



ESPAÑA

(19) ES	(11) NÚMERO 456090	(10) A 1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 18-2-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 750,991	(32) FECHA 15-12-76	(33) PAIS Estados Unidos
---	------------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(52) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO SULFONILBENCILMIDAZOL.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

Charles Johnson Paget, James Wesley Chamberlin y James Howard Wikel, todos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la Cía. solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Patente Invención nº 456,090

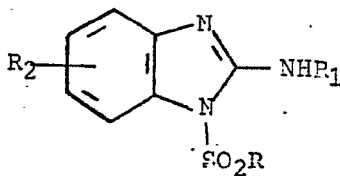
1 La incidencia de las enfermedades víricas del sistema
respiratorio superior es inmensa. Se ha estimado que en Esta
dos Unidos solamente aparecen anualmente casi mil millones
de casos. Los estudios realizados en Inglaterra (Tyrell y
5 Bynoe, Lancet 1,76 1966) indican que el 74% de las perso-
nas con resfriados están infectadas con rinovirus. Debido a
que ya se han identificado más de 80 cepas de rinovirus, no
es factible el desarrollo de una vacuna práctica contra los
rinovirus. En este caso, la quimioterapia parece ser la so-
lución más conveniente.
10

La capacidad de los compuestos químicos de suprimir el
crecimiento de los virus in vitro es fácilmente puesta de ma-
nifiesto utilizando el ensayo de supresión de las placas de
virus similar al descrito por Siminoff, Applied Microbiology,
15 9(1), 66 (1961).

Ciertos compuestos de 1-dimetilaminosulfonyl-2-amino-
bencimidazol antifúngicos han sido descritos en la patente
estadounidense 3.853.908.

20 El objeto de esta invención es proporcionar un proce-
dimiento para la preparación de nuevos compuestos de bencimi-
dazol que inhiben el crecimiento de los virus, especialmente
de los rinovirus, virus de la polio, virus Coxsackie, ecovi-
rus y virus Mengo.

25 La invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de compuestos de sulfonilbencimidazol, farmacológica-
mente útiles, de fórmula general:

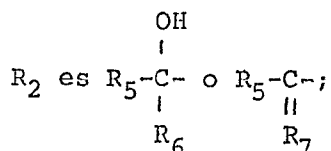


(I)

1 donde

R es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇, tienilo, fenilo o -NR₃R₄, donde R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₁-C₃;

5 R₁ es hidrógeno o acilo C₁-C₄;



donde

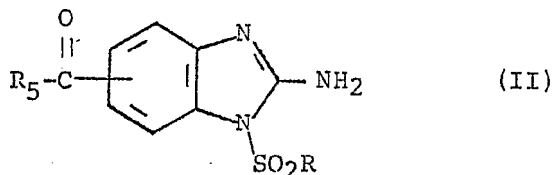
10 R₅ es alquilo C₁-C₄, fenilo, halofenilo o cicloalquilo C₃-C₆;

R₆ es alquilo C₁-C₇;

R₇ es alquilideno C₁-C₇ y

R₂ se encuentra en la posición 5 o 6;

15 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto tautómero de bencimidazol de fórmula general:



20

donde R y R₅ son los definidos anteriormente, con un haluro de alquil (C₁-C₇)magnesio o un alquil (C₁-C₇)litio, seguido de hidrólisis para formar los compuestos de fórmula (I) donde R₂

25

es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ R_5-\text{C}- \\ | \\ R_6 \end{array}$, opcionalmente seguido de deshidratación para formar

los compuestos de fórmula (I) donde R₂ es $\begin{array}{c} R_5-\text{C}- \\ || \\ R_7 \end{array}$ y/o seguido de

30

acilación para obtener los compuestos de fórmula (I) donde R₁

1 es acilo C₁-C₄.

Un grupo preferido de compuestos son los de fórmula (I) donde

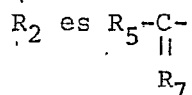
5 R es alquilo C₁-C₄ o -NR₃R₄, donde R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₁-C₃ y

R₁ es hidrógeno.

Un grupo especialmente preferido de compuestos son los de fórmula (I) donde

10 R es alquilo C₁-C₄ o -NR₃R₄, donde R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₁-C₃;

R₁ es hidrógeno y



donde R₅ es fenilo y R₇ es el definido anteriormente.

15 Son ilustrativos de estos compuestos preferidos los siguientes:

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-n-pentilbencil)bencimidazol,

20 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-(2,4-dimetil-3-pentil)bencil)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-n-hexilbencil)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-sec-butylbencil)bencimidazol,

25 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-n-propilidenbencil)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-n-pentilidenbencil)bencimidazol,

30 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-2,4-dimetil-3-pentilidenbencil)bencimidazol,

1 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-n-hexilidenbencil)ben-
cimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-sec-butilidenbencil)
bencimidazol,

5 1-isopropilsulfonil-2-amino-6(α-isopropilidenbencil)benci-
midazol,

1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-(2,4-dimetil-
3-pentil)bencil)bencimidazol y

10 1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-(α-2,4-dimetil-3-pentiliden-
bencil)bencimidazol.

15 El término "bencimidazol tautómero" se refiere a un
reactivo bencimidazólico que puede estar sustituido en cual-
quier átomo de nitrógeno con un átomo de hidrógeno. El reac-
tivo bencimidazólico, no sustituido sobre el nitrógeno y lle-
vando un grupo sustituyente en la posición 5 del radical ben-
cénico, tiene la forma tautómera correspondiente donde el
sustituyente reside alternativamente en la posición 6. La mez-
cla de isómeros puede ser indicada numerando las posiciones
alternativas como 5(6).

20 Las siguientes definiciones se refieren a los diversos
términos utilizados en esta memoria. El término "tienilo" se
refiere al radical tiofeno unido a la posición 2 o 3.

25 El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a los radicales
alifáticos lineales y ramificados, de 1 a 4 átomos de carbo-
no, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobuti-
lo, sec-butilo y t-butilo. El término alquilo C₁-C₄ incluye
dentro de su definición los términos "alquilo C₁-C₃". El tér-
mino "alquilo C₁-C₇" se refiere a los radicales alifáticos
30 lineales y ramificados, de 1 a 7 átomos de carbono, como me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-buti-

1 lo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isohep-
tilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, t-butilo y neopentilo.

5 El término "alquil(C₁-C₄)carbinol" se refiere a los
alcoholes alifáticos lineales y ramificados de 1 a 4 átomos
de carbono, como los ilustrados en el término "alquilo C₁-C₄".

El término "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a los ani-
llos alicíclicos saturados de 3 a 7 átomos de carbono, como
ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
ciclohexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilciclohexilo y cicloheptilo.

10 El término "halofenilo" se refiere a clorofenilo o
bromofenilo, monosustituído en cualquier posición del anillo
fenílico.

15 El término "acilo C₁-C₄" se refiere a los radicales
acilo alifáticos, lineales y ramificados, de 1 a 4 átomos de
carbono como formilo, acetilo, propionilo, butirilo y 2-me-
tilpropionilo.

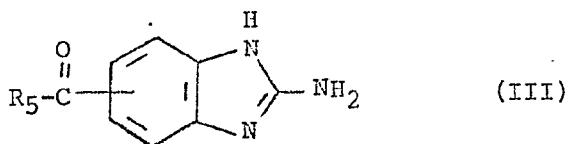
20 El término "alquilideno C₁-C₇" se refiere a radicales
lineales y ramificados de 1 a 7 átomos de carbono, como meti-
leno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno,
isobutilideno, 3-metil-2-butilideno, 2,4-dimetil-3-pentilide-
no y n-hexilideno.

25 En el procedimiento anterior, los agentes deshidratan-
tes adecuados son los ácidos fuertes, como ácido p-toluensul-
fónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, ácido meta-
nosulfónico o ácido trifluormetanosulfónico. El haluro de
alquil(C₁-C₇)magnesio es un reactivo de Grignard apropiado
seguido de hidrólisis. El reactivo alquil(C₁-C₇)litio da lu-
gar a un producto similar al reactivo de Grignard. Los disol-
ventes preferidos para el procedimiento de alquilación son
30 los disolventes orgánicos inertes como tetrahidrofurano; com-

1 puestos aromáticos como benceno o tolueno y éteres como éter
dietílico. Los disolventes preferidos para el proceso de des-
hidratación son compuestos aromáticos como benceno o tolueno
5 alcanos como hexano e hidrocarburos halogenados como cloruro
de metileno y cloroformo. La temperatura habitualmente emplea-
da está comprendida entre unos 25°C y la temperatura de re-
flujo del disolvente.

Los materiales de partida de fórmula (II) se preparan
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):

10



15

donde R₅ es el definido anteriormente, con un cloruro de
sulfonilo de fórmula general:



donde R es el definido anteriormente.

20

El producto de la reacción es un compuesto de 1-sul-
fonilbencimidazol. El producto puede ser aislado filtrando
la mezcla de reacción y concentrando el filtrado para inducir
la cristalización. Alternativamente, la mezcla de reacción
puede ser evaporada a sequedad y el residuo puede ser trata-
do con un disolvente adecuado como acetona o metanol, para
separar y eliminar cualquier materia insoluble. La solución
25 que contiene el compuesto de sulfonilbencimidazol se concen-
tra para cristalizar el producto o se evapora para dar un
segundo residuo, que se disuelve en metanol por ejemplo. El
compuesto de sulfonilbencimidazol se recupera del metanol
por cristalización.

30

Los isómeros 5(6) pueden separarse por cristalización

1 fraccionada o por cromatografía en columna. Habitualmente,
el isómero 6 cristaliza primero de una solución de la mezcla.

5 Los 2-acilaminosulfonilbencimidazoles donde R_1 es
distinto de hidrógeno pueden ser preparados preferiblemente
por acilación del correspondiente 2-aminosulfonilbencimida-
zol con los anhídridos apropiados. Los 2-acetamidossulfonil-
bencimidazoles isómeros pueden ser separados por cristaliza-
ción fraccionada en acetona o preferiblemente en metanol o
10 etanol.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los
compuestos de fórmula (I). El término "m/e" utilizado para
caracterizar los productos se refiere a la relación carga a
masa de los iones que aparecen en los espectros de masas de
los productos. En general, los valores corresponden a los pe-
sos moleculares de los picos principales.

EJEMPLO 1

20 A una solución de 600 ml de tetrahidrofurano y 21,7
ml (60 milimoles) de bromuro de metilmagnesio en éter dietí-
lico, bajo nitrógeno, se añade gota a gota a lo largo de una
hora una solución de 4,1 g (12 milimoles) de 1-dimetilamino-
sulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol en 180 ml de tetrahi-
drofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas,
se vierte en hielo y ácido clorhídrico 1N, se extrae dos ve-
25 ces con éter dietílico, se lava con cloruro sódico saturado,
se seca y se filtra para dar 2,9 g de un sólido amorfo, 1-di-
metilaminosulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -metilbencil)benci-
midazol, m/e 360.

30 Análisis para $C_{17}H_{20}N_4O_3S$:

Peso molecular: 360

1 Calculado : C, 56,67; H, 5,59; N, 15,54
 Encontrado: C, 56,77; H, 5,46; N, 15,27.

EJEMPLO 2

5 Se hacen reaccionar 2 g (5,5 milimoles) de 1-dimetil-
aminosulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -metilbencil)bencimida-
zol en 130 ml de cloroformo con 1,3 g de ácido p-toluensul-
fónico. La solución se calienta a reflujo con agitación du-
rante 6 horas. Después la solución se lava con carbonato só-
dico saturado, se seca y se filtra para dar 1,7 g de 1-dime-
10 tilaminosulfonil-2-amino-6-(α -metilbencil)bencimidazol,
p.f. 201-202°C.

 Análisis para $C_{17}H_{18}N_4O_2S$:

 Peso molecular: 342.

 Calculado : C, 59,63; H, 5,30; N, 16,36

15 Encontrado: C, 59,67; H, 5,35; N, 16,07.

EJEMPLO 3

 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 emplean-
do 100 ml de tetrahidrofurano, 22,2 ml de bromuro de etilmag-
nesio (60 milimoles) en éter dietílico (2,7 milimoles/ml) y
20 4,1 g de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzoilbencimida-
zol, se obtienen en forma de espuma 3,2 g de 1-dimetilamino-
sulfonil-2-amino-6-(α -etil- α -hidroxibencil)bencimidazol.

 Espectro de masas de alta resolución para $C_{18}H_{22}N_4O_3S$:

 Calculado : 374,14123

25 Encontrado: 374,141.

EJEMPLO 4

 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 emplean-
do 1,2 g (3,21 milimoles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-
6-(α -etil- α -hidroxibencil)bencimidazol, 750 mg de ácido p-to-
30 luensulfónico y 100 ml de cloroformo, se obtienen 388 mg de

1 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -etilidenbencil)bencimidazol, p.f. 200-202°C (desc.).

Espectro de masas de alta resolución para $C_{18}H_{20}N_4O_2S$:

Calculado : 356,13107

5 Encontrado: 356,131.

EJEMPLO 5

10 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 4,1 g (12 milimoles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol en 180 ml de tetrahidrofurano, 100 ml de tetrahidrofurano y 28,6 ml (60 milimoles) de cloruro de isopropilmagnesio en 100 ml de tetrahidrofurano, se obtienen, en forma de espuma amarilla, 4,0 g de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -isopropil- α -hidroxibencil)bencimidazol, rendimiento 65 %.

15 EJEMPLO 6

20 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando 1,2 g (3,2 milimoles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -isopropil- α -hidroxibencil)bencimidazol, 750 mg de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo, se obtienen, en forma de sólido beige, 82 mg de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -isopropilidenbencil)bencimidazol.

EJEMPLO 7

25 A una solución de 150 ml de tetrahidrofurano y 31 ml (84 milimoles) de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico bajo nitrógeno, se agrega gota a gota una solución de 5,0 g (15 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol en 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a 25°C durante una hora, se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría, se vierte en hielo y ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter dietílico. Después se concentran 1500 ml de so-

30

1 lución hasta 800 ml, se seca y se concentra a vacío. El pro-
ducto que se forma se recristaliza en éter dietílico/hexano
por disolución del producto en éter dietílico, adición de
éter dietílico/hexano y ebullición de la solución hasta que
5 se vuelve turbia. La solución se enfría a 25°C, se refrige-
ra a 10°C y se filtra para dar 2 g del producto. Se recupe-
ra producto adicional por concentración del filtrado a va-
cío, dando 2 g. El producto es 1-isopropilsulfonyl-2-amino-
6-(α -hidroxi- α -metilbencil)bencimidazol, m/e 360, 344 base.

10 Análisis para $C_{18}H_{21}N_3O_3S$:

Peso molecular: 359

Calculado : C, 60,15; H, 5,89; N, 11,96

Encontrado: (primera cosecha) C, 60,37; H, 5,73; N, 11,46

(segunda cosecha) C, 61,30; H, 6,26; N, 10,69.

15

EJEMPLO 8

Se hacen reaccionar 2 g (5,6 milimoles) de 1-isopro-
pilsulfonyl-2-amino-6-(α -hidroxi- α -metilbencil)bencimidazol
en 100 ml de cloroformo con 1,3 g de ácido p-toluensulfónico.
La solución se calienta a reflujo con agitación durante 4 ho-
20 ras. Se enfría la solución a 25°C, se lava dos veces con car-
bonato potásico saturado y otras dos veces con agua, se seca
sobre sulfato sódico, se concentra a vacío y se recristaliza
en éter dietílico/hexano para dar 1,1 g de 1-isopropilsulfo-
nil-2-amino-6-(α -metilbencil)bencimidazol en forma de cris-
25 tales de color naranja pálido, p.f. 147-148°C; m/e 341.

Análisis para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$:

Peso molecular: 341

Calculado : C, 63,32; H, 5,61; N, 12,31

Encontrado: C, 63,58; H, 5,53; N, 12,15.

30

EJEMPLO 9

1 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando 150 ml de tetrahidrofurano, 31 ml (84 milimoles) de bromuro de n-butilmagnesio y 5,0 g (15 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol y se calienta a reflujo durante 20 horas, se obtienen 5,0 g de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -n-butilbencil)bencimidazol en forma de espuma parda.

Análisis para $C_{21}H_{27}N_3O_3S$:

Peso molecular: 401

Calculado : C, 62,82; H, 6,78; N, 10,47

Encontrado: C, 63,14; H, 6,57; N, 10,17.

EJEMPLO 10

15 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando 1 g (2,5 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -n-butilbencil)bencimidazol, 75 ml de cloroformo y 600 mg de ácido p-toluensulfónico y se calienta a reflujo durante 90 minutos, se obtienen 790 mg de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -n-butilidenbencil)bencimidazol.

20 Análisis para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$:

Peso molecular: 383.

Calculado : C, 65,77; H, 6,57; N, 10,96

Encontrado: C, 65,49; H, 6,31; N, 10,78.

EJEMPLO 11

25 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando 40 ml (85 milimoles) de bromuro de isopropilmagnesio, 5,0 g (15 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol y 200 ml de tetrahidrofurano, se obtienen, en forma de espuma amarilla, 5,0 g de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -isopropilbencil)bencimidazol, m/e 399.

EJEMPLO 12

1
5
5 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando 31 ml (2,7 milimoles en éter dietílico) de bromuro de etilmagnesio, 5 g (15 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol y 150 ml de tetrahidrofurano, se obtienen, en forma de espuma beige, 4,6 g de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -etilbencil)bencimidazol, m/e 373, 343.

EJEMPLO 13

10
15 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando 890 mg (2,4 milimoles) de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -etilbencil)bencimidazol, 50 ml de cloroformo y 600 mg de ácido p-toluensulfónico, se obtienen, como espuma amorfa, 630 mg de 1-isopropilsulfonil-2-amino-6-(α -etilbencil)bencimidazol.

Análisis para $C_{19}H_{21}N_3O_2S$:

Peso molecular: 355

Calculado : C, 64,20; H, 5,96; N, 11,82

Encontrado: C, 63,93; H, 6,04; N, 11,64

EJEMPLO 14

20
25 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 30 ml (60 milimoles) de bromuro de n-propilmagnesio en 100 ml de tetrahidrofurano y 4,1 g (5 milimoles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzoilbencimidazol en 150 ml de tetrahidrofurano, se obtienen, en forma de espuma parda, 3,5 g de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -n-propilbencil)bencimidazol, m/e 388.

EJEMPLO 15

30 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 80 ml de tetrahidrofurano, 11,1 ml de bromuro de n-butil-

1 magnesio y 2,05 g de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benzoil-
bencimidazol en 90 ml de tetrahidrofurano, se obtienen, en
forma de espuma blanca, 1,7 g de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -n-butilbencil)bencimidazol, m/e 402.

5 EJEMPLO 16

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando 402 mg de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -hidroxi- α -n-butilbencil)bencimidazol en 20 ml de cloroformo, 234 mg de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo, se obtienen 302 mg de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-(α -n-butildenbencil)bencimidazol, m/e 384,

10 Los compuestos de fórmula (I) presentan un amplio espectro de actividad antivírica. No solo son especialmente eficaces en la inhibición del crecimiento del ecovirus, Mengo, Cocksackie, (A9, A21, B5), polio (tipos I, II y III) e rinovirus (25 cepas) sino que también inhiben diversos tipos de virus de la gripe, incluidas las cepas de gripe como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor C (tipos A, B).

15 La capacidad de los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I) de suprimir el crecimiento de diferentes virus in vitro es fácilmente puesta de manifiesto utilizando un ensayo de supresión de placas similar al descrito por Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66-72 (1961). Los ensayos específicos están descritos con detalle a continuación. Los compuestos de fórmula (I) fueron ensayados por los siguientes métodos.

20 Métodos de ensayo

25 En unos matraces Falcon de 25 cc, se cultivan a 37°C unas células de riñón de mono verde africano (BSC-1) o unas

1. células Hela (5-3) en medio 199 con un 5 % de suero bovino fetal inactivado (SBF), penicilina (150 unidades 1 ml) y estreptomycin (150 mcg/ml). Cuando se forman monocapas confluente, se separa el medio de desarrollo sobrenadante y

5 se añaden a cada matraz 0,03 ml de una dilución apropiada de virus (eco, Mengo, Cocksackie, polio o rinovirus). Después de absorber durante una hora a la temperatura ambiente, la lámina de células infectadas con virus se cubre con un medio

10 que comprende una parte de Ionagar n° 2 al 1 % y una parte de medio 199 de doble concentración con SBF, penicilina y estreptomycin que contiene droga a concentraciones de 100, 50, 25, 12, 6, 3 y 0 microgramos por mililitro (mcg/ml). El matraz que no contiene droga sirve como control para el ensayo. Las soluciones de reserva de compuestos de

15 sulfonilbencimidazol de fórmula (I) se preparan en dimetil sulfóxido a una concentración de 10^4 mcg/ml. Los matraces se incuban durante 72 horas a 37°C para los virus de la polio, Cocksackie, eco y Mengo y durante 120 horas a 32°C para el

20 rinovirus. Se observan placas en las zonas donde el virus infecta y se reproduce en las células. Se agrega a cada matraz una solución de 10 % de formalina y 2 % de acetato sódico para inactivar al virus y fijar la lámina de células en la superficie del matraz. Las placas de virus, independiente-

25 mente de su tamaño, se cuentan después de teñir con violeta cristal las zonas de células circundantes. El número de placas se compara con el número de control a cada concentración de la droga. La actividad del compuesto de ensayo se expresa como porcentaje de la reducción de placas o porcentaje de inhibición. Alternativamente, puede utilizarse como medida

30 de la actividad la concentración de droga que inhibe la for-

1 mación de placas en un 50 %. La inhibición al 50 % es indicada por el símbolo I_{50} .

5 Los resultados del ensayo se expresan en función de la inhibición del virus de la polio tipo I, porque este virus es fácil de cultivar y se obtienen resultados concordantes. Sin embargo, la actividad de los compuestos de fórmula (I) fué confirmada contra otros cultivos víricos tales como Coxsackie (A9, A21, B5), ecovirus (cepas 1-4), Mengo, rinovirus (25 cepas) y polio (tipos I, II y III). Los resultados de los ensayos para diversos compuestos de sulfonilbencimidazol se encuentran en la Tabla I dada a continuación, donde la columna 1 da el número o los ejemplos químicos anteriores, la columna 2 da el isómero en la posición 5(6) del correspondiente producto bencimidazólico y las columnas 3-10 indican el porcentaje de reducción de placas de virus a unas diluciones de la droga desde 0,75 a 100 microgramos por mililitro ($\mu\text{cg/ml}$).

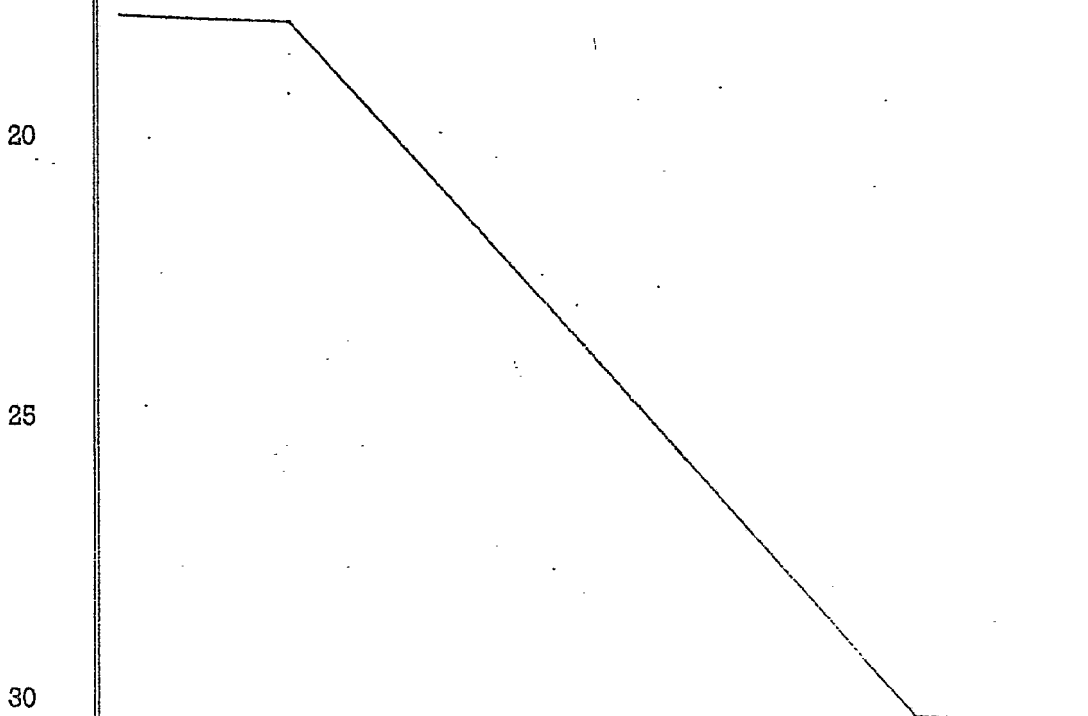


TABLA I

Reducción de placas de la polio I por los 1-sulfonil sustituido-2-amino-5(G)-sustituido-benzimidazoles

Ej.n°	Isómero**	Concentración de droga (mcg/ml)*										
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75			
1	6	moderadamente tóxico	100	100	96	62	45	0	0			
2	6	tóxico	moderadamente tóxico	ligeramente tóxico	100	100	100	100	51			
4	6	100	100	100	100	100	100	100	100			
7	6	100	100	100	85	50	28	15	1			
12	6	tóxico	tóxico	69	41	4	0	0	0			
9	6	tóxico	tóxico	tóxico	38	0	0	0	0			
5	6	tóxico	moderadamente tóxico	78	40	33	0	0	0			
8	6	tóxico	tóxico	tóxico	tóxico	100	100	100	88			
13	6	tóxico	tóxico	tóxico	tóxico	100	100	100	100			
10	6	tóxico	tóxico	tóxico	tóxico	100	100	100	73			
6	6	65	60	61	53	58	56	31	0			

* Concentración de droga en microgramos por mililitro

** El número 5 o 6 indica el isómero respectivo.

1

TABLA I

Reducción de placas de la polio I por los 1-sulfonil sustituido-2-aminc

Ej.n°	Isómero**	Concentración de droga (mcg/			
		100	50	25	
1	6	moderadamente tóxico	100	100	
2	6	tóxico	moderadamente tóxico	ligeramente tóxico	
4	6	100	100	100	
7	6	100	100	100	
12	6	tóxico	tóxico	69	
9	6	tóxico	tóxico	tóxico	
5	6	tóxico	moderadamente tóxico	78	
8	6	tóxico	tóxico	tóxico	tó
13	6	tóxico	tóxico	tóxico	tó
10	6	tóxico	tóxico	tóxico	tó
6	6	65	60	61	

* Concentración de droga en microgramos por mililitro

** El número 5 o 6 indica el isómero respectivo.

20

25

30

TABLA I

sustituído-2-amino-5(6)-sustituído-bencimidazoles

ción de droga (mcg/ml)*

	25	12	6	3	1,5	0,75
	100	96	62	45	0	0
ligeramente tóxico	100	100	100	100	100	51
100	100	100	100	100	100	100
100	85	50	28	15	1	
69	41	4	0	0	0	0
tóxico	38	0	0	0	0	0
78	40	33	0	0	0	0
tóxico	tóxico	100	100	100	100	88
tóxico	tóxico	100	100	100	100	100
tóxico	tóxico	100	100	100	100	73
61	53	58	56	31	0	

1 Los compuestos de sulfonilbencimidazol de fórmula (I) fueron ensayados como compuestos puros y como mezclas de isómeros. Ambos isómeros inhiben el crecimiento del virus, siendo el isómero 6 generalmente más activo que el isómero 5.

5 Los compuestos de fórmula (I) son capaces de suprimir el crecimiento de varios virus cuando se agregan a un medio en el que está creciendo el virus. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados en solución acuosa, preferiblemente con un agente tensoactivo, para descontaminar las superficies sobre las que se encuentran virus de polio, 10 Cocksackie, rinovirus u otros, incluyéndose entre estas superficies el material de vidrio de hospitales y las superficies de trabajo de los hospitales y zonas similares en la preparación de alimentos.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados por vía oral a mamíferos de sangre caliente, incluidos los seres humanos, a dosis de 1 a 300 mg/kg de peso corporal del mamífero. La administración puede ser repetida periódicamente cuando sea necesario. De acuerdo con la práctica general, el compuesto antivírico puede ser administrado cada 20 4 a 6 horas.

25 Preferiblemente, los compuestos a emplear de acuerdo con esta invención se utilizan en combinación con uno o más coadyuvantes adecuados para la vía particular de administración. Así, en el caso de la administración oral, el compuesto se modifica con diluyentes o vehículos farmacéuticos como lactosa, sacarosa, almidón en polvo, celulosa, talco, estearato 30 magnésico, óxido magnésico, sulfato cálcico, goma arábiga en polvo, gelatina, alginato sódico, benzoato sódico y ácido esteárico. Estas composiciones pueden ser formuladas como tabletas o envueltas en cápsulas para su conveniente administra-

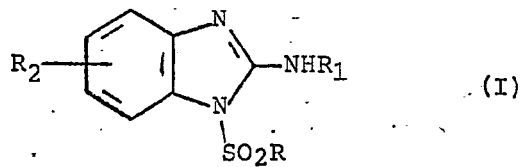
1 ción. Además, los compuestos pueden ser administrados por
vía parenteral.

5 Los compuestos también pueden mezclarse con un líquido
y administrarse como gotas nasales o pulverización intra-
nasal.

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de un com-
puesto de sulfonilbencimidazol de fórmula general:



15 donde

R es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇, tienilo, fenilo
o -NR₃R₄, donde R₃ y R₄ son independientemente alqui-
lo C₁-C₃;

20 R₁ es hidrógeno o acilo C₁-C₄;

R₂ es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{R}_5-\text{C}- \\ | \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{R}_5-\text{C}- \\ || \\ \text{R}_7 \end{matrix}$;

25 donde

R₅ es alquilo C₁-C₄, fenilo, halofenilo o cicloal-
quilo C₃-C₆;

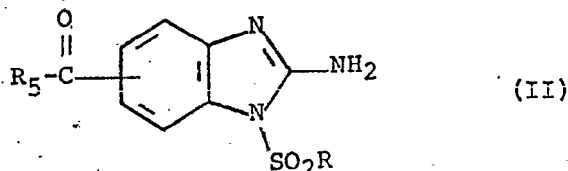
R₆ es alquilo C₁-C₇;

R₇ es alquilideno C₁-C₇ y

30 R₂ se encuentra en la posición 5 o 6;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un com-

1 puesto de fórmula general:



donde R y R₅ son los definidos anteriormente, con un haluro de alquil(C₁-C₇)magnesio o alquil(C₁-C₇)litio, seguido de hidrólisis para formar los compuestos de fórmula I donde

10 R₁ es hidrógeno R₂ es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{R}_5-\text{C}- \\ | \\ \text{R}_6 \end{matrix}$, opcionalmente seguido de des-

15 hidratación para formar los compuestos de fórmula I donde R₂ es $\begin{matrix} \text{R}_5-\text{C}- \\ || \\ \text{R}_7 \end{matrix}$ y/o seguido de acilación para obtener los com-

puestos de fórmula I donde R₁ es acilo C₁-C₄.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es alquilo C₁-C₄ o -NR₃R₄, donde R₃ y R₄ son independientemente alquilo C₁-C₃ y R₁ es hidrógeno.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R₂ es $\begin{matrix} \text{R}_5-\text{C}- \\ || \\ \text{R}_7 \end{matrix}$, donde R₅ es fenilo y R₇ es el definido en la reivindicación 1.

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

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO SULFO
NIBENCIMIDAZOL.

