



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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

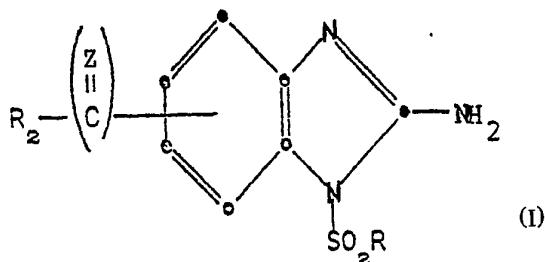
627 748

⑪ Gesuchsnummer:	5027/80	⑬ Inhaber:	Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)
⑫ Teilgesuch von:	10854/76		
⑭ Anmeldungsdatum:	26.08.1976	⑮ Erfinder:	Charles Johnson Paget, Indianapolis/IN (US) James Wesley Chamberlin, Indianapolis/IN (US) James Howard Wikel, Greenwood/IN (US)
⑯ Priorität(en):	28.08.1975 US 608415		
⑰ Patent erteilt:	29.01.1982		
⑱ Patentschrift veröffentlicht:	29.01.1982	⑲ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen.

⑤⑦ Es werden neue Sulfonylbenzimidazole der Formel I

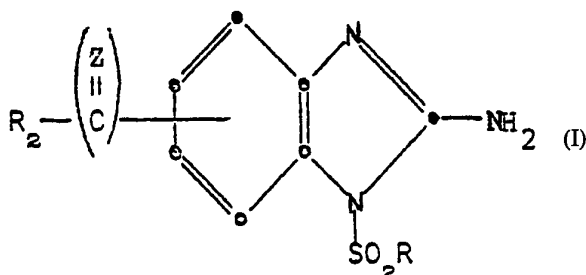
Die erhaltenen Verbindungen können zur Bekämpfung von Viren verwendet werden.



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt, indem man zuerst in ein entsprechendes Benzimidazol den Rest -RSO₂ durch Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid einführt. Dann wird die erhaltene Verbindung zur Einführung der Hydroxyimino-, Hydrazono-, Thiocarbamoylhydrazono-, Carboxymethoxyimino-, Methoxycarbonylhydrazono-, Ethoxycarbonylhydrazono- oder Carbamylhydrazono-Gruppe gemäss der Bedeutung von Z mit Hydroxylamin, Hydrazin, Thiosemicarbazid, Carboxymethoxyamin, Methoxycarbonylhydrazin, Ethoxycarbonylhydrazin oder Semicarbazid umgesetzt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen der Formel I



worin

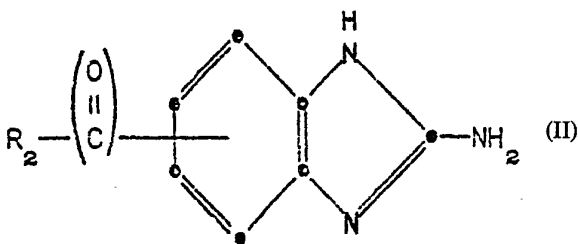
R für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten,

R₂ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogenphenyl ist,

Z Hydroxyimino, Hydrazono, Thiocarbamylhydrazono, Carboxymethoxyimino, Methoxycarbonylhydrazono, Äthoxycarbonylhydrazono oder Carbamylhydrazono bedeutet und

der Rest

$R_2 - \left(\begin{array}{c} Z \\ || \\ C \end{array} \right) -$ sich in Stellung 5 oder 6 befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R₂ oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Sulfonylchlorid der Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu Verbindungen der Formel (I), worin Z Sauerstoff bedeutet, umsetzt und die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen dann mit Hydroxylamin, Hydrazin, Thiosemicarbazid, Carboxymethoxyamin, Methoxycarbonylhydrazin, Ethoxycarbonylhydrazin oder Semicarbazid umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminobenzyl)-benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-benzoylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Isopropylsulfonylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung dann mit Hydroxylaminhydrochlorid zur Reaktion bringt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminobenzyl)-benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-benzoylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Dimethylsulfonylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung schliesslich mit Hydroxylaminhydrochlorid zur Reaktion bringt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-thiocarbamylhydrazono-methylenbenzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-formylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Dimethylsulfonylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung dann mit Thiosemicarbazid zur Reaktion bringt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyimino-p-chlorbenzyl)-benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-5(6)-p-chlorbenzoylbenzimidazol mit Natriumhydrid und Dimethylsulfonylchlorid umsetzt und die dabei erhaltene Verbindung anschliessend mit Hydroxylaminhydrochlorid zur Reaktion bringt.

15

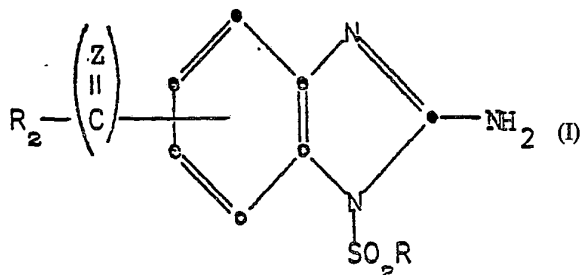
Der obere Atmungstrakt wird äusserst häufig von Viren befallen. Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika kommt es entsprechenden Schätzungen zufolge jährlich zu nahezu einer Billion derartiger Erkrankungen. Entsprechende Studien in England [Tyrell, Lancet und Bynoe, 16 (1966)] haben gezeigt, dass 74 Prozent von Personen mit Erkältungen durch Rhinoviren infiziert sind. Es wurden bereits über 80 Stämme von Rhinoviren identifiziert, und die Entwicklung eines einfachen Vaccins gegen Rhinoviren ist daher nicht möglich. Günstiger scheinen die Aussichten zur Bekämpfung solcher Erkrankungen daher mit Chemotherapeutika zu sein.

Die Fähigkeit chemischer Verbindungen zur Unterdrückung des Wachstums von Viren in vitro wurde bereits unter Einsatz eines Virus-Plättchensuppressionstests gezeigt, der dem in Applied Microbiology 9(1), 66 (1961) beschriebenen Test ähnlich ist.

Bestimmte antifungal wirksame 1-Dimethylaminosulfonyl-2-aminobenzimidazole sind aus US-PS 3 853 908 bekannt.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung neuer Benzimidazole, die das Wachstum von Viren, insbesondere von Rhinoviren, Polioviren, Coxsackieviren, Echoviren und Mengoviren hemmen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Sulfonylbenzimidazole der Formel



worin

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

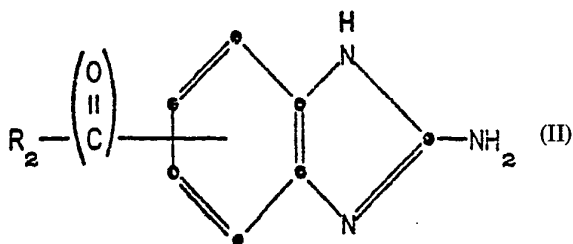
R₂ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogenphenyl ist,

Z Hydroxyimino, Hydrazono, Thiocarbamylhydrazono, Carboxymethoxyimino, Methoxycarbonylhydrazono, Äthoxycarbonylhydrazono oder Carbamylhydrazono bedeutet und

der Rest

$R_2 - \left(\begin{array}{c} Z \\ || \\ C \end{array} \right) -$ sich in Stellung 5 oder 6 befindet.

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



worin R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Sulfonylchlorid der Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu Verbindungen der Formel (I), worin Z Sauerstoff bedeutet, umsetzt, und die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen dann mit Hydroxylamin, Hydrazin, Thiosemicarbazid, Semicarbazid, Carboxymethoxyamin, Methoxycarbonylhydrazin oder Ethoxycarbonyl umsetzt.

Die Angabe «tautomerer 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) bezieht. 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 Angabe Halogenphenyl bezieht sich vorzugsweise auf Chlorphenyl oder Bromphenyl, das an irgendeiner Stelle des Phenylrings monosubstituiert ist.

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 ver-

wendeten Lösungsmittelsystems durchgeführt. Vorzugsweise wird bei Rückflusstemperatur gearbeitet, und bei dieser Temperatur ist die Reaktion praktisch innerhalb von 1 bis 48 Stunden 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.

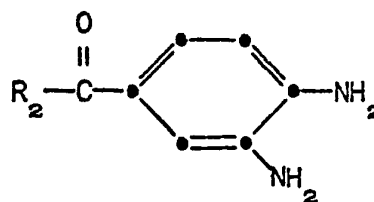
Die Umsetzung des tautomeren Benzimidazols mit dem Sulfonylchlorid führt im allgemeinen zu einem 1 : 1 Gemisch aus den 5- und 6-substituierten Sulfonylbenzimidazol-Isomeren. Diese Isomeren lassen sich durch fraktionierte Kristallisation oder Säulenchromatographie voneinander trennen. Normalerweise kristallisiert das 6-Isomer zuerst aus einer Lösung des Gemisches aus.

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

Die 5(6)-Hydroxymethylsulfonylbenzimidazole sind im allgemeinen als Zwischenprodukte wichtig, die sich in die entsprechenden 5(6)-Formyl-Ausgangsprodukte überführen lassen. Die Oxydation der Hydroxymethylcarbonylfunktion führt in der Regel zu einem Carboxaldehyd mit virushemmenden Eigenschaften, was sicher nicht erwartet werden konnte. Die Umwandlung der in einer solchen Verbindung vorhandenen Carboxaldehydfunktion in eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung erhöht diese antivirale Aktivität ganz beachtlich.

Die Sulfonylbenzimidazolaldehyde ($R_2 = \text{H}$) werden erfindungsgemäss in ihre 5(6)-Hydrazonomethylen-, 5(6)-Carbamylhydrazonomethylen-, 5(6)-Thiocarbamylhydrazonomethylen-, 5(6)-Hydroxyiminomethylen-, 5(6)-Methoxycarbonylhydrazonomethylen-, 5(6)-Ethoxycarbonylhydrazonomethylen- oder 5(6)-Carboxymethoxyiminomethylen-Derivate überführt, indem man sie z.B. in an sich bekannter Weise mit Hydrazin, Semicarbazid, Thiosemicarbazid, Hydroxylamin, Methoxycarbonylhydrazin, Ethoxycarbonylhydrazin oder Carboxymethoxyamin umsetzt, da die Aldehydfunktion ziemlich reaktionsfähig ist.

5(6)-Ketosulfonylbenzimidazole, 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 in der Benzimidazolchemie bekannter Weise aus dem entsprechenden Keto-o-phenylendiamin hergestellt werden. In der belgischen NL-OS 93 791 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 vorzugsweise 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 nachfolgende 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 -Alkan-carbonsäure hergestellt werden. Durch anschließende Nitrierung des dabei erhaltenen 4-Ketoacetanilids kann man ein 2-Nitro-4-ketoacetanilid erhalten. Die nachfolgende Hydrolyse dieses Acetanilids führt gewöhnlich 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. Im folgenden wird die Herstellung eines 5(6)-Ketosulfonylbenzimidazols im Prinzip erläutert: 4-Propionylacetanilid wird zuerst bei einer Temperatur von 0°C zu 2-Nitro-4-propionylacetanilid nitriert. Durch anschließende Hydrolyse und katalytische Hydrierung dieses Acetanilids erhält man 4-Propionyl-o-phenylendiamin. Man setzt dann Phenylendiamin mit Cyanogenbromid um, wodurch man 2-Amino-5(6)-propionylbenzimidazol erhält. Durch Umsetzen des so hergestellten Propionylbenzimidazols mit Dimethylsulfonylchlorid gelangt man zu 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazol. Wie die Sulfonylbenzimidazolcarboxaldehyde, so lassen sich auch die 5(6)-Ketosulfonylbenzimidazole mit Hydrazin, Semicarbazid, Thiosemicarbazid, oder Hydroxylamin umsetzen, wodurch man die entsprechenden Hydrazone, Semicarbazone, Thiosemicarbazone, oder Oxime oder Derivate hiervon erhält. Die Ketocarboxylfunktion ist jedoch weniger reaktionsfähig als die Aldehydfunktion. Die Ketofunktion kann durch Protonieren des Sulfonylbenzimidazols unter sauren Bedingungen aktiviert werden, und im Anschluss daran bildet sich leicht eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung.

Die Nitrofunktionen werden nach dem jeweiligen Carboxyl-Reagens bezeichnet, von dem sie sich ableiten, und einige Beispiele hierfür sind folgende:

Carboxyl-Reagens	N-Funktion (Name)
Hydroxylamin	Hydroximino
Hydrazin	Hydrazono
Semicarbazid	Carbamylhydrazono
Thiosemicarbazid	Thiocarbamylhydrazono
Carboxymethoxyamin	Carboxymethoxyimino
Methoxycarbonylhydrazin	Carbonylhydrazono

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 entspre-

chenden o-Phenylendiamine mit Cyanogenbromid cyclisiert, wie dies beispielsweise in *Bio. Chem. J.* 32, 1101 (1938) und GB-PS 551 524 beschrieben wird.

Von den als Ausgangsmaterialien benötigten Sulfonylchloriden sind Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid), Isopropylsulfonylchlorid oder Dimethylsulfonylchlorid im Handel erhältlich. Andere C_1 - C_4 -Alkylsulfonylchloride lassen sich herstellen, indem man das jeweilige Alkylthiol chloriert oder indem man Sulfonylchlorid mit Natriumalkylsulfonaten umsetzt, die sich von den entsprechenden Carbinolen und Schwefelsäure ableiten. Die N,N -Dialkylsulfonylchloride können beispielsweise nach *J. Am. Chem. Soc.* 61, 3250 (1939) hergestellt werden, indem man ein sekundäres Aminsalz mit Sulfonylchlorid umsetzt. Wahlweise können diese Verbindungen auch hergestellt werden, indem man ein Chloramin der Formel



bei einer Temperatur von -5°C bis 30°C mit einem Schwefeldioxid umgesetzt. Die Herstellung der Chloraminverbindungen erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden sekundären Amine mit Antimonpentachlorid, Natriumhypochlorit oder Sulfonylchlorid.

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 Sulfonylchloride 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 Diisopropylsulfonylchlorid.

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

Bevorzugte Sulfonylbenzimidazole aus der Formel (I) sind diejenigen, bei denen R für Isopropyl oder Dimethylamino steht, R_1 Wasserstoff bedeutet, R_2 Phenyl, Wasserstoff, Propyl oder p-Chlorphenyl darstellt und Z Hydroxyimino, C_1 - C_3 -Alkylimino oder Thiocarbamylhydrazono ist. Beispiele solcher bevorzugter Verbindungen sind folgende: 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyimino-4-chlorbenzyl)-benzimidazol, 1-Dimethylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-thiocarbamylhydrazonbenzyl)-benzimidazol.

Beispiele für 5(6)-Formyllderivate sind: 1-Isopropansulfonyl-2-amino-5(6)-(hydroxyiminomethyl)-benzimidazol, 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(hydrazonomethyl)-benzimidazol, 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(thiocarbamylhydrazonomethyl)-benzimidazol.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert. Die in diesen Beispielen zur Charakterisierung der Produkte verwendete 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

268 mg (1 mMol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol, 101 mg (1 mMol) Triäthylamin, 69 mg (1 mMol) Hydroxylaminohydrochlorid und 5 Trop-

fen Wasser werden etwa 20 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches und anschliessendem Filtrieren erhält man 140 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(hydroxyiminomethyl)-benzimidazol. Das Filtrat wird in 30 ml Wasser gegossen. Das wässrige Gemisch extrahiert man mit Äthylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Durch Verdampfen des Äthylacetats unter Vakuum erhält man weitere 87 mg Oxim.

Analyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$; MG 263;

berechnet: C 42,55 H 4,28 N 24,81

gefunden: C 42,03 H 4,31 N 23,91

NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): 2,83 ppm (Singulett, 6H; $-\text{N}[\text{CH}_3]_2$)
 ~7,0-7,8 (aromatische H, 3)
 8,15 (Singulett, 1H; H-C-)

||
N

Massenspektrum: m/e 283 (M^+)
 267 (M-16)
 265 (M-18)
 175 (M-708 = $\text{M}-\text{SO}_2\text{N}[\text{CH}_3]_2$)

Beispiel 2

268 mg (1 mMol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol, 20 ml Methanol und 32 mg Hydrazin werden etwa 16 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf etwa 1/4 seines ursprünglichen Volumens eingengt. Das Gemisch wird dann in 30 ml Wasser gegossen. Durch Sammeln des dabei ausgefallenen Produkts erhält man 80 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(hydrazonomethyl)-benzimidazol. Das wässrige Filtrat dampft man unter Vakuum zur Trockne ein, wodurch weitere 75 mg Hydrazon anfallen. m/e = 282.

Beispiel 3

250 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol, 15 ml Methanol und 70 mg Thiosemicarbazid werden etwa 3 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Beim Abkühlen fällt das gewünschte Thiosemicarbazon aus, und durch Filtrieren erhält man 170 mg Feststoff. Das Thiosemicarbazon wird aus einem Gemisch aus Methanol (6 ml) und Chloroform (2 ml) umkristallisiert, wodurch man zu 100 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-thiocarbamyldiazonomethylenbenzimidazol gelangt.

Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$; MG 341;

berechnet: C 38,70 H 4,43 N 28,72

gefunden: C 38,87 H 4,64 N 28,57

Beispiel 4

536 mg (2 mMol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol, 4 ml Methanol, 222 mg Semicarbazid und 0,5 ml Wasser werden etwa 2 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit 2 ml Methanol versetzt, worauf man den entstandenen Niederschlag sammelt. Durch anschliessendes Waschen des Produkts mit kaltem Methanol erhält man 226 mg Semicarbazon. Die vereinigten Filtrate werden unter Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Den dabei erhaltenen Rückstand behandelt man mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Die wässrige Lösung wird mit Methylchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschliessend getrocknet. Durch Eindampfen des Methylchlorids unter Vakuum zur Trockne erhält man als zweite Ernte 160 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-carbamyldiazonomethylenbenzimidazol. m/e = 325.

Beispiel 5

Eine Lösung von 423 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazol und 300 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 60 ml Methanol wird 17 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird anschliessend auf einem Dampfbad auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingengt. Hierauf versetzt man die Lösung mit 30 ml Pufferlösung (pH = 7,00). Durch Abfiltrieren und Trocknen des dabei erhaltenen Rückstands gelangt man zu 318 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminoäthyl)-benzimidazol, das bei 222 bis 225°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$; MG 297;

berechnet: C 44,43 H 5,09 N 23,55

gefunden: C 44,64 H 4,96 N 23,21

Beispiel 6

423 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-acetylbenzimidazol, 300 mg Thiosemicarbazid und 1,5 ml 1 normaler Chlorwasserstoffsäure in 60 ml Methanol werden 16,5 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird dann auf einem Dampfbad eingengt und mit 30 ml einer Pufferlösung (pH = 7,00) versetzt. Das hierbei ausfallende Produkt wird abfiltriert und getrocknet, wodurch man 360 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-thiocarbamyldiazonoäthyl)-benzimidazol erhält, das bei 230 bis 235°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$; MG 355;

berechnet: C 40,55 H 4,82 N 27,59

gefunden: C 40,22 H 4,50 N 27,27

Beispiel 7

140 mg (0,5 mMol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-propionylbenzimidazol, 100 mg (1 mMol) Thiosemicarbazid, 20 ml Methanol und 0,5 ml 1 normale Chlorwasserstoffsäure werden unter Rühren 17,5 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird dann auf einem Dampfbad auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens konzentriert und mit einem gleichen Volumen Wasser versetzt, worauf man sie abkühlen lässt. Beim Stehen fällt das gewünschte Produkt aus, wodurch man 53 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-thiocarbamyldiazonopropyl)-benzimidazol, m/e = 369, erhält.

Beispiel 8

172 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 20 ml Methanol werden 16 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Durch Erwärmen auf einem Dampfbad konzentriert man das Reaktionsgemisch anschliessend auf die Hälfte seines ursprünglichen Volumens. Sodann versetzt man das Gemisch mit 10 ml eines Puffers (pH = 7,0). Das dabei ausfallende Produkt wird abfiltriert, wodurch man 116 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminobenzyl)-benzimidazol erhält, das bei 180 bis 183°C schmilzt.

Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$; MG 359;

berechnet: C 53,47 H 4,77 N 19,49

gefunden: C 52,38 H 5,13 N 18,58

Beispiel 9

Ein Gemisch aus 1,7 g (0,005 Mol) 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 1 g Hydroxylaminhydrochlorid und 200 ml Methanol wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Durch nachfolgendes Erhitzen auf dem Dampfbad konzentriert man das Reaktionsgemisch auf die Hälfte seines ursprünglichen Volumens. Sodann gibt man 100 ml eines Puffers (pH = 7,0) zu und lässt das Gemisch

abkühlen. Das dabei ausgefallene Produkt wird abfiltriert, wodurch man 1,2 g 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminobenzyl)-benzimidazol, $m/e = 358$, erhält.

Analyse für $C_{17}H_{18}N_4O_3S$; MG 358;

berechnet: C 56,97 H 5,06 N 15,63

gefunden: C 56,67 H 5,34 N 15,25

NMR (DMSO): CH_3 , 1,38 δ , zwei nahe beieinanderliegende Dublette

CH , 3,9 δ , Heptett
aromatische H, 6,9-7,8 δ ,
Multiplett

$M + e$ 358

Beispiel 10

Das in Beispiel 8 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 1,1 g (3 mMol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-p-chlorbenzoylbenzimidazol, 600 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 120 ml Methanol wiederholt, und auf diese Weise gelangt man zu 1,5 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyimino-p-chlorbenzyl)-benzimidazol, $m/e = 376$.

Beispiel 11

172 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 100 mg Thiosemicarbazid und 0,5 ml 1 normaler Chlorwasserstoffsäure in 20 ml Methanol werden 16 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das nach Abkühlen als Produkt ausfallende Thiosemicarbazon wird gesammelt, und auf diese Weise gelangt man zu 94 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-thiocarbamylhydrazonobenzylimidazol, $m/e = 417$.

Beispiel 12

300 ml siedendes Äthanol werden mit 3,2 g (0,0093 Mol) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol und 1 g (0,0096 Mol) Äthoxycarbonylhydrazin versetzt. Das Gemisch wird dann 4 Stunden auf einem Dampfbad erhitzt. Hierauf gibt man 1 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zu und erhitzt das Gemisch 10 Stunden. Im Anschluss daran entfernt man das Lösungsmittel unter Vakuum und versetzt das dabei erhaltene Material mit 300 ml Wasser. Man lässt die Lösung 19 Stunden stehen, worauf man sie mit Äthylacetat extrahiert, trocknet und unter Vakuum eindampft, wodurch man 1,7 g 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-äthoxycarbonylhydrazonobenzyl)-benzimidazol in Form eines Schaums erhält.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_6O_4S$; MG 430;

berechnet: C 53,01 H 5,15 N 19,52

gefunden: C 52,82 H 5,51 N 18,44

Beispiel 13

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 3 g (0,00875 Mol) 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 300 ml absolutem Äthanol, 1 g (0,0096 Mol) Äthoxycarbonylhydrazin und 1 ml (0,01 Mol) konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wiederholt, wodurch man zu 2,4 g 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-äthoxycarbonylhydrazonobenzyl)-benzimidazol, $m/e = 429, 357, 343$, gelangt.

Analyse für $C_{20}H_{23}N_6O_4S$; MG 429;

berechnet: C 55,93 H 5,40 N 16,31

gefunden: C 55,96 H 5,10 N 16,57

Beispiel 14

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 1,7 g (0,005 Mol) 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, 200 ml Methanol, 1,1 g

Carboxymethoxyaminhemihydrochlorid und 0,3 ml (0,003 Mol) konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wiederholt, wodurch man 2 g 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-carboxymethoxyiminobenzyl)-benzimidazol erhält. $pK_a = 6,91$ in 66% Dimethylformamid/Wasser.

Beispiel 15

Man arbeitete nach dem Verfahren von Beispiel 8 und verwendete 6 g (0,02 Mol) 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-cyclopropylcarbonylbenzimidazol, 4 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 200 ml Methanol. Es wurde 18 Stunden lang am Rückfluss gekocht und man erhielt 1-Isopropylsulfonyl-2-amino-5(6)-(alpha-hydroxyiminocyclopropylmethyl)-benzimidazol mit einem Schmelzpunkt von 95-100°C (Zersetzung), m/e 322, 307, 215, 199.

Analyse für $C_{14}H_{18}N_4O_3S$; MG 322;

berechnet: C 52,16 H 5,63 N 17,38

gefunden: C 51,47 H 5,94 N 19,39

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), Poliovirus (Typen I, II, III) oder Rhinovirus (25 Stämme), sondern inhibieren auch verschiedene Arten von Influenzaviren, wie Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong 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 pro ml) und Streptomycin (150 mcg/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, Coxsackievirus, Poliovirus oder Rhinovirus). Nach 1 Stunde langer Absorption bei Raumtemperatur überdeckt man die mit den Viren infizierte Zellschicht mit einem Medium aus einem Teil 1prozentigem 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 Microgramm pro Milliliter (mcg/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 10^4 mcg/ml. Die Kolben werden 72 Stunden bei einer Temperatur von 37°C mit Poliovirus, Coxsackievirus, Echovirus und Mengovirus inkubiert und 120 Stunden 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 10prozentigem 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 50prozentige 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 Coxsackievirus (A9, A21, B5), Echovirus (Stämme 1-4), Mengovirus, Rhinovirus (25 Stämme) und Poliovirus (Typ I, II, III). Die für verschiedene Thiazolinybenzimidazole 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 Mikrogramm pro Milliliter (mcg/ml) hervor.

TABELLE I

Polio I Blättchenreduktion durch 1-Substituierte-sulfonyl-2-amino-5(6)-substituierte-benzimidazole

Beispiel Nr.	Isomer	Wirkstoffkonzentration (mcg./ml.) *							
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
1	5(6)	100	100	100	100	100	100	81	15
2	5(6)	toxisch	97	87	59	37	24	0	0
3	5(6)	100	100	100	100	99	83	47	25
5	6	100	100	100	100	100	100	64	24
6	6	100	100	100	95	86	51	17	6
7	5(6)	100	100	33	0	0	0	0	0
4	5(6)	100	100	94	66	30	16	0	0
8	5	toxisch	toxisch	toxisch	100	100	100	100	100
8	6	leicht toxisch	100	100	100	100	100	100	100
9	5(6)	toxisch	toxisch	leicht toxisch	100	100	100	100	100
11	5(6)	100	100	100	100	100	100	97	51
12	5(6)	toxisch	mittel toxisch	leicht toxisch	100	95	66	29	19
10	5(6)	toxisch	leicht toxisch	100	100	100	100	76	35
13	6	100	100	93	67	18	0	0	0
14	5(6)	100	100	91	72	53	34	35	22
15	5(6)	mittel toxisch	100	100	100	100	100	87	37

Prozentuale Blättchenreduktion

* Wirkstoffkonzentration in Mikrogramm pro Milliliter

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 Influenza-

viren vorhanden sind, wie beispielsweise Krankenhausgläsern, Krankenhausarbeitsflächen und Flächen, wie sie zur Herstellung von Nahrungsmitteln verwendet werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen lassen sich ferner auch oral Menschen und warmblütigen Tieren in Dosen von 1 bis 300 mg pro kg Körpergewicht verabreichen. Die Verabfolgung kann bedarfsweise periodisch wiederholt werden. Im allgemeinen wird die antivirale Verbindung alle 4 bis 6 Stunden 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 Ver-

bindungen daher mit pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern modifizieren, wie Lactose, Saccharose, Stärkepolver, Cellulose, Talkum, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Calciumsulfat, Akazienpulver, Gelatine, Natriumalginate, Natriumbenzoat oder Stearinsäure. Zubereitungen dieser Art lassen sich für entsprechende Verabreichungszwecke als Tabletten oder in Kapseln eingeschlossen formulieren. Darüber hinaus können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen auch parenteral verabfolgt werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe lassen sich ferner auch mit Flüssigkeiten vermischen und dann als Nasentropfen oder Intranasalspray verwenden.