

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

470328

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION

A1

30 de Mayo de 1978

20 DIC. 1978

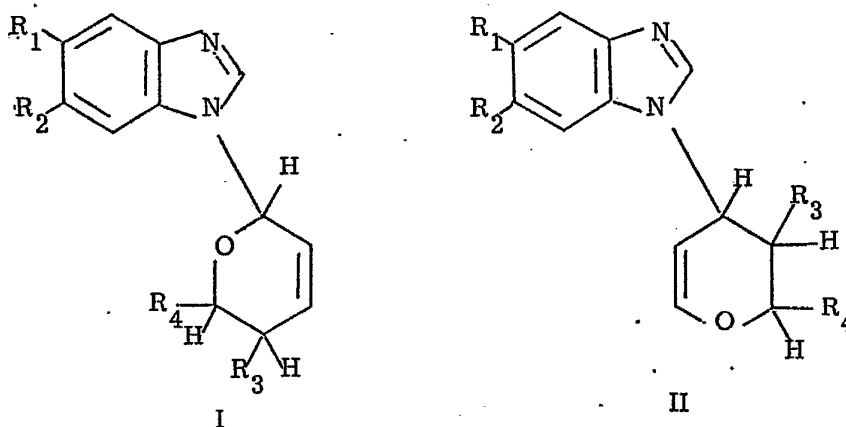
PATENTE DE INVENCION

470328

PRIORITY INFORMATION		
46 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de una mezcla separable de hexenopiranoslbencimidazoles"		
71 SOLICITANTE (ES) Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Serrano, 117 Madrid-6		
72 INVENTOR (ES) D. Federico Gómez de las Heras y D. Manfredo Stud		
73 TITULAR (ES) Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
74 REPRESENTANTE D. Javier Trueba Gutierrez		

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una mezcla separable de hexenopiranosilbencimidazoles caracterizados por las fórmulas generales I y II siguientes:



en las que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o distintos, y representan indistintamente hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o yodo, o un radical alquilo inferior, tal como, metilo, etilo, propilo, iso propilo, etc.;  $R_3$  representa un grupo hidroxilo libre o protegido mediante funciones ester, tales como acetato o benzoato, o mediante funciones éter, tales como metoxi, etoxi, fenoxi, benzoxi, etc.; y  $R_4$  representa hidrógeno, alquilo o un resto hidroximetilo, acilometilo o alcoximetilo.

Los compuestos de fórmula general I y II pueden ser, a su vez, todos aquellos esteroisómeros derivables de la presencia de los sustituyentes  $R_3$  y  $R_4$  en el anillo de hexenopiranososa, así como los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  en los compuestos I y los epímeros de II. De hecho, debido a las técnicas de glicosidación que caracterizan a la primera etapa de reacción, se obtienen dos compuestos de fórmula general I, los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , y otros dos compuestos de fórmula general II, que son epímeros. Cada una de estas parejas se forma al unirse un resto de bencimidazol al azúcar por el mismo o por distinto lado, de uno cualquiera de los sustituyentes  $R_3$  y  $R_4$  que se tome como referencia. Para distinguir a los dos compuestos de fórmula general I, el anómero  $\alpha$  se denominará Ia y el anómero  $\beta$ , Ib. Ana



vente, se calienta hasta que los reactivos III y IV funden juntos en presencia del catalizador ácido y se continua la calefacción durante un periodo corto de tiempo que normalmente oscila entre 10 y 30 minutos. En este caso el punto de ebullición del catalizador ácido ha de ser superior al punto de fusión de los reactivos de fórmulas III y IV. Los catalizadores ácidos más utilizados son los ácidos paratoluensulfónico, dicloroacético y monocloroacético. Cuando la reacción se realiza en disolución, los disolventes más adecuados son los orgánicos no protónicos, tales como acetato de etilo, cloroformo, acetonitrilo, nitrometano, nitrobenceno, etc. En estos casos la disolución se calienta hasta la temperatura de reflujo del disolvente; o bien puede calentarse en tubo cerrado hasta una temperatura comprendida entre 80 y 120° C, durante 15 a 72 horas. En el caso de realizarse la reacción en tubo cerrado puede utilizarse como catalizador ácido, además de los mencionados, el ácido trifluoroacético que resulta muy conveniente ya que se elimina fácilmente con los disolventes una vez terminada la reacción.

Durante esta reacción de glicosidación se produce la eliminación del grupo  $R_5$  y de un protón, generándose de esta manera el doble enlace de los productos finales de fórmulas I y II.

Debe entenderse que lo verdaderamente esencial de esta etapa es la calefacción de los reaccionantes de fórmula III y IV en presencia de un catalizador ácido, que da lugar a la formación de los productos de fórmulas I y II. Esta calefacción puede realizarse de muy distintas maneras, entre ellas las ya descritas de fusión, de calefacción a reflujo en un disolvente o de calefacción de una disolución en tubo cerrado. Por todo ello debe entenderse que la calefacción de una u otra forma no es crítica para el procedimiento, ya que todas ellas conducen a mezclas análogas de los productos de fórmulas generales I y II con rendimientos semejantes.

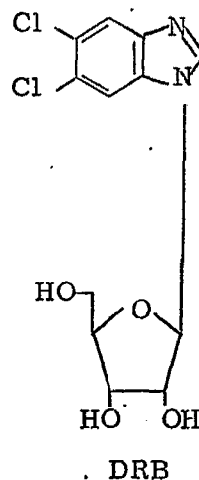
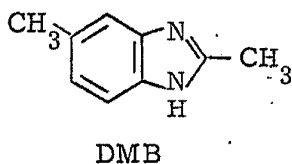
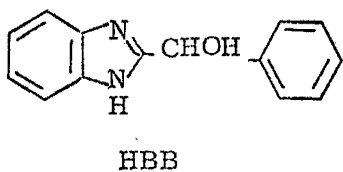
Etapa 2a. Separación y purificación cromatográfica de los productos de fórmulas generales I y II, incluyendo a sus esteroisómeros, que componen la mezcla obtenida en la etapa anterior, utilizando un soporte adecuado y un disolvente o mezcla de disolventes inertes adecuados.

Como es conocido por los técnicos en la materia, las técnicas cromatográficas preparativas más utilizadas son la cromatografía de gases, cromatografía de líquidos, cromatografía de columna y cromatografía de capa fina preparativa. Debe entenderse que, aunque en esta memoria descriptiva se utilizan las dos últimas técnicas para la separación y purificación de los productos de fórmula general I y II, obtenidos en forma de mezcla en la etapa anterior, ello no debe considerarse como crítico del procedimiento, ya que mediante las otras técnicas cromatográficas se consiguen separaciones análogamente eficaces.

Los soportes más adecuados para realizar la separación de esta segunda etapa son gel de sílice y alúmina. Los disolventes inertes más adecuados para ser utilizados como eluyentes, bien puros o mezclados, son los orgánicos, como por ejemplo hexano, éter de petróleo, éter sulfúrico, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno, benceno, acetonitrilo, metanol, etanol, etc.

La separación de los productos de fórmulas generales I y II de la mezcla, tanto mediante la técnica de cromatografía en columna, como de cromatografía en capa fina, se realiza siguiendo la técnica habitual en este tipo de cromatografía, que es conocida por los técnicos en la materia.

Los compuestos de fórmula general I y II, que pueden obtenerse mediante el procedimiento a que se refiere esta invención no aparecen descritos en la bibliografía científica previa y presentan cierta potencialidad como agentes antivirásicos. Numerosos compuestos que incluyen en su estructura un resto de bencimidazol poseen notables actividades antivirásicas. Entre estos compuestos están 2-( $\alpha$ -hidroxibencil)bencimidazol (HBB), 2,5-dimetilbencimidazol (DMB) y 5,6-dicloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbencimidazol (DRB). Este último compuesto, cuya semejanza estructural con los compuestos reivindicados en esta memoria es notable, es un inhibidor de la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), también inhibe virus influenza conteniendo ARN y es, asimismo, un inhibidor efectivo de la multiplicación de virus vacuna y adenovirus conteniendo ácidos desoxirribonucleicos.



5

10

15

20

25

30

En la obra "International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics" Section 61, volumen I. "Chemotherapy of Virus Diseases". Capítulo 2, pag. 115 se recogen distintos datos sobre la actividad antivirásica de distintos derivados de bencimidazoles, entre ellos los glicisilderivados. Por todo lo expuesto, los compuestos de fórmulas generales I y II son buenos candidatos a nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones virales.

Por último, la amplia gama de posibles variaciones en los sustituyentes  $R_3$  y  $R_4$  sobre el resto glicosídico, así como sus posibles combinaciones estereoquímicas, y las posibles variaciones de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  que ofrece el procedimiento a que se refiere esta invención, introduce un aliciente mas, en cuanto a un aprovechamiento médico de los productos, por lo que tiene de positivo en cuanto a una modulación de las propiedades fisicoquímicas reguladoras de la solubilidad, absorción, penetración celular o distribución en tejidos.

Los ejemplos siguientes, que ilustran el procedimiento a que se refiere esta invención, no deben considerarse limitativos de la misma.

#### EJEMPLO 1

1-(4, 6-di-O-acetil-2, 3-didesoxi- $\alpha$  y  $\beta$  -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-5, 6-diclorobencimidazol (Ia y Ib,  $R_1=R_2=Cl$ ,  $R_3=OAc$ ,  $R_4=CH_2OAc$ ) y 1-(4, 6-di-O-acetil-1, 2, 3-tridesoxi-D-arabino y ribo-hex-1-enopiranos-3-il)-5, 6-diclorobencimidazol (IIa y IIb,  $R_1=R_2=Cl$ ,  $R_3=OAc$ ,  $R_4=CH_2OAc$ )

Etapa 1a. Una mezcla de 0'01 moles de 5, 6-diclorobencimidazol y 0'02 moles de tri-O-acetil-D-glucal en 60 ml de acetonitrilo puro con 6-8 gotas de ácido trifluoroacético se calienta en un tubo cerrado a 85° C durante 48 ho

ras. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se trata como se indica en la

5 Etapa 2a. La mezcla de N-glicosidos de 5, 6-diclorobencimidazol obtenida en la etapa anterior, se disuelve en la misma cantidad de cloroformo y se aplica a 25 placas de cromatografía de capa fina preparativa (las placas son de 20x20 cm. cubiertas con una capa de 2 mm. de espesor de gel de sílice PF<sub>254</sub>, Merck) que se desarrollan con la mezcla de Acetato de etilo-Eter de petróleo (1:1). Al iluminar las placas con luz ultravioleta de 254 nm se observan 4 bandas fundamentales que se extraen y se eluyen con acetato de etilo.

10 De la banda mas próxima al origen se obtiene Ib, en forma de sirupe cromatográficamente homogéneo.

De la segunda banda se obtiene IIa en forma de jarabe cromatográficamente homogéneo.

15 De la tercera banda se aísla Ia, p.f. 130-131 (de Acetato de etilo-Eter de petróleo).

De la banda mas alejada del origen se extrae Iib en forma de sirupe cromatográficamente homogéneo.

#### Análisis

20

Calculado para C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :	C, 51, 12%; H, 4, 01%; N, 7, 01%; Cl, 17, 79%
Encontrado para Ia:	C, 51, 34%; H, 4, 04%; N, 6, 81%; Cl, 18, 01%
" " Ib:	C, 51, 02%; H, 4, 24%; N, 6, 98%; Cl, 17, 66%
" " IIa:	C, 51, 21%; H, 4, 01%; N, 6, 84%; Cl, 18, 00%
" " Iib:	C, 51, 36%; H, 4, 27%; N, 6, 72%; Cl, 17, 40%

#### EJEMPLO 2

25 1-(4, 6-di-O-acetil-2, 3-didesoxi- $\alpha$  y  $\beta$  -D-eritro -hex-2-enopiranosil) bencimidazol (Ia y Ib, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OAc, R<sub>4</sub>=CH<sub>2</sub>OAc)

30 Etapa 1a. Una mezcla de 0'01 moles de bencimidazol, 0'02 moles de 3, 4, 6-tri-O-acetil-D-glucal, 60 ml. de acetonitrilo puro y 8 gotas de ácido trifluoroacético, se calienta en un tubo cerrado a 95 °C durante 24 horas. A continuación, se evapora el disolvente a vacío y el residuo se trata como se indica en la

Etapa 2a. El sirupe resultante se aplica sobre la parte superior de una columna cromatográfica de 5 cm. de diámetro interno, rellena con 400 g. de gel de sílice Merck tipo 60 para columnas. La columna se eluye con la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo (2:3) y se recogen las fracciones en tubos de ensayo de 20 ml. de capacidad. Las disoluciones de los tubos que contienen productos de idéntica movilidad se juntan y evaporan. Se obtienen dos productos mayoritarios.

El residuo obtenido al evaporar las fracciones que contienen al componente de mayor movilidad es un sólido cristalino que se identifica como Ia, p. f. 150-151 (de acetato de etilo-éter de petróleo).

El residuo correspondiente al componente más lento es un jarabe cromatográficamente homogéneo que resulta ser Ib.

Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_5$ : C, 61,80%; H, 5,49%; N, 8,48%

Encontrado para Ia: C, 61,61%; H, 5,76%; N, 8,18%

" " Ib: C, 61,57%; H, 5,63%; N, 8,22%

De la columna también se aislan dos bandas minoritarias correspondientes a los compuestos IIa y IIb, ( $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=OAc$ ,  $R_4=CH_2OAc$ ).

La obtención de los compuestos de fórmula general IIa y IIb ( $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=OAc$ ,  $R_4=CH_2OAc$ ), con buenos rendimientos, se hace como se indica en el ejemplo 3º.

EJEMPLO 3.

1, (4,6-di-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-D-arabino-y-ribo-hex-1-enopiranos-3-il) bencimidazol (IIa y IIb,  $R_1=R_2=H$ ;  $R_3=OAc$ ;  $R_4=CH_2OAc$ )

Etapa 1a. Una mezcla de 0,01 moles de bencimidazol, 0,02 moles de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glúcal, 60 ml. de acetonitrilo puro y 8 gotas de ácido trifluoroacético se calienta en un tubo cerrado a 110º C durante 24 horas. A continuación se evapora el disolvente a vacío y el residuo se trata como se indica en la

Etapa 2a. El residuo resultante se cromatografía como se indica en la etapa 2a. del ejemplo 1º. A la luz ultravioleta en las placas de cromatografía se observan dos bandas fundamentales que se extraen y eluyen con áce-

tato de etilo.

De la banda más próxima al origen se obtiene IIa en forma de jarabe cromatográficamente homogéneo.

De la banda más alejada se aísla IIb como sirupe cromatográficamente homogéneo.

#### Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_5$ : C, 61,80%; H, 5,49%; N, 8,48%

Encontrado para IIa: C, 61,53%; H, 5,70%; N, 8,23%

" " IIb: C, 61,53%; H, 5,72%; N, 8,24%

De las placas de cromatografía también se aísla las dos bandas correspondientes a Ia y Ib, que por ser minoritarias no se aíslan.

#### EJEMPLO 4

1-(4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$  y  $\beta$ -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-5,6-dimetilbencimidazol (Ia y Ib,  $R_1=R_2=CH_3$ ;  $R_3=OAc$ ;  $R_4=CH_2OAc$ ) y 1-(4,6-di-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-D-arabino-y-ribo-hex-1-enopiranos-3-il)-5,6-dimetilbencimidazol (IIa y IIb,  $R_1=R_2=CH_3$ ;  $R_3=OAc$ ;  $R_4=CH_2OAc$ )

Etapa 1a. Una mezcla de 0'01 moles de 5,6-dimetilbencimidazol, 0'02 moles de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, 60 ml. de acetonitrilo puro y 7 gotas de ácido trifluoroacético, se calienta en un tubo cerrado a 110 °C durante 72 horas. A continuación se evapora el disolvente a vacío y el residuo se trata como se indica en la

Etapa 2a. El sirupe resultante se cromatografía como se indica en la etapa 2a. del ejemplo 1º. Al iluminar las placas de cromatografía con luz ultravioleta se observan cuatro bandas fundamentales, que se extraen y eluyen con acetato de etilo.

De la banda de menor movilidad cromatográfica se aísla IIa como un sólido cristalino de p.f. 187-188 °C (de Acetato de etilo-Eter de petróleo).

De la segunda banda se obtiene Ib como un sólido cristalino de p.f. 142-143 °C (de Acetato de etilo-Eter de petróleo).

De la tercera banda se extrae Ia como un sólido cristalino de p.f. 148-149 °C (de acetato de etilo-éter de petróleo).

De la banda más rápida se aísla Iib como sirupe cromatográficamente homogéneo.

Análisis

Calculado para  $C_{19}H_{22}N_2O_5$ : C, 63,67%; H, 6,18%; N, 7,81%

Encontrado para Ia: C, 63,62%; H, 6,36%; N, 8,00%

" " Ib: C, 63,74%; H, 6,10%; N, 7,53%

" " Iia: C, 63,93%; H, 6,48%; N, 7,73%

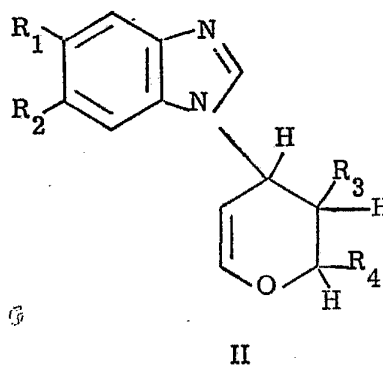
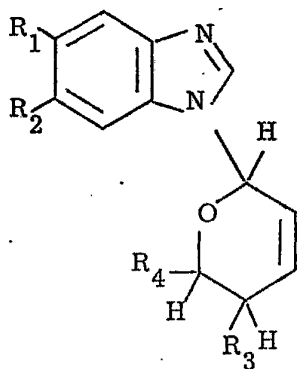
" " Iib: C, 63,37%; H, 6,35%; N, 8,05%

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

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

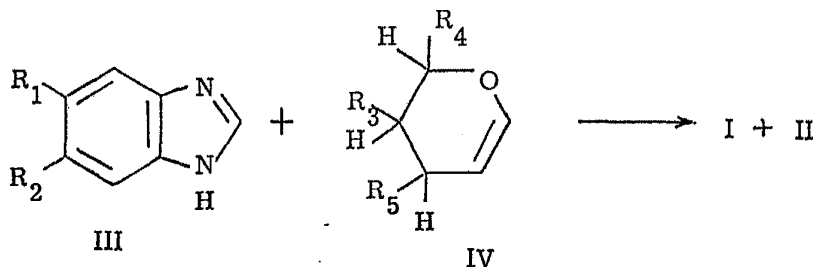
1) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA MEZCLA SEPARABLE DE HEXENOPIRANOSILBENCIMIDAZOLES" de fórmulas generales I y II siguientes:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;  $R_3$  representa un grupo hidroxilo, aciloxi o alcoxi y  $R_4$  representa hidrógeno, alquilo o un resto hidroximetilo, aciloximetilo o alcoximetilo, caracterizado por las dos etapas de reacción que se indican a continuación:

Etapas 1a. Reacción de un bencimidazol de fórmula general III, en donde

$R_1$  y  $R_2$  mantienen la significación mencionada con un glicol de fórmula general IV, en donde  $R_3$  y  $R_4$  mantienen la significación mencionada y  $R_5$  es un grupo hidroxilo o aciloxi, en presencia de un ácido, para dar lugar a una mezcla de los hexenopiranosilbencimidazoles de fórmulas generales I y II



**Etapa 2a.** Separación y purificación cromatográfica de los productos de fórmulas generales I y II, que componen la mezcla obtenida en la etapa anterior, utilizando un soporte adecuado y un disolvente, o mezcla de disolventes inertes adecuados.

15 2) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula general III es bencimidazol ( $R_1=R_2=H$ ), 5, 6-dimetilbencimidazol ( $R_1=R_2=CH_3$ ), o 5, 6-diclorobencimidazol ( $R_1=R_2=Cl$ ).

3) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula general IV es 3, 4, 6-tri-O-acetil-D- o L-glucal.

20 4) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el ácido empleado en la primera etapa es ácido paratoluensulfónico, acético, monohaloacético, dihaloacético o trihaloacético, incluyendo los ácidos dicloroacético y trifluoroacético.

25 5) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la reacción descrita en la etapa 1a. se realiza en el seno de un disolvente inerte adecuado, tal como acetato de etilo, acetonitrilo, cloroformo, nitrometano o nitrobenzono.

30 6) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la reacción descrita en la etapa 1a. se realiza calentando una mezcla de un ácido y de los compuestos de fórmulas generales III y IV fundidos en ausencia de disolvente.

7) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la

la separación y purificación cromatográfica se realiza sobre placas preparativas de gel de sílice, utilizando como eluyente cloroformo, acetato de etilo, éter sulfúrico, éter de petróleo, hexano o mezcla de ellos.

5 8) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA MEZCLA SEPARABLE DE HEXENOPIRANOSILBENCIMIDAZOLES", tal como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 11 páginas escritas por una sola cara.

Mérida, 30 de Mayo 1978  
Jiménez