



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

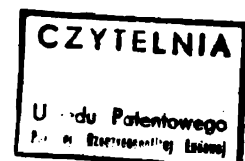
Zgłoszono: 26.08.76 (P. 209629)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 12.04.77

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Int. Cl.² C07D 235/30



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym: R oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę o wzorze $-NR_3R_4$, w którym R_3 i R_4 oznaczają niezależnie grupy alkilowe zawierające 1—3 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę fenyłową, Z oznacza grupę alkoksyliminową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomy węgla lub grupę benzyloksyliminową, podstawnik o wzorze 3 znajduje się w pozycji 5 lub 6, a n oznacza liczbę 1. Związki te hamują rozwój wirusów, zwłaszcza rhinowirusów, wirusów poliomielitis oraz wirusów Coxsackie, ECHO i Mengo, przy czym posiadają one korzystniejsze właściwości niż znane związki o działaniu przeciwwirusowym.

Zakres występowania schorzeń górnych dróg oddechowych powodowanych przez wirusy jest ogromny. Stwierdzono, że w samych Stanach Zjednoczonych występuje miliard przypadków zachorowań rocznie. Badania przeprowadzone w Anglii (Tyrell i Bynoe, Lancet 76 (1966)) wykazały, że 74% osób chorujących na gripę zostało zakażonych rhinowirusami.

Jak dotychczas stwierdzono, wirus ten ma co najmniej 80 odmian, co powoduje, że opracowanie skutecznej szczepionki nie jest możliwe i dlatego zastosowanie chemoterapii może odnieść pożądany skutek.

Przydatność związków chemicznych do hamowania rozwoju wirusów „in vitro” można łatwo stwierdzić w teście tłumienia wzrostu lysinek wirusowych, podobnie

2

jak to opisał Siminoff (Applied Microbiology, 9(1), 66 1961).

Niektóre 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-benzimidazole o właściwościach przeciwrzybowych opisano w opisie Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 853 908,

Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych sulfonylobenzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorkiem sulfonylu o wzorze RSO_2Cl , w którym R ma wyżej podane znaczenie, z wytworzeniem pośredniego związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, Z oznacza atom tlenu, a n, R i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Otrzymany związek poddaje się następnie reakcji z hydroksylaminą, alkoksylaminą o 1—4 atomach węgla lub benzyloksylaminą, otrzymując związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę alkoksyliminową o 1—4 atomach węgla lub benzyloksyliminową albo przejściowy związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę hydroksyliminową, który alkiluje się otrzymując związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę alkoksyliminową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzyloksyliminową.

Termin „tautomeryczny benzimidazol” oznacza benzimidazol, który może zawierać atom wodoru przy którymkolwiek atomie azotu. Benzimidazol nie podstawiony przy azocie i zawierający podstawnik w pozycji 5 części benzenowej ma odmianę tautomeryczną, w której podstawnik znajduje się w pozycji 6. Mieszanie izomeryczną można oznaczać poprzez podanie alternatywnych pozycji, w tym

przypadku 5(6). W konsekwencji tej tautomerii, w wyniku reakcji benzimidazolu podstawionego w pozycji 5(6) z chlorkiem sulfonylu o wzorze RSO_2Cl , otrzymuje się mieszaninę izomeryczną sulfonylobenzimidazoli podstawionych w pozycji 5(6).

W opisie zastosowano następujące terminy i określenia.

Określenie „grupa alkilowa zawierająca 1—4 atomy węgla” oznacza rodniki węglowodorów alifatycznych o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych takie jak grupa metylowa, etylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylova, II-rz.-butylowa i III-rz.-butylowa. Określenie to obejmuje również termin” grupy alkilowe zawierające 1—3 atomów węgla”

Określenie „grupa alkoksylowa zawierająca 1—4 atomy węgla” odnosi się do rodników alifatycznych eterów o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych zawierających 1—4 atomy węgla takich, jak grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa, izobutoksylowa i II-rz.-butoksylowa.

Określenie „grupa alkiloaminowa zawierająca 1—4 atomy węgla” oznacza rodniki amin alifatycznych o 1—4 atomach węgla pochodzące od metyloaminy, etyloaminy, propyloaminy, izopropyloaminy, butyloaminy i II-rz.-butyloaminy.

Określenie „grupa alkoksyaminowa zawierająca 1—4 atomy węgla” oznacza rodnik 0-alifatycznej hydroksyloaminy o 1—4 atomach węgla, pochodzący od hydroksyloaminy. Chlorkowoderek metoksyamin jest dostępny w handlu.

Inne pochodne hydroksylaminy można otrzymać przez: (A) alkilowanie oksymu acetonu chlorkami alkilowymi zawierającymi 1-4 atomów i kwaśną hydrolizę, (B) alkilowanie N-hydroksyftalimidu i następnie hydrazynolizę lub (C) alkilowanie kwasu benzohydroksamowego i kwaśną hydrolizę.

Korzystnymi substratami są pochodne benzimidazolu zawierające podstawniki w pozycji 5(6), które w warunkach reakcji nie reagują z chlorkiem sulfonylu. Reagenty te są stosowane w ilościach w przybliżeniu równomolowych, jakkolwiek w razie potrzeby można zastosować nadmiar jednego z nich. Reakcję prowadzi się w dowolnym obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku takim jak aceton, czterowodorofuran (THF), trzeciorzędowe amidy jak na przykład N,N-dwumetyloformamid (DMF) oraz chlorowane węglowodory jak na przykład dwuchlorometan, dwuchloroetan i chloroform.

Mieszanina reakcyjna może także zawierać zasadę, która służy do wiązania kwasu powstającego w czasie reakcji. Odpowiednimi do tego celu zasadami są: pirydyna, trójetylamina, N-metylomorfolina, kwaśny węglan sodowy oraz wodorek sodowy. Reakcja zachodzi korzystnie w środowisku acetonu i trójetylaminy lub w mieszaninie czterowodorofuranu i N,N-dwumetyloformamidu z dodatkiem wodoru jako zasady.

Reakcja przebiega najkorzystniej w zakresie temperatury od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia stosowanego układu rozpuszczalników. Korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia, w której reakcja zachodzi całkowicie w ciągu 1—48 godzin.

Produktem reakcji jest 1-sulfonylobenzimidazol nazywany dalej sulfonylobenzimidazolem. Można go wydzielić z mieszaniny reakcyjnej poprzez sączenie i zatężenie przesącza do stężenia, w którym krystalizuje produkt. Postępując inaczej, mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostałość zadaje acetonem lub metanolem

w celu oddzielenia i usunięcia substancji nierozpuszczalnych. Roztwór zawierający sulfonylobenzimidazol zatęża się w celu wykrystalizowania produktu lub odparowuje, otrzymując drugą pozostałość, którą rozpuszcza się na przykład w metanolu, skąd wydziela się sulfonylobenzimidazol na drodze krystalizacji.

W wyniku reakcji tautomerycznego benzimidazolu chlorku sulfonylu otrzymuje się z reguły mieszaninę izomerów sulfonylobenzimidazolu podstawionego w pozycjach 5 lub 6 w stosunku 1:1. Izomery rozdziela się metodą chromatografii kolumnowej, bądź na drodze krystalizacji frakcjonowanej. Zwykle z roztworu zawierającego mieszaninę izomerów pierwszy krystalizuje izomer z podstawnikiem w pozycji 6.

Izomery można identyfikować porównując widma magnetyczne rezonansu jądrowego protonów fenylowych w zakresie od 7,0 do 8,3 ppm.

W przypadku gdy reakcji poddaje się izomeryczną mieszaninę sulfonylobenzimidazoli, to otrzymane izomery można rozdzielić na drodze krystalizacji frakcjonowanej lub metodą chromatograficzną. Pośredni sulfonylobenzimidazol, poddaje się dalszej reakcji w celu uzyskania produktu końcowego. Odpowiednie są benzimidazole zawierające takie grupy, które można przekształcić w żądane podstawniki w pozycjach 5(6) po reakcji z odpowiednim chlorkiem sulfonylu.

Estry etylowe kwasu benzimidazolokarboksylowego-5(6) podstawione w pozycji 2 są szczególnie odpowiednimi substratami, ponieważ funkcja estrowa łatwo reaguje tworząc inne produkty pośrednie, które można przekształcić w produkty końcowe.

Przykładem pośredniego związku o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu jest pochodna 5(6)-formylowa posiadająca aktywność hamowania rozwoju wirusów. Dalsze przekształcenie grupy aldehydowej w grupę zawierającą podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla i azotu zwiększa w znacznej mierze aktywność przeciwwirusową takiego związku.

Formylową pochodną sulfonylobenzimidazolu można przekształcić w pochodną 5(6)-benzyloksyiminometylenową w pochodną 5(6)-alkoksyliminometylenową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomy węgla albo w pośrednią pochodną hydroksyliminometylenową na drodze reakcji z benzyloksyaminą, z alkoksyaminami o 1—4 atomach węgla w grupie alkoksylowej lub hydroksyaminą. Reakcje przeprowadzano w zwykły sposób dzięki dużej reaktywności grupy aldehydowej. Omówione reakcje grupy karbonylowej przedstawiono na załączonym schemacie, przy czym we wzorach występujących na schemacie R^5 oznacza grupę OH, grupę o wzorze 0-alkil o 1—4 atomach węgla lub o wzorze $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Pośrednie sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazole, w których Z oznacza atom tlenu otrzymuje się w reakcji odpowiednich 5(6)-ketobenzimidazoli z chlorkiem sulfonylu o wzorze RSO_2Cl . Wyjściowy ketobenzimidazol można otrzymać znanymi metodami stosowanymi w syntezie benzimidazoli z odpowiedniej keto-o-fenylendwuaminy.

W opublikowanym opisie belgijskiego zgłoszenia patentowego nr 93 791 opisano sposób otrzymywania keto-o-fenylendwuamin o wzorze 4, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową, cykloalkilową lub grupę fenylową ewentualnie podstawioną chlorowcem, niższą grupę alkilową lub niższą grupą alkoksylową. W procesie tym stosuje się amonolizę i redukcję 4-chloro-3-nitrofenyloketonu, który

uzyskuje się w reakcji Friedel-Crafts'a jednym z dwóch sposobów:

1) przez reakcję chlorku 4-chlorowco-3-nitrobenzoilu z odpowiednim węglowodorem, lub 2) przez reakcję chlorowcobenzenu z odpowiednim chlorkiem kwasowym i następnie nitrowanie pierścienia aromatycznego. Ewentualnie ketobenzimidazole wytwarza się z acetanilidu przez acylowanie metodą Friedel-Crafts'a za pomocą pochodnej kwasu alkanokarboksylowego o 2—8 atomach węgla. Otrzymany 4-ketoacetanilid poddaje się nitrowaniu uzyskując 2-nitro-4-ketoacetanilid. Następnie w wyniku hydroлізу otrzymuje się 2-nitro-4-ketoanilinę, którą po katalitycznym uwodornieniu przekształca się w 4-keto-o-fenylenodwuaminę. Ten ostatni związek w wyniku cyklizacji przekształca się w odpowiedni 5(6)-ketobenzimidazol podstawiony w pozycji 2.

Następujący przykład ilustruje sposób wytwarzania pośredniego sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazolu.

4-propionyloacetanilid nitruje się w temperaturze 0°C, otrzymując 2-nitro-4-propionyloacetanilid. Acetanilid hydroлізуje się i uwodornia katalitycznie do 4-propionylo-o-fenylenodwuaminy. Fenylenodwuaminę poddaje się reakcji z bromkiem cyjanu, otrzymując 2-amino-5(6)-propionylobenzimidazol. Propionylobenzimidazol poddaje się reakcji z chlorkiem dwumetylosulfamylu i wytwarza się 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-propionylobenzimidazol.

Podobnie jak w przypadku formylowej pochodnej sulfonylobenzimidazolu pochodne sulfonylo-5(6)-ketobenzimidazolu można poddawać reakcji z hydroksyaminą alkoksyaminami zawierającymi 1—4 atomy węgla otrzymując pochodne alkoksyminy zawierającej 1—4 atomów węgla lub inne pochodne. Jednakże karbonylowa grupa ketonowa jest mniej reaktywna niż grupa aldehydowa. Grupą ketonową można uaktywnić przez protonowanie sulfonylobenzimidazolu w środowisku kwaśnym uzyskując w wyniku łatwiejsze powstawanie podwójnego wiązania między atomem węgla i azotu.

Grupy funkcyjne zawierające atom azotu nazwano stosownie do reagenta karbonylowego, z których powstały, jak na przykład:

reagent karbonylowy	nazwa grupy zawierającej atom azotu
metoksyamina	grupa metoksyiminowa
etoksyamina	grupa etoksyiminowa
propoksyamina	grupa propoksyiminowa
butoksyamina	grupa butoksyiminowa
benzyloksyamina	grupa benzyloksyiminowa

Benzimidazole stosowane jako substraty w powyższym procesie można otrzymać różnymi znanymi sposobami. Sposoby otrzymywania różnych benzimidazoli są przedstawione w „The Chemistry of Heterocyclic Compounds”. (A. Weissberger Ed.), część 1 — „Imidazole and Its Derivatives”, Interscience Publishers Co., N. York, 1953. Wyjściowe 2-aminobenzimidazole można otrzymać na drodze cyklizacji odpowiednich o-fenylenodwuamin z użyciem bromku cyjanu, jak to zostało opisane w Bio.Chem.J., 32, 1101 (1938) przez Buttle i innych oraz w brytyjskim opisie patentowym nr 551 524.

Do chlorków sulfonylu stosowanych jako reagenty, dostępne w handlu należą: chlorek metanosulfonylu (chlorek mesylu), chlorek izopropylsulfonylu i chlorek dwumetylosulfamylu.

Inne chlorki alkilosulfonylu o 1—4 atomach węgla

można otrzymać na drodze chlorowania odpowiednich alkiloliolii albo w reakcji chlorku sulfurylu z alkilowanymi sulfonianami sodowymi otrzymanymi z odpowiednich alkoholi alifatycznych i kwasu siarkowego.

5 Chlorki N,N-dwualkilosulfamylu można otrzymać sposobem opisanym przez Bindelg'a i innych w J. Am. Chem. Soc., 61, 3230 (1939), na drodze reakcji soli amin drugorzędowych z chlorkiem sulfurylu. Można je otrzymać również w reakcji chloraminy o wzorze R_3R_4N-Cl z dwutlenkiem siarki, w temperaturze od $-5^\circ C$ do $30^\circ C$. Chloraminę otrzymuje się w reakcji odpowiednich amin drugorzędowych z pięcioclorkiem antymonu, podchlorynem sodowym lub chlorkiem sulfurylu.

10 Do chlorków sulfonylu, które można stosować w reakcji z benzimidazolami należą także chlorki etylosulfonylu, propylsulfonylu, izopropylsulfonylu, butylsulfonylu, izobutylsulfonylu, II-rz.-butylsulfonylu i III-rz.-butylsulfonylu.

20 Spośród innych stosowanych chlorków sulfamylu należy wymienić następujące chlorki: N,N-dwuetylsulfamylu, N,N-dwupropylsulfamylu, N-metylo-N-etylosulfamylu, N-metylo-N-propylsulfamylu, N-etylo-N-propylsulfamylu, N-metylo-N-izopropylsulfamylu, N-etylo-N-izopropylsulfamylu, N-propylo-N-izopropylsulfamylu i N,N-dwuizopropylsulfamylu.

25 W celu zachowania jednakowego nazewnictwa, sulfonylobenzimidazole będą określane jako pochodne sulfonylowe. Na przykład, produkt reakcji chlorku dwumetylosulfamylu i 2-amino-5-benzoilo-benzimidazolu nazywa się 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol a nie 1-dwumetylosulfamylu-2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol.

30 Spośród związków o wzorze 1 korzystne są takie sulfonylobenzimidazole, w których R oznacza grupę izopropylową lub dwumetyloaminową, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę fenylołą, atom wodoru lub grupę propylową, n równa się 1, a Z oznacza grupę alkoksyiminową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomy węgla.

Przykładami tych związków jest

40 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(a-metyloksyiminobenzyl)benzimidazol.

Przykładem pochodnej 5(6)-formylsulfonylobenzimidazolu o wzorze 1, jest:

45 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(metoksyiminometylo)benzimidazol.

Przykładem pochodnej 5(6)-ketosulfonylobenzimidazolu o wzorze 1, jest:

50 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(1-etoksyiminobutyl)benzimidazol.

55 Związki o wzorze 1, wykazują aktywność przeciwwirusową o szerokim zakresie działania. Ich szczególna efektywność polega nie tylko na hamowaniu rozwoju takich wirusów jak wirusy ECHO, Mengo, Coxsackie (A9, 21, B5), poliomyelitis (typy I, II, III) lub rinowirusów (25 odmian), lecz także na hamowaniu rozwoju różnych typów wirusów grypy, włączając w to takie odmiany jak Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a i Taylor C (typy A i B).

60 Zdolność związków objętych wzorem 1 do hamowania rozwoju wirusów „in vitro” można łatwo stwierdzić przy pomocy próby tłumienia wzrostu lysinek wirusowych, podobnie jak to opisał Siminoff (Applied Microbiology 9(1), 66, 1961). Poniżej opisano szczegółowo właściwe testy. Związki o wzorze 1 badano stosując następujące metody.

Komórki nerkowe koczodana (BSC-1) lub komórki Hela (5—3) hodowano w kolbach Falcona o pojemności 25 ml w temperaturze 37°C w pożywce 199 z dodatkiem 5% zdezaktywowanej płodowej surowicy bydlęcej (PBS), penicyliny w ilości 150 jednostek/1 ml i streptomycyny w ilości 150 mikrogramów/1 ml. Po wytworzeniu się w wyniku połączenia jednorodnej warstwy, ciekłą pożywkę usunięto i do każdej kolby dodano 0,3 ml odpowiednio rozcieńczonego wirusa (typu ECHO, Mengo, Coxsackie, poliomyelitis lub rhinowirusa). Po absorpcji trwającej 1 godzinę i przebiegającej w temperaturze pokojowej, powierzchnię zakażonych wirusem komórek pokryto pożywką składającą się z 1 części 1% Ionagaru Numer 2 i 1 części pożywki 199 o podwójnym stężeniu, zawierającej FBS, penicylinę i streptomycynę. Pożywka zawierała lek w stężeniach: 100, 50, 25, 12, 6, 3 i 0 mikrogramów (mililitr/ μ g/ml).

Kolbę nie zawierającą leku traktowano w badaniach jako próbę porównawczą. Podstawowe roztwory sulfonowych pochodnych benzimidazoli przygotowano, stosując rozcieńczanie dwumetylosulfotlenkiem do stężenia 10⁴ mikrograma/ml. Kolby inkubowano w temperaturze 37°C w ciągu 72 godzin w przypadkach stosowania wirusów typu poliomyelitis, Coxsackie, ECHO i Mengo, oraz w ciągu 120 godzin w temperaturze 32°C w przypadku stosowania rhinowirusów. Łysinki obserwowano na tych ośrodkach, które zostały zarażone wirusem i na których wirus rozmnażał się w komórkach. Do każdej kolby dodano

ślano jako procent zmniejszenia się liczby łysinek, lub procent hamowania. Alternatywnie, jako miarę aktywności przyjmowano stężenie leku określone symbolem I₅₀ oznaczające 50% hamowania tworzenia się łysinek.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do hamowania wzrostu wirusa poliomyelitis typu I, ze względu na to, że wirus ten jest łatwy w hodowli i uzyskuje się zgodne wyniki badań. Jednakże aktywność związków o wzorze 1, określono tak, że w stosunku do innych wirusów takich jak Coxsackie (A9, A21, B5), ECHO (szczepy 1—4), Mengo, rhinowirusy (25 szczepów) i poliomyelitis (typy I, II, III).

Wyniki badań różnych sulfonowych pochodnych benzimidazolu przedstawiono w tablicy I. W kolumnie pierwszej tablicy I podano numer przykładu, w którym wytwarza się badany związek, w kolumnie drugiej podano izomer w położeniu 5(6) odpowiedniego benzimidazolu, zaś w kolumnach od trzeciej do dziesiątej podano procent zmniejszenia liczby łysinek wirusa przy stężeniu leku w zakresie 0,75—100 mikrogramów/mililitr.

Jak wspomniano, związki o wzorze 1 posiadają korzystniejsze właściwości niż związki znane o działaniu przeciwwirusowym. Dla porównania w tablicy II przedstawiono aktywność typowego związku o wzorze 1, takiego jak 1-izopropylsulfonylo-2-amino-5(6) - (α -metoksyimino-benzyl)benzimidazol (związek z przykładu VII) oraz aktywność związków znanych oznaczonych jako związki A, B, C.

Tablica I

Hamowanie wzrostu łysinek wirusa poliomyelitis typ I za pomocą 1-sulfonylo-podstawionych-2-amino 5(6)-podstawionych-benzimidazoli

Numer przy- kładu	Rodzaj izomeru	Stężenie leku w mikrogramach/mililitr								
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75	
IX	6	100	100	100	100	94	46	15	2	Procent zmniejszenia się liczby łysinek wirusa
VIII	5/6	100	100	100	100	99	64	25	0	
X	6	100	100	100	100	100	100	97	81	
XI	5/6	tok- syczny	umiarkowanie toksyczny	nieznacznie toksyczny	nieznacznie toksyczny	100	95	40	0	
XII	6	tok- syczny	toksyczny	umiarkowanie toksyczny	umiarkowanie toksyczny	100	100	100	100	
XIII	6	tok- syczny	nieznacznie toksyczny	100	100	100	88	64	43	
XIV	6	36	17	6	8	10	3	0	0	

10% roztwór formaliny i 2% roztwór octanu sodowego, w celu zdezaktywowania wirusa i przytwierdzenia wyrstwy komórek do powierzchni kolby. Łysinki wirusa, niezależnie od wielkości, liczono po zabarwieniu komórek fioletem krystalicznym. Liczbę łysinek w danej kolbie porównywano z ich liczbą w kolbie porównawczej, odpowiednio dla każdego stężenia leku. Aktywność badanego związku okre-

Związkiem A jest chlorowodorek D-(-)-2-(α -hydroksy-benzyl)benzimidazolu (nazywany także H B B). Związkiem B jest chlorowodorek guanidyny.

Związkiem C jest ester etylowy kwasu 1-dwumetylo-aminosulfonylo-2-amino-5(6)-benzimidazolooctowego, znany z patentu nr 97785.

Tablica II

Dane porównawcze hamowania wzrostu wirusa polimielitis typ I

Badany związek	Rodzaj izomeru	Stężenie leku w mikrogramach/mililitr											Procent zmniejszenia lysinek wirusa
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75	0,35	0,17	0,08	
Związek z przykładu XI	6	toksyczny	umiarkowanie toksyczny	100	100	100	95	40	0	0	0	—	
Związek A	—	100	88	53	20	6	0	0	0	—	—	—	
Związek B	—	100	99	0	0	0	0	0	0	—	—	—	
Związek C	5(6)	100	77	57	44	3	0	0	0	—	—	—	

Z porównania danych przedstawionych w tablicy II widać, że nowe związki posiadają korzystniejsze właściwości niż związki znane.

Sulfonylobenzimidazole badano zarówno w postaci czystych związków jak i w postaci mieszaniny izomerycznej. Obydwa izomery hamują wzrost wirusów, jednakże izomer 6 wykazuje zwykle większą aktywność niż izomer 5.

Związki o wzorze 1 są przydatne do hamowania wzrostu szeregu wirusów po dodaniu do pożywki, w której wirusy wzrastają. Związki o wzorze 1 można stosować w roztworze wodnym, korzystnie z dodatkiem środka powierzchniowoczynnego, w celu odkażenia powierzchni, na których występują wirusy poliomyelitis, Coxsackie, rhinowirusy oraz inne. Do powierzchni takich należą między innymi szklane naczynia szpitalne, powierzchnie robocze szpitali i podobne powierzchnie w pomieszczeniach, w których przygotowuje się pożywienie.

Ludziom zwierzętom ciepłokrwistym omawiane związki można podawać doustnie w dawkach od 1 do 300 mg na 1 kg wagi ciała. W razie potrzeby podawanie można powtarzać okresowo. Zgodnie z przyjętą praktyką związek przeciwwirusowy podaje się co cztery do sześciu godzin.

Związki o wzorze 1 korzystnie stosuje się w połączeniu z jedną lub więcej substancji pomocniczych, zależnie od sposobu podawania. Tak więc w przypadku podawania doustnego związek aktywny miesza się z takimi farmaceutycznymi rozcieńczalnikami i nośnikami jak laktoza, sacharoza, mąka skrobiowa, celuloza, talk, stearynian magnezowy, tlenek magnezowy, siarczan wapniowy, sproszkowana guma akacyjowa, żelatyna, alginian sodowy, benzoesan sodowy i kwas stearynowy. Preparaty takie w celu ułatwienia podawania można formować w postaci tabletek lub zamkniętych kapsulek. Ponadto omawiane związki można podawać pozajelitowo. Związki te można również mieszać z płynami i stosować w postaci kropli do nosa lub w postaci aerozolu do nosa.

Przykłady ilustrują sposób otrzymywania półproduktów oraz związków o wzorze 1. Wyrażenie „m/e” użyte przy charakteryzowaniu produktów, oznacza stosunek masy do ładunku jonów w widmie masowym. Zazwyczaj wartości m/e odpowiadają ciężarom cząsteczkowym głównych pików.

Przykład I. Cztery gramy (15,6 mmola) bromowodoru 2-amino-5(6)-acetylobenzimidazolu, 50 ml acetonu, 5 ml (35,6 mmola) trójetylaminy i 2,3 g (16,0 mmola) chlorku dwumetylosulfamylu utrzymywano w stanie wrzenia przez około 12 godzin. Mieszaninę przesączono i odparowano przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem otrzy-

mując stałą pozostałość, którą rozpuszczono w około 80 ml metanolu. Metanолоwый roztwór zatężono do około 60 ml i ochłodzono. Do krystalizacji otrzymano 800 mg 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-acetylobenzimidazolu, w postaci żółtych kryształów. Temperatura topnienia wynosi 206—210 °C (z rozkładem).

Wyniki analizy dla: $C_{11}H_{14}O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 282

obliczono: C 46,80 H 5,00 N 19,85
znaleziono: C 47,07, H 4,99, N 19,65.

Przykład II. Dwadzieścia milimoli, 4,5 g 2-amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu rozpuszczono w 30 ml acetonu i 4,0 g trójetylaminy. Do mieszaniny dodano kroplami roztwór 2,9 g (20 mmoli) chlorku dwumetylosulfamylu w 10 ml acetonu. Mieszaninę ogrzewano przez noc w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wylano do 400 ml wody. Produkt ekstrahowano chloroformem. Ekstrakt przemyto wodą, osuszono (Na_2SO_4) i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z octanu etylu, otrzymując 1,06 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-6-benzoiłobenzimidazolu o temperaturze topnienia 206—208 °C.

Wyniki analizy dla: $C_{16}H_{16}N_4O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 344

obliczono: C 55,82, H 4,65, N 16,28
znaleziono: C 56,27, H 4,80, N 15,95

Przykład III. Roztwór zawierający 0,423 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-acetylobenzimidazolu i 0,300 g chlorowodoru hydroksylaminy w 60 ml alkoholu metylowego utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Roztwór zatężono do połowy pierwotnej objętości stosując do ogrzewania łaźnię parową. Następnie do pozostałości dodano 30 ml roztworu buforowego (pH=7,00). Wytrącił się osad który odfiltrowano i wysuszono otrzymując 0,318 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(a-hydroksyminoetylo)benzimidazolu o temperaturze topnienia 222-225 °C (z rozkładem).

Wyniki analizy dla: $C_{11}H_{13}N_3O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 297,

obliczono: C 44,43, H 5,09, N 23,55,
znaleziono: C 44,64, H 4,96, N 23,21.

Przykład IV. Sto siedemdziesiąt dwa miligramy 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu, 100 mg chlorowodoru hydroksylaminy i 20 ml metanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. Mieszaninę zatę-

żono do połowy pierwotnej objętości ogrzewając na łaźni parowej i dodano 10 ml buforu (pH 1 7,0). Wytrącony osad odsączono otrzymując 116 mg 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino -5(6) - (α -hydroksyiminobenzyl)benzimidazolu o temperaturze topnienia 180—183°C.

Wyniki analizy dla: $C_{16}H_{17}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 359

obliczono: C 53,47, H 4,77, N 19,49
znaleziono: C 52,38, H 5,13, N 18,58

Przykład V. Roztwór zawierający 0,135 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino -5(6)-formylobenzimidazolu i chlorowoderek metoksyaminy w 20 ml alkoholu metylowego, utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Kolor roztworu zmieniał się od czerwonego do żółtego. Mieszaninę reakcyjną zatężono do połowy początkowej objętości i następnie dodano 9 ml roztworu buforowego (pH=7,00). Mieszaninę zatężoną przez odparowanie, przączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 0,042 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6) -(metoksyiminometylo) benzimidazolu o wartości m/e = 297.

Przykład VI. Roztwór zawierający 0,141 g (0,0005 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6)-acetylobenzimidazolu i 0,120 g (0,00145 mola) chlorowodorku metoksyaminy w 20 ml alkoholu metylowego utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 19 godzin. Roztwór zatężono na łaźni parowej do połowy pierwotnej objętości i następnie do pozostałości dodano równą objętość wody. Otrzymany roztwór zatężono do momentu rozpoczęcia wypadania osadu, a do pozostałości dodano roztwór buforowy (pH = 7,00) w celu intensyfikacji krystalizacji. Następnie roztwór odfiltrowano, osad przemyto dwa razy wodą i wysuszono otrzymując 0,075 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6)-(a-metoksyiminoetylo)benzimidazolu o temperaturze topnienia 183°—185°C.

Wyniki analizy dla: $C_{12}H_{17}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 311,

obliczono: C 46,29, H 5,50, N 22,49
znaleziono: C 46,50, H 5,43, N — 22,22.

Przykład VII. Sposobem podanym w przykładzie VI stosując jako substraty 0,688 g (0,002 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu, 0,500 g chlorowodorku metoksyaminy i 80 ml alkoholu metylowego, otrzymano 0,530 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino -5(6)-(a-metoksyiminobenzyl)-benzimidazolu o temperaturze topnienia 210—213°C.

Wyniki analizy dla: $C_{17}H_{19}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 373

obliczono: C 54,68, H 5,13, N — 18,75,
znaleziono: C 54,66, H 5,06, N 18,92.

Przykład VIII. Sposobem podanym w przykładzie VI, w reakcji 1,7 g 1-izopropylsulfonylo-2- amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu, 1,2 g chlorowodorku metoksyaminy i 200 ml alkoholu metylowego otrzymano olej, który przemyto nasyconym roztworem chlorku sodowego i następnie ekstrahowano octanem etylu i ekstrakt wysuszono. Po kilkakrotnej ekstrakcji benzenem otrzymano 1 g 1-izopropylsulfonylo -2- amino -5(6)- (a-metoksyiminobenzyl)benzimidazolu w postaci stałej pianki (dlatego nie można było oznaczyć temperatury topnienia).

Wyniki analizy dla: $C_{18}H_{20}N_4O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 372,

obliczono: C 58,05, H 5,41, N 15,04,
znaleziono: C 57,98, H 5,72, N 14,99.

Przykład IX. Do 15 ml 95% alkoholu etylowego dodano, mieszając, 0,718 g (0,002 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino -5(6)-(a-hydroksyiminobenzyl)-benzimidazolu. Do tego roztworu dodano kolejno 0,120 g (0,0022 mola) metanolu sodowego i 0,552 g (0,00354 mola) jodku etylu. Roztwór utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny, oziębiono i odparowano do połowy objętości początkowej, następnie wiano do wody i otrzymaną mieszaninę wyekstrahowano dwa razy chloroformem, przemyto dwa razy nasyconym roztworem chlorku sodowego, wysuszono i przączono otrzymując 0,227 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6)-(a-etoksyiminobenzyl) benzimidazolu, który wyodrębniono w postaci spienionej substancji koloru białego, a więc niemożliwe było oznaczenie temperatury topnienia.

Wyniki analizy dla: $C_{18}H_{21}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 387.

obliczono: C 55,80, H 5,46, N 18,08
znaleziono: C 56,03, H 5,33, N 18,27.

Przykład X. Sposobem podanym w przykładzie IX, stosując 0,718 g (0,002 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(a-hydroksyiminobenzyl)benzimidazolu, 15 ml alkoholu metylowego, 0,120 g (0,0022 mola) metanolu sodowego oraz 0,600 g (0,00354 mola) 1-jodopropanu, otrzymano 0,248 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo -2- amino-5(6)-(a-propoksyiminobenzyl)-benzimidazolu w postaci spienionej substancji koloru białego, dlatego niemożliwe było oznaczenie temperatura topnienia.

Wyniki analizy dla: $C_{19}H_{23}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 401,

obliczono: C 56,84, H 5,77, N 17,44,
znaleziono: C 56,63, H 5,54, N 17,60.

Przykład XI. Roztwór zawierający 0,172 g (0,0005 mola) 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo) -2- amino-5(6)-benzoiłobenzimidazolu i 0,230 g (0,00145 mola) chlorowodorku benzyloksyaminy w 20 ml alkoholu metylowego, utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 19,5 godziny. Następnie otrzymany roztwór zatężono na łaźni parowej do połowy objętości początkowej i następnie dodano 10 ml roztworu buforowego (pH = 7,0). Wytrącony osad odsączono otrzymując 0,161 g 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(a-benzyloksyiminobenzyl)benzimidazolu.

Wyniki analizy dla: $C_{23}H_{23}N_5O_3S$ — ciężar cząsteczkowy 449

obliczono: C 61,45, H 5,16, N 15,58
znaleziono: C 61,51, H 5,20, N 15,37.

Zastrzeżenia patentowe

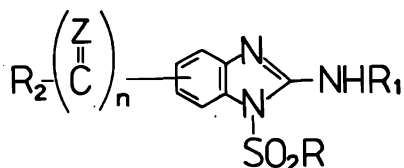
1. Sposób wytwarzania nowych karbonyłopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę o wzorze $-NR_3R_4$, w którym R_3 i R_4 oznaczają niezależnie grupy alkilowe zawierające 1—3 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę fenyłową, Z oznacza grupę alkoksyliminową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomy węgla lub grupę

13

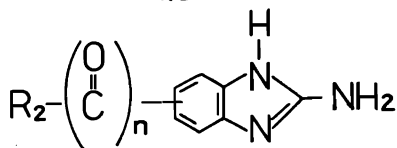
benzyloksyiminową, podstawnik o wzorze 3 znajduje się w pozycji 5 lub 6, a n oznacza liczbę 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorkiem sulfonylu o wzorze ogólnym RSO_2Cl , w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymując przejściowy związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, Z oznacza atom tlenu, a n , R i R_2 mają wyżej podane znaczenie, który następnie poddaje się reakcji z alkoksylaminą o 1—4 atomach węgla lub benzyloksylaminą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-dwumetyloaminosulfonylo-2-amino-5(6)-(α-metoksyiminobenzyl)benzimidazolu, 2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się reakcji z wodorkiem sodowym i chlorkiem dwumetylosulfamylu a następnie z chlorowodorkiem metoksyaminy.

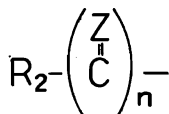
3. Sposób wytwarzania nowych karbonylopodstawionych 1-sulfonylobenzimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę o wzorze $-NR_3R_4$, w którym R_3 i R_4 oznaczają niezależnie grupy alkilowe zawierające 1—3 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla lub grupę fenylową, Z oznacza grupę alkoksyliminową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomy węgla lub grupę benzyloksyiminową, podstawnik o wzorze 3 znajduje się w pozycji 5 lub 6, a n oznacza liczbę 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze



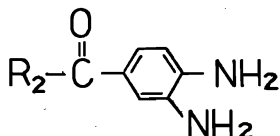
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



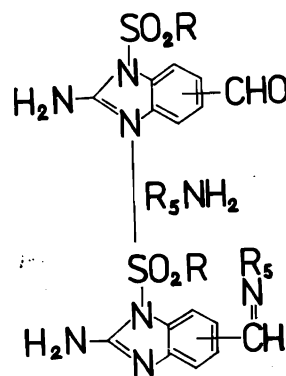
Wzór 4

14

ogólnym 2, w którym R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorkiem sulfonylu o wzorze ogólnym RSO_2Cl , w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymując przejściowy związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, Z oznacza atom tlenu, a n , R i R_2 mają wyżej podane znaczenie, który poddaje się reakcji z hydroksylaminą, po czym alkuluje się pośredni związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę hydroksyiminową a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę alkoksyliminową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzyloksyiminową.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-etoksyiminobenzyl)benzimidazolu, 2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się reakcji z wodorkiem sodowym i chlorkiem dwumetylosulfamylu a następnie z chlorowodorkiem hydroksylaminy, po czym otrzymany produkt poddaje się reakcji z metanolanem sodowym i z jodkiem etylu.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-(N,N-dwumetyloaminosulfonylo)-2-amino-5(6)-(α-propoksyiminobenzyl)benzimidazolu, 2-amino-5(6)-benzoilobenzimidazol poddaje się reakcji z wodorkiem sodowym i chlorkiem dwumetylosulfamylu a następnie z chlorowodorkiem hydroksylaminy, po czym otrzymany produkt poddaje się reakcji z metanolanem sodowym i 1-jodopropanem.



Schemat