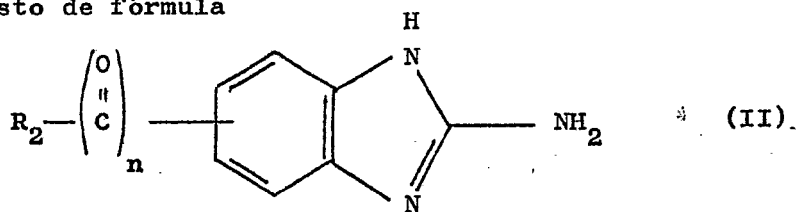
R<sub>1</sub> es hidrógeno;

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o halofenilo;

Z es oxígeno;

20 R<sub>2</sub> —  $\left( \begin{array}{c} Z \\ || \\ C \end{array} \right)_n$  — está en la posición 5 ó 6; y  
n es 1;

el cual está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en donde R<sub>2</sub> y n son como se definieron anteriormente, con un cloruro de sulfonilo de fórmula general



en donde R es como se define anteriormente, en presencia de un disolvente orgánico, una base cuando sea necesario, y a una temperatura desde temperatura ambien-

1 te a reflujo.

5 El término "bencimidazol tautomérico" se refiere 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 llevando un grupo sustituyente en la posición 5 de la porción de benceno, tiene una forma tautomérica correspondiente en donde el sustituyente reside alternativamente en la posición 6. La mezcla de isómeros puede indicarse numerando las posiciones alternas como 5(6). Como consecuencia de dicho tautomerismo, la reacción de un bencimidazol 5(6)-sustituido con un cloruro de sulfonilo de fórmula (III) produce mezclas isoméricas de sulfonilbencimidazoles 5(6)-sustituídos.

10  
15 Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos utilizados en esta descripción. El término "tienilo" se refiere al radical tiofeno unido en la posición 2 ó 3.

20 El término "alquilo de  $C_1-C_4$ " se refiere a los radicales alifáticos de cadena recta y ramificada de uno a cuatro átomos de carbono incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término alquilo de  $C_1-C_4$  incluye dentro de su definición los términos "Alquilo de  $C_1-C_3$ ".

25 El término "alquilo de  $C_1-C_4$ -carbinol" se refiere a los alcoholes alifáticos de cadena recta y ramificada de uno a cuatro átomos de carbono como se ejemplifican en el término "alquilo de  $C_1-C_4$ ".

30 El término "cicloalquilo de  $C_3-C_7$ " se refiere a los anillos alicíclicos saturados de tres a siete

1 átomos de carbono tales como ciclopropilo, metilciclo-  
propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-,  
2-, 3- ó 4-metilciclohexilo y cicloheptilo.

5 El término "halofenilo" se refiere a clorofe-  
nilo o bromofenilo mono-sustituído en cualquier posi-  
ción del anillo de fenilo.

10 Los reactivos preferidos son los compuestos  
de bencimidazol que tienen sustituyentes en las posi-  
ciones 5(6) que no reaccionan con el reactivo de cloru-  
ro de sulfonilo bajo las condiciones de reacción. El  
compuesto de bencimidazol y el cloruro de sulfonilo nor-  
malmente se emplean en cantidades aproximadamente equi-  
molares, aunque puede utilizarse, si se desea, un exce-  
so de cualquiera. La reacción puede llevarse a cabo en  
15 cualquier número de disolventes no reactivos, incluyen-  
do acetona, tetrahidrofurano (THF), amidas terciarias  
tales como N,N-dimetilformamida (DMF) e hidrocarburos  
clorados tales como diclorometano, dicloroetano y clo-  
roformo. El medio de reacción también puede contener  
20 una base adicional que sirve como agente ligador de áci-  
dos. Algunos ejemplos de bases adecuadas para este pro-  
pósito son piridina, trietilamina, N-metilmorfolina,  
bicarbonato de sodio e hidruro de sodio. Un medio di-  
solvente preferido para la reacción es la acetona con-  
25 teniendo trietilamina o tetrahidrofurano con DMF con-  
teniendo hidruro de sodio como base.

30 La reacción se lleva a cabo mejor a una tem-  
peratura comprendida entre la temperatura ambiente y  
la temperatura de reflujo del sistema disolvente em-  
pleado. De preferencia, la reacción se lleva a cabo

1 a la temperatura de reflujo, y a esta temperatura, la  
reacción se completa sustancialmente dentro de 1 a 48  
horas.

5 El producto de la reacción es un compuesto  
de 1-sulfonilbencimidazol, denominado en lo sucesivo  
el compuesto de sulfonilbencimidazol. El producto pue-  
de aislarse mediante filtración de la mezcla de reac-  
ción y concentración del filtrado para inducir la cris-  
talización. Alternativamente, la mezcla de reacción  
10 puede evaporarse hasta sequedad y el residuo puede tra-  
tarse con un disolvente adecuado tal como acetona o me-  
tanol para separar y eliminar cualquier material inso-  
luble. La solución que contiene el compuesto de sul-  
fonilbencimidazol se concentra para cristalizar el pro-  
ducto o se evapora para dar un segundo residuo, el cual  
15 se disuelve en metanol, por ejemplo. El compuesto de  
sulfonilbencimidazol se recupera del metanol mediante  
cristalización.

20 La reacción del compuesto de bencimidazol  
tautomérico y el cloruro de sulfonilo generalmente pro-  
porciona una mezcla 1:1 de isómeros de sulfonilbencimi-  
dazol 5- y 6-sustituídos. Los isómeros se pueden se-  
parar mediante cristalización fraccionaria o mediante  
cromatografía en columna. Usualmente el 6-isómero cris-  
25 taliza primero en una solución de la mezcla. Por ejem-  
plo, cuando se hace reaccionar 2-amino-5-bencimidazol-  
carboxilato de etilo con cloruro de dimetilsulfamoilo  
en acetona conteniendo trietilamina, cristaliza primero  
de la mezcla de reacción el 1-dimetilaminosulfonil-2-  
30 amino-6-bencimidazolcarboxilato de etilo. Los licores

1 madre de acetona contienen predominantemente el 1-dime-  
tilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de  
5 etilo y cantidades residuales del 6-isómero. Los isó-  
meros pueden identificarse por medio de sus espectros  
de resonancia magnética nuclear en la región del protón  
de fenilo (7,0 a 8,3 ppm).

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pue-  
den prepararse llevando a cabo operaciones químicas ta-  
les como acelación, oxidación o reducción en el precur-  
10 sor de sulfonilbencimidazol apropiado. Cuando las reac-  
ciones se llevan a cabo en un precursor que es una mez-  
cla isomérica de sulfonilbencimidazoles, los productos  
isoméricos pueden separarse por medio de métodos tales  
como cristalización fraccionaria o cromatografía.

15 Se apreciará que pueden llevarse a cabo reac-  
ciones químicas ventajosas en etapas opcionales de la  
síntesis del producto. El reactivo de bencimidazol pue-  
de modificarse químicamente y luego puede hacerse reac-  
cionar con el cloruro de sulfonilo apropiado para propor-  
20 cionar el producto de sulfonilbencimidazol. Alternati-  
vamente, puede prepararse un intermediario de sulfonil-  
bencimidazol y luego modificarse químicamente para pro-  
porcionar el producto final. Los reactivos de bencimi-  
dazol adecuados son aquellos que tienen grupos sustitu-  
25 yentes que pueden convertirse en los 5(6)-sustituyentes  
deseados ya sea antes o después de la reacción con el  
cloruro de sulfonilo apropiado. Los ésteres de etilo  
de los ácidos 2-sustituído -5(6)-bencimidazol-carboxí-  
licos son reactivos especialmente adecuados debido a  
30 que la función éster puede hacerse reaccionar después

1 para proporcionar otros compuestos intermediarios que  
pueden convertirse en los productos finales como se des-  
cribe en lo que antecede.

5 Los ésteres de etilo de los ácidos 1-sulfo-  
nil-2-sustituído-5(6)-bencimidazolcarboxílico pueden  
reducirse químicamente para proporcionar los interme-  
diarios de hidroximetilo correspondientes. Por ejem-  
plo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-benci-  
midazolcarboxilato de etilo puede reducirse con hidru-  
ro de bis (2-metoxietoxi)-aluminio sódico en tetrahidro  
10 furano para proporcionar el 1-dimetilaminosulfonil-2-  
acetamido-5(6)-hidroximetilbencimidazol. Un método me-  
jor consiste en hacer reaccionar el cloruro de sulfonio,  
RSO<sub>2</sub>Cl, con el 2-sustituído-5(6)-hidroximetilbencimida-  
zol apropiado. El reactivo de 5(6)-hidroximetilbenci-  
midazol requerido puede prepararse a partir del ácido  
15 etil-2-sustituído-5(6) bencimidazolcarboxílico corres-  
pondiente mediante reducción con el hidruro de bis (2-  
metoxietoxi)-aluminio sódico en un disolvente aprótico  
como se describe anteriormente. El método preferido  
para preparar 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-  
25 nitrobencilo. El nitro-alcohol se hidrogena catalíti-  
camente para dar la 4-hidroximetil-o-fenilendiamina.  
La fenilendiamina se cicliza para proporcionar el in-  
termediario de 2-sustituído-5(6)-hidroximetilbencimi-  
dazol deseado por medio de los métodos conocidos en el  
30 arte de los bencimidazoles.

1

En términos generales, los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazol son importantes como intermediarios que pueden convertirse en los derivados de 5(6)-formilo correspondientes. La oxidación de la función hidroximetilcarbinol para proporcionar un compuesto de carboxaldehído con propiedades que inhiben los virus es ciertamente inesperada.

5

10

Los compuestos de sulfonilbencimidazol-carboxaldehído en donde  $R_2$  es hidrógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos de 1-sulfonil-2-sustituídos-5(6)-hidroximetilbencimidazol correspondientes por medio de la oxidación del grupo hidroximetilo con un reactivo de Jones, una solución de ácido crómico y ácido sulfúrico en agua. Por ejemplo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol da el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)formilbencimidazol después de la oxidación con un reactivo de Jones.

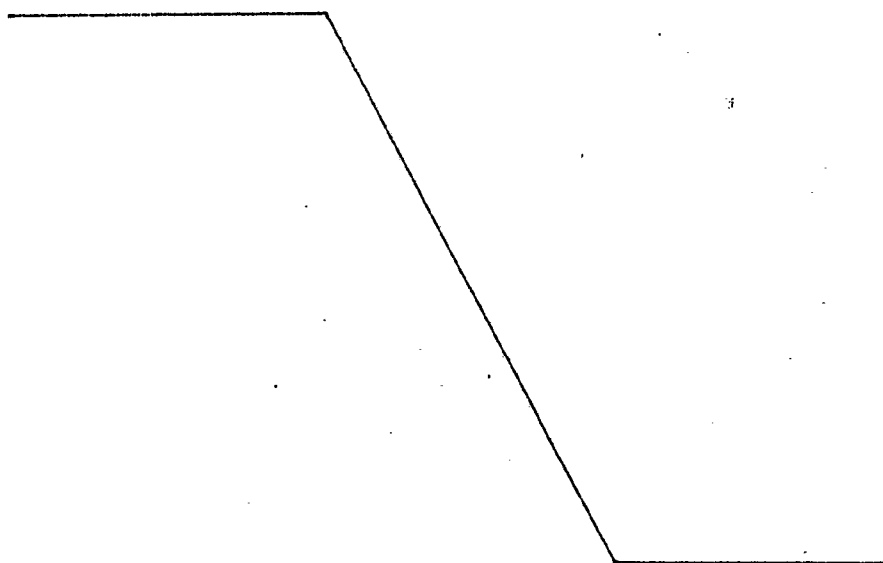
15

20

Estas reacciones de carbonilo se ilustran en el Esquema de Reacción I.

25

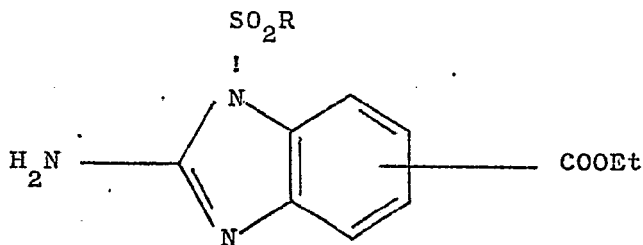
30



1

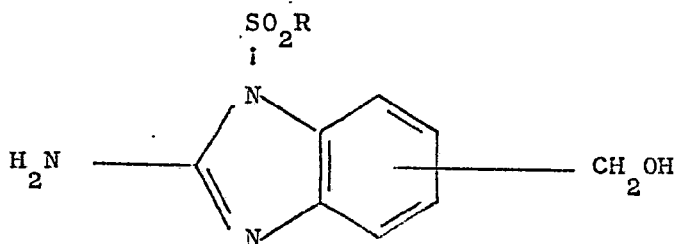
Esquema de Reacción I

5



Reducción

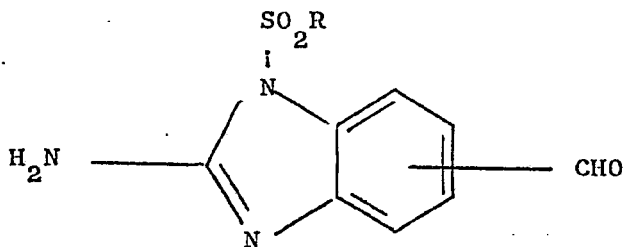
10



15

Oxidación

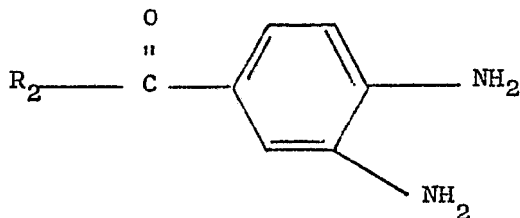
20



25

30

1                    Los compuestos de 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol en donde Z es oxígeno, pueden prepararse a partir de  
los 5(6)-ceto-bencimidazoles correspondientes mediante  
5                    reacción con el cloruro de sulfonilo,  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ . El reactivo de cetobencimidazol puede prepararse a partir de  
la ceto-o-fenilendiamina apropiada mediante métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La solicitud  
publicada belga No 93791 describe la preparación de las  
ceto-o-fenilendiaminas de fórmula



en donde  $\text{R}_2$  es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o  
fenilo sustituido por halógeno, alquilo inferior o al-  
coxi inferior. El método de preparación requiere la  
amonólisis y la reducción de una 4-halo-3-nitrofenil-  
cetona que se prepara por medio de la reacción de Frie-  
20                    del-Crafts de cualquiera de (1) un cloruro de 4-halo-3-  
nitrobenzoilo con un hidrocarburo apropiado o (2) un  
halobenceno con un cloruro de ácido apropiado seguido  
por nitración aromática. Dichos métodos hacen disponi-  
bles las ceto-o-fenilendiaminas requeridas, en donde  $\text{R}_2$   
25                    en la fórmula anterior adicionalmente es cicloalquilo  
de  $\text{C}_3\text{-C}_6$ . Alternativamente los reactivos de ceto-ben-  
cimimidazol pueden prepararse a partir de acetanilida por  
medio de una acilación de Friedel-Crafts con el deriva-  
do apropiado de un ácido alcanoico de  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , ácido ci-  
30                    cloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -carboxílico. La 4-ceto-acetanilida

1 resultante se nitra para dar una 2-nitro-4-cetoacetanilida. La acetanilida se hidroliza para dar una 2-nitro-4-cetoanilina. La nitroanilina se hidrogena catalíticamente para dar una 4-ceto-o-fenilendiamina, la cual se  
5 cicliza para proporcionar el 2-sustituído-5(6)-cetobencimidazol apropiado. La siguiente modalidad ilustra en principio la preparación de un compuesto 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol. La 4-propionilacetanilida se nitra a una temperatura de 0°C. para dar la 2-nitro-4-propionilacetanilida. La acetanilida se hidroliza y se hidrogena catalíticamente para dar la 4-propionil-o-fenilendiamina. La fenilendiamina se hace reaccionar con bromuro de cianógeno para dar el 2-amino-5(6)-propionilbencimidazol. El propionilbencimidazol se hace reaccionar  
10 con cloruro de dimetilsulfamoilo para dar el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-propionilbencimidazol. Sin embargo, la función ceto-carbonilo es menos reactiva que la función carboxaldehído. La función ceto puede activarse protonando el compuesto de sulfonilbencimidazol bajo condiciones ácidas y subsecuentemente ocurre en forma rápida la formación del doble enlace de carbono-nitrógeno.

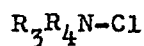
15 Los compuestos de bencimidazol que se requieren como materiales de partida en el procedimiento anterior, pueden prepararse de acuerdo con una variedad de métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La preparación de una variedad de bencimidazoles está bien documentada en Weissberger's The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazol and Its Derivatives,  
20 Interscience Publishers Co., New York., 1953. Los reac-

25

30

1           tivos de 2-aminobencimidazol pueden prepararse ciclizan-  
do las o-fenilendiaminas apropiadas con bromuro de cia-  
nógeno como es descrito por Buttle, y colaboradores, Bio.  
5           Chem. J. 32, 1101 (1938) y en la Patente Británica No.  
551.524.

          Entre los compuestos de cloruro de sulfonilo  
que se requieren como reactivos, se pueden conseguir co-  
mercialmente el cloruro de metansulfonilo (cloruro de  
mesilo), el cloruro de isopropilsulfonilo, el cloruro  
10          de dimetilsulfamoilo, y el cloruro de 2-tiofensulfoni-  
lo. Otros cloruros de alquilo de  $C_1-C_4$  y cicloalquilo  
de  $C_5-C_7$  sulfonilo pueden prepararse mediante la clora-  
ción del alquiltiol apropiado o mediante la reacción  
del cloruro de sulfurilo con alquilsulfonatos de sodio  
15          derivados de los correspondientes carbinoles y ácido  
sulfúrico. Los cloruros de N,N-dialquilsulfamoilo pue-  
den prepararse como es descrito por Bindely y colabora-  
dores, J. Am. Chem. Soc. 61, 3250 (1939), haciendo reac-  
cionar una sal de amina secundaria con cloruro de sul-  
20          furilo. Alternativamente, pueden prepararse haciendo  
reaccionar un compuesto de cloramina de la fórmula



          con un dióxido de azufre a una temperatura de -52 a  
302C. Los compuestos de cloramina se preparan haciendo  
25          reaccionar las aminas secundarias correspondientes en  
pentacloruro de antimonio, hipoclorito de sodio o clo-  
ruro de sulfurilo.

          Ejemplos ilustrativos adicionales de los clo-  
ruros de sulfonilo que pueden hacerse reaccionar con  
30          los compuestos de bencimidazol son el cloruro de etil-,

1 propil-, isopropil-, butil-, isobutil-, sec-butil- y  
2 terc-butil-sulfonilo además del cloruro de ciclopentil-,  
3 ciclohexil- y cicloheptilsulfonilo.

4 Otros cloruros de sulfamoilo que pueden em-  
5 plearse son el cloruro de dietil-, dipropil-, N-metil-  
6 N-etil-N-metil-N-propil-, N-etil-N-propil-, N-metil-  
7 N-isopropil-, N-etil-N-isopropil-, N-propil-N-isopropil-  
8 y diisopropilsulfamoilo.

9 Por consistencia en la nomenclatura, los com-  
10 puestos de sulfonilbencimidazol serán denominados como  
11 derivados de sulfonilo. Por ejemplo, el producto de la  
12 reacción de cloruro de dimetilsulfamoilo y 2-amino-5-  
13 benzoilbencimidazol se denomina 1-dimetilaminosulfonil-  
14 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol en lugar de 1-dimetil-  
15 sulfamoil-2-amino-5-(6)-benzoilbencimidazol.

16 Los compuestos de sulfonilbencimidazol prefe-  
17 ridos que caen dentro del alcance de la fórmula (I) son  
18 aquellos en donde R es isopropilo o dimetilamino, R<sub>1</sub> es  
19 hidrógeno, R<sub>2</sub> es fenilo, hidrógeno, propilo o p-cloro-  
20 fenilo, n es 1 y Z es oxígeno.

21 Ilustrativos de los ésteres e intermediarios  
22 de hidroximetilo que pueden usarse para preparar los  
23 compuestos de la fórmula (I), son los siguientes:

24 1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-bencimida-  
25 zol-carboxilato de etilo,

1-ciclohexansulfonil-2-amino-5(6)-bencimida-  
zol carboxilato de etilo,

1-(N-etil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-  
bencimidazolcarboxilato de etilo,

30 1-ciclopropansulfonil-2-amino-5(6)-hidroxime-

1           tilbencimidazol; y

                  1-dietilaminosulfonil-2-amino-5(6)-hidroxime-  
tilbencimidazol.

5           Los siguientes son ilustrativos de los com-  
puestos de 5(6)-formil-sulfonil-bencimidazol y sus de-  
rivados proporcionados por la fórmula (I):

                  1-butansulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimida-  
zol,

10           1-(2-tiofen)-sulfonil-2-amino-5(6)-formilben-  
cimidazol,

                  1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-formilbenci-  
midazol,

15           Los siguientes son ilustrativos de los com-  
puestos de 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol y sus deriva-  
dos proporcionados por la fórmula (I):

                  1-dietilaminosulfonil-2-amino-5(6)-pentanoil-  
bencimidazol,

                  1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-ciclopro-  
pilcarbonilbencimidazol,

20           1-dietilaminosulfonil-2-amino-5(6)-ciclopro-  
pilcarbonilbencimidazol,

25           Los siguientes son ilustrativos de los com-  
puestos de 5(6)-hidroxi-sulfonilbencimidazol y los és-  
teres derivados de los mismos proporcionados por la fór-  
mula (I):

                  1-etansulfonil-2-amino-5(6)-hidroxibencimida-  
zol,

                  1-ciclohexansulfonil-2-amino-5(6)-hidroxiben-  
cimidazol.

30           Los siguientes ejemplos ilustran adicional-

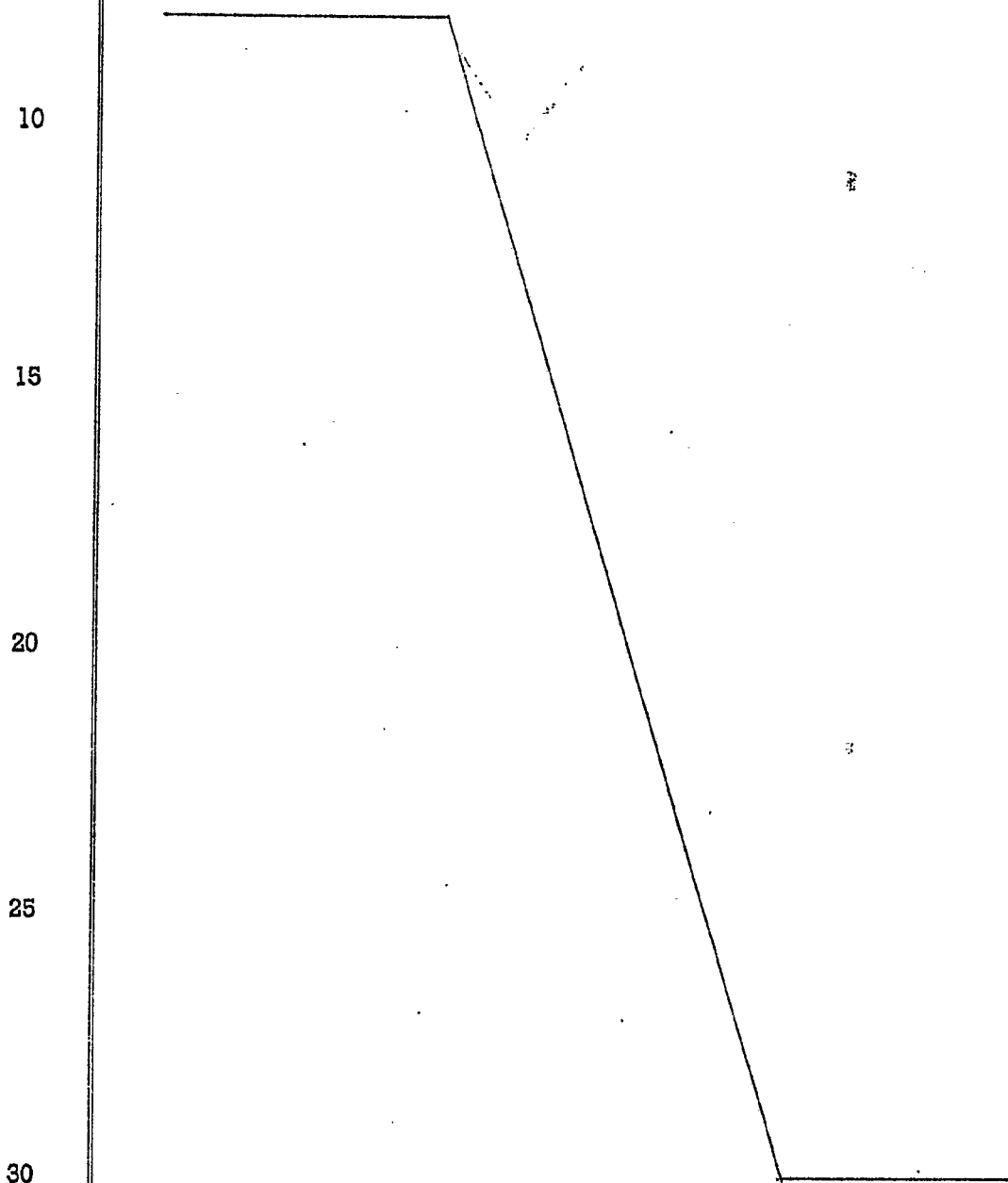
1 mente la preparación de los materiales de partida, in-  
intermediarios y compuestos de la fórmula (I). El térmi-  
no "m/e" usado al caracterizar los productos, se refie-  
re a la relación de masa-a-carga de los iones que apa-  
5 rece en los espectros de masa de los productos. En ge-  
neral, los valores corresponden a los pesos moleculares  
de los picos principales.

EJEMPLO 1

10 140 gramos (0,68 moles) de 2-amino-5(6)-ben-  
cimidazolcarboxilato de etilo se agitan en 500 ml. de  
acetona y 77 ml. de trietilamina. 100 gramos de cloru-  
ro de dimetilsulfamoilo disueltos en 100 ml. de acetona  
se agregan a través de un embudo de goteo a la mezcla  
de reacción agitada. La mezcla de reacción se somete a  
15 reflujo durante aproximadamente 100 horas. La mezcla  
caliente se filtra para producir el sólido A. El fil-  
trado se deja enfriar y el sólido B se cristaliza du-  
rante la noche. Los sólidos A y B se combinan y se la-  
van con agua para eliminar el clorhidrato de trietil-  
20 amina. El producto se disuelve en aproximadamente 1,5  
litros de etanol absoluto caliente. La solución de  
etanol caliente se filtra para separar el material in-  
soluble. El filtrado de etanol se deja enfriar, des-  
pués de lo cual el producto se cristaliza. El produc-  
25 to se recoge para dar 23 gramos de 1-dimetilaminosul-  
fonil-2-amino-6-bencimidazol carboxilato de etilo, con  
punto de fusión de 215-217°C.

Análisis:  $C_{12}H_{16}N_4O_4S$  PM 312  
Calculado : C, 46,14; H, 5,16; N, 17,94  
30 Encontrado: C, 45,87; H, 5,05; N, 18,21

1 El filtrado de etanol se evapora al vacío hasta un pequeño volumen para producir 15 gramos del 5-isómero, el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-benzimidazolcarboxilato de etilo, con punto de fusión de 167-168°C. El 5-isómero se caracteriza por resonancia magnética nuclear y análisis elemental. El rendimiento total del producto es de 38 gramos (18 por ciento).



EJEMPLOS 2-8

1 Los siguientes 1-(Sustituido-Sulfonil)-2-Amino-5(6)-Bencimidazolcarboxilatos de Etilo se preparan mediante el método del Ejemplo 1.

No	Sustituyente de Sulfonilo	P.P. ec.	Análisis (por ciento)					
			Teoría			Encontrado		
			C	H	N	C	H	N
2	Isopropilo	166-168	50,15	5,50	13,50	49,86	5,48	13,24
3	Isopropilo	.65-167	50,15	5,50	13,50	49,92	5,26	13,44
4	benceno		55,64	4,58	12,17	55,86	4,48	12,22
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84	5,56	17,17	48,09	5,49	16,97
6	diethylamino	142-143	49,40	5,92	16,46	49,73	5,90	16,18
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40	5,92	16,46	49,30	6,13	16,37
8	2-tiofeno		47,85	3,73	11,96	47,67	3,84	11,76

^ 5-isómero,

^^ 6-isómero, otros ésteres son mezclas 5(6)-isoméricas.

Los ésteres del ejemplo 1-8 pueden reducirse químicamente mediante el método del Ejemplo 9 para proporcionar los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazol correspondiente.

1

5

10

15

20

25

30

1 Los siguientes 1-(Sustituído-Sulfonil)-2-A  
mediante el método del Ejemplo 1.

		P.F.	
5	No Sustituyente de Sulfonilo	°C.	C
2	Isopropilo ^	166-168	50,15
3	Isopropilo ^^	165-167	50,15
4	benceno		55,64
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84
10	6 dietilamino	142-143	49,40
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40
8	2-tiofeno		47,85

15 ^ 5-isómero,  
^^ 6-isómero, otros ésteres son mezclas 5(6)-

Los ésteres del ejemplo 1-8 pueden reducir  
proporcionar los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulf

20

25

30

EJEMPLOS 2-8

-(Sustituido-Sulfonil)-2-Amino-5(6)-Bencimidazolcarboxilatos de Etilo se preparan  
Ejemplo 1.

Ejemplo	P.F. °C.	Análisis (por ciento)					
		Teoría			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
166-168		50,15	5,50	13,50	49,86	5,48	13,24
165-167		50,15	5,50	13,50	49,92	5,26	13,44
		55,64	4,38	12,17	55,86	4,48	12,22
		47,84	5,56	17,17	48,09	5,49	16,97
142-143		49,40	5,92	16,46	49,73	5,90	16,18
140-148		49,40	5,92	16,46	49,30	6,13	16,37
		47,85	3,73	11,96	47,67	3,84	11,76

ésteres son mezclas 5(6)-isoméricas.

Ejemplo 1-8 pueden reducirse químicamente mediante el método del Ejemplo 9 para  
obtener 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazol correspondiente.

EJEMPLO 9

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

24,6 gramos de 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo se suspenden en 600 ml. de tetrahidrofurano (THF) bajo nitrógeno; 96 ml. (0,36 moles) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico (RED-AL) en 400 ml. de THF se agregan gota a gota a la 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 por medio de la adición de 30 ml. de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad al vacío. 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 recolección. El rendimiento combinado es de 12,3 gramos (65 por ciento) de 2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol crudo. Se prepara una muestra analítica de la mezcla isomérica.

Análisis:  $C_8H_9N_3O$  PM 163  
Calculado: C, 58,88; H, 5,56; N, 25,75  
Encontrado: C, 58,65; H, 5,48; N, 25,54.

(B) 1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol

30 milimoles, 4,9 gramos, de 2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol se disuelven en 40 ml. de acetona y 30 milimoles, 3,03 gramos, de trietilamina. A la solución de acetona se agregan 4,32 gramos (30 mi-

1 limoles) de cloruro de dimetilsulfamoiilo. La mezcla  
se calienta a reflujo durante aproximadamente 17 horas.  
La mezcla se vierte en 25 ml. de agua. La mezcla acuosa  
5 se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo  
se lava sucesivamente con agua y una solución saturada  
de cloruro de sodio. La solución de cloroformo se filtra  
y se seca. El cloroformo se evapora hasta sequedad  
al vacío, para dar 5,5 gramos (66 por ciento) de producto  
crudo en forma de una mezcla isomérica.

10 7 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 pasado sobre la columna 6 litros de eluyente.  
El rendimiento es de 1,02 gramos de 1-dimetilaminosulfonil-  
15 2-amino-6-hidroximetilbencimidazol, con punto de fusión  
de 182-183°C. (acetato de etilometanol)

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

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

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

#### EJEMPLO 10

(A) Alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo

25 50 gramos (0,27 moles) de alcohol de 4-cloro-3-nitrobencilo,  
250 ml. de metanol y 200 ml. de amoníaco líquido, se cargan  
en un autoclave frío. El autoclave se sella y se calienta  
a una temperatura de 150°C. La reacción se continúa durante  
6 horas. Después de enfriar el autoclave, se ventila y la  
mezcla de reacción se evapora al vacío. El residuo se recoge  
30 en éter y la solución de éter se filtra para separar

1 el cloruro de amonio. El filtrado de éter se evapora  
al vacío para dar un producto sólido. El producto se  
recristaliza en etanol absoluto/acetato de etilo para  
5 dar 23,6 gramos (rendimiento de 52 por ciento) de al-  
cohol de 4-amino-3-nitrobencilo, con punto de fusión  
de 100-101°C.

Análisis:  $C_7H_8N_2O_3$  PM 168  
Calculado: C, 50,00; H, 4,80; N, 16,66  
Encontrado: C, 49,72; H, 4,56; N, 16,44

10 (B) Alcohol de 3,4-diaminobencilo

6 gramos (0,035 moles) de alcohol 4-amino-  
3-nitrobencilo, 95 ml. de tetrahidrofurano y 0,5 gra-  
mos de Níquel Raney se hidrogenan a  $2,74 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup>  
a temperatura ambiente hasta que se absorben 3 moles de  
15 hidrógeno. El catalizador se filtra y el filtrado se  
evapora al vacío para dar 4,83 gramos (rendimiento de  
82 por ciento) de alcohol de 3,4-diaminobencilo, con  
punto de fusión de 74-75°C.

Análisis:  $C_7H_{10}N_2O$  PM 138  
20 Calculado: C, 60,85; H, 7,30; N, 20,28  
Encontrado: C, 60,90; H, 7,15; N, 19,99

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

2 gramos (0,014 moles) de alcohol de 3,4-dia-  
minobencilo se disuelven en 40 ml. de metanol. A esta  
25 solución se agrega una solución de 1,6 gramos (0,014 mo-  
les) de bromuro de cianógeno en 10 ml. de metanol. Des-  
pués de reposar durante la noche a temperatura ambiente,  
la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad al va-  
cío para dar 3,4 gramos (rendimiento de 97 por ciento)  
30 de la sal de bromhidrato de 2-amino-5(6)-hidroximetil-

1 bencimidazol.

Alternativamente, este producto también puede obtenerse a partir de alcohol 4-amino-3-nitrobenzilo sin aislamiento de la diamina intermediaria después de la hidrogenación. El filtrado que se obtiene después de la eliminación del catalizador de hidrogenación se trata con una solución de bromuro de cianógeno en metanol. El producto se aísla en la forma descrita anteriormente.

EJEMPLO 11

10 250 miligramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino 5(6)-hidroximetilbencimidazol se suspenden en 7 ml. de acetona y la mezcla se enfría en un baño de hielo. El reactivo de Jones (0,3 ml) se agrega a la mezcla de reacción fría y la reacción se continúa a temperatura de 0°C., durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se vierte en 40 ml. de agua. La mezcla acuosa se extrae con cloroformo (porciones de 40 ml.). El extracto de cloroformo se lava con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se seca. El cloroformo se evapora al vacío para dejar un residuo sólido. El residuo se recristaliza en acetato de etilo para dar 57 mg. (primera recolección) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimidazol.

25 Análisis:  $C_{10}H_{12}N_4O_3S$  PM 268  
Calculado: C, 44,71; H, 4,51; N, 20,88  
Encontrado: C, 44,75; H, 4,52; N, 20,63

EJEMPLO 12

(A) 4-Acetamidoacetofenona

30 100 gramos de p-aminoacetofenona se agregan en partes a 400 ml. de anhídrido acético. Se agrega

1 piridina para mantener una solución homogénea. La mez-  
cla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura  
ambiente. La mezcla se vierte en 3,5 litros de agua  
fría. El producto precipitado se recoge para dar 108,5  
5 gramos (93 por ciento) de 4-acetamidoacetofenona.

Análisis:  $C_{10}H_{11}NO_2$  PM 177

Calculado: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90

Encontrado: C, 68,03; H, 6,47; N, 8,02.

(B) 3-Nitro-4-acetamidoacetofenona

10 5 gramos de 4-acetamidoacetofenona se agregan  
en partes a 25 ml. de ácido nítrico fumante rojo a una  
temperatura de 0-5°C. Después de que se completa la  
adición, la mezcla se agita durante aproximadamente 15  
minutos. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamen-  
15 te sobre hielo. El producto precipitado se recoge pa-  
ra dar 4,7 gramos (75 por ciento) de 3-nitro-4-acetami-  
doacetofenona.

(C) 3-Nitro-4-aminoacetofenona

20 16 gramos de 3-nitro-4-acetamidoacetofenona  
en 160 ml. de ácido sulfúrico concentrado se agitan a  
temperatura ambiente durante aproximadamente una hora.  
La mezcla se vierte cuidadosamente en agua fría y el  
producto precipitado se filtra para dar 9,5 gramos  
(73 por ciento) de 3-nitro-4-aminoacetofenona.

25 Análisis:  $C_8H_8N_2O_3$  PM 180

Calculado: C, 53,33; H, 4,48; N, 15,55

Encontrado: C, 53,18; H, 4,33; N, 15,87

(D) 2-Amino-5(6)-acetilbencimidazol

30 4,5 gramos de 3-nitro-4-aminoacetofenona se  
hidrogenan a  $4,13 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup> en 145 ml. de acetato

1 de etilo con 1 gramo de óxido de platino y 3 gramos de níquel Raney a temperatura ambiente. Tres equivalentes de hidrógeno se absorben en 5 horas. El catalizador se filtra. Tres gramos de bromuro de cianógeno se agregan  
5 al filtrado y la mezcla se agita durante aproximadamente 24 horas. La sal de bromhidrato del producto se precipita y se recoge para dar 2 gramos de bromhidrato de 2-amino-5(6)-acetilbencimidazol.

Análisis:  $C_9H_9N_3O.HBr$  PM 256

10 Calculado: C, 42,21; H, 3,94; N, 16,41

Encontrado: C, 42,43; H, 4,09; N, 16,35

(E) 1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-acetilbencimidazol

15 4 gramos (15,6 milimoles) de bromhidrato de 2-amino-5(6)-acetilbencimidazol, 50 ml. de acetona, 5 ml. (35,6 milimoles) de trietilamina y 2,3 gramos (16,0 milimoles) de cloruro de dimetilsulfamoilo, se someten a reflujo durante aproximadamente 12 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta obtener  
20 un residuo sólido. El residuo se recoge en 80 ml. de metanol. La solución de metanol se concentra hasta aproximadamente 60 ml. y se enfría. El producto se cristaliza para dar 800 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-acetilbencimidazol, en forma de cristales de color  
25 amarillo, con punto de fusión de 206-210°C. (con descomposición).

Análisis:  $C_{11}H_{14}N_4O_3S$  PM 282

Calculado: C, 46,80; H, 5,00; N, 19,85

Encontrado: C, 47,07; H, 4,99; N, 19,65

30

EJEMPLO 13

1 (A) Empezando con p-aminopropiofenona de  
acuerdo con el Ejemplo 12, 10 gramos (0,053 moles) de  
2-amino-5(6)propionilbencimidazol, 100 ml. de acetona,  
5 10 ml. de trietilamina y 8,6 gramos de cloruro de dime-  
tilsulfamoilo, se hacen reaccionar para dar el producto  
crudo. La recristalización en 600 ml. de metanol dan  
aproximadamente 6,0 gramos del 5-isómero, el 1-dimetil-  
aminosulfonil-2-amino-5-propionilbencimidazol, con pun-  
to de fusión de 206-208°C.

10 Análisis:  $C_{12}H_{18}N_4O_3S$  PM 296  
Calculado: C, 48,64; H, 5,44; N, 18,91  
Encontrado: C, 48,41; H, 5,49; N, 18,73

(B) Se obtienen 2,8 gramos de material inso-  
luble en metanol de la cristalización anterior, el cual  
15 prueba ser el 6-isómero, el 1-dimetilaminosulfonil-2-  
amino-6-propionilbencimidazol, confirmado por medio de  
resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 14

20 Cuando se sustituyen en el procedimiento del  
Ejemplo 12 5,7 gramos de 2-amino-5(6)-butirilbencimi-  
dazol, 30 ml. de acetona, 5,7 gramos de trietilamina,  
4,0 gramos de cloruro de dimetilsulfamoilo, se obtienen  
292 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-butiril-  
bencimidazol.

25 Análisis:  $C_{13}H_{18}N_4O_3S$  PM 310  
Calculado: C, 50,31; H, 5,05; N, 18,05  
Encontrado: C, 49,93; H, 5,73; N, 17,84

EJEMPLO 15

30 (A) 2-Amino-5(6)-benzoilbencimidazol  
300 gramos (1,52 moles) de 4-aminobenzofenona

1 se agregan en partes a una solución agitada de 250 ml.  
de anhídrido acético en 250 ml. de benceno. La tempe-  
ratura de la mezcla se eleva a alrededor de 70°C. La  
mezcla de reacción se agita durante la noche. El pro-  
5 ducto precipitado se filtra, se lava con benceno y se  
seca. El rendimiento de 4-acetamidobenzofenona es de  
33,8 gramos, (91,5 por ciento de rendimiento), con pun-  
to de fusión de 150-152°C. (lit.p.f.155°C., Chem. Abst.  
55, 18651).

10 23 gramos (0,1 mol) de 4-acetamidobenzofenona,  
50 ml. de anhídrido acético y 20 ml. de ácido acético  
se agitan conjuntamente. Una solución de ácido nítrico  
al 90 por ciento (15 ml.), 10 ml. de ácido acético y  
0,2 gramos de urea, se agrega gota a gota a la mezcla  
15 de benzofenona. La mezcla de reacción se mantiene a  
una temperatura de aproximadamente 50°C., durante la  
nitrición. La mezcla se agita a temperatura ambiente  
después de lo cual la mezcla se vuelve muy espesa. La  
suspensión espesa se vierte sobre hielo y el producto  
20 insoluble se filtra para dar 17,7 gramos (rendimiento  
de 62,5 por ciento) de 4-acetamido-3-nitrobenzofenona.

Análisis:  $C_{15}N_2O$  PM 284.27

Calculado: C, 63,38; H, 4,26; N, 9,85;  
O, 22,51

25 Encontrado: C, 63,57; H, 4,03; N, 9,90;  
O, 22,27.

10 gramos de 4-acetamido-3-nitrobenzofenona  
se agregan en partes a 40 ml. de ácido sulfúrico. La  
temperatura de reacción se modera con un baño María.  
30 Después de agitarse durante aproximadamente 45 minutos,

1 la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre hielo. El producto precipitado se filtra para dar 4-amino-3-nitrobenzofenona.

Análisis:  $C_{13}H_{10}N_2O_3$  PM 242.23

5 Calculado: C, 64,46; H, 4,16; N, 11,56;  
O, 19,81

Encontrado: C, 64,19; H, 4,00; N, 11,37;  
O, 19,72.

10 50 gramos de 4-amino-3-nitrobenzofenona se hidrogenan a temperatura ambiente en 945 ml. de tetrahidrofurano con 15 gramos de níquel Raney a  $2,74 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup>. Después de 4 horas se absorben tres equivalentes de hidrógeno. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta obtener un residuo  
15 sólido. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones 5-9 se combinan para dar 43,6 gramos (rendimiento de 100 por ciento) de 3,4-diaminobenzofenona.

20 0,2 moles, 42,4 gramos, de 3,4-diaminobenzofenona se disuelven en 100 ml. de metanol y se mezclan en un litro de agua. 0,2 moles, 21,8 gramos de bromuro de cianógeno se agregan en partes a la mezcla de reacción con agitación. La reacción se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se neutraliza (pH=7,0) con hidróxido de amonio  
25 concentrado. El producto precipitado se recoge, se lava con agua y se seca en un horno de vacío para dar 31 gramos (68,5 por ciento) de 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol.

30

Análisis:  $C_{14}H_{11}N_3O$  PM 237.2



1 agua, se seca y se concentra en ebullición hasta 200 ml.  
Cuando la solución se enfría se forma un precipitado que  
se filtra y se lava con éter dietílico para dar 11,1 gra-  
mos de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol.

5 Análisis:  $C_{17}H_{17}N_3O_3S$  PM 343  
Calculado: C, 59,46; H, 4,99; N, 12,24  
Encontrado: C, 59,20; H, 5,03; N, 12,03

EJEMPLO 17

10 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo  
16 utilizando 1,1 gramos de 2-amino-5(6)-p-clorobenzoil-  
bencimidazol y 576 mg. de cloruro de dimetilsulfamoilo  
como materiales de partida, se obtiene el 1-dimetilamino-  
sulfonilo-2-amino-5(6)-p-clorobenzoilbencimidazol. m/e 378.

EJEMPLO 18

15 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo  
15 utilizando 475 gramos de 2-amino-5(6)-benzoilbencimi-  
dazol, 2,5 moles de hidruro de sodio y 365 gramos de clo-  
ruro de ciclohexilsulfonilo, se obtienen 120 gramos de  
1-ciclohexilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol. Pun-  
to de fusión de 210-213°C. (con descomposición).

20 Análisis:  $C_{20}H_{21}N_3O_3S$  PM 383  
Calculado: C, 62,64; H, 5,52; N, 10,96  
Encontrado: C, 62,43; H, 5,27; N, 10,51

EJEMPLO 19

25 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo  
15 utilizando 26,4 gramos (1,1 moles) de hidruro de so-  
dio, 260 gramos (1,1 moles) de 2-amino-5(6)-benzoilben-  
cimidazol y 200 gramos de cloruro de tiofensulfonilo,  
se obtiene el 1-(tien-2-ilsulfonil)-2-amino-5(6)-ben-  
zoilbencimidazol. m/e 351.

30

1                    Los compuestos de la fórmula (I) exhiben un  
amplio espectro de actividad antiviral. No solamente  
son especialmente efectivos en la inhibición del cre-  
cimiento de virus del eco, Mengo, Coxsackie, (A9,21,B5),  
5                    polio (tipos I,II,III) o virus de la rinitis (25 cla-  
ses) sino que también inhiben varios tipos de virus de  
la influenza incluyendo clases de influenza tales como  
Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A,  
Pr-8a y Taylor C (tipos A,B). La capacidad de los com-  
10                    puestos que caen dentro del alcance de la fórmula (I)  
anterior para suprimir el crecimiento de diferentes  
virus in vitro, se demuestra fácilmente utilizando una  
prueba de supresión de placa similar a la descrita por  
Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66-72 (1961). Las  
15                    pruebas específicas se describen en detalle a conti-  
nuación. Los compuestos de la fórmula (I) se prueban  
por medio de los siguientes métodos.

METODOS DE PRUEBA

20                    Células de riñón de mono verde de Africa  
(BSC.1) o células Hela (5-3) se desarrollan en matra-  
cas Falcón con capacidad de 25 cm<sup>3</sup> a una temperatura  
de 37°C., en un medio 199 con 5 por ciento de suero  
bovino de feto inactivado (FBS) penicilina (150 unida-  
des, 1. ml.) y estreptomycin (150 mcg/ml.). Cuando  
25                    se forman las capas monomoleculares confluentes, el me-  
dio de crecimiento sobrenadante se elimina y se agrega  
a cada matraz 0,3 ml. de una dilución apropiada de vi-  
rus (virus del eco, Mengo, Coxsackie, polio o de la  
rinitis). Después de una absorción durante una hora a  
30                    temperatura ambiente, la capa de células infectada con

1 virus se cubre 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 FBS, penicilina y estrepto-  
micina, que contiene la droga a concentraciones de 100,  
5 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 concentradas de compues-  
tos de sulfonilbenzimidazol se preparan en una dilución  
de sulfóxido de dimetilo a una concentración de  $10^4$  mcg/  
10 ml. Los matraces se incuban durante 72 horas a tempe-  
raturas de  $37^{\circ}\text{C}$ ., para los virus de la polio, Coxsackie,  
eco y Mengo y durante 120 horas a temperatura de  $52^{\circ}\text{C}$ .,  
para el virus de la rinitis. Las placas se observan  
en aquellas áreas en donde el virus infecta y se repro-  
duce en las células. Una solución de formalina al 10  
15 por ciento y acetato de sodio al 2 por ciento se agrega  
a cada matraz para inactivar el virus y fijar la capa  
de células a la superficie del matraz. Las placas de  
virus, independientemente del tamaño, se cuentan des-  
pués de teñir las áreas de células circundantes con  
20 cristal violeta. El recuento de placas se compara con  
el recuento de control a cada concentración de droga.  
La actividad del compuesto de prueba se expresa como  
porcentaje de reducción de la placa, o porcentaje de  
25 inhibición. Alternativamente, la concentración de dro-  
ga que inhibe la formación de la placa en 50 por ciento  
puede utilizarse como una medida de la actividad. La  
inhibición de 50 por ciento se indica por medio del  
símbolo  $I_{50}$ .

30 Los resultados de la prueba se expresan en

1 términos de inhibición del virus de la Polio tipo I de-  
bido a que el virus es fácil de desarrollar y se obtie-  
nen resultados de prueba consistentes. Sin embargo, la  
5 actividad de los compuestos de la fórmula (I) se confir-  
ma contra otros cultivos de virus tales como virus de  
Coxsackie (A9, A21, B5), virus del eco (clases 1-4), vi-  
rus de Mengo, virus de la rinitis (25 clases) y virus  
de la Polio (tipo I, II, III). Los resultados de la  
10 prueba para diversos compuestos de sulfonilbencimidazol  
se resumen en la Tabla I que sigue, en donde la columna  
I da el número del Ejemplo de los ejemplos químicos an-  
teriores, la columna 2 da la posición 5(6) del producto  
de bencimidazol correspondiente y las columnas 3-10 in-  
15 dican el porcentaje de reducción de la placa de virus a  
diluciones de droga de 0,75-100 microgramos por milili-  
tro (mcg./ml.).

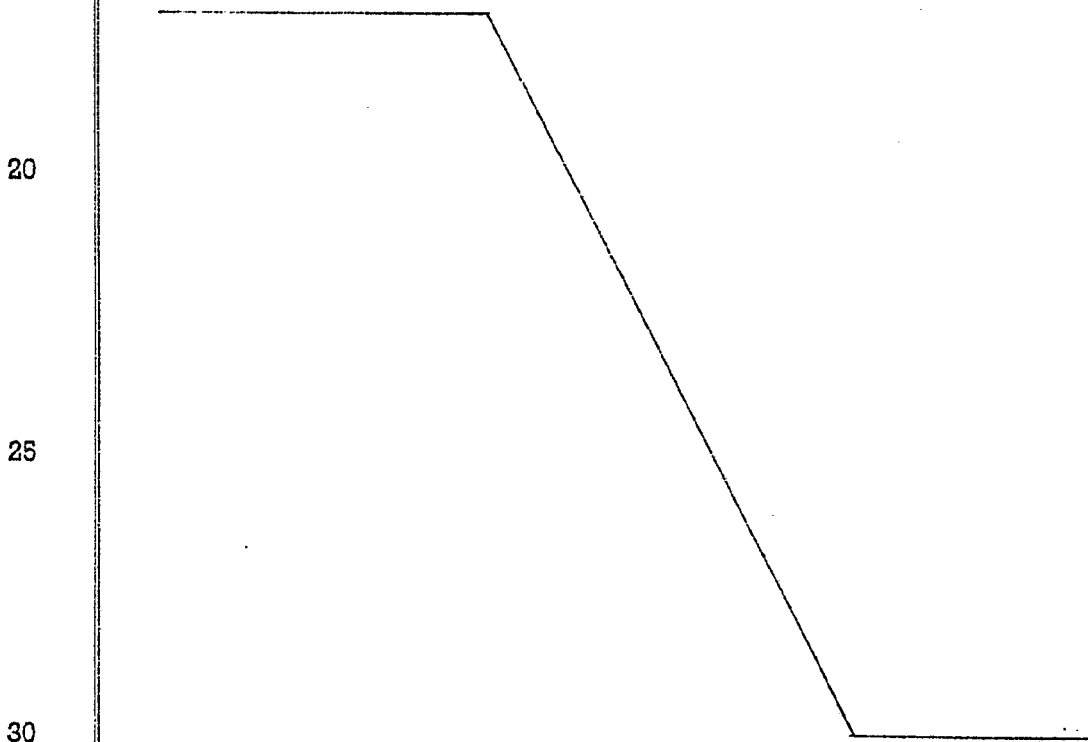


TABLA I. Reducción de Placas de Polio I de 1-Sustituido-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

Ejemplo No	Isómero	Concentración de la droga (mcg./ml.)										Porcentaje de Reducción de Placas
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75			
11	5(6)	100	95	54	0	0	0	0	0	0	0	0
15	6	Tóxica	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12	6	100	100	100	100	66	11	0	0	0	0	0
13	5	-	100	100	92	95	50	0	0	0	0	0
13	6	100	100	100	99	96	95	70	35	0	0	0
14	5(6)	Tóxica	100	100	100	99	78	18	0	0	0	0
14	5(6)	lis. tóxica	100	100	100	100	88	57	17	0	0	0
16	5	tóxica tóx.	tóxica	tóxica	100	91	59	0	0	0	0	0
16	6	tóxica mod. tóx.	lis. tóxica	100	100	100	99	84	0	0	0	0
17	5(6)	tóxica tóx.	tóxica mod. tóxica	80	48	29	12	0	0	0	0	0

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I. Reducción de Placas de Polio I de 1-St

5

Ejemplo No	Isómero	Concentraci			
		100	50	25	12
11	5(6)	100	95	54	0
15	6	Tóxica	100	100	100
12	6	100	100	100	100
13	5	-	100	100	92
13	6	100	100	100	99
14	5(6)	Tóxica	100	100	100
14	5(6)	lig. tóxica	100	100	100
16	5	tóxica	tóx.	tóxica	100
16	6	tóxica	mod. tóx.	lig. tóxica	100
17	5(6)	tóxica	tóx.	tóxica	mod. tóxica

10

15

20

25

30

cas de Polio I de 1-Sustituído-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituído-Bencimidazoles

		Concentración de la droga (mcg./ml.)						Porcentaje de Reducción de Placas
		50	25	12	6	3	1,5	
	95	54	0	0	0	0	0	0
	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	66	11	0	0	0
	100	100	92	95	50	0	0	0
	100	100	99	96	93	70	33	33
	100	100	100	99	78	18	0	0
	100	100	100	100	88	37	17	17
tóx.	tóxica	100	91	59	0	0	0	0
mod. tox.	lig. tóxica	100	100	100	99	84	84	84
tóx.	tóxica mod. tóxica	80	48	29	12	12	12	12

1                    Los compuestos de sulfonilbencimidazol se pro-  
baron como compuestos puros y como mezclas de isómeros.  
Ambos isómeros inhiben el crecimiento de virus, gene-  
ralmente siendo más activos el 6-isómero que el 5-isó-  
5                    mero.

Los compuestos que caen dentro del alcance de  
la fórmula (I) son capaces de suprimir el crecimiento  
de varios virus cuando se agregan a un medio en el cual  
se desarrollan los virus. Los compuestos de la fórmula  
10                    (I) por lo tanto, pueden utilizarse en solución acuosa,  
de preferencia con un agente tensioactivo, para descon-  
taminar superficies sobre las cuales están presentes  
virus de la polio, de Coxsackie, de la rinitis u otros  
virus, incluyendo dichas superficies cristalería de hos-  
15                    pitales y superficies de trabajo de hospitales y áreas  
similares en la preparación de alimentos.

Además, los compuestos pueden administrarse  
oralmente a mamíferos de sangre caliente incluyendo los  
seres humanos en dosis de 1 a 300 mg./kg. de peso de  
20                    cuerpo del mamífero. La administración puede repetir-  
se periódicamente según sea necesario. De acuerdo con  
la práctica general, el compuesto antiviral puede admi-  
nistrarse cada cuatro a seis horas.

De preferencia, los compuestos se emplean en  
25                    combinación con uno o más adyuvantes adecuados a la  
vía de administración particular. Por lo tanto, en  
el caso de administración oral, el compuesto se modifi-  
ca con diluyentes o portadores farmacéuticos tales co-  
mo lactosa, sucrosa, polvo de almidón, celulosa, talco,  
30                    estearato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de

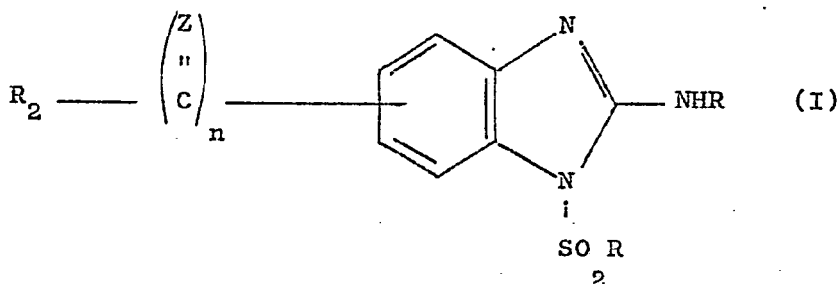
1 calcio, polvo de acacia, gelatina, alginato de sodio,  
benzoato de sodio y ácido esteárico. Dichas composi-  
ciones pueden formularse como tabletas o encerrarse en  
5 cápsulas para administración conveniente. Además, los  
compuestos pueden administrarse parenteralmente.

Los compuestos también pueden mezclarse con  
un líquido y administrarse como gotas nasales o asper-  
siones intranasales.

En resumen, la Patente de Invención que se  
10 solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar nuevos de-  
rivados de bencimidazol de fórmula general:



donde R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, tienilo  
o -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

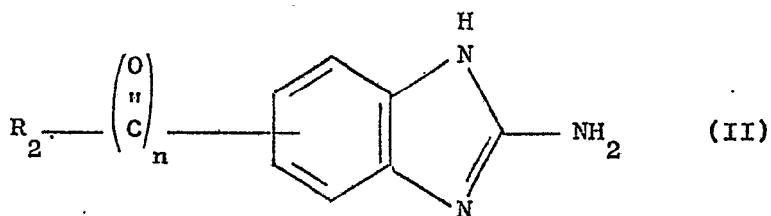
25 R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o halofenilo;

Z es oxígeno;

30 R<sub>2</sub>  $\begin{pmatrix} Z \\ " \\ C \end{pmatrix}_n$  está en la posición 5 ó 6; y  
n es 1;

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto

1 de fórmula general:



donde  $R_2$  y  $n$  son como se definen anteriormente, con un cloruro sulfonilo de fórmula general:



donde  $R$  es como se define anteriormente, en presencia de un disolvente orgánico, una base cuando sea necesario, y a una temperatura desde temperatura ambiente a reflujo.

15 2. El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol, el cual está caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol con trietilamina y cloruro de dimetilsulfamoilo.

20 3. El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol, el cual está caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5-(6)-benzoilbencimidazol con hidruro de sodio y cloruro de isopropilsulfonilo.

25 4. El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-butirilbencimidazol, el cual está caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-butirilbencimidazol con trietilamina y cloruro de dimetilsulfamoilo.

30 5. Se reivindica por último como objeto sobre

1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE  
BENCIMIDAZOL.

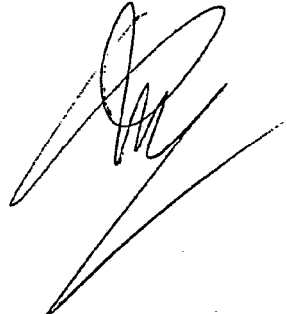
5 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva que consta de treinta  
y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 de Agosto de 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10



15

20

25

30