



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202561
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 24 08 76
(21) (PV 7016-79)

(32) (31) (33), Právo přednosti od 28 08 75
(608415) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/30 //
A 61 K 31/415

(72)
Autor vynálezu

PAGET CHARLES JOHNSON,
CHAMBERLIN JAMES WESLEY, INDIANAPOLIS a
WIKEL JAMES HOWARD, GREENWOOD (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině

1

Výskyt virových onemocnění horních dýchacích cest je v současné době veliký, bylo stanoveno, že jen ve Spojených státech dochází téměř k biliónu onemocnění ročně. Statistiky, prováděné ve Velké Británii (Tyrell a Bynoc, Lancet 1, 16, 1966) ukazují, že 74 % osob s infekcí horních cest dýchacích bylo infikováno rinoviry. Protože je známo již více než 80 kmenů rinovirů je téměř neproveditelné očkování vakcínou, takže chemoterapie bude pravděpodobně jediným možným řešením.

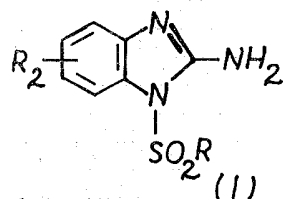
Schopnost chemických látek potlačovat růst virů in vitro je možno prokazovat použitím tkáňových kultur, na nichž při použití účinných látek nedochází ke tvorbě skvrn a plaků, vyvolaných viry, tak jak bylo popsáno v publikaci Siminoff, Applied Microbiology, 9 (1), 66 (1961).

Některé 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-benzimidazoly s antifungálním účinkem byly popsány v US patentu č. 3 853 908.

Vynález se týká způsobu výroby nových benzimidazolových sloučenin, které inhibují růst virů, zejména rinovirů, poliovirů, virů Coxsackie, echo a Mengo.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině, obecného vzorce I

2

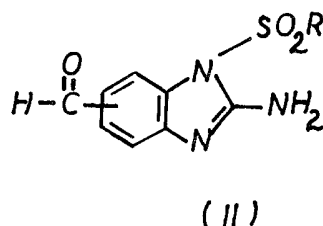


kde

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu $\text{—NR}_3\text{R}_4$,
v níž

R3 a R4 stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R2 znamená 1,3-dithiolan-2-yl nebo 1,3-dithian-2-yl, v poloze 5 nebo 6, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R má shora uvedený význam, s ethandithiolem nebo 1,3-propandithiolem za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě místnosti.

Termín „tautomerní benzimidazol“ se vztahuje na benzimidazol, který může být substitován na kterémkoli atomu dusíku atomem vodíku. Benzimidazol, nesubstituovaný na atomu dusíku a substitovaný v poloze 5 benzenového jádra má odpovídající tautomerní formu, v níž tentýž substituent se nachází v poloze 6. Směs těchto isomerů je možno označit 5(6). V důsledku této tautomerie vede reakce 5(6)-substituovaného benzimidazolu se sulfonfylchloridem obecného vzorce III ke vzniku isomerní směsi 5(6)-substituovaných sulfonfylbenzimidazolů.

Termín „1,3-dithiolan-2-yl“ se vztahuje na 1,3-dithiolan, vázaný v poloze 2. Termín „1,3-dithian-2-yl“ se vztahuje na 1,3-dithianový zbytek, vázaný v poloze 2.

Termín „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku“ se vztahuje na alifatické zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a to na methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek. butyl a terc. butyl. Termín „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku“ v sobě zahrnuje termín „alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku“.

Termín „alkylkarbinol o 1 až 4 atomech uhlíku“ se vztahuje na alifatický alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, odvozený od alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku ve shora uvedeném významu.

Výhodnými výchozími reakčními složkami jsou benzimidazolové deriváty s 5(6)-substituenty, které za reakčních podmínek nereagují se sulfonfylchloridem. Benzimidazolové deriváty a sulfonfylchlorid se obvykle užívají v přibližně ekvimolárním množství, přestože je možno užít malého přebytku některoli z těchto látek. Reakci je možno provádět v celé řadě nereaktivních rozpouštědel, jako jsou aceton, tetrahydrofuran, terciární amidy, jako N,N-dimethylformamid a chlorované uhlovodíky jako dichlormethan, dichlorethan a chloroform. Reakční prostředí může také obsahovat zásadu jako činidlo, které váže kyselinu. Příkladem vhodné zásady pro toto použití je pyridin, triethylamin, N-methylmorfolin, hydrogenkarbonát sodný a hydrid sodíku. Výhodným rozpouštědlem je aceton s obsahem triethylaminu nebo tetrahydrofuranu s dimethylformamidem a s obsahem hydridu sodíku jako zásady.

Reakce se provádí při teplotě místnosti až při teplotě varu užitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. S výhodou se reakce provádí při teplotě varu pod zpětných chladičem, protože v tomto případě trvá pouze 1 až 48 hodin.

Produktem reakce je 1-sulfonfylbenzimidazolový derivát, který bude dále nazýván

pouze sulfonfylbenzimidazolový derivát. Produkt je možno izolovat filtrací reakční směsi a zahuštěním filtrátu k dosažení krystalizace. Reakční směs je možno také odpařit do sucha a odparek rozpustit ve vhodném rozpouštědle, jako acetonu nebo methanolu k oddělení a odstranění nerozpustného materiálu. Roztok s obsahem sulfonfylbenzimidazolového derivátu se zahustí k dosažení krystalizace nebo se znovu odpaří do sucha a tento druhý odparek se pak rozpustí například v methanolu, z něhož se výsledný produkt získá krystalizací.

Reakcí tautomerního benzimidazolového derivátu a sulfonfylchloridu vzniká obvykle směs 5- a 6-substituovaného sulfonfylbenzimidazolu, přičemž poměr isomerů je obvykle 1 : 1. Isomery je možno oddělit frakční krystalizací nebo sloupcovou chromatografií. Nejprve krystalizuje obvykle 6-isomer. Například v případě, že se uvede v reakci 2-amino-5-benzimidazolkarboxylát s dimethylsulfonfylchloridem v acetonu s obsahem triethylaminu, krystalizuje jako první z reakční směsi ethyl-1-dimethylaminosulfonfyl-2-amino-6-benzimidazolkarboxylát. Acetonový roztok pak obsahuje převážně ethyl-1-dimethylaminosulfonfyl-2-amino-5-benzimidazolového derivátu se zahustí k doje možno identifikovat nukleární magnetickou resonancí v oblasti protonu fenylové skupiny (7,0 až 8,3 ppm).

Některé sloučeniny vzorce I je možno vyrobít chemickými postupy jako jsou acylace, oxidace nebo redukce příslušného sulfonfylbenzimidazolového prekursoru. V případě, že se reakce provádí na prekursoru, který je isomerní směsí sulfonfylbenzimidazolů, je možno isomerní produkty od sebe oddělit frakční krystalizací nebo chromatografií.

Je zřejmé, že jednotlivé chemické postupy je možno s výhodou provádět v určitém stupni syntézy výsledných látek. Benzimidazolová reakční složka může být chemicky pozměněna a pak teprve uvedena v reakci s příslušným sulfonfylchloridem za vzniku výsledného sulfonfylbenzimidazolu. Je rovněž možno sulfonfylbenzimidazolový meziprodukt chemicky modifikovat na žádaný výsledný produkt. Vhodné benzimidazolové reakční složky jsou zejména ty látky, jejich substituenty je možno převést na žádané 5(6)-substituenty před reakcí s příslušným sulfonfylchloridem nebo po této reakci. Zvláště vhodnými reakčními složkami jsou ethylester kyselin 2-substituovaných-5(6)-benzimidazolkarboxylových, protože je možno esterovou funkcí užít k výrobě dalších meziproduktů, které je pak možno snadno převést na konečné produkty.

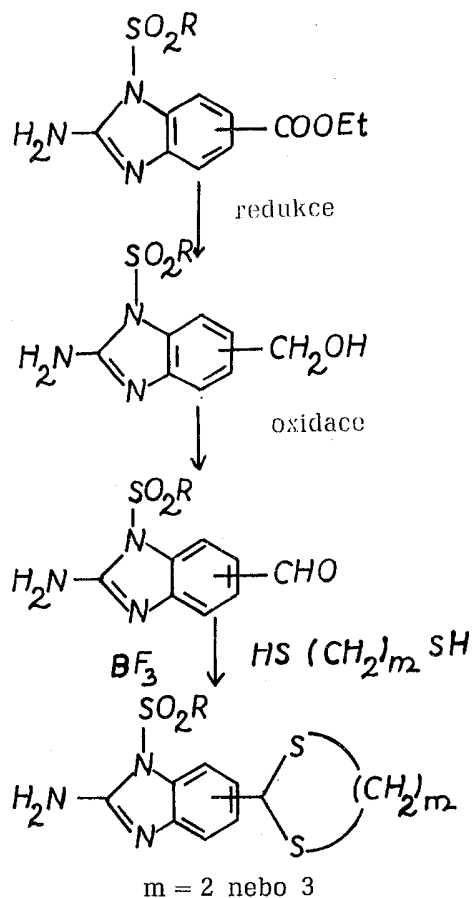
Ethylestery kyselin 1-sulfonfyl-2-substituovaných-5(6)-benzimidazolkarboxylových je možno chemicky redukovat za vzniku odpovídajících hydroxymethylových meziproduktů. Je například možno redukovat ethyl-1-dimethylaminosulfonfyl-2-acetamido-5(6)-

-benzimidazolkarboxylát bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem sodným v tetrahydrofuranu za vzniku 1-dimethylaminosulfonyl-2-acetamido-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu. Výhodnějším postupem je reakce sulfonylchloridu RSO_2Cl s příslušným substituovaným 2-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolem. Žádaný 5(6)-hydroxymethylbenzimidazol je možno získat z odpovídající kyseliny ethyl-2-substituované-5(6)benzimidazolkarboxylové redukcí bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem sodíku v aprotickém rozpouštědla shora popsaným způsobem. Při výhodném způsobu výroby velkých množství hydroxymethylsulfonylbenzimidazolových meziproduktů se vychází z 4-chlor-3-nitrobenzylalkoholu. Benzylalkohol se podrobí reakci s amoniakem za vzniku 4-amino-3-nitrobenzylalkoholu a tento nitroalkohol se katalyticky hydrogenuje za vzniku 4-hydroxymethyl-o-fenylendiaminu. Fenylendiamin se uzavře na kruh za vzniku žádaného 2-substituovaného-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolového meziproduktu známým způsobem.

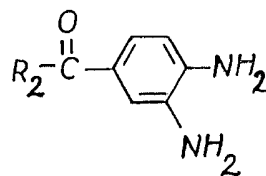
Obvykle je možno 5(6)-hydroxymethylsulfonylbenzimidazolové deriváty převést na odpovídající 5(6)-formylové deriváty. Oxidace hydroxymethylkarbinolové funkce za vzniku karboxaldehydového derivátu s inhibičními vlastnostmi pro viry je zcela neočekávané. Mimoto zvyšuje protivirovou účinnost takto vzniklé sloučeniny do určité míry ještě přeměna karboxaldehydové funkce za vzniku dvojných vazby mezi uhlíkovým a dusíkovým atomem.

Sulfonylbenzimidazololkarboxaldehydy je možno vyrobit z odpovídajícího 1-sulfonyl-2-substituovaného-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu oxidací hydroxymethylové skupiny Jonesovým činidlem, tj. roztokem kyseliny chromové a sírové ve vodě, například při použití 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-hydroxymethylbenzimidazolu se oxidací Jonesovým činidlem získá 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazol. 5(6)-(1,3-Dithiol-an-2-yl)ové a 5(6)-(1,3-dithian-2-yl)ové deriváty je možno získat tak, že se uvede v reakci 5(6)-formylsulfonylbenzimidazol a 1,2-ethandithiolem nebo 1,3-propandithiolem za přítomnosti trifluoretherátu boru s následnou izolací cyklického thioacetalu jako produktu. Tyto reakce karbonylové skupiny jsou znázorněny v reakčním schématu I.

Reakční schéma I



5(6)-Ketosulfonylbenzimidazolové sloučeniny, v nichž Z znamená atom kyslíku, je možno vyrobit z odpovídajících 5(6)-ketobenzimidazolů reakcí se sulfonylchloridem RSO_2Cl . Tyto benzimidazoly je možno vyrobit z odpovídajícího keto-o-fenylendiaminu známým způsobem. V belgické vyložené přihlášce č. 93 791 je popsán způsob výroby keto-o-fenylendiaminů obecného vzorce



kde

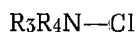
R₂ znamená nižší alkyl, cykloalkyl, fenyl nebo substituovaný atomem halogenu, nižším alkylem nebo nižším alkoxyem.

Způsob výroby spočívá v amonnolýze a redukci 4-halogen-3-nitrofenylketonu, který se připravuje Friedel-Craftsovou reakcí 1. 4-halogen-3-nitrobenzoylchloridu s příslušným uhlovodíkem nebo 2. halogenbenzenu s příslušným chloridem kyseliny s následnou aromatickou nitrací. Ketobenzimidazoly je možno vyrobit také z acetanilidu Friedel-Craftsovou acylací příslušným derivátem alkankyseliny o 2 až 8 atomech uhlíku. Výsledný 4-keto-acetanilid se nitruje za vzniku 2-nitro-4-ketoacetanilidu. Tento acetanilid se pak hydrolyzuje na 2-nitro-4-ketoanilin. Nitroanilin se katalyticky hydrogenuje na 4-keto-o-fenylendiamin, který se podrobí uzavření kruhu za vzniku 2-substituovaného 5(6)-ketobenimidazolu. Ketokarboxylová funkce je však méně reaktivní než karboxaldehydová funkce. Ketofunkci je možno aktivovat protonací sulfonylbenzimidazolové sloučeniny za kyselých podmínek, čímž je možno snadno vytvořit dvojnou vazbu mezi uhlíkovým a dusíkovým atomem.

Benzimidazolové sloučeniny, které jsou výchozími látkami při provádění způsobu podle vynálezu je možno získat celou řadou známých způsobů. Příprava celé řady benzimidazolů je dobře popsána ve Weissbergerově publikaci *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives*, Interscience Publishers Co., New York, 1953. 2-Aminobenzimidazolové deriváty je možno získat cyklizací příslušného o-fenylendiaminu bromkyanem, jak bylo popsáno v publikaci Buttle a další, *Bio. Chem. J.* **32**, 1101 (1938) a v britském patentu č. 551 524. Příprava ethyl-2-amino-5(6)-benzimidazolkarboxylátu je popsána v publikaci Paget a další, *J. Med. Chem.* **12**, 1010 (1969).

Ze sulfonylchloridů, které jsou výhodnými reakčními složkami, se běžně dodává methansulfonylchlorid (mesylchlorid), isopropylsulfonylchlorid, dimethylsulfamoylchlorid, benzensulfonylchlorid a 2-thiofen-sulfonylchlorid. Další alkylsulfonylchloridy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části je možno získat chlorací příslušného alkylthiolu nebo reakcí sulfurylchloridu s alkylsulfonátem sodíku, odvozeným od odpovídajícího karbinolu a kyseliny sírové.

N,N-Dialkylsulfamoylchloridy je možno získat způsobem podle publikace Bindely a další, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 3250 (1939) reakcí soli sekundárního aminu se sulfurylchloridem. Jinak je možno tyto látky získat reakcí chloraminu vzorce



s kyslíčkem sřídčtým při teplotě -5 až 30 °C. Chloraminové deriváty se získávají reakcí odpovídajícího sekundárního aminu s

chloridem antimonickým, chlornanem sodným nebo sulfurylchloridem.

Dalším příkladem sulfonylchloridů, jichž je možno užít k reakci s benzimidazolovými látkami jsou ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.butyl-, a terc.butylsulfonylchlorid.

Další použitelné sulfamoylchloridy jsou diethyl-, dipropyl-, N-methyl-N-ethyl-, N-methyl-N-propyl-, N-ethyl-N-propyl-, N-methyl-N-isopropyl-, N-ethyl-N-isopropyl-, N-propyl-N-isopropyl- a diisopropylsulfamoylchloridy.

Pro jednotnost názvosloví budou sulfonylbenzimidazoly nazývány sulfonylovými deriváty. Například produkt reakce mezi dimethylsulfamoylchloridem a 2-amino-5-benzoylbenzimidazolem je nazýván 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazolem a nikoli 1-dimethylsulfamoyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol.

Výhodnými sulfonylbenzimidazoly jsou ty látky vzorce I, v nichž R je isopropyl nebo dimethylaminoskupina.

Příkladem derivátů vzorce I mohou být následující látky:

1-isopropausulfonyl-2-amino-5(6)-(1,3-dithian-2-yl)benzimidazol a

1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1,3-dithiolan-2-yl)benzimidazol.

V následujících příkladech je popsáno praktické provedení způsobu podle vynálezu, produkty obecného vzorce I. Termín „m/e“, užitý při charakteristice produktu znamená poměr iontů, tak jak se objevují ve hmotovém spektru produktu vzhledem k použité výchozí látce. Obvykle tyto hodnoty odpovídají molekulovým hmotnostem hlavních vrcholů.

Příklad 1

268 mg [1 mmol] 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 5 ml methanolu, 0,2 ml ethandithiolu a 0,2 ml trifluoridu boritého ve formě etherátu se uvede v reakci při teplotě místnosti na 2 hodiny. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se studeným methanolem, čímž se získá 65 mg cyklického thioacetalu, 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(dithiolan-2-yl)-benzimidazolu. Methanol, užitý k promytí a filtráty se slíjí a smísí s 20 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a suchší síranem hořečnatým. Ethylacetát se odpaří do sucha ve vakuu, odparek se smísí s methanolem, nerozpustný podíl se oddělí, čímž se získá 155 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1,3-dithiolan-2-yl)-benzimidazolu. Methanolvý filtrát se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá ještě 95 mg produktu.
m/e = 344.

Příklad 2

220 mg (0,8 mmol) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-formylbenzimidazolu, 2 ml methanolu, 0,15 ml (1,6 mmol) 1,3-propanedithiolu a 0,75 ml trifluoridu boritého ve formě etherátu se uvede v reakci při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 6 ml etheru a reakce se nechá probíhat 2 hodiny. Pak se reakční směs zředí na objem 12 ml etherem a produkt se vysráží. Směs se odstředí a supernatant se slije. Sraženina se uvede v suspenzi v etheru a směs se znovu odstředí. Supernatant se slije a pevný produkt se usuší ve vakuu, čímž se v množství 224 mg a ve výtěžku 75 % získá cyklický thioacetal 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1,3-dithian-2-yl)benzimidazol.
m/e = 358.

Sloučeniny obecného vzorce I mají široké spektrum protivirotické účinnosti. Jsou zvláště účinné při inhibici růstu virů echo, Mengo, Coxsackie (A9, 21, B5), poliovirů (typ I, II, III) nebo rhinovirů (225 kmenů), ale inhibují také různé typy chřipkových virů, například Ann Arbor, Maryland B., Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typy A, B). Schopnost sloučenin obecného vzorce I potlačovat růst různých virů in vitro je možno prokázat použitím testů, obdobných těm, které byly popsány v publikaci Siminoff, Applied Microbiology **9** (1), 66 až 72 (1961). Specifické zkoušky budou dále podrobně popsány.

Pokusné metody

Buňky opičích ledvin (BSC-1) nebo Hela-buňky (5-3) se pěstují ve Falkonových lahvích o obsahu 25 ml při teplotě 37 °C v živném prostředí 199 a 5 % inaktivovaného fetálního séra skotu (FBS), s přísadou penicilinu v množství 150 jednotek na 1 ml a streptomycinu v množství 150 mikrogramů v 1 ml. Jakmile se vytvoří jedna souvislá vrstva buněk, odstraní se živné prostředí a do každé láhve se přidá 0,3 ml příslušného ředění zvoleného viru (echo, Mengo, Coxsackie, polioviru nebo rhinoviru). Po absorpci, která trvá hodinu při teplotě místnosti se infikovaná vrstva buněk převrství prostředím, které sestává z 1 dílu 1% přípravku Ionagar

č. 2 a 1 dílu dvojnásobně koncentrovaného prostředí 199 s přísadkou FBS, penicilinu a streptomycinu a s obsahem účinné látky v koncentraci 100, 50, 25, 12, 6, 3 a 0 mikrogramů v ml. Láhev, která neobsahuje účinnou látku je kontrolní. Zásobní roztoky thiazolinbenzimidazolových sloučenin nebo thiazinylbenzimidazolových sloučenin vzorce I byly připraveny v dimethylsulfoxidu v koncentraci 10⁴ mikrogramy/ml. Láhve byly inkubovány 72 hodin při teplotě 37 °C pro poliovirus a viry Coxsackie, echo a Mengo a 120 hodin při teplotě 32 °C pro rhinovirus. Chřipkový virus Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typ A, B) se inkubují 72 hodin při teplotě 37 °C při použití buněk MDCK (buňky psích ledvin Madin-Darby). V oblastech, kde došlo k pomnožení virů v buňkách, bylo možno pozorovat plaky. Ke každé láhvi byl přidán roztok 10 % formaldehydu a 2 % octanu sodného k inaktivaci viru a k fixaci vrstvy buněk na povrch látek. Plaky, tvořené virem byly bez ohledu na svou velikost spočítány po zbarvení okolních oblastí krysolovou violetí. Počet plaků byl srovnáván s počtem plaků v kontrolní láhvi pro každou koncentraci účinné látky. Účinnost zkoušené látky byla vyjádřena jako snížení počtu plaků v procentech. To znamená, že označení koncentrace účinné látky I₅₀ znamená tu koncentraci, která inhibuje tvorbu plaků na 50 %. Tato koncentrace je obecnou mírou účinnosti jednotlivých látek.

Výsledky pokusů jsou vyjádřeny převedením na poliovirus typ I, protože tento virus se snadno pěstuje a při jeho použití je možno získat reprodukovatelné výsledky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I však byla dokázána i pro další kultury virů, například pro viry Coxsackie (A9, A21, B5), echovirus (kmeny 1 až 4), virus Mengo, rhinovirus (25 kmenů), poliovirus (typ I, II, III) a chřipkové viry jako Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typ A, B). Výsledky pro různé benzimidazolové sloučeniny obecného vzorce I jsou shrnuty v tabulce I. V prvním sloupci je uvedeno číslo příkladu, ve druhém sloupci typ isomeru, sloupce 3 až 10 uvádějí snížení počtu plaků při různém ředění účinných látek v rozmezí 0,75 až 100 mikrogramů/ml.

Tabulka I

Redukce plaků polioviru 1-substituovanými sulfonyl-2-amino-5(6)-substituovanými benzimidazoly

Příklad č.	Isomer	Koncentrace účinné látky v mikrogramech/ml							
		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
1	5(6)	100	100	100	100	100	99	54	27
1	6	100	100	100	100	100	100	76	41
2	5(6)	100	100	100	100	98	68	15	0

1-Thiazolinylnbenzimidazolové sloučeniny byly zkoumány v čistém stavu i jako směs isomerů. Oba isomery inhibují růst viru, přičemž 6-isomer je obvykle účinnější než 5-isomer.

Sloučeniny vzorce I potlačují růst řady virů při přidání do prostředí, v němž virus roste. Je proto možné je užít ve vodných roztocích, s výhodou s přísadou povrchově účinné látky k dekontaminaci povrchů, na nichž je přítomen poliovirus, virus Coxsackie, rhinovirus nebo chřipkový virus, včetně skla, užívaného v nemocnicích, všech ostatních povrchů a zvláště prostředí, užívaného k přípravě potravy.

Mimoto je sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu možno podávat perorálně teplokrevným živočichům, včetně člověka v dávce 1 až 300 mg/kg hmotnosti. Toto po-

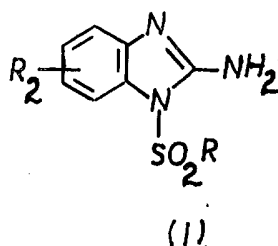
dání je možno periodicky opakovat v případě potřeby. Obvykle se účinná látka aplikuje každé 4 až 6 hodin.

Sloučeniny vzorce I se s výhodou užívají spolu s jedním nebo větším počtem pomocných látek podle zvolené cesty podání. V případě perorálního podání se sloučeniny mísí s netoxickými ředidly nebo nosiči, jako jsou laktóza, sacharóza, škrobový prášek, celulóza, mastek, stearan hořečnatý, kysličník hořečnatý, síran vápenatý, akáciový prášek, želatina, alginát sodný, benzoát sodný a kyselina stearová. Tyto lékové formy se zpracovávají na tablety nebo kapsle. Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu podávat parenterálně.

Účinné látky vzorce I je možno také mísit s kapalinami a podávat jako nosní kapky nebo intranazální spraye.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině obecného vzorce I



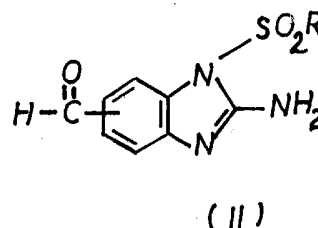
kde

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu $\text{--NR}_3\text{R}_4$,

v níž

R₃ a R₄ stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R₂ znamená 1,3-dithiolan-2-yl nebo 1,3-dithian-2-yl, v poloze 5 nebo 6, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R má shora uvedený význam, s ethandithiolem nebo 1,3-propandithiolem za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě místnosti.