



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202560
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 24 08 76
(21) (PV 478-78)
(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 bilionu onemocnění ročně. Statistiky, prováděné ve Velké Británii (Tyrell a Bynoe, Lancet 1, 16, 1966) ukazují, že 74 % osob s infekcí horních cest dýchacích bylo infikováno rhinoviry, protože je známo již více než 80 kmenů rhinovirů, je téměř neproviditelné očkování vakcínou, takže chemoterapie bude pravděpodobně jediným možným řešením.

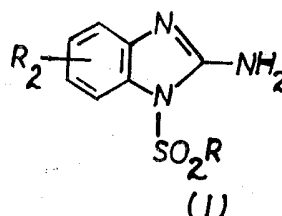
Schopnost chemických látek potlačovat růst virů in vitro je možno prokazovat použitím tkáňových kultur, na nichž při použití účinných látek nedochází ke tvorbě skvrn a plaků, vyvolaných viry, tak jak bylo popsáno v publikaci Siminoff, Applied Microbiology, 9(1), 66 (1961).

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

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

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

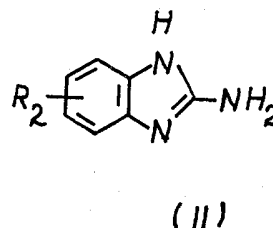
2



kde

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu —NR₃R₄ v níž R₃ a R₄ stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R₂ znamená 1-(alkyl)tetrazol-5-yl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části v poloze 5 nebo 6, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R₂ znamená alkyltetrazol-5-yl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, se sulfonfylchloridem obecného vzorce III



kde

R má shora uvedený význam, za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem.

Termín „tautomerní benzimidazol“ se vztahuje na benzimidazol, který může být substituován na kterémkoli atomu dusíku atomem vodíku. Benzimidazol, nesubstituovaný na atomu dusíku a substituovaný 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-(alkyl)tetrazol-5-yl“ se vztahuje na 1-methyl-, 1-ethyl- nebo 1-propyltetrazolový zbytek, vázaný v poloze 5.

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 svrchu uvedeném významu.

Výhodnými 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 kterékoli 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, dichloroethan, a chloroform. Reakční prostředí může také obsahovat zásadu jako činidlo, které váže kyselinu. Příkladem vhodné zásady pro toto použití je pyridin, trimethylamin, N-methylmorfolin, hydrogenkarbonát sodný a hydrid sodíku. Výhodným rozpouštědlem je aceton s obsahem triethylaminu nebo tetrahydrofuran 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 zpětným

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 zahuštění 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 dimethylsulfamoylchloridem 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-benzimidazolkarboxylát a zbytek 6-isomery. Isomery je možno identifikovat nukleární magnetickou resonancí v oblasti protonu fenylové skupiny (7,0 až 8,3 ppm).

Některé sloučeniny vzorce I je možno vyrobit 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.

Sulfonfylbenzimidazolové sloučeniny, v nichž R₂ znamená heterocyklickou skupinu, například tetrazol, je možno získat následujícím způsobem. Obecně je možno vyrobit 5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)sulfonfylbenzimidazolové deriváty obecného vzorce I a z nich pak 2-substituované 5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)benzimidazolové deriváty následujícím způsobem. 4-aminobenzonitril se acetyluje a nitruje na 3-nitro-4-acetamidobenzonitril. Benzonitril se uvede v reakci s azidem sodíku v dimethylformamidu za přítomnosti chloridu amonného za vzniku 5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazolu.

Tetrazolová skupina se alkyluje methyl-

iodidem v acetonu a triethylaminu za vzniku 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazolu ve formě směsi isomerů. Směs tetrazolu ve formě isomeru se hydrolyzuje koncentrovanou kyselinou sírovou při teplotě místnosti několik hodin za vzniku 1(2)-methyl-5-(3-nitro-5-aminofenyl)tetrazol.

Nitroskupina benzenového jádra se hydrogenuje ve směsi ethanolu a ethylacetátu při teplotě 30 °C za přítomnosti paládia na aktivním uhlí za vzniku 1(2)-methyl-5-(3,4-diaminofenyl)tetrazolu.

Diaminofenyltetrazol se uvede v reakci s bromkyanem ve směsi methanolu a vody za vzniku v podstatě jediného methylovaného isomeru, a to 2-amino-5(6)-(1-methyltetrazol-5-yl)benzimidazolu.

Tento benzimidazol se uvede v reakci s dimethylsulfamoylchloridem v acetonu za přítomnosti triethylaminu, produktem je 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1-tetrazol-5-yl)benzimidazol.

Při použití příslušného 2-substituovaného 5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)benzimidazolu jako reakční složky a příslušného sulfonylchloridu svrchu uvedeným způsobem, je možno získat další 5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)sulfonylbenzimidazolové deriváty obecného vzorce I.

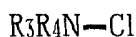
Benzimidazolové sloučeniny, které jsou výchozími látkami při provádění způsobu podle vynálezu je možno získat celou řadu známých způsobů. Příprava celé řady benzimidazolů je dobře popsána ve Weissbergově publikaci *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives*, Interscience 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. J. Chem. J.* **32**, 1101 (1938) a v britském patentu č. 551 524.

Příprava ethyl-2-amino-5(6)-benzimidazol-karboxylátu 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, benzesulfonylchlorid a 2-thiofensulfonylchlorid. 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 sřiřitým při teplotě -5 až

30 °C. Chloraminové deriváty se získají reakcí odpovídajícího sekundárního aminu s chloridem antimonickým, chloranem sodným nebo sulfurylchloridem.

Dalším příkladem sulfonylchloridů, kterých 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 sufonylovými 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 a R_i znamená atom vodíku.

V následujících příkladech je popsáno praktické provedení způsobu podle vynálezu, a 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

A) 5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazol

Roztok 10,3 g (0,05 mol) 3-nitro-4-acetamidobenzonitrilu, 3,5 g azidu sodíku a 3,9 gramu chloridu amonného a 100 ml dimethylformamidu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 16 hodin. Po zchlazení se reakční směs vlije do 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a zředí se 300 ml vody. Žlutý produkt, který se vysráží, se oddělí filtrací, čímž se v množství 10 g a výtěžku 81 % získá 5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazol o teplotě tání 210 až 213 °C za rozkladu.

B) 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazol

31,7 g (0,13 mol) 5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazolu se rozpustí ve 200 ml acetonu. K reakční směsi se přidá 23 ml (0,17 mol) triethylaminu a směs se míchá tak dlouho, až je homogenní, načež se přidá 30 mililitrů methyljodidu a pak ještě 20 ml methyljodidu po 12 hodinách stání při teplotě místnosti. Reakce se nechá probíhat další 4 hodiny, vysrážený produkt se oddělí filtrací a filtrát se zahustí na 1/4 původního objemu ve vakuu. Produkt byl získán v cel-

kovém množství 20 g a ve výtěžku 59 % jako směs isomerů 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazolu.

Pro $C_{10}H_{10}N_6O_3$ (162)

vypočteno: 45,80 % C, 3,84 % H, 32,05 % N;

nalezeno: 45,64 % C, 3,84 % H, 32,18 % N.

C) 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-aminofenyl)-tetrazol

2 g 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-acetamidofenyl)tetrazolu se přidají ke 20 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě místnosti. Tetrazol pomalu přechází do roztoku, přičemž se směs 2 hodiny míchá, načež se opatrně vlije do 200 ml studené vody. Vy-srážený produkt se oddělí filtrací, čímž se v množství 1,6 g a výtěžku 95 % získá 1(2)-methyl-5-(3-nitro-4-amino)tetrazolu o teplotě tání 200 °C.

Pro $C_8H_8N_6O_2$ (220)

vypočteno: 43,64 % C, 3,66 % H, 38,17 % N;

nalezeno: 43,37 % C, 3,70 % H, 37,89 % N.

D) 1(2)-methyl-5-(3,4-diaminofenyl)-tetrazol

14 g 1(2)-methyl-5-(2-nitro-4-aminofenyl)-tetrazolu se hydrogenuje při tlaku 4,13.10² kPa působením 1 g paládía na aktivním uhlí ve 135 ml ethylacetátu a 350 ml absolutního ethanolu. Po 2 hodinách se absorbují 3 ekvivalenty vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se v množství 12 g ve výtěžku 98 % získá 1(2)-methyl-5-(3,4-diaminofenyl)tetrazol.

Pro $C_8H_{10}N_6$ (190)

vypočteno: 50,52 % C, 5,30 % H, 44,18 % N;

nalezeno: 50,79 % C, 5,57 % H, 43,95 % N.

E) 1(2)-methyl-5-(2-aminobenzimidazol-5-(6)-yl)tetrazol

3,2 g (0,03 mol) bromkyanu se přidá k suspenzi 5,7 g (0,03 mol) 1(2)-methyl-5-(3,4-diaminofenyl)tetrazolu ve 300 ml vody a 30 ml methanolu. Směs se míchá 12 hodin, pak se zfiltruje a filtrát se neutralizuje uhlíčitánem draselným. Vy-srážený produkt se oddělí, čímž se získá v množství 5,7 g a ve výtěžku 88 % 1(2)-methyl-5-(2-aminobenzimidazol-5(6)-yl)tetrazol.

Pro $C_9H_9N_7$ (215)

vypočteno: 50,23 % C, 4,22 % H, 45,56 % N;

nalezeno: 49,56 % C, 4,34 % H, 44,06 % N.

F) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-[1(2)-methyltetrazol-5-yl]-

benzimidazol

2,2 g (0,01 mol) 1(2)-methyl-5-[2-aminobenzimidazol-5(6)-yl]tetrazolu, 50 ml acetonu, 1,5 ml triethylaminu a 1 g dimethylsulfamoylchloridu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 18 hodin. Po zchlazení se nezreagovaný výchozí materiál oddělí filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu na červený olejovitý zbytek, který se rozetře s methanolem, čímž se získá 300 mg 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-[1(2)-methyltetrazol-5-yl]benzimidazolu.

Pro $C_{11}H_{14}N_8O_2S$ (322)

vypočteno: 40,99 % C, 4,38 % H, 34,76 % N;

nalezeno: 40,72 % C, 4,38 % H, 34,51 N.

Příklad 2

A) 1-isopropyl-5-(3-nitro-4-aminofenyl)-tetrazol o teplotě tání 126 až 128 °C, výtěžek 71 %

Pro $C_{10}H_{12}N_6O_2$ (200)

vypočten: 48,38 % C, 4,87 % H, 33,85 % N;

nalezeno: 48,19 % C, 4,93 % H, 33,61 % N.

B) 1-isopropyl-5-(3,4-diaminofenyl)tetrazol ve výtěžku 70 %

Pro $C_{10}H_{14}N_6$ (218)

vypočteno: 55,03 % C, 6,47 % H, 38,50 % N;

nalezeno: 55,23 % C, 6,27 % H, 38,73 % N.

C) 1-isopropyl-5-[2-aminobenzimidazol-5(6)-yl]-tetrazol o teplotě tání 232 až 233 °C ve výtěžku 7,3 g (86 %).

Pro $C_{11}H_{13}N_7$ (243)

vypočteno: 54,31 % C, 5,30 % H, 40,30 % N;

nalezeno: 54,56 % C, 5,54 % H, 40,53 % N.

D) 1-dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-[1-isopropyltetrazol-5-yl]benzimidazol o teplotě tání 211 až 213 °C.

Pro $C_{13}H_{18}N_8O_2S$ (350)

vypočteno: 44,56 % C, 5,18 % H, 31,98 % N;

nalezeno: 44,83 % C, 5,33 % H, 31,77 % N.

Sloučeniny obecného vzorce I mají široké spektrum protivirové účinnosti. Jsou zvláště účinné při inhibici růstu virů echo, Mengo,

Coxsackie (A9, 21, B5), poliovirů (typ I, II, III) nebo rhinovirů (25 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 láhvích 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 přidavkem 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 hodinu při teplotě 32 °C pro rhinovirus. Chřipkový virus Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a a Taylor C (typy 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 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 krytalovou violetí. Počet plaků byl srovnáván s počtem plaků v kontrolní láhvi pro každou koncentraci účinné látky. Účinnost zkoumané 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	100	50	25	12	Koncentrace účinné látky v mikrogramech/ml			
						6	3	1,5	0,75
1	5(6)	100	100	100	100	100	90	52	27
2	6	100	100	100	100	100	71	39	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 možno 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 podání

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

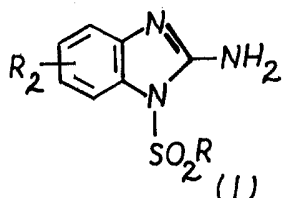
Sloučeniny vzorce I se s výhodou užívají spolu s jedním nebo větším počtem pomocných látek podle zvolené cesty podání.

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.

PREDMĚT VYNÁLEZU

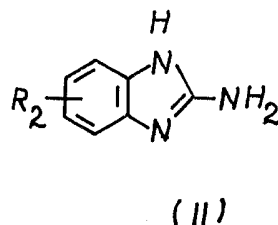
Způsob výroby 1-sulfonylbenzimidazolů, substituovaných na karbonylové skupině obecného vzorce I



kde

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu $\text{—NR}_3\text{R}_4$, v níž R_3 a R_4 stejné nebo různé, znamenají alkyl a 1 až 3 atomech uhlíku,

R_2 znamená 1-(alkyl)tetrazol-5-yl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, v poloze 5 nebo 6, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R_2 znamená alkyltetrazol-5-yl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

se sulfonylchloridem obecného vzorce III



kde

R má shora uvedený význam, za přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem.