

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

*Concedida*  
**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

19 ES

11

21

22

NUMERO

461.641

FECHA DE PRESENTACION

16.8.1977

10 A1

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
No. 608.415	28.8.1975	estadounidense

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

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

UNE .A - 4 MOD. 3108

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

*[Firma]*  
20 JUN 1978

1

5

10

15

20

25

30

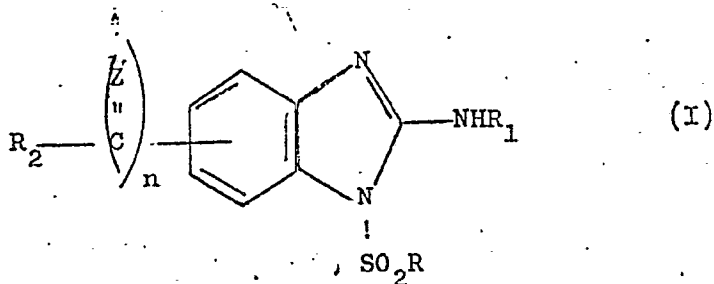
La incidencia de enfermedades respiratorias importantes virales es inmensa. Se ha estimado que casi un billón de casos aparecen anualmente tan solo en los Estados Unidos. Estudios llevados a cabo en Inglaterra [Tyrell & Bynoe, Lancet, 76 (1966)] indicaron que el 74 por ciento de las personas que tienen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

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

Ciertos compuestos de 1-dimetilaminosulfonil-2-aminobencimidazol antifungosos han sido descritos en la Patente de los Estados Unidos Nº. 3.853,908.

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

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



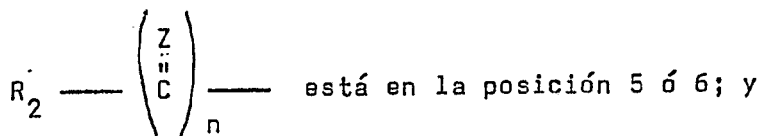
en donde

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

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

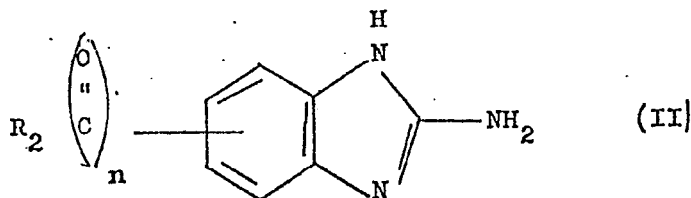
R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o halo-fenilo;

Z es hidroximiino, hidrazono, tiocarbamilhidrazono carboximetoxiimino, metoxicarbonilhidrazono, etoxicarbonilhidrazono o carbamilhidrazono;



n es 1;

el cual está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



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



en donde R es como se define anteriormente, para proporcionar los compuestos intermediarios de fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno y Z es oxígeno, seguido por reacción con una amina sustituida, tiosemicarbazida, semicarbazida, hidrazona, hidrazona sustituida, en presencia de un disolvente orgánico y a temperatura de reflujo.

El término "bencimidazol tautomérico" se refiere a un reactivo de bencimidazol que puede ser sustituido en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de hidró-

1

geno. El reactivo de bencimidazol, no sustituido en el nitrógeno y llevando un grupo sustituyente en la posición 5 de la porción de benceno, tiene una forma tautomérica correspondiente en donde el sustituyente reside alternativamente en la posición 6. La mezcla de isómeros puede indicarse numerando las posiciones alternas como 5(6). Como consecuencia de dicho tautomerismo, la reacción de un bencimidazol 5(6)-sustituido con un cloruro de sulfonilo de fórmula (III) produce mezclas isoméricas de sulfonilbencimidazoles 5(6)-sustituídos.

5

10

Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos utilizados en esta descripción:

15

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

20

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

25

El término "halofenilo" se refiere a clorofenilo o bromofenilo mono-sustituido en cualquier posición del anillo de fenilo.

El término "alquilamino de  $C_1-C_4$ " se refiere al radical de amina alifática de uno a cuatro átomos de carbono, que se deriva de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina y sec-butilamina.

30

Los reactivos preferidos son los compuestos de bencimidazol que tienen sustituyentes en las posiciones 5(6) que no reaccionan con el reactivo de cloruro de sulfonilo bajo las condiciones de reacción. El compues-

1 to de bencimidazol y el cloruro de sulfonilo normalmen-  
te se emplean en cantidades aproximadamente equimola-  
res, aunque puede utilizarse, si se desea, un exceso de  
5 cualquiera. La reacción puede llevarse a cabo en cual-  
quier número de disolventes no reactivos, incluyendo  
acetona, tetrahidrofurano (THF), amidas terciarias ta-  
les como N,N-dimetilformamida (DMF) e hidrocarburos clo-  
rados tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo.  
El medio de reacción también puede contener una ba-  
se adicional que sirve como agente ligador de ácidos.  
10 Algunos ejemplos de bases adecuadas para este propósito  
son piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, bicarbonato  
de sodio e hidruro de sodio. Un medio disolvente  
preferido para la reacción es la acetona conteniendo  
trietilamina o tetrahidrofurano con DMF conteniendo hi-  
druro de sodio como base.

15 La reacción se lleva a cabo mejor a una temperatu-  
ra comprendida entre la temperatura ambiente y la tem-  
peratura de reflujo del sistema disolvente empleado. De  
preferencia, la reacción se lleva a cabo a la tempera-  
tura de reflujo, y a esta temperatura, la reacción se  
20 completa sustancialmente dentro de 1 a 48 horas.

El producto de la reacción es un compuesto de 1-  
sulfonilbencimidazol, denominado en lo sucesivo el com-  
puesto de sulfonilbencimidazol. El producto puede ais-  
larse mediante filtración de la mezcla de reacción y  
concentración del filtrado para inducir la cristaliza-  
25 ción. Alternativamente, la mezcla de reacción puede eva-  
porarse hasta sequedad y el residuo puede tratarse con  
un disolvente adecuado tal como acetona o metanol para  
separar y eliminar cualquier material insoluble. La so-  
lución que contiene el compuesto de sulfonilbencimida-  
30 zol se concentra para cristalizar el producto o se eva-

1        pora para dar un segundo residuo, el cual se disuelve  
en metanol, por ejemplo. El compuesto de sulfonilbenci-  
midazol se recupera del metanol mediante cristaliza-  
ción.

5        La reacción del compuesto de bencimidazol tautomé-  
rico y el cloruro de sulfonilo generalmente proporciona  
una mezcla 1:1 de isómeros de sulfonilbencimidazol 5-  
y 6- sustituidos. Los isómeros se pueden separar median-  
te cristalización fraccionaria o mediante cromatografía  
10        en columna. Usualmente el 6-isómero cristaliza primero  
en una solución de la mezcla. Por ejemplo, cuando se  
hace reaccionar 2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de  
etilo con cloruro de dimetilsulfamilo en acetona con-  
teniendo trietilamina, cristaliza primero de la mezcla  
de reacción el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-benci-  
midazolcarboxilato de etilo. Los licores madre de ace-  
15        tona contienen predominantemente el 1-dimetilaminosul-  
fonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de etilo y can-  
tidades residuales del 6-isómero. Los isómeros pueden  
identificarse por medio de sus espectros de resonancia  
magnética nuclear en la región del protón de fenilo  
20        (7,0 a 8,3 ppm).

25        Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden  
prepararse llevando a cabo operaciones químicas tales  
como acelación, oxidación o reducción en el precursor  
de sulfonilbencimidazol apropiado. Cuando las reaccio-  
nes se llevan a cabo en un precursor que es una mezcla  
isomérica de sulfonilbencimidazoles, los productos iso-  
méricos pueden separarse por medio de métodos tales co-  
mo cristalización fraccionaria o cromatografía.

30        Se apreciará que pueden llevarse a cabo reacciones  
químicas ventajosas en etapas opcionales de la síntesis  
del producto. El reactivo de bencimidazol puede modifi-

1 carse químicamente y luego puede hacerse reaccionar con  
el cloruro de sulfonilo apropiado para proporcionar el  
producto de sulfonilbencimidazol. Alternativamente, puede  
5 de prepararse un intermediario de sulfonilbencimidazol  
y luego modificarse químicamente para proporcionar el  
producto final. Los reactivos de bencimidazol adecuados  
son aquellos que tienen grupos sustituyentes que  
pueden convertirse en los 5(6)-sustituyentes deseados  
ya sea antes o después de la reacción con el cloruro  
de sulfonilo apropiado. Los ésteres de etilo de los  
10 ácidos 2-sustituido-5(6)-bencimidazol-carboxílicos  
son reactivos especialmente adecuados debido a que la  
función éster puede hacerse reaccionar después para pro-  
porcionar otros compuestos intermediarios que pueden  
convertirse en los productos finales como se describe  
en lo que antecede.

15 Los ésteres de etilo de los ácidos 1-sulfonil-2-  
-sustituido-5(6)-bencimidazolcarboxílico pueden reducir-  
se químicamente para proporcionar los intermediarios  
de hidroximetilo correspondientes. Por ejemplo, el 1-  
dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcar-  
boxilato de etilo puede reducirse con hidruro de bis  
20 (2-metoxietoxi)-aluminio sódico en tetrahidrofurano pa-  
ra proporcionar el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-  
5(6)-hidroximetilbencimidazol. Un método mejor consiste  
en hacer reaccionar el cloruro de sulfonio,  $RSO_2Cl$ , con  
25 el 2-sustituido-5(6)-hidroximetilbencimidazol apropia-  
do. El reactivo de 5(6)-hidroximetilbencimidazol requere-  
do puede prepararse a partir del ácido etil-2-susti-  
tuido-5(6)bencimidazolcarboxílico correspondiente me-  
diante reducción con el hidruro de bis (2-metoxietoxi)-  
aluminio sódico en un disolvente aprótico como se des-  
cribe anteriormente. El método preferido para preparar

1

5

10

15

20

25

30

1 grandes cantidades de los intermediarios de hidroxime-  
tilsulfonilbencimidazol empieza con alcohol de 4-cloro-  
3-nitrobencilo. El alcohol de bencilo se trata con amo-  
naco para dar el alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo. El  
5 nitro-alcohol se hidrogena catalíticamente para dar la  
4-hidroximetil-o-fenilendiamina. La fenilendiamina se  
cicliza para proporcionar el intermediario de 2-sustit-  
tuido-5(6)-hidroximetilbencimidazol deseado por medio  
de los métodos conocidos en el arte de los bencimida-  
zoles.

10 En términos generales, los compuestos de 5(6)-hi-  
droximetilsulfonilbencimidazol son importantes como in-  
termediarios que pueden convertirse en los derivados de  
5(6)-formilo correspondientes. La oxidación de la fun-  
ción hidroximetilcarbinol para proporcionar un compues-  
to de carboxaldehido con propiedades que inhiben los  
15 virus es ciertamente inesperada. Además la conversión  
de la función carboxaldehido en una función de doble  
enlace de carbono-nitrógeno en dicho compuesto, incre-  
menta la actividad antiviral en un grado considerable.

20 Los compuestos de sulfonilbencimidazol-carboxal-  
dehido en donde  $R_2$  es hidrógeno, pueden prepararse a  
partir de los compuestos de 1-sulfonil-2-sustituidos-  
5(6)-hidroximetilbencimidazol correspondientes por me-  
dio de la oxidación del grupo hidroximetilo con un reac-  
tivo de Jones, una solución de ácido crómico y ácido  
25 sulfúrico en agua. Por ejemplo, el 1-dimetilaminosulfo-  
nil-2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol da el 1-dime-  
tilaminosulfonil-2-amino-5(6) formilbencimidazol des-  
pués de la oxidación con un reactivo de Jones. Los com-  
puestos de sulfonilbencimidazol-carboxaldehido pueden  
convertirse en sus derivados de 5(6)-hidrazonometileno,  
30 5(6)-carbamilhidrazonometileno, 5(6)-tiocarbamilhidra-

1

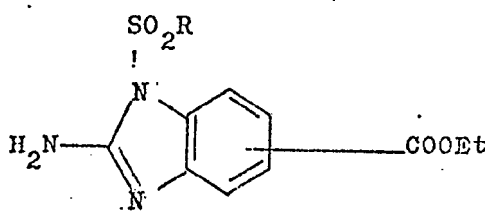
5

zonometileno, 5(6)-hidroxiiminometileno, 5(6)-metoxi-carbonilhidrazonometileno, 5(6)-etoxicarbonilhidrazonometileno y 5(6)-carboximetoxiiminometileno, haciéndolos reaccionar con hidrazina, semicarbazida, tiosemicarbazida, hidroxilamina, metoxicarbonilhidrazina, etoxicarbonilhidrazina y carboximetoxiamina, en la forma usual ya que la función carboxaldehido es muy reactiva. Estas reacciones de carbonilo se ilustran en el Esquema de Reacción I.

10

Esquema de Reacción I

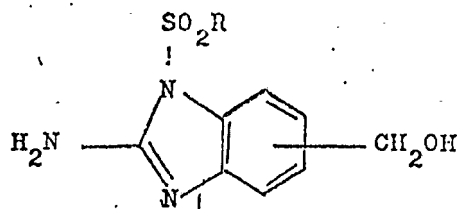
15



20

Reducción

25



Oxidación

30

1

5

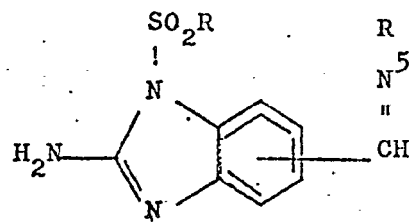
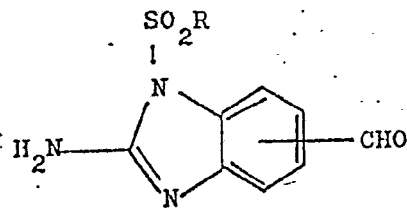
10

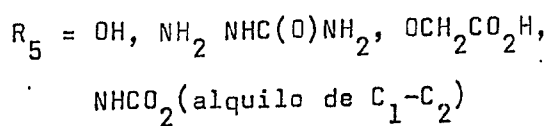
15

20

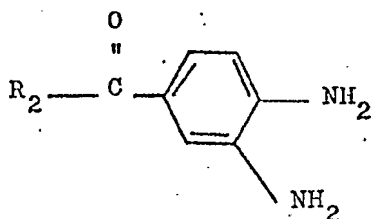
25

30





Los compuestos de 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol en donde Z es oxígeno, pueden prepararse a partir de los 5(6)-ceto-bencimidazoles correspondientes mediante reacción con el cloruro de sulfonilo,  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ . El reactivo de cetobencimidazol puede prepararse a partir de la ceto-o-fenilendiamina apropiada mediante métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La solicitud publicada Belga N<sup>o</sup> 93791 describe la preparación de las ceto-o-fenilendiaminas de fórmula



25  
30

en donde  $R_2$  es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior. El método de preparación requiere la amonólisis y la reducción de una 4-halo-3-nitrofenilcetona que se prepara por medio de la reacción de Friedel-Crafts de cualquiera de (1) un cloruro de 4-halo-3-nitrobenzoilo con un hidrocarburo apropiado o (2) un ha-

1

5

10

15

20

25

30

lobenceno con un cloruro de ácido apropiado seguido por nitración aromática. Alternativamente los reactivos de ceto-bencimidazol pueden prepararse a partir de acetanilida por medio de una acilación de Friedel-Crafts con el derivado apropiado de un ácido alcanoico de  $C_2-C_8$ . La 4-ceto-acetanilida resultante se nitra para dar una 2-nitro-4-cetoacetanilida. La acetanilida se hidroliza para dar una 2-nitro-4-cetoanilina. La nitroanilina se hidrogena catalíticamente para dar una 4-ceto-o-fenilendiamina, la cual se cicliza para proporcionar el 2-sustituido-5(6)-cetobencimidazol apropiado. La siguiente modalidad ilustra en principio la preparación de un compuesto 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol. La 4-propionilacetanilida se nitra a una temperatura de 0°C. para dar la 2-nitro-4-propionilacetanilida. La acetanilida se hidroliza y se hidrogena catalíticamente para dar la 4-propionil-o-fenilendiamina. La fenilendiamina se hace reaccionar con bromuro de cianógeno para dar el 2-amino-5(6)-propionilbencimidazol. El propionilbencimidazol se hace reaccionar con cloruro de dimetilsulfamilo para dar el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-propionilbencimidazol. Como con los compuestos de sulfonilbencimidazol-carboxaldehido, los compuestos de 5(6)-ceto-sulfonilbencimidazol pueden hacerse reaccionar con hidrazina, semicarbazida, tiosemicarbazida, hidroxilamina para proporcionar sus derivados de hidrazona, semicarbazona, tiosemicarbazona, oxima u otros derivados. Sin embargo, la función ceto-carbonilo es menos reactiva que la función carboxaldehido. La función ceto puede activarse protonando el compuesto de sulfonilbencimidazol bajo condiciones ácidas y subsecuentemente ocurre en forma rápida la formación del doble enlace de carbono-nitrógeno.

1 Las funciones nitrógeno se denominan de acuerdo con el reactivo de carbonilo del cual se derivan, algunos de los cuales son los siguientes:

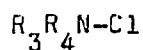
<u>Reactivo de Carbonilo</u>	<u>Función N (nombre)</u>
hidroxilamina	hidroxiimino
hidrazina	hidrazono
semicarbazida	carbamilhidrazono
tiosemicarbazida	tiocarbamilhidrazono
carboximetoxiamina	carboximetoxiimino
metoxicarbonilhidrazina	carbonilhidrazono

10 Los compuestos de bencimidazol que se requieren como materiales de partida en el procedimiento anterior, pueden prepararse de acuerdo con una variedad de métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La preparación de una variedad de bencimidazoles está bien documentada en Weissberger's The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazol and Its Derivatives, Interscience Publishers Co., New York., 1953. Los reactivos de 2-aminobencimidazol pueden prepararse ciclizando las o-fenilendiaminas apropiadas con bromuro de cianógeno como es descrito por Buttle, y colaboradores, Bio. Chem. J. 32, 1101 (1938) y la Patente Británica Nº. 551.524. El 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo es descrito por Paget y colaboradores, J. Med. Chem. 12, 1010 (1969).

25 Entre los compuestos de cloruro de sulfonilo que se requieren como reactivos, se pueden conseguir comercialmente el cloruro de metansulfonilo (cloruro de mesilo), el cloruro de isopropilsulfonilo y el cloruro de dimetilsulfamoilo. Otros cloruros de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sulfonilo pueden prepararse mediante la cloración del alquiltiol apropiado o mediante la reacción del cloruro

30

1 de sulfurilo con alquilsulfonatos de sodio derivados de  
los correspondientes carbinoles y ácido sulfúrico. Los  
cloruros de N,N-dialquilsulfamoilo pueden prepararse co  
mo es descrito por Bindely y colaboradores, J. Am. Chem.  
5 Soc. 61, 3250 (1939), haciendo reaccionar una sal de  
amina secundaria con cloruro de sulfurilo. Alternativa-  
mente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compues  
to de cloramina de la fórmula



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

15 Ejemplos ilustrativos adicionales de los cloruros  
de sulfonilo que pueden hacerse reaccionar con los com-  
puestos de bencimidazol son el cloruro de etil-, pro-  
pil-, isopropil-, butil-, isobutil-, sec-butil- y terc-  
butil-sulfonilo.

20 Otros cloruros de sulfamoilo que pueden emplearse  
son el cloruro de dietil-, dipropil-, N-metil-N-etil-  
N-metil-N-propil-, N-etil-N-propil-, N-metil-N-isopro-  
pil-, N-etil-N-isopropil-, N-propil-N-isopropil- y di-  
isopropilsulfamoilo.

25 Por consistencia en la nomenclatura, los compues-  
tos de sulfonilbencimidazol serán denominados como de-  
rivados de sulfonilo. Por ejemplo, el producto de la  
reacción de cloruro de dimetilsulfamoilo y 2-amino-5-  
benzoilbencimidazol se denomina 1-dimetilaminosulfonil-  
2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol en lugar de 1-dimetil-  
sulfamoil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol.

30 Los compuestos de sulfonilbencimidazol preferidos

1 que caen dentro del alcance de la fórmula (I) son aquellos en donde R es isopropilo o dimetilamino, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es fenilo, hidrógeno, propilo o p-clorofenilo, n es 1 y Z es hidroximinio, alquilamino de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
5 y tiocarbamilhidrazono. Ilustrativos de dichos compuestos preferidos son los siguientes:

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-hidroxiimino-4-clorobencil)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-tiocarbamilhidrazonobencil)bencimidazol,

10 Ilustrativos de los ésteres, hidrazidas e intermedarios de hidroximetilo que pueden usarse para preparar los compuestos de la fórmula (I), son los siguientes:

1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazol-carboxilato de etilo,

15 1-(N-etil-N-propilaminosulfonil)-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo,

1-dietilaminosulfonil-2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol.

20 Los siguientes son ilustrativos de los derivados 5(6)-formilo proporcionados por la fórmula (I):

1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-(hidroximinometil)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(hidrazonometil)bencimidazol.

25 Los siguientes son ilustrativos de los compuestos de 5(6)-hidroxi-sulfonilbencimidazol y los ésteres derivados de los mismos proporcionados por la fórmula (I):

1-etansulfonil-2-amino-5(6)-hidroxibencimidazol,

30 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la preparación de los materiales de partida, intermedarios y compuestos de la fórmula (I). El término "m/e"

1 usado al caracterizar los productos, se refiere a la re-  
lación de masa-a-carga de los iones que aparecen en los  
espectros de masa de los productos. En general, los va-  
lores corresponden a los pesos moleculares de los picos  
5 principales.

EJEMPLO 1

140 gramos (0,68 moles) de 2-amino-5(6)-bencimi-  
dazolcarboxilato de etilo se agitan en 500 ml. de ace-  
tona y 77 ml. de trietilamina. 100 gramos de cloruro  
de dimetilsulfamilo disueltos en 100 ml. de acetona  
se agregan a través de un embudo de goteo a la mezcla  
de reacción agitada. La mezcla de reacción se somete a  
reflujo durante aproximadamente 100 horas. La mezcla  
caliente se filtra para producir el sólido A. El fil-  
trado se deja enfriar y el sólido B se cristaliza du-  
rante la noche. Los sólidos A y B se combinan y se la-  
van con agua para eliminar el clorhidrato de trietila-  
mina. El producto se disuelve en aproximadamente 1,5  
litros de etanol absoluto caliente. La solución de eta-  
nol caliente se filtra para separar el material insolu-  
ble. El filtrado de etanol se deja enfriar, después de  
lo cual el producto se cristaliza. El producto se reco-  
ge para dar 23 gramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-ami-  
no-6-bencimidazol carboxilato de etilo, con punto de  
fusión de 215-217°C.

25 Análisis: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S PM 312  
Calculado: C, 46,14; H, 5,16; N, 17,94  
Encontrado: C, 45,87; H, 5,05; N, 18,21

El filtrado de etanol se evapora al vacío hasta  
un pequeño volumen para producir 15 gramos del 5-isó-  
mero el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazol-  
carboxilato de etilo, con punto de fusión de 167-168°C.  
30

1

El 5-isómero se caracteriza por resonancia magnética nuclear y análisis elemental. El rendimiento total del producto es de 38 gramos (18 por ciento).

5

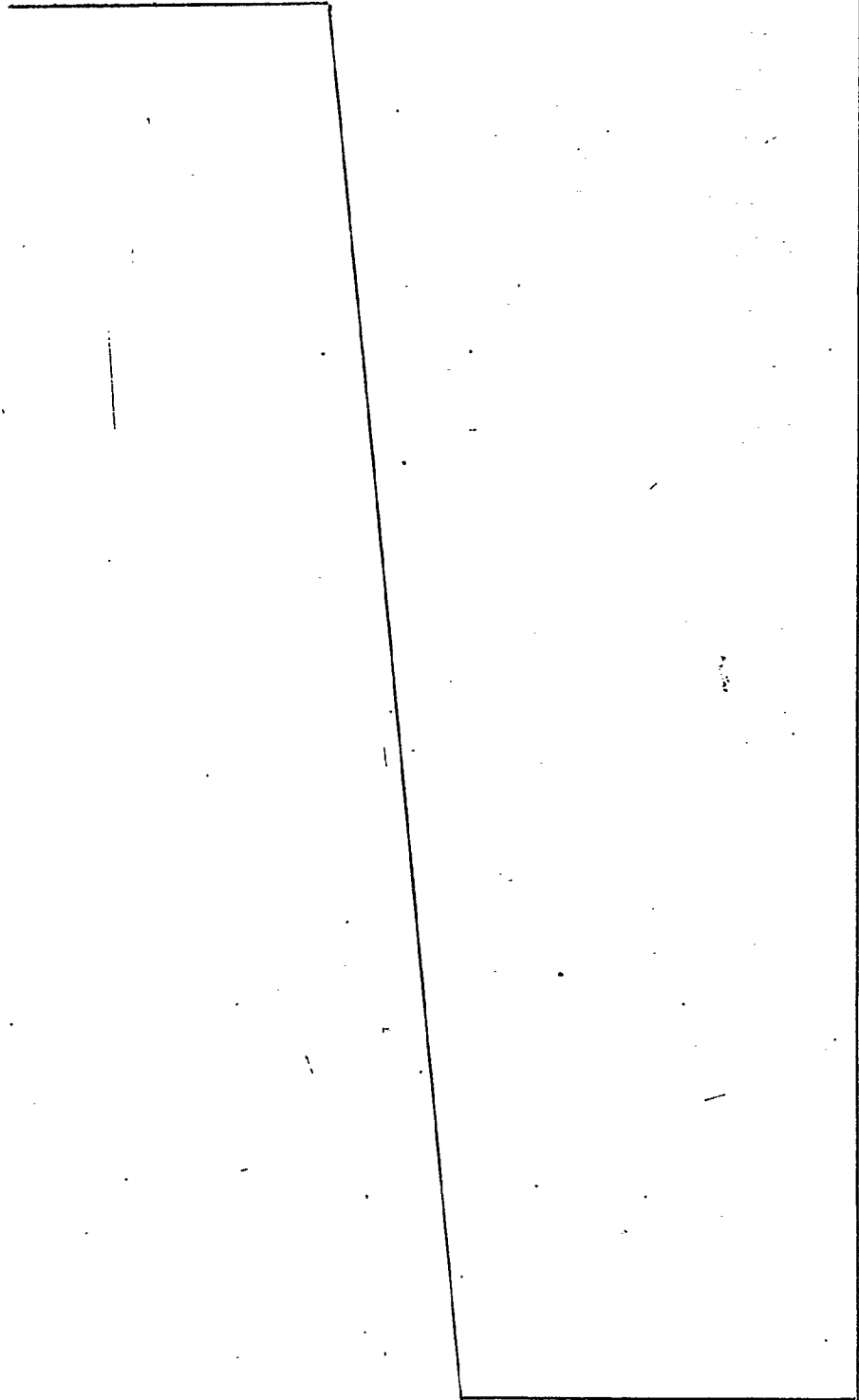
10

15

20

25

30



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

No.	Sustituyente de Sulfonilo	P.F. °C.	Análisis. (Por ciento)			
			C	H	N	Encontrado
2	Isopropilo	166-168	59,15	5,50	13,50	49,86 5,48 13,24
3	Isopropilo	165-167	59,15	5,50	13,50	49,92 5,26 13,44
4	benceno		55,64	4,38	12,17	55,86 4,48 12,22
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84	5,56	17,17	48,09 5,49 16,97
6	dietilamino	142-143	49,40	5,92	16,46	49,73 5,90 16,18
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40	5,92	16,46	49,30 6,13 16,37
8	2-tiofeno		47,85	3,73	11,96	47,67 3,84 11,76

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

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

1

Los siguientes 1-(Sustituido-Sulfonil)-2-Amino-5(6)-Bencimidaz mediante el método del Ejemplo 1.

5

10

No.	Sustituyente de Sulfonilo	P.F. °C.	C	H	N
2	Isopropilo	166-168	30,15	5,50	1
3	Isopropilo	165-167	30,15	5,50	1
4	benceno		55,64	4,38	1
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84	5,56	1
6	dietilamino	142-143	49,40	5,92	1
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40	5,92	1
8	2-tiofeno		47,85	3,73	1

\*5-isómero, \*6-isómero, otros ésteras son

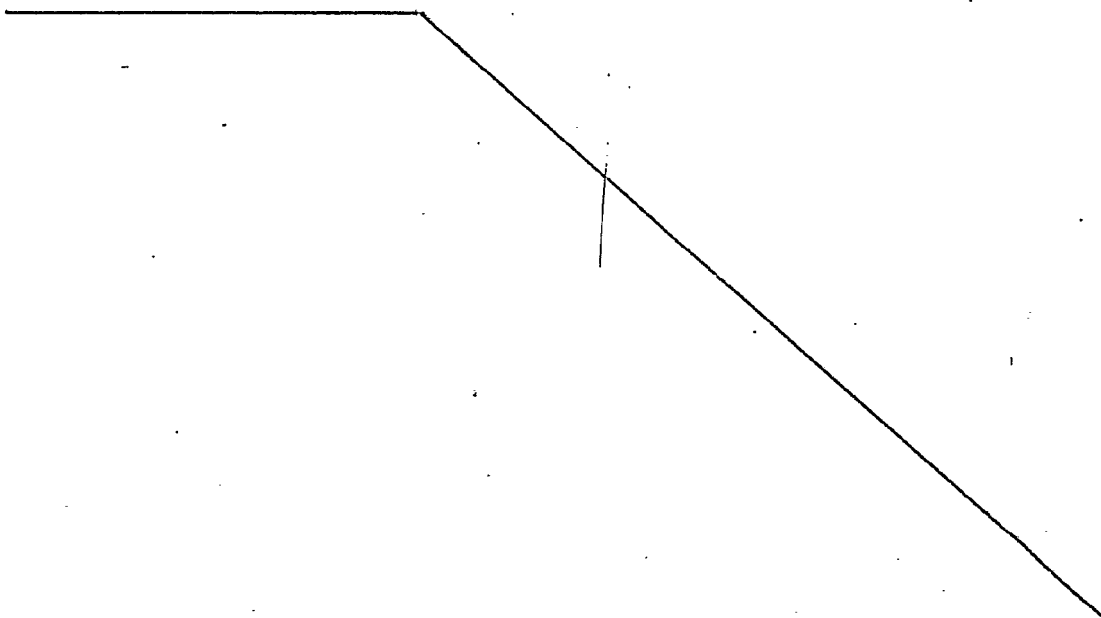
15

20

25

30

Los ésteres del Ejemplo 1-8 pueden reducirse químicamente medi proporcionar los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidaz



EJEMPLOS 2-8

5(6)-Sulfonil)-2-Amino-5(6)-Bencimidazolcarboxilatos de Etilo se preparan

1.

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

isómero, \*5(6)-isómero, otros ésteras son mezclas 5(6)-isoméricas.

3 pueden reducirse químicamente mediante el método del Ejemplo 9 para 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazol correspondientes.

EJEMPLO 9

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

24,6 gramos de 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo se suspenden en 600 ml. de tetrahidrofurano (THF) bajo nitrógeno. 96 ml. (0,36 moles) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico (RED-AL) en 400 ml. de THF se agregan gota a gota a la mezcla de reacción agitada a un régimen tal que la temperatura no exceda de 35°C. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 20 horas. El exceso de RED-AL se descompone por medio de la adición de 30 ml. de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo espumoso se trata con 150 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de agua. La fase emulsionada acuosa se separa. La fase acuosa se filtra para dar un sólido de color amarillo. El filtrado acuoso se evapora al vacío para dar una segunda recolección. El rendimiento combinado es de 12,3 gramos (65 por ciento) de 2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol crudo. Se prepara una muestra analítica de la mezcla isomérica.

Análisis:  $C_8H_9N_3O$  PM 163

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

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

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

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

1 a reflujo durante aproximadamente 17 horas. La mezcla  
se vierte en 25 ml. de agua. La mezcla acuosa se ex-  
trae con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava  
5 sucesivamente con agua y una solución saturada de clo-  
ruro de sodio. La solución de cloroformo se filtra y  
se seca. El cloroformo se evapora hasta sequedad al va-  
cío, para dar 5,5 gramos (66 por ciento) de producto  
crudo en forma de una mezcla isomérica.

10 7 gramos de la mezcla isomérica cruda se cromato-  
grafían sobre gel de sílice Woelm utilizando acetato  
de etilo como el eluyente. El 6-isómero se recoge des-  
pués de que se han pasado sobre la columna 6 litros de  
eluyente. El rendimiento es de 1,02 gramos de 1-dimetil  
aminosulfonil-2-amino-6-hidroximetilbencimidazol, con  
punto de fusión de 182-183°C. (acetato de etilo-meta-  
nol)

15

Análisis:  $C_{10}H_{14}N_4O_5$  PM 270

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

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

#### EJEMPLO 10

20

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

25

50 gramos (0,27 moles) de alcohol de 4-cloro-3-  
nitrobencilo, 250 ml. de metanol y 200 ml. de amoníaco  
líquido, se cargan en un autoclave frío. El autoclave  
se sella y se calienta a una temperatura de 150°C. La  
reacción se continúa durante 6 horas. Después de en-  
friar el autoclave, se ventila y la mezcla de reacción  
se evapora al vacío. El residuo se recoge en éter y la  
solución de éter se filtra para separar el cloruro de  
amonio. El filtrado de éter se evapora al vacío para  
30 dar un producto sólido. El producto se recristaliza en  
etanol absoluto acetato de etilo para dar 23,6 gramos

1 (rendimiento de 52 por ciento) de alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo, con punto de fusión de 100-101°C.

5 Análisis:  $C_7H_8N_2O_3$  — PM 168

Calculado: C, 50,00; H, 4,80; N, 16,66

Encontrado: C, 49,72; H, 4,56; N, 16,44

10 (B) Alcohol de 3,4-diaminobencilo

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

20 Análisis:  $C_7H_{10}N_2O$  PM 138

Calculado: C, 60,85; H, 7,30; N, 20,28

Encontrado: C, 60,90; H, 7,15; N, 19,99

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

30 2 gramos (0,014 moles) de alcohol de 3,4-diaminobencilo se disuelven en 40 ml. de metanol. A esta

1

solución se agrega una solución de 1,6 gramos (0,014 moles) de bromuro de cianógeno en 10 ml. de metanol. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad al vacío para dar 3,4 gramos (rendimiento de 97 por ciento) de la sal de bromhidrato de 2-amino-5(6)-hidroximetilbencimidazol.

5

10

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

15

#### EJEMPLO 11

20

1 milimol, 268 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 101 mg. (1 milimol) de trietilamina, 69 mg. (1 milimol) de clorhidrato de hidroxilamina y 5 gotas de agua, se calientan bajo reflujo durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtra para dar 140 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(hidroxiiminometil) bencimidazol. El filtrado se vierte en 30 ml. de agua. La mez-

25

30

1           cla acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca ( $MgSO_4$ ). El acetato de etilo se evapora al vacío para dar 87 mg. del producto de oxima.

5           Análisis:  $C_{10}H_{13}N_5O_3S$       PM 263  
          Calculado: C, 42,55; H, 4,28; N, 24,81  
          Encontrado: C, 42,03; H, 4,31; N, 23,91

EJEMPLO 12

10           1 milimol, 268 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 20 ml. de metanol y 32 mg. de hidrazina, se calientan a reflujo durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se evapora al vacío hasta aproximadamente un cuarto de su volumen original. La mezcla se vierte en 30 ml. de agua. El producto precipitado se recoge para dar 80 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(hidrazonometil)bencimidazol. El filtrado acuoso se evapora hasta sequedad al vacío para dar 75 mg. adicionales del derivado de hidrazona. m/e 282.

15

EJEMPLO 13

20           250 miligramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 15 ml. de metanol y 70 mg. de tiosemicarbazida, se calientan a reflujo durante aproximadamente 3 horas. El producto de tiosemicarbazona se precipita al enfriarse y se recoge para dar 170 mg. de sólido. La tiosemicarbazona se recrystaliza en una mezcla de metanol (6 ml.) y cloroformo (2 ml.) para dar 100 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-tiocarbamilhidrazonometilbencimidazol.

25

30

1                   Análisis:  $C_{11}H_{15}N_7O_2S_2$  PM 341  
                  Calculado: C, 38,70; H, 4,43; N, 28,72  
                  Encontrado: C, 38,87; H, 4,64; N, 28,57

5                   EJEMPLO 14

2 milimoles. 536 mg., de 1-dimetilaminosulfonil-  
2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 4 ml. de metanol, 222  
mg. de semicarbazida y 0,5 ml. de agua, se calientan  
bajo reflujo durante aproximadamente 2 horas. 2 milili-  
10 tros de metanol se agregan a la mezcla de reacción en-  
friada y el producto precipitado se recoge. El produc-  
to se lava con metanol frío para dar 226 mg. del pro-  
ducto de semicarbazona. Los filtrados combinados se -  
evaporan al vacío hasta un volumen pequeño; El residuo  
se trata con 50 ml. de una solución saturada de cloru-  
15 ro de sodio. La solución acuosa se extrae con cloruro  
de metileno. El extracto se lava con agua y una solu-  
ción saturada de cloruro de sodio y se seca. El cloru-  
ro de metileno se evapora hasta sequedad al vacío, para  
dar una segunda recolección, 160 mg. de 1-dimetilamino-  
20 sulfonil-2-amino-5(6)-carbamilhidrazonometilbencimi-  
dazol. m/e 325.

EJEMPLO 15

Una solución de 423 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-  
2-amino-5(6)-acetilbencimidazol y 300 mg. de clorhidra-  
25 to de hidroxilamina en 60 ml. de metanol, se somete a  
reflujo durante 17 horas. La solución se concentra en  
un baño de vapor hasta la mitad de su volumen. A la so-  
lución se agregan 30 ml. de solución tampón (pH = 7,00).  
Se forma un precipitado que se filtra y se seca para  
30 dar 318 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(al-

1 fa-hidroxiiminoetil)bencimidazol, con punto de fusión de 222-225°C. (Con descomposición).

Análisis:  $C_{11}H_{15}N_5O_3S$  PM 297

Calculado: C, 44,43; H, 5,09; N, 23,55

5

Encontrado: C, 44,64; H, 4,96; N, 23,21

EJEMPLO 16

10 423 mg. de l-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-acetilbencimidazol, 300 mg. de tiosemicarbazida y 1,5 ml. de ácido clorhídrico 1N en 60 ml. de metanol, se someten a reflujo durante 16,5 horas. La solución se concentra en un baño de vapor y se agregan 30 ml. de solución tampón (pH = 7,00). El producto se precipita, se filtra y se seca para dar 360 mg. de l-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfatiocarbamilhidrazonoetil)bencimidazol, con punto de fusión de 230-235°C. (con descomposición).

15

Análisis:  $C_{12}H_{17}N_7O_2S_2$  PM 355

Calculado: C, 40,55; H, 4,82; N, 27,59

20

Encontrado: C, 40,22; H, 4,50; N, 27,27

EJEMPLO 17

25 148 mg. (0,5 milimoles) de l-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-propionilbencimidazol, 100 mg. (1 milimol) de tiosemicarbazida, 20 ml. de metanol y 0,5 ml. de ácido clorhídrico 1N, se someten a reflujo con agitación durante 17,5 horas. La solución se concentra hasta la mitad de su volumen en un baño de vapor, se agrega un volumen igual de agua y la solución se deja enfriar. Al reposar el producto se precipita para dar 53 mg. de l-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-tiocarbamilhidra-

30

1           zonopropil)bencimidazol. m/e 369.

EJEMPLO 18

5           172 miligramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-  
5(6)-benzoilbencimidazol, 100 mg. de clorhidrato de hi-  
droxilamina y 20 ml. de metanol, se someten a reflujo  
durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra  
hasta la mitad de su volumen original mediante calen-  
tamiento en el baño de vapor. 10 mililitros de tampón  
(pH = 7,0) se agregan a la mezcla. El producto se pre-  
cipita y se filtra para dar 116 mg. de 1-dimetilamino-  
10 sulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-hidroxiiminobencil)bencimi-  
dazol, con punto de fusión de 180-183°C.

15           Análisis:     $C_{16}H_{17}N_2O_3S$        PM 359  
              Calculado:  C,  53,47; H,    4,77; N,  19,49  
              Encontrado: C,  52,38; H,    5,13; N,  18,58

EJEMPLO 19

20           Una mezcla de 1,7 gramos (0,005 moles) de 1-iso-  
propilsulfonil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol, 1 gra-  
mo de clorhidrato de hidroxilamina y 200 ml. de metanol,  
se someten a reflujo durante 18 horas. La mezcla de  
reacción se concentra hasta la mitad de su volumen ori-  
ginal mediante calentamiento en el baño de vapor. 100  
ml. de tampón (pH = 7,0) se agregan a la mezcla y la  
mezcla se deja enfriar. El producto se precipita y se  
25 filtra para dar 1,2 gramos de 1-isopropilsulfonil-2-  
amino-5(6)-(alfa-hidroxiiminobencil)-bencimidazol. m/e  
358.

30           Análisis:     $C_{17}H_{18}N_2O_3S$        PM 358  
              Calculado:  C,  56,97; H,    5,06; N,  15,63

Encontrado: C, 56,67; H, 5,34; N, 15,25

EJEMPLO 20

Cuando se sustituyen en el procedimiento del Ejemplo 18 1,1 gramos (3 milimoles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-p-clorobenzoilbencimidazol, 600 mg. de clorhidrato de hidroxilamina y 120 ml. de metanol, se obtienen 1,5 gramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-hidroxiimino-p-clorobencil)bencimidazol. m/e 378.

EJEMPLO 21

172 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol, 100 mg. de tiosemicarbazida y 0,5 ml. de ácido clorhídrico 1N en 20 ml. de metanol, se someten a reflujo durante 16 horas. El producto de tiosemicarbazona se precipita al enfriarse y se recoge para dar 94 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-tiocarbamilhidrazonobencilbencimidazol. m/e 417.

EJEMPLO 22

A 300 ml. de etanol en ebullición se agregan 3,2 gramos (0,0093 moles) de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol y 1 gramo (0,0096 moles) de etoxicarbonilhidrazina. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 4 horas. 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado se agrega a la mezcla y luego la mezcla se calienta durante 10 horas. El disolvente se elimina al vacío, se agregan 300 ml. de agua. La solución se deja reposar durante 19 horas, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra bajo vacío para dar 1,7 gramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-etoxicarbonilhidrazonobencil)bencimidazol, en for

1 ma de una espuma.

Análisis:  $C_{19}H_{22}N_6O_5$  PM 430

Calculado: C, 53,01; H, 5,15; N, 19,52

5 Encontrado: C, 52,82; H, 5,51; N, 18,44

EJEMPLO 23

10 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 22 utilizando 3 gramos (0,00875 moles) de l-isopropilsulfonil-2-amino5(6)-benzoilbencimidazol, 300 ml. de etanol absoluto 1 gramo (0,0096 moles) de etoxicarbonilhidrazina y 1 ml. (0,01 mol) de ácido clorhídrico concentrado, se obtienen 2,4 gramos de l-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-etoxicarbonilhidrazonobencil)bencimidazol. m/e 429, 357,343.

15 Análisis:  $C_{20}H_{23}N_5O_5$  PM 429

Calculado: C, 55,93; H, 5,40; N, 16,31

Encontrado: C, 55,96; H, 5,10; N, 16,57

EJEMPLO 24

20 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 22 utilizando 1,7 gramos (0,005 moles) de l-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol, 200 ml. de metanol, 1,1 gramos de hemiclrorhidrato de carboximetoxiamina y 0,3 ml. (0,003 moles) de ácido clorhídrico concentrado, se obtienen 2 gramos de l-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-(alfa-carboximetoxiiminobencil)bencimidazol. pKa 6,91 en dimetilformamida al 66 por ciento/agua.

25 Los compuestos de la fórmula (I) exhiben un amplio espectro de actividad antiviral. No solamente son especialmente efectivos en la inhibición del crecimiento de

1 virus del eco, Mengo, Coxsackie, (A9,21,85), polio (ti-  
pos I,II,III) o virus de la rinitis (25 clases) sino  
que también inhiben varios tipos de virus de la influen-  
za incluyendo clases de influenza tales como Ann Arbor,  
5 Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor  
C (tipos A,B). La capacidad de los compuestos que caen  
dentro del alcance de la fórmula (I) anterior para su-  
primir el crecimiento de diferentes virus in vitro, se  
demuestra fácilmente utilizando una prueba de supresión  
de placa similar a la descrita por Siminoff, Applied  
10 Microbiology, 9(1), 66-72 (1961). Las pruebas específi-  
cas se describen en detalle a continuación. Los compues-  
tos de la fórmula (I) se prueban por medio de los si-  
guientes métodos.

METODOS DE PRUEBA

15 Células de riñón de mono verde de Africa (BSC-1) o  
células Hela (5-3) se desarrollan en matraces Falcon  
con capacidad de 25 cm.<sup>3</sup> a una temperatura de 37°C., en  
un medio 199 con 5 por ciento de suero bovino de feto  
inactivado (FBS) penicilina (150 unidades, 1 ml.) y es-  
treptomicina (150 mcg./ml.). Cuando se forman las capas  
20 monomoleculares confluentes, el medio de crecimiento so-  
brenadante se elimina y se agrega a cada matraz 0,3 ml.  
de una dilución apropiada de virus (virus del eco, Men-  
go, Coxsackie, polio o de la rinitis). Después de una  
absorción durante una hora a temperatura ambiente, la  
25 capa de células infectada con virus se cubre con un me-  
dio que comprende una parte de Ionagar No. 2 al 1 por  
ciento y una parte del medio 199 de doble concentración  
con FBS, penicilina y estreptomicina, que contiene la  
30 droga a concentraciones de 100, 50, 25, 12, 6,3 y 0 mi-  
crogramos por mililitro (mcg./ml.). El matraz que no  
contiene droga sirve como el control para la prueba.

1 Las soluciones concentradas de compuestos de sulfonil-  
bencimidazol se preparan en una dilución de sulfóxido  
de dimetilo a una concentración de  $10^4$  mcg/ml. Los ma-  
5 traces se incuban durante 72 horas a temperaturas de -  
37°C., para los virus de la polio, Coxsackie, eco y Men-  
go y durante 120 horas a temperatura de 32°C., para el  
virus de la rinitis. Las placas se observan en aquellas  
áreas en donde el virus infecta y se reproduce en las  
células. Una solución de formalina al 10 por ciento y  
10 acetato de sodio al 2 por ciento se agrega a cada ma-  
traz para inactivar el virus y fijar la capa de células  
a la superficie del matraz. Las placas de virus, inde-  
pendientemente del tamaño, se cuentan después de teñir  
las áreas de células circundantes con cristal violeta.  
El recuento de placas se compara con el recuento de con-  
15 trol a cada concentración de droga. La actividad del  
compuesto de prueba se expresa como porcentaje de re-  
ducción de la placa, o porcentaje de inhibición. Alter-  
nativamente, la concentración de droga que inhibe la  
formación de la placa en 50 por ciento puede utilizarse  
20 como una medida de la actividad. La inhibición de 50  
por ciento se indica por medio del símbolo  $I_{50}$ .

Los resultados de la prueba se expresan en térmi-  
nos de inhibición del virus de la Polio tipo I debido  
a que el virus es fácil de desarrollar y se obtienen  
resultados de prueba consistentes. Sin embargo, la ac-  
25 tividad de los compuestos de la fórmula (I) se confirma  
contra otros cultivos de virus tales como virus de -  
Coxckie (A9, A21, B5), virus del eco (clases 1-4), virus  
de Mengo, virus de la rinitis (25 clases) y virus de la  
Polio (tipo I, II, III). Los resultados de la prueba para  
diversos compuestos de sulfonilbencimidazol se resumen  
30 en la Tabla I que sigue, en donde la columna 1 da el

1 número del Ejemplo de los ejemplos químicos anteriores,  
la columna 2 da la posición 5(6) del producto de benci-  
midazol correspondiente y las columnas 3-10 indican el  
5 porcentaje de reducción de la placa de virus a dilucio-  
nes de droga de 0,75-100 microgramos por mililitro -  
(mcg./ml.).

10

15

20

25

30

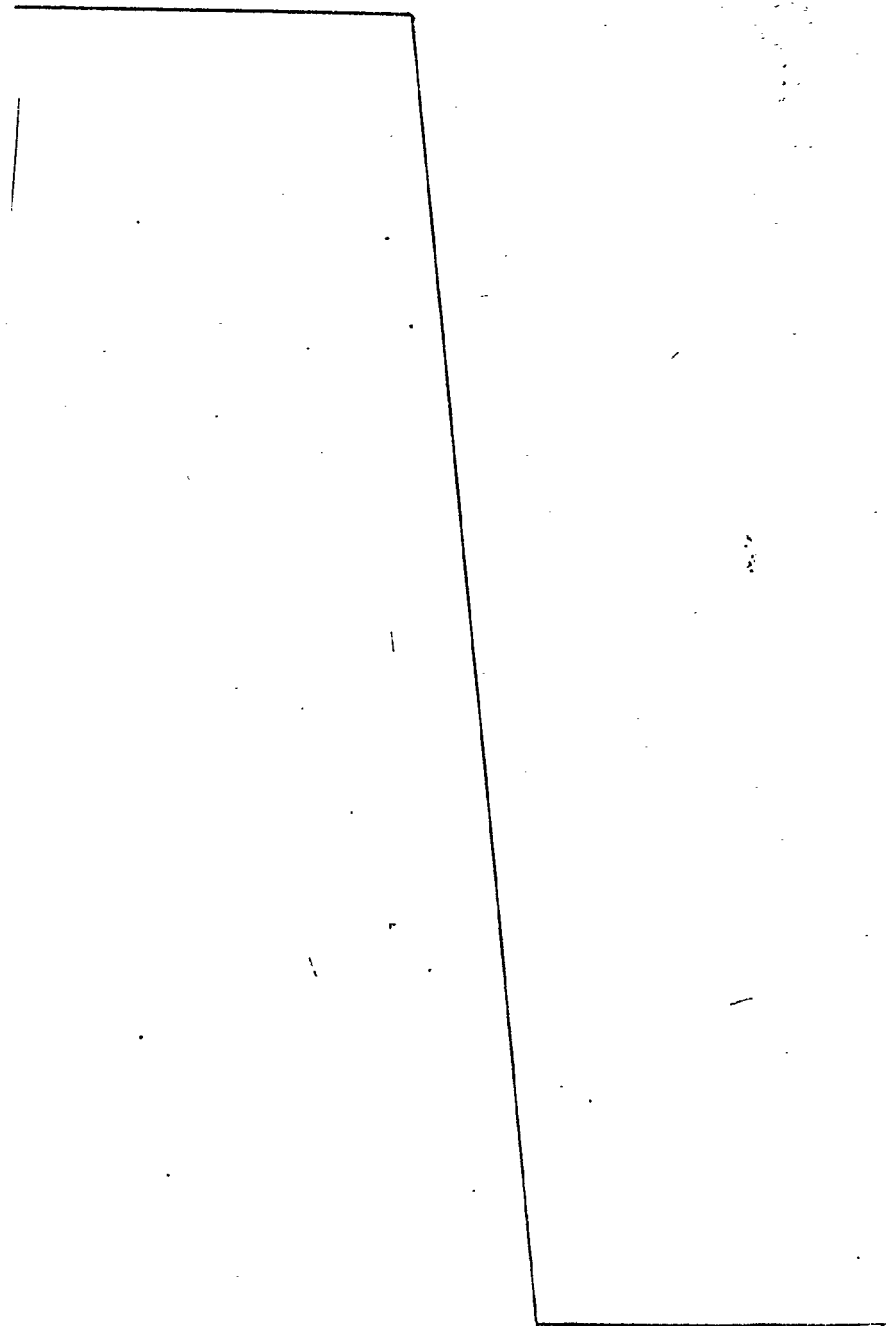
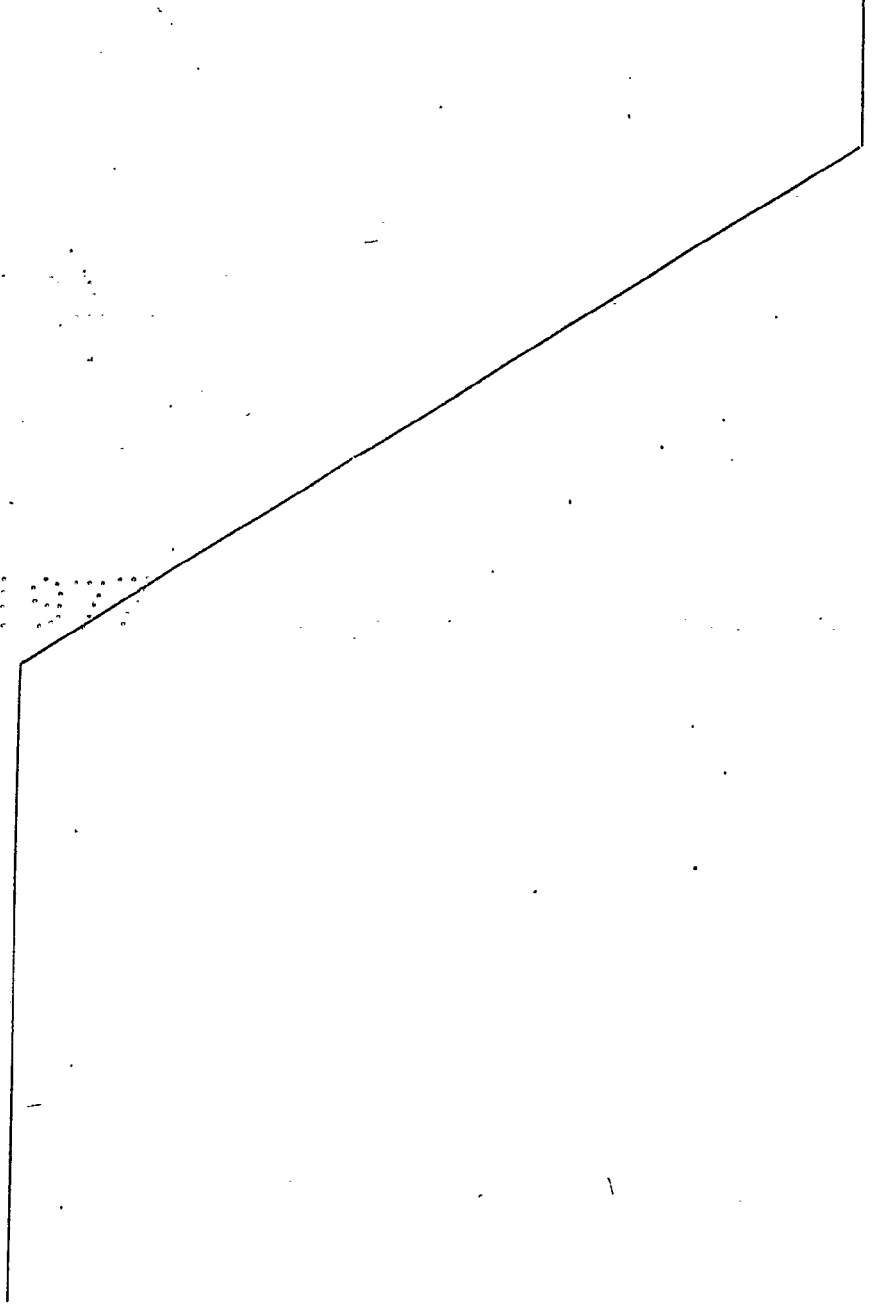


TABLA I. Reducción de Placas de Polio I de l-Sustituido-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles.

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la droga (mcg./ml.)							
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
11	5(6)	100	100	100	100	100	100	81	15
12	5(6)	Tóxica	97	87	59	37	24	0	0
13	5(6)	100	100	100	100	99	83	47	25

Porcentaje de Reducción de Placas



1

5

10

15

20

25

30

1

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

5

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la droga (mcg./ml.)				
		100	50	25	12	6
11	5(6)	100	100	100	100	100
12	5(6)	Tóxica	97	87	59	37
13	5(6)	100	100	100	100	99

10

15

20

25

30

Placas de Polio I de 1-Sustituido-  
5(6)-Sustituido-Bencimidazoles.

Concentración de la droga (mcg./ml.)							
100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
100	100	100	100	100	100	81	15
Óxica	97	87	59	37	24	0	0
100	100	100	100	99	83	47	25

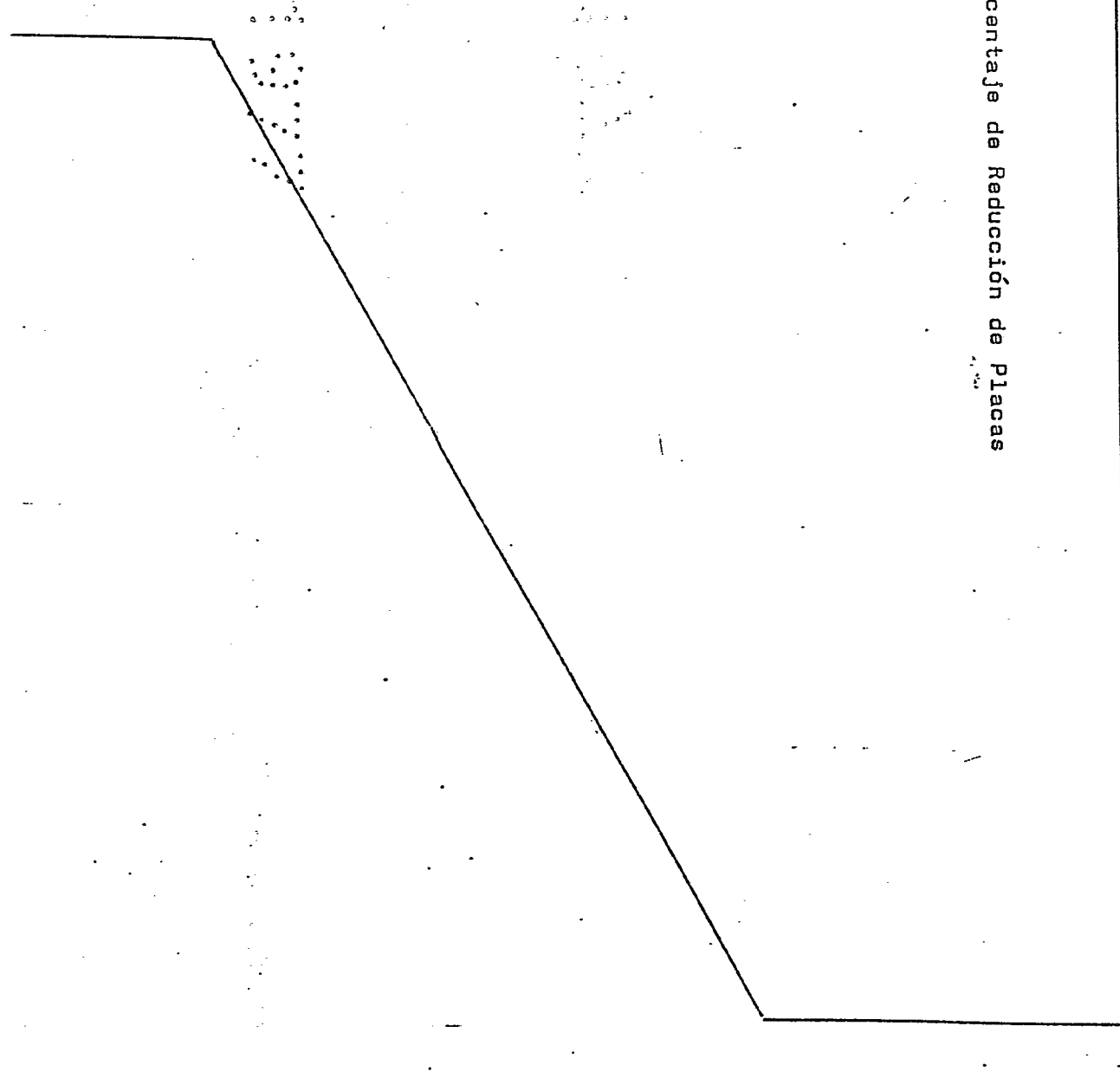


TABLA I (Cont.). Reducción de Placas de Polio I de I  
 Sustituido-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-  
 Bencimidazoles.

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la Droga (mcg./ml.)						U			
		100	50	25	12,5	6	3		1,5	0,5	
15	6	100	100	100	100	100	100	100	100	64	24
16	6	100	100	100	100	95	86	51	17	6	6
17	5(6)	100	100	100	33	0	0	0	0	0	0

Porcentaje de Reducción de Placas

tóxica

1

5

10

15

20

25

30

1

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

5

U

---

Concentración de la Droga (mcg./ml.)

---

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Isómero</u>	100	50	25	12,5	6	3	1,5
			tóxica					
15	6	100	100	100	100	100	100	6
16	6	100	100	100	95	86	51	1
17	5(6)	100	100	33	0	0	0	

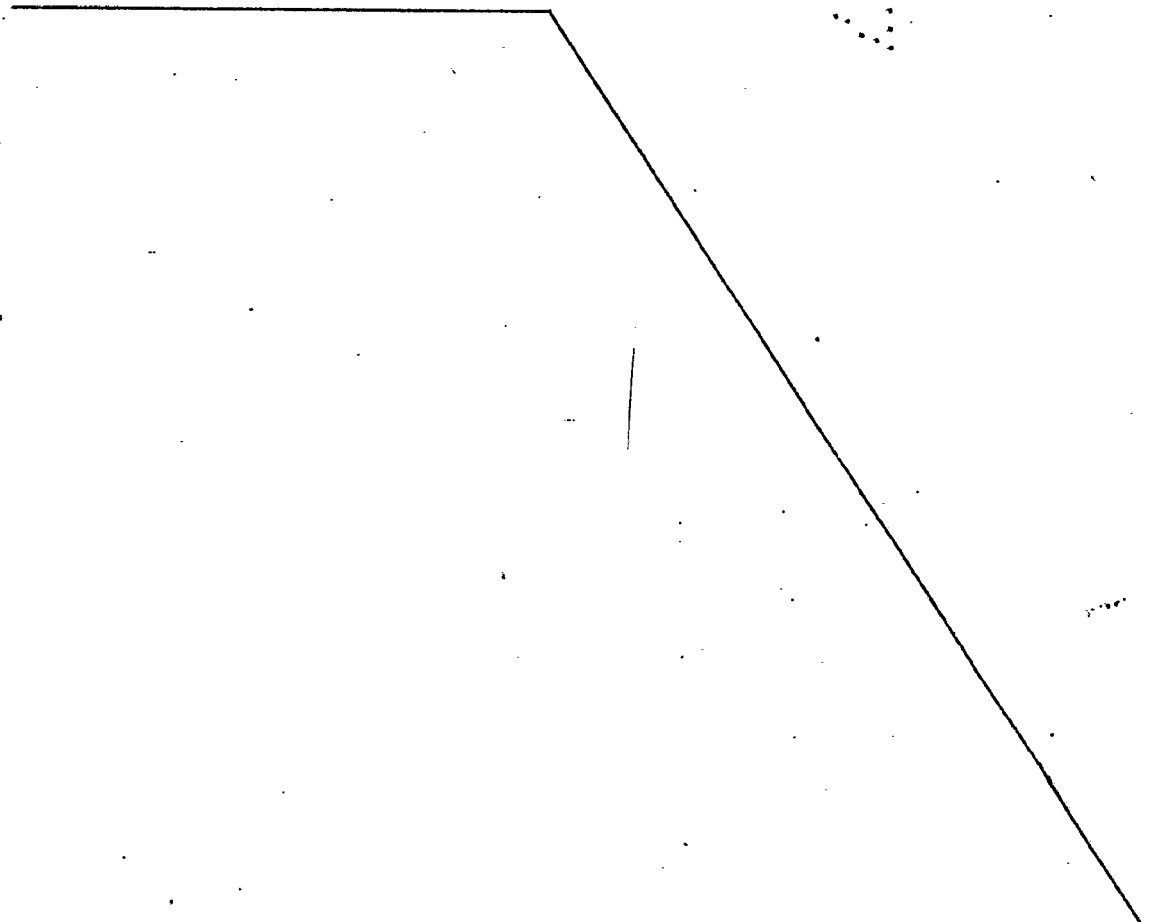
10

15

20

25

30



Acción de Placas de Polio I de I  
 2-amino-5(6)-Sustituido-  
 imidazoles.

U

---

Concentración de la Droga (mcg./ml.)

---

	50	25	12,5	6	3	1,5	0,5
1	100	100	100	100	100	64	24
1	100	100	95	86	51	17	6
1	100	33	0	0	0	0	0

Porcentaje de Reducción de Placas

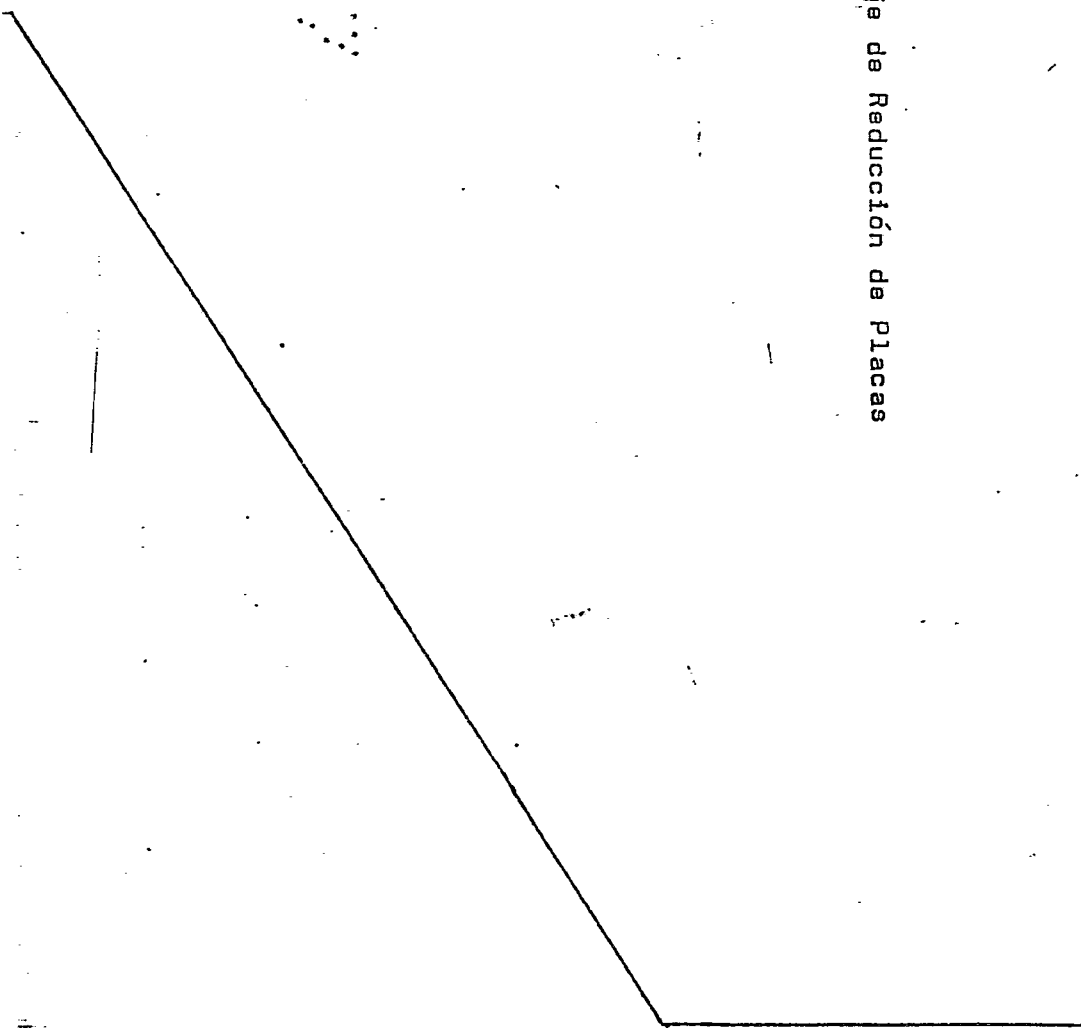
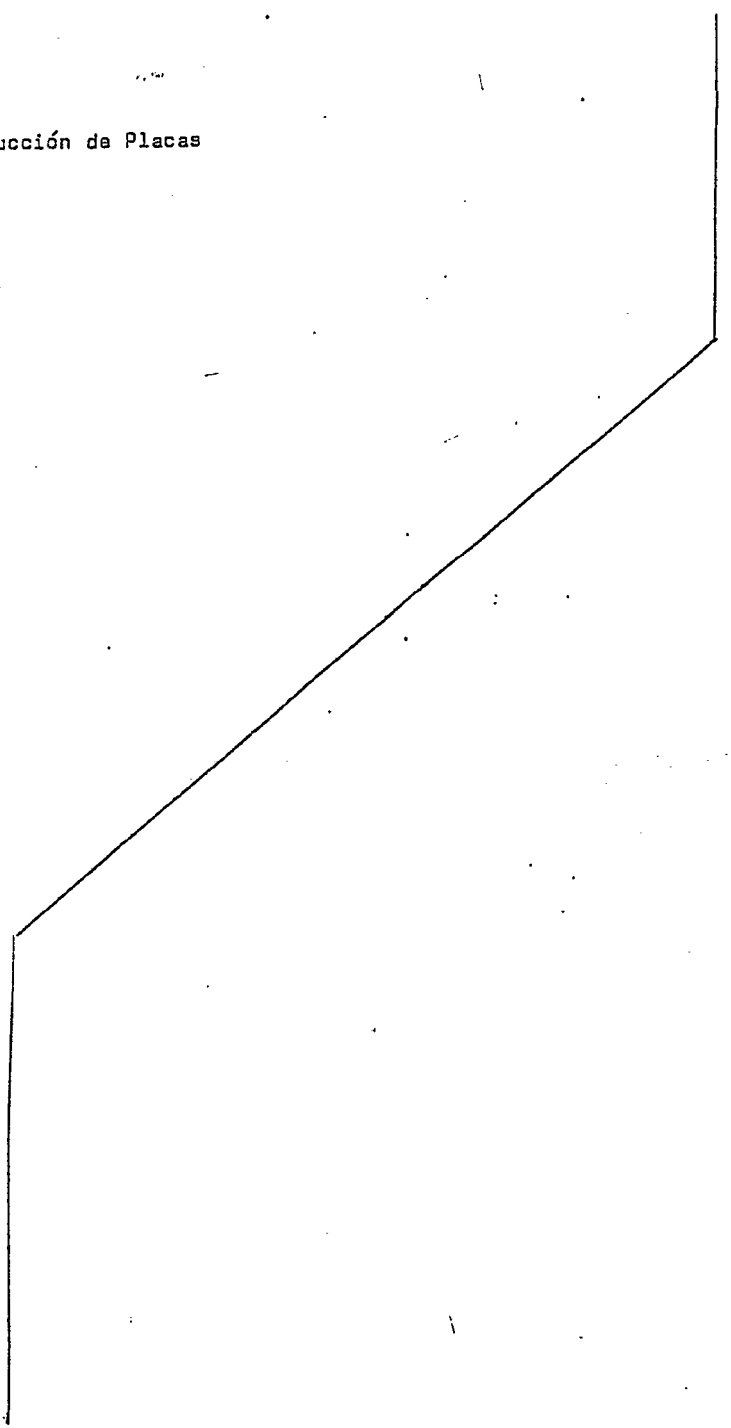


TABLA I (Cont.,). Reducción de Placas de Polio I de 1-Sustituido-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la Dosis (mcg./ml.)							Porcentaje de Reducción de Placas
		100	50	25	12	6	3	1,5	
14	5(6)	100	100	94	66	30	16	0	0
18	5	tóxica	tóxica	tóxica	100	100	100	100	100
18	6	lig.	100	100	100	100	100	100	100
19	5(6)	tóxica	Tóxica	lig.	100	100	100	100	100
				tóxica					tóxica

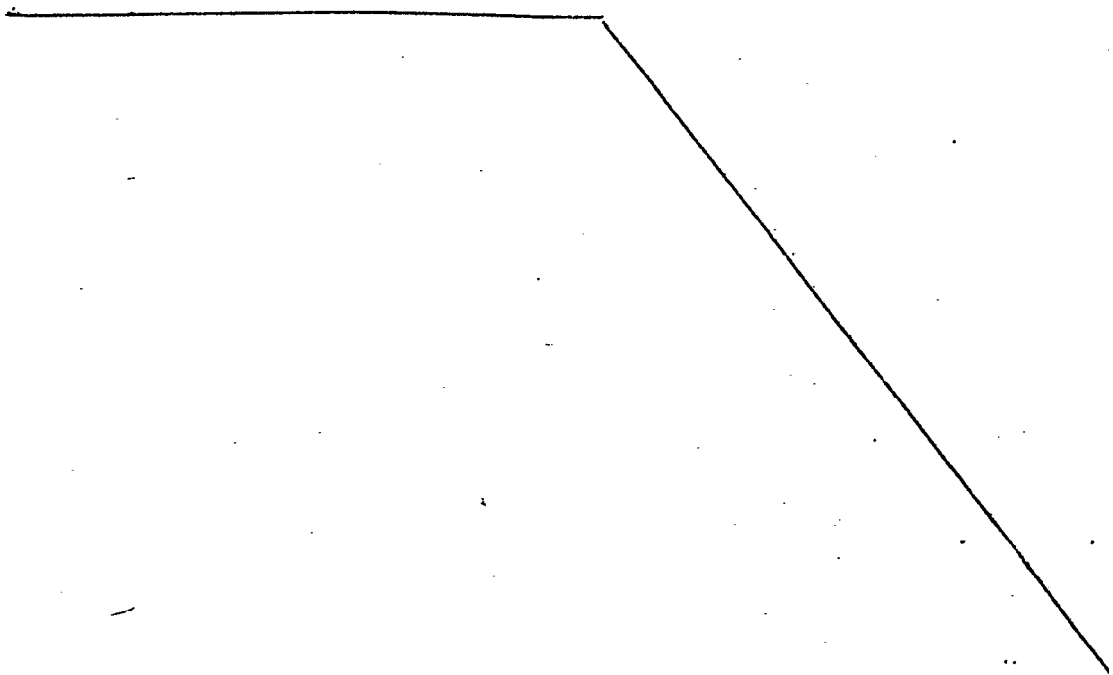


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

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

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la Dosis (mcg./ml.)					
		100	50	25	12	6	3
14	5(6)	100	100	94	66	30	16
18	5	tóxica	tóxica	tóxica	100	100	100
18	6	lig.	100	100	100	100	100
19	5(6)	Tóxica	Tóxica	lig.	100	100	100
				tóxica			



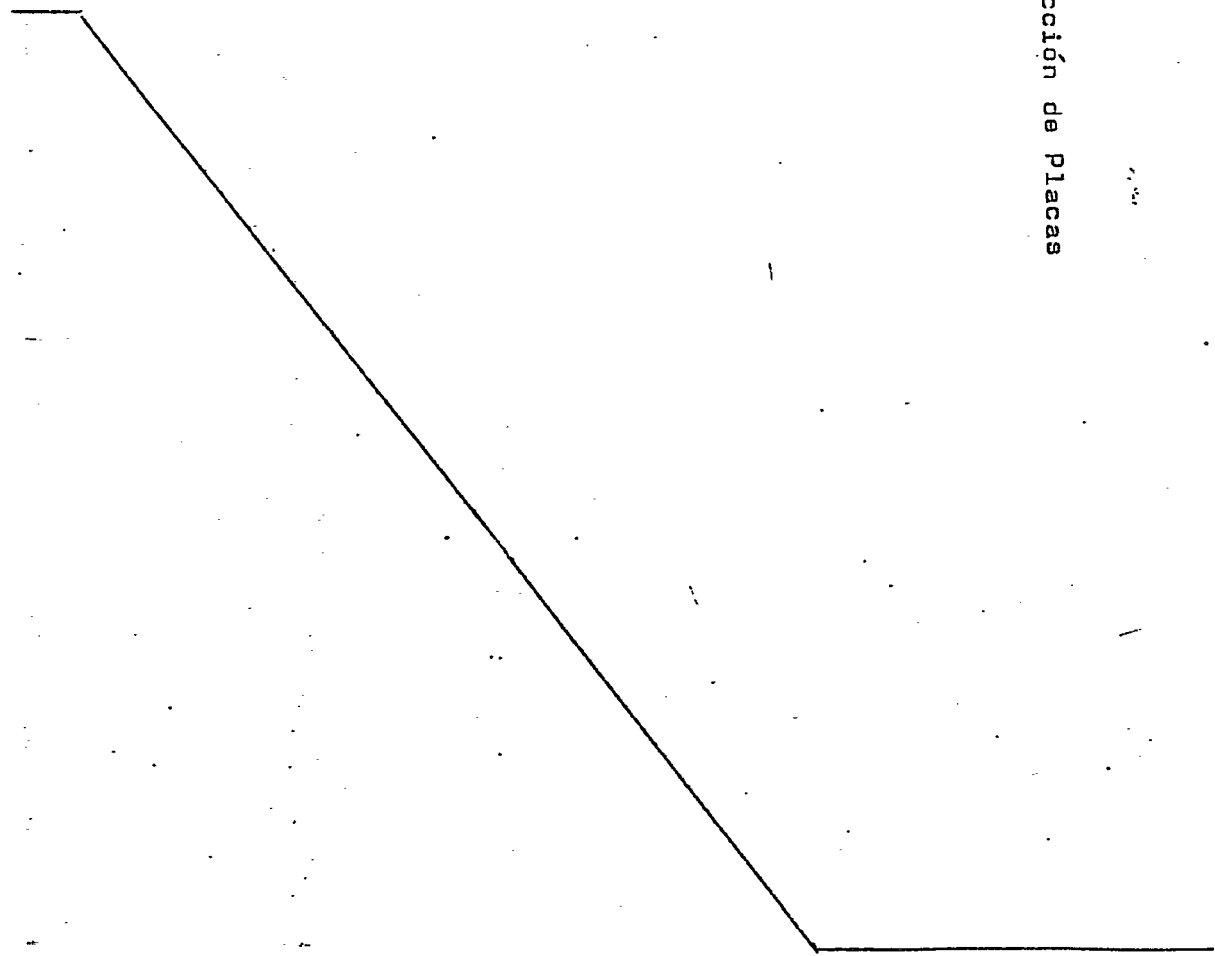
Reducción de Placas de Polio I de 1-Sustituido-  
 5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

Concentración de la Drog (mcg./ml.)

00 . 50 25 12 6 3 1,5 0,75

	tóxica						
00	100	94	66	30	16	0	0
xica	tóxica	tóxica	100	100	100	100	100
lig.	100	100	100	100	100	100	100
xica							
xica	Tóxica	lig.	100	100	100	100	100
		tóxica					

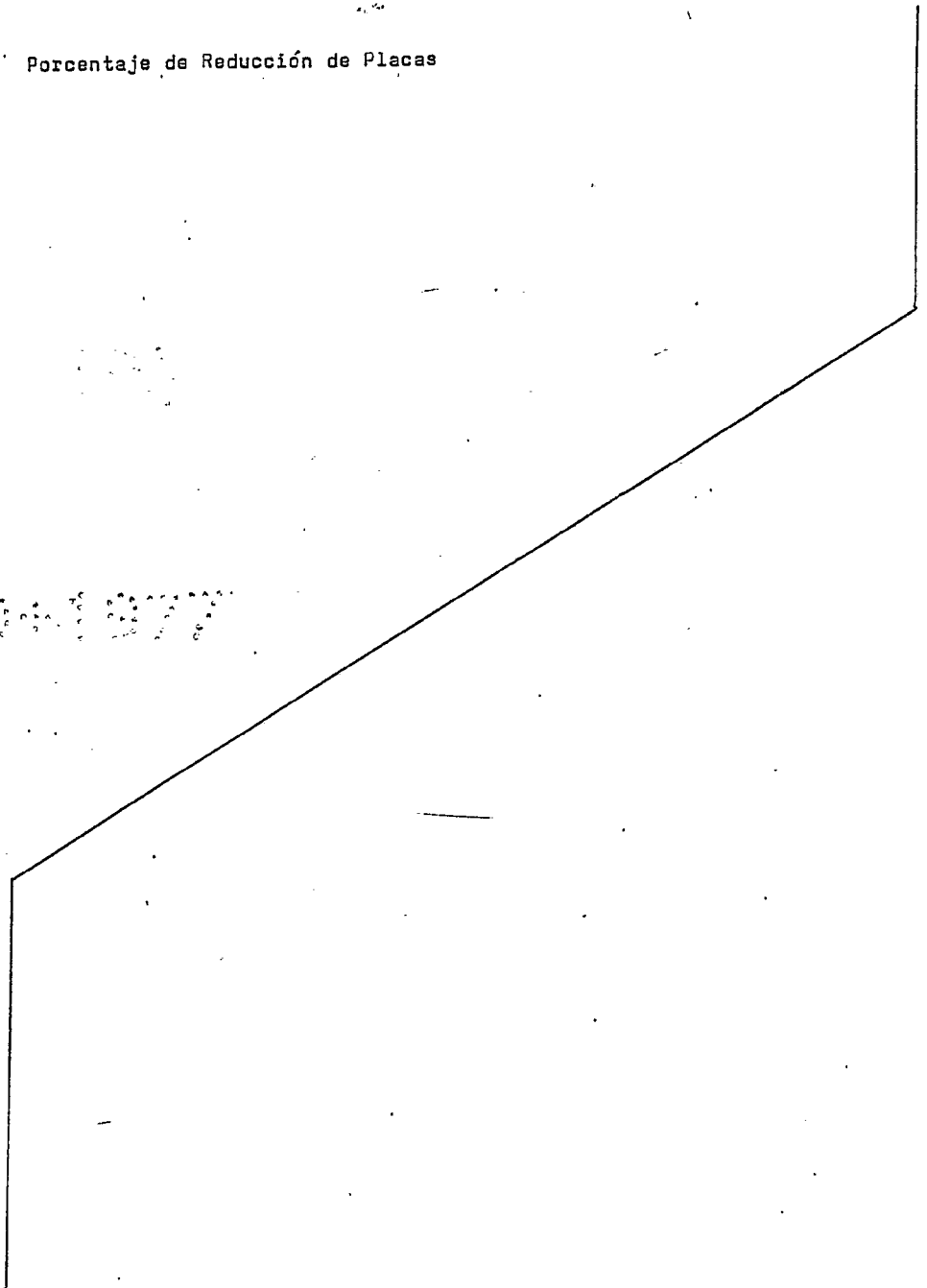
Porcentaje de Reducción de Placas



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

Ejemplo No.		Concentración de la Droga (mcg./ml.)						
Isómero	100	50	25	12,5	6	3	1,5	0,75
21	5(6)	100	100	100	100	100	97	51

Porcentaje de Reducción de Placas



1

5

10

15

20

25

30

1

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

5

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Isómero</u>	<u>Concentración de la Droga (mcg./ml.)</u>					
		100	50	25	12	6	3
21	5(6)	100	100	100	100	100	100

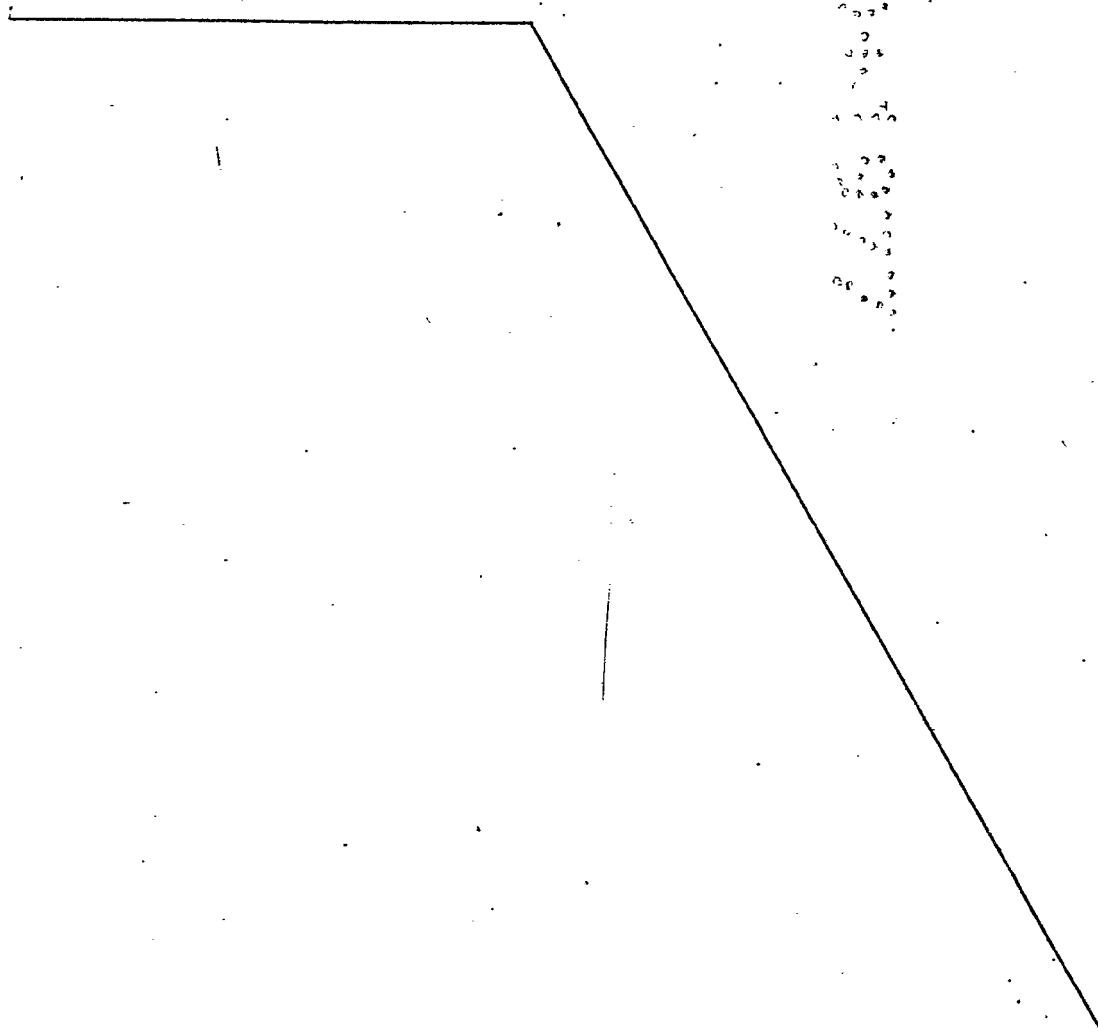
10

15

20

25

30



in de Placas de Polio I de l-Sustituido-  
-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

ación de la Droga (mcg./ml.)							
1	50	25	12	6	3	1,5	0,75
1	100	100	100	100	100	97	51

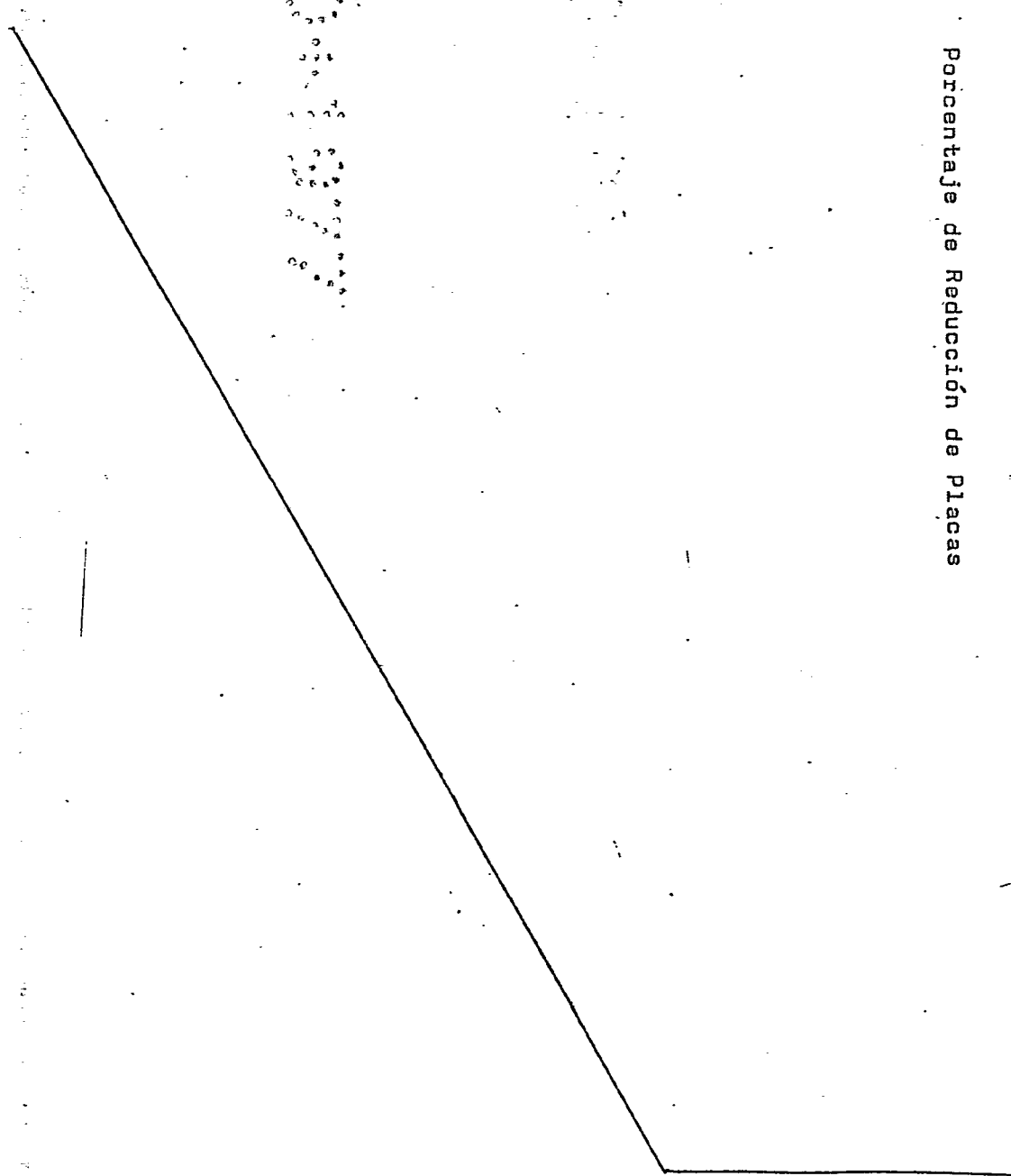


TABLA I. (Cont.) Reducción de Placas de Polio I de 1-Sustituido  
-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

Ejemplo No.	Isómero	Concentración de la Droga (mcg/ml.)						Porcentaje de Reducción de Placas	
		100	50	25	12	6	3		
22	5(6)	Tóxica	mod. lig. tóxica	lig. tóxica	100	95	66	29	19
20	5(6)	Tóxica	lig. tóxica	100	100	100	100	76	35
23	6	100	100	93	67	18	0	0	0
24	5(6)	100	100	91	72	53	34	35	22

Concentración de la droga en microgramos por mililitro

1

5

10

15

20

25

50

1

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

5

Concentración de la Droga (mcg/ml.)							
Ejemplo No.	Isómero	100	50	25	12	6	3
22	5(6)	Tóxica	mod. tóxica	lig. tóxica	100	95	66
20	5(6)	Tóxica	lig. tóxica	100	100	100	100
23	6	100	100	93	67	18	0
24	5(6)	100	100	91	72	53	34

10

Concentración de la droga en microgramos por mililitro

15

20

25

30



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

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

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

15           De preferencia, los compuestos se emplean en combinación con uno o más adyuvantes adecuados a la vía de administración particular. Por lo tanto, en el caso de administración oral, el compuesto se 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. Dichas composiciones pueden formularse como tabletas o encerrarse en cápsulas para administración conveniente. Además, los compuestos pueden administrarse parenteralmente.

20

25

30

1

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

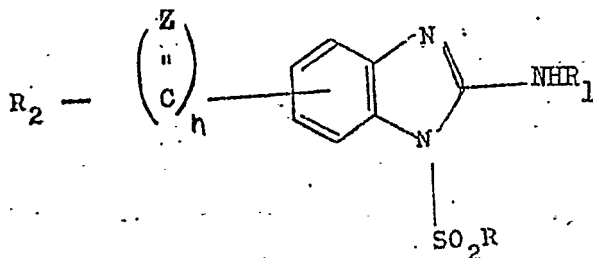
5

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

REIVINDICACIONES

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

10



15

en donde

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

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

20

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

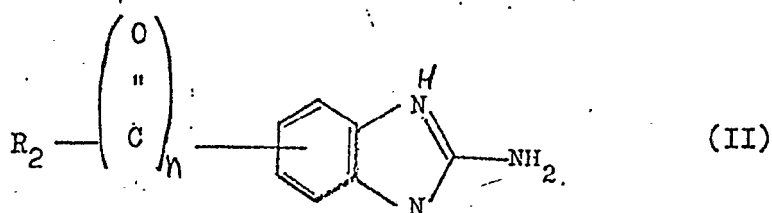
Z es hidroxiimino, hidrazono, tiocarbamilhidrazono, carboximetoxiimino, metoxicarbonilhidrazono, etoxicarbonilhidrazono, o carbamilhidrazono;

25

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

el cual está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

30



5 en donde  $R_2$  y  $n$  son como se definieron anteriormente, con un cloruro de sulfonilo de la fórmula general:



10 en donde R es como se define anteriormente para proporcionar los compuestos intermedios de la fórmula (I), donde  $R_1$  es hidrógeno y 2 es oxígeno, seguido de reacción con una amina sustituida, tiosemicarbazido, semicarbazido, hidrazona, hidrazona sustituida, en presencia de un disolvente orgánico, a una temperatura de reflujo.

15

20 2.- Un procedimiento según la reiv. 1, para la preparación de 1-isopropilsulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxiiminobencil)benzimidazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-benzoilbenzimidazol con hidruro de sodio y cloruro de isopropilsulfonilo, seguido por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina.

25 3.- Un procedimiento según la reiv. 1, para la preparación de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(α-hidroxiiminobencil)-benzimidazol caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-benzoilbenzimidazol con hidruro de sodio y cloruro dimetilsulfamilo, seguido por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina.

30 4.- Un procedimiento según la reiv. 1, para la preparación de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-

pe

1

tiocarbamilhidrazonometilenebenzimidazol caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-formilbenzimidazol con hidruro de sodio y cloruro dimetilsulfamoil, seguido por reacción con tiosemicarbazido.

5

5.- Un procedimiento según la reiv. 1, para la preparación de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-( $\alpha$ -hidroxiimino-p-cloro-bencil)benzimidazol caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-p-clorobenzoilbenzimidazol con hidruro de sodio y cloruro dimetilsulfamoilo, seguido por reacción con hidrocloxuro de hidroxilamino.

10

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

15

Madrid, 26 de Agosto de 1.976

BERNARDO UNGRIA

D. P.

20

25

30

*pa*