

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

24 ABR. 1978  
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	461.632	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	16-8-77	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
633.203	19-11-75	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	451.020

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ESTER DE BENCIMIDAZOL.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1                   Es inmensa la incidencia de enfermedades respira-  
torias superiores de virus. Se ha calculado que aparecen en  
los Estados Unidos solamente casi un billón de casos anual-  
mente. Los estudios llevados a cabo en Inglaterra (Tyrell y  
5                   Bynoe, Lancet (1966) indicaron que el 74 por ciento de las  
personas que padecen catarro estaban infectadas con rinovi-  
rus, Debido a que ya se han identificado más de 80 cepas de  
rinovirus, no es factible el desarrollo de una vacuna de ri-  
nuvirus práctica. En esto, la quimioterapia parece ser la  
10                   solución más deseable.

                  La capacidad de los compuestos químicos para su-  
primir el crecimiento de virus, in vitro, se demuestra fácil-  
mente usando una prueba de supresión de placa de virus seme-  
jante a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology,  
15                   9(1), 66 (1961).

                  Se dan a conocer ciertos compuestos de bencimida-  
zol de tiazolinilo o tiazinilo, en las siguientes referen-  
cias:

20                   La Patente Norteamericana Número 3,749,717 da a  
conocer los 1-tiazolinil o 1-diazinil-2-eterociclicolbenci-  
midazoles, útiles como agentes antihelmínticos y antiinfla-  
matorios.

25                   La Patente Norteamericana Número 3,825,537 da a  
conocer los 1-tiazolinil-ó 1-tiazinil-2-aminobencimidazoles,  
útiles como agentes antihelmínticos y anti-inflamatorios.

                  La Patente Norteamericana Número 3,833,574 da a  
conocer un método para preparar las 1-tiazolinil- ó 1-tiazi-  
nilbencimidazolin-2-onos que son agentes anti-inflamatorios.

30                   La alemana West Ols 2.446.266 da a conocer los 1-  
tiazolinil ó 1-tiazinil-2-fenilbenimidazoles, útiles como

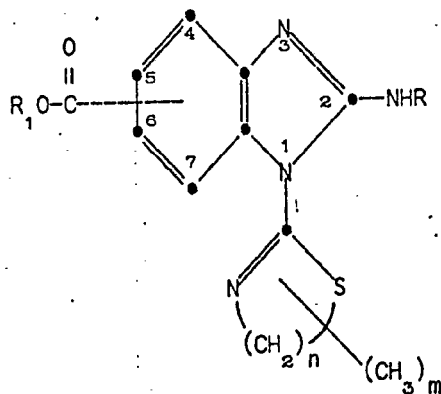
1 agentes antielmínticos.

No hay referencia de la técnica anterior conocida en cuanto a la actividad de antivir<sup>u</sup>s de los ésteres de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo.

5 Un objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para preparar los ésteres de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo nuevos que sean útiles para suprimir el crecimiento de los virus, particularmente Coxsackie, Echo, Mengo, Polio, rinovirus y gripe.

10 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de éster de bencimidazol farmacológicamente útiles, de fórmula general:

15



20

en donde

25

R es fórmulo  $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$ ;  
R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) R<sub>2</sub>- fenilo;  
R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30

1

$R_1O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  está en posición 5 ó 6;

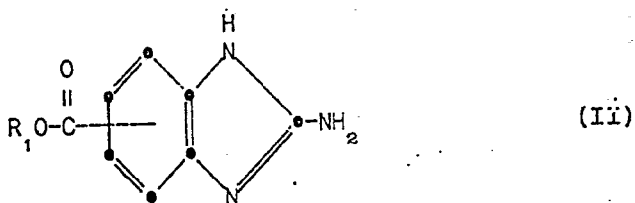
n es 2 ó 3; y

m es 0,1 ó 2,

5

que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

10



15

en donde  $R_1$  se define como anteriormente, con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de  $0^\circ$  a  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente para formar el anión, posteriormente hacer reaccionar con un haloalquilisotiocianato alifático de fórmula:



20

en donde m y n se definen como anteriormente y X es cloro o bromo, a una temperatura de 25 a  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente, seguido por acilación para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en donde R es formilo ó

25

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_2$ , en donde  $R_2$  es como se ha definido anteriormente.

30

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo nuevos de fórmula (I), que son útiles para suprimir el crecimiento, en los mamíferos, de



1 como un material de partida en la reacción anterior y que  
puede substituirse en cualquier átomo de nitrógeno con un  
átomo de hidrógeno. El reactivo de bencimidazol, no substi-  
tuido en el nitrógeno y que lleva un grupo substituyente

5  $R_1-O-\overset{O}{\parallel}C$  en la posición 5 del residuo de benceno tiene una  
forma tautomérica correspondiente con la cual está en equi-  
librio, en donde el substituyente reside alternativamente  
en la posición 6. La mezcla isomérica que puede indicarse  
10 numerando las posiciones alternativas como 5(6). Como conse-  
cuencia de este tautomerismo, la sal de bencimidazol tautomé-  
rico 5(6)-substituido (III) puede reaccionar en cualquier ni-  
trógeno con el haloalquilisotiocianato (IV) para producir  
una mezcla isomérica que contiene tanto bencimidazol de tia-  
zolinilo o de tiazinilo 5- ó 6-substituido (V), que se deno-  
minan en la presente como los compuestos 5(6)-substituidos.

15 Las siguientes definiciones se refieren a los dis-  
tintos términos usados a través de esta exposición. El tér-  
mino "alquilo de  $C_1-C_6$ " se refiere a los radicales de alqui-  
lo rectos o ramificados de uno a seis átomos de carbono in-  
20 cluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu-  
tilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo,  
amilo secundario, isoamilo secundario (1,2-dimetilpropilo),  
amilo terciario(1,1-dimetilpropilo), neopentilo, hexilo,  
25 isohexilo, (4-metilpentilo), hexilo secundario (1-metilpenti-  
lo), 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-di-  
metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetil-  
butilo, 1,2,2-trimetilpropilo y 1,1,2-trimetilpropilo. El  
30 término alquilo  $C_1-C_6$  incluye dentro de su definición, el

1 término "alquilo de C<sub>1-3</sub>"

El término "cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>" se refiere a los anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos de carbono, tales como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclo-

5 butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-,2-,3-, ó 4-metil-ciclohexilo y cicloheptilo. El término "alcohol de cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>" se refiere a ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol y cicloheptanol. El término "cicloalquil

10

metanol" de C<sub>3-7</sub>" se refiere a metanol substituido en el átomo de carbono con anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos de carbono, tales como ciclopropanometanol, ciclobutanometanol, ciclopentanometanol, ciclohexanometanol y cicloheptanometanol. Estos metanoles alicíclicos de C<sub>3-7</sub>

15

pueden obtenerse de los carboxaldehidos alicíclicos de C<sub>3-7</sub> correspondientes mediante reducción. El término "1-(C<sub>3-7</sub> cicloalquil)etanol" se refiere a etanol que está substituido en el átomo de carbono en la posición 1 con anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos de carbono, tales como 1-ciclopropanoetanol, 1-ciclopentanoetanol, y 1-cicloheptano-

20 etanol. Estos etanoles pueden obtenerse de las 1-(C<sub>3-7</sub> cicloalquil) metilcetonas correspondientes mediante reducción.

25

El término "tiazolinilo" o "tiazolin-2-ilo" se refiere al residuo N<sub>1</sub> de la fórmula (I) en donde n es 2 e indica un radical de 4,5-dihidrotiazol fijado en la posición 2 que puede tener grupos metilo en las posiciones 4 y/o 5. El

30

término "tiazinilo" o "tiazin-2-ilo" se refiere al radical del residuo N<sub>1</sub> en donde n es 3 e indica un radical de 5,6-5,6- dehidro-4H-1,3-tiazina fijado en la posición 2 que puede substituirse en las posiciones 4,5 ó 6, mediante grupos metilo.

1 Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse  
convirtiendo primero el reactivo de bencimidazol (II) apro-  
piadamente substituido en su sal (III) empleando una base  
5 tal como hidruros de metal; v. gr., hidruro de sodio o hidru-  
ro de potasio; una amida de metal, v.gr. amida de sodio; al-  
cóxidos de metal alcalino; v.gr., metóxido de sodio, etóxido  
de potasio o butóxido de sodio y bases similares. La forma-  
ción del anión puede efectuarse en una variedad de disolven-  
tes atrópicos tales como hidrocarburos aromáticos, v.gr., ben-  
10 ceno, tolueno o xileno, o éteres tales como éter de etilo,  
glima o tetrahidrofurano a una temperatura que varía de 0°C  
a 150°C. Aproximadamente durante períodos de aproximadamente  
una hora hasta 24 horas. Es deseable un leve exceso de la  
base; por lo tanto, la relación molar del reactivo de benci-  
15 midazol a la base puede variar de aproximadamente 1:1 a 1:2.

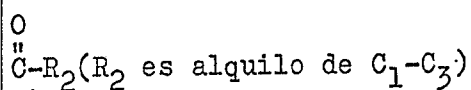
El anión de bencimidazol (III) reacciona con un ha-  
loalquilisotiocianato alifático (IV) para dar un intermedio  
de tiourea, in situ, cuyo intermedio de tiourea experimenta  
20 alquilación intramolecular en el átomo de azufre para formar  
un producto de 1-tiazolinil- o 1-tiazinil-bencimidazol repre-  
sentado mediante la fórmula (V), La relación molar del reac-  
tivo de bencimidazol (II) al haloalquilisotiocianato (IV)  
puede variar de 1:1 a 1:1,5 y el tiempo de la reacción puede  
25 variar de aproximadamente una a veinticuatro horas a tempera-  
turas de 25° C. a 150°C. aproximadamente. Los métodos y con-  
diciones para preparar los productos de 1-tiazolinil- o 1-tia-  
zinilbencimidazol son análogos a aquellos dados a conocer en  
las Patentes Norteamericanas Números 3,749,717 y 3,825,537.

30 El producto de bencimidazol de tiazolinilo o de

1 tiazinilo puede aislarse mediante métodos convencionales ta  
les como filtración seguido por concentración del material -  
filtrado para inducir la cristalización. Alternativamente,  
5 la mezcla de reacción puede evaporarse hasta sequedad y el  
residuo puede tratarse con un disolvente apropiado tal como  
acetona o metanol para separar y eliminar cualquier material  
insoluble. La solución que contiene el producto se concentra  
para cristalizar el producto o se evapora para proporcionar  
un segundo residuo, que se disuelve en metanol, por ejemplo  
10 El compuesto de bencimidazol se recupera mediante filtración  
o centrifugación.

La reacción del anión tautomérico (III) con el ha-  
loalquilisotiocianato por lo general proporciona una mezcla  
de 1:1 de 5(6)-isómeros del producto de bencimidazol de tia-  
15 zolinilo o tiazinilo. Los 5(6)-isómeros se separa mediante  
cristalización fraccionada o mediante cromatografía de colum  
na. Usualmente, el 6-isómero se cristaliza primero de una so  
lución de la mezcla isomérica. Los isómeros individuales pue  
den caracterizarse de manera no ambigua mediante sus espec-  
20 tros de resonancia magnética de protones en la región de pro  
tón de fenilo (7,0 a 8,3 ppm).

Los compuestos del éster de bencimidazol de tiazol-  
linilo o tiazinilo representados mediante la fórmula (I) en  
25 donde R es formilo o



30 pueden prepararse haciendo reaccionar los ésteres de 1-tiazol-  
linil - o 1-tiazinil-2-aminobencimidazol (fórmula V) con los

1 anhídridos de ácido acético, propiónico o butírico o en el  
anhídrido mezclado del ácido fórmico y en ácido acético, pro-  
piónico o butírico.

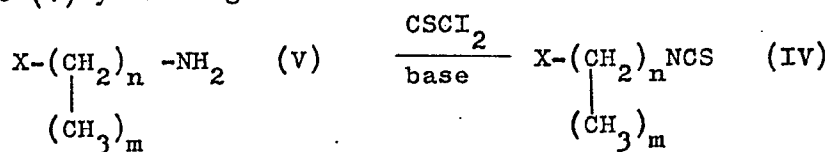
5 Los reactivos de bencimidazol (II) requeridos pue-  
den prepararse de los ésteres de o-fenilendiamina apropia-  
dos mediante métodos conocidos en la técnica del bencimida-  
zol.

10 Por ejemplo, el ácido 3,4-dinitrobenzónico puede  
hacerse reaccionar con cloruro de oxalilo y piridina en ben-  
ceno para proporcionar el cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo co-  
rrespondiente. Este cloruro de ácido se hace reaccionar con  
un carbinol apropiado; es decir, un alcohol alifático de ca-  
dena recta o de cadena ramificada de uno a seis átomos de car-  
15 bono, un alcohol de cicloalquil de  $C_3-C_7$ , un ( $C_3-C_7$  cicloal-  
quil) metanol, un 1-( $C_3-C_7$  cicloalquil) etanol o un alquil-  
fenol, en benceno, con un limpiador de ácido, tal como piridi-  
na, para proporcionar el éster correspondiente. El éster del  
ácido 3,4 dinitrobenzónico apropiado se hidrogena después a  
20  $4,13 \times 10^6$  dinas por centímetro cuadrado en presencia de un  
catalizador tal como níquel de Raney o paladio sobre carbono  
para proporcionar el éster de o-fenilendiamina correspondien-  
te. La ciclización de un éster de o-fenilendiamina obtenido  
de esta manera proporciona dos ésteres de 2-aminobencimida-  
25 zol (II). La ciclización se lleva a cabo en presencia de bro-  
muro de cianógeno, como se describe por Buttle, y otros, Bio  
Chem.J., 32, 1101 (1938) y la Patente Británica Número 551,524  
La preparación de una variedad de bencimidazoles se describe  
en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazoles and  
30 Its Derivatives de Weissberger (interscience Publisher Co.,

1 New York, 1953). El carboxilato de 2-amino-5,6 (6)-benci-  
midazol de etilo se describe por Paget, y otros J. Med. Chem.  
12, 1010 (1969).

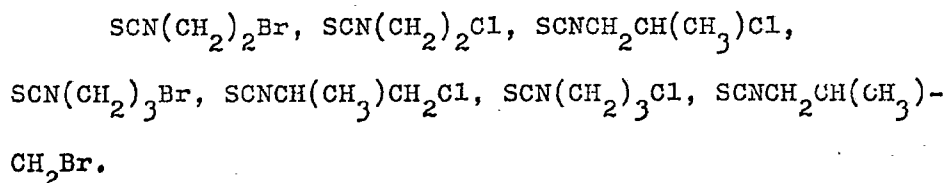
5 Un método alternativo para la preparación de los  
ésteres de o-fenilendiamina comienza con el ácido 3-nitro-  
-4-clorobenzóico en vez del ácido 3,4-dinitrobenzóico. La  
reacción del ácido 3-nitro-4-clorobenzóico como anterior-  
mente con cloruro de oxalilo y piridina da el cloruro de  
3-nitro-4-clorbenzoilo. El éster del ácido 3-nitro-4-clo-  
robenzóico se prepara después a partir del cloruro de áci-  
10 do como se ha descrito anteriormente. El éster del ácido  
3-nitro-4-clorbenzóico se hace reaccionar a continuación  
con dibenzilamina en dimetilformamida a temperaturas ele-  
vadas para proporcionar el éster de ácido 3-nitro-4-diben-  
cimalino-benzóico correspondiente. En éste punto, el éster  
de nitrodibencilo se hidrogena catalíticamente con níquel  
15 de Raney, por ejemplo, con la desvencilación y reducción  
simultánea del grupo nitro para proporcionar el éster de  
o-fenilendiamina correspondiente. Como anteriormente, el  
éster de o fenilendiamina se cicliza mediante métodos cono-  
cidos en el ramo del bencimidazol a fin de proporcionar los  
20 reactivos de bencimidazol (II) requeridos.

Los reactivos de haloalquilisotiocianato requeri-  
dos substituidos opcionalmente con grupos metilo, útiles pa-  
ra sintetizar los compuestos de fórmula (I) se preparan rá-  
pidamente a partir de las aminas de haloalquilo correspon-  
diente (V) y tiofosgeno:



25 Las vías adicionales para la preparación de los haloalqui-  
lisotiocianatos (V) se describen en Methoden Der Organis-  
chen Chemie, Volumen nuevo de Houben-Weyl (G. Thiem Verlag  
30

1 Stuttgart, 1955. Los ejemplos de los haloalquiltiocianatos que pueden emplearse en la presente incluyen los siguientes:



Se apreciará por aquellas personas entendidas en la materia que pueden llevarse a cabo operaciones químicas ventajosas en las etapas opcionales de la síntesis del producto. Por ejemplo, un compuesto de 1-tiazolinil-ó 1-tiazinilbencimidazol puede prepararse inicialmente y luego modificarse químicamente para proporcionar el producto final deseado. En aquellos compuestos representados mediante la fórmula (I) en donde

15 R es formilo ó  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}, -\text{R}_2$ , se prefiere que la función de acilo se introduzca después de haberse formado el residuo de tiazolina o tiazina.

Son ilustrativos de los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo incluidos en el alcance de la fórmula (I), los siguientes:

20 1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-metoxicarbonilbencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-propoxicarbonilbencimidazol,

25 1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-butoxicarbonilbencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-pentiloxicarbonilbencimidazol,

1-(6-metiltiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-pentiloxicarbonilbencimidazol,

30 1-(tiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-propoxicarbonilbencimidazol,

- 1 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonil  
bencimidazol,
- 1-(thiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-propoxycarbonil  
bencimidazol,
- 5 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-pentiloxicar-  
bonilbencimidazol,
- 1-(5-metiltiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-propoxi-  
carbonilbencimidazol,
- 1-(thiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-etoxicarbonil  
bencimidazol,
- 10 1-(thiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-hexiloxicarbonil  
bencimidazol,
- 1-(thiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-etoxicarbonil-  
bencimidazol,
- 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-propoxycarbo-  
nilbencimidazol,
- 15 1-(thiazin-2-il)-formamido-5(6)-metoxicarbonilben-  
cimidazol.
- 1-(thiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-etoxicarbo-  
nilbencimidazol,
- 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-butoxicarbonil  
20 benzimidazol,
- 1-(thiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-metoxicarbo-  
nilbencimidazol,
- 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-propoxycarbo-  
nilbencimidazol,
- 25 1-(thiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-butoxicarbo-  
nilbencimidazol,
- 1-(thiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonil-  
bencimidazol,
- 1-(thiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-pentiloxicarbo-  
nilbencimidazol,
- 30 1-(6-metiltiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-metoxicar-

- 1 bonilbencimidazol,  
1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-  
pentiloxicarbonilbencimidazol,  
1-(5-metiltiazol-2-il)-2-acetamido-5(6)-butoxi-  
5 carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-hexiloxica  
bonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-hexiloxica  
bonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-etoxica  
10 bonilbencimidazol,  
1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-meto  
xicarbonilbencimidazol,  
1-(tiazin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonil  
bencimidazol,  
15 1-(tiazin-2-il)-2-acetamido-5(6)-metoxicarbonil  
bencimidazo,  
1-(6-metiltiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-propoxi  
carbonilbencimidazol,  
1-(tiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-2-toxicarbo  
nilbencimidazol,  
20 1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)pentiloxi  
carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-(1-ciclopropi  
letoxi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-)-2-propionamido-5(6)-ciclopentil  
metoxicarbonilbencimidazol,  
25 1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-ciclohexi  
loxicarbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-(1-ciclohexile  
toxi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-ciclohep  
30 tilmetoxicarbonilbencimidazol,

- 1 1-(5-metiltiazolin-2-il)--2-acetamido-5(6)-(1-cicloheptiletoxi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-cicloheptiloxicarbonilbencimidazol,
- 5 1-(tiazolin-2-il)-2-propinamido-5(6)-(1-cicloheptiletoxi)carbonilbencimidazol,  
1-(Tiazin-2-il)-2-acetamido-5(6)-ciclopropiloxicarbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-(1-ciclobutiletoksi)carbonilbencimidazol,
- 10 1-(tiazin-2-il)(-2-acetamido-5(6)-(1-ciclopentiletoksi)carbonilbencimidazol,  
1-(6-metiltiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)-(1-ciclohexiletoksi)carbonilbencimidazol,
- 15 1-(tiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-ciclopropilmetoxicarbonilbencimidazol,  
1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-(1-ciclobutiletoksi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazin-2-il)-2-acetamido-5(6)-(1-ciclopentiletoksi)carbonilbencimidazol,
- 20 1-(tiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-(1-cicloheptiletoksi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-(ciclohexiletoksi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-cicloheptiletotoxicarbonilbencimidazol,
- 25 1-(6-metiltiazin-2-il)-2-formamido-5(6)-(1-cicloheptiletoksi)carbonilbencimidazol,  
1-(tiazin-2-il)-2-propionamido-5(6)-t-butiloxicarbonilbencimidazol,
- 30 1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)isobutiloxicarbonilbencimidazol,

1 1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-t-buti  
loxicarbonilbencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-propionamido-5(6)metoxicar-  
bonilbencimidazol,

5 1-(6-metiltiazin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicar-  
bonilbencimidazol,

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente  
la preparación de los materiales de partida los intermedios  
y los compuestos de la fórmula (I). (Ejemplos 13,14 y 15)

EJEMPLO 1

10 1-Tiazolinil(tiazinil)-2-amino-5(6)-etoxicarbo-  
nilbencimidazoles (procedimiento General).

Cincuenta y cuatro gramos (0,265 moles) de 2-ami-  
no-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol se suspendieron en 500  
15 mililitros de éter de dimetilo de etilengiricol (dimetoxie-  
tano, DME). Trece gramos (0,27 moles) de hidruro de sodio  
como una suspensión de aceite mineral al 50 por ciento en  
letras se añadieron a la mezcla de la reacción agitada, en  
porciones, para generar el anión de bencimidazol. Una solu-  
ción de 33 gramos, (0,27 moles) de  $\beta$ -cloroetilisotiociana-  
to en 50 mililitros de 1-2 dimetoxietano se añadieron por  
20 gotas a la mezcla de reacción con enfriamiento en baño de  
hielo para moderar la reacción exotérmica. La mezcla de re-  
acción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El  
producto precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con  
DME, agua y éter. Después de secarse, el rendimiento cru-  
do del producto como una mezcla isomérica fué de 52 gramos  
25 (rendimiento del 67,5 por ciento) el producto se disolvió  
en 2 litros de etanol absoluto y se filtró. El material  
filtrado se concentró mediante ebullición y los isómeros  
producidos se aislaron mediante cristalización fraccionada.  
El rendimiento del 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5-etoxicarbo-  
nilbencimidazol fué de 12 gramos. El rendimiento del 1-(tia

1 zolin-2-il)-2-amino-6-etoxicarbonilbencimidazol fué de  
22,4 gramos.

Análisis  $C_{13}H_{14}N_4O_2S$  PM 290

5 Calculado C, 53,78; H, 4,86; N, 19,30

Encontrado:

5-Isómero: C, 53,85; H, 5,02; N, 19,07

6-Isómero: C, 53,62; H, 4,64; N, 19,07

10 Se prepararon los siguientes compuestos mediante  
el método descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5(6)-  
etoxicarbonilbencimidazol y 2-cloro-1-metiletilisotiociana  
to (Ejemplo 2), 2-cloropropilixotiocianato (Ejemplo 3), 3-  
cloro-2-isotiocianabutano (Ejemplo 4), y 3-cloropropilixo-  
tiocianato (Ejemplo 5).

EJEMPLO 2

15 1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbo  
nilbencimidazol como una mezcla isomérica, rendimiento de  
5,5, gramos (52 por ciento) a partir de 7,2 gramos (0,035  
moles) de éster de bencimidazol.

Análisis  $C_{14}H_{16}N_4O_2S$  PM 304

20 Calculado: C, 55,26; H, 5,26; N, 18,42

Encontrado: C, 55,47; H, 5,14; N, 18,81

EJEMPLO 3

25 1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicar-  
bonilbencimidazol como una mezcla isomérica, rendimiento  
de 4,5 gramos (42 por ciento) a partir de 7,2 gramos (  
0,035 moles) de ester de bencimidazol.

Análisis  $C_{14}H_{16}N_4O_2S$  PM 304

Calculado: C, 55,26; H, 5,26; N, 18,42

Encontrado: C, 55,06; H, 5,22; N, 18,16

EJEMPLO 4

30 1-(4,5-dimetiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)etoxicar

1 bencilbencimidazol como una mezcla isomérica, rendimiento de 2,2 gramos (20 por ciento) a partir de 7,2 gramos (0,035 moles) de éster de bencimidazol.

Análisis  $C_{15}H_{18}N_4O_2S$  PM 318

5 Calculado: C, 56,60; H, 5,66; N, 17,61

Encontrado: C, 56,45; H, 6,11; N, 17,54

EJEMPLO 5

10 1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol a partir de 7,2 gramos (0,035 moles) de éster de bencimidazol. Los isómeros se cristalizaron por fraccionamiento a partir de acetato de etilo.

Análisis  $C_{14}H_{16}N_4O_2S$  PM 304

Calculado: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41

Encontrado:

15 5-Isómero: C, 55,40; H, 5,16; N, 18,19

6-Isómero: C, 55,02; H, 5,23; N, 18,13

El rendimiento del 5-isómero de temperatura de fusión de  $157^{\circ}$  a  $160^{\circ}$  C. fué de 0,9 gramos. El rendimiento de 6-isómero, de temperatura de fusión de  $163^{\circ}$  a  $166^{\circ}$  C. fué de 2,3 gramos.

EJEMPLO 6

20 Se preparó el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-imidazolilcarbonil)-bencimidazol a partir del ácido carboxílico de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-bencimidazol y 1,1'-carbonilbisimidazol. Una y tres décimas de gramos (4,2 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-imidazolilcarbonil) bencimidazol se calentaron en un baño de vapor con 25 mililitros de metanol y 15 mililitros de dimetilformamida hasta que la solución era homogénea. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dejar un residuo. Se añadió agua al residuo y el producto insoluble se filtró para dar 700 miligramos de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-metoxicarbonil-

25

30

1 bencimidazol, de temperatura de fusión de 209° a 211° C.

Análisis  $C_{12}H_{12}N_4O_2S$  PM 276

Calculado: C, 52,16; H, 4,38; N, 20,28

Encontrado: C, 51,99; H, 4,16; N, 20,08

5

EJEMPLO 7

(A) 3-nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo.

Diez gramos (0,05 moles) de ácido 3-nitro-4-clorobenzóico, 50 mililitros de benceno, 13 gramos (0,1 mol) de cloruro de oxalilo y 3 gotas de piridina se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. La mezcla se calentó a temperatura de 55° C. para obtener una solución homogénea. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un aceite. Al vacío, el aceite se cristalizó

10

12 gramos de cloruro de 3-nitro-4-clorobenzoílo.

Doce gramos (0,055 moles) de cloruro de 3-nitro-4-clorobenzoílo crudo se disolvieron en 200 mililitros de benceno. Añadieron 8 mililitros de piridina a la mezcla de reacción. 6 mililitros de ciclohexanol se disolvieron en 50 mililitros de benceno y la solución se añadió por gotas a la mezcla de cloruro de ácido y piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y se filtró. El material filtrado de benceno se lavó sucesivamente con ácido diluido, con base diluida y con agua. La solución de benceno se secó y se evaporó al vacío para dar 12,5 gramos de 3-nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo, de temperatura de fusión de 57° a 58° C.

15

20

25

Análisis  $C_{13}H_{24}ClNO_4$  PM 283,5

Calculado: C, 55,04; H, 4,97; N, 4,94

Encontrado: C, 54,90; H, 5,15; N, 5,14

(B) 3-nitro-4-dibencilaminobenzoato de ciclohexilo.

30

Dos y ocho décimas de gramos (0,01 moles) de 3-

1 nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo, 4,4 mililitros  
(0,22 moles) de dibencilamina y 20 mililitros de dimetilfor-  
5 mamida (DMF) se sometieron a reflujo durante 6 horas.

La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el re-  
siduo se diluyó con 500 mililitros de agua. La mezcla acuosa  
se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato  
de etilo se secó y se evaporó al vacío para proporcionar un  
aceite. El aceite se absorbió en éter y se filtró. La solu-  
ción se evaporó al vacío para dar 4,2 gramos (95 por cien-  
to) de 3-nitro-4-dibencilaminobenzoato de ciclohexilo, co-  
mo un aceite.

(C) 2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol.

Cien gramos (0,386 moles) de 3-nitro-4-dibencil-  
aminobenzoato de ciclohexilo se hidrogenaron a temperatura  
de 60°C. Durante 22 horas con 25 gramos de paladio sobre  
15 carbono en 875 mililitros de etanol absoluto. El cataliza-  
dor se filtró y el material filtrado se evaporó al vacío  
para dejar un aceite. El aceite se absorbió en acetato de  
etilo y se filtró. Se hizo pasar gas de HCl anhidro sobre  
la superficie de la solución de acetato de etilo, con agi-  
tación. La sal de hidrocioruro de o-fenilendiamina precipi-  
tada se recogió y se lavó con éter anhidro para dar 24,3  
gramos del producto. La sal se disolvió en agua y el pH de  
la solución acuosa se ajustó a un valor de 7,00 con hidró-  
xido de sodio de concentración 1N (130 mililitros). Cuaren-  
ta mililitros de metanol y 9 gramos (0,0845 moles) de bro-  
muro de cianógeno se añadieron a la solución acuosa. La mez-  
cla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla acuosa  
se neutralizó con hidroxido de sodio de concentración 1N  
y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato  
de etilo se decoloró con carbono y se filtró. La solución  
de acetato de etilo se evaporó al vacío para dar 16 gramos

1 (rendimiento del 73 por ciento basado en el bromuro de cianógeno) de 2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol como un aceite.

5 (D) 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol.

10 Siete gramos y ocho décimas (0,03 moles) de 2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol, 100 mililitros de dimetoxietano (glima), 1,5 gramos de hidruro de sodio como una dispersión mineral al 50 por ciento y 3,7 gramos (0,03 moles) de  $\beta$ -cloroetilisotiocianato se hicieron reaccionar mediante el método del Ejemplo 1 para dar 1,2 gramos de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol con temperatura de fusión de  $231^{\circ}$  a  $232^{\circ}$ C. (metanol).

15 Análisis  $C_{17}H_{20}N_4O_2S$  PM 344

Calculado: C, 59,28; H, 5,85; N, 16,27

Encontrado: C, 59,06; H, 5,72; N, 16,47.

#### EJEMPLO 8

20 Se preparó 1-(tiazolin-2-il)-3-amino-5(6)-isopropiloxicarbonilbencimidazol a partir de 2-amino-5(6)-isopropiloxicarbonilbencimidazol a través de 3-nitro-4-dorobenzato de isopropilo mediante el método de Ejemplo 7. Seis gramos y seis décimas (0,03 moles) del bencimidazol anteriormente citado, 100 mililitros de 1-2-dimetoxietano, 1,5 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento y 3,7 gramos de 8-cloroetilixotiocianato después se hicieron reaccionar para dar 3 gramos del 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-isopropiloxicarbonilbencimidazol.

25 Análisis  $C_{14}H_{16}N_4O_2S$  PM 304

Calculado: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41

Encontrado: C, 55,05; H, 5,23; N, 18,37

#### EJEMPLO 9

30 Se preparó el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-neopen

1 tiloxicarbonilbencimidazol haciendo reaccionar 9,9 gramos  
(40 milimoles) de 2-(amino-5(6)-neopentiloxicarbonilbenci-  
midazol)(a través de 3-nitro-4-clorobenzoato de neopentilo),  
2,0 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento, 200 mili-  
5 litros de 1-2-dimetoxietano y 4,9 gramos de  $\beta$  cloroetili-  
xotiocianato mediante el método del Ejemplo 7, para dar  
1,54 gramos del 6-isómero, de temperatura de fusión de  
236° a 238°C. (Con descomposición).

Análisis  $C_{15}H_{20}N_4O_2S$  PM 332

Calculado C, 57,83; H, 6,02; N, 16,86

Encontrado: C, 57,75; H, 5,85; N, 16,82

EJEMPLO 10

(A) 3,4-dinitrobenzoato de butilo terciario.

15 Cincuenta y tres gramos (0,25 moles) de ácido  
3,4-dinitrobenzónico, 500 mililitros de benceno, 65 gramos  
(0,51 moles) de cloruro de oxalilo y 1 mililitro de piridi-  
na se hicieron reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 7 (A)  
primer párrafo, para proporcionar el cloruro de 3,4-dini-  
trobenzoilo, como un aceite crudo.

20 El cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo crudo, 500 mi-  
lilitros de benceno, 25 mililitros de piridina y 22 gramos  
(0,3 moles) de alcohol de butilo terciario se hicieron re-  
accionar como en el Ejemplo 7 (A), segundo párrafo, para  
proporcionar 33 gramos (rendimiento del 49 por ciento) de  
3,4-dinitrobenzoato de butilo terciario.

25 Análisis  $C_{11}H_{12}N_2O_6$  PM 268

Calculado: C, 49,26; H, 4,51; N, 10,44

Encontrado: C, 48,95; H, 4,30; N, 10,14,

(B) 2-amino-5(6)-t-butiloxicarbonilbencimidazol.

30 Cuatro gramos y dos décimas (0,02 moles) de 3,4-  
dinitrobenzoato de butilo terciario se hidrogenaron en 95  
mililitros de etanol con 1 gramo de paladio sobre carbono

1 al 5 por ciento durante una hora a temperatura ambiente, la  
reacción exotérmica llegó a una temperatura máxima de 45°C.  
con una absorción de hidrógeno que era del 85 por ciento  
de la teórica. El catalizador se filtró y el material fil-  
5 trado se evaporó al vacío hasta formar un aceite residual.  
El producto de 3,4-diaminobenzoato de butilo terciario cru-  
do (0,017 moles) se absorbió en una mezcla de 20 mililitros  
de metanol y 200 mililitros de agua. El bromuro de cianóge-  
no 1,8 gramos (0,017 moles) se hizo reaccionar con el éster  
de diamina de conformidad con el método del Ejemplo 7 (C)  
10 para dar 1,5 gramos (38 por ciento) de 2-amino-5(6)-t-bu-  
tiloxicarbonilbencimidazol.

(C) 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(t-butiloxicarbo-  
nilbencimidazol).

15 Tres gramos (13 milimoles) de 2-amino-5(6)-t-bu-  
tiloxicarbonilbencimidazol, 100 mililitros de 1-2 dimetoxie-  
tano, 0,7 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento y 1,8  
gramos de  $\beta$ -cloroetilixotiocianato después se hicieron re-  
accionar mediante el método del Ejemplo 1 para dar 300 mili-  
gramos del 6-isómero, 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-t-butilo-  
xicarbonilbencimidazol, temperatura de fusión 218° a 219°C.

20 Análisis  $C_{15}H_{18}N_4O_2S$  PM 318

Calculado: C, 56,58; H, 5,70; N, 17,60

Encontrado: C, 56,80; H, 5,92; N, 17,61

EJEMPLO 11

(A) 1'-ciclopropiletil-3,4-dinitrobenzoato.

25 Cincuenta y tres gramos (0,25 moles) de ácido  
3,4-dinitrobenzónico, 450 mililitros de benceno, 65 gramos  
(0,5 moles) de cloruro de oxalilo y 1 mililitro de piridi-  
na se hicieron reaccionar de conformidad con el Ejemplo 7  
(A), primer párrafo, para proporcionar el cloruro de 3,4-di-  
30 nitrobenzoílo como un aceite crudo.

1 El cloruro de 3,4-dinitrobenzoílo crudo 300 mili-  
litros de benceno 25 mililitros de piridina y 25,8 gramos  
(0,2 moles) de  $\alpha$  metilciclopropilcarbinol se hicieron reac-  
5 cionar como en el Ejemplo 7 (A), segundo párrafo, para pro-  
porcionar 48,8 gramos (70 por ciento) de 3,4-dinitrobenzoa-  
to de 1'- ciclopropiletilo.

Análisis  $C_{12}H_{12}N_2O_6$  PM 280

Calculado: C, 51,43; H, 4,32; N, 10,00

Encontrado: C, 51,47; H, 4,37; N, 9,78

10 (B) 2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletotoxicarbonil) ben-  
cimidazol.

15 Veintiocho gramos (0,1 mol) de 3,4-dinitrobenzoa-  
to de 1'- ciclopropiletilo se hidrogenaron en 700 milili-  
tros de etanol con 3 gramos de paladio sobre carbono al 5  
por ciento durante una hora a temperatura ambiente. La re-  
acción exotérmica llegó a una temperatura máxima de 45°C.  
con absorción de hidrógeno que fué del 100 por ciento de  
la cantidad teórica. El catalizador se filtró y el material  
filtrado se evaporó al vacío hasta formar un aceite resi-  
20 dual. El producto de 3,4-diaminobenzoato de 1'- ciclopropi-  
letilo crudo se absorbió en 600 mililitros de agua y 60  
mililitros de metanol. Bromuro de cianógeno 10,4 se hizo  
reaccionar con el éster de diamina de conformidad con el  
procedimiento del Ejemplo 7 (C) para dar 18,6 gramos (76  
por ciento) de 2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletotoxicarbonil) -  
bencimidazol como un aceite que formó espuma lentamente al  
25 vacío, y luego se solidificó.

(C) 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-ciclopropile-  
toxicarbonil)bencimidazol.

30 Se hacen reaccionar 7,8 gramos (0,03 moles) de  
2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletotoxicarbonilo)bencimidazol, 100  
ml. de dimetoxietano, 1,5 gramos de hidruro de sodio al 50  
por ciento, y 3,7 gramos (0,03 moles) de  $\beta$ -cloroetiliso-

1 cianato por el método del Ejemplo 1, para dar 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-ciclopropiletoxicarbonil)bencimidazol.

EJEMPLO 12

(A) 1'-feniletil 3,4-dinitrobenzoato.

5 Se hacen reaccionar 53 gramos (0,25 moles) de ácido 3,4-dinitrobenzónico, 500 ml. de benceno, 65 gramos (0,5 moles) de cloruro de oxalico y 1 ml. de piridina según el Ejemplo 7 (A), primer párrafo, para proporcionar cloruro 3,4-dinitrobenzoilo en forma de aceite crudo. Se hacen reaccionar el cloruro 3,4-dinitrobenzoilo, 500 ml. 10 de benceno, 25 ml. de piridina y 36,6 gramos (0,3 moles) de  $\surd$ -metilbencialcohol como en el Ejemplo 7 (A), segundo párrafo para proporcionar 31 gramos (44 por ciento) de 1'-feniletil 3,4-dinitrobenzoato.

Análisis  $C_{15}H_{12}N_2O_6$  PM 316

15 Calculado C, 56,96; H, 3,79; N, 8,86

Encontrado: C, 56,36; H, 3,88; N, 8,52.

(B) El 2-amino-5(6)-(1'-feniletoxicarbonil)bencimidazol se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 (B).

20 (C) El 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1'-feniletoxicarbonil)bencimidazol se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11. (C).

EJEMPLO 13

25 Veinte mililitros de anhídrido acético se enfriaron hasta 0°C. en un baño de hielo a la solución se añadieron lentamente 10 ml. de ácido fórmico del 97 al 100 por ciento. La mezcla se calentó a temperatura de 55°C. en un baño de vapor durante 15 minutos, luego se enfrió rápidamente hasta 0°C. y se añadieron, con agitación, 5,1 gramos (0,017 moles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol (que se preparó mediante el Ejemplo 1). La 30 solución se mantuvo fría en un baño de hielo durante 2 ho-

1 ras, luego se vertió sobre 200 gramos de hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró al vacío y se recristalizó de acetato de etilo para dar 700 ml. de 1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol.

5 Análisis  $C_{14}H_{14}N_4O_3S$  PM 318

Calculado C, 52,82; H, 4,43; N, 17,60

Encontrado: C, 52,78; H, 4,73; N, 17,72.

EJEMPLO 14

10 1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol, preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1, se hizo reaccionar con anhídrido acético para dar 1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol.

EJEMPLO 15

15 El 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol, se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 y se hizo reaccionar con anhídrido acético para dar 1-(tiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol.

20 Los compuestos de la fórmula I exhiben un amplio espectro de actividad de antivirus. No solamente son especialmente efectivos para inhibir el crecimiento de los virus, echo, Mengo, Cocksackie, (A9,21,B5), polio (tipos I,II,III) o rinovirus (25 cepas) sino que también inhiben varios tipos de virus de gripe incluyendo cepas de gripe tales como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr 8<sup>a</sup> y Taylor C (tipos B,A). La capacidad de los compuestos que quedan dentro del alcance de la fórmula (I) anteriormente citada para suprimir el crecimiento de diferentes virus in vitro, se demuestra rápidamente usando una prueba de supresión de placa similar a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology, 9 (I), 66-72 (1961). Las pruebas específicas se describen detalladamente a continuación.

25

30

1 Los compuestos de fórmula (I) se probaron mediante los si-  
guientes métodos.

Métodos de prueba

5 Las células de riñón de mono verde Africano (BS  
C-1) o células hela (5-3) se hicieron crecer en 25 centí-  
metros cúbicos en matraces falcón a temperatura de 37°C.  
en un medio 199 con 5 por ciento en suero bobino fetal y  
inactivado (FBS), penicilina (150 unidades, 1 mililitro y  
estreptomocina (150 microgramos por mililitro). Cuando se  
10 formaron las monocapas del confluente, en medio de creci-  
miento sobrenadante se eliminó y se añadieron a cada matraz  
0,3 ml. de una disolución apropiada de virus (echo, Mengo,  
Coxsackie, polio o rinovirus). Después de absorción duran-  
te una hora a temperatura ambiente la lámina de células in-  
fectada con virus se colocó cubriéndose con un medio que  
15 consistía de una parte de Ionager No. 2 al 1 por ciento y  
una parte del medio 199 de doble concentración con FBS, pe-  
nicilina y estreptomocina que contiene droga a concentra-  
ciones de 100,50,25,12,6,3,1'5 y 0,75 microgramos por mili-  
litros (mcgrm/ml.). El matraz que no contiene droga sirvió  
como control para la prueba. Las soluciones del material  
20 de los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo  
o de tiazinilo se constituyeron en dimetilsulfóxido a una  
concentración de 10<sup>4</sup> microgramos por mililitro. Los matra-  
ces se incubaron durante 72 horas a temperatura de 37°C. pa-  
ra los virus de polio, Coxsackie, echo, y Mengo y durante  
25 120 horas a temperatura de 32°C. para rinovirus, El virus  
de la gripe, de cepas tales como Ann Arbor, Maryland B,  
Massachusetts B, Honk Kong A, Pr-8<sup>a</sup> o Taylor C (tipos A,B)  
se incubaron durante 72 horas a temperatura de 37°C. usando  
células MDCK (células de riñón canino Madin Daroy). Las pla-  
cas pueden verse en aquellas áreas en donde los virus se  
30 infectaron y se reprodujeron en las células. Una solución

1 de formalina al 10 por ciento y acetato de sodio al 2 por  
ciento se añadió a cada matraz para inactivar el virus y  
fijar la lámina de células en la superficie del matraz.  
5 Las placas de virus, independientemente del tamaño, se con-  
taron después de colorearse las áreas de células circundan-  
tes con violeta cristal. La cuenta de las placas se compa-  
ró con la cuenta de control a cada concentración de la dro-  
ga. La actividad del compuesto de prueba se expresó como  
el porcentaje de la reducción de placa o porcentaje de in-  
hibición. Alternativamente, la concentración de la droga  
10 indicose mediante el símbolo  $I_{50}$  que significa inhibición  
de la formación de placa mediante 50 por ciento y el cual  
puede usarse como una medida de la actividad.

15 Los resultados de la prueba se expresan en tér-  
minos de virus de Polio del tipo primero, para su inhibi-  
ción debido a que el virus es fácil de hacer crecer o desa-  
rrollar y se obtienen resultados de prueba compatibles. Sin  
embargo la actividad de los compuestos preferidos se con-  
firmó contra otros cultivos de virus tales como Coxsackie,  
(A9,A21,B5), echovirus (cepas 1-4), Mingo, rinovirus (25  
cepas) Polio (tipo I,II,III), y cepas de virus de gripe, ta-  
20 les como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong  
A, Pr-8A y Taylor C (tipos A,B). Los resultados de las prue-  
bas para varios compuestos de bencimidazol de tiazolinilo  
o de tiazinilo se resumen en la Tabla I que se da a conti-  
nuación. En la tabla, la columna 1 proporciona desde luego  
el número del Ejemplo de los ejemplos químicos anteriores  
25 y la columna 2 proporciona el isómero en la proporción 5(6)  
del 1-tiazolinil (tiazinil)-2-amino-5(6)-alcoxicarbonilben-  
cimidazol correspondiente. Las columnas 3 a 10 indican el  
porcentaje de reducción de placa de virus a disoluciones de  
droga de 0,75 a 100 microgramos por mililitro (mcg/ml.).

30

TABLA I. Reducción de Placa de Polio I de 1-tiazolinil(tiazinil)-2-Amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimidazoles

Número del Ejemplo		Isómero		Concentración de la Droga (microgramos por mililitro)					
13	5(6)	100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
14	6	100	50	100	100	99	77	34	13
		tox	tox	tox	mod	77	52	31	40
					tox***				

\* el número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla del isómero.

\*\*sl tox es toxicidad leve

\*\*\*tox es tóxico

\*\*\*\*mod tox es toxicidad moderada

TABLA I. Reducción de Placa de Polio I de 1-tiazolil:  
Amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimidazo.

Concentración de la Droga (microgramos por

Número del Ejemplo	Isómero	100	50	25	12	6
13	5(6)	sl tox	100	100	100	99
14	6	tox	tox	tox	mod	77 tox***

\* el número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica

- \*\*sl tox es toxicidad leve

- \*\*\*tox es tóxico

\*\*\*\*mod tox es toxicidad moderada

ión de Placa de Polio I de 1-tiazolinil(tiazinil)-2-Amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimidazoles

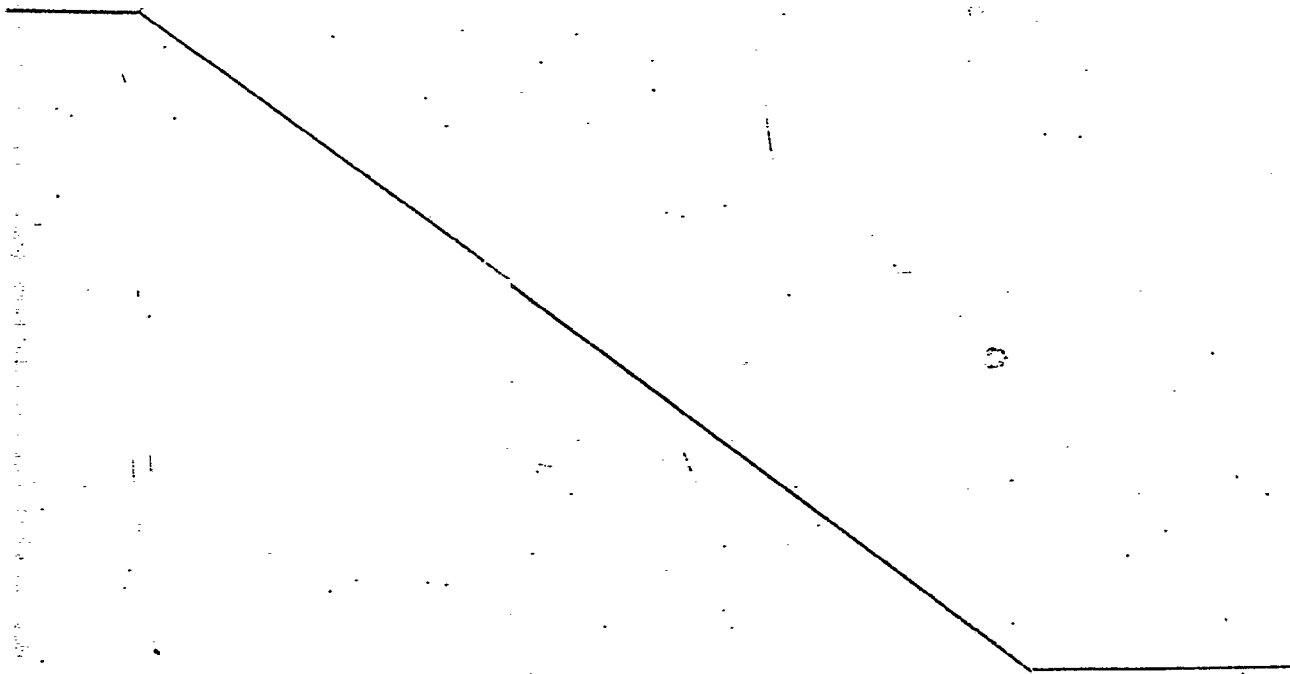
Entración de la Droga (microgramos por mililitro)

	100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
sl tox	100	100	100	100	99	77	34	13
tox	tox	tox	tox	mod tox***	77	52	31	40

del isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla del isómero.

ve

moderada



1

Los compuestos de éster de 1-tiazolinil-o 1-tiacinil bencimidazol se probaron tanto como compuestos puros como mezclas isoméricas. Como puede verse en la Tabla I, ambos isómeros inhiben el crecimiento del virus siendo generalmente el 6-isómero más activo que el 5-isómero.

5

Los compuestos que quedan dentro del alcance de la fórmula (I) son capaces de suprimir el crecimiento de varios virus cuando se añaden a un medio en donde está creciendo el virus. Los compuestos de la fórmula (I), por lo tanto, pueden usarse en una solución acuosa, de preferencia con un surfactante para descontaminar las superficies en donde hay presentes virus de polio, Coxsackie, rinovirus y de gripe, incluyendo estas superficies los artículos de vidrio del hospital, las superficies de trabajo de los Hospitales y áreas similares en la preparación de alimentos.

10

15

Además, los compuestos pueden administrarse oralmente a los animales de sangre caliente y los seres humanos en dosis de 1 a 300 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo del animal. La administración puede repetirse periódicamente tal y como sea necesario. De conformidad con la práctica general el compuesto de antiviral puede administrarse de cuatro a seis horas.

20

25

De preferencia, los compuestos que van a emplearse de conformidad con la presente invención, se usan en combinación con 1 o más adyuvantes apropiados para la vía de administración específica. Por lo tanto, en el caso de la administración oral, el compuesto se modifica con diluyentes o portadores farmacéuticos tales como lactosa, sucrosa, polvo de almidón, celulosa, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, polvo de acacia, gelatina, alginato de sodio, benzoato de sodio y ácido esteárico. Estas composiciones pueden formularse como pastillas o encerrarse en cápsulas para administración conveniente, Ade

30

1 más, los compuestos pueden administrarse parenteralmente.

Los compuestos pueden también mezclarse con un líquido y administrarse como gotas para la nariz o rociadura intranasal.

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

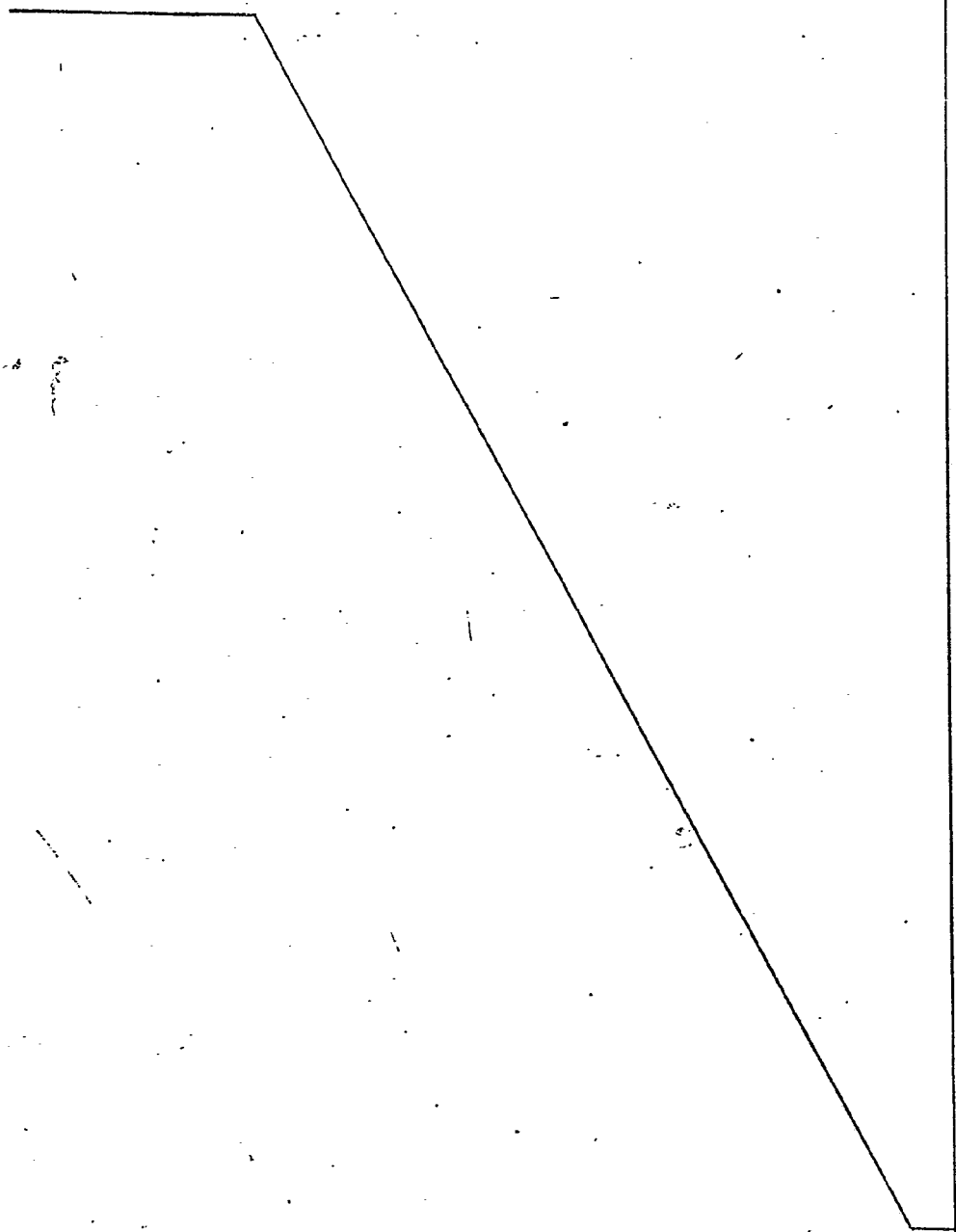
10

15

20

25

30

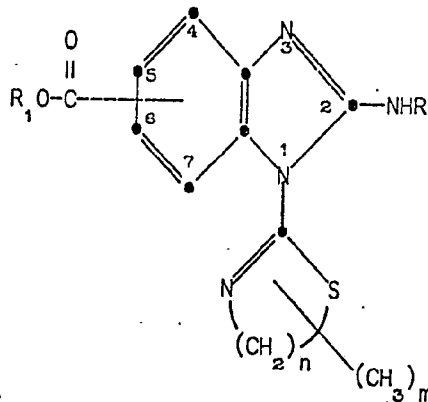


1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de éster de bencimidazol de fórmula general:

5



10

15

en donde

R es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>  
(cicloalquil: C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) R<sub>2</sub> ó R<sub>2</sub>-fenilo;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20

$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
R<sub>1</sub>O-C-está en la posición 5 ó 6;

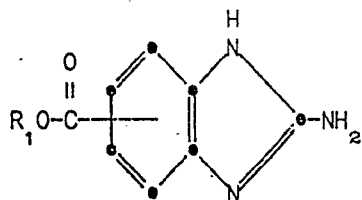
n es 2 ó 3; y

m es 0,1 ó 2;

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

25

30



1  
5 en donde  $R_1$  es como se ha definido en lo que antecede, con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de  $0^\circ$  a  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente para formar un amión, y posteriormente hacer reaccionar con un haloalquilisotiocianato alifático de fórmula



15 en donde  $m$  y  $n$  pequeñas son como se ha definido anteriormente y  $X$  es cloro o bromo, a una temperatura de  $25^\circ$  a  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente seguido por acilación para proporcionar los compuestos de fórmula (I) cuando  $R$  es fórmilo

18

O  
"

O - C -  $R_2$ , como cuando  $R_2$  es como se ha definido en lo que antecede.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación 1-(tiazolin-2-il)-2-formamido-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol que está caracterizado por hacer reaccionar el 2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol con hidruro de sodio y  $\beta$ -cloroetilisotiocianato, y a continuación hacer reaccionar con anhídrido acético y ácido fórmico.

25 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-(tiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por hacer reaccionar el 2-amino-5(6)etoxiloxicarbonilbencimidazol con hidruro de sodio y  $\beta$ -cloroetilisotiocianato, y a continuación hacerlo reaccionar con anhídrido acético.

30

1

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 1-(tiazolin-2-il)-2-acetamido-5(6) etoxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por hacer reaccionar el 2-amino-5(6)-etoxi-carbonilbencimidazol con hidruro de sodio y  $\beta$ -cloroetilixotiocianato, y a continuación hacerlo, reaccionar con anhídrido acético.

5

5.- S reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE BENZIMIDAZOL.

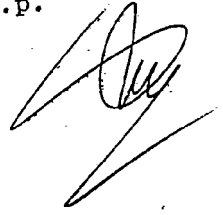
10

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

15

Madrid 16 de agosto de 1977

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



20

25

30

