



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 235/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

(11)

628 035

(21) Gesuchsnummer: 5029/80

(62) Teilgesuch von: 10854/76

(22) Anmeldungsdatum: 26.08.1976

(30) Priorität(en): 28.08.1975 US 608415

(24) Patent erteilt: 15.02.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1982

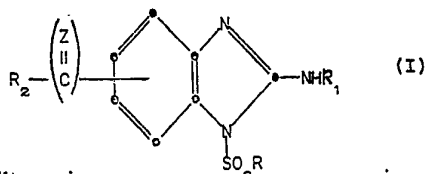
(73) Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(72) Erfinder:
Charles Johnson Paget, Indianapolis/IN (US)
James Wesley Chamberlin, Indianapolis/IN (US)
James Howard Wikel, Greenwood/IN (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen.

(57) Es werden neue Sulfonylbenzimidazole der Formel



hergestellt, worin

R für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht,
wobei R₃ und R₄ unabhängig vonein-
ander C₁-C₃-Alkyl bedeuten,

R₁ C₁-C₄-Acyl darstellt,
R₂ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist,
Z Sauerstoff bedeutet,

und der Rest

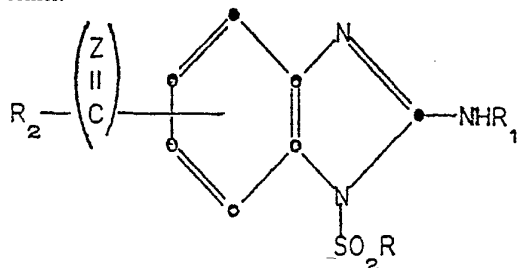
R₂— $\left(\begin{smallmatrix} Z \\ || \\ C \end{smallmatrix}\right)$ — sich in Stellung 5 oder 6 befindet.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man zu-
erst in ein entsprechendes Benzimidazol den Rest RSO₂-
durch Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid einführt.
Anschliessend wird das Reaktionsprodukt durch Acylier-
ung in die Verbindung der Formel I überführt, in welcher
R₁ für C₁-C₄-Acyl steht.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Bekämp-
fung von Viren verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen der Formel:



worin

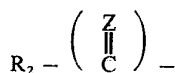
R: für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten,

R₁: C₁-C₄-Acyl darstellt,

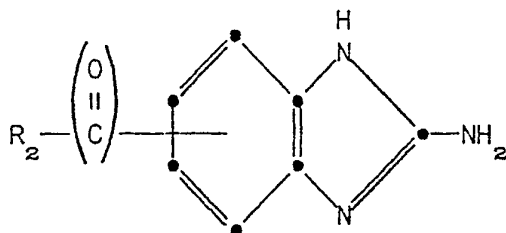
R₂: C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist,

Z: Sauerstoff bedeutet,

und der Rest



sich in Stellung 5 oder 6 befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R₂ die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Sulfonylchlorid der Formel III:



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu Zwischenverbindungen der Formel (I), worin R₁ für Wasserstoff steht und Z Sauerstoff bedeutet, umgesetzt, gefolgt von einer Acylierung der erhaltenen Verbindungen der Formel (I), bei denen Z Sauerstoff bedeutet,

wobei Verbindungen der Formel (I) entstehen, worin der Substituent R₁ für C₁-C₄-Acyl steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzoylbenzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-benzoylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Dimethylsulfamoylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung dann mit Essigsäureanhydrid zur Reaktion bringt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-formamido-5(6)-benzoylbenzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-benzoylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Dimethylsulfamoylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung dann mit Ameisensäure und Essigsäureanhydrid zur Reaktion bringt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-formamido-5(6)-propionylbenzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazol mit Ameisensäure und Essigsäureanhydrid verestert.

(I)

10

15

20

25

(II)

30

worin:

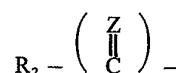
R: für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten,

R₁: C₁-C₄-Acyl darstellt,

R₂: C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist,

Z: Sauerstoff bedeutet,

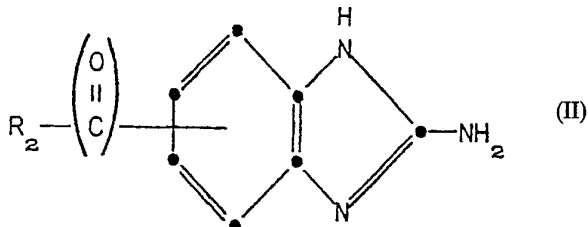
und der Rest:



sich in Stellung 5 oder 6 befindet.

45

Die neuen Sulfonylbenzimidazole der Formel (I) werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel:



55

worin R₂ die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Sulfonylchlorid der Formel:

60



(III)

worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu Zwischenverbindungen der Formel (I), worin R₁ für Wasserstoff steht und Z Sauerstoff bedeutet, umgesetzt, gefolgt von einer Acylierung der erhaltenen Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel (I) entstehen, worin der Substituent R₁ für C₁-C₄-Acyl steht.

Die Angabe tautomeres Benzimidazol bezieht sich auf ein als Ausgangsmaterial verwendetes Benzimidazol, das an einem der

beiden Stickstoffatome durch ein Wasserstoffatom substituiert sein kann. Das als Ausgangsmaterial verwendete Benzimidazol, das am Stickstoff unsubstituiert ist und in Stellung 5 des Benzolrings eine Substituentengruppe aufweist, hat eine entsprechende tautomere Form, bei der der Substituent wahlweise in Stellung 6 liegen kann. Das Isomerengemisch lässt sich bezeichnen, indem man die möglichen Positionen durch 5(6) beziffert. Infolge dieser Tautomerie entsteht bei der Umsetzung eines 5(6)-substituierten Benzimidazols mit einem Sulfonylchlorid der Formel (III) ein Isomerengemisch der 5(6)-substituierten Sulfonylbenzimidazole.

Der Ausdruck C_1 - C_4 -Alkyl bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte aliphatische Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, nämlich Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl. Die Angabe C_1 - C_4 -Alkyl schliesst die Definition C_1 - C_3 -Alkyl ein.

Die bevorzugten Ausgangsmaterialien sind Benzimidazole, die in den Stellungen 5(6) Substituenten aufweisen, welche unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht mit dem als Reaktant verwendeten Sulfonylchlorid reagieren. Benzimidazol und Sulfonylchlorid werden normalerweise in etwa äquimolaren Mengen eingesetzt, gewünschtenfalls kann man jedoch auch mit einem Überschuss einer der beiden Verbindungen arbeiten. Die Umsetzung lässt sich in einer Reihe nichtreaktionsfähiger Lösungsmittel durchführen, und Beispiele hierfür sind Aceton, Tetrahydrofuran (THF), tertiäre Amide, wie N,N-Dimethylformamid (DMF), oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Dichloräthan oder Chloroform. Das Reaktionsmedium kann ferner mit Base versetzt werden, die dann als Säurebindemittel dient. Einige Beispiele für zu diesem Zweck geeignete Basen sind Pyridin, Triäthylamin, N-Methylmorpholin, Natriumbicarbonat oder Natriumhydrid. Ein bevorzugtes Lösungsmittelmedium für die Umsetzung ist Aceton, das Triäthylamin oder Tetrahydrofuran mit DMF enthält, welches Natriumhydrid als Base enthält.

Die Umsetzung wird am besten bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittelsystems durchgeführt. Vorzugsweise wird bei Rückflusstemperatur gearbeitet, und bei dieser Temperatur ist die Reaktion praktisch innerhalb von 1 bis 48 h beendet.

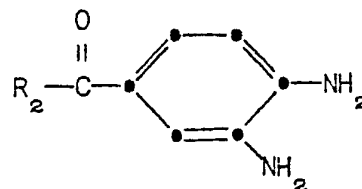
Als Reaktionsprodukt erhält man ein 1-Sulfonylbenzimidazol, und dieses wird im folgenden einfach als Sulfonylbenzimidazol bezeichnet. Das Reaktionsprodukt kann durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und Einengen des Filtrats zur Einleitung der Kristallisation isoliert werden. Wahlweise kann man das Reaktionsgemisch auch zur Trockne eindampfen und den Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton oder Methanol behandeln, um auf diese Weise irgendwelches unlösliches Material abzutrennen und zu entfernen. Die das gewünschte Sulfonylbenzimidazol enthaltende Lösung wird gewöhnlich zur Auskristallisierung des Produkts konzentriert, oder man dampft sie unter Bildung eines zweiten Rückstands ein, den man beispielsweise in Methanol löst. Aus dem Methanol kann das Sulfonylbenzimidazol durch Kristallisation gewonnen werden. Die Umsetzung des tautomeren Benzimidazols mit dem Sulfonylchlorid führt im allgemeinen zu einem 1:1 Gemisch aus den 5- und 6-substituierten Sulfonylbenzimidazolisomeren. Diese Isomeren lassen sich durch fraktionierte Kristallisation oder Säulenchromatographie voneinander trennen. Normalerweise kristallisiert das 6-Isomer zuerst aus einer Lösung des Gemisches aus. Setzt man beispielsweise Äthyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat mit Di-methylsulfamoylchlorid in Aceton um, das Triäthylamin enthält, dann kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch zuerst Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-6-benzimidazolcarboxylat aus. Die Acetonmutterlaugen enthalten vorwiegend Äthyl-1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5-benzimidazolcarboxylat und Restmengen an 6-Isomer.

Die Isomeren können durch ihre kernmagnetischen Resonanzspektren im Vinylprotonenbereich (7,0 bis 8,3 ppm) identifiziert werden.

Die 2-Acylaminosulfonylbenzimidazole der Formel I, bei denen

der Substituent R_1 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man ein entsprechendes 2-Aminosulfonylbenzimidazol vorzugsweise einem entsprechenden Säureanhydrid acyliert. Durch Rühren eines Gemisches von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolisomeren mit Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur erhält man so beispielsweise 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzoylbenzimidazol in Form eines Gemisches. Die Isomeren 2-Acetamidossulfonylbenzimidazole können durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton oder vorzugsweise Methanol oder Äthanol voneinander getrennt werden.

Die als Zwischenprodukte erhaltenen 5(6)-Ketossulfonylbenzimidazole, bei denen Z für Sauerstoff steht, werden erfindungsgemäss aus den entsprechenden 5(6)-Ketobenzimidazolen durch Umsetzen mit einem Sulfonylchlorid der Formel RSO_2Cl hergestellt. Das hierzu als Ausgangsmaterial benötigte Ketobenzimidazol kann in der Benzimidazolchemie bekannter Weise aus dem entsprechenden Keto-o-phenylendiamin hergestellt werden. In der belgischen OS Nr. 93791 wird beispielsweise die Herstellung von Keto-o-phenylendiamin der Formel:



beschrieben, worin R_2 für Niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiertes Phenyl steht. Die Herstellungsmethode besteht bevorzugt in einer Ammonolyse und Reduktion eines 4-Halogen-3-nitrophenylketons, zu dem man durch Friedel-Crafts-Reaktion von entweder (1) einem 4-Halogen-3-nitrobenzoylchlorid mit einem entsprechenden Kohlenwasserstoff oder (2) einem Halogenbenzol mit einem entsprechenden Säurechlorid und nachfolgender Aromatennitrierung gelangt. Die als Ausgangsmaterial benötigten Ketobenzimidazole können wahlweise auch aus Acetanilid durch eine Friedel-Crafts-Acylierung mit dem jeweiligen Derivat einer C_2 - C_8 -Alkancarbonsäure hergestellt werden. Durch anschliessende Nitrierung des dabei erhaltenen 4-Ketoacetanilids kann man ein 2-Nitro-5-ketoacetanilid erhalten. Die nachfolgende bevorzugte Hydrolyse dieses Acetanilids führt zu einem 2-Nitro-4-ketoanilin. Dieses Nitroanilin kann anschliessend zu einem 4-Keto-o-phenylendiamin hydriert werden, aus dem durch Ringschluss das entsprechende 2-substituierte-5(6)-Ketobenzimidazol entsteht.

Die für das oben beschriebene Verfahren als Ausgangsmaterialien benötigten Benzimidazole können nach einer Reihe in der Benzimidazolchemie bekannter Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung zahlreicher Benzimidazole dieser Art wird in dem Buch «The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives», Interscience Publishers Co., New York, 1953, von Weissberger näher beschrieben. Die als Ausgangsmaterial benötigten 2-Aminobenzole können hergestellt werden, indem man die entsprechenden o-Phenylendiamine mit Cyanogenbromid cyclisiert, wie dies beispielsweise in J. of Biol. Chem., 32, 1101, 1938, und GB-PS Nr. 551524 beschrieben wird.

Von den als Ausgangsmaterialien benötigten Sulfonylchloriden sind Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid), Isopropylsulfonylchlorid und Dimethylsulfamoylchlorid im Handel erhältlich. Andere C_1 - C_4 -Alkylsulfonylchloride lassen sich herstellen, indem man das jeweilige Alkylthiol chloriert oder indem man das jeweilige Alkylthiol chloriert oder indem man Sulfurylchlorid mit Natriumalkylsulfonaten umsetzt, die sich von den entsprechenden Carbinolen und Schwefelsäure ableiten. Die N,N-Dialkylsulfamoylchloride können beispielsweise nach J. Am. Chem. Soc., 61, 3250 (1939) hergestellt werden, indem man ein sekundäres Aminsalz mit Sulfurylchlorid um-

setzt. Wahlweise können diese Verbindungen auch hergestellt werden, indem man ein Chloramin der Formel:



bei einer Temperatur von $-5^{\circ}C$ bis $30^{\circ}C$ mit einem Schwefeldioxid umgesetzt. Die Herstellung der Chloraminverbindungen erfolgt vorzugsweise durch Umsetzen der entsprechenden sekundären Amine mit Antimonpentachlorid, Natriumhypochlorit oder Sulfurylchlorid.

Weitere Beispiele für Sulfonylchloride, die sich mit den Benzimidazolen umsetzen lassen sind die Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl- oder tert.-Butylsulfonylchloride.

Andere verwendbare Sulfamoylchloride sind Diäthyl-, Dipropyl-, N-Methyl-N-äthyl-, N-Methyl-N-propyl-, N-Äthyl-N-propyl-, N-Methyl-N-isopropyl-, N-Äthyl-N-isopropyl-, N-Propyl-N-isopropyl- oder Diisopropylsulfamoylchlorid.

Aus Gründen einer einheitlichen Nomenklatur werden die Sulfonylbenzimidazole als Sulfonylderivate bezeichnet. Das Reaktionsprodukt von Dimethylsulfamoylchlorid mit 2-Amino-5-benzoylbenzimidazol bezeichnet man beispielsweise als Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, und nicht so sehr als 1-Dimethylsulfamoyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol.

Bevorzugte Sulfonylbenzimidazole sind diejenigen, bei denen R für Isopropyl oder Dimethylamino steht, R₁ Formyl bedeutet, R₂ Phenyl oder Propyl und Z Sauerstoff ist.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert. Die in diesen Beispielen zur Charakterisierung der Produkte verwendeten Angabe (m/e) bezieht sich auf das Verhältnis von Masse zu Ladung von Ionen, die im Massenspektrum der Produkte erscheinen. Im allgemeinen entsprechen diese Werte Molekulargewichten der vorwiegenden Maxima.

Beispiel 1:

10 ml Essigsäureanhydrid werden in einem Eisbad auf eine Temperatur von $0^{\circ}C$ gekühlt. Hierauf gibt man langsam 5 ml 97 bis 100%ige Ameisensäure zu. Die Lösung wird dann auf einem Dampfbad 15 min auf eine Temperatur von $55^{\circ}C$ erwärmt, anschliessend

rasch abgekühlt und hierauf mit 1 g (0,0035 mol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazol versetzt. Die dabei erhaltene Aufschlammung wird dann 2 h in einem Eisbad gekühlt. Im Anschluss daran wird die Lösung auf 50 g Eis gegossen, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch man 1,1 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-formamido-5(6)-propionylbenzimidazol erhält.

Analyse für C₁₃H₁₆N₄O₄S; MG 324:

Berechnet: C 48,14 H 4,97 N 17,27%
Gefunden: C 48,37 H 5,12 N 17,05%

Beispiel 2:

10 ml Essigsäureanhydrid werden zu 5 ml 97 bis 100%iger Ameisensäure gegeben. Die Lösung wird gerührt und 15 min auf 50 bis $55^{\circ}C$ erhitzt, worauf man sie in einem Eisbad auf $0^{\circ}C$ kühlt. Die Lösung wird anschliessend mit 1,0 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol versetzt und 2 h gerührt. Sodann wird die Lösung auf Eis gegossen und zweimal mit Chloroform extrahiert, worauf man die Chloroformextrakte einmal mit Wasser und einmal mit gesättigtem Natriumchlorid wäscht, filtriert und zu 900 mg Öl eindampft. Durch anschliessendes Lösen des Öls in Methanol und Trocknen dieses Materials erhält man 800 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-formamido-5(6)-benzoylbenzimidazol, m/e = 372.

Beispiel 3:

Ein Gemisch aus 1,0 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 4 ml Essigsäureanhydrid und 400 mg wasserfreiem Natriumacetat wird 10 min auf eine Temperatur von $50^{\circ}C$ erhitzt. Das Gemisch wird dann unter Rühren mit 60 ml Wasser versetzt, worauf man es 16 h stehen lässt. Die Lösung wird dann dreimal mit Chloroform extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen, einmal mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet, wodurch man 1,0 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-benzoylbenzimidazol, m/e = 386, erhält.

Tabelle 1

Polio I Blättchenreduktion durch 1-Substituiertesulfonyl-2-amino-5(6)-substituiertebenzimidazole

Beispiel Nr.	Isomer	Wirkstoffkonzentration ($\mu g/ml$)*								Prozentuale Blättchenreduktion
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75	
1	6	toxisch	100	100	100	94	61	0	0	
2	5(6)	toxisch	leicht toxisch	100	100	100	96	45	8	
3	6	toxisch	toxisch	toxisch	100	100	100	80	40	

* Wirkstoffkonzentration in Mikrogramm/ml

Die Sulfonylbenzimidazole werden sowohl in Form reiner Verbindungen als auch in Form von Isomerengemischen untersucht. Beide Isomeren hemmen das Virenwachstum, das 6-Isomer ist im allgemeinen jedoch wirksamer als das 5-Isomer.

Die Verbindungen der Formel (I) unterdrücken das Wachstum mehrerer Viren, wenn man sie zu einem Medium gibt, in dem die Viren wachsen. Die Verbindungen der Formel (I) können daher in wässriger Lösung, vorzugsweise zusammen mit einem oberflächenaktiven Mittel, zur Dekontaminierung von Oberflächen verwendet werden, auf denen Polioviren, Coxsackieviren, Rhinoviren oder Influenzaviren vorhanden sind, wie beispielsweise Krankenhausglaswaren, Krankenhausarbeitsflächen und Flächen, wie sie zur Herstellung von Nahrungsmitteln verwendet werden.

Die erfindungsgemässe herstellbaren Verbindungen lassen sich ferner auch oral Menschen und warmblütigen Tieren in Dosen von 1 bis 300 mg/kg Körpergewicht verabreichen. Die Verabfolgung kann

bedarfsweise periodisch wiederholt werden. Im allgemeinen wird die antivirale Verbindung alle 4 bis 6 h verabreicht.

Die Verbindungen der Formel (I) werden vorzugsweise in Kombination mit einem oder mehreren Adjuvantien, die sich für die jeweilige Verabreichungsart eignen, verwendet. Im Falle einer oralen Verabreichung kann man die Verbindungen daher mit pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern modifizieren, wie Lactose, Saccharose, Stärkepulver, Cellulose, Talkum, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Calciumsulfat, Akazienpulver, Gelatine, Natriumalginat, Natriumbenzoat oder Stearinsäure. Zubereitungen dieser Art lassen sich für entsprechende Verabreichungszwecke als Tabletten oder in Kapseln eingeschlossen formulieren. Darüber hinaus können die neuen Verbindungen auch parenteral verabfolgt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) sind antivirale Mittel mit Breitbandwirkung. Sie hemmen nicht nur in besonderer Weise das Wachstum von Echovirus, Mengovirus, Coxsackievirus (A9,21,B5), Polio-

virus (Typen I, II, III) oder Rhinovirus (25 Stämme), sondern inhibieren auch verschiedene Arten von Influenzaviren, wie Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hongkong A, Pr-8a und Taylor C (Typen A, B). Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (I) zur Unterdrückung des Wachstums verschiedener Viren *in vitro* wird anhand eines Plättchensuppressionstests gezeigt, der dem in «Applied Microbiology», 9(1), 66-72, (1961) beschriebenen Test ähnelt. Die hierzu im einzelnen verwendeten Untersuchungsmethoden werden im folgenden näher beschrieben.

Untersuchungsmethoden:

Nierenzellen (BSC-1) oder Helazellen (5-3) afrikanischer grüner Meerkatzen lässt man bei einer Temperatur von 37°C in 25 ml Kolben in Medium 199 wachsen, das 5% inaktiviertes fötales Rinderserum (FBS), Penicillin (150 Einheiten/ml) und Streptomycin (150 µg/ml) enthält. Sobald zusammenhängende Einsichten entstanden sind, entfernt man das überstehende Wachstumsmedium und versetzt jeden Kolben mit 0,3 ml einer entsprechenden Virusverdünnung (Echovirus, Mengovirus, Cocksackievirus, Poliovirus oder Rhinovirus). Nach 1 h langer Absorption bei Raumtemperatur überdeckt man die mit den Viren infizierte Zellschicht mit einem Medium aus einem Teil 1%igem Ionagar Nr. 2 und einem Teil doppelstarkem Medium 199 mit FBS, Penicillin und Streptomycin, das Wirkstoffkonzentrationen von 100, 50, 25, 12, 6, 3 und 0 µg/ml enthält. Derjenige Kolben, der keinen Wirkstoff enthält, dient als Kontrolle für die Untersuchungen. Die Herstellung entsprechender Stammlösungen der Sulfonylbenzimidazole der Formel (I) erfolgt in Dimethylsulfoxid in einer Konzentration von 10⁴ µg/ml. Die Kolben werden 72 h bei einer Temperatur von 37°C mit Poliovirus, Cocksackievirus, Echovirus und Mengovirus inkubiert und 120 h bei einer Temperatur von 32°C mit Rhinovirus inkubiert. Plättchen sind an denjenigen

Stellen zu sehen, an denen das Virus die Zellen infiziert hat und sich reproduziert. Zur Inaktivierung des Virus und zur Fixierung der Zellschicht auf der Oberfläche des Kolbens versetzt man jeden Kolben mit einer Lösung aus 10%igem Formalin und 2% Natriumacetat. Die Virusplättchen werden unabhängig von ihrer jeweiligen Grösse nach Anfärben der umgebenden Zellflächen mit Kristallviolett gezählt. Die Plättchenauszahlung vergleicht man bei jeder Wirkstoffkonzentration mit der Kontrollauszahlung. Die Aktivität des jeweiligen Wirkstoffs wird in Form der prozentualen Plättchenreduktion oder der prozentualen Inhibierung ausgedrückt. Als Mass für die Aktivität lässt sich wahlweise auch die durch das Symbol I_{50} angegebene Wirkstoffkonzentration verwenden, die die Plättchenbildung um 50% inhibiert. Die 50%ige Inhibierung wird durch das Symbol I_{50} bezeichnet.

Die bei den obigen Versuchen erhaltenen Ergebnisse sind in Form der Inhibierung von Poliovirus Typ I ausgedrückt, da dieses Virus leicht wächst und zu übereinstimmenden Ergebnissen führt. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I ist jedoch auch gegenüber anderen Virenkulturen bestätigt worden, wie gegenüber Cocksackievirus (A9, A21, B5), Echovirus (Stämme 1 bis 4), Mengovirus, Rhinovirus (25 Stämme) und Poliovirus (Typ I, II, III). Die für verschiedene Thiazolanylbenzimidazole erhaltenen Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle I hervor. In Spalte 1 dieser Tabelle ist die Nummer des jeweiligen Beispiels angegeben, das dem jeweiligen Wirkstoff entspricht. In Spalte 2 ist die Stellung 5(6) des entsprechenden Benzimidazols angeführt, und aus den Spalten 3 bis 10 geht die jeweilige prozentuale Virusplättchenreduktion bei Wirkstoffverdünnungen von 0,75 bis 100 µg/ml hervor. Die erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe lassen sich ferner auch mit Flüssigkeiten vermischen und dann als Nasentropfen oder Intranasalspray verwenden.