

5-7889/E



409335

Int. Cl.<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOTIOCIANOBE-  
ZAZOLES" a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, resi-  
dente en BASILEA (Suiza).

= . =

La presente invención se refiere a isotiocianoben-  
zazoles, al procedimiento para la preparación de estos nue-  
vos compuestos, así como a los agentes antihelmínticos y mi-  
crobicidas, que contienen estos compuestos como componentes  
5. activos.

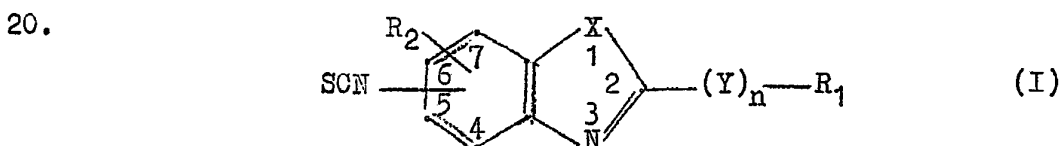
Entre los endoparásitos que se encuentran en los  
animales de sangre caliente ocasionan grandes daños en es-  
pecial los helmintos. Se han mostrado por ejemplo que los  
animales atacados de lombrices no solamente muestran un de-  
10. sarrollo reducido, sino que en parte son fuertemente dañados,

409335



- de modo que los animales mueren. Por ello es de gran significación, desarrollar un agente, que sea apropiado para combatir los helmintos y sus estadios de desarrollo, así como para prevenir contra el ataque mediante estos parásitos. En
5. la descripción presente se comprende bajo el concepto de "helmintos" los nemátodos, los céstodos y los tremátodos, asimismo lombrices del tracto gastrointestinal, del hígado y otros órganos. Ya se conocen una serie de materias con acción antihelmíntica, sin embargo éstas a menudo no son capaces de satisfacer totalmente, es decir en las dosis soportables muestran una acción insuficiente, en dosis activas terapéuticamente muestran acciones secundarias indeseadas y poseen un espectro de acción particularmente limitado.
10. Así por ejemplo, se conoce el 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo(2,1-5)tiazol racémico por la patente holandesa número 6.505.806 que es activo sólo contra los nemátodos pero no contra los tremátodos y céstodos.
- 15.


Los nuevos isotiocianobenzazoles corresponden a la fórmula I



en la que el grupo SCN se encuentra en posición 4,5,6 ó 7 y ventajosamente en la posición 5 ó 6,

25. en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un radical de alquilo o de alqueno con de 1 a 17, de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono, de cadena rectilínea o ramificada, un radical de alquilo o de alqueno infe-

409335 

- rior, con en total a lo sumo 6 átomos de carbono, substituído mediante halógeno, -CN, -OH, alcoxilo, acilo, alquiltio o dialquilamino, un radical de cicloalquilo o de cicloalquenilo con de 3 a 10 átomos de carbono en la estructura de anillo, mono-, bi- o tricíclico eventualmente substituído mediante alquilo inferior, que puede estar enlazado asimismo sobre un grupo  $\text{CH}_2$  en el substituyente Y o bien el heterociclo.
- 5.
10.  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno o un radical de alquilo, alcoxilo o acilo con 4 átomos de carbono como máximo,
- X significa oxígeno, azufre o  $-\overset{1}{N}-R_3$ ,
- $R_3$  representa hidrógeno, un radical de alquilo o de alquenilo con a lo sumo 5 átomos de carbono, un radical de fenilo o de bencilo, un radical de dimetilamino-alquilo o dietilamino-alquilo con de 2 a 5 átomos de carbono en la cadena alquílica, un radical de alcoxicarbonilo con de 2 a 5 átomos de carbono, un radical de acilo alifático con de 2 a 5 átomos de carbono, o un radical polihidroxialquílico(sacárido),
- 15.
20. Y significa oxígeno, azufre,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ , o  $-\overset{1}{N}-R_4$ ,  
n es el número 0 ó 1,
25.  $R_4$  representa hidrógeno, un radical de alquilo o de alquenilo con 5 átomos de carbono a lo sumo o junto con el átomo N y el substituyente  $R_1$  un heterociclo saturado o insaturado con de 4 a 6 átomos de carbono, que puede contener todavía otro hetero-



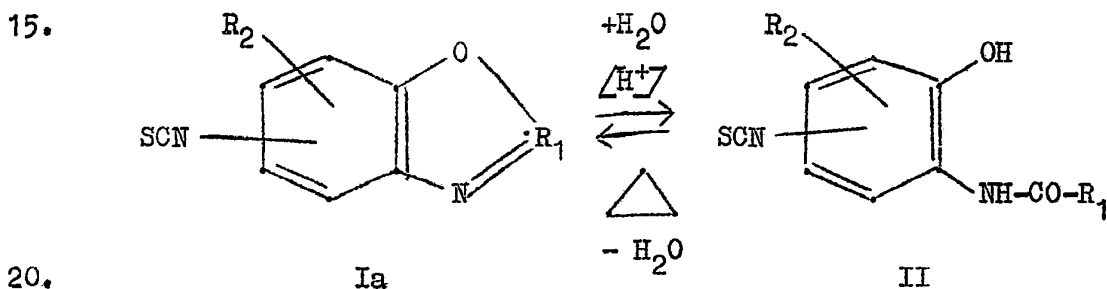
átomo O ó S o el grupo  $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{-R}_5$  y

$\text{R}_5$  representa hidrógeno, metilo o etilo,

y además las sales de adición de ácido no tóxicas de uno de estos compuestos para los animales de sangre caliente.

- 5. Los compuestos de la fórmula I representan asimismo, cuando X es O, derivados de benzoxazol (Ia), cuando X es S, derivados de benzotiazol (Ib) ó cuando X es  $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{R}_3$  derivados de bencimidazol (Ic).

- 10. Los derivados de benzoxazol Ia (X = O) son capaces, cuando n es 0, de transformarse, en reacción reversible con ayuda de ácidos minerales fuertes, en N-acilaminofenoles II según el esquema siguiente:



- 25. Los N-acilaminofenoles formados y sales correspondientes poseen igualmente acción antihelmíntica y microbicida. Se alcanza su reconversión en la forma de benzoxazol, como se ha indicado antes, mediante calentamiento bajo adición eventual de agentes de condensación usuales, por ejemplo, oxiclóruo de fósforo.

Como ejemplos de radicales de alquilo de cadena rectilínea o ramificada con hasta 5 átomos de carbono se citan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, secubu-

409335



butilo, isobutilo, terciobutilo, n-amilo, isoamilo, como ejemplos de radicales de alquilo con hasta 17 átomos de carbono, hexilo, 1-etilpentilo, octilo, undecilo, dodecilo, pentadecilo, heptadecilo.

5. Ejemplos de radicales de alquilenos de cadena rectilínea o ramificada son n-propenilo, alfa-metilvinilo, 9-decenilo, 8-heptadecenilo.

- La significación de los radicales de cicloalquilo o bien de cicloalqueno incluye asimismo estructuras de anillo, que pueden estar sustituidas mediante metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Se relacionan como ejemplos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 3,4-dimetilciclobutilo, 2,3-dimetilciclopropilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 3,5-bis-(etil)ciclohexilo, norbornilo, norbornilmetilo, adamantilo, adamantilmetilo.
- 10.
- 15.

El concepto halógeno abarca fluor, cloro y bromo.

- Con los radicales de polihidroalquilo son de comprender grupos sacáridos, sobre todo sacáridos de C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, como la sorbosa, la glucosa, la manosa, la ribosa.
- 20.

- Los heterociclos saturados o insaturados, formados a partir de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo N enlazado con ellos, son por ejemplo la pirrolidina, la piperidina, la 2-metilpiperidina, la 4-metilpiperidina, la piperacina, la N'-metil- y la N'-etil-piperacina, la morfolina, la isomorfolina, la tiomorfolina, la hexametenimina.
- 25.

Como sales de los isotiocianobenzazoles no tóxicas para los animales de sangre caliente pueden entrar en consideración los compuestos de adición con ácidos inorgánicos u

409335



orgánicos, de preferencia ácidos fuertes. Son ejemplos el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido adípico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido glutámico, el ácido aconítico, el ácido sulfamínico, el ácido metansulfónico, el ácido toluensulfónico.

Los compuestos de la fórmula I poseen una actividad elevada contra las bacterias y hongos dañinos y contra los helmintos en todos los estadios de desarrollo. La invención cubre asimismo la utilización de los compuestos abarcados en la fórmula I como antihelmínticos y antimicrobicos.

Tres subgrupos importantes de compuestos son los de la fórmula I (benzoxazoles, benzotiazoles y bencimidazoles) o bien sus sales de adición, en donde X representa oxígeno, azufre o el grupo  $-N(R_3)-$  definido en la fórmula I, el grupo SCN se encuentra en posición 5 ó 6, n es 0 y  $R_1$  representa un radical de alquilo rectilíneo o ramificado con de 1 a 8 átomos de carbono, un radical de propenilo, 8-heptadecenilo, heptadecilo o pentadecilo o el radical de ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o en donde n es 1 y  $-Y-R_1$  significa un radical de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, mercapto, metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, isopropilmercapto, n-butilmercapto, metilsulfonilo, etilsulfonilo, o mono- o dialquilamino con 6 átomos de carbono como sumo, y  $R_2$  significa hidrógeno, un átomo de cloro o bromo, un grupo de metilo, metoxilo o acetilo.

En calidad de sustancias activas especialmente

409335



buenas se han mostrado los compuestos:

- el 2- $\overline{n}$ -amil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-isopropil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-metil-6-isotiocianobenzotiazol,
- 5. el 2-etil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2- $\overline{n}$ -propil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2- $\overline{n}$ -amil-5-isotiocianobenzotiazol,
- el 2- $\overline{n}$ -propil-5-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-isopropil-5-isotiocianobenzotiazol,
- 10. el 2-etil-5-isotiocianobenzotiazol,
- el 2- $\overline{n}$ -amil-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-isopropil-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-etil-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-tercibutil-6-isotiocianobenzotiazol,
- 15. el 2-ciclopropil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el n- $\overline{n}$ -amil-5-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-isopropil-5-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-etil-5-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-n-octil-5-isotiocianobenzoxazol,
- 20. el 2-etoxi-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-mercapto-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-metiltio-5-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-isopropiltio-5-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-n-nutiltio-6-isotiocianobenzoxazol,
- 25. el 2-metiltio-6-isotiocianobenzoxazol,
- el 2-metoxi-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-hidroxi-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-isopropoxi-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-metiltio-6-isotiocianobenzotiazol,

409335

6 DIC



- el 2-etiltio-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-metilsulfonil-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-mercapto-6-isotiocianobenzotiazol,
- el 2-n-propiltio-5-(6)isotiocianobencimidazol,
- 5. el 5(6)-cloro-6(5)isotiociano-1-metoxycarbonil-2-n-propil  
mencimidazol,
- el 5(6)-isotiociano-1-etil-2-metilbencimidazol,

Las nuevas materias activas de la fórmula I según  
la invención son apropiadas para combatir nemátodos parási-  
10. tos de los órdenes

- Dracunculoidea
- Ascaroidea (por ejemplo Ascaridia galli)
- Trichinelloidea
- Strongyloidea
- 15. Trichostrongyloidea
- Metastrongyloidea

o para combatir céstodos de las familias

- Dilepididae (por ejemplo Hymenolepis nana)
- Taeniidae
- 20. Diphyllobotridae

o para combatir tremátodos de las familias

- Dicrocoelidae
- Fasciolidae (por ejemplo Fasciola hepatica)
- Schistosomatidae (por ejemplo Schistosoma bovis)

25. en animales domésticos y útiles, como bovinos, ovinos, capri-  
nos, caballos, cerdos, gatos, perros y aves. Pueden adminis-  
trarse a los animales no sólo como dosis unitarias sino tam-  
bién en forma repetida, en donde las tomas unitarias ascien-  
den en cada caso según el tipo de animal, de preferencia en-

409335 60



- entre 25 y 1000 mg por kg de peso del cuerpo. Mediante una administración retardada se alcanza en muchos casos una mejor acción o puede ser suficiente con dosis totales más escasas. Las materias activas o bien las mezclas que las contienen
5. pueden adicionarse a los forrajes y a las bebidas. El forraje preparado contiene las sustancias de la fórmula I de preferencia en una concentración de aproximadamente 0,05 a 1% en peso.
- Las nuevas materias activas pueden administrarse
10. a los animales en forma peroral o abonasal a modo de soluciones, emulsiones, suspensiones, inyectables, polvos, pastillas, grageas y cápsulas. Para la preparación de las formas de aplicación arriba relacionadas se utiliza por ejemplo vehículos sólidos usuales, como el caolín, el talco, la bentonita, la sal común, el fosfato cálcico, los hidratos de
15. carbono, el polvo de celulosa, la harina de semillas de algodón, los carbowaxes, las gelatinas, o líquidos como el agua, eventualmente bajo adición de materias tensioactivas, como dispersantes iónicos o no iónicos, así como aceites y
20. otros disolventes y diluentes inocuos para los organismos animales. Si los agentes antihelmínticos se presentan en formas de concentrados de alimento, se utiliza como vehículos, por ejemplo raciones de producción, cereales forrajeros o concentrados de proteína. Tales concentrados alimenticios o
25. agentes pueden contener además de las materias activas todavía aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, especialmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o también preparados hormonales, materias con acción anabólica u otras que favorecen el desarro

409335



llo, que influncian la cualidad de frescor de las reses de matadero o en otra forma para las materias útiles para el organismo.

Para la combinación se utilizan por ejemplo los

- 5. siguientes antihelmínticos conocidos:  
particularmente como:

Nematocidas

- Absonal
- Alcopar
- Anthelcide
- 10. Ascaridol
- Banminth II
- befenio
- Bradosol
- Cambendazol
- 15. Chlorophos
- Chlorthion
- Coumaphos
- cianina
- Destomycin
- 20. dietilcarbamicin
- diclorofeno
- DDVP
- 1,4-di(D-glucosil)-piperacina
- ditiazonina
- 25. Dow ET/70
- Dowco 132
- Dymanthin. HCl
- Egressin
- Gainex

409335



- hexaclorofeno
- hexilresorcina
- Ionit
- Levamisol
- 5. mepacrina
- violeta de metilo
- éster etílico de ácido 1-metil-1-tri  
decilpiperacin-4-carboxílico
- Mebendazol
- 10. metiridina
- Monopar
- Narlene
- Neguvón
- Nematodin
- 15. Nemural
- Nidanthel
- Parbendazol
- Parvex
- fenotiacina
- 20. piperacina
- polimetilenspiperacina
- Fromethazin
- Pyrantel
- piratiacina
- 25. embonato de pirvinio
- Rametin
- Ronnel
- santonina
- Shell 1808

409335



- 5. Stilbazium
- Tetramisol
- Thenium
- tiabendazol
- Thymolan
- Triclofenol
- Treclofenol-piperazin
- Vermella
  
- particularmente como
- 10. Trematocidas Acedist
- Bilevon M
- Bilevon R
- bitional
- Disophenol
- 15. Freon 112
- Hetol
- Hetolin
- hexacloroetano
- hexaclorofeno
- 20. Hilomid
- Niclofolan
- Nitroxynil
- Ranide
- Tremerad
- 25. Tribromsalan (Tremasept II)
- Zanil
- Brotianid
  
- particularmente como
- Cestocidas Acranil

409335 6 DIC



- arecolina
- atebrina
- bitionol
- óxido de hitionol
- 5. Bunamidin
- Cestodin
- Cambendazol
- dilaurato dibutílico de estaño
- diclorofeno
- 10. dicloruro dioctílico de estaño
- laurato dioctílico de estaño
- Doda
- ácido filíxico
- hexaclorofeno
- 15. Nidanthel
- Terenol
- Yomesan

Asimismo se pueden utilizar para combinar preparados con varias materias activas, por ejemplo

- 20. Eludon hexahidrato de piperacina
  - + sulfato de cobre
  - + metaarsenito sódico
- Equizol A tiabendazol
  - + fosfato de piperacina
- 25. Nilzan tetramisol
  - + zanil
- Nitroarene yomosan
  - + diclorofeno
- Parvec plus fenotiacina

409335



- + complejo de piperacina y CS<sub>2</sub>
- Phenovis 2                    fenilbencimidazol
- + fenotiacina

La preparación de los agentes microbicidas según la invención se realiza de manera ya conocida, por mezcla y molturación íntimas de las materias activas de la fórmula general I con las materias de vehículo apropiadas, eventualmente con adición de dispersantes o diluentes que sean inertes respecto a las materias activas. Las materias activas pueden presentarse y utilizarse en las siguientes formas de elaboración, en donde estos datos son válidos en parte asimismo para la preparación de agentes antihelmínticos.

Preparaciones sólidas:                    Agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulosos, granulosos de envoltura, granulosos de impregnación y granulosos homogéneos.

Concentrados de materia activa dispersables en agua:                    Polvos para aspersiones (povos humectables), pastas, emulsiones.

Preparaciones líquidas:                    Soluciones.

Para la composición de preparaciones sólidas (agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulosos) se mezclan las materias activas con materias de vehículo inertes. En calidad de materias de vehículo pueden entrar en consideración, por ejemplo, el caolín, el talco, el bolus, el loes, la creta, la piedra caliza, la calgrita, la dolomita,

409335



- la tierra fósil, el ácido silícico precipitado, los silicatos alcalino-térreos, los silicatos de aluminio sódicos y potásicos (feldespatos y mica), los sulfatos de calcio y de magnesio, las materias sintéticas molidas, los productos vegetales molidos, como la harina de cereales, la harina de corteza de árbol, el aserrín de madera, la harina de cáscara de nuez, el polvo de celulosa, los residuos de las extracciones vegetales, el carbón activo, etc., separadamente o en mezclas entre sí.
- 5.
10. El tamaño granular de las materias de vehículo asciende para los agentes de espolvoreo convenientemente hasta aproximadamente 0,1 mm., para los agentes de esparcimiento aproximadamente de 0,075 a 0,2 mm y para los granulados 0,2 mm o más.
15. Las concentraciones de materia activa en las preparaciones sólidas asciende de 0,5 a 80,.
- A estas mezclas pueden agregarse además suplementos estabilizadores de la materia activa y/o materias no iónicas, anionactivas y cationactivas, que mejoren, por ejemplo la adherencia de las materias activas (fijadores y adhesivos) y/o aseguren una mejor humectabilidad (humectantes) así como dispersabilidad (dispersantes). Como adhesivos pueden entrar en consideración los siguientes: mezcla de oleina y cal, derivados de celulosa (metilcelulosa), éteres hidroxietilenglicólicos de mono- y di-alquilfenoles con 1 a 15 radicales de óxido de etileno por molécula y 8 ó 9 átomos de carbono en el radical alquílico, ácidos ligninsulfónicos y sus sales alcalinas y alcalino-térreas, éteres polietilenglicólicos (carbowaxes), éteres polietilenglicóli-
- 20.
- 25.

409335



- cos de alcohol graso con 5 a 20 radicales de óxido de etileno por molécula y de 8 a 18 átomos de carbono en la parte de alcohol graso, productos de condensación de óxido de etileno, óxido de propileno, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, productos de condensación de urea-formaldehído, así como productos de latex.
- 5.

- Los concentrados de materia activa dispersables en agua, es decir los polvos para aspersión (polvos humectables) las pastas y los concentrados de emulsión constituyen agentes, que pueden diluirse con agua hasta cualquier concentración que se desee. Constan de materia activa, materia de vehículo, eventuales aditivos que estabilicen la materia activa, sustancias tensioactivas y agentes antiespumantes y eventualmente disolventes, La concentración de materia activa en estos agentes asciende a 5-80%.
- 10.
- 15.

- Los polvos para aspersiones (polvos humectables) y las pastas se obtienen mezclando y moliendo hasta homogeneidad las materias activas con agentes dispersantes y materias de vehículo pulverulentas, en dispositivos apropiados, En calidad de materias de vehículo entran en consideración, por ejemplo, las que se han mencionado antes para las preparaciones sólidas. En muchos casos es ventajoso emplear mezclas de diversas materias de vehículo. En calidad de dispersantes pueden emplearse, por ejemplo: productos de condensación de naftalina sulfonada y derivados de naftalina sulfonada con formaldehído, productos de condensación de naftalina o bien de los ácidos naftalinsulfónicos con fenol y formaldehído, así como las sales alcalinas, amónicas y alcalino-térreas de ácido lignínulfónico, además sulfonatos
- 20.
- 25.

409335



alquilarílicos, sales de metales alcalinos y alcalino-té -  
rreos del ácido dibutilnaftalinsulfónico, sulfatos de alco-  
hol graso, como sales de hexadecanoles, heptadecanoles, oc-  
tadecanoles sulfatados y sales de éteres glicólicos de alco-  
5. hol graso sulfatados, la sal sódica del tionato oleílico,  
la sal sódica del taururo oleilmetílico, acetilenglicoles  
diterciarios, cloruro dialquildilaurilamónico y sales alcal-  
linas y alcalino-térreas de ácido graso.

En calidad de agentes antiespumantes entran en con-  
sideración, por ejemplo, las siliconas.  
10.

Las materias activas se mezclan, muelen, criban y  
homogeneizan con los suplementos reseñados antes de manera  
que en los polvos para aspersiones la porción sólida no re-  
base un tamaño granular de 0,02 a 0,04 mm y, en las pastas,  
15. de 0,03 mm. Para preparar concentrados de emulsión y pastas  
se emplean agentes dispersantes, como los que se han señala-  
do en los párrafos anteriores, disolventes orgánicos y agua.  
En calidad de disolventes pueden entrar en consideración, por  
ejemplo, los siguientes: alcoholes, benceno, xilenos, toluene  
20. no, sulfóxido dimetílico y fracciones de aceite mineral que  
hierven en el intervalo de 120 a 350°C. Los disolventes de-  
ben ser prácticamente inodoros, poco tóxicos, inertes respec-  
to a las materias activas y no fácilmente inflamables.

Además, los agentes según la invención pueden uti-  
lizarse en la forma de soluciones. Para ello, se disuelve  
25. la materia activa, o varias de las materias activas, de la  
fórmula general I en disolventes orgánicos apropiados, mez-  
clas de disolventes o agua. En concepto de disolventes orgá-  
nicos pueden emplearse, solos o en mezcla entre sí, hidro-

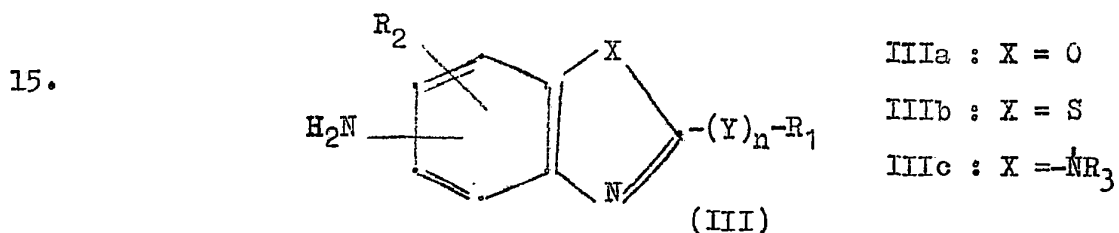
409335<sup>8 D</sup>



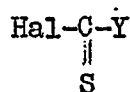
carburos alifáticos y aromáticos, sus derivados clorados, alquilnaftalinas, aceites minerales. Las soluciones contienen las materias activas en un intervalo de concentración de 1 a 20%.

- 5. A los agentes descritos según la invención se les puede mezclar otras materias activas biocidas, como pesticidas. Así, los nuevos agentes pueden contener además de los compuestos de la fórmula I citados, por ejemplo fungicidas, bactericidas, fungistáticos, bacteriostáticos, nematocidas,
- 10. u otras materias activas para ampliar el espectro de acción.

Los isotiocianobenzazoles de la fórmula I se pueden preparar según la invención de forma que los aminobenzazoles que se basan en la fórmula III



- a) se hacen reaccionar con un derivado de ácido tiocarbónico de la fórmula
- 20.



en la que

Hal significa cloro o bromo y

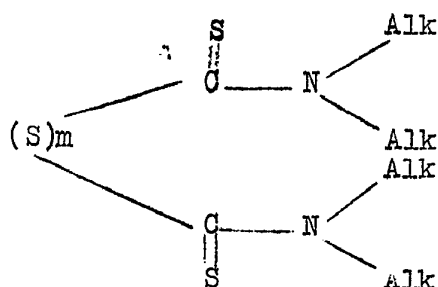
- 25. Y significa cloro, bromo o un grupo dialquilamino,

o

- b) se hacen reaccionar con un sulfuro de la fórmula

409335

- 6 -



5.

en la que

Alk significa un radical de alquilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo y m significa 1 ó 2

10.

c) con bis-(trihalógenoalquil)-éster de ácido pentatiodipercarbónico; o

d) se hacen reaccionar con fosgeno y pentasulfuro de fósforo en un disolvente o diluyente inerte frente a los participantes en la reacción; o

15.

e) se transforman con isotiocianato de benzoilo en la tio-urea correspondiente y ésta se descompone térmicamente en presencia de un disolvente inerte frente a los participantes en la reacción, de preferencia en un hidrocarburo aromático o hidrocarburo halogenado o en presencia de ácido o de anhídrido de ácido; o

20.

f) se transforman con sulfuro de carbono en presencia de una base inorgánica o de una amina en la sal correspondiente de ácido ditiocarbámico y ésta se dehidrosulfura luego; o

25.

g) se hacen reaccionar con sulfuro de carbono en presencia de carbodiimidias y una amina terciaria; o

h) se hacen reaccionar con sulfocianuro amónico en presencia de ácido clorhídrico gaseoso.

409335



El procedimiento se realiza en presencia de disolventes o diluentes inertes frente a los participantes en la reacción.

En el procedimiento según la invención pueden utilizarse por ejemplo :

5. hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos halogenados alifáticos y aromáticos, éteres y compuestos etéreos, como dioxano o tetrahidrofurano, cetonas, aminas, como dimetilformamida, etc., agua o mezclas de tales disolventes con agua,

10. En la preparación de los compuestos de isotiocianato de la fórmula I con ayuda de los métodos citados bajo a) - h) se observan temperaturas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , de preferencia de  $-10^{\circ}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ , y en la utilización de un haluro de dialquiltiocarbamoilo, como el cloruro de dietiltiocarbamoilo o bien en la descomposición térmica según el método e) temperaturas más elevadas entre  $40^{\circ}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

20. En la formación del grupo de isotiocianato se trata de métodos conocidos; las reacciones de aminas con tiosfogeno (a) se describen en Houben-Weyl, 4ª edición, tomo 9, páginas 876 (1955), la utilización de agentes ligadores de ácido fué descrita por O.E. Schultz in Arch. Pharm. 295, 146-151 (1962), la reacción de aminas con cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo (a) está descrita en Journal org. Chem. 30, 2465 (1965), con sulfuros bis-tiocarbamoílicos (b) por F.H. Marquardt en Helv. chim. Acta 49, 1716 (1966) y con bis-(tiohalogenalquil)-éster de ácido pentatiodipercarbónico (c) por R. Gottfried en Angew. Chemie 78, 985 (1966), y con fosfogeno y pentasulfuro de fósforo según Houben-Weyl, 4ª edición,

409335



tomo 9, pág. 867 y siguientes.

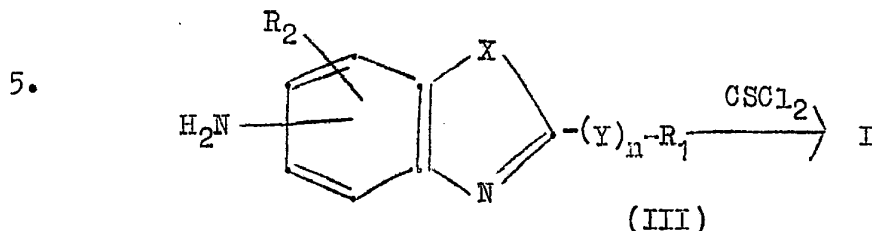
- Para las reacciones citadas bajo d) y e) se utiliza de preferencia en calidad de disolvente o-clorobenceno y clorobenceno, pero también pueden entrar en consideración
5. otros diclorobencenos, tolueno, xilenos, cumeno, etc. La descomposición térmica de las tioureas (e) se efectúa en la forma descrita por J.N. Baxter y otros, en J. Chem. Soc. (1956), página 659 y siguientes. Las tioureas se preparan según Org. Syntheses III, 735, (1955). En la preparación de
10. las sales de ácido ditiocarbámico (f) se utilizan en calidad de bases inorgánicas, por ejemplo, los hidróxidos, óxidos y carbonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos así como dióxido amónico, en calidad de aminas por ejemplo trialkilaminas, bases de piridina o amoníaco (véase C.A. 70, 3389 q
15. (1969)) etc. La dehidrosulfuración (c) puede ser oxidativa con sales metálicas (patente británica número 793.802, patente holandesa número 81.326), por ejemplo con sales de plomo, cobre, zinc o hierro-III, yodo, hipocloritos y cloritos de metales alcalinos, de preferencia los de potasio y
20. sodio (patente francesa número 1.311,855), además con haluros de ácido apropiados, como fosgeno y hoxicloruro de fósforo (D. Martin et. al. Chem. Ber. 98, 2425-2426 (1965)) así como con sulfuro de cloro y de amonio elemental (DAS 1.192,139) y cloramina T (patente británica número
25. 1.024.913).

Los isotiocianobenzazoles de la fórmula I son obtenibles por ejemplo mediante reacción de aminobenzazoles, que se obtienen a partir de nitrobenzazoles en forma usual mediante reacción con cinc, hierro o  $\text{SnCl}_2$  en solución áci-

409335

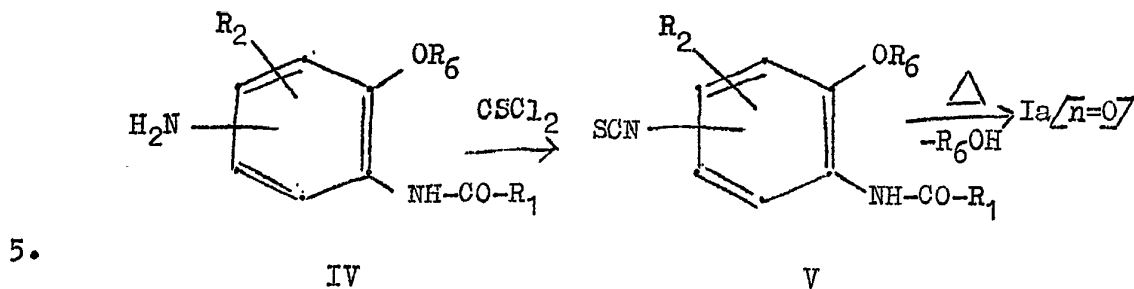


da, con hidrógeno activado catalíticamente o con borohidru-  
ro de sodio, con tiofosgeno en ácidos minerales, de preferencia  
ácido clorhídrico concentrado, según



- La reacción con  $CSeCl_2$  se puede sin embargo también
10. realizar suavemente en presencia de un agente ligador de ácido como una base orgánica, por ejemplo trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, o una base inorgánica débil, como  $CaCO_3$ ,  $BaCO_3$ , acetato de sodio,  $NaHCO_3$ ,  $KH_2PO_4$ . Esta variante se utiliza ventajosamente en la transformación sensible a la hidrólisis de un aminobenzoxazol en el isotiocianobenzoxazol para impedir la abertura del anillo de benzoxazol según
15. Ia  $\rightarrow$  II, que posiblemente debía realizarse en una forma retrógrada en otra etapa del procedimiento mediante calentamiento.
20. Este procedimiento de reacción puede efectuarse por otra parte para una parte del isotiocianobenzoxazol a base de otro procedimiento de preparación. Aquellos compuestos de la fórmula Ia, en los que n es 0, pueden obtenerse a partir de los aminoacilaminofenoles en que se basan de la fórmula IV
25. (con  $R_6 = H$  o  $-CO-R_1$ ) mediante reacción con tiofosgeno (o uno de los reactivos usuales indicados bajo los métodos a) a h)) y por último condensación del anillo según

409335



Las sales se pueden preparar de los isotiocianobenzoxazoles Ia a causa de la sensibilidad a la hidrólisis prácticamente solo con ácidos débiles, de preferencia ácidos orgánicos. En cambio son preparables sales de benzotiazoles Ib o bien de bencimidazoles Ic con ácidos fuertes o débiles. Los clorhidratos de estos dos subgrupos últimamente citados pueden obtenerse directamente partiendo asimismo de compuestos amínicos de la fórmula IIIb o bien IIIc cuando se utiliza para la reacción de tiofosgeno en disolventes exentos de agua o en ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

10.

15.

Los aminobenzoxazoles de la fórmula IIIa y sus etapas inmediatamente previas, los nitrobenzoxazoles, son en parte conocidos o se pueden preparar según métodos conocidos. (Vgl. M.A. Phillips, J. Chem. Soc. 1928, 122; *ibid.* 1930, 2685-2730; I.K. Ushenko, Zh. obsc. Ch. 30, 2658-69 (1960); A. Cerniani y R. Passerini, Ann. Chim. (Roma) 44, 3-10(1954)).

20.

El cierre de anillo de un o-aminofenol N-acilado o N,O-bisacilado para formar el benzoxazol correspondiente mediante destilación sencilla bajo desdoblamiento de agua, como también corresponde al comportamiento de reacción de los compuestos II o V en la transformación en Ia, es descrito por F.M. Hamer, J. Chem. Soc. 1956, 1480. La reacción puede reali

25.

409335



zarse ventajosamente asimismo con agentes de condensación como  $ZnCl_2$ ,  $POCl_3$ ,  $P_2O_5$  o  $H_3BO_3$  (Vgl. M.A. Phillips. J.Chem. Soc. 1928, 121; US.P. 3.158.610). La utilización de  $H_3BO_3$  es especialmente cuidadosa y disminuye el riesgo de la formación de productos de resinificación.

5.

Los aminobenzotiazoles de la fórmula IIIb y sus fases previas, los nitrobenzotiazoles, son en parte asimismo conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos. (Véase Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 27, pág.

10.

47; *ibid.* 27 II, 427; Chemical Abstracts 48, 2689d; *ibid.* 49 6232b; *ibid.* 49, 11625b; *ibid.* 57, 13925a; *ibid.* 69, 10032; *ibid.* 70, 57724; I.K. Ushenko, Zh., Obsc. Ch. 30, 2658-69 (1960); Patente británica 913.910 (1962); Patente francesa 1.379.470 (1964); Patente británica 598.985 (1948); T. Takahashi y J. Okada, J. Pharm. Soc. Japan 75, 277-280 (1953).

15.

Los aminobencimidazoles de la fórmula IIIc así como sus fases previas, los nitrobencimidazoles, son en parte conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos. (O.Kym, J.prakt. Ch. 75, 323 (1907); A. Ricci, Gazz. Chim. Ital. 97, 741-749, 758-768 (1967); Shotaro Nakajima et al., Yakugaku Zasshi 78, 1378 - 1382 (1958).

20.

Un método general para la preparación de la mayoría de los compuestos de partida III consiste en que se transforma 2-tiol-benzazoles mediante cloración en 2-clorobenzazoles y se introducen los grupos  $-OR_1$  o  $-N(R_1)(R_4)$  con ayuda de un alcoholato o bien amina secundaria correspondiente o para la introducción del grupo  $-S-R_1$  se hace reaccionar directamente el 2-tiolbenzazol en que se basa con un haluro  $Hal-R_1$ . Los substituyentes  $O_2N-$  y  $R_2$  se pue-

25.



den con ello introducir en un momento que se presente apropiado antes o después de este método de preparación. Una oxidación realizada antes de la introducción del grupo de isotiociano con por ejemplo  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$  transforma el grupo  $-\text{S}-\text{R}_1$  en  $-\text{SO}-\text{R}_1$  o bien  $-\text{SO}_2-\text{R}_1$ .

En el caso en que  $n$  sea igual a 0 el enlace directo de  $\text{R}_1$  en el anillo heterocíclico parte convenientemente de una anilina orto-funcional correspondiente (como se indicó para la preparación de los benzoxazoles en la transformación  $\text{IV} \rightarrow \text{Ia}$ ), en lo que un  $\text{O}$ -aminotiofenol correspondiente con por ejemplo un haluro de ácido  $\text{Hal}-\text{CO}-\text{R}_1$  o un anhídrido de ácido  $\text{O}(\text{COR}_1)_2$  introduce la reacción del cierre de anillo al benzotiazol, o en el que uno correspondiente mediante  $\text{o}$ -fenilendiamina bis-acilada- $\text{CO}-\text{R}_1$  se condensa a bencimidazol, o en que por ejemplo una  $\text{o}$ -fenilendiamina sustituida mediante  $\text{R}_2$  se hace reaccionar con urea para formar 2-hidroxi-bencimidazol, que se puede clorar en posición 2 con  $\text{POCl}_3$  y subsiguientemente nitrar en el anillo bencénico condensado.

20. EJEMPLO 1

Preparación de 2-/ $\bar{n}$ -amil/6-isotiociano-benzoxazol

(compuesto número 1.9)

a) Se calienta bajo desdoblamiento de agua 188 g de 5-nitro-2-caproilamidofenol bruto con 46 g de ácido bórico hasta que se alcanza la temperatura interna de  $210-220^\circ\text{C}$ . Luego la mezcla se enfría, se agita con cloroformo y se filtra. El filtrado se lava varias veces con agua, se seca y se libera del disolvente. El 2-/ $\bar{n}$ -amil/6-nitro-benzoxazol que permanece hierve a  $128-132^\circ\text{C}$  (0,1 torr).

409335



5. b) 122 g de 2-[n-amil]-6-nitro-benzoxazol se disuelven en 1500 cc de etanol destilado exento de agua y tras adición de 15 g de níquel Raney a temperatura ambiente hasta temperatura ligeramente elevada (por debajo de 35°C) se hidrogena. Se succiona el níquel Raney, el filtrado se libera del etanol y el residuo que permanece recristaliza en ciclohexano. 2-[n-amil]-6-amino-benzoxazol, de punto de fusión 57-59°C.
10. c) 40,8 g de 2-[n-amil]-6-amino-benzoxazol se disuelven en 370 cc de acetona exenta de agua. Tras adición de 50 g de CaCO<sub>3</sub> pulverizada exenta de agua, se enfria la mezcla a 0°C y se trata en forma de gotas bajo agitación a esta temperatura con una solución de 29,7 g de CSCL<sub>2</sub> en 30 cc de acetona exenta de agua. La mezcla se agita luego durante 15. 5 horas de 0° a 5°C y se filtra. Tras el concentrado del filtrado a 30°C bajo débil vacío, el residuo recristaliza en éter de petróleo. 2-[n-amil]-6-isotiociano-benzoxazol, de punto de fusión 31-34°C.

EJEMPLO 2

20. Preparación de 2-[n-amil]-6-isotiociano-benzoxazol  
(compuesto número 1.9)
25. a) 22 g de 2-caproilamido-5-nitrofenol se disuelven bajo nitrógeno en 500 cc de dioxano destilado y tras adición de 8 g de níquel Raney se hidrogena a temperatura ambiente o bien 30°-40°C hasta finalizar la reacción. El níquel Raney se succiona bajo nitrógeno. El filtrado obtenido puede utilizarse directamente con el 2-caproilamido-5-aminofenol logrado para la tiofosgenación subsiguiente. El producto intermedio puede aislarse primero asimismo mediante destilación del dioxano.

409335



5. b) A una solución de 28 g de 2-caproilamido-5-aminofenol en 300 cc de agua se adiciona de 0º a 5ºC bajo agitación 50 g de ácido clorhídrico concentrado. A esta mezcla se puede adicionar a gotas durante 20 minutos 14 g de  $\text{CSCl}_2$ , luego se agita durante 12 horas a 5ºC, se filtra y se seca el producto final, que tras recristalización en benceno funde a 148-150ºC.
10. c) El 2-caproilamido-5-isotiocianofenol obtenido se puede ciclizar en corriente de  $\text{N}_2$  mediante rápido calentamiento a unos 210ºC en presencia de ácido bórico durante 15 minutos bajo desdoblamiento de agua para formar el 2-(n-amil)-6-isotiociano-benzoxazol, que se fija a temperatura ambiente con éter de petróleo y puede obtenerse mediante refrigeración.

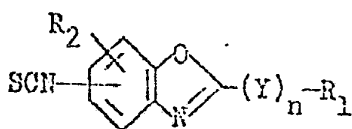
EJEMPLO 3

15. Preparación de 2-metil-6-isotiociano-benzoxazol  
(compuesto número 1.2)

20. 10,4 g de 2-acetamido-5-isotiocianofenol, que se obtiene mediante tiofosgenación de 2-acetamido-5-aminofenol, se calientan a 200ºC durante 15 minutos con 3,4 g de ácido bórico y luego se enfría inmediatamente. El residuo se extrae con ciclohexano caliente, la solución se concentra, se enfría y se trata con éter de petróleo, con lo que se separa por cristalización el producto final deseado. Punto de fusión 68-70ºC.

25. De igual forma a como se ha descrito en los ejemplos 1 a 3 ó según otro método correspondiente indicado anteriormente puede prepararse los siguientes isotiocianobenzoxazoles de la fórmula Ia, de los que son obtenibles las sales de adición de ácido correspondientes.

409335




(Ia)

	(n = 0) compuesto Nº	posi- ción SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
5.	1.1	6	H	H	
	1.2	6	H	CH <sub>3</sub>	p. de f. 68-70°C
	1.3	6	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p. de f. 64-68°C
	1.4	6	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
10.	1.5	6	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	1.6	6	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
	1.7	6	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
	1.8	6	H	terc.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p. de f. 77-79°C p. de f. 31-34°C
15.	1.9	6	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	1.10	6	H	n-octilo	p. de f. 41-42°C
	1.11	6	H	8-heptadenilo	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.5498
	1.12	6	H	-CH=CH-CH <sub>3</sub>	
	1.13	6	H	ciclopropil	
20.	1.14	6	H	2,3-dimetil- ciclopropil	
	1.15	4	H	CH <sub>3</sub>	
	1.16	7	H	CH <sub>3</sub>	
25.	1.17	5	H	CH <sub>3</sub>	p. de f. 82-84°C
	1.18	5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p. de f. 43-48°C
	1.19	5	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	1.20	5	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	1.21	5	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
	1.22	5	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p. de f. 49-51°C
	1.23	4	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	









continuación tabla

	(n=0) compuesto Nº	SCN- posición	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	caracteriza- ción
	1.24	7	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	1.25	5	H	terc.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
5.	1.26	5	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	1.27	5	H	heptadecilo	p. de f. 65-70°C
	1.28	5	H	-C=CH <sub>2</sub>   CH	
	1.29	5	H	ciclopropilo	
10.	1.30	5	H	ciclohexilo	p. de f. 72-73°C
	1.31	6	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	
	1.32	6	5-terc.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		
	1.33	7	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
15.	1.34	7	5-Cl	CH <sub>3</sub>	
	1.35	7	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
	1.36	5	7-Cl	CH <sub>3</sub>	
	1.37	5	7-Br	CH <sub>3</sub>	
	1.38	6	5-Cl	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	
20.	1.39	6	5-Cl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
	1.40	5	6-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	
	1.41	5	6-CH <sub>3</sub> O	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	1.42	7	H	H	
25.	1.43	6	5-Cl	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	1.44	4	H	H	
	1.45	4	H	CH <sub>3</sub>	
	1.46	6	5-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	
	1.47	6	5-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	151-153°C /0,2 Torr.

409335



así como los compuestos de la fórmula Ia con n=1

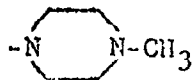
Compuesto Nº	posición SCN	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>1</sub>	caracterización	
5.	1.48	6	H	S	H	p.f. 258-261°C
	1.49	6	H	S	CH <sub>3</sub>	p.f. 86-91°C
	1.50	6	H	S	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p.f. 50°C
	1.51	5	H	S	H	p.f. 250-256°C
	1.52	5	H	S	CH <sub>3</sub>	p.f. 136-138°C
10.	1.53	5	H	S	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p.f. 65-67°C
	1.54	5	H	S	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	1.55	5	H	S	-CH <sub>2</sub> 	
	1.56	5	H	S	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	
	1.57	6	5-CH <sub>3</sub>	S	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
15.	1.58	6	5-Cl	S	ciclopentilo	
	1.59	6	H	S	ciclohexilo	p.f. 72-75°C
	1.60	6	H	S	-n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	p.f. 50-51°C
	1.61	6	H	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	
	1.62	6	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	CH <sub>3</sub>	
20.	1.63	6	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.f. 56-57°C
	1.64	6	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> clorhidrato	p.f. 110°C
	1.65	6	H	-N-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	20 D 1.6205
	1.66	6	H	-N-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (clorhidrato)	p.f. 92°C
	25.	1.67	6	H		
1.68		6	H			p.f. 81-83°C
1.69		6	H			
1.70		6	H		N-CH <sub>3</sub>	p.f. 119-120°C
30.	1.71	6	H		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	

409335

6 DIC



continuación tabla

Compues- to nº	posición SCN	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>1</sub>	caracte- rización
1.72	6	H	O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	P.F. 70-76°C
1.73	6	H	O	H	
1.74	5	H	O	H	
1.75	5	H	O	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n	
1.76	6	H	O	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
1.77	6	H	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
1.78	6	5-Cl	O	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
1.79	6	5-CH <sub>3</sub>	O	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
1.80	6	5-CH <sub>3</sub>			

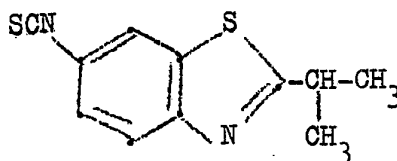
EJEMPLO 4

Preparación de 2-isopropil-6-isotiociano-benzotiazol

15. 19,2 g de 2-isopropil-6-amino-benzotiazol bruto, obtenido mediante hidrogenación catalítica, se disuelven en 150 cc de acetona y se tratan con una mezcla de 8,5 cc de ácido clorhídrico concentrado y 70 cc de agua. La solución se enfría a 5°C. Luego en el transcurso de media hora se adiciona a gotas una solución de 15 g de tiofosgeno en 10 cc de acetona y se agita ulteriormente durante 4 horas a 10°C.
20. La solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte en 1000 cc de agua y se succiona del precipitado originado. Tras recristalización, se obtiene el
25. producto final puro de la fórmula



409335



(Compuesto nº 2.8)

5. punto de fusión 52-54°C.

EJEMPLO 5

Preparación de 2-etil-6-isotiociano-benzotiazol

(compuesto nº 2.6)

10. a) A una solución de 17,8 g de 2-etil-6-amino-benzotiazol 150 cc de acetona, 8,4 cc de ácido clorhídrico concentrado y 50 cc de agua se adiciona a gotas en el transcurso de 20 minutos a 5-10°C bajo agitación 15 g de tiofosgeno (disueltos en 10 cc de acetona). Después de 4 horas de agitación, se deja reposar la solución durante 10 horas a temperatura ambiente, se filtra y se concentra en vacío (bomba de chorro de agua). El residuo recristalizado en dioxano es el clorhidrato de 2-etil-6-isotiocianobenzotiazol, punto de fusión 116-120°C.

20. Del filtrado de dioxano recristaliza el residuo obtenido al concentrar en ciclohexano y se obtiene la base libre 2-etil-6-isotiaciano-benzotiazol, de punto de fusión 69-73°C, de la que se forma igualmente el clorhidrato mediante disolución en dioxano exento de agua y paso de gas clorhídrico a 10°C, que se separa como precipitado, de punto de fusión 116-120°C.

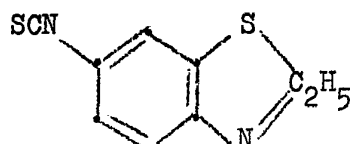
25. b) 13 g de clorhidrato de 2-etil-6-isotiociano-benzotiazol se agitan durante 15 minutos a 100°C con 100 cc de cloroformo y 100 cc de solución de sosa saturada. Luego se se-

409335



para la capa clorofórmica, se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. Tras la recristalización del residuo en ligroina/éter de petróleo se obtiene el producto final puro, el compuesto de la fórmula

5.



(compuesto nº 2.6)

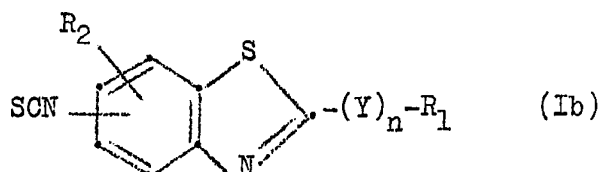
punto de fusión 69-73°C.

De igual forma a como se ha descrito en los ejemplos

10.

4 y 5 ó según la manera de uno de los métodos indicados anteriormente se preparan los isotiocianobenzotiazoles siguientes de la fórmula Ib

15.



(n=0)

de los que son obtenibles las sales de adición de ácido

20.

correspondientes:

25.

Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
2.1	4	H	H	p. de f. 120-122°C
2.2	4	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"
2.3	7	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"
2.4	6	H	H	p. de f. 125°C

409335

6 DIC 1972



continuación tabla

	Compues to Nº	Posi- ción SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	caracterización
5.	2.5	6	H	CH <sub>3</sub>	p. de f. 118-120°C
	2.6	6	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p. de f. 69-73°C
	2.7	6	H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	2.8	6	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p. de f. 52-54°C
	2.9	6	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
10.	2.10	6	H	terc.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
	2.11	6	H	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	p. de f. 75-77°C
	2.12	6	H	iso-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	2.13	6	H	-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	
	2.14	6	H	-n-C <sub>11</sub> H <sub>17</sub>	p. de f. 51-53°C
15.	2.15	6	H	-CH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <sup>n</sup>	
				C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	2.16	6	H	-C = CH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	
	2.17	6	H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	
20.	2.18	6	H	ciclopropilo	
	2.19	6	H	ciclopentilo	
	2.20	6	H	ciclohexilo	
	2.21	5	H	metilo	
25.	2.22	6	4-Cl	CH <sub>3</sub>	
	2.22	6	7-Cl	CH <sub>3</sub>	
	2.23	6	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
	2.24	6	5-CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	
	2.25	5	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
	2.26	5	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	2.27	5	6-CH <sub>3</sub> O	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	

409335



continuación tabla

	Compues to Nº	Posi- cion SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	caracteri- zación
5.	2.28	5	6-CH <sub>3</sub> O		
	2.29	6	4-Cl		
	2.30	6	H	3-cloropropilo	
10.	2.31	7	6-CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	2.32	6	5-terc.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	
	2.33	5	4-Cl	CH <sub>3</sub>	
	2.34	6	H	CF <sub>3</sub>	
	2.35	6	H	CCl <sub>3</sub>	
15.	2.36	4	H	CH <sub>3</sub>	
	2.37	7	H	CH <sub>3</sub>	
	2.38	7	H	H	
	2.39	7	H	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	2.40	4	H	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
20.	2.41	4	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	2.42	6	H	biciclo-[2,2,1]-hept-5- en-2-ilmetoxilo	
	2.43	6	H	borniloxilo	

así como los compuestos siguientes de la fórmula Ib con n=1:


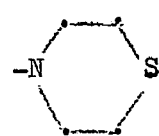
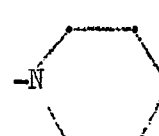
25.

Compues to Nº	Posi- ción SCN	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>1</sub>	caracterización
2.44	6	H	S	sec. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
2.45	6	H	-SO <sub>2</sub> -	sec. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	

409335


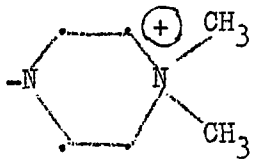

6 DIC



Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>1</sub>	caracterización	
		H	O	adamantilmetilo		
5.	2.46	6	H	O	adamantilmetilo	
	2.47	6	5-Cl	S	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -S-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	2.48	5	6-CH <sub>3</sub>	S	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	2.49	6	5-Cl	S	ciclohexilo	
	2.50	6	5-Cl	-SO <sub>2</sub> -	id.	
	2.51	6	H	-SO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHBr-CH <sub>3</sub>	
10.	2.52	4	6-CH <sub>3</sub>	S	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	2.53	6	H	O	ciclohexilo	
	2.54	6	H	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	
	2.55	4	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	2.56	7	6-Br	O	-CH <sub>3</sub>	
15.	2.57	6	5-Cl	O	-CH <sub>2</sub> - 	
	2.58	4	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	-N(-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>		
	2.59	6	5-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH		
	2.60	6	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
20.	2.61	6	H			
	2.62	6	H			
25.	2.63	6	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		
	2.64	6	H	O	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p. de f. 58-59°C
	2.65	6	H	O	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p. de f. 80-81°C

409335



	Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>1</sub>	caracterización
5.	2.66	6	H	O	CH <sub>3</sub>	p. de f. 98-103°C
	2.67	6	H	S	CH <sub>3</sub>	p. de f. 94-95°C
	2.68	6	H	S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p. de f. 67-72°C
	2.69	6	H	S	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p. de f. 64-67°C
10.	2.70	6	H	-SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p. de f. 159-160°C
	2.71	6	H	O	ciclooctilo	p. de f. 55-58°C
	2.72	6	H	O	4-metilciclohexilo	
	2.73	6	H	S	-H	
15.	2.74	6	H	S	-n-octilo	p. de f. 62-64°C
	2.75	6	H	O	H	p. de f. 227-230°C
	2.76	6	H	O	(2-metoxi)etil	p. de f. 119-122°C
	2.77	6	H	-N-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	p. de f. 137-138°C
20.	2.78	6	H	-N(nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )-	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	p. de f. 66-68°C
	2.79	6	H			p. de f. 170°C
25.	2.80	6	H		J <sup>⊖</sup>	p. de f. 252-255°C
	2.81	6	H			



409335

EJEMPLO 6

Preparación de 5(6)-isotiociano-2-metil-bencimidazol

(compuesto número 3.2)

A una mezcla de

5. 40 g de 5(6)-amino-2-metil-bencimidazol,  
270 cc de cloroformo y  
67 cc de agua se añadieron a gotas simultáneamente a 0-5°C  
bajo agitación una solución de  
10. 54,4 g de bicarbonato de sodio en 800 cc de agua y una so-  
lución de  
37,5 g de tiofosgeno en 67 cc de cloroformo, de forma que  
la mezcla permaneció neutra.

- Después de 7 horas de agitación a 0-5°C se succionó  
la suspensión y se lavó posteriormente con cloroformo y un  
15. poco de agua. La torta del noche húmeda se disolvió en frío  
en 800 cc de alcohol, se filtró sobre el Hyflosupercel, se en-  
frió a 0°C y por último se separó por precipitación con  
1000 cc de agua. El precipitado se succionó y se secó a  
45°C/12 torr. Se obtuvo el 5(6)-isotiociano-2-metil-benci-  
20. midazol, de punto de fusión 217-219°C.

Preparación de 2-n-propiltio-5(6)-isotiociano-bencimidazol

(compuesto número 3.48)

A una mezcla de

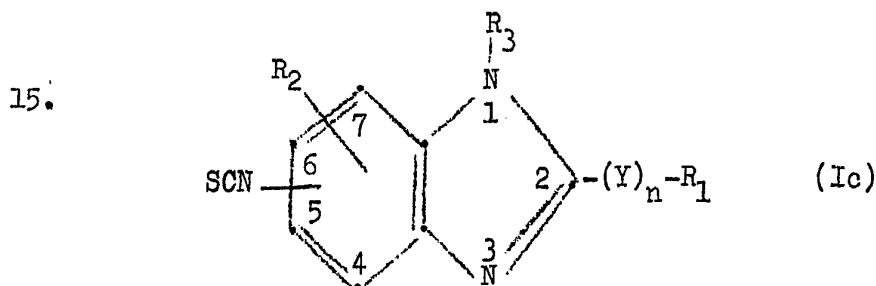
25. 30,8 g de 5(6)-amino-2-n-propiltio-bencimidazol,  
300 cc de acetona y  
32,5 g de carbonato cálcico se adicionó a gotas bajo agita-  
ción a 0°C una solución de  
19,3 g de tiofosgeno en 30 cc de acetona y a continuación  
se agitó a 0°C durante 4 horas.

409335



5. El precipitado se succionó, se deslió con ácido acético diluido, se extrajo con acetato de etilo y se trató con carbón activo, después de lo cual se filtró el carbón, se diluyó con petroleo-éter y se filtró una vez más. La solución se destiló hasta sequedad, el residuo se disolvió en acetonitrilo caliente y se diluyó con agua. Tras el enfriado y succionado se aisló el 2-n-propiltio-5(6)-isotiociano-bencimidazol de punto de fusión 142-154°C.

10. De igual forma como la descrita en los ejemplos o según el modo de uno de los métodos arriba indicados se pueden preparar los siguientes isotiociano-bencimidazoles de la fórmula Ic:



20. ( $n=0$ ,  $R_3 = H$ ; entonces son idénticas las posiciones 5 y 6 así como las posiciones 4 y 7, en tanto que  $R_2$  es también H)

De los que son obtenibles las sales de adición de ácido correspondientes:

25.

Compuesto No	Posición SCN	$R_2$	$R_1$	caracterización
3.1	6(5)	H	H	p. de f. 214-216°C
3.2	6(5)	H	CH <sub>3</sub>	p. de f. 218-220°C



409335

Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	caracterización	
5.	3.3	6(5)	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p. de f. 210-212°C
	3.3.a	6(5)	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Clorhidrato } p. de f. 260°C }
	3.4	6(5)	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	p. de f. 190-192°C
	3.5	6(5)	H	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p. de f. 141-143°C
10.	3.6	6(5)	H	CH=CH-CH <sub>3</sub>	
	3.7	6(5)	H	-C=CH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	
	3.8	6(5)	H	-CH <sub>2</sub> OH	p. de f. 250°C
	3.8.a	6(5)	H	-CH <sub>2</sub> OH	Clorhidrato, } p. de f. 250°C }
15.	3.9	6(5)	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	p. de f. 157-158°C
	3.9.a	6(5)	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	Clorhidrato, } p. de f. 212-215°C }
	3.9.b	6(5)	H	Glucosilo	p. de f. 200°C
	3.9.c	6(5)	H	id.	(Clorhidrato) } p. de f. 203-205°C }
20.	3.10	4(7)	H	CH <sub>3</sub>	
	3.11	6(5)	5(6)-Cl	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	3.12	6(5)	5(6)-CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
	3.13	6(5)	5(6)CH <sub>3</sub> CO-	terc. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
25.	3.14	6(5)	5(6) CH <sub>3</sub> O-	H	
	3.15	6(5)	5(6) CH <sub>3</sub> O-	ciclopropilo	
	3.16	6(5)	5(6) Cl	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p. de f. 174-177°C

Así como los siguientes compuestos de la Fórmula Ic  
con R<sub>2</sub> = H y n = 0:

409335



Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	caracterización
3.12	4	CH <sub>3</sub>	H	
3.13	4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
5. 3.14	4	CH <sub>3</sub>	-n <sub>3</sub> C-H <sub>7</sub>	
3.15	4	CH <sub>3</sub>	terc. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
3.16	4	CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
3.17	5	CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	
3.18	5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
10. 3.19	6	CH <sub>3</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
3.20	6	CH <sub>3</sub>	H	
3.21	6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
3.22	6	CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
3.23	7	CH <sub>3</sub>	H	
15. 3.24	7	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
3.25	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
3.26	6	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	
3.27	6	Bencilo	CH <sub>3</sub>	
3.28	6	Ribo-furanosilo	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
20. 3.29	6	Acetilo	CH <sub>3</sub>	
3.30	6	Glicosilo	CH <sub>3</sub>	
3.31	6	Propionilo	CH <sub>3</sub>	
3.32	6	Benzoilo	CH <sub>3</sub>	
3.33	6	CCl <sub>3</sub> -CO	CH <sub>3</sub>	
25. 3.34	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-CO-	CH <sub>3</sub>	
3.35	6	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-hexilo	
3.36	6	CH <sub>3</sub>	Glicosilo	
3.37	6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Heptagluco silo	

409335

6 DIC 19





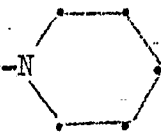
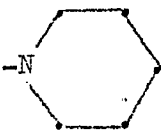
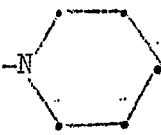



Asi como los siguientes compuestos de la fórmula Ic con  
 $R_2=H$  y  $n=1$ ;

	Compues to Nº	Posi ción SCN	$R_3$	Y	$R_1$	Caracterización
5.	3.38	6(5)	H	O	H	
	3.39	6(5)	H	S	H	
	3.40	6(5)	H	-NH-	H	
	3.41	6	-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub>	p. de f. 105-109°C
10.	3.42	5	-CH <sub>3</sub>	S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	3.43	6(5)	H	S	CH <sub>3</sub>	
	3.44	6(5)	H	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	3.45	6(5)	H	O	Octilo	
	3.46	6(5)	H	O	ciclopro- pilmetilo	
15.	3.47	6(5)	H	O	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	3.48	6(5)	H	S	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	p. de f. 142-145°C
	3.49	6(5)	H	S	ciclohexilo	
	3.50	6(5)	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
20.	3.51	6(5)	H	-N(butilo secundario)	Butilo sec.	
	3.52	6	Bencilo	O	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	3.53	6	Alilo	S	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	3.54	6	H	-NH-	-CCl <sub>3</sub>	
	3.55	5	-CH <sub>3</sub>	S	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
25.	3.56	6(5)	H	-NCH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	p. de f. 258-261°C
	3.57	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	sec. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
	3.58	6	Bencilo	S	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	3.59	6	Acetilo	S	butilo	

409335



Compuesto Nº	Posición SCN	R <sub>3</sub>	Y	R <sub>1</sub>	Caracterización
5.	3.60	Acetilo	S	ciclopentilo	
	3.61	Acetilo	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	3.62	H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O-CO-	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	3.63	Acetilo	O	ciclopropilo	
10.	3.64	H			
	3.65	H			
	3.66	H			
15.	3.67	Acetilo			
20.	3.68	CH <sub>3</sub>			
	3.69	Bencilo			
25.	3.70	Acetilo			
	3.71	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			

409335



Asi como los compuestos

- 3.72 2-(4'-metilpiperidina)-1-etil-6-trifluorometil-5-isotiociano-bencimidazol,
- 3.73 2-trifluorometil-1-bencil-7-cloro-5-isotiociano-bencimidazol,
- 5. 3.74 2-metil-1-etil-6-trifluorometil-5-isotiociano-bencimidazol,
- 3.75 1,2,6-trimetil-5-isotiociano-bencimidazol,
- 3.76 1,2,5-trimetil-6-isotiociano-bencimidazol,
- 10. 3.77 2-(1-ciclohexenil)-1-dietilaminoetil-6-isotiociano-bencimidazol,
- 3.78 1-metoxicarbonil-2-n-propil-6-cloro-5-isotiociano-bencimidazol, punto de fusión 88-92°C.

Ensayo en ratones atacados por Hymenolepis nana

- 15. Las materias activas se administraron en forma de una suspensión por sonda en el estómago a ratones blancos, que estaban infestados con Hymenolepis nana. Por ensayo se utilizaron 5 animales. Las materias activas se administraron a cada animal diariamente una vez durante 3 días consecutivos. Los animales se sacrificaron luego en el octavo día desde el inicio del tratamiento y se diseccionaron. La evaluación se efectuó después del diseccionado de los animales de ensayo mediante recuento de los vermes hallados en el intestino. Se utilizaron como controles ratones no tratados, infestados en
- 20. igual momento y en igual forma.
- 25.

Los agentes fueron tolerados sin síntomas por los ratones.

409335



Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
5. 2-metil-6-isotiociano-benzoxazol (dosis: 100 mg AS/kg de peso del cuerpo)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	1 - 2 - 4 - 5 - 7
2-etil-5-isotiociano-benzoxazol (250 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	26 - 7 - 13 - 19 - 36
10. 2-metil-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	11 - 12 - 12 - 16 - 16
15. 2-etil-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	11 - 12 - 12 - 16 - 16
2-isopropil-6-isotiociano-benzotiazol (150 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	8 - 9 - 10 - 11
20. 4-isotiocianobenzotiazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	8 - 9 - 9 - 10 - 11
25. 5-isotiociano-2-n-octil-benzoxazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	11 - 16 - 20 - 29 - 47
6-isotiociano-2-mercapto-benzoxazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	0 - 1 - 2 - 2 - 4



Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
5. 5-isotiociano-2-metiltio-benzoxazol (750 mg AS/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	6 - 7 - 9 - 10 - 12
2-n-butoxi-6-isotiociano-benzotiazol (300 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	0 - 1 - 2 - 4 - 5
10. 2-n-butiltio-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 3 - 10 - 11 - 13
15. 6-isotiociano-2-metilsulfonil-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 3 - 10 - 11 - 13
6(5)-isotiociano-2-n-propil-tio-benzimidazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 1	6 - 14 - 15 - 18 - 25
20. 2-etoxi-6-isotiociano-benzoxazol (500 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	0 - 3 - 11 - 12 - 14

Ensayo en ratones atacados por oxiuros de ratón

25.

Las materias activas se administraron a ratones blancos en forma de una suspensión por s'nda estomacal, que fueron infestados con oxiuros de ratón. Se utilizaron 5 ratones por ensayo. A cada animal se administraron diariamente una vez las materias activas durante 3 días consecutivos. Los animales se sacrificaron lue-



go al octavo día después del inicio del tratamiento y se autoseccionaron.

5. La evaluación se efectuó después de la disección de los animales de ensayo mediante recuento de los oxiuros de ratón existentes en el intestino. Como controles se utilizaron ratones infestados de igual forma, no tratados.

Los agentes fueron tolerados sin síntomas por los ratones

10.	Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
	2-etil-isotiociano-benzoxazol (dosis: 250 mg/kg de peso del cuerpo)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	5 - 4 - 4 - 9 - 9
15.	2-ciclohexil-5-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	0 - 4 - 13 - 29 - 42
20.	2-(n-amil)-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 4 - 4 - 5 - 13
25.	2-isopropil-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 14 - 20
	4-isotiociano-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 14 - 20



Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
5. 5-isotiociano-2-n-octil-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 1	1 - 3 - 25 - 30 - 53
10. 2-etoxi-6-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	4 - 9 - 15 - 21 - 32
10. 2-isopropiltio-5-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	8 - 8 - 14 - 15 - 20
15. 5-isotiociano-2-metiltio-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	20 - 10 - 12 - 18 - 24
20. 2-n-butoxi-6-isotiociano-benzotiazol (300 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	1 - 2 - 3 - 3 - 4
20. 6-isotiociano-2-2-metilto-benzotiazol (500 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	1 - 2 - 3 - 3 - 4
25. 2-tiltio-6-isotiociano-benzotiazol (500 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	2 - 2 - 16 - 35 - 40
30. 1-metoxicarbonil-2-n-propil-5-cloro-6-isotiociano-bencimidazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	7 - 8 - 18 - 26 - 40

409335



Ensayo en ratones atacados mediante Nematospiroides dubius

5. Las materias activas se administraron a ratones blancos en forma de una suspensión por sonda estomacal, que fueron infestados con Nematospiroides dubius. Por ensayo se utilizaron 5 animales. Las materias activas se administraron diariamente una vez a cada animal durante 3 días consecutivos. Los animales se sacrificaron luego en el octavo día después del inicio del tratamiento y se diseccionaron.

10. La evaluación se efectuó después de la disección de los animales de ensayo mediante recuento de los nemátodos existentes en el intestino. Como controles se utilizaron ratones infestados al mismo tiempo y de la misma forma, pero no tratados.

15. Los agentes fueron tolerados sin síntomas por los ratones

Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
20. 2-etil-5-isotiociano-benzoxazol (250 mg de materia activa/kg de peso del cuerpo)	0 - 0 - 0 - 0 - 1	22 - 10 - 10 - 16 - 16
25. 2-n-amil-6-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	7 - 9 - 11 - 14 - 20
2-isotiociano-2-metil-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	12 - 12 - 18 - 23 - 25

409335



	Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
5.	2-isopropil-6-isotiociano-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	4 - 9 - 11
10.	5-isotiociano-2-n-octil-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 3	4 - 9 - 11 - 14 - 17
	5-isotiociano-2-metil-benzoxazol (250 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 2	7 - 8 - 8 - 9 - 10
15.	2-etoxi-6-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	4 - 10 - 13 - 15 - 15
20.	2-isopropiltio-5-isotiociano-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	13 - 14 - 18 - 20 - 24
	5-isopropiano-2-metiltio-benzoxazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	7 - 7 - 9 - 10 - 11
25.	6-isotiociano-2-metoxi-benzotiazol (750 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	19 - 21 - 22 - 27
30.	6-isotiociano-2-metiltio-benzotiazol (500 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	18 - 18 - 21 - 22 - 27

409335



	Materia activa	Ataque de los 5 animales de ensayo en la disección	Ataque de los animales de control en la disección
5.	2-etiltio-6-isotiociano-benzotiazol (500 mg/kg)	0 - 0 - 0 - 0 - 0	7 - 9 - 11 - 12 - 13

Ensayo en ratas infestadas con Fasciola hepatica

10. Ratas blancas de laboratorio se infestan con fasciola (Fasciola hepatica). Tras expirar el tiempo del preparado se mostró el ataque de las ratas por fasciola mediante 3 análisis de heces independientes entre sí.

15. Por ensayo se tratan una vez diariamente en 3 días consecutivos cada 2 ratas atacadas con la materia activa, que se aplica en forma de una suspensión por sonda estomacal. En la tercera a quinta semanas después de la administración de la materia activa se realiza una vez semanalmente un análisis de heces sobre el contenido de huevos de fasciola hepatica. Al final de la quinta semana después del inicio del ensayo se sacrifican los animales de ensayo y se revisan todavía sobre las fasciolas existentes.

	Materia activa	Dosis diaria en mg/kg de peso del cuerpo	Controles de heces sobre la medicación de huevos (3x) Antes de la medicación	Después de la medicación
25.	2-metil-6-isotiociano-benzoxazol	100	positivo	negativo
	2-etil-isotiociano-benzoxazol	50	positivo	negativo

409335



	Materia activa	Dosis diaria en mg/kg de peso del cuer po	Controles de heces sobre la medicación de huevos (3x)	
			Antes de la medicación	Después de la medicación
5.	2-(n-amil)-6- isotiociano- benzoxazol	50	positivo	negativo
	2-ciclohexil- -5-isotiociano- benzoxazol	100	positivo	negativo
10.	2-etil-6-iso- tociano-ben- zotiazol	100	positivo	negativo
	2-isopropil-6- -isotiociano- benzotiazol	100	positivo	negativo
15.	5-isotiociano- -2-n-octil-2-n -octil-benzoxa zol	150	positivo	negativo
20.	6-isotiociano- -2-mercapto-ben zoxazol	100	positivo	negativo
	2-isopropiltio- -5-isotiociano- benzoxazol	100	positivo	negativo
25.	5-isotiociano- -2-metiltio- benzoxazol	100	positivo	negativo
	2-isopropoxi-6- -isotiociano- benzotiazol	50	positivo	negativo
30.	6-isotiociano- -2-metiltio- benzotiazol	200	positivo	negativo
	2-etiltio-6-iso tociano-benzo- tiazol	200	positivo	negativo

409335



Los controles sobre fasciola después de la disección fueron negativos en todos los casos.

Determinación de la acción antihelmíntica en gallinas, que están infestadas con Ascaridia galli

5. Polluelos de 1-3 días de edad se infestaron con huevos de Ascaridia galli (ascáridos). Por ensayos se utilizaron grupos de 5 polluelos cada uno. De 4 a 5 semanas después de la infestación se administraron a los animales las materias activas en una dosis por día durante 3 días consecutivos. Como controles se utilizaron gallinas infestadas, que no fueron tratadas.

10. Se determinó diariamente el número de Ascaridia galli expulsión por grupo de ensayo en el curso de 5 días después de la primera administración de la substancia activa y se contó asimismo el número de lombrices encontrado todavía en el intestino en la disección en el quinto día de ensayo. Además se determinó el número de gallinas exentas de lombrices.

20.	Materia activa	Dosis diaria mg/kg de peso del cuerpo	Número: de ascaridia galli de 5 gallinas	
			Expulsado	Hallado en la disección
	2-metil-6-isotiociano-benzotiazol	750	49	0 - 0 - 0 - 0 - 0
25.	2-etil-6-isotiocianobenzotiazol	750	41	0 - 0 - 0 - 1 - 0
	clorhidrato de 2-etil-6-isotiocianobenzotiazol	750	79	0 - 0 - 0 - 0 - 0

409335



	Materia activa	Dosis diaria mg/kg de peso del cuerpo	Número de ascaridia galli de 5 gallinas	
			Expulsado	Hallado en la disección
5.	2-(n-amil)-6-isotiocianobenzotiazol	750	66	0 - 0 - 0 - 0 - 0
	2-isopropil-6-isotiocianobenzotiazol	750	63	0 - 0 - 0 - 0 - 0
10.	2-metil-6-isotiociano-benzoxazol	500	26	0 - 0 - 0 - 0 - 10
	2-(n-amil)-6-isotiocianobenzoxazol	750	119	0 - 0 - 0 - 0 - 0
	2-n-octil-6-isotiocianobenzoxazol	750	116	0 - 0 - 0 - 0 - 0
15.	2-etoxi-6-isotiociano-benzoxazol	750	103	0 - 0 - 0 - 0 - 7
	2-ciclohexil-6-isotiociano-benzoxazol	750	84	0 - 0 - 0 - 1 - 4
20.	6-isotiociano-2-metoxi-benzotiazol	750	143	0 - 0 - 0 - 1 - 3
	6-isotiociano-2-metilbenzotiazol	500	131	0 - 0 - 0 - 0 - 0
25.	isotiociano-2-etil-tiobenzotiazol	500	181	0 - 0 - 0 - 0 - 0
	6-isotiociano-2-n-butiltiobenzotiazol	750	145	0 - 0 - 0 - 0 - 0
30.	6(5)-cloro-5(6)-isotiociano-2-n-propil-bencimidazol	750	65	0 - 0 - 0 - 0 - 5

409335



Acción contra bacterias y hongos patógenos

Determinación de la concentración de inhibición mínima  
(MIC)

5. Pruebas de una sustancia activa disuelta en una serie de inhibición que se inicia a 100 ppm en metilcelosolve se mezclan íntimamente a aproximadamente 50°C con agar líquido. La mezcla caliente se vertió en 0,5 cm de altura de capa en cubetas de vidrio de 10 cm de diámetro y se dejó enfriar. Luego se inocularon los cultivos de hongos o bien de bacterias a ensayar en forma puntiforme con un dispositivo dosificador automático y en una concentración de  $10^6$  a  $10^7$  por cc. Las cubetas se mantuvieron a 37°C en la incubadora.

Se ensayaron cepas de bacterias grampositivo:

15. Staphylococcus aureus K 465  
Staphylococcus aureus K 444  
Staphylococcus aureus K 443  
Staphylococcus aureus M 6  
Streptococcus agalactiae M 100  
20. Streptococcus agalactiae M 101  
Erysipelothrix rhusiopathiae K 593  
Listeria monocytogenes Typ IV-b

Se ensayaron cepas de bacterias gramnegativo:

25. Escherichia coli G 70/1172  
Escherichia coli 139:82.B  
Escherichia coli 78:80.B  
Escherichia coli M 155  
Escherichia coli 7:1,7,8

409335



- Salmonella gallinarum VBIB
- Salmonella cholerae suis VBIB
- Salmonella pullorum typhimurium VBIB
- Salmonella multocida K 753
- 5. Brucella suis VBIB
- Protocus rettgeri 107-153-1
- Klebsiella pneumoniae 107-153-3
- Se ensayaron cepas de hongo:
- Aspergillus niger K 617
- 10. Candida pseudotropicalis CDC 48
- Candida krusei CDC 46
- Candida krusei M 500
- Pseudomonas sp.
- Trichophyton gallinae K 454
- 15. Trichophyton verrucosum K 424
- Trichophyton quinckeanum K 883
- Hez M 500
- Hez M 501

20. Se evaluó después de 24 horas. Como concentración de inhibición mínima se determinó para los compuestos de la fórmula I los valores, que se encontraban claramente por debajo de la concentración inicial de 100 ppm.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de las formas de elaboración de agentes activos en forma antihelmínica y de agentes de adición a forraje. Las partes se comprenden como partes en peso.

25. Polvo pulverizable

Para la preparación de un polvo dispersable al 50% se utilizan:

409335<sup>6 DIC</sup>



5. a) 50 partes de una materia activa según la invención  
1 parte de un polietilenoxypropilenglicol con un  
peso molecular de aproximadamente 2000 (Pluronic L 61)  
5 partes de la sal amónica de un condensado de ácido  
naftalín sulfónico-fenol-formaldehído (Irgatan  
AG1),  
44 partes de caolín;  
50 partes de una materia activa según la invención,  
1 parte de un polietilenoxypropilenglicol con un  
10. peso molecular de aproximadamente 8000 (Pluronic  
F 68),  
0,5 partes de ligninsulfonato de sodio  
48,5 partes de silicato de sodio.

15. Las materias activas indicadas se mezclan y muc-  
len íntimamente con las materias de vehículo y los agen-  
tes de distribución. El polvo obtenido puede mezclarse  
con pienso en forma líquida o pastosa y administrarse  
a los animales domésticos y útiles.

#### Pastas

20. Para la preparación de una pasta al 40% se utilizan  
las materias siguientes:  
40 partes de materia activa según la invención  
2,5 partes de lignindulfonato sódico.  
0,3 partes de benzoato sódico  
25. 10 partes de glicerina  
47,2 partes de agua destilada.

La materia activa y los agentes de distribución se  
mezclan íntimamente. La pasta así obtenida se mezcla para  
la administración a animales domésticos y útiles con forra-  
jes líquidos o pastosos.

409335

6 DIC. 47



Comprimidos de adición a forraje

Para la preparación de comprimidos de adición a forraje al 35% se utilizan las materias siguientes:

- 35 partes de materia activa según la invención
- 5. 15 partes de melaza
- 5 partes de polvo de palo dulce
- 25 partes de harina verde seca
- 20 partes de salvado molido.

10. La materia activa y los agentes de distribución se mezclan y se conforman en comprimidos en una prensa para forrajes. El concentrado de adición de forraje obtenido se mezcla con el forraje y se administra a animales útiles y domésticos

Concentrado emulgible

- 15. Se obtiene un concentrado emulgible mediante mezcla de 2 partes de materia activa según la invención, 2 partes de un polietilenoxypropilonglicol con un peso molecular de aproximadamente 3000 (Pluronic I64) y 96 partes de acetona,

20. que se diluye con agua para formar emulsiones de cualquier concentración deseada y puede administrarse por ejemplo como bebida a animales domésticos y útiles.

Formulación oleosa

Se muelen en forma lo más fina posible en un molino apropiado

- 25. 40 partes de una materia activa según la invención y a continuación se mezcla homogéneamente por ejemplo en una laminadora con 60 partes de aceite de cacahuete.

Estas partes oleosas pueden administrarse oralmente a los animales.

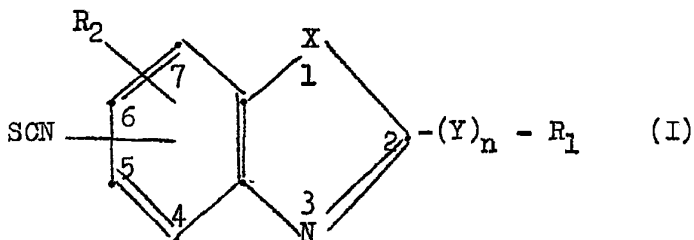


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17875/71 del 7.12.71.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de isotiocianobenzazoles de actividad antihelmintica, de la fórmula general I

10.



en la que

15.

el grupo SCN se encuentra en la posición 4, 5, 6 ó 7,

20.

$R_1$  significa hidrógeno, un radical de alquilo o de alqueno con de 1 a 17, de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono, de cadena rectilínea o ramificada, un radical de alquilo o de alqueno inferior con en total a lo sumo 6 átomos de carbono, substituidos mediante halógeno, -CN -OH, alcóxilo, acilo, alquiltio o dialquilamino, un radical de cicloalquilo o de cicloalqueno mono-, bi- o tri-cíclico con de 3 a 10 átomos de carbono en la estructura de anillo, substituido eventualmente mediante alquilo

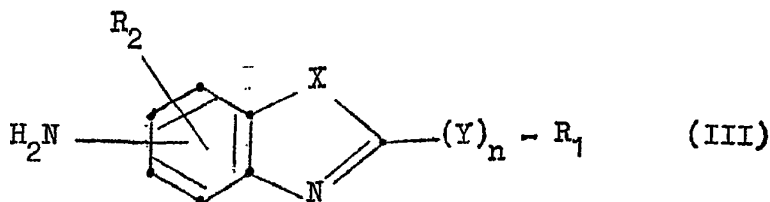
25.



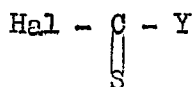
-6 Di

inferior que puede estar enlazado asimismo sobre un grupo  $\text{CH}_2$  en el substituyente Y o bien el heterociclo,

5.  $\text{R}_2$  significa hidrógeno, halógeno o un radical de alquilo, alcoxilo o acilo con 4 átomos de carbono como máximo,
- X significa oxígeno, azufre o  $-\text{NR}_3$
10.  $\text{R}_3$  representa hidrógeno, un radical de alquilo o de alquenilo con a lo sumo 5 átomos de carbono, un radical de fenilo o de bencilo, un radical de dimetilamino-alquilo o dietilamino-alquilo con de 2 a 5 átomos de carbono en la cadena alquílica, un radical de alcoxicarbonilo con de 2 a 5 átomos de carbono, un radical de acilo alifático con de 2 a 5 átomos de carbono, o un radical de polihidroxialquilo (sácarido)
15. Y significa oxígeno, azufre  $-\text{SO}-$ ,  $\text{SO}_2-$  ó  $-\text{NR}_4$   
n es el número 0 o 1,
20.  $\text{R}_4$  significa hidrógeno, un radical de alquilo o de alquenilo con a lo sumo 5 átomos de carbono o junto con el átomo N y el substituyente  $\text{R}_1$  un heterociclo saturado o insaturado con de 4 a 6 átomos de carbono, que puede contener todavía otro heteroátomo O o S o el grupo  $-\text{N}-\text{R}_5$  y
25.  $\text{R}_5$  representa hidrógeno, metilo o etilo,  
y sus sales de adición de ácido no tóxicas para los animales de sangre caliente, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general III



5. en la que  $R_1$ , Y, n, X y  $R_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un derivado de ácido tiocarbónico de la fórmula  $AlOY$

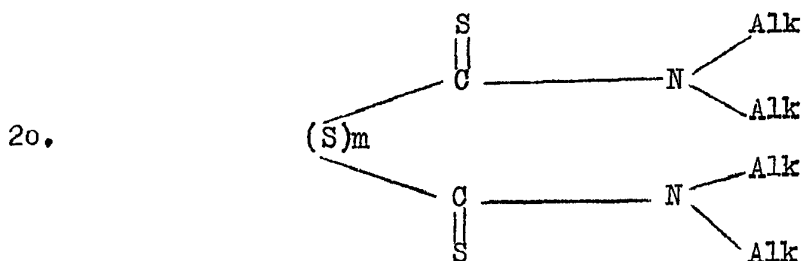


10. en la que

Hal significa cloro o bromo e

Y significa cloro, bromo, o un grupo de dialquilamino.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante de su realización, se hace reaccionar el citado compuesto de la fórmula general III, definido en la reivindicación 1 con un sulfuro de la fórmula



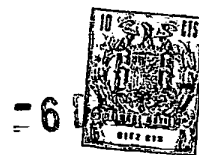
en la que

25. Alk significa un radical de alquilo inferior con a lo sumo 4 átomos de carbono y

m significa 1 ó 2.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante de su realización, el citado compuesto de la fórmula general III se hace reaccionar





con bis-(trihalógenoalquil)-ésteres de ácido pentatio-dipcr-carbónico.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante de su realización, el citado compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con fosgeno y pentasulfuro de fósforo en un disolvente o diluyente inerte frente a los participantes en la reacción.

10. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, en otra variante de su realización porque el compuesto de fórmula general III citado se transforma con isotiocianato de benzoilo en la tiourea correspondiente y ésta en presencia de un disolvente inerte frente a los participantes en la reacción, de preferencia en un hidrocarburo aromático o hidrocarburo halogenado o en presencia de ácido o anhídridos de ácido se descompone térmicamente.

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra variante de su realización el compuesto de fórmula general III se transforma con sulfuro de carbono en presencia de una base inorgánica o una amida en la sal de ácido ditiocarbámico correspondiente y ésta puede dehidrosulfurarse luego.

25. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante de su realización el compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con sulfuro de carbono en presencia de carbodiimidas y una amina terciaria.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque en otra variante de su realización el compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con sulfocianu-



ro amónico en presencia de ácido clorhídrico gaseoso.

5. 9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos de la fórmula III se realiza en presencia de un disolvente o diluyente inerte.

10. 10.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque en calidad de disolvente o diluyente se utiliza hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos halogenados alifáticos y aromáticos, éteres y compuestos etéreos, cetonas, amidas, agua o mezclas de tales disolventes con agua.

11.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 5 caracterizado porque las reacciones citadas se realizan a temperaturas entre 40° y 200°C.

15. 12.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2 a 4 y 6 a 8, caracterizado porque las reacciones citadas se realizan a temperaturas de -10° a +30°C.

13.- Procedimiento para la preparación de isotiocianobenzazoles.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 65 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de diciembre de 1972.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F NIETO