



*461.636* (19) ES (11) (21) (12) A1

NUMERO	461.636
FECHA DE PRESENTACION	16.8.72

**CONCEDIDA** (22)

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
626.014	28.10.75	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	Nº 451.019 del 26 Agosto 1975

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TIAZOLINIL  
CETO BENZIMIDAZOLES.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianápolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Concedida de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1960 y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20. JUN. 1978

1                   La incidencia de enfermedades respiratorias supe-  
riores virulentas es inmensa. Se ha estimado que solo en  
los Estados Unidos aparecen casi mil millones de casos anual-  
mente. Los estudios realizados en Inglaterra (Tyrell y By-  
5                   noe Lancet 76, (1966), indicaron que el 74 por ciento de las  
personas que tuvieron resfriados estuvieron infectadas con  
rinovirus. Debido a que más de 80 de las cepas de rinovirus  
ya se han identificado, no es factible el desarrollo de una  
vacuna de rinovirus práctica. En esto, parece ser la propue-  
ta más deseable la quimioterapia.

10                   La capacidad de los compuestos químicos para su-  
primir el desarrollo de virus in vitro, se demostró ya uti-  
lizando una prueba de supresión de placa de virus similar  
a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology, 9  
(1), 66 (1961).

15                   Se describen ciertos compuestos de tiazolinilbenci-  
midazol en las siguientes referencias:

                  La Patente de los Estados Unidos 3,749,717 descri-  
be a los 1-tiazolinil-2-(heterocíclico) bencimidazoles úti-  
les como agentes antihelmínticos y antiinflamatorios.

20                   La Patente de los Estados Unidos 3,825,537 describe  
a los 1-tiazolinil-2-aminobencimidazoles útiles como agen-  
tes antihelmínticos y antiinflamatorios.

                  La Patente de los Estados Unidos 3,833,574 descri-  
be un método para preparar 1-tiazolinilbencimidazolin-2-  
onas que son agentes antiinflamatorios.

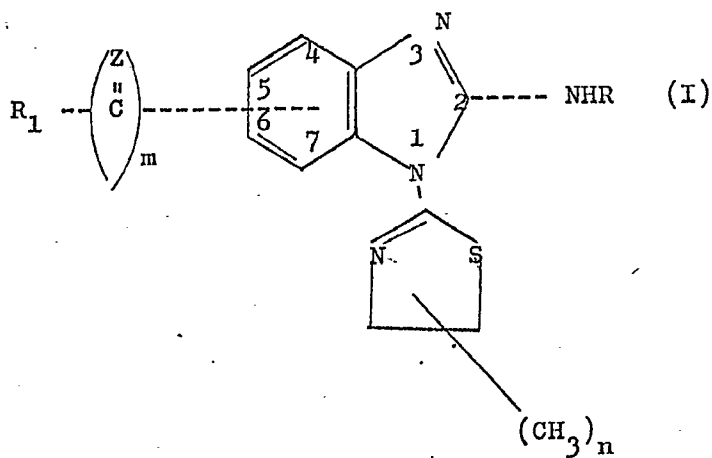
25                   Derwent 26199W/16 describe los 1-tiazolinil-2-fenil  
bencimidazoles útiles como agentes antihelmínticos.

                  No se conoce una referencia a la técnica anterior  
con respecto a la actividad antivirulenta de los tiazolinil  
bencimidazoles.

30                   Es el propósito de esta invención proporcionar un  
método para suprimir el desarrollo de virus, particularmen-  
te rinovirus, virus de polio, virus Coxsackie, virus echo

1 virus Mengo y de influenza. Es un objeto adicional proporcionar nuevos compuestos de tiazolinilbencimidazol que son útiles para suprimir el desarrollo de tales virus.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de bencimidazol farmacológicamente útiles de fórmula general.



en donde

R es hidrógeno;

20 R<sub>1</sub> es fenilo;

Z es alcoxiimino de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25 R<sub>1</sub> --  $\left( \begin{array}{c} Z \\ \parallel \\ C \\ \mid \\ m \end{array} \right)$  -- está en la posición 5 ó 6;

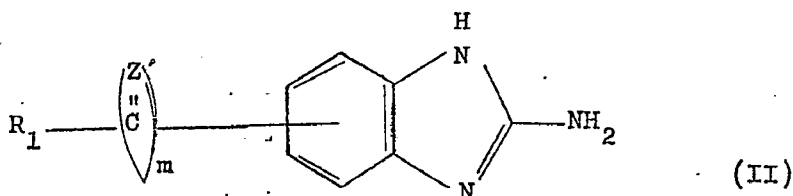
m es 1; y

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

30

1

5



10

15

en donde Z' es oxígeno y  $R_1$  y m, se definen como antes, con una base y un halogenoetilisotiocianato de fórmula  $X-(CH_2)_2$

-NCS (IV)

en donde X es cloro o bromo, en presencia de una base y un disolvente a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), en donde R es hidrógeno y Z es oxígeno; seguido por reacción con una hidroxilamina para obtener los compuestos de fórmula (I), en donde Z es hidroxilamino seguido por acilación, con un anhídrido o un anhídrido mezclado, para obtener los compuestos de fórmula (I), en donde Z es aciloxiimino de  $C_1-C_4$ .

20

25

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de tiazolinilbencimidazol y su empleo para suprimir el desarrollo de mamíferos de ciertos virus, incluyendo rinovirus, de polio, Coxsackie, virus echo, virus Mengo y de influenza. Los compuestos útiles en el procedimiento de esta invención se preparan haciendo reaccionar la sal (III) de un compuesto de bencimidazol tautomérico, representado por la fórmula (II) con un halogenoetilisotiocianato de fórmula (IV)  $X-(CH_2)_2-NCS$ , que puede opcionalmente sustituirse en la cadena de carbonos con grupos metilo, en donde  $R_1$ , Z, y m son como se definió en la presente con anterioridad, y X es cloro o bromo, para producir un compuesto de fórmula (V) (fórmula (I) anterior, en donde R es hidrógeno y Z es oxígeno).

30

1

5

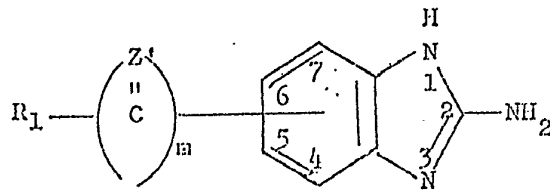
10

15

20

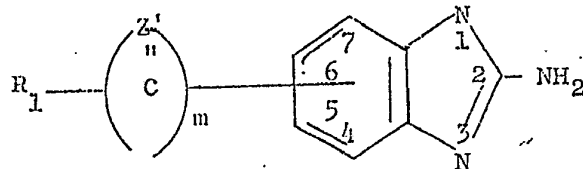
25

30



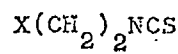
(II)

base

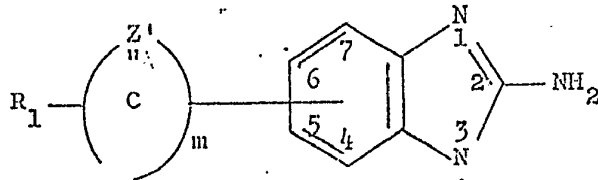


(anión)

(III)



(IV)



(V)

1

El término "bencimidazol tautomérico" se refiere a un reactivo de bencimidazol de fórmula (II) que puede sustituirse en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de hidrógeno. El reactivo de bencimidazol, insustituído en nitrógeno y que lleva un grupo sustituyente

5

$R_1$  ---  $\left( \begin{array}{c} Z \\ || \\ C \\ m \end{array} \right)$  --- en la posición 5 de la porción de benceno,

10

tiene una forma tautomérica correspondiente con la cual está en equilibrio en donde el sustituyente reside alternativamente en la posición 6. La mezcla isomérica puede indicarse enumerando las posiciones alternativas como 5(6). Como consecuencia de dicho tautomerismo, la reacción de una sal de bencimidazol (III) 5(6)-sustituída con el halogenoetilsetiocianato (IV) produce mezclas isoméricas de tiazolinilbencimidazoles (V) 5 ó 6-sustituídos, referidos en la presente como compuestos 5(6)-sustituídos.

15

20

Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos utilizados a través de toda esta descripción. El término "alquilo de  $C_1-C_3$ " se refiere a los radicales alifáticos rectos y ramificados de 1 a 3 átomos de carbono incluyendo propilo, isopropilo, metilo y etilo. El término alquilo de  $C_1-C_3$  incluye dentro de su definición el término "alquilo de  $C_1-C_2$ ".

25

El término "aciloxiimino de  $C_1-C_4$ " se refiere al radical aciloxiimino de uno a cuatro átomos de carbono incluyendo formiloxiimino, acetoxiimino, propioniloxiimino, butiriloxiimino, e isobutiriloxiimino. El término "acilo de  $C_1-C_4$ " se refiere al radical acilo de uno a cuatro átomos de carbono tal como formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

30

El término "tiazolinilo" o "tiazolin-2-ilo" se refiere a la porción  $N_1$  de la fórmula I e indica un radical

1 4,5-dihidrotiazol unido en la posición 2 que puede tener grupos metilo sustituyentes en las posiciones 4 y/o 5.

5 Los compuestos de la fórmula (V) (fórmula (I), en donde R es hidrógeno y Z es oxígeno), pueden prepararse con virtiendo primero el reactivo de bencimidazol (II) apropiadamente sustituido en su sal (III) empleando una base tal como los hidruos de metal; v. gr. hidruo de sodio o hidruo de potasio; una amida de metal; v.gr. amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino; v. gr. metóxido de sodio, etóxido de potasio o butóxido de sodio y bases similares. La  
10 formación del anión puede llevarse a cabo en una variedad de disolvente apróticos, tales como hidrocarburos aromáticos; v. gr. benceno, tolueno o xileno, o éteres tales como éter dietílico, glima o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de 0°C a 150°C., aproximadamente, durante períodos de aproximadamente una hora a venticuatro horas. Es deseable un ligero exceso de la base; de esta manera, la relación molar del reactivo de bencimidazol a la base puede variar de aproximadamente 1:1 a 1:2.

20 El anión de bencimidazol (III) se hace reaccionar con un halogenoetilisotiocianato alifático (IV) para producir una tiourea intermedia in situ que absorbe la alquilación intramolecular en el átomo de azufre para formar un producto de 1-tiazolinilbencimidazol, representado por la fórmula (V). La relación molar del reactivo de bencimidazol (II) al halogenoetilisotiocianato (IV), puede variar de 1:1 a 1:1.5; y el tiempo de reacción puede variar de aproximadamente una a venticuatro horas, a temperatura de aproximadamente 25°C., a aproximadamente 150°C., Los métodos y las condiciones para preparar los productos de 1-tiazolinilbencimidazol, son análogos a aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,749,717 y 3,825,537.

25

30

1                    Los productos de tiazolinilbencimidazol, se ais-  
lan mediante métodos convencionales tales como filtración  
y concentración del filtrado para inducir la cristaliza-  
ción. Alternativamente, la mezcla de reacción puede evaporar  
5                    se a sequedad y el residuo tratarse con un disolvente ade-  
cuado 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 dar un segundo residuo, el cual se recristali-  
za en metanol, por ejemplo. El compuesto de bencimidazol se  
10                    recupera mediante filtración o centrifugación.

                    La reacción del anión tautomérico (III) con el  
halogenoetilisotiocianato proporciona generalmente una mez-  
cla de 1:1 de 5(6)-isómeros del producto de tiazolinilbenci-  
midazol. Los 5(6)-isómeros son separables mediante crista-  
lización fraccionada o mediante cromatografía en columna.  
15                    Usualmente, el 6-isómero cristaliza primero en una solución  
de la mezcla. Los isómeros individuales, excepto los com-  
puestos 5(6)-benzoilo o 5(6)-benzoilo sustituido o sus deri-  
vados pueden estar definitivamente caracterizados por sus  
espectros de resonancia magnética de protones en la región  
20                    protónica del fenilo (7,0 a 8, 3 ppm).

                    El derivado de nitrógeno de los compuestos de ce-  
tobencimidazol están representados por la fórmula (I), en  
donde Z es una función nitrógeno unida al átomo de carbono  
del grupo carbonilo original. Estos compuestos se preparan  
haciendo reaccionar el 1-tiazolinil-2-sustituídos-5(6)-ce-  
25                    tobencimidazol apropiado con hidroxilamina, o sus sales en  
la forma convencional. Cuando la función carbonilo (ceto)  
reacciona lentamente con el reactivo carbonilo, ésta puede  
activarse mediante protonación del compuesto ceto bajo con-  
30                    diciones ácidas. Mediante la protonación, ocurre fácilmente

1 la formación subsecuente del doble enlace carbono-nitrógeno.

5 La función nitrógeno Z en  $R_1-\overset{\overset{Z}{\parallel}}{C}-$  se denomina de conformidad con el reactivo carbonilo del cual se deriva como sigue.

<u>REACTIVO CARBONILO</u>	<u>Z (FUNCION)</u>	<u>Z (NOMBRE)</u>
hidroxilamina	=N-OH	hidroxiimino

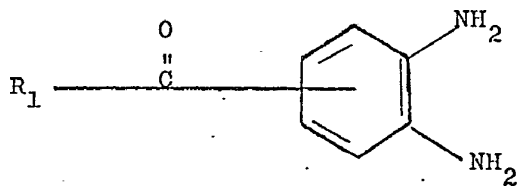
10 Los compuestos en donde Z es aciloxiimino de  $C_1-C_4$  pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde Z es hidroxiimino (=N-OH) con los anhídridos de los ácidos acético, propiónico o butírico. Cuando el compuesto que lleva la función hidroxiimino se hace reaccionar con el anhídrido mixto del ácido fórmico y el ácido acético, el producto es el derivado formiloxiimino, en donde Z es =N-O-CHO. Puede hacerse reaccionar un compuesto hidroxiimino de fórmula (I) en donde R es hidrógeno con un equivalente de un anhídrido ácido de  $C_1-C_4$  para efectuar la O-acilación selectivamente para proveer los productos en donde R es hidrógeno y Z es alcoxiimino de  $C_1-C_4$ . Por ejemplo, cuando el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(alfa)-hidroxiiminobencil)bencimidazol se hace reaccionar con un equivalente de anhídrido acético, se obtiene el producto monoacilado, el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(alfa-acetoxiimino-bencil)bencimidazol.

25 Los compuestos más preferidos son aquellos derivados de nitrógeno, en donde Z es aciloxiimino de  $C_1-C_4$ . Los 6-isómeros de dichos compuestos se prefieren sobre los 5-isómeros.

30 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que pueden llevarse a cabo operaciones químicas ventajosas en etapas opcionales de la síntesis del producto. Por ejem

1 plo, el reactivo de bencimidazol puede primero modificarse  
químicamente para proporcionar sustituyentes deseados y  
después hacerse reaccionar con el halogenoetilisotiocianato  
apropiado para proporcionar el producto de tiazolinilbencimi-  
5 dazol. Alternativamente, puede prepararse un compuesto de  
1-tiazolinilbencimidazol inicialmente y después modificarse  
químicamente para proporcionar el producto final deseado.  
Ya que la inserción de la porción tiazolinilo, en el reac-  
tivo de bencimidazol, requiere la reacción con una base, se  
prefieren aquellos reactivos de bencimidazol que tienen  
10 grupos sustituyentes que no son susceptibles de ataque por  
la base.

Los reactivos de cetobencimidazol requeridos, en  
donde  $R_1$  es diferente de hidrógeno pueden prepararse a par-  
tir de los compuestos de ceto o fenilendiamina apropiados  
15 mediante métodos conocidos en la técnica del bencimidazol.  
Por ejemplo, la Solicitud de Patente alemana No. 93791 des-  
cribe la preparación de ceto-o-fenilendiaminas de fórmula:

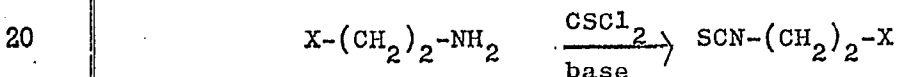


25 en donde  $R_1$  es fenilo. El método de preparación requiere la  
amonólisis y la reducción de la 4-halógeno-3-nitrofenilceto-  
na, preparada mediante la reacción de Friedel-Crafts ya sea  
(1) un cloruro de 4-halógeno-3-nitrobenzoilo con un hidrocar-  
buro apropiado o (2) un halógenobenceno con un cloruro de  
ácido apropiado seguido por nitración aromática. Alternativa-  
mente, los reactivos de cetobencimidazol pueden prepararse  
30 a partir de acetanilida mediante una acilación de Friedel-

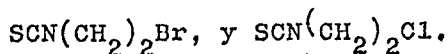
1 Crafts con el derivado apropiado de un ácido fenilacético  
o ácido benzoico. La 4-cetoacetanilida resultante se nitra  
para dar 2-nitro-4-cetoacetanilida, y la acetanilida se hi  
5 droliza para proporcionar una 2-nitro-4-cetoanilida. La ni  
troanilina se hidrogena catalíticamente para producir 4-ce  
to-o-fenilendiamina que se hace reaccionar con bromuro de  
cianógeno para producir el 2-amino-5(6)-cetobencimidazol  
apropiado.

10 Los compuestos de 2-aminobencimidazol pueden pre  
pararse ciclizando las o-fenilendiaminas apropiadas con  
bromuro de cianógeno como se describe en Buttle y otros,  
Biol, Chem, J. 32, 1101 (1938) y en la Patente Británica  
551.524. La preparación de una variedad de bencimidazoles  
está bien documentada en The Chemistry of Heterocyclic  
15 Compounds, Imidazole and Its Derivatives de Weissberger (  
Interscience Publisher Co. Nueva York, 1953).

Los reactivos de halogenoetilisotiocianato reque  
ridos, fórmula (IV) anterior, opcionalmente sustituidos con  
grupo metilo, se preparan fácilmente a partir de sus halo  
20 genoalquilaminas (VI) correspondientes y tiofosgeno:

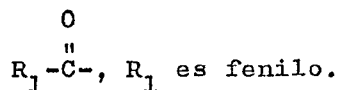


Las rutas adicionales para la preparación de halogenoetili  
sotiocianatos (IV) se describen en Houben Weyl's Methoden  
der Organischen Chemie, Vol. 9 (G. Thieme Verlag Stuttgart,  
1955). Incluyen ejemplos de halogenoetilisotiocianatos que  
25 pueden emplearse, los siguientes:



30 Los compuestos preferidos útiles en el procedimien  
to de esta invención son los 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)  
cetobencimidazoles, en donde la función carbonilo,

1



5

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la preparación de materiales de partida, de intermediarios y de los compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 1

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-bencimidazoles sustituidos (procedimiento general).

10

Se lavan con n-pentano 5 ml. 140 mg. de hidruro de sodio como una suspensión al 50 por ciento en aceite mineral, decantando los lavados. El hidruro de sodio lavado se suspende en 5 ml. de dimetilformamida bajo condiciones anhidras. Se agregan 5 ml. del 2-amino-5(6)-sustituído-bencimidazol apropiado en 25 ml. de dimetoxietano (glima) o una mezcla de glima y dimetilformamida (DMF) (relación 15:1) gota a gota a la suspensión de base. La agitación se continúa durante varias horas a temperatura ambiente para permitir una formación de aniones sustancialmente completa. Se agregan gota a gota 5 ml. 605 mg. de cloroetilisotiocianato en dimetilformamida a la solución de anión, y la agitación se continúa toda la noche. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío. El residuo se recupera en acetato de etilo y se filtra. El filtrado de acetato de etilo se lava con agua y se seca. El producto de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-sustituído-bencimidazol se recupera mediante evaporación o concentración del disolvente. El producto se purifica mediante recristalización de disolventes adecuadas tales como acetato de etilo, cloroformo, metanol o mezclas de los mismos.

15

20

25

30

El siguiente compuesto se preparó mediante los métodos descritos anteriormente a partir del 2-aminobencimidazol apropiado sustituido en la posición 5(6) con el grupo

1

benzoilo apropiado.

1-(tiazolín-2-il)-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol. El rendimiento fué de 680 mg. (8,3 por ciento) de 6,4 g. (27 mmoles) de 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol.

5

Análisis  $C_{17}H_{15}N_4OS$  PM 323.

Calculado: C, 63,34; H, 4,38; N, 17,38;

S, 9,93

Encontrado: C, 63,14; H, 4,19; N, 17,08;

10

S, 9,72.

El isómero 5 fundió a aproximadamente 225-226°C  
El isómero 6 fundió a aproximadamente 232-234°C.

#### EJEMPLO 2

15

Se agregaron 300 g. (1,52 moles de 4-amino-benzofenona en porciones a una solución agitada de 250 ml. de anhídrido acético en 250 ml. de benceno. La temperatura de la mezcla se elevó a aproximadamente 70°C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche, El producto precipitado se filtró, se lavó con benceno y se secó. El rendimiento de 4-acetamidobenzofenona fué de 333,8 g. (rendimiento del 91,5 por ciento), p.f. 150-152°C. (Lit. p.f. 155°C., Chem. Abst. 55, 18651).

20

25

Se agitaron entre sí 23 g. (0,1 m) de 4-acetamidobenzofenona, 50 ml. de anhídrido acético y 20 ml. de ácido acético. Se agregó gota a gota, una solución de ácido nítrico al 90 por ciento (15 ml.). 10 ml. de ácidos acético y 0,2 g. de urea a la mezcla de benzofenona. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 50°C. durante la nitración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se hizo muy espesa. La suspensión espesa se vertió sobre hielo y el produc

30

1 to insoluble se filtró para producir 17,7 g. (rendimiento de 62,5 per ciento) de 4-acetamido-3-nitrobenzofenona.

Análisis  $C_{15}H_{12}N_2O_4$  PM 284,27

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

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

10 Se agregaron en porciones 10 g. de 4-acetamido-3-nitrobenzofenona, a 40 ml. de ácido sulfúrico. La temperatura de reacción se moderó con un baño de agua. Después de agitar sobre aproximadamente 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo. El producto precipitado se filtró para producir 4-amino-3-nitrobenzofenona

Análisis  $C_{13}H_{10}N_2O_3$  PM 243,23

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

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

20 Se hidrogenaron 50 g. de 4-amino-3-nitrobenzofenona a temperatura ambiente en 945 ml. de tetrahidrofurano con 15 g. de níquel Raney a  $2,74 \times 10^6$  dinas/cm<sup>2</sup>. Después de 4 horas, se absorbieron tres equivalentes de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó al vacío a un residuo sólido. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Se combinaron las fracciones 5-9 para dar 43,6 g. (rendimiento de 100 per ciento) de 3,4-diaminobenzofenona.

25 Se disolvieron 0,2 moles, 42,4 g. de 3,4-diaminobenzofenona en 100 ml. de metanol y se mezclaron en un litro de agua. Se agregaron en porciones 0,2 moles, 21,8 g. de bromuro de cianógeno a la mezcla de reacción, con agitación

30

1 La reacción se continuó toda la noche. La mezcla de reac-  
ción se filtró y el filtrado se neutralizó (pH=7,00) con hi-  
dróxido de amonio concentrado. El producto precipitado se  
5 recogió, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío  
para producir 31 g. (68,5 por ciento) de 2-amino-5(6)-ben-  
zoilbencimidazol.

Análisis  $C_{14}H_{11}N_3O$  PM 237,2

Calculado: C, 70,87; H, 4,67; N, 17,71.

Encontrado: C, 70,88; H, 4,60; N, 17,48.

10 El 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol se hizo reac-  
cionar después mediante el procedimiento del Ejemplo 1, pa-  
ra producir 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-benzoilbencimida-  
zol, idéntico al producto del ejemplo 1. El isómero 5 fun-  
dió a 225-226°C y el isómero 6 fundió a 232-234°C.

### 15 EJEMPLO 3

Se calentaron a reflujo durante aproximadamente  
12 horas, 5 ml. 1,61 g. de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)  
benzoilbencimidazol, 1,0 g. de clorhidrato de hidroxilamina  
y 200 ml. de metanol. La mezcla de reacción se concentró a  
aproximadamente la mitad del volumen original mediante eva-  
20 poración en el baño de vapor. La mezcla se diluyó con 100  
ml. de solución de tampón (pH= 7,00). El producto precipi-  
tado se recogió para producir 650 mg. (40 por ciento) de 1-  
(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(alfa-hidroxiiminobencil)benci-  
midazol.

25 Análisis  $C_{16}H_{15}N_3O_2$  PM 325

Calculado: C, 60,52; H, 4,48; N, 20,76

Encontrado: C, 60,13; H, 4,40; N, 20,37.

El isómero 6 fundió a aproximadamente 210°C-212°C.

### EJEMPLO 4

30 Se agregaron 300 mg. (1 mol) de 1-(tiazolin-2-il)

1 -2-amino-5(6)-(α-hidroxiiminobencil)bencimidazol (prepara  
de como en el ejemplo 3) a 4,4 ml. de dimetilformamida, -  
con agitación. A esta solución se agregaron 54 mg. (1 mmol)  
de metóxido de sodio. La solución amarilla se agitó y se  
5 agregaron 102 mg. (1 mmol) de anhídrido acético, y la solu  
ción se agitó durante 10 minutos. A la solución se agrega  
ron 52 ml. de agua y 50 ml. de solución de tampón (pH= 7,00).  
El precipitado que se formó se filtró para producir 274 mg.  
(66 por ciento) de 1-(tiiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(alfa-  
acetoxiiminobencil)-bencimidazol. m/e 379.  
10 El isómero 6 se ablanda a 130°C y funde a aproximadamente  
149-155°C.

SUSTITUYENTES EJEMPLIFICADOS

15

<u>EJEMPLOS</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	<u>Z</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
1,2	H	fenilo	$\text{=OCH}_2\text{O}$	0	1
3	H	fenilo	$\text{=NOH}$	0	1
4	H	fenilo	$\text{=NOCCH}_2\text{O}$	0	1

20 Los compuestos de la fórmula (I), exhiben  
un espectro amplio de actividad antivirulenta. No únicamen  
te son especialmente efectivos para inhibir el desarrollo  
de los virus echo, Mengo, Coxsackie (A9, 21,B5), polio (ti  
pos I,II,III) o rinovirus (25 cepas) sino que también inhi  
ben varios tipos de virus de influenza tales como Ann Arbor  
25 Maryland B, Massachusetts, B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor  
C (tipos A,B). La capacidad de los compuestos que entran  
dentro del alcance de la fórmula (I) para suprimir el de  
sarrollo de diferentes virus in vitro, se demuestra fácil  
mente utilizando una prueba de supresión de placa similar  
30

1 a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology 9(1), 66-72 (1961). Las pruebas específicas utilizadas se describen con detalle en la presente a continuación.

5 Métodos de Prueba

5 Se desarrollaron células de riñón de mono verde africano (BSC-1) o células Hela (5-3) en matraces Falcon de 25 cc. de 37°C. en un medio 199, con suero de bobino fetal inactivado al 5 por ciento (FBS), penicilina (150 unidades 1 ml.) y estreptomycin (150 mcg/ml.). Cuando se formaron 10 las monocapas confluentes, se separó el medio de desarrollo sobrenadante, y se agregaron a cada matraz 0,3 ml. de una dilución apropiada de virus (echo, Mengo, Cocksackie, de polio o de rinovirus). Después de la absorción durante una hora a temperatura ambiente, la capa de células infectadas con el virus se cubrió con un medio que comprende una parte de 15 Ionagar No. 2 al 1 por ciento, y una parte de medio 199 de doble concentración con FBS, penicilina y estreptomycin, que contiene medicamentos a concentraciones de 100, 50, 25, 12,6, 3 y 0 microgramos por mililitro (mcg.ml.). El matraz que no contiene medicamento sirvió como control para la prueba. 20 Las soluciones de reserva de los compuestos de tiazolinilo bencimidazol de la fórmula (I), se llevaron en sulfóxido de dimetilo a una concentración de  $10^4$  mcg/ml. Los matraces se incubaron durante 72 horas a 37°C. para los virus de polio, Cocksackie, echo, y Mengo y 120 horas a 32°C. para el rinovirus. Los virus de influenza, Ann Arbor, Maryland B, Massa- 25 chusetts B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor C (tipos A,B), se incubaron durante 72 horas a 37°C. utilizando células MDCK (células de riñón de perro Madin-Darby). Se observaron las placas en aquellas áreas en donde los virus se infectaron y se reprodujeron en las células. Se agregó una solución de 30 formalina al 10 por ciento y acetato de sodio al 2 por cien-

1 to, a cada matraz para inactivar el virus y fijar la lámina  
de células a la superficie del matraz. Se contaron las pla-  
cas de virus, sin tomar el tamaño en cuenta, después de te-  
ñir las áreas de células circundante con violeta cristal. La  
5 cuenta de la placa se comparó con la fuente de control en  
cada concentración del medicamento. La actividad del compues-  
to de prueba se expresó como el porcentaje de reducción de  
placa o el porcentaje de inhibición. Alternativamente, la  
concentración del medicamento indicada por el símbolo  $I_{50}$   
10 que inhibe la formación de placa en un 50 por ciento, puede  
utilizarse como una medida de la actividad.

Los resultados de la prueba se expresan en térmi-  
nos de la inhibición del virus de Polio del tipo I, debido  
a que el virus es de fácil desarrollo, y se obtienen resul-  
tados de prueba concordantes. Sin embargo, la actividad de  
15 los compuestos de la fórmula (I) se confirmó contra otros  
cultivos de virus tales como Coxsackie (A9, A21, B5), virus  
echo (cepas 1-4), Mengo, rinovirus (25 cepas) Polio (tipo I  
II y III), y virus de influenza tales como Ann Arbor, Mary-  
land B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor C (ti-  
pos A,B). Los resultados de la prueba de diversos compuestos  
20 de tiazolinilo bencimidazol, se resumen en la Tabla I si-  
guiente: En la tabla, la columna I da el número del ejemplo  
de los ejemplos químicos previos, la columna 2 da el isómero  
en la posición 5(6), y las columnas 3 a 10 indican el porcen-  
taje de reducción de la placa de virus a diluciones de medi-  
camento de 0,75-100 microgramos por mililitro (mcg/ml).

25

30

TABLA 1. Reducción de placa de polio I, de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-sustituido-bencimidazoles.

Ejem. No.	Isómero	CONCENTRACION DEL MEDICAMENTO (mcg/ml.)							% de reducción de placa.	
		100	50	25	12	6	3	1,5		0,75
1	5(6)	100	100	100	100	100	100	100	78	20
3	5(6)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4	5(6)	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	tox <sup>***</sup> mod <sup>***</sup>	100	100

^Concentración del medicamento en microgramos por ml.

^^El número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6)indica la mezcla isómerica

\*\*\*mod tox es moderadamente tóxico

\*\*\*\*tox 1 es ligeramente tóxico

1

TABLA 1. Reducción de placa de polio I, de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino  
do-bencimidazoles.

5

CONCENTRACION DEL MEDICAMENTO (mcg/ml.)

10

Ejem. No.	Isómero <sup>^^</sup>	100	50	25	12	6	3
1	5(6)	100	100	100	100	100	10
3	5(6)	100	100	100	100	100	10
4	5(6)	tox <sup>^^^</sup> mod	tox <sup>^^^</sup> 1	tox 1	100	100	10

15

<sup>^</sup>Concentración del medicamento en microgramos por ml.  
<sup>^^</sup>El número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica la mez  
<sup>^^^</sup>mod tox es moderadamente tóxico  
<sup>^^^^</sup>tox 1 es ligeramente tóxico

20

25

30

io I, de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-sustitui

CONCENTRACION DEL MEDICAMENTO (mcg/ml.).

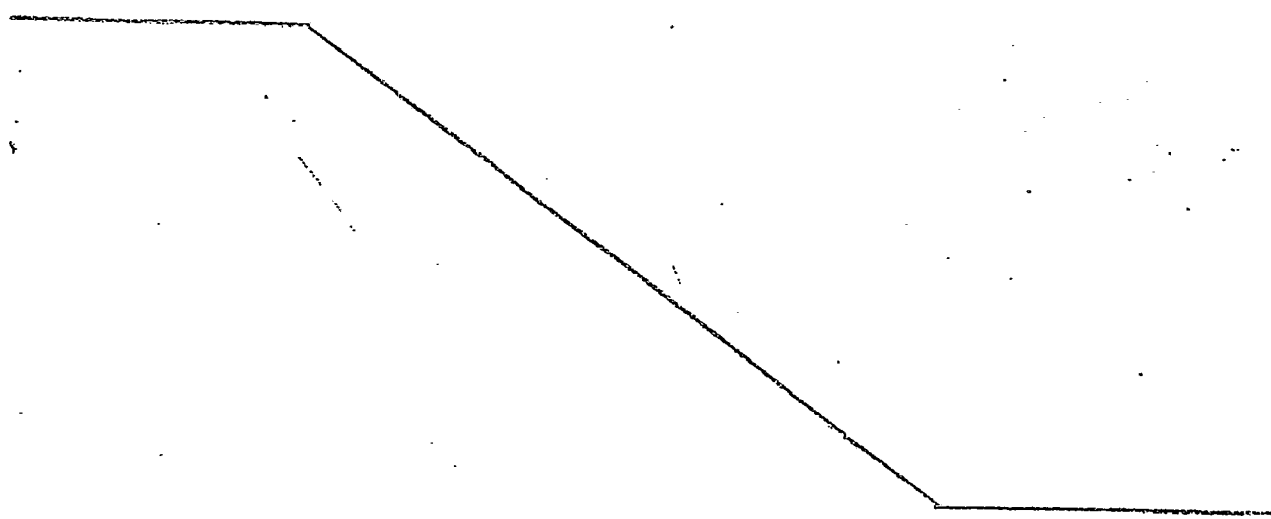
0	25	12	6	3	1,5	0,75
0	100	100	100	100	78	20
0	100	100	100	100	100	100
****	tox	100	100	100	100	100
	1					

% de reducción de placa.

en microgramos por ml.

mero respectivo; 5(6) indica la mezcla isómerica

co



1 Los compuestos de 1-tiazolinilbencimidazol, se probaron tanto como compuestos puros y como mezclas de isómeros. Ambos isómeros inhiben el desarrollo del virus, siendo generalmente el isómero 6 más activo que el isómero 5.

5 Los compuestos que entran dentro del alcance de la fórmula (I) son capaces de suprimir el desarrollo de varios virus cuando se agregan a un medio en donde se desarrolla el virus. Los compuestos de la fórmula (I) pueden por lo tanto utilizarse en solución acuosa, preferiblemente con un tensioactivo, para descontaminar superficies sobre las cuales están presentes virus de polio, Cocksackie, rinovirus y de influenza, incluyendo dichas superficies artículos de vidrio para hospital, superficies de trabajo en hospital y áreas similares utilizadas para la preparación de alimento.

15 Además, los compuestos pueden administrarse oralmente a animales de sangre caliente y seres humanos en una dosis de 1 de 300 mg/kg. de peso del cuerpo del animal. La administración puede repetirse periódicamente según sea necesario. De conformidad con la práctica general, el compuesto antiviral puede administrarse cada cuatro a seis horas.

20 Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en combinación con uno o más adjuvantes adecuados para la ruta de administración particular. De esta manera, en el caso de la administración oral, el compuesto se modifica con portadores o diluyentes farmacéuticos tales como lactosa, sacarosa, polvo de almidón, celulosa, talco, es tearato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, polvo de acacia, gelatina, alginato de sodio, benzoato de sodio y ácido esteárico. Dichas composiciones pueden formularse como tabletas o alojarse en cápsulas para una administración conveniente. Además, los compuestos pueden administrarse parenteralmente.

25

30

1

Los compuestos pueden también mezclarse con un líquido y administrarse como gotas nasales o aspersion intranasal.

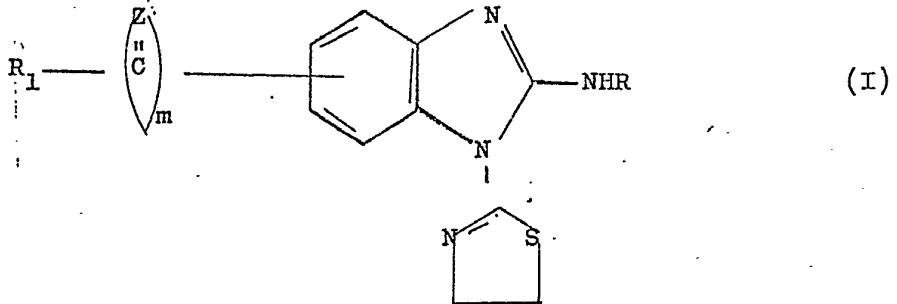
5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

10

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos tiazolinil cetobencimidazoles de fórmula general



15

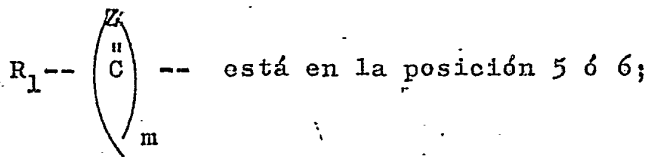
en donde

R es hidrógeno;

20

R<sub>1</sub> es fenilo

Z es aciloxiimino de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;



25

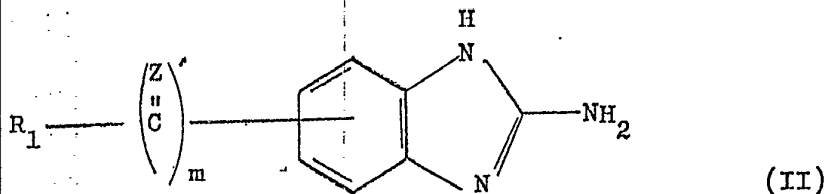
m es 1; y

que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

30

1

5



en donde Z es oxígeno, y R<sub>1</sub> y m son como se definió antes, con un halogenoetilisotiocianato de fórmula

10



15

en donde X es cloro o bromo, en presencia de una base y un disolvente a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en donde R es hidrógeno y 2 es oxígeno seguido por reacción con una hidroxilamina para obtener los compuestos de la fórmula (I), en donde Z es hidroxilimino, y seguido por acilación con un anhídrido o anhídrido mezclado para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde Z es aciloxilimino de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(alfa-acetoxilimino-bencil)-bencimidazol que se caracteriza por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol con hidruro de sodio y beta cloroetilisotiocianato, seguido por reacción con hidroxilamina, seguido por reacción con anhídrido acético.

25

3.- Se 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 COMPUESTOS TIAZOLINIL CETOBENCIMIDAZOLES.

30

1

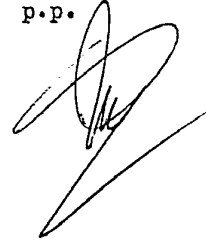
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 Agosto 1977

BERNARDC UNGRIA

P.P.

5



10

15

20

25

30

