

REF: Caso nº 15381



21 JUN

NUMERO 411.537

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.  
Domicilio: 126 East Lincoln Ave. RAHWAY 07065, N.J.  
U.S.A.  
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN BENCIMIDAZOL"  
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 226.976 del 16 de febrero de 1.972 y otra del 27 de Diciembre de 1.972 nº 318.803.

**ANULADA**  
POR LA COMISION DE PATENTES Y MARCAS Y OFICINA DE PATENTES Y MARCAS  
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA



1

## RESUMEN DE LA INVENCION

5

Los 2-arilbencimidazoles y 2-heteroarilbencimidazoles fosforilados en la posición 1 y opcionalmente sustituidos en la posición 5(6) se emplean como agentes antihelmínticos y como fungicidas.

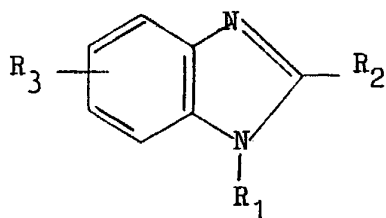
10

La invención se refiere a nuevas composiciones de materia clasificables en el campo de la técnica orgánica como bencimidazoles N-fosforilados. Más especialmente, esta invención se refiere a bencimidazoles fosforilados en la posición 1 y con un radical arilo o heteroarilo en la posición 2 y, opcionalmente, sustituidos además en la posición 5(6); a los métodos de preparación de estos bencimidazoles y a los métodos de empleo de los mismos como fungicidas y como antihelmínticos en el tratamiento y control de la helmintiasis.

15

En su aspecto de composición, por lo tanto, esta invención puede ser descrita como basada en el concepto de los bencimidazoles N-fosforilados de la siguiente fórmula estructural:

20



I

25



1 donde

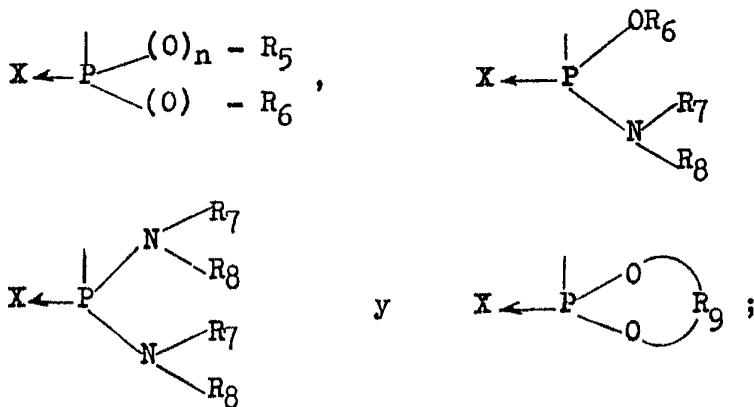
5  $R_2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por arilo, ortofluoarilo y un radical heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que los radicales heteroaromáticos nitrogenados no contienen un grupo  $-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$ ;

10  $R_3$  se encuentra en la posición 5(6) de la molécula y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y  $-\overset{\text{O}}{\text{NHC}}-\text{R}_4$ ;

$R_4$  es un miembro del grupo formado por alcoxi inferior, fenilo y para-fluorfenilo;

$R_1$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

15



20

$n$  es un número entero de 0 a 1;

25

$R_5$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con



1           alquilo inferior y arilo;

$R_6$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado  
      por alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sus-  
      tituído con alquilo inferior, un metal alcalino, amo  
5       nio y alquil(inferior)amonio;

$R_7$  y  $R_8$  son radicales seleccionados entre el grupo forg  
      mado por hidrógeno y alquilo inferior, con la condi-  
      ción de que por lo menos uno de los radicales  $R_7$  o  $R_8$   
      es alquilo inferior;

10        $R_9$  es un radical alquileno inferior y

      X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
      oxígeno y azufre, con la condición de que cuando X es  
      azufre  $R_3$  es hidrógeno.

      En el sentido utilizado anteriormente para definir  
15       los simbolos  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$ , el término arilo  
      comprende los radicales arilo como fenilo y naftilo. El tér-  
      mino radical heteroaromático comprende los radicales hetero-  
      aromáticos que contienen un heteroátomo en la estructura cí-  
      clica tal como tienilo, furilo y piridilo; radicales hetero-  
20       aromáticos que contienen dos heteroátomos en la estructura  
      cíclica, tal como tiazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, 1-pi-  
      razolilo y oxazolilo; y los radicales heteroaromáticos que  
      contienen tres heteroátomos en la estructura cíclica, tal  
      como tiadiazolilo. Se prefieren los radicales heteroaromáti-  
25       cos de 5 miembros que contienen nitrógeno y azufre; el radi-



1 cal heteroaromático más preferido es el tiazolilo. El térmi-  
no alquilo incluye los grupos alquilo de cadena lineal y ra-  
mificada que contienen de 2 a 10 átomos de carbono como, por  
ejemplo, etilo, isopropilo, pentilo, n-octilo, n-decilo y  
5 similares y el término alquilo inferior comprende dichos gru-  
pos alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono. El tér-  
mino alquileno inferior comprende los radicales alquileno in-  
ferior que contienen de 2 a 4 átomos de carbono como metile-  
no, propileno y butileno. El término alcoxi inferior compren-  
10 de los grupos alcoxi inferior de cadena lineal y ramificada  
conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alquilo,  
como metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, hexiloxi y similares.  
El término metal alcalino comprende los metales alcalinos co-  
mo litio, sodio y potasio. El término alquil(inferior)amonio  
15 incluye los radicales mono-, di-, tri- y tetra-alquil(infe-  
rior)amonio tales como, por ejemplo, etilamonio, metilamonio,  
dietilamonio, tetrametilamonio y similares. El término ciclo-  
alquilo comprende los grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de  
carbono en el radical cicloalquilo, como ciclopropilo, ciclo-  
20 pentilo, ciclohexilo y ciclooctilo y el término cicloalquilo  
sustituído con alquilo inferior comprende estos grupos ci-  
cloalquilo conteniendo 1 o más sustituyentes alquilo infe-  
rior, como por ejemplo 2-metilciclopropano, 3-etilciclopenta-  
no, 3-etilciclohexano, 4-isopropilciclohexano, 2,5-dietilci-  
25 clooctano y similares.



1                    Esta invención se basa en el descubrimiento de los  
solicitantes de que los bencimidazoles N-fosforilados an-  
tes descritos presentan características de uso aplicado in-  
herentes como agentes antihelmínticos y como fungicidas.  
5                    La actividad fisiológica de los bencimidazoles N-fosforila-  
dos de esta invención ha sido confirmada por técnicas de  
laboratorio corrientes. Además, se ha encontrado que los  
bencimidazoles N-fosforilados de esta invención presentan  
una solubilidad en agua o en lípidos superior a la del ben-  
10                    cidimidazol no fosforilado inicial y son muy útiles cuando se  
desea obtener preparados líquidos o cuando la solubilidad  
en agua o en lípidos es importante para administrar el  
agente activo. Se considera que los preparados que contie-  
nen los bencimidazoles N-fosforilados de esta invención, co-  
15                    mo ingrediente activo esencial, serán empleados en el tra-  
tamiento y control de la helmintiasis y como fungicidas.

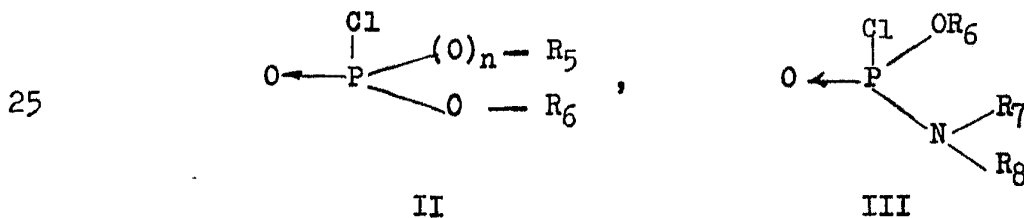
                  En general, los 1-fosfinilbencimidazoles de esta  
invención, es decir los compuestos de esta invención donde  
X es oxígeno, pueden ser preparados fácilmente a partir del  
bencimidazol 1-no sustituido inicial, donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los  
20                    definidos anteriormente, formando primero una sal de metal  
alcalino del bencimidazol inicial y después adicionando el  
grupo fosfinilo deseado en la posición 1 por tratamiento  
de la sal de metal alcalino del bencimidazol con los agen-  
25                    tes de fosforilación descritos más adelante. Se observará



1 que los bencimidazoles 1-no sustituidos de partida emplea  
 dos en el procedimiento antes descrito son compuestos co-  
 nocidos y o bien son comerciales o pueden ser preparados  
 rápidamente por técnicas ya descritas con todo detalle en  
 5 la literatura química.

Convenientemente, la sal de metal alcalino del  
 bencimidazol de partida se forma por tratamiento de una  
 suspensión del bencimidazol en un disolvente orgánico ade-  
 cuado, convenientemente un alcohol inferior como metanol,  
 10 etanol, propanol, butanol y similares, con un alcóxido de  
 metal alcalino como, por ejemplo, metóxido sódico, butó-  
 xido sódico, metóxido potásico o etóxido de litio, a re-  
 flujo, durante 20 a 60 minutos aproximadamente. Es conve-  
 niente llevar a cabo la reacción en atmósfera inerte. Una  
 15 vez completado el periodo de reflujo, el disolvente se se-  
 para de la mezcla de reacción por destilación bajo presión  
 y la sal puede ser separada del residuo por filtración y  
 secada.

La sal de metal alcalino de bencimidazol así forma  
 da puede ser tratada entonces con un agente fosforilante  
 20 adecuado para introducir el grupo fosfinilo deseado en la  
 posición 1. Los agentes fosforilantes empleados en esta  
 reacción son fosforocloruratos de fórmulas:







1           les de recristalización.

          Cuando el bencimidazol de partida empleado en la  
reacción antes descrita no está sustituido en la posi-  
ción 5(6), la introducción del grupo fosfinilo en la po-  
sición 1 no destruye la simetría de la molécula y el ben-  
5           cimidazol fosforilado se obtiene como único producto. Los  
expertos en la técnica sobreentenderán que cuando el ben-  
cimidazol de partida está sustituido en la posición 5(6),  
la introducción del grupo fosfinilo en la posición 1 des-  
10          truye la simetría del núcleo de bencimidazol de manera  
que el producto de la reacción se obtiene como mezcla de  
isómeros. Así, por ejemplo, cuando un bencimidazol como  
el 5-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol  
se somete a fosforilación por la técnica antes descrita y  
15          utilizando fosforoclorurato de di-isopropilo como agente  
fosforilante, el producto se obtiene como mezcla de 1-di-  
isopropoxifosfinil-5-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-tiazol-  
lil)bencimidazol y 1-di-isopropoxifosfinil-6-isopropoxi-  
carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol. Aunque no es  
20          necesario para el uso como agentes antihelmínticos y como  
fungicidas, los isómeros individuales pueden ser separa-  
dos por técnicas cromatográficas convencionales o por re-  
cristalización fraccionada convencional.

          Los ejemplos representativos de los bencimidazoles  
25          antihelmíntica y fungicídamente activos que pueden ser pre

1 JUL 1976



1 parados por las técnicas antes descritas son, por ejemplo:  
1-di-n-propoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol prepa-  
rado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de di-n-propilo,  
5 1-dietoxifosfinil-2-(2'-fúril)bencimidazol, preparado a  
partir de sal potásica de 2-(2'-fúril)bencimidazol y  
fosforoclorurato de dietilo,  
1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, pre-  
parado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)ben-  
10 cidazol y fosforoclorurato de di-isopropilo,  
1-difenoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, prepara-  
do a partir de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y fosforo-  
clorurato de difenilo,  
1-di-isopropoxifosfinil-5(6)-isopropoxicarbonilamino-2-  
15 (4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de  
5-isopropoxicarbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimida-  
zol y fosforoclorurato de di-isopropilo,  
1-etilettoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, prepara-  
do a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimi-  
20 dazol y etilfosfonoclorurato de etilo,  
1-diciclohexiloxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)-  
bencimidazol y fosforoclorurato de diciclohexilo,  
1-metilbutoxifosfinil-2-(2'-fúril)bencimidazol, prepara-  
do a partir de sal potásica de 2-(2'-fúril)bencimi-  
25 dazol y metilfosfonoclorurato de butilo,



- 1           1-N,N-dimetilaminoetoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y N,N-dimetilfosforamidoclorurato de etilo,
- 5           1-N'-metilaminoisopropoxifosfinil-2-(2'-fúril)bencimidazol, preparado a partir de sal de litio de 2-(2'-fúril)bencimidazol y N-metilfosforamidoclorurato de isopropilo,
- 1-N-etilaminobutoxifosfinil-2-(2'-fúril)bencimidazol, preparado a partir de sal potásica de 2-(2'-fúril)bencimidazol y N-etilfosforamidoclorurato de n-butilo,
- 10           1-bis-dimetilaminofosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y cloruro N,N'-tetrametilfosforodiamídico,
- 1-N,N-dietilamino-N',N'-di-isopropilaminofosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y cloruro N,N-dietil-N'N'-di-isopropilfosforodiamídico,
- 15           1-etilendioxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y etilfosforoclorurato,
- 20           1-propilendioxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal potásica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y propilfosforoclorurato,
- 1-dietoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y
- 25



- 1 fosforoclorurato de dietilo,  
1-di-n-octiloxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol, pre-  
parado a partir de sal sódica de 2-(4'-tiazolil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de di-n-octilo,
- 5 1-dietoxifosfinil-5(6)-benzamido-2-(4'-tiazolil)bencimida-  
zol, preparado a partir de sal sódica de 5-benzamido-  
2-(4'-tiazolil)bencimidazol y fosforoclorurato de die-  
tilo,
- 10 1-di-isopropoxifosfinil-5(6)-para-fluorbenzamido-2-(4'-  
tiazolil)bencimidazol, preparado a partir de sal sódica  
de 5-para-fluorbenzamido-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y  
fosforoclorurato de di-isopropilo,
- 15 1-di-n-propoxifosfinil-2-(2'-tiazolil)bencimidazol, prepa-  
rado a partir de sal de litio de 2-(2'-tiazolil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de di-n-propilo,
- 20 1-dietoxifosfinil-2-(2'-tienil)bencimidazol, preparado a  
partir de sal potásica de 2-(2'-tienil)bencimidazol y  
fosforoclorurato de dietilo,
- 25 1-di-isopropoxifosfinil-2-(3'-piridil)bencimidazol, prepa-  
rado a partir de sal de litio de 2-(3'-piridil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de di-isopropilo,
- 1-di-n-octiloxifosfinil-2-(3'-isotiazolil)bencimidazol,  
preparado a partir de sal potásica de 2-(3'-isotiazol-  
lil)bencimidazol y fosforoclorurato de di-n-octilo,



- 1 1-difenoxifosfinil-2-(2'-pirazinil)bencimidazol, prepara-  
do a partir de sal potásica de 2-(2'-pirazinil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de difenilo,
- 5 1-N,N-dimetilaminoetoxifosfinil-2-(2'-oxazolil)bencimi-  
dazol, preparado a partir de sal sódica de 2-(2'-oxa-  
zolil)bencimidazol y N,N-dimetilfosforamidoclorurato  
de etilo,
- 10 1-metilbutoxifosfinil-2-(1',3',4'-tiadiazolil)bencimidazol,  
preparado a partir de sal de litio de 2-(1',3',4'-tia-  
diazolil)bencimidazol y metilfosfonoclorurato de huti-  
lo,
- 15 1-di-n-propoxifosfinil-2-(1',2',5'-tiadiazolil)bencimidazol,  
preparado a partir de sal de litio de 2-(1',2',5'-tia-  
diazolil)bencimidazol y fosforoclorurato de di-n-pro-  
pilo,
- 20 1-dietoxifosfinil-2-(3'-tienil)bencimidazol, preparado a  
partir de sal potásica de 2-(3'-tienil)bencimidazol y  
fosforoclorurato de dietilo,
- 25 1-di-isopropoxifosfinil-2-(3'-piridil)bencimidazol, pre-  
parado a partir de sal sódica de 2-(3'-piridil)benci-  
midazol y fosforoclorurato de di-isopropilo,
- 1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-isotiazolil)bencimidazol,  
preparado a partir de sal de litio de 2-(4'-isotiazo-  
lil)bencimidazol y fosforoclorurato de di-isopropilo y



1            1-dietoxifosfinil-2-(1'-pirazolil)bencimidazol, prepara-  
do a partir de sal sódica de 2-(1'-pirazolil)bencimi-  
dazol y fosforoclorurato de dietilo.

5            Aunque la adición del grupo fosfinilo a la posi-  
ción 1 por las técnicas antes descritas implica en primer  
lugar la formación de una sal de metal alcalino del benci-  
midazol 1-no sustituido inicial, seguido de fosforilación  
de la sal de metal alcalino del bencimidazol, no es esen-  
cial aislar la propia sal de metal alcalino de bencimidazol  
10           y realizar en etapas distintas la formación de la sal y la  
fosforilación. Después de la formación de la sal de metal  
alcalino, puede ser tratada in situ y sin aislamiento con  
los agentes fosforilantes antes descritos con objeto de  
introducir el grupo fosfinilo deseado en la posición 1. Con-  
15           venientemente, esta reacción puede efectuarse añadiendo  
el bencimidazol 1-no sustituido inicial a una suspensión  
agitada de un hidruro de metal alcalino como, por ejemplo,  
hidruro sódico, hidruro potásico o hidruro de litio, en un  
disolvente orgánico adecuado como dimetilformamida, dimetil-  
20           sulfóxido o benceno. La mezcla de reacción, preferiblemen-  
te en atmósfera inerte, se calienta a reflujo a unos 70°C  
durante 1 a 2 horas. La mezcla de reacción se enfría des-  
pués a unos 10-20°C y se añade el agente fosforilante de-  
seado. La agitación a una temperatura entre la ambiente y  
25           unos 50°C se prosigue durante 1 a 4 horas y después la



1 mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y  
el residuo se vierte en agua de hielo. Entonces se ex-  
trae la mezcla con un disolvente orgánico adecuado como  
cloruro de metileno y el producto crudo se recupera y pu  
5 rifica por técnicas convencionales.

Los bencimidazoles fosforilados preparados por  
las técnicas antes descritas, es decir, los bencimidazo-  
les de esta invención con un grupo fosfinilo en la posi-  
ción 1, además de su utilidad como agentes antihelmínti-  
cos y como fungicidas, sirven también como intermediarios  
10 convenientes en la preparación de los bencimidazoles de  
esta invención en los que el sustituyente X en la Fórmu-  
la I anterior es azufre, es decir, los bencimidazoles de  
esta invención con un grupo fosfinotioilo en la posición 1.  
15 Los solicitantes han encontrado que los bencimidazoles an-  
tes descritos con un grupo fosfinilo en la posición 1 son  
fácilmente convertidos en los correspondientes bencimida-  
zoles con un grupo fosfinotioilo en la posición 1, por  
tratamiento del bencimidazol de partida con pentasulfuro  
de fósforo de acuerdo con la técnica que será descrita más  
20 adelante. Cualquiera de los bencimidazoles fosforilados de  
Fórmula I anterior, donde X es oxígeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno,  
puede ser empleado como material de partida; el producto  
es en cada caso el correspondiente bencimidazol donde X  
25 es azufre.



1                   Esta reacción puede efectuarse calentando una mezcla del bencimidazol de partida y pentasulfuro de fósforo a unos 160°C, durante 3 a 8 horas. A esta temperatura, el pentasulfuro de fósforo funde y la reacción se lleva a cabo en estado fundido sin adición de disolvente. Una vez completada la reacción, que convenientemente se lleva a cabo en atmósfera inerte, la mezcla se enfría y se extrae con benceno. Después se evapora el extracto a presión reducida para obtener el 1-fosfinotioilbencimidazol deseado.

10                   Los bencimidazoles típicos de esta invención con un grupo fosfinotioilo en la posición 1, que pueden ser preparados a partir de los correspondientes 1-fosfinilbencimidazoles antes descritos, son, por ejemplo:

1-bis-dimetilaminofosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
15 1-di-n-propoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
1-di-isopropoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
1-di-isopropoxifosfinotioil-2-(2'-furyl)bencimidazol,  
1-di-n-octiloxifosfinotioil-2-(2'-furyl)bencimidazol,  
1-etiletoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
20 1-N,N-dimetilaminoetoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
1-etilendioxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
1-dietoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
1-N-etilaminobutoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,  
25 1-bis-dimetilaminofosfinotioil-2-(2'-tienil)bencimidazol,



- 1 1-di-n-propoxifosfinotioil-2-(2'-piridil)bencimidazol,
- 1-di-isopropoxifosfinotioil-2-(3'-isotiazolil)bencimidazol,
- 1-di-n-octiloxifosfinotioil-2-(2'-pirazinil)bencimidazol,
- 1-etiletoxifosfinotioil-2-(2'-oxazolil)bencimidazol,
- 5 1-di-isopropoxifosfinotioil-2-(1',3',4'-tiazolil)bencimidazol,
- 1-diciclohexiloxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

Los solicitantes han encontrado que los bencimidazoles de esta invención donde el sustituyente R<sub>6</sub> en la

10 Fórmula I anterior es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con alquilo inferior, son fácilmente convertidos en las correspondientes monosales de metales alcalinos, es decir en los compuestos donde R<sub>6</sub> es un metal alcalino, por tratamiento del bencimidazol de partida con un

15 haluro de metal alcalino como, por ejemplo, yoduro sódico, cloruro de litio, bromuro de litio, bromuro sódico y similares. La reacción puede efectuarse agregando el bencimidazol de partida a una solución de un haluro de metal alcalino en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo,

20 butanona, acetona, metanol, etanol, isopropanol y similares y calentando la mezcla a reflujo, convenientemente en atmósfera inerte, durante 2 a 6 horas. Los sólidos precipitados se separan después de la mezcla de reacción por filtración, se disuelven en agua y el pH de la solución acuosa se ajusta a 8,5 aproximadamente. Se filtra la

25



1 solución y se concentra hasta sequedad por técnicas con-  
vencionales, por ejemplo por liofilización, para obtener  
la sal de metal alcalino deseada. Cuando se desee, las  
sales monoamónica y monoalquil(inferior)amónica del ben-  
5 cimidazol de partida pueden ser preparadas por la misma  
técnica, sustituyendo el haluro de metal alcalino antes  
utilizado por un haluro de amonio o un haluro de alquil-  
(inferior)amonio como, por ejemplo, yoduro amónico, yodu-  
ro de metilamonio, bromuro de etilamonio, yoduro de dime-  
10 tilamonio, cloruro de trimetilamonio, yoduro de trietilamo-  
nio, yoduro de tetrametilamonio y similares.

Son típicas de las sales preparadas por las téc-  
nicas descritas, por ejemplo:

- 15 sal sódica de 1-n-propoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-  
bencimidazol,
- sal potásica de 1-etoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-  
bencimidazol,
- sal potásica de 1-etoxihidroxifosfinil-2-(2'-fúril)benci-  
midazol,
- 20 sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-  
bencimidazol,
- sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-5-(6)-isopropoxi  
carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- sal sódica de 1-etilhidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)benci-  
25 midazol,



- 1 sal sódica de 1-N,N-dimetilaminohidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- sal de litio de 1-N-metilaminohidroxifosfinil-5(6)-benzamido-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- 5 sal amónica de 1-N-etilaminohidroxifosfinil-2-(2'-fural)bencimidazol;
- sal sódica de 1-n-octiloxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol,
- sal de tetrametilamonio de 1-n-hexiloxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- 10 sal sódica de 1-etoxihidroxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol,
- sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- 15 sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinotioil-5(6)-isopropoxicarbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol,
- sal de litio de 1-n-octiloxihidroxifosfinotioil-2-(2'-fural)bencimidazol,
- sal amónica de 1-etoxihidroxifosfinil-2-(2'-tienil)bencimidazol,
- 20 sal de tetrametilamonio de 1-isopropoxihidroxifosfinil-2-(4'-isotiazolil)bencimidazol,
- sal sódica de 1-n-octiloxihidroxifosfinil-2-(1'-pirazolil)bencimidazol y
- 25 sal sódica de 1-ciclohexiloxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.



1                    Aunque todos los bencimidazoles 1-fosforilados  
de esta invención presentan actividad antihelmíntica y  
fungicida como ya se ha descrito, resultará evidente que  
estos compuestos presentarán varios grados de potencia se  
5                    gún la naturaleza de la aplicación particular considerada  
y de la infestación a combatir. De especial interés en  
las aplicaciones antifúngicas son los bencimidazoles de  
esta invención en los que el sustituyente  $R_2$  en la Fórmu-  
la I anterior es tienilo, furilo, tiazolilo, isotiazclilo  
10                    y 1-pirazolilo. En general, los bencimidazoles más prefe-  
ridos de esta invención son los compuestos de Fórmula I  
donde  $R_2$  es tiazolilo,  $R_3$  es hidrógeno y X es oxígeno. De  
este grupo los bencimidazoles especialmente preferidos  
son aquéllos en los que  $R_5$  es alquilo,  $R_6$  es alquilo o un  
15                    metal alcalino y n es 1.

                  Cuando los bencimidazoles de esta invención se em-  
plean para el tratamiento y control de la helmintiasis,  
los medios específicos empleados para administrar el ben-  
cimidazol al animal no son críticos y resulta satisfacto-  
rio cualquiera de los métodos ahora utilizados o disponi-  
20                    bles para el tratamiento de animales infectados por helmin-  
tos o susceptibles a dicha infección. Cuando se desea ad-  
ministrar el bencimidazol en una forma de dosificación uni-  
taria sólida y seca, se emplean habitualmente cápsulas,  
25                    bolos o tabletas que contienen la cantidad deseada de ben-



1        cimidazol. Estas formas de dosificación se preparan mez-  
         clando íntima y uniformemente el ingrediente activo con  
         diluyentes, cargas, agentes desintegrantes y/o aglutinan-  
         tes adecuados, finamente divididos, como almidón, lactosa,  
5        talco, estearato magnésico, gomas vegetales y similares.

         Estos preparados en forma de dosis unitaria pueden  
         variar dentro de amplios límites en lo que se refiere a su  
         peso total y contenido en agente antihelmíntico, dependien-  
         do de factores tales como el tipo de animal huésped en tra-  
10        tamiento, la gravedad y el tipo de infección y el peso del  
         huésped. Para los animales grandes como corderos, cerdos  
         y ganado vacuno, pueden emplearse dosis unitarias de has-  
         ta 15 g, conteniendo de 3 a 12 g de bencimidazol. Sin em-  
         bargo, habitualmente se prefiere emplear dosis unitarias  
15        con un peso de 5 a 10 g conteniendo de 2 a 8 g de bencimi-  
         dazol. Los bolos así como las tabletas de menor tamaño,  
         contienen varios aglutinantes y lubricantes y se formulan  
         por técnicas conocidas. Las cápsulas se preparan fácilmen-  
         te mezclando el ingrediente activo con un diluyente como  
20        almidón o lactosa e introduciendo la mezcla en la cápsula.

         Para tratar los animales infectados mediante una  
         purga, los bencimidazoles 1-fosforilados de esta inven-  
         ción se mezclan con un agente suspensor como bentonita y  
         la mezcla sólida se agrega al agua inmediatamente antes  
25        de la administración. Alternativamente, pueden emplearse



1            preparados para purga listos para uso, como los descritos  
en la patente estadounidense nº 2.918.403. Los preparados  
para purga preferidos contienen alrededor de 5 a 50 % en  
peso del bencimidazol.

5            Los bencimidazoles aquí descritos también pueden  
ser administrados como componente del pienso de los anima-  
les o pueden ser disueltos o suspendidos en el agua de be  
vida. Estas composiciones comprenden el bencimidazol ínti-  
mamente dispersado en un vehículo o diluyente inerte. Por  
10            vehículo inerte se entiende el que no reacciona con el ben  
cidazol y puede ser administrado con seguridad a los ani  
males. Preferiblemente, el vehículo es o puede ser un in-  
grediente de la ración del animal.

15            Las composiciones adecuadas comprenden suplementos  
alimenticios en las que el ingrediente activo se encuentra  
en cantidades relativamente grandes y que son adecuadas pa-  
ra la adición al pienso ya sea directamente o después de  
una fase intermedia de dilución o mezcla. Los vehículos o  
diluyentes típicos adecuados para estas composiciones son,  
20            por ejemplo, granos secos de destilería, harina de maíz,  
harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas de  
ostras molidas, salvado de trigo, solubles de melazas, hari-  
na de tusas de maíz, pienso de molino de soja comestible,  
sémola de soja, piedra caliza machacada y similares. Los  
25            bencimidazoles activos se dispersan íntimamente en el se-



1 no del vehículo por métodos como molienda, agitación, mol-  
turación o volteo. Las composiciones que contienen alrede-  
dor de 5 a 50 % en peso del bencimidazol son especialmen-  
te adecuadas como aditivos para piensos.

5 Son ejemplos de suplementos alimenticios típicos  
que contienen los bencimidazoles de esta invención disper-  
sados en un vehículo sólido los siguientes:

		<u>kg</u>
	(A) 1-dietoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)benci-	
10	midazol	20
	Granos secos de destilería de maíz	80
	(B) 1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-	
	bencimidazol	5
	Trigüillo corriente	95
15	(C) 1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-	
	bencimidazol	35
	Salvado de trigo	65
20	(D) 1-di-isopropoxifosfinil-5(6)-isopropoxi-	
	carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimi-	
	dazol	50
	Granos de destilería de maíz	50

25 Estos y otros suplementos alimenticios similares  
se preparan mezclando uniformemente el bencimidazol con  
el vehículo.



1                    Estos suplementos se agregan al pienso del animal  
en una cantidad suficiente para que el pienso acabado ten  
ga la concentración de bencimidazol deseada para el trata-  
miento y control de la helmintiasis. Aunque la concentra-  
5                    ción deseada de ingrediente activo puede variar con los  
factores previamente mencionados así como con el bencini-  
dazol particular empleado, habitualmente los bencimidazo-  
les de esta invención se administran a concentraciones com  
prendidas entre 0,5 y 2,0 % en el pienso, con objeto de  
10                   conseguir el resultado antihelmíntico deseado.

Los bencimidazoles de esta invención son eficaces  
fungicidas en diversas aplicaciones. Por consiguiente,  
pueden ser empleados como fungicidas por técnicas conven-  
cionales en la protección de plantas, terrenos, frutos,  
15                   semillas, pieles, madera, pinturas, textiles, cosméticos,  
cuero, tabaco, cuerdas, papel, pulpa, plásticos, combusti-  
bles, caucho, alimentos y similares.

Debe entenderse que los bencimidazoles pueden ser  
utilizados en diversos preparados, tales como sólidos, in-  
20                   cluídos los polvos finamente divididos y los materiales  
granulados, así como líquidos, como soluciones, emulsiones,  
suspensiones, concentrados, concentrados emulsionables,  
papillas y similares, según la aplicación pretendida y el  
medio de preparación deseado. Así, se observará que los  
25                   bencimidazoles de esta invención pueden ser empleados para

10 JUL 1976



1 formar composiciones fungicidamente activas que contienen  
estos compuestos como ingredientes activos esenciales de  
las mismas, cuyas composiciones también pueden contener  
5 diluyentes, extendedores, cargas, acondicionadores y exci-  
pientes secos finamente divididos o líquidos, incluidas  
diversas arcillas, tierra de diatomeas, talco y similares  
o agua y diversos líquidos orgánicos como alcanoles infe-  
riores, por ejemplo etanol e isopropanol, o queroseno,  
benceno, tolueno y otras fracciones destiladas del petró-  
10 leo o mezclas de los mismos. La cantidad de bencimidazol  
activo contenida en estos preparados variará entre amplios  
límites según el bencimidazol particular empleado y la  
aplicación particular deseada. En general, los preparados  
útiles contienen alrededor de 1 a 95 % del bencimidazol  
15 activo.

Debe entenderse también que los bencimidazoles de  
la invención pueden ser utilizados en combinaciones entre  
sí, así como con otros materiales fungicidamente activos.  
Por ejemplo, los bencimidazoles antes descritos pueden ser  
20 mezclados con ácido sórbico o sus sales, ácido propiónico  
o sus sales, micostatina, tricomicina, anfotericina, gri-  
seofulvina, ácido undecilénico, 8-hidroxiquireína y deri-  
vados clorados de la misma, o-fenilfenato sódico, o-fenil-  
fenol, bifenilo, fenoles clorados, benzoato sódico, ácido  
25 deshidroacético y sus sales o ésteres de ácido 4-hidroxi-



1 benzoico, como el éster metílico y propílico, para con-  
seguir un efecto fungicida adicional cuando se utiliza  
a concentraciones apropiadas. También es bastante claro  
que los bencimidazoles de esta invención pueden ser uti-  
5 lizados en combinación con materiales antibacterianos ef-  
caces en casos adecuados, por ejemplo para combinar la  
acción de cada uno de ellos en una situación en que pue-  
da ser especialmente útil, por ejemplo en aplicaciones  
en las que la presencia de bacterias crea resultados in-  
10 deseables junto con la acción detrimental de los hongos.  
Por consiguiente, una combinación de agentes antifúngico  
y antibacteriano será útil en la preparación de jabones  
germicidas, en la producción de cosméticos y en alimentos  
como cerveza, queso o carne y otras aplicaciones del cue-  
15 ro.

Se ha encontrado que el crecimiento de varios hon-  
gos que existen en la tierra es limitado o terminado por  
adición al terreno de pequeñas cantidades de los compues-  
tos de bencimidazol descritos. El término tierra o terreno  
20 en el sentido utilizado aquí comprende todos los medios ca-  
paces de soportar el crecimiento de las plantas y puede  
ser humus, arena, estiércol, mantillo, una solución de  
crecimiento de plantas creada artificialmente y similares.  
Se ha encontrado también que los bencimidazoles de la in-  
25 vención son eficaces contra las enfermedades fúngicas de



1 las plantas y pueden ser utilizados efectivamente por con-  
tacto directo con el follaje o sistémicamente por intro-  
ducción a través de las raíces.

5 Los compuestos de esta invención también presen-  
tan actividad contra las bacterias y nematodos de las plan-  
tas y, a niveles apropiados de concentración, pueden ser  
utilizados eficazmente para inhibir o impedir el crecimien-  
to de estos organismos.

10 Como fungicidas, los bencimidazoles de esta inven-  
ción son útiles para inhibir el crecimiento de los mohos  
en los frutos como los cítricos. El agente activo puede  
ser aplicado en cualquier momento antes del consumo y pre-  
feriblemente después de la recolección. Por ejemplo, el  
15 agente antifúngico puede ser aplicado durante el almacena-  
miento inicial, antes o después del transporte o durante  
el almacenamiento final antes del consumo. Los bencimida-  
zoles pueden ser utilizados de diversas formas en este as-  
pecto y pueden ser aplicados directamente al fruto en  
emulsión, solución, suspensión o similar o puede ser apli-  
cado al envase o envoltura del fruto. Los vehículos adecua-  
dos para los agentes activos son ceras y otros materiales  
20 actualmente conocidos en la técnica.

25 La mejor forma considerada por los solicitantes  
para poner en práctica su invención está descrita en los  
siguientes ejemplos; debe sobreentenderse que estos ejem-



1 plos son con fines ilustrativos solamente y no pretendemos establecer ninguna limitación excepto las indicadas en las cláusulas del apéndice:

EJEMPLO 1

5 Sal sódica de tiabendazol

A una suspensión de 80,4 g de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol en 1,6 litros de metanol seco se añaden 83 ml de metóxido sódico 4,82 M en metanol. Se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se separan aproximadamente 1,2 litros de metanol bajo presión reducida y el metanol restante se separa por destilación azeotrópica con benceno. Se filtra la suspensión resultante en atmósfera de nitrógeno y se seca el producto recuperado en estufa de vacío a 60°C para obtener la sal sódica de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol (p.f. 330°C).

Los expertos en la técnica observarán que cualquier bencimidazol con los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> definidos en la Fórmula I anterior y no sustituidos en la posición 1, puede ser tratado de acuerdo con la técnica del Ejemplo 1 con un alcóxido de metal alcalino para formar la sal de metal alcalino del bencimidazol inicial.

EJEMPLO 2

1-bis-Dimetilaminofosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

25 Se calienta una mezcla de 5,6 g de sal sódica de



1 2-(4'-tiazolil)bencimidazol y 4,3 g de cloruro N,N'-tetra  
metilfosforodiamídico en 100 ml de acetonitrilo seco a re  
flujo, en atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. Se en-  
fría y filtra la mezcla de reacción. Se evapora el filtra-  
5 do a presión reducida y se recristaliza el residuo de clo-  
ruro de metileno-hexano para obtener 1-bis-dimetilamino-  
fosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol (p.f. 138-140°C).

EJEMPLO 3

1-Etiletoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

10 A una suspensión de 2,23 g de sal sódica de 2-(4'-  
tiazolil)bencimidazol en 40 ml de acetonitrilo seco se aña-  
den de una sola vez 1,57 g de etilfosfonoclorurato de eti-  
lo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmós-  
fera de nitrógeno durante 3 horas. Se enfría y filtra la  
15 mezcla de reacción. Se evapora a presión reducida, se aña-  
den 15 ml de cloroformo al residuo y se filtra. Se evapora  
el filtrado a presión reducida para obtener 2,83 g de  
1-etiletoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol como acei-  
te amarillo.

EJEMPLO 4

1-Etilendioxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

20 A una suspensión de 4,46 g de la sal sódica de  
2-(4'-tiazolil)bencimidazol en 80 ml de acetonitrilo seco  
se añaden de una sola vez 2,85 g de etilfosforoclorurato.  
25 Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente

8 JUL.



1 en atmósfera de nitrógeno durante 66 horas y se filtra.  
El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se  
disuelve en 30 ml de cloroformo y se filtra. Se evapora  
el filtrado para obtener 1-etilendioxifosfinil-2-(4'-tia-  
5 zolil)bencimidazol en forma de espuma naranja.

#### EJEMPLO 5

#### 1-N,N-Dimetilaminoetoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

10 A una suspensión de 2,23 g de sal sódica de 2-(4'-  
tiazolil)bencimidazol en 40 ml de acetonitrilo seco se añe-  
den de una sola vez 1,72 g de N,N-dimetiletilfosforoamido-  
clorurato. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en  
atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, se enfría y filtra.  
Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y el  
residuo se disuelve en 15 ml de cloroformo. Se filtra la  
15 mezcla y evapora a presión reducida para obtener 1-N,N-di-  
metilaminoetoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

#### EJEMPLO 6

#### 1-di-Isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

20 A una suspensión agitada de 17,8 g de una disper-  
sión de hidruro sódico al 57 % en 1100 ml de dimetilforma-  
mida seca se añaden 88,8 de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol.  
La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente  
en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y se calien-  
ta a 90°C durante 45 minutos. Se enfría la mezcla de reac-  
ción a 15°C y se añaden 89,0 g de fosforoclorurato de  
25



1 di-isopropilo. Se continúa agitando a la temperatura am-  
biente durante 1 hora y después a 45°C durante hora y me-  
dia más. Se concentra la mezcla de reacción a presión re-  
ducida y el residuo se vierte en agua de hielo. Se extrae  
5 con cloruro de metileno y filtra. Se separa el cloruro de  
metileno y filtra. La capa de cloruro de metileno se se-  
para del filtrado y se evapora a presión reducida. Se pu-  
rifica por recristalización en ciclohexano para obtener  
1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol (p.f.  
10 92-93°C).

#### EJEMPLO 7

#### 1-di-Isopropoxifosfinil-5(6)-isopropoxicarbonilamino-2- (4'-tiazolil)bencimidazol

15 A 30,2 g de 5-isopropoxicarbonilamino-2-(4'-tia-  
zolil)bencimidazol suspendidos en 600 ml de isopropanol  
seco se añaden 5,4 g de metóxido sódico. Se agite la mez-  
cla a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se ca-  
lienta durante 5 minutos a 60°C. Se separa la mayor parte  
del isopropanol a presión reducida y después el resto se  
20 separa por destilación azeotrópica con benceno. La sal só-  
dica seca de 5-isopropoxicarbonilamino-2-(4'-tiazolil)ben-  
cimidazol así producida se suspende en 800 ml de acetoni-  
trilo seco y se añaden 20,2 g de fosforoclorurato de di-  
isopropilo. Se calienta la mezcla a reflujo durante 16 ho-  
25 ras, se enfría y filtra. El filtrado se evapora a presión



1 reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno-  
ciclohexano y se filtra. El disolvente se evapora para  
obtener el producto como mezcla de 1-di-isopropoxifosfinil-  
5 5-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y  
1-di-isopropoxifosfinil-6-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-  
tiazolil)bencimidazol. Por recristalización fraccionada  
de cloruro de metileno-éter de petróleo se separan los  
isómeros (p.f. del isómero menos soluble: 168-172°C; p.f.  
del isómero más soluble: 142-145°C).

10

#### EJEMPLO 8

##### 1-Difenoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

15

A una suspensión de 2,5 g de la sal sódica de 2-  
(4'-tiazolil)bencimidazol en 40 ml de acetonitrilo seco  
a 10°C, en atmósfera de nitrógeno, se añaden 13,43 g de  
fosforoclorurato de difenilo. La mezcla de reacción se  
calienta a 90°C durante 2½ horas. Se enfría la mezcla de  
reacción y se filtra. Se evapora a presión reducida y el  
residuo se recristaliza de acetato de etilo para obtener  
1-difenoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol (p.f. 153-  
20 158°C).

20

25

Cualquiera de los bencimidazoles de esta inven-  
ción en los que el sustituyente X en la Fórmula I ante-  
rior sea oxígeno pueden ser preparados por las técnicas  
descritas en los Ejemplos 2 a 8 y 14, simplemente tratan-  
do una sal de metal alcalino de un bencimidazol apropia-



1 damente sustituido con cualquiera de los agentes de fosforilación definidos en las Fórmulas II-V.

EJEMPLO 9

1-di-Isopropoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

5 Se calienta una mezcla de 3,65 g de di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y 1,11 g de pentasulfuro de fósforo a 160°C durante 5 horas, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae varias veces con benceno caliente. Los extractos se evaporan a presión reducida para obtener 1-di-isopropoxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

10 El procedimiento descrito en el Ejemplo 9 es aplicable en general a la preparación de cualquiera de los bencimidazoles de esta invención en los que el sustituyente X en la Fórmula I sea azufre y el sustituyente R<sub>3</sub> hidrógeno. Para preparar el 1-fosfinotioilbencimidazol deseado, por lo tanto, simplemente es necesario seleccionar el 1-fosfinilbencimidazol correspondientemente sustituido como material de partida.

20 EJEMPLO 10

Sal sódica de 1-N,N-dimetilaminohidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

25 A una solución de 1,65 g de yoduro sódico seco en 40 ml de butanona recién destilada se añaden 3,36 g de 1-N,N-dimetilaminoetoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.



1 La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfe-  
ra de nitrógeno durante 3 horas. El precipitado se sepa-  
ra por filtración, se lava con acetona y seca. Se disuel-  
ve el producto en 40 ml de agua y se ajusta el pH de la  
5 solución a 8,5 con hidróxido sódico diluído. La solución  
se filtra y se liofiliza para obtener sal sódica de  
1-N,N-dimetilaminohidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimi-  
dazol.

#### EJEMPLO 11

10 Sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

A una solución de 1,65 g de yoduro sódico seco en  
40 ml de butanona se añaden 3,81 g de 1-di-isopropóxifos-  
finotioil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y se calienta la  
15 mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas.  
El sólido precipitado se separa por filtración, se lava  
con acetona y se seca. El producto se disuelve en 40 ml de  
agua y se ajusta a pH 8,5 con hidróxido sódico diluído. La  
solución se filtra y liofiliza para obtener sal sódica de  
20 1-isopropoxihidroxifosfinotioil-2-(4'-tiazolil)bencimida-  
zol.

#### EJEMPLO 12

Sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)-  
bencimidazol

25 En atmósfera de nitrógeno, se añaden con agitación



1975

1 28,0 g de 1-di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol a una solución de 12,7 g de yoduro sódico en 450 ml de butanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y el sólido precipitado se separa por filtración. El producto se lava con acetona y se seca. Se disuelve el producto en 125 ml de agua y se ajusta a pH 8,5 con hidróxido sódico diluído. Se filtra y el filtrado se liofiliza para obtener sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

10

EJEMPLO 13

Sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-5(6)-isopropoxi-carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

A 24,2 g de 1-di-isopropoxifosfinil-5(6)-isopropoxi-carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol se añaden 8,55 g de yoduro sódico en 300 ml de butanona seca y se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en 300 ml de acetona y se diluye la solución con un gran volumen de éter. El precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se seca para obtener sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-5(6)-isopropoxi-carbonilamino-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

20

25

Empleando las técnicas descritas en los Ejemplos 10 a 13 y sustituyendo el yoduro sódico empleado allí por



1 cualquier haluro de metal alcalino deseado, haluro amó-  
nico o haluro de alquil(inferior)amonio, pueden preparar-  
se las correspondientes sales de bencimidazol de metales  
alcalinos, amonio o alquil(inferior)amonio.

5

#### EJEMPLO 14

#### 1-Diciclohexiloxifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol

A una suspensión de 12,2 g de sal sódica de 2-(4'-  
tiazolil)bencimidazol en 150 ml de ciclohexano se añaden  
14 g de fosforoclorurato de diciclohexilo. La mezcla de  
10 reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno  
durante 19 horas. Se filtra y se evapora el filtrado. El  
residuo se cromatografía sobre 800 g de gel de sílice. Pri-  
mero se eluye con 2800 ml de cloruro de metileno, después  
con 1700 ml de acetato de etilo al 15 % en cloruro de me-  
tileno y finalmente con 2200 ml de acetato de etilo al  
15 50 % en cloruro de metileno. Las fracciones de acetato de  
etilo al 50 % en cloruro de metileno se evaporan a presión  
reducida para obtener 1-diciclohexiloxifosfinil-2-(4'-tia-  
zolil)bencimidazol en forma de jarabe pardo.

20

Aunque los ejemplos específicos indicados han ilus-  
trado la preparación de los bencimidazoles de esta inven-  
ción con un grupo tiazolilo en la posición 2, resultará  
evidente para los expertos en la técnica que los bencimi-  
dazoles de esta invención que contienen en la posición 2  
25 uno cualquiera de los radicales arilo, ortofluorarilo o



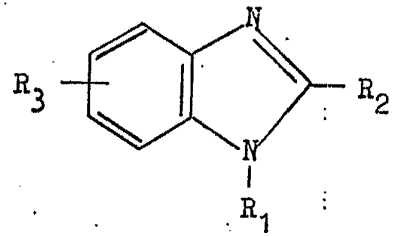
1 - heteroaromáticos descritos anteriormente, pueden ser prepara-  
 5 rados simplemente seleccionando el bencimidazol apropiada-  
 mente sustituido como material de partida.

Habiendo descrito la invención, se considera como  
 una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra pro-  
 5 piedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un ben-  
 cimidazol de fórmula:

10



15

donde:

R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
 arilo, ortofluorarilo y un radical heteroaromático mo-  
 nocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 3 hete-  
 roátomos seleccionados entre el grupo formado por oxí-  
 20 geno, nitrógeno y azufre, con la condición de que los  
 los radicales heteroaromáticos que contienen nitrógeno  
 no contienen un grupo  $\text{-N-}$ ;

R<sub>3</sub> está en la posición 5(6) de la molécula y es un miem-  
 25 bro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno

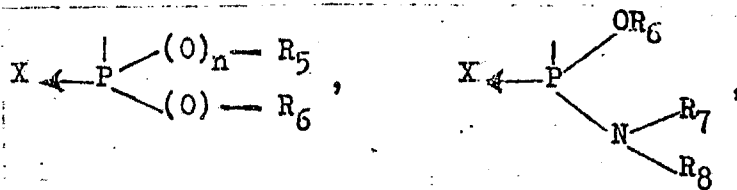


1 y  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NCH}-\text{R}_4$ ;

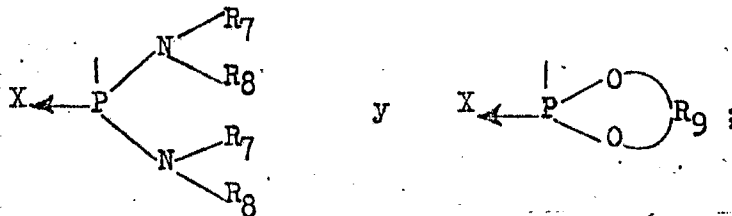
$\text{R}_4$  es un miembro del grupo formado por alcoxi inferior, fenilo y para-fluorfenilo;

$\text{R}_1$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

5



10



$n$  es un número entero de 0 a 1;

15

$\text{R}_5$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alquilo inferior y arilo;

20

$\text{R}_6$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alquilo inferior, arilo, un metal alcalino, amonio y alquil (inferior) amonio;

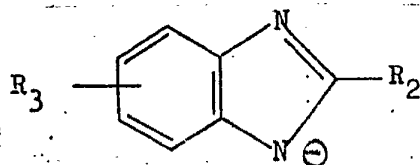
25

$\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  son miembros seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior, con la condición de que por lo menos uno de los radicales  $\text{R}_7$  o  $\text{R}_8$  es alquilo inferior;



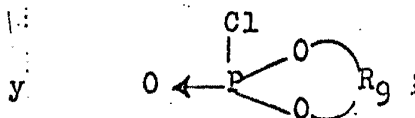
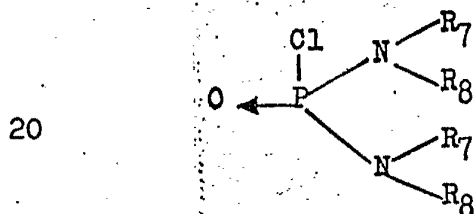
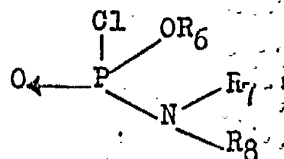
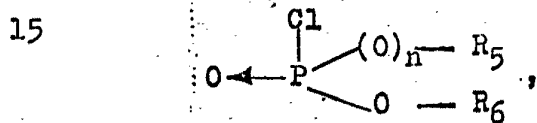
1  $R_9$  es un radical alquileo inferior y  
X es un miembro seleccionado entre oxígeno y azufre,  
con la condición de que, cuando X es azufre,  $R_3$  es  
hidrógeno;

5 cuyo procedimiento consiste en tratar una sal de metal al-  
calino de un bencimidazol de fórmula:



10  $\oplus$  (metal alcalino)

donde  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos anteriormente, con un fos-  
foclorurato de fórmulas:



25 donde n,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son los definidos anteriormen-  
te, para obtener el compuesto donde X es oxígeno y, opcional



- 1 mente, tratar el compuesto así obtenido con pentasulfuro de fósforo para obtener el compuesto donde X es azufre.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_2$  es tiazolilo y X es oxígeno.
- 5 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde  $R_3$  es hidrógeno,  $R_5$  es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con alquilo inferior,  $R_6$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alquilo inferior o un metal alcalino y n es 1.
- 10 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde  $R_5$  es alquilo y  $R_6$  es alquilo o un metal alcalino.
5. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es 1-Di-isopropoxifosfinil-2-(4'-tiazolil)benzimidazol.
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el compuesto obtenido es sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-2-(4'-tiazolil)benzimidazol.
7. Un procedimiento según la reivindicación 2 donde el compuesto obtenido es 1-Di-isopropoxifosfinil-5(6)-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-tiazolil)benzimidazol.
- 20 8. Un procedimiento según la reivindicación 3 donde el compuesto obtenido es sal sódica de 1-isopropoxihidroxifosfinil-5(6)-isopropoxycarbonilamino-2-(4'-tiazolil)benzimidazol.
- 25 9. Un procedimiento según la reivindicación 3 donde

E 1 JUL 1975

1

el compuesto obtenido es sal potásica de l-isopropoxihidro-  
xifosfinil-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

5

10. Un procedimiento según la reivindicación 1  
donde el compuesto obtenido es l-Dietoxifosfinil-2-(2'-fu-  
ril)bencimidazol.

11. Un procedimiento según la reivindicación 2 don  
de el compuesto obtenido es l-Diciclohexiloxifosfinil-2-  
(4'-tiazolil)bencimidazol.

10

12. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN BENCIMIDAZOL.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y una  
páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 12 Febrero 1.973

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

20

25