



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 403/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

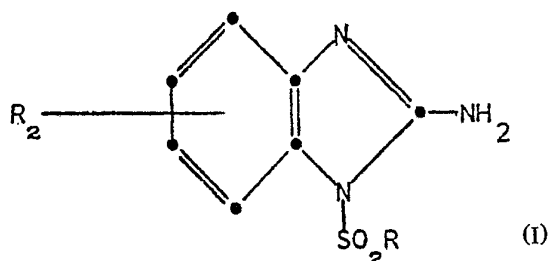
11

627 753

21	Gesuchsnummer:	5030/80	73	Inhaber:	Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)
62	Teilgesuch von:	10854/76			
22	Anmeldungsdatum:	26.08.1976	72	Erfinder:	Charles Johnson Paget, Indianapolis/IN (US) James Wesley Chamberlin, Indianapolis/IN (US) James Howard Wikel, Greenwood/IN (US)
30	Priorität(en):	28.08.1975 US 608415			
24	Patent erteilt:	29.01.1982			
45	Patentschrift veröffentlicht:	29.01.1982	74	Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen.

57 Es werden neue Sulfonylbenzimidazole der Formel



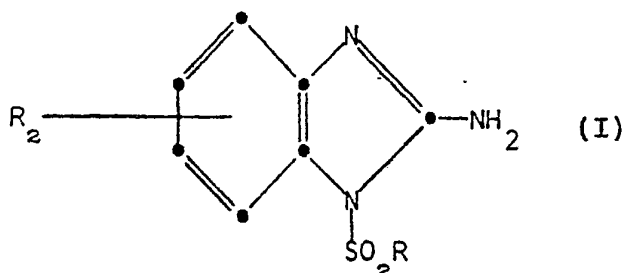
hergestellt, worin

R für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten, R₂ 1-(C₁-C₃-Alkyl)tetrazol-5-yl bedeutet und sich der Rest R₂ in Stellung 5 oder 6 befindet, indem man in ein entsprechendes Benzimidazol den Rest RSO₂- durch Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid einführt.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Bekämpfung von Viren verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

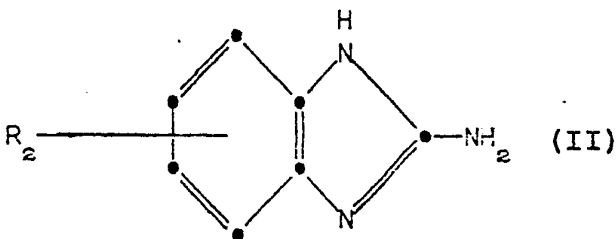
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylbenzimidazolen der Formel



worin

R für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten, R₂ 1-(C₁-C₃-Alkyl)tetrazol-5-yl bedeutet

und sich der Rest R₂ in Stellung 5 oder 6 befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit einem Sulfonylchlorid der Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels bei Zimmertemperatur bis zu Rückflusstemperatur vorgenommen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-[1(2)-methyltetrazol-5-yl]benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 1(2)-Methyl-5-[2-aminobenzimidazol-5(6)-yl]tetrazol mit Dimethylsulfamoylchlorid umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1-isopropyltetrazol-5-yl)benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Isopropyl-5-[2-aminobenzimidazol-5(6)-yl]tetrazol mit Dimethylsulfamoylchlorid umsetzt.

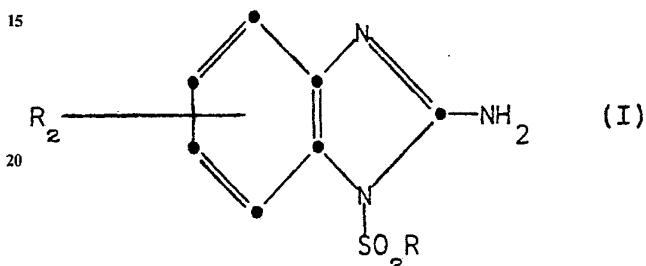
Der obere Atmungsstrakt wird äusserst häufig von Viren befallen. Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika kommt es entsprechenden Schätzungen zufolge jährlich zu nahezu einer Billion derartiger Erkrankungen. Entsprechende Studien in England [Tyrell, Lancet und Bynoe, 16 (1966)] haben gezeigt, dass 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 antifugal 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, Poliioviren, Coxsackieviren, Echoviren und Mengoviren hemmen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Sulfonylbenzimidazole weisen die folgende Formel auf

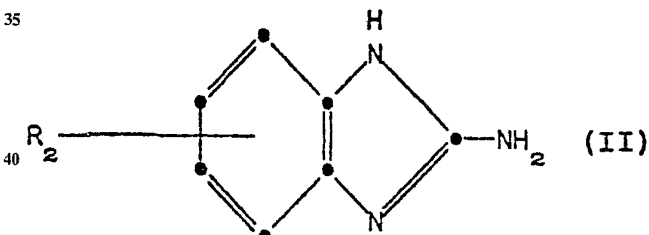


worin

R für C₁-C₄-Alkyl oder -NR₃R₄ steht, wobei R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl bedeuten, R₂ 1-(C₁-C₃-Alkyl)tetrazol-5-yl bedeutet

und sich der Rest R₂ in Stellung 5 oder 6 befindet.

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



worin R₂ weiter oben definiert ist, mit einem Sulfonylchlorid der Formel



(III)

worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Die erfindungsgemässe Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels bei Zimmertemperatur bis zu Rückflusstemperatur vorgenommen.

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 Isomergemisch 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 Isomergemisch der 5(6)-substituierten Sulfonylbenzimidazole.

Der Ausdruck C₁-C₄-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 C₁-C₄-Alkyl schliesst die Definition C₁-C₃-Alkyl ein.

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

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

Diejenigen Sulfonylbenzimidazole, bei denen der Substituent R₂ für den heterocyclischen Rest Tetrazol steht, können nach folgenden Methoden hergestellt werden: Das Prinzip der Herstellung der 5(6)-(1-Alkyltetrazol-5-yl)sulfonylbenzimidazole der Formel (I) wird im folgenden beschrieben. Das Verfahren geht aus von der Herstellung des als Ausgangsmaterial gewünschten 2-Substituierten-5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)benzimidazols, was beispielsweise in folgender Weise erfolgt. 4-Aminobenzonitril wird acetyliert und nitrirt, wodurch man ein 3-Nitro-4-acetamidobenzonitril erhält. Durch anschließende Umsetzung dieses Benzonitrils mit

Natriumazid in Dimethylformamid in Gegenwart von Ammoniumchlorid gelangt man zu 5-(3-Nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol. Die nachfolgende Alkylierung des Tetrazolrestes mit Methyljodid in Aceton und Triäthylamin führt zu 5(6)-(1-Methyl-5-(3-nitro-4-acetamidophenyl)-tetrazol in Form eines Isomergemisches. Durch mehrstündiges Hydrolysieren dieses Tetrazolgemisches mit konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur erhält man 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-aminophenyl)tetrazol. Anschliessend wird die Nitrogruppe des Benzolrings in Äthanol-Äthylacetat bei einer Temperatur von 30°C in Gegenwart von Palladiumaufkohle hydriert, wodurch man 1(2)-Methyl-5-(3,4-diaminophenyl)tetrazol erhält. Die nachfolgende Umsetzung dieses Diaminophenyltetrazols mit Cyanogenbromid in Methanol-Wasser führt zu praktisch einem Methylisomer, nämlich zu 2-Amino-5(6)-(1-methyltetrazol-5-yl)benzimidazol. Setzt man das Benzimidazol mit Dimethylsulfamoylchlorid in Aceton in Gegenwart von Triäthylamin um, dann erhält man als Produkt 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1-methyltetrazol-5-yl)benzimidazol. Durch Einsatz entsprechender 2-Substituierter-5(6)-(1-alkyltetrazol-5-yl)-benzimidazole und Sulfonylchloride lassen sich in der oben beschriebenen Weise auch andere 5(6)-(1-Alkyltetrazol-5-yl)sulfonylbenzimidazole der Formel (I) herstellen.

Die für das oben beschriebene Verfahren als Ausgangsmaterialien benötigten Benzimidazole können nach einer Reihe in der Benzimidazolchemie bekannter Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung zahlreicher Benzimidazole dieser Art wird in dem Buch *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives* (Interscience Publishers Co., New York, 1953) von Weissberger näher beschrieben. Die als Ausgangsmaterial benötigten 2-Aminobenzole können hergestellt werden, indem man die entsprechenden o-Phenylendiamine mit Cyanogenbromid cyclisiert, wie dies beispielsweise in *Bio. Chem. J.* 32, 1101 (1938) und *GB-PS* 551 524 beschrieben wird.

Von den als Ausgangsmaterialien benötigten Sulfonylchloriden sind Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid), Isopropylsulfonylchlorid, Dimethylsulfamoylchlorid, Benzolsulfonylchlorid oder 2-Thiophensulfonylchlorid im Handel erhältlich. Andere C₁-C₄-Alkyl-Sulfonylchloride lassen sich herstellen, indem man das jeweilige Alkylthiochlorid oder indem man Sulfurylchlorid mit Natriumalkylsulfonaten umsetzt, die sich von den entsprechenden Carbinolen und Schwefelsäure ableiten. Die N,N-Dialkylsulfamoylchloride können beispielsweise nach *J. Am. Chem. Soc.* 61, 3250 (1939) hergestellt werden, indem man ein sekundäres Aminsalt mit Sulfurylchlorid 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 umsetzt. Die Herstellung der Chloraminverbindungen erfolgt vorzugsweise durch Umsetzen der entsprechenden sekundären Amine mit Antimonpentachlorid, Natriumhypochlorit oder Sulfurylchlorid.

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

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

Aus Gründen einer einheitlichen Nomenklatur werden die

Sulfonylbenzimidazole als Sulfonylderivate bezeichnet. Das Reaktionsprodukt von Dimethylsulfamoylchlorid mit 2-Amino-5-benzoylbenzimidazol bezeichnet man beispielsweise als Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol, und nicht als 1-Dimethylsulfamoyl-2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazol.

Bevorzugte Sulfonylbenzimidazole, die unter die Formel (I) fallen, sind diejenigen, bei denen R für Isopropyl oder Dimethylamino steht.

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

Beispiel 1

(A) 5-(3-Nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol

Eine Lösung von 10,3 g (0,05 Mol) 3-Nitro-4-acetamidobenzonitril, 3,5 g Natriumazid, 3,9 g Ammoniumchlorid und 100 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen in 500 ml 1 normale Chlorwasserstoffsäure gegossen und mit 300 ml Wasser verdünnt. Durch anschließendes Sammeln des dabei ausfallenden gelben Produkts erhält man 10 g (81 Prozent) 5-(3-Nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol, das bei 210 bis 213°C unter Zersetzung schmilzt.

(B) 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol
31,7 g (0,13 Mol) 5-(3-Nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol werden in 200 ml Aceton gelöst. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 23 ml (0,17 Mol) Triäthylamin versetzt. Hierauf wird das Gemisch bis zur Homogenität gerührt. Sodann werden 30 ml Methyljodid zugegeben, und nach 12stündiger Umsetzung bei Raumtemperatur setzt man weitere 20 ml Methyljodid zu. Die Umsetzung wird weitere 4 Stunden fortgeführt. Im Anschluss daran wird das Ganze filtriert und das Filtrat unter Vakuum auf ein Viertel seines ursprünglichen Volumens eingeeengt. Auf diese Weise erhält man insgesamt 20 g (59%) eines Isomergemisches von 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-acetamidophenyl)tetrazol.

Analyse für $C_{10}H_{10}N_6O_3$; MG 262;
berechnet: C 45,80; H 3,84; N 32,05;
gefunden: C 45,64; H 3,84; N 32,18.

(C) 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-aminophenyl)tetrazol
2 g 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-aminophenyl)tetrazol werden bei Raumtemperatur zu 20 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben. Das Tetrazol geht langsam in Lösung, und das Gemisch wird etwa 2 Stunden gerührt. Anschliessend giesst man das saure Gemisch sorgfältig in 200 ml kaltes Wasser. Durch Abfiltrieren des dabei ausgefallenen Produkts erhält man 1,6 g (95%) 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-amino)tetrazol, das bei etwa 200°C schmilzt.

Analyse für $C_8H_8N_6O_2$; MG 220;
berechnet: C 43,64; H 3,66; N 38,17;
gefunden: C 43,37; H 3,70; N 37,89.

(D) 1(2)-Methyl-5-(3,4-diaminophenyl)tetrazol
14 g 1(2)-Methyl-5-(3-nitro-4-aminophenyl)tetrazol werden bei einem Druck von $4,13 \times 10^6$ dyn/cm² mit 1 g Palladium-auf-Kohle in 135 ml Äthylacetat und 350 ml absolutem Äthanol hydriert. Nach 2 Stunden sind drei Äquivalent Wasserstoff absorbiert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das

Filtrat unter Vakuum eingedampft, wodurch man 12 g (98 Prozent) 1(2)-Methyl-5-(3,4-diaminophenyl)tetrazol erhält.

Analyse für $C_8H_{10}N_6$; MG 190;
berechnet: C 50,52; H 5,30; N 44,18;
gefunden: C 50,79; H 5,57; N 43,95.

(E) 1(2)-Methyl-5-(2-aminobenzimidazol-5(6)-yl)tetrazol
3,2 g (0,03 Mol) Cyanogenbromid werden zu einer Aufschlammung von 5,7 g (0,03 Mol) 1(2)-Methyl-5-(3,4-diaminophenyl)tetrazol in 300 ml Wasser und 30 ml Methanol gegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Durch Sammeln des dabei ausgefallenen Produkts erhält man 5,7 g (88 Prozent) 1(2)-Methyl-5-(2-aminobenzimidazol-5(6)-yl)tetrazol.

Analyse für $C_9H_9N_7$; MG 215;
berechnet: C 50,23; H 4,22; N 45,56;
gefunden: C 49,56; H 4,34; N 44,06.

(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)tetrazol, 50 ml Aceton, 1,5 ml Triäthylamin und 1 g Dimethylsulfamoylchlorid werden 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlen des Ansatzes wird das nichtumgesetzte Ausgangsmaterial abfiltriert, worauf man das Filtrat unter Vakuum zu einem Rückstand eindampft. Der dabei erhaltene rote ölige Rückstand wird mit Methanol behandelt, und auf diese Weise erhält man 300 mg 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-[1(2)-methyltetrazol-5-yl]benzimidazol.

Analyse für $C_{11}H_{14}N_8O_2S$; MG 322;
berechnet: C 40,99; H 4,38; N 34,76;
gefunden: C 40,72; H 4,38; N 34,51.

Nach den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden werden folgende Zwischenprodukte und Endprodukte hergestellt. Die Alkylierung des Tetrazolrings mit Isopropyljodid ergibt jeweils nur ein einziges Isomer.

Beispiel 2

(A) 1-Isopropyl-5-(3-nitro-4-aminophenyl)tetrazol, Smp. 126 bis 128°C, Ausbeute 71 Prozent.

Analyse für $C_{10}H_{12}N_6O_2$; MG 200;
berechnet: C 48,38; H 4,87; N 33,85;
gefunden: C 48,19; H 4,93; N 33,61.

(B) 1-Isopropyl-5-(3,4-diaminophenyl)tetrazol, Ausbeute 70 Prozent.

Analyse für $C_{10}H_{14}N_6$; MG 218;
berechnet: C 55,03; H 6,47; N 38,50;
gefunden: C 55,23; H 6,27; N 38,73.

(C) 1-Isopropyl-5-[2-aminobenzimidazol-5(6)-yl]tetrazol, Smp. 232 bis 233°C, Ausbeute 7,3 g (86 Prozent).

Analyse für $C_{11}H_{13}N_7$; MG 243;
berechnet: C 54,31; H 5,39; N 40,30;
gefunden: C 54,56; H 5,54; N 40,53.

(D) 1-Dimethylaminosulfonyl-2-amino-5(6)-(1-isopropyltetrazol-5-yl)benzimidazol, Smp. 211 bis 213°C.

Analyse für $C_{13}H_{18}N_8O_2S$; MG 350;
berechnet: C 44,56; H 5,18; N 31,98;
gefunden: C 44,83; H 5,33; N 31,77.

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, Hongkong A, Pr-8a und Taylor C (Typen A, B). Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (I) zur Unterdrückung des Wachstums verschiedener Viren in vitro wird anhand eines Plättchensuppressionstests gezeigt, der dem in Applied Microbiology 9(1), 66-72 (1961) beschriebenen Test ähnelt. Die hierzu im einzelnen verwendeten Untersuchungsmethoden werden im folgenden näher beschrieben.

Untersuchungsmethoden

Nierenzellen (BSC-1) oder Helazellen (5-3) afrikanischer grüner Meerkatzen lässt man bei einer Temperatur von 37°C in 25 ml Kolben in Medium 199 wachsen, das 5% inaktiviertes fötales Rinderserum (FBS), Penicillin (150 Einheiten 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 1-prozentigem 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 10-prozentigem 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 Inhibition ausgedrückt. Als Mass für die Aktivität lässt sich wahlweise auch die durch das Symbol I_{50} angegebene Wirkstoffkonzentration verwenden, die die Plättchenbildung um 50% inhibiert. Die 50-prozentige Inhibition wird durch das Symbol I_{50} bezeichnet.

Die bei den obigen Versuchen erhaltenen Ergebnisse sind in Form der Inhibition von Poliovirus Typ I ausgedrückt, das 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 Microgramm pro Milliliter (mcg/ml) hervor.

Die Sulfonylbenzimidazole werden sowohl in Form reiner Verbindungen als auch in Form von Isomergemischen 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 Dekontamination von Oberflächen verwendet werden, auf denen Polioviren, Coxsackieviren, Rhinoviren oder Influenzaviren vorhanden sind, wie beispielsweise Krankenhaus-Glaswaren, Krankenhausarbeitsflächen und Flächen, wie sie zur Herstellung von Nahrungsmitteln verwendet werden.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen lassen sich ferner auch oral Menschen und warmblütigen Tieren in Dosen von 1 bis 30 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 Verbindungen 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 neuen Verbindungen auch parenteral verabfolgt werden.

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

Tabelle I

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

Beispiel Nr.	Isomer	Wirkstoffkonzentration (mcg/ml)*								Prozentuale Blättchenreduktion
		100	50	25	12	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	

* Wirkstoffkonzentration in Mikrogramm pro Milliliter