



ESPAÑA

25 ABR. 1978
CONFERENCIA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	461.644	
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	16.8.77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
608.415	28.8.75	Estados Unidos

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 - Indianápolis, Indiana 46206 Estados Unidos-

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

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.

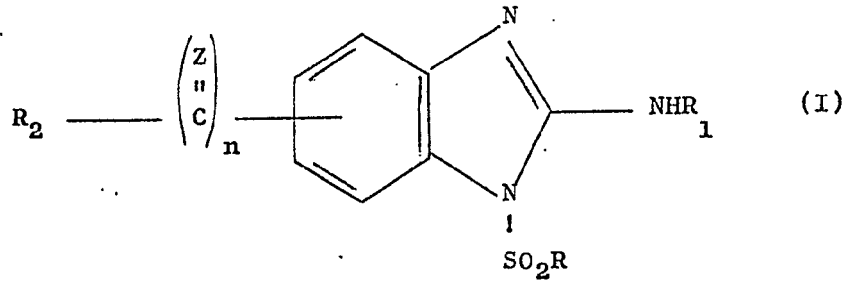
La capacidad de los compuestos químicos para suprimir el desarrollo de virus in vitro se demuestra fácilmente utilizando una prueba de supresión de la placa de virus similar a la descrita por Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66(1961).

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

1



5

en donde

R es alquilo de C₁-C₄, o -NR₃R₄, en donde R₃ y

R₄ son independientemente alquilo de C₁-C₃;

10

R₁ es hidrógeno;

R₂ es 1-(alquilo de C₁-C₃)tetrazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,-ditiolan-2-ilo o 1,3-ditiazol-2-ilo;

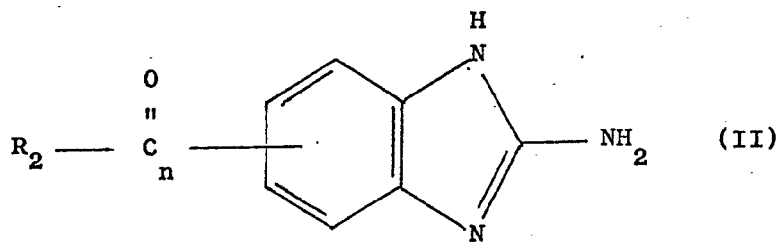
15

R₂— $\left(\begin{array}{c} Z \\ \parallel \\ C \\ n \end{array}\right)$ — está en la posición 5 ó 6;

n es 0; y

el cual está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

en donde R₂ es (alquilo de C₁-C₃)tetrazol-5-ilo y n es 0 ó R₂ es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₃ y n es 1 con un cloruro de sulfonilo de fórmula general



30

en donde R se define como anteriormente para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es (alquí-

1 lo de C₁-C₃)tetrazol-5-ilo o los compuestos intermedios
de fórmula (I) en donde R₁ es hidrógeno, n es 1, Z es
oxígeno y R₂ es hidrógeno o alcoxi de C₁-C₃, seguido
5 por hacer reaccionar el compuesto intermedio en donde
R₂ es hidrógeno con etanoditiol o 1-3-propanoditiol para
obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es 1,
3-ditiolan-2-ilo o 1,3-ditian-2-ilo, o seguido por hacer
reaccionar el compuesto intermedio en donde R₂ es alcoxi
de C₁-C₃ con hidrazina y ortoformato de etilo para obte-
10 ner los compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es 1,3,4-
oxadiazol-2-ilo en presencia de un solvente orgánico,
a una temperatura desde la temperatura ambiente a la de
reflujo.

15 El término "bencimidazol tautomérico" se re-
fiere a un reactivo de bencimidazol que puede ser sus-
tituído en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de
hidrógeno. El reactivo de bencimidazol, no sustituído
en el nitrógeno y llevando un grupo sustituyente en la
posición 5 de la porción de benceno, tiene una forma
20 tautomérica correspondiente en donde el sustituyente re-
side alternativamente en la posición 6. La mezcla de
isómeros puede indicarse numerando las posiciones al-
ternas como 5(6). Como consecuencia de dicho tautome-
rismo, la reacción de un bencimidazol 5(6)-sustituído
25 con un cloruro de sulfonilo de fórmula (III) produce
mezclas isoméricas de sulfonilbencimidazoles 5(6)-sus-
tituídos.

30 Las siguientes definiciones se refieren a los
diversos términos utilizados en esta descripción. El
término "1,3-ditiolan-2-ilo" se refiere al radical 1,3-

1 ditiolano unido en la posición 2. El término "1,3-ditiano-2-ilo" se refiere al radical 1,3-ditiano unido en la posición 2. El término "1-(alquilo de C_1-C_3)-tetrazol-5-ilo" se refiere a un radical 1-metil-, 1-étil- o 5 1-propil-tetrazol unido en la posición 5. El término "1,3,4-oxadiazol-2-ilo" se refiere al radical 1,3,4-oxadiazol unido en la posición 2.

10 El término "alquilo de C_1-C_4 " se refiere a los radicales alifáticos de cadena recta y ramificada de uno o 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 ".

15 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 ".

20 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 compuesto de bencimidazol y el cloruro de sulfonilo normalmente se emplean en cantidades aproximadamente equimolares, aunque puede utilizarse, si se desea, un exceso de cualquiera. La reacción puede llevarse a cabo en 25 cualquier número de disolventes no reactivos, incluyendo acetona, tetrahidrofurano (THF), amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida (DMF) e hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo. El medio de reacción también puede contener 30

1 una base adicional que sirve como agente ligador de
ácidos. Algunos ejemplos de bases adecuadas para este
propósito son piridina, trietilamina, N-metilmorfolina,
5 bicarbonato de sodio e hidruro de sodio. Un medio di-
solvente preferido para la reacción es la acetona con-
teniendo trietilamina o tetrahidrofurano con DMF con-
teniendo hidruro de sodio como base.

10 La reacción se lleva a cabo mejor a una tempe-
ratura comprendida entre la temperatura ambiente y la
temperatura de reflujo del sistema disolvente empleado.
De preferencia, la reacción se lleva a cabo a la tempe-
ratura de reflujo, y a esta temperatura, la reacción se
completa sustancialmente dentro de 1 a 48 horas.

15 El producto de la reacción es un compuesto de
1-sulfonilbencimidazol, denominado en lo sucesivo el
compuesto de sulfonilbencimidazol. El producto puede
aislarse mediante filtración de la mezcla de reacción
y concentración del filtrado para inducir la cristali-
zación. Alternativamente, la mezcla de reacción puede
20 evaporarse hasta sequedad y el residuo puede tratarse
con un disolvente adecuado tal como acetona o metanol
para separar y eliminar cualquier material insoluble.
La solución que contiene el compuesto de sulfonilben-
cimidazol se concentra para cristalizar el producto o
25 se evapora para dar un segundo residuo, el cual se di-
suelve en metanol, por ejemplo. El compuesto de sulfo-
nilbencimidazol se recupera del metanol mediante cris-
talización.

30 La reacción del compuesto de bencimidazol
tautomérico y el cloruro de sulfonilo generalmente pro-

1 porciona una mezcla 1:1 de isómeros de sulfonilbencimi-
dazol 5- y 6-sustituídos. Los isómeros se pueden sepa-
rar mediante cristalización fraccionaria o mediante cro-
matografía en columna. Usualmente el 6-isómero crista-
5 liza primero en una solución de la mezcla. Por ejemplo,
cuando se hace reaccionar 2-amino-5-bencimidazolcarboxi-
lato de etilo con cloruro de dimetilsulfamoilo en ace-
tona conteniendo trietilamina, cristaliza primero de la
mezcla de reacción el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-
10 bencimidazolcarboxilato de etilo. Los licores madre de
acetona contienen predominantemente el 1-dimetilamino-
sulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxilato de etilo y
cantidades residuales del 6-isómero. Los isómeros pue-
den identificarse por medio de sus espectros de resonan-
15 cia magnética nuclear en la región del protón de fenilo
(7,0 a 8,3 ppm).

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

25 Se apreciará que pueden llevarse a cabo reac-
ciones químicas ventajosas en etapas opcionales de la
síntesis del producto. El reactivo de bencimidazol
puede modificarse químicamente y luego puede hacerse
reaccionar con el cloruro de sulfonilo apropiado para
30 proporcionar el producto de sulfonilbencimidazol. Alter-

1 nativamente, puede prepararse un intermediario de sulfo-
nilbencimidazol y luego modificarse químicamente para
proporcionar el producto final. Los reactivos de benci-
midazol adecuados son aquellos que tienen grupos susti-
5 tuyentes que pueden convertirse en los 5(6)-sustituyen-
tes deseados ya sea antes o después de la reacción con
el cloruro de sulfonilo apropiado. Los ésteres de etilo
de los ácidos 2-sustituído -5(6)-bencimidazol-carbo-
xílicos son reactivos especialmente adecuados debido a
10 que la función éster puede hacerse reaccionar después
para proporcionar otros compuestos intermediarios que
pueden convertirse en los productos finales como se des-
cribe en lo que antecede.

15 Los ésteres de etilo de los intermediarios de
ácido sulfonilbencimidazolcarboxílico o mezclas isoméri-
cas de los mismos, pueden hacerse reaccionar con hidra-
zina en un disolvente de carbinol para dar las hidra-
zidas correspondientes. Por ejemplo, el 1-dimetilamino-
sulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de etilo
20 puede someterse a reflujo con hidrato de hidrazina en
metanol para proporcionar la hidrazina de ácido 1-dime-
tilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico.
Los compuestos de hidrazida pueden convertirse en los
5(6)-(1,3,4-oxadiazol-5-il)-sulfonilbencimidazoles co-
25 rrespondientes mediante calentamiento a temperaturas
elevadas con orto-ésteres tales como ortoformato de
etilo, como se ilustra en el esquema de reacción I. Por
ejemplo, cuando la hidrazida de ácido 1-dimetilamino-
sulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazol se somete a re-
30 flujo con ortoformato de etilo el producto es 1-dimetil-

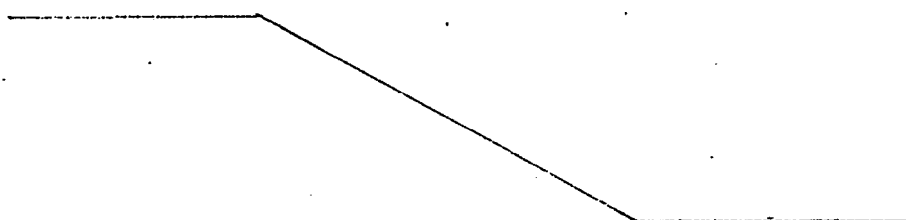
1 aminosulfonil-2-acetamido-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-5-il)ben-
cimidazol.

Los ésteres de etilo de los ácidos 1-sulfonil-
2-sustituído-5(6)-bencimidazolcarboxílico pueden redu-
cirse químicamente para proporcionar los intermediarios
de hidroximetilo correspondientes. Por ejemplo, el 1-
dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-bencimidazolcarbo-
xilato de etilo puede reducirse con hidruro de bis(2-me-
toxietoxi)-aluminio sódico en tetrahidrofurano para pro-
porcionar el 1-dimetilaminosulfonil-2-acetamido-5(6)-hi-
droximetilbencimidazol. Un método mejor consiste en ha-
cer reaccionar el cloruro de sulfonio, RSO_2Cl , con el
2-sustituído-5(6)-hidroximetilbencimidazol apropiado. El
reactivo de 5(6)-hidroximetilbencimidazol requerido pue-
de prepararse a partir del ácido etil-2-sustituído-5(6)-
bencimidazolcarboxílico correspondiente mediante reduc-
ción con el hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico
en un disolvente aprótico como se describe anterior-
mente. El método preferido para preparar grandes canti-
dades de los intermediarios de hidroximetilsulfonilbenci-
midazol empieza con alcohol de 4-cloro-3-nitrobencilo.
El alcohol de bencilo se trata con amoniaco para dar el
alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo. El nitro-alcohol se
hidrogena catalíticamente para dar la 4-hidroximetil-o-
fenilendiamina. La fenilendiamina se cicliza para pro-
porcionar el intermediario de 2-sustituído-5(6)-hidroxi-
metilbencimidazol deseado por medio de los métodos cono-
cidos en el arte de los bencimidazoles.

En términos generales, los compuestos de 5(6)-
hidroximetilsulfonilbencimidazol son importantes como in-

1 intermediarios que pueden convertirse en los derivados de
5(6)-formilo correspondientes. La oxidación de la fun-
ción hidroximetilcarbinol para proporcionar un compuesto
de carboxaldehído con propiedades que inhiben los virus
5 es ciertamente inesperada. Además la conversión de la fun-
ción carboxaldehído en una función de doble enlace de
carbono-nitrógeno en dicho compuesto, incrementa la acti-
vidad antiviral en un grado considerable.

10 Los compuestos de sulfonilbencimidazol-carboxal-
dehído en donde R_2 es hidrógeno, pueden prepararse a par-
tir de los compuestos de 1-sulfonil-2-sustituídos-5(6)-
hidroximetilbencimidazol correspondientes por medio de la
oxidación del grupo hidroximetilo con un reactivo de Jo-
nes, una solución de ácido crómico y ácido sulfúrico en
15 agua. Por ejemplo, el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-
5(6)-hidroximetilbencimidazol da el 1-dimetilaminosulfo-
nil-2-amino-5(6)formilbencimidazol después de la oxida-
ción con un reactivo de Jones. Los derivados de 5(6)-
(1,3-ditioalan-2-ilo) y 5(6)-(1,3-ditan-2-ilo) pueden ob-
20 tenerse haciendo reaccionar los compuestos de 5(6)-for-
milsulfonilbencimidazol con 1,2-etanoditiool o 1,3-pro-
panoditiool respectivamente en presencia de eterato de
trifluoruro de boro y recuperando los productos de tio-
acetal cíclicos. Estas reacciones de carbonilo se ilus-
25 tran en el Esquema de Reacción I.



Esquema de Reacción I

1

5

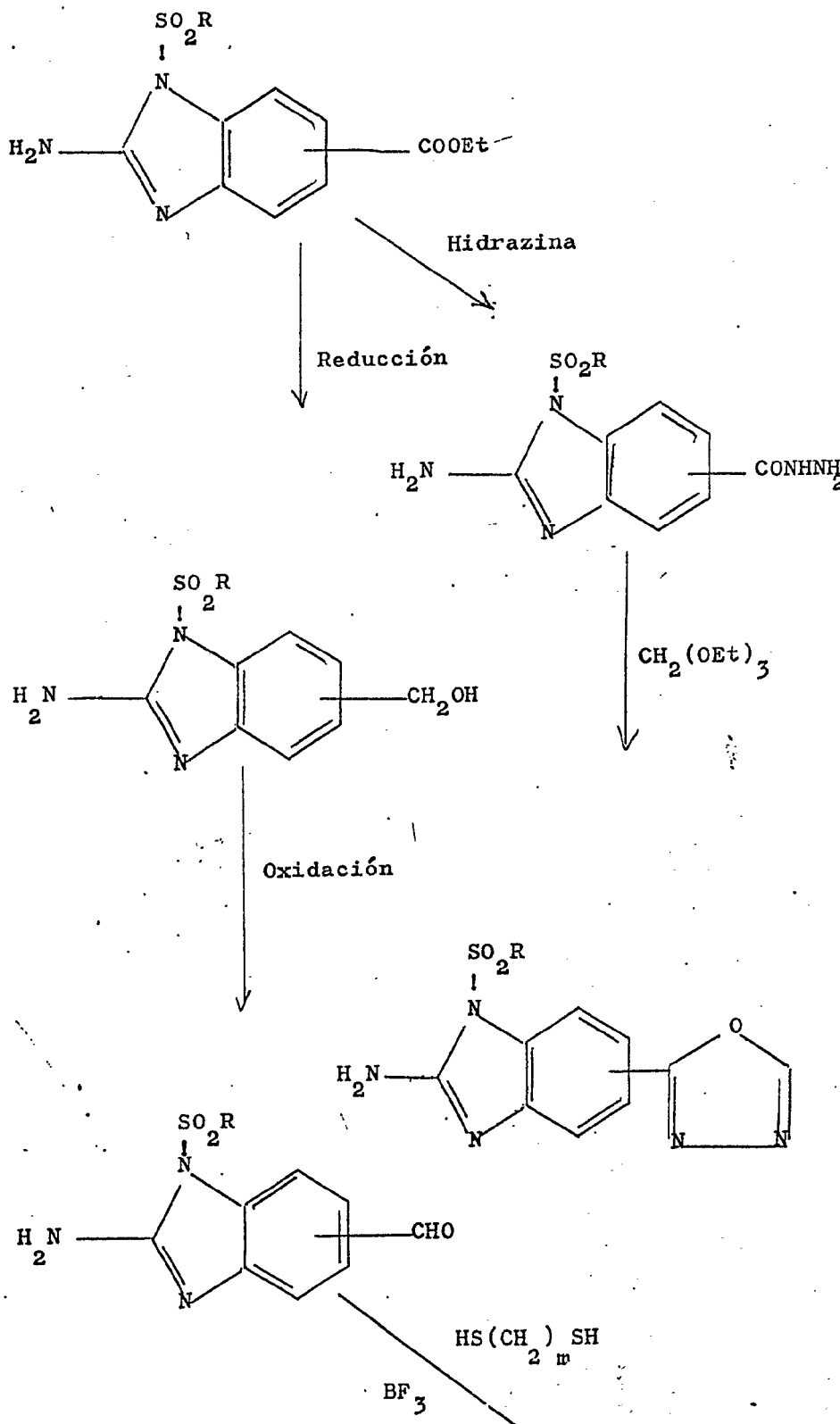
10

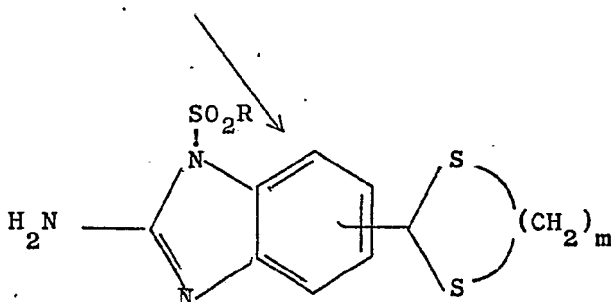
15

20

25

30



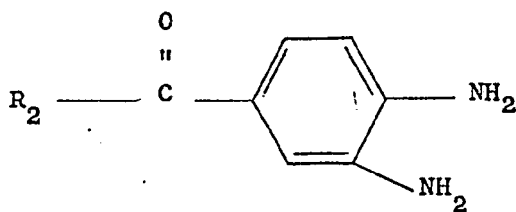


$m = 2 \text{ ó } 3$

10

15

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, RSO_2Cl . El reactivo de ceto-bencimidazol puede prepararse a partir de la ceto-o-fenilendiamina apropiada mediante métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La solicitud publicada belga No. 93791 describe la preparación de las ceto-o-fenilendiaminas de fórmula



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 halobenceno con un cloruro de ácido apropiado seguido por nitración aromática. Alternativamente los reactivos

1 de ceto-bencimidazol pueden prepararse a partir de aceta-
nilida 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
5 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-fenileno-
diamina, la cual se cicliza para proporcionar el 2-sus-
tituído-5(6)-cetobencimidazol apropiado. Sin embargo,
10 la función ceto-carbonilo es menos reactiva que la fun-
ción carboxaldehído. La función ceto puede activarse
protonando el compuesto de sulfonilbencimidazol bajo
condiciones ácidas y subsecuentemente ocurre en forma
rápida la formación del doble enlace de carbono-nitró-
15 geno.

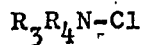
Los compuestos de sulfonilbencimidazol en
donde R_2 es una porción heterocíclica tal como oxadia-
zol o tetrazol, pueden prepararse por medio de los si-
guientes métodos. La siguiente modalidad ilustra en
20 principio la preparación de los compuestos de 5(6)-(1-
alquiltetrazol-5-il)-sulfonilbencimidazol de la fórmula
(I). El procedimiento empieza preparando el reactivo
de 2-sustituído-5(6)-(1-alquiltetrazol-5-il)benzimidaz-
zol deseado como se ilustra en el siguiente ejemplo.
25 El 4-aminobenzonitrilo se acetila y se nitra para dar
el 3-nitro-4-acetamidobenzonitrilo. El benzonitrilo
se hace reaccionar con azida de sodio en dimetilforma-
mida en presencia de cloruro de amonio para dar el 5-
30 (3-nitro-4-acetamidofenil)-tetrazol- La porción de te-
trazol se alquila con yoduro de metilo en acetona y

1 trietilamina para proporcionar el 1(2)-metil-5-(3-nitro-
4-acetamidofenil)-tetrazol como una mezcla isomérica. La
mezcla de tetrazol se hidroliza con ácido sulfúrico con-
centrado a temperatura ambiente durante varias horas pa-
5 ra dar el 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-aminofenil)tetrazol.
El grupo nitro de la porción de benceno se hidrogena en
etanol-acetato de etilo a una temperatura de 30°C., en
presencia de paladio sobre carbono para dar el 1(2)-me-
til-5-(3,4-diaminofenil)tetrazol. El diaminofenilte-
10 trazol se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en
metanol-agua para dar esencialmente un isómero, el 2-
amino-5(6)-1-metiltetrazol-5-il)bencimidazol. Cuando
el bencimidazol se hace reaccionar con cloruro de dime-
tilsulfamoilo en acetona en presencia de trietilamina,
15 el producto es el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-
(1-metiltetrazol-5-il)bencimidazol. Empleando los reac-
tivos de 2-sustituído-5(6)-(1-alquiltetrazol-5-il)benci-
midazol y los cloruros de sulfonilo apropiados que se
describen anteriormente, se pueden preparar otros com-
puestos de 5(6)-(1-alquiltetrazol-5-il)sulfonilbenci-
20 midazol de fórmula (I).

Los compuestos de bencimidazol que se requie-
ren como materiales de partida en el procedimiento ante-
rior, pueden prepararse de acuerdo con una variedad de
25 métodos conocidos en el arte de los bencimidazoles. La
preparación de una variedad de bencimidazoles está bien
documentada en Weissberger's The Chemistry of Heterocy-
clic Compounds, Imidazol and Its Derivatives, Inter-
science Publishers Co., New York., 1953. Los reactivos
de 2-aminobencimidazol pueden prepararse ciclizando
30

1 las o-fenilendiaminas apropiadas con bromuro de cianógeno como es descrito por Buttle, y colaboradores, Bio. Chem. J. 32, 1101 (1938) y en la Patente Británica No. 551.524. El 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxilato de
5 etilo es descrito por Paget y colaboradores, J. Med. Chem. 12, 1010 (1969).

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, el cloruro de dimetilsulfamoilo, el cloruro de bencensulfonilo y el
10 cloruro de 2-tiofensulfonilo. Otros cloruros de alquilo de C₁-C₄ sulfonilo pueden prepararse mediante la cloración del alquiltiol apropiado o mediante la reacción del cloruro de sulfurilo con alquilsulfonatos de sodio derivados de los correspondientes carbinoles y ácido sulfúrico. Los cloruros de N,N-dialquilsulfamoilo pueden prepararse como es descrito por Bindely y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 61, 3250 (1939), haciendo reaccionar
15 una sal de amina secundaria con cloruro de sulfurilo. Alternativamente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de cloramina de la fórmula



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

30 Ejemplos ilustrativos adicionales de los cloruros de sulfonilo que pueden hacerse reaccionar con los

1 compuestos de bencimidazol son el cloruro de etil-,
propil-, isopropil-, butil-, isobutil-, sec-butil- y
terc-butil-sulfonilo.

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

10 Por consistencia en la nomenclatura, los com-
puestos de sulfonilbencimidazol serán denominados como
derivados 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-
15 sulfamoil-2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol.

Los compuestos de sulfonilbencimidazol prefe-
ridos que caen dentro del alcance de la fórmula (I) son
aquellos en donde R es isopropilo o dimetilamino y R₁
es hidrógeno.

20 1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-(1,3-ditian-
2-il)bencimidazol,

1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3-di-
tiolan-2-il)bencimidazol,

1-dimetilamino-2-acetamido-5(6)-(1,3-ditian-
25 2-il)bencimidazol,

1-isopropansulfonil-2-acetamido-5(6)-(1,3-
ditiolan-2-il)bencimidazol,

1-isopropansulfonil-2-amino-5(6)-(1,3,4-oxa-
diazol-2-il)bencimidazol.

30 Los siguientes ejemplos ilustran adicional-

1 mente la preparación de los materiales de partida, inter-
mediarios y compuestos de la fórmula (I). El término
"m/e" usado al caracterizar los productos, se refiere
a la relación de masa-a-carga de los iones que aparece
5 en los espectros de masa de los productos. En general,
los valores corresponden a los pesos moleculares de los
picos principales.

EJEMPLO 1

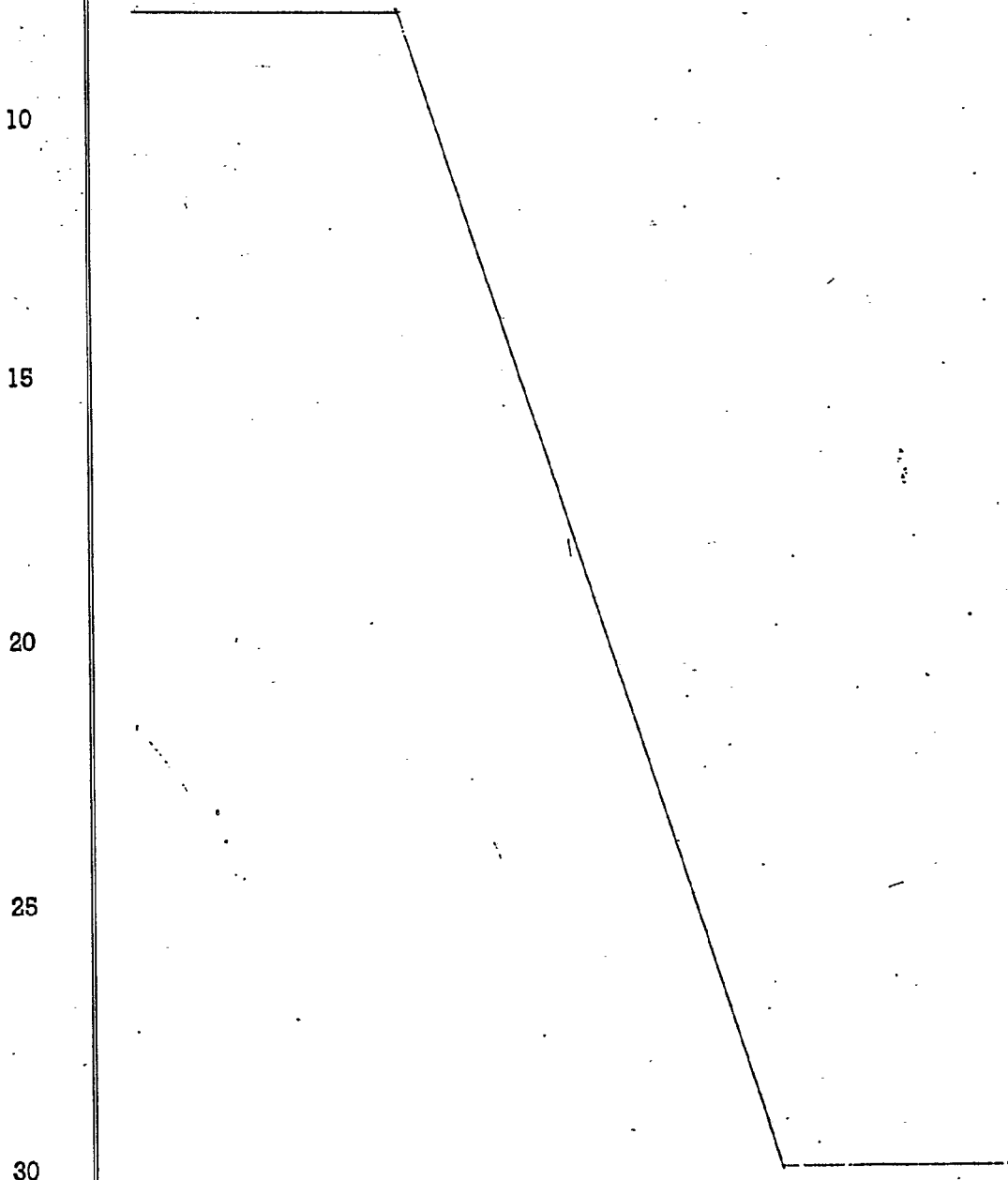
10 140 gramos (0,68 moles) de 2-amino-5(6)-ben-
cimidazolcarboxilato de etilo se agitan en 500 ml. de
acetona y 77 ml. de trietilamina. 100 gramos de cloru-
ro de dimetilsulfamoilo disueltos en 100 ml. de acetona
se agregan a través de un embudo de goteo a la mezcla
de reacción agitada. La mezcla de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

Análisis: $C_{12}H_{16}N_4O_4S$ PM 312

Calculado: C, 46,14; H, 5,16; N, 17,94

30 Encontrado: C, 45,87; H, 5,05; N, 18,21

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



EJEMPLOS 2-8

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.	Teoría			Análisis (Por ciento)			Encontrado	
			C	H	N	C	H	N	H	N
2	Isopropilo	166-168	50,15	5,50	13,50	49,86	5,48	13,24	5,48	13,24
3	Isopropilo	165-167	50,15	5,50	13,50	49,92	5,26	13,44	5,26	13,44
4	benceno		55,64	4,38	12,17	55,86	4,48	12,22	4,48	12,22
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84	5,56	17,17	48,09	5,49	16,97	5,49	16,97
6	dietilamino	142-143	49,40	5,92	16,46	49,73	5,90	16,18	5,90	16,18
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40	5,92	16,46	49,30	6,13	16,37	6,13	16,37
8	2-tiofeno		47,85	3,73	11,96	47,67	3,84	11,76	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.

165-167 48 0.00 0.00

EJEMPLOS 2-8

Los siguientes 1-(Sustituído-Sulfonil)-2-Amino-5(6)-Bencimidazoles se preparan mediante el método del Ejemplo 1.

No.	Sustituyente de Sulfonilo	P.F.			Teoría N	Análisis
		°C	C	H		
2	Isopropilo ^	166-168	50,15	5,50	13,50	
3	Isopropilo ^^	165-167	50,15	5,50	13,50	
4	benceno		55,64	4,38	12,17	
5	(N-metil-N-etilamino)		47,84	5,56	17,17	
6	dietilamino	142-143	49,40	5,92	16,46	
7	(N-metil-N-propilamino)	140-148	49,40	5,92	16,46	
8	2-tiofeno		47,85	3,73	11,96	

^ 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 1 para proporcionar los compuestos de 5(6)-hidroximetilsulfonilbencimidazoles.

44010100

EJEMPLOS 2-8

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

P.F.	Teoría			Análisis (Por ciento)		
	C	H	N	C	H	N
6-168	50,15	5,50	13,50	49,86	5,48	13,24
5-167	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
2-143	49,40	5,92	16,46	49,73	5,90	16,18
0-148	49,40	5,92	16,46	49,30	6,13	16,37
	47,85	3,73	11,96	47,67	3,84	11,76

son mezclas 5(6)-isoméricas.

1-8 pueden reducirse químicamente mediante el método del Ejemplo 9
le 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 ca-

1 luenta a reflujo durante aproximadamente 17 horas. La
mezcla se vierte en 25 ml. de agua. La mezcla acuosa
se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se
5 lava sucesivamente con agua y una solución saturada de
cloruro de sodio. La solución de cloroformo se filtra y
se seca. El cloroformo se evapora hasta sequedad al 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 cro-
matografían 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
15 punto de fusión de 182-183°C. (acetato de etilo-metanol).

Análisis: $C_{10}H_{14}N_4O_3S$ 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

50 gramos (0,27 moles) de alcohol de 4-cloro-
3-nitrobencilo, 250 ml. de metanol y 200 ml. de amoniaco
líquido, se cargan en un autoclave frío. El autoclave
se sella y se calienta a una temperatura de 150°C. La
25 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

1 etanol absoluto/acetato de etilo para dar 23,6 gramos (rendimiento de 52 por ciento) de alcohol de 4-amino-3-nitrobencilo, con punto de fusión de 100-101°C.

Análisis: $C_7H_8N_2O_3$ PM 168

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

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

(B) Alcohol de 3,4-diaminobencilo

6 gramos (0,035 moles) de alcohol 4-amino-3-nitrobencilo, 95 ml. de tetrahidrofurano y 0,5 gramos de Niquel Raney se hidrogenan a $2,74 \times 10^6$ dinas/cm² 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.

15

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

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

20

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

25

30

Alternativamente, este producto también puede obtenerse a partir de alcohol 4-amino-3-nitrobencilo sin

1 aislamiento de la diamina intermediaria después de la
hidrogenación. El filtrado que se obtiene después de la
eliminación del catalizador de hidrogenación se trata
5 con una solución de bromuro de cianógeno en metanol. El
producto se aísla en la forma descrita anteriormente.

EJEMPLO 11

1 milimol, 268 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-
2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 5 ml. de metanol, 0,2
ml. de etanoditiol y 0,2 ml. de eterato de trifluoruro
10 de boro, se hacen reaccionar a temperatura ambiente du-
rante aproximadamente 2 horas. El producto se precipi-
ta de la solución y se filtra. El producto sólido se
lava con metanol frío para dar 65 mg. de tioacetal cíclico,
el 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(ditiolan-2-
15 il)bencimidazol. Los lavados y los filtrados se combi-
nan y se mezclan con 20 ml. de una solución saturada
de carbono de sodio. La solución acuosa se extrae con
acetato de etilo. El extracto se lava con una solución
saturada de cloruro de sodio y se seca ($MgSO_4$). El ace-
20 tato de etilo se evapora hasta sequedad al vacío. El
residuo sólido se hace reaccionar con metanol y el mate-
rial insoluble de metanol se recoge, rendimiento: 155 mg.
de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3-ditiolan-2-
25 il)-bencimidazol. El filtrado de metanol se evapora has-
ta sequedad al vacío para dar 95 mg. de producto adicio-
nal. m/e 344.

EJEMPLO 12

220 miligramos (0,8 milimoles) de 1-dimetil-
aminosulfonil-2-amino-5(6)-formilbencimidazol, 2 ml. de
30 metanol, 0,15 ml. (1,6 mmoles) de 1,3-propanoditiol y

1 0,75 ml. de eterato de trifluoruro de boro, se hacen
reaccionar a temperatura ambiente. Aproximadamente 6 ml.
de éter se agregan a la mezcla, la cual se deja reac-
5 cionar durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de
reacción se diluye hasta un volúmen de 12 ml. con éter
y el producto se precipita de la solución. La mezcla
se centrifuga y el líquido sobrenadante se decanta. El
precipitado se suspende en éter y la mezcla se centrifu-
ga de nuevo. El líquido sobrenadante se decanta y el pro-
10 ducto sólido se seca bajo vacío para dar 224 mg. (75 por
ciento) del producto de tioacetal cíclico, el 1-dimetil-
aminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3-ditian-2-il)bencimida-
zol. m/e 358.

EJEMPLO 13

15 (A) 5-(3-nitro-4-acetamidofenil)tetrazol

Una solución de 10,3 gramos (0,05 moles) de
3-nitro-4-acetamidobenzonitrilo, 3,5 gramos de azida de
sodio y 3,9 gramos de cloruro de amonio y 100 ml. de di-
metilformamida, se someten a reflujo durante 16 horas.
20 La mezcla de reacción enfriada se vierte en 500 ml. de
ácido clorhídrico 1N y se diluye con 300 ml. de agua.
El producto de color amarillo se precipita y se recoge
para dar 10 gramos (81 por ciento) de 5-(3-nitro-4-ace-
tamidofenil)tetrazol. Punto de fusión de 210-213°C. (con
25 descomposición)

(B) 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-acetamidofenil)-tetrazol

5-(3-nitro-4-acetamidofenil)tetrazol, 31,7 gra-
mos (0,13 moles) se disuelve en 200 ml. de acetona. 23 ml
(0,17 moles) de trietilamina se agregan a la mezcla de
30 reacción. La mezcla se agita hasta que se vuelve homogé-

1 nea. 30 ml. de yoduro de metilo se agregan seguidos
por la adición de otros 20 ml. de yoduro de metilo des-
pués de 12 horas a temperatura ambiente, La reacción
se continúa durante otras cuatro horas. El producto
5 precipitado se recoge y el filtrado se concentra hasta
un cuarto de su volúmen original al vacío. El rendi-
miento total es de 20 gramos (59 por ciento) de una mez-
cla isomérica de 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-acetamidofenil)
tetrazol.

10 Análisis: $C_{10}H_{10}N_6O_3$ PM 262
Calculado: C, 45,80; H, 3,84; N, 32,05
Encontrado: C, 45,64; H, 3,84; N, 32,18

(C) 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-aminofenil)tetrazol.

15 Dos gramos de 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-acetami-
dofenil)tetrazol se agregan a 20 ml. de ácido sulfúrico
concentrado a temperatura ambiente. El tetrazol se di-
suelve lentamente y la mezcla se agita durante aproxi-
madamente 2 horas. La mezcla ácida se vierte cuidado-
samente en 200 ml. de agua fría. El producto precipi-
tado se recoge para dar 1,6 gramos (95 por ciento) de
20 1(2)-metil-5-(3-nitro-4-amino)-tetrazol con punto de
fusión de aproximadamente 200°C.

25 Análisis: $C_8H_8N_6O_2$ PM 220
Calculado: C, 43,64; H, 3,66; N, 38,17
Encontrado: C, 43,37; H, 3,70; N, 37,89

(D) 1(2)-metil-5-(3,4-diaminofenil)tetrazol

30 Catorce gramos de 1(2)-metil-5(3-nitro-4-
aminofenil)tetrazol se hidrogenan a $4,13 \times 10^6$ dinas/
cm² con un gramo de paladio sobre carbono en 135 ml.
de acetato de etilo y 350 ml. de etanol absolutc. Des-

1 pués de 2 horas se absorben tres equivalentes de hidrógeno. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora al vacío para dar 12 gramos (98 por ciento) de 1(2)-metil-5-(3,4-diaminofenil) tetrazol.

5 Análisis: $C_8H_{10}N_6$ PM 190
Calculado: C, 50,52; H, 5,30; N, 44,18
Encontrado: C, 50,79; H, 5,57; N, 43,95

(E) 1(2)-metil-5-(2-aminobencimidazol-5(6)-il)tetrazol

10 Se agrega bromuro de cianógeno, 3,2 gramos (0,03 moles) a una suspensión de 5,7 gramos (0,03 moles) de 1(2)-metil-5-(3,4-diaminofenil)tetrazol en 300 ml. de agua y 30 ml. de metanol. La mezcla se agita durante 12 horas y se filtra. El filtrado se neutraliza con carbonato de potasio. El producto precipitado se recoge para dar 5,7
15 gramos (88 por ciento) de 1(2)-metil-5-(2-aminobencimidazol-5(6)-il)-tetrazol

Análisis: $C_9H_9N_7$ PM 215
Calculado: C, 50,23; H, 4,22; N, 45,56
Encontrado: C, 49,56; H, 4,34; N, 44,06

20 (F) 1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-1-(2)-metiltetrazol-5-il bencimidazol

25 1(2)-metil-5-(2-aminobencimidazol-5(6)-il)tetrazol, 2,2 gramos (0,01 mol), 50 ml. de acetona, 1,5 ml. de trietilamina y 1 gramo de cloruro de dimetilsulfamilo, se someten a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse se filtra el material de partida sin reaccionar y el filtrado se evapora hasta obtener un residuo, al vacío. El residuo oleoso de color rojo se tritura con metanol para dar 300 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-
30 5(6)- [(2)-metiltetrazol-5-il] bencimidazol.

1

Análisis: $C_{11}H_{14}N_8O_2S$ PM 322

Calculado: C, 40,99; H, 4,38; N, 34,76

Encontrado: C, 40,72; H, 4,38; N, 34,51

5

Los siguientes intermediarios y producto final se preparan por medio de los métodos del Ejemplo 13. La alquilación de la porción de tetrazol con yoduro de isopropilo proporciona solamente un solo isómero.

EJEMPLO 14

10

(A) 1-isopropil-5-(3-nitro-4-aminofenil)tetrazol con punto de fusión 126-128°C., rendimiento de 71 por ciento.

Análisis: $C_{10}H_{12}N_6O_2$ PM 200

Calculado: C, 48,38; H, 4,87; N, 33,85

Encontrado: C, 48,19; H, 4,93; N, 33,61

15

(B) 1-isopropil-5-(3,4-diaminofenil)tetrazol, rendimiento de 70 por ciento

Análisis: $C_{10}H_{14}N_6$ PM 218

Calculado: C, 55,03; H, 6,47; N, 38,50

Encontrado: C, 55,23; H, 6,27; N, 38,73

20

(C) 1-isopropil-5-2-aminobencimidazol-5(6)-il tetrazol, con punto de fusión de 232-233°C., rendimiento de 7,3 gramos (86 por ciento).

Análisis: $C_{11}H_{13}N_7$ PM 243

Calculado: C, 54,31; H, 5,39; N, 40,30

Encontrado: C, 54,56; H, 5,54; N, 40,53

25

(D) 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1-isopropil-tetrazol-5-il)bencimidazol, con punto de fusión de 211-213°C.

Análisis: $C_{13}H_{18}N_8O_2S$ PM 350

Calculado: C, 44,56; H, 5,18; N, 31,98

30

1 Encontrado: C, 44,83; H, 5,33; N, 31,77

EJEMPLO 15

1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol.

5 (A) Hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico

Tres gramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)bencimidazolcarboxilato de etilo, 50 ml. de metanol y 6 ml. de hidrato de hidrazina, se someten a reflujo durante aproximadamente 100 horas. El producto de hidrazida se cristaliza de la solución durante la reacción. La mezcla de reacción caliente se filtra para dar 200 mg. de hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5-bencimidazolcarboxílico, con punto de fusión de aproximadamente 229-230°C. (con descomposición), confirmado por medio del espectro de resonancia magnética nuclear.

Análisis: $C_{10}H_{14}N_6O_3S$ PM 298

Calculado: C, 40,30; H, 4,70; N, 28,20

Encontrado: C, 40,21; H, 4,54; N, 28,33

20 Al enfriarse el filtrado produce un sólido que se recoge. El sólido es una mezcla de hidrazidas de ácido isoméricas. Los filtrados subsecuentes proporcionan dos recolecciones de cristales en la concentración y enfriamiento para dar un rendimiento combinado de 350 mg. de hidrato de hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-6-bencimidazolcarboxílico, con punto de fusión de aproximadamente 205-206°C., confirmado por medio de resonancia magnética nuclear.

Análisis: $C_{10}H_{14}N_6O_3S \cdot H_2O$ PM 316

Calculado: C, 37,97; H, 5,06; N, 26,52

30

Encontrado: C, 38,40; H, 4,41; N, 26,15

(B) 1-Dimetilaminosulfonil-2-(etoximetilenamino-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol

Tres gramos (0,01 mol) de hidrazida de ácido 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxílico y 100 ml. de ortoformato de etilo, se someten a reflujo durante 24 horas con el empleo de una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y el producto se cristaliza mediante concentración y enfriamiento para dar 580 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-(etoximetilenamino)-5(6)-(1,3,4 oxadiazol-2-il)bencimidazol.

Análisis: $C_{14}H_{16}N_6O_4S$ PM 364

Calculado: C, 46,15; H, 4,40; N, 23,08

Encontrado: C, 46,19; H, 4,38; N, 22,64

(C) 1-Dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol

580 miligramos de 1-dimetilaminosulfonil-2-(etoximetilenamino)-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol se agitan durante una hora a temperatura ambiente en 10 ml. de ácido clorhídrico 1N. La mezcla de reacción se filtra para dar 230 mg. de clorhidrato de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencimidazol, con punto de fusión de 200°C. (con descomposición).

Análisis: $C_{11}H_{12}N_6O_3S.HCl$ PM 344,5

Calculado: C, 38,32; H, 3,80; N, 24,38

Encontrado: C, 38,54; H, 4,07; N, 24,61

El filtrado de ácido del inciso (C) anterior

1 se trata con carbonato de sodio hasta que la solución es
básica al tornasol. Se precipita un sólido de la solu-
ción básica. El sólido precipitado se filtra para dar
5 120 mg. de 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-(1,3,4-
oxadiazol-2-il)-bencimidazol, con punto de fusión de
230-231°C., con descomposición.

Análisis: $C_{11}H_{12}N_6O_3S$ PM 308
Calculado: C, 42,85; H, 4,19; N, 27,03
Encontrado: C, 42,61; H, 3,29; N, 27,26

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

METODOS DE PRUEBA

30 Células de riñón de mono verde de Africa (BSC-
1) o células Hela (5-3) se desarrollan en matraces Fal-
con con capacidad de 25 cm³ a una temperatura de 37°C.,

1 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
5 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, Mengo,
Coxsackie, polio o de la rinitis). Después de una absor-
ción durante una hora a temperatura ambiente, la capa de
10 células infectada con virus se cubre con un medio que
comprende una parte de Ionagar No. 2 al 1 por ciento y
una parte del medio 199 de doble concentración con FBS,
penicilina y estreptomicina, que contiene la droga a con-
centraciones de 100, 50, 25, 12, 6, 3 y 0 microgramos
15 por mililitro (mcg./ml.). El matraz que no contiene droga
sirve como el control para la prueba. Las soluciones
concentradas de compuestos de sulfonilbencimidazol se
preparan en una dilución de sulfóxido de dimetilo a una
concentración de 10^4 mcg./ml. Los matraces se incuban
20 durante 72 horas a temperaturas de 37°C., para los virus
de la polio, Coxsackie, eco y Mengo y durante 120 horas
a temperatura de 52°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
25 formalina al 10 por ciento y acetato de sodio al 2 por
ciento se agrega a cada matraz para inactivar el virus
y fijar la capa de células a la superficie del matraz.
Las placas de virus, independientemente del tamaño, se
cuentan después de teñir las áreas de células circundan-
tes con cristal violeta. El recuento de placas se com-
30 para con el recuento de control a cada concentración de

1 droga. La actividad del compuesto de prueba se expresa
como porcentaje de reducción de la placa, o porcentaje
de inhibición. Alternativamente, la concentración de
5 droga que inhibe la formación de la placa en 50 por
ciento puede utilizarse como una medida de la actividad.
La inhibición de 50 por ciento se indica por medio del
símbolo I_{50} .

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

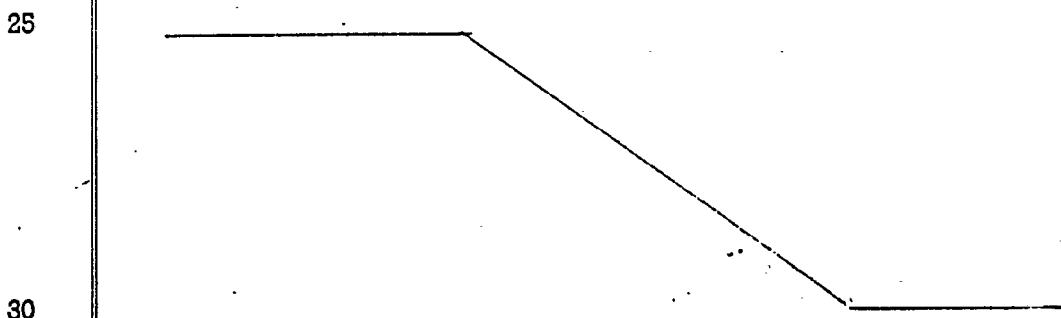


TABLA I. Reducción de Placas de Polio I de I-Sustituido-sulfonil-2-amino-5(6)-Sustituido-Bencimidazoles

Ejemplo No	Isómero	Concentración de la droga (mcg./ml.)								Porcentaje de Reducción de Placas				
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75					
11	5(6)	100	100	100	100	100	100	99	54	27				
11	6	100	100	100	100	100	100	100	76	41				
12	5(6)	100	100	100	100	100	98	68	15	0				
15	5(6)	100	100	100	100	100	100	90	27	19				
13	5(6)	100	100	100	100	100	100	90	52	27				
14	6	100	100	100	100	100	100	71	39	0				

1

5

10

15

20

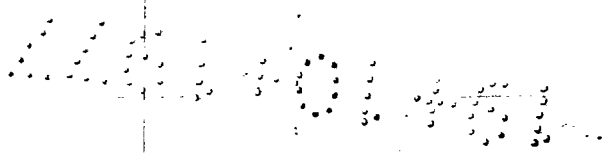
25

30

1
5
10
15
20
25
30

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

Concentración de la droga (mcg./ml.)						
Ejemplo No	Isómero	100	50	25	12	6
11	5(6)	100	100	100	100	100
11	6	100	100	100	100	100
12	5(6)	100	100	100	100	98
15	5(6)	100	100	100	100	100
13	5(6)	100	100	100	100	100
14	6	100	100	100	100	100

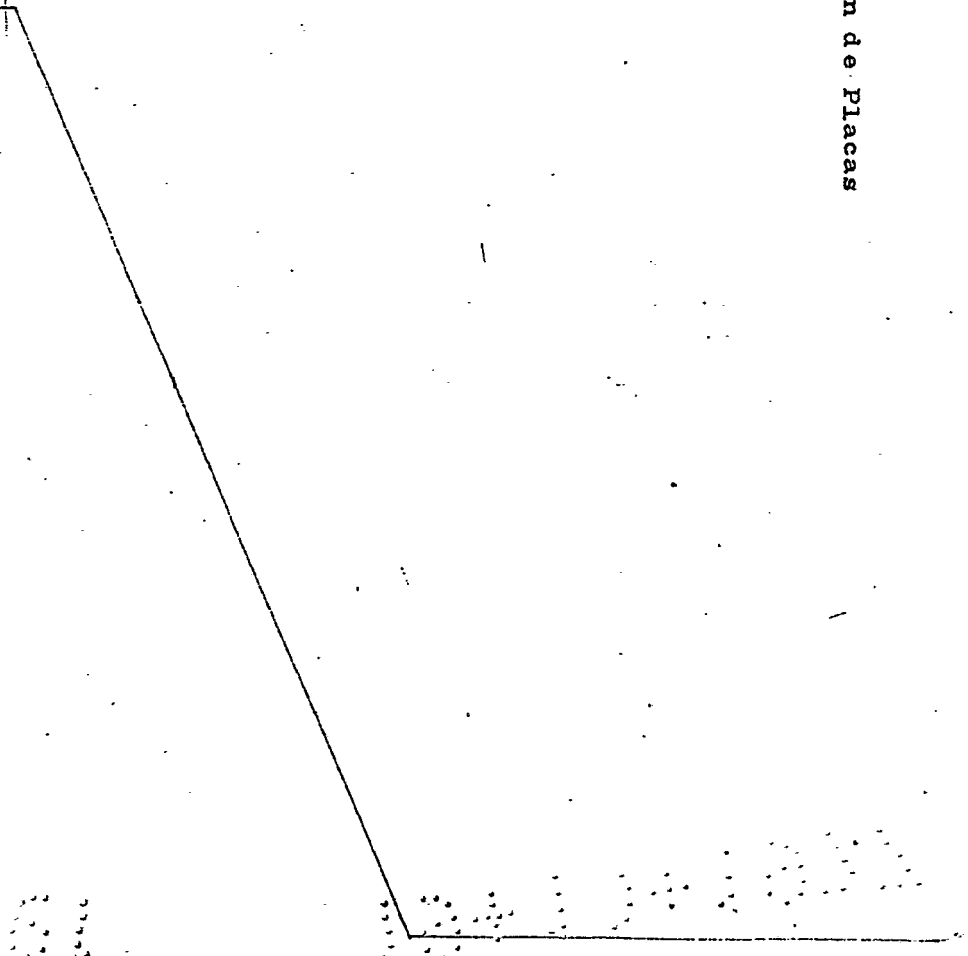


olio I de l-Sustituído-
stituído-Bencimidazoles

ración de la droga (mcg./ml.)

50	25	12	6	3	1,5	0,75
100	100	100	100	99	54	27
100	100	100	100	100	76	41
100	100	100	98	68	15	0
100	100	100	100	90	27	19
100	100	100	100	90	52	27
100	100	100	100	71	39	0

Porcentaje de Reducción de Placas



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.

15 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.

20 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

25

30

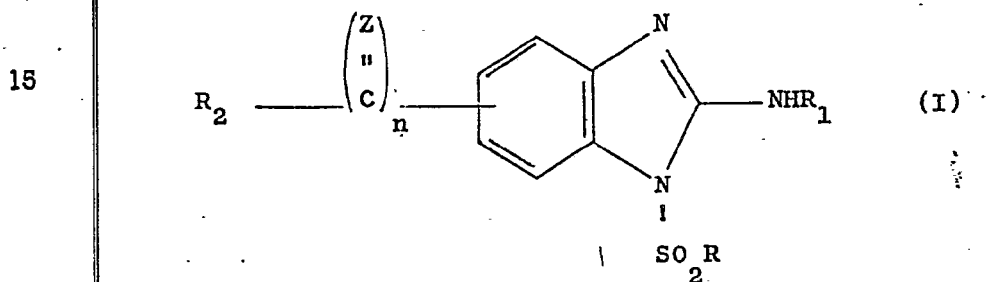
1 y ácido esteárico. Dichas composiciones pueden formu-
larse como tabletas o encerrarse en cápsulas para admi-
nistración conveniente. Además, los compuestos pueden
administrarse parenteralmente.

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

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

10 REIVINDICACIONES

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



en donde

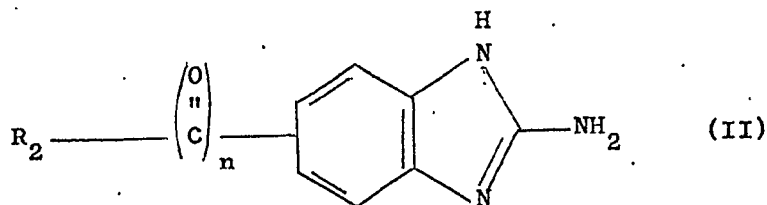
20 R es alquilo de C₁-C₄, o -NR₃R₄ en donde R₃ y R₄
son independientemente alquilo C₁-C₃;

R₁ es hidrógeno;

R₂ es 1-(alquilo de C₁-C₃)tetrazol-5-ilo, 1,3,4-
oxadiazol-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, ó 1,3-
25 ditian-2-ilo;

$$R_2 - \begin{pmatrix} Z \\ \text{"} \\ C \end{pmatrix}_n -$$
 está en la posición 5 ó 6;
n es 0; y

30 que está caracterizado por hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula general



en donde R_2 es (alquilo de C_1-C_3)tetrazol-5-ilo y n es 0 ó R_2 es hidrógeno o alcoxi de C_1-C_3 y n es 1, con un cloruro de sulfonilo de fórmula general



en donde R se define como anteriormente para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es (alquilo C_1-C_3)tetrazol-5-ilo o los compuestos intermedios de fórmula (I) en donde R_1 es hidrógeno, n es 1, Z es oxígeno, y R_2 es hidrógeno o alcoxi de C_1-C_3 , seguido por hacer reaccionar el compuesto intermedio en donde R_2 es hidrógeno con etanditiol ó 1,3-propanditiol para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es 1,3-ditio-lan-2-ilo ó 1,3-ditian-2-ilo, o seguido por hacer reaccionar el compuesto intermedio en donde R_2 es alcoxi de C_1-C_3 con hidrazina y ortoformato de etilo para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, en la presencia de un disolvente orgánico, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo.

25

30

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-[1(2)-metiltetrazol-5-ilo] bencimidazol que se caracteriza por hacer reaccionar 1(2)-metil-5-(2-aminobencimidazol-5(6)-ilo)tetrazol con cloruro de dimetilsufamoilo.

1 3.- El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-
(1-isopropiltetrazol-5-ilo)bencimidazol que se caracte-
riza por hacer reaccionar 1-isopropilo-5- [2-aminoben-
5 cimidazol-5(6)-ilo] tetrazol con cloruro de dimetilsu-
famoilo.

 4.- El procedimiento según la reivindicación
1 para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-
(1,3-ditiolan-2-ilo)-bencimidazol que se caracteriza
10 por hacer reaccionar 2-amino-5-(6)-formilbencimidazol con
cloruro de dimetilaminosulfonilo, seguido de reacción
con etanditiol.

 5.- El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-
15 (1,3-ditian-2-ilo)-bencimidazol que se caracteriza por
hacer reaccionar 2-amino-5(6)-formilbencimidazol con
cloruro de dimetilaminosulfonil, seguido por reacción
con 1,3-propanditiol.

 6.- El procedimiento según la reivindicación
20 1, para preparar 1-dimetilaminosulfonil-2-amino-5(6)-
(1,3,4-oxadiazol-2-ilo)bencimidazol que se caracteriza
por hacer reaccionar 2-amino-5(6)-bencimidazolcarboxi-
lato de etilo con cloruro de dimetilaminosulfonilo, se-
guido por reacción con hidrato de hidrazina y ortoform-
25 mato de etilo.

 7.- Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVA-
DOS DE BENCIMIDAZOL.

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado

1 en la presente memoria descriptiva que consta de treinta
y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 de Agosto de 1.976

BERNARDO UNGRIA
P.P.



5

10

15

20

25

30

