

Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7D

Nº 421.927

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX (U.S.A.) INC.

Residente : 3401 HILLVIEW AVENUE.-PALO ALTO.  
CALIFORNIA 94304.-Estados Unidos.

Enunciado : UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL-2-  
CARBAMATO SUSTITUIDOS.

Prioridad : De la solicitud de Patente USA. No.  
319.299 del 29-12-72 y la No. 417.963  
del 21-11-73.

1

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método para preparar compuestos químicos. Más particularmente, esta invención se refiere a un método para preparar nuevos derivados del benci-  
midazol-2-carbamato antihelmínticamente activos, donde el  
anillo bencénico está sustituido en la posición 5(6).

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen derivados del bencimidazol-2-carbamato antihelmínticamente activos, tanto no sustituidos en la po-  
sición 5(6), como sustituidos por diferentes sustituyentes,  
de los que aquí se describen y reivindican (como ejemplo,  
veanse las patentes estadounidenses núms. 3.480.642, 3.573.821;  
3.574.845; 3.578.676; y 3.595.870). Compuestos fungicidas re-  
lacionados se encuentran también en las patentes estadouniden-  
ses núms. 2.933.504; y 3.010.968.

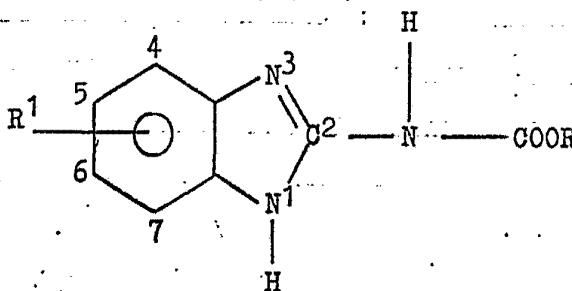
10

15

SUMARIO DE LA INVENCION

Los nuevos derivados del bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo bencénico de la presente invención se pueden representar por la fórmula siguiente:

20



25

donde R es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 áto-  
mos de carbono; R<sup>1</sup> es -SOR<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -SCN, -SR<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup> o  
M'(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>MR<sup>7</sup>, donde M y M' son, independientemente O, S,

30

$\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{S} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}, \begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{S} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}, \text{R}^7$  es alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de

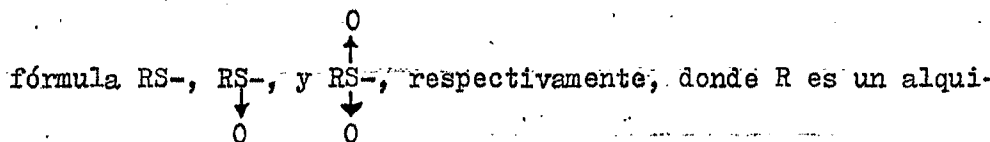
1 carbono o arilo, y n es 1-4; R<sup>2</sup> es un alquilo inferior que  
tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de  
3 a 7 átomos de carbono, alqueno inferior o alquino infe-  
rior que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo o  
5 arilo; y R<sup>5</sup> es alqueno inferior, alquino inferior o aril-  
alquilo. El sustituyente R<sup>1</sup> está en la posición 5(6).

El hidrógeno unido al nitrógeno en la posición 1 se  
puede sustituir por sustituyentes que no afectan adversamente  
a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas del compues-  
to básico, incluyendo N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarba-  
moilo, N-alcoxicarbonilcarbamoilo, ciano, triclorometilto,  
10 alquiltio, feniltio, nitrofeniltio, alquilsulfinilo, fenilsul-  
finilo, acilo, alcóxicarbonilo, benzoilo, alcoxicarbonilal-  
quilcarbonilo, alquilo, alqueno, bencilo, alcóxialquilo,  
15 alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxí y ésteres y  
éteres convencionales de los mismos, etc.

Como se usa en esta memoria descriptiva y reivindi-  
caciones, el término "alquilo inferior" se refiere a los gru-  
pos de cadena lineal y ramificada, que tienen un total de 1  
20 a 4 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono, e inclu-  
yen, por lo tanto, grupos alquílicos primarios, secundarios  
y terciarios. Los grupos alquilo-típicos incluyen, por ejem-  
plo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobu-  
tilo, t-butilo, n-amilo, n-hexilo, etc. El término "cicloal-  
25 quilo" se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tie-  
nen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ci-  
clopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y los semejantes. El  
término "alqueno inferior" se refiere a un grupo hidrocarbona-  
do insaturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y un solo  
30 doble enlace carbono-carbono, teniendo en cuenta que el doble

1 enlace no puede estar en los átomos de carbono  $\alpha$ . Los grupos  
alqueno-típicos incluyen, por ejemplo, 2-propenilo, 2-butenilo,  
3-butenilo, etc. El término "alqueno inferior" se refiere  
5 a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene de 3 a 6  
átomos de carbono y un solo triple enlace carbono-carbono, te-  
niendo en cuenta que este no puede estar en el átomo de carbo-  
no  $\alpha$ . Los grupos alqueno típicos incluyen, por ejemplo, 2-  
propinilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etc. Un grupo alqueno,  
10 alqueno o alqueno de la fracción  $R^1$  puede estar, opcional-  
mente, sustituido por uno o más radicales, por ejemplo, tio-  
cianato; alcoxi, tal como metoxi; arilo, tal como fenilo;  
arilo, tal como benzilo; hidroxilo; cicloalqueno, halo; ciano;  
o radicales nitro. El término "alcoxi" se refiere al grupo que  
15 tiene la fórmula  $RO-$ , donde R es un alqueno inferior como se  
definió anteriormente. Los grupos alcoxi típicos incluyen,  
por ejemplo, metoxi, etoxi, t-butoxi, y los semejantes. El tér-  
mino "halo" se refiere a los grupos yodo, bromo, cloro y flúor.  
El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromá-  
tico, tal como fenilo. El término "arilalqueno" se refiere a  
20 un alqueno sustituido por un grupo arilo, tal como, por ejem-  
plo, bencilo o fenetilo. El término "arilo" se refiere al  
grupo que tiene la fórmula  $R'C-$ , donde  $R'$  es un grupo arilo.  
$$\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$$
  
25 Los grupos arilo o arilalqueno pueden estar opcionalmente sus-  
tituidos por uno o más grupos alqueno inferior, alcoxi, halo,  
nitro, ciano, tiocianato, isotiocianato, trifluorometilo,  
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, acilo o acilamino,  
donde la porción acilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, radi-  
cales  $-SO_2NR^3R^4$  o  $-N(R^3)SO_2R^4$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  son, independien-  
30 temente, hidrógeno o alqueno inferior, que tiene de 1 a 6 áto-

1 mos de carbono. Los términos "alquiltio", "alquilsulfinilo" y  
"alquilsulfonilo" se refieren a aquellos grupos que tienen la



10 lo inferior (1-6C), como se definió anteriormente. El término  
"acilo" se refiere a grupos acilo derivados de ácidos carboxí-  
licos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como aceti-  
lo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo y  
los semejantes.

15 Los compuestos de la presente invención y las sales  
no tóxicas de los mismos, formadas con ácidos orgánicos o in-  
orgánicos farmacéuticamente aceptables, poseen actividad de  
amplio espectro contra parásitos de mamíferos, incluyendo  
20 ambas formas parasitarias maduras e inmaduras que se represen-  
tan, por ejemplo, por el género Trichostrongylus, Haemonchus,  
Ostertagia, Cooperia, Nematodirus y Stronglyoides, y especifi-  
camente, por ejemplo, contra Nematospiroides dubius, Hymenodexis  
nana, Syphacia obvelata y/o Aspicularis tetraptera. En parti-  
cular, estos compuestos exhiben alta actividad contra varias  
infecciones helmínticas del tracto intestinal de animales eco-  
nómicamente importantes, acompañada de baja toxicidad sistémi-  
ca frente al animal huésped.

25 Los compuestos de la presente invención son también  
útiles como agentes antifúngicos, particularmente como fun-  
gicidas sistémicos para el control de enfermedades de hongos  
en plantas de importancia económica.

30 Además de las propiedades antihelmínticas y antifúngi-  
cas establecidas, ciertos compuestos de la presente invención  
son también útiles como intermediarios en la preparación de

1 compuestos adicionales de esta invención. Por ejemplo, los  
compuestos de 5(6)-sulfinilo se pueden preparar y utilizar  
después como materiales de partida para la preparación de  
los compuestos 5(6)-sulfonilo correspondientes.

5 Cuando el compuesto tiene un resto básico, el término  
"sales no tóxicas" como se usa aquí, se refiere a aquellas  
sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta  
invención que no afectan en forma adversa a las propiedades  
antifúngicas o antihelmínticas del compuesto básico, tales  
10 como aquellas sales que se usan convencionalmente. Dichas sa-  
les no tóxicas, incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgá-  
nicos, tales como, por ejemplo, ácidos sulfúrico, sulfónico,  
sulfámico, nítrico, fosfórico, clorhídrico, etc y sales de  
ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos acético, cí-  
15 trico, láctico, palmítico, tartárico, succínico, maleico, ben-  
zoico, etc. Cuando los compuestos tienen un resto ácido, las  
sales no tóxicas incluyen sales de cationes, tales como, por  
ejemplo, las sales de sodio, potasio, amonio, etc.

20 La cantidad del compuesto que debe administrarse de-  
pende del compuesto utilizado y del peso del animal que es-  
té siendo tratado. Sin embargo, el nivel de dosis diaria, en  
general, será entre, aproximadamente, de 5 mg/kg y 100 mg/kg  
de peso del animal que esté siendo tratado. El ingrediente  
25 activo se adapta para administrarse al animal, mezclando este  
con la dieta del animal como una mezcla de alimento, o formu-  
lándolo con un vehículo no tóxico para dar composiciones anti-  
helmínticas. El vehículo puede estar en un receptáculo para el  
ingrediente activo oralmente ingerible, tal como, por ejemplo,  
30 una cápsula de gelatina, o puede estar en un excipiente de la  
clase usada normalmente en medicamentos de esta característi-

1 ca, incluyendo almidón de maíz, tierra de pipa, lactosa, saca-  
rosa, fosfato cálcico, gelatina, ácido esteárico, ágar, pec-  
tina o los semejantes. Ejemplos de vehículos líquidos adecua-  
dos son aceite de cacahuet, aceite de sésamo y agua.

5 Se puede emplear en estos casos una extensa variedad  
de formas farmacéuticas donde el medicamento no se mezcla con  
el alimento. Por lo tanto, si se usa un vehículo sólido, el  
compuesto se puede administrar en forma de tableta o cápsula.  
Si se usa un vehículo líquido, el medicamento puede ser en  
10 forma de una cápsula de gelatina blanda o en una suspensión  
líquida.

15 En general, los compuestos de la presente invención  
pueden prepararse partiendo de los compuestos de benceno que  
tienen sustituyentes nitro y amino o acilamino (por ejemplo,  
acetamido) en las posiciones adyacentes en el núcleo del ben-  
ceno (por ejemplo, las posiciones 1 y 2) y la fracción R<sup>1</sup> dese-  
ada (o una fracción que pueda hacerse reaccionar para dar  
la fracción R<sup>1</sup> deseada) en la posición 4 o 5 del núcleo ben-  
cénico (es decir, en la que estará la posición 5 o 6 del de-  
20 rivedo de bencimidazol que va a prepararse). El grupo nitro  
se reduce a un grupo amino para dar un derivado de benceno  
que tiene grupos amino en las posiciones 1 y 2. El derivado  
diamino se hace reaccionar entonces con una 1,3-bis(alcoxi-  
25 carbonil)-S-alquil-isotiourea para dar el correspondiente de-  
rivado del bencimidazol-2-carbamato 5(6)-sustituido.

30 La fracción funcional en la posición 4 o 5 del ben-  
ceno de partida puede ser, por ejemplo, el grupo tiocianato  
que puede dejarse sin alteración en su posición durante la  
formación del resto del bencimidazol-2-carbamato o puede con-  
vertirse por reacciones conocidas, en un grupo alquiltio o

1 ariltio, el cual, a su vez, puede convertirse también por  
reacciones conocidas en un grupo alquil- o arilsulfinilo o  
alquil- o arilsulfonilo. La fracción funcional en la posi-  
ción 4 o 5 también puede ser cloro, el cual puede hacerse  
5 reaccionar con un arilmercaptano sustituido o insustituido  
para dar el correspondiente ariltio compuesto, que, a su vez,  
puede convertirse, por ejemplo, en un arilsulfinil compuesto.  
Con respecto a esto, los materiales de partida de tiocianato,  
cloro, etc, son compuestos registrados previamente en la lite-  
10 ratura.

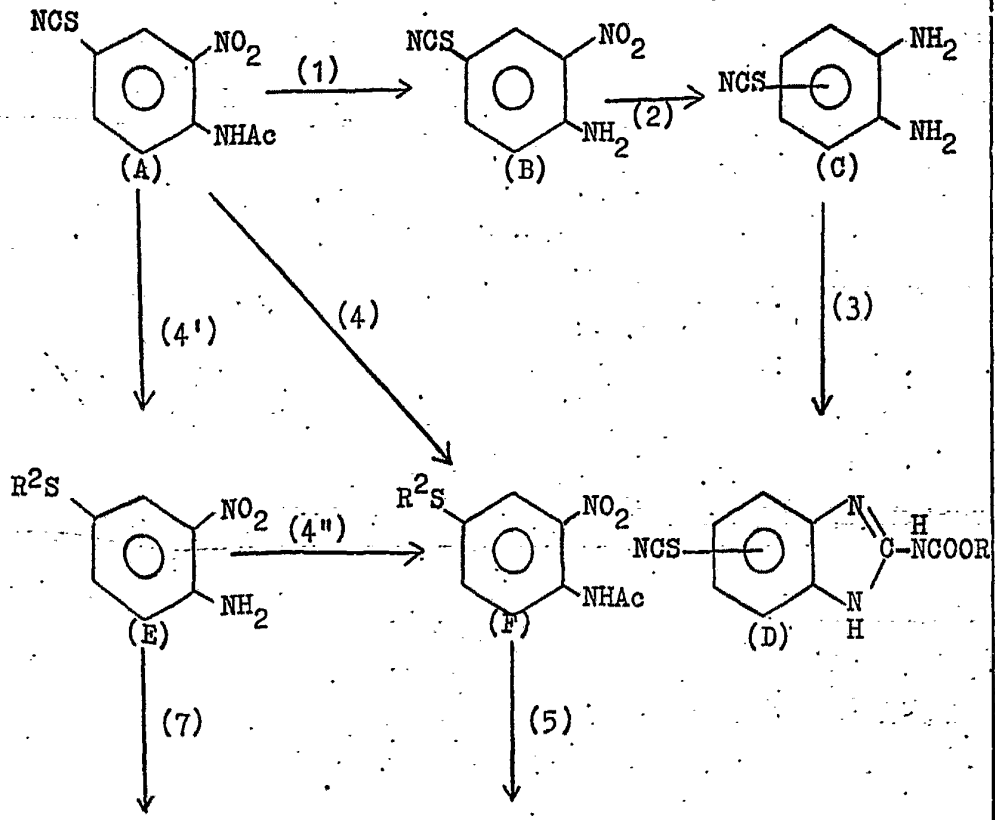
A continuación se da una secuencia de reacciones en  
la que pueden verse estas etapas y que está adaptada particu-  
lamente para producir 5(6)-alquilsulfinil-, 5(6)-alquilsulfo-  
nil y 5(6)-tiocianatobencimidazol-2-carbamatos.

15

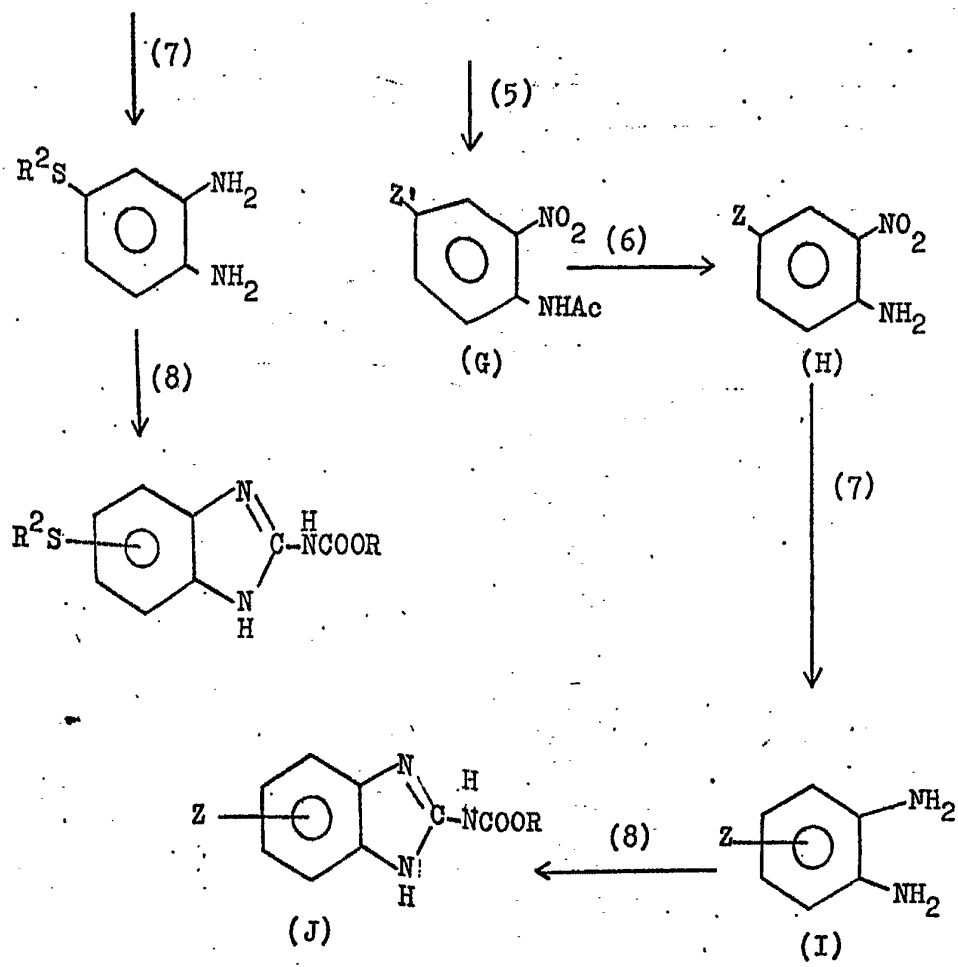
20

25

30



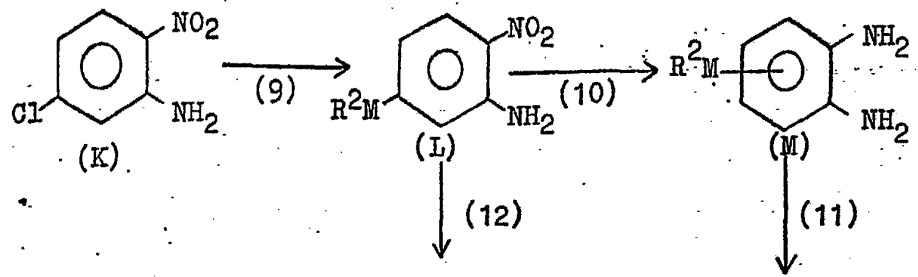
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



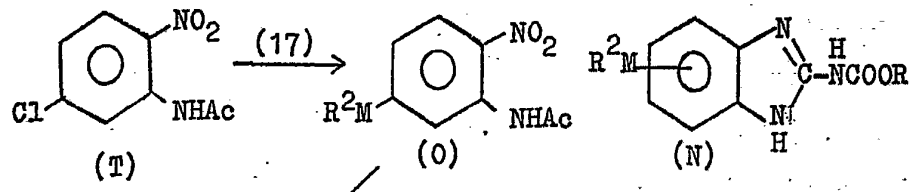
donde Z, dependiendo de los reaccionantes y/o condiciones de  
 reacción empleadas, representa  $R^2-S-$  o  $R^2-S(=O)_2-$ , donde  $R^2$  es como se definió anteriormente, en particular un alquilo inferior de 1-6 átomos de carbono.

Una secuencia de reacciones particularmente útil para preparar 5(6)-ariltio-, arilsulfinil-, y arilsulfonil-benzimidazol-2-carbamatos sustituidos o no sustituidos es la que se da a continuación:

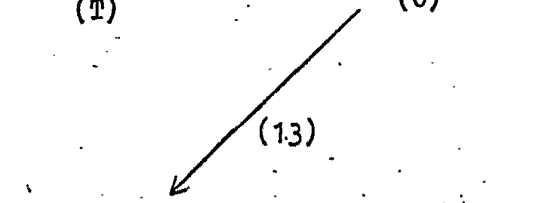
1



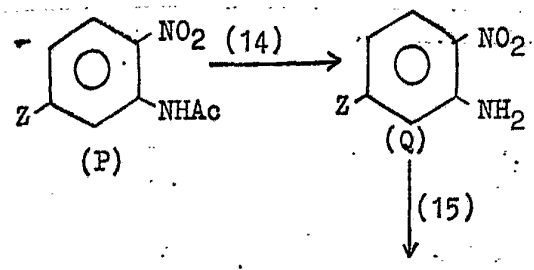
5



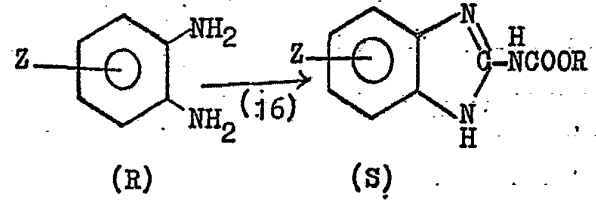
10



15

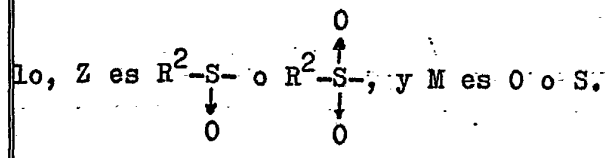


20



donde R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, en particular ari-

25



30

Un material de partida adecuado para la primera se-  
 cuencia de reacciones anterior es el 1-acetamido-2-nitro-4-tio-  
 cianatobenceno (es decir, compuesto A) que se puede preparar  
 de acuerdo con el método de F. Challenger y A.T. Peters, J.  
 Chem.Soc., 1364 (1928). Los materiales de partida para la otra

1 secuencia de reacciones incluyen, por ejemplo, 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno, 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno, 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenceno, 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenceno y 1-amino-4-hidroxi-2-nitrobenceno.

5 La conversión de un grupo acilamino, por ejemplo, un grupo acetamido, en un grupo amino, como ilustran las etapas 1, 6 y 14 anteriores, se puede efectuar tratando el compuesto que contiene el grupo acilamino con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, o base fuerte, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, o carbonato de sodio en metanol acuoso a, aproximadamente, 20°C-100°C, durante, aproximadamente, un cuarto de hora a 24 horas.

10 La selección del ácido fuerte o de la base fuerte dependerá del sustituyente en la posición 4 o 5 del núcleo bencénico, por ejemplo, con la presencia de un sustituyente tiocianato, debe utilizarse un ácido fuerte en caso de que el sustituyente quiera conservarse. Generalmente para otros sustituyentes expuestos se utiliza una base fuerte; sin embargo, el material necesario para un sustituyente o compuesto particular se puede determinar por experimentación de rutina o será evidente partiendo de la naturaleza y estabilidad química de los compuestos particulares implicados.

15 La reducción del grupo nitro a un grupo amino, como se indica en las etapas 2, 7, 10 y 15 anteriores, se puede efectuar por una variedad de técnicas, por ejemplo, el grupo nitro se puede reducir catalíticamente utilizando hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbón. Esta reacción se efectúa en un disolvente inerte, tal como metanol, a una temperatura de 0°C a 35°C aproximadamente, generalmente una temperatura próxima a la ambiente, durante media hora a 2 horas, aproxima-

20

25

30

1 damente. Otros disolventes inertes adecuados incluyen acetato  
de etilo, ácido acético y etanol. Esta técnica es particular-  
mente adecuada para compuestos que contienen un sustituyente  
5 arilsulfinilo o arilsulfonilo en la posición 4 o 5 del núcleo  
bencénico.

Otra técnica de reducción adecuada consiste en tra-  
tar el compuesto que contiene el grupo nitro con polvo de  
hierro y una sal ferrosa, tal como sulfato ferroso o cloruro  
ferroso, en metanol acuoso a reflujo bajo condiciones neutras  
10 durante 1 a 6 horas aproximadamente. Otro medio de reacción  
adecuado incluye ácido acético o ácido clorhídrico concentra-  
do y otros metales adecuados tales como cinc. Es aconsejable  
agregar el polvo de hierro en varias porciones (no todo de  
una sola vez), para controlar cuidadosamente los reactivos y  
15 condiciones de reacción para asegurar, por ejemplo, que los  
sulfinil compuestos no se reducen para dar los tio compuestos  
correspondientes. Esta técnica es adecuada para materiales  
que contienen un sustituyente ariltio o arilsulfonilo.

Una técnica adecuada para reducir compuestos susti-  
20 tuídos por tiocianato o ariltio consiste en tratar tales com-  
puestos con cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentra-  
do a una temperatura dentro de los límites de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$   
aproximadamente, generalmente a temperatura próxima a la  
ambiente, durante más o menos media a seis horas. Debe utili-  
zarse un exceso del reactivo cloruro estannoso, generalmente  
25 alrededor de cinco partes (en peso) por parte en peso del com-  
puesto de partida.

La reducción se puede realizar también usando ditio-  
nito de sodio (hidrosulfito sódico) en metanol acuoso básico  
30 a temperatura de reflujo durante 10 minutos-6 horas.

1

Los diamino compuestos, como puede verse en los compuestos C, I, M, y R anteriores, se convierten en los correspondientes derivados del benzimidazol-2-carbamato, por ejemplo, por las reacciones 3, 8, 11 y 16 respectivamente, por

5

reacción del diamino compuesto con una 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-alquil-isotiourea o 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metil-isotiourea, en un medio acuoso alcohólico, por ejemplo, metanol acuoso o etanol acuoso a, aproximadamente, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, durante aproximadamente media a 6 horas aproximadamente. El medio de reacción se pone, preferiblemente ácido, a un pH de aproximadamente 4-6 con, por ejemplo, una cantidad suficiente (por ejemplo 1-2 moles) de ácido acético. Se utilizan 1-2 moles, aproximadamente, generalmente alrededor de 1,1 moles del reactivo de isotiourea por mol del diamino compuesto.

10

15

20

25

30

La conversión del grupo tiocianato del 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianato-benceno de partida en un alquiltio o ariltio, simultáneamente con la conversión del grupo acetamido en un grupo amino, como se presenta en la etapa (4') anterior, se puede efectuar tratando el tiocianato (por ejemplo, compuesto A) con un haluro de alquilo, un haluro de cicloalquilo o un haluro de arilo activado, en dimetilformamida o un medio alcohólico, tal como metanol o etanol, en presencia de una base, como hidróxido potásico, carbonato potásico o carbonato sódico. La reacción se efectúa a una temperatura de 10°C a 50°C aproximadamente, generalmente a, aproximadamente, la temperatura ambiente durante un cuarto de hora a 12 horas aproximadamente, usando esencialmente una relación molar de los reactivos principales. Cuando el radical hidrocarbonado del reactivo de haluro es diferente del radical hidrocarbonado

1 del medio de reacción alcohólico, es preferible efectuar la  
reacción de isopropanol o dimetilformamida. Opcionalmente, el  
grupo tiocianato puede convertirse en grupo alquiltio o aril-  
5 tio, sin cambio en el grupo acetamido como se indica en la  
etapa (4) anterior, tratando el 1-acetamido-2-nitro-4-tiocia-  
natobenceno de partida, a temperatura ambiente, con borohidru-  
ro de sodio en dimetilformamida, durante un cuarto de hora a  
2 horas aproximadamente, seguido de tratamiento con uno de  
10 los reactivos de haluro mencionados bajo las condiciones es-  
tablecidas anteriormente.

La conversión de un grupo amino en un grupo acilamino  
por ejemplo, un grupo acetamido como se indica en las etapas  
4" y 12 anteriores, se puede efectuar convenientemente tratan-  
do el compuesto con un haluro de acilo, por ejemplo cloruro de  
15 acetilo o anhídrido acético, en un medio de reacción orgánico  
inerte el cual se disuelve o se ajusta para que disuelva al  
compuesto que está siendo tratado. Por ejemplo, el medio de  
reacción orgánico adecuado incluye tetrahidrofurano en pre-  
sencia de piridina, acetona en presencia de una base tal como  
20 hidróxido potásico o carbonato potásico o piridina sola. Se  
puede usar un anhídrido acético como reactivo de acilación  
y también se puede utilizar como medio de reacción. Cuando  
se utiliza así, el anhídrido acético estará presente en un  
exceso sustancial, generalmente en una cantidad suficiente pa-  
25 ra disolver el compuesto que va a reaccionar. La reacción,  
bien conocida, de Schotten-Baumann se puede utilizar también  
para los fines anteriores. En dicha reacción, el compuesto que  
está siendo tratado se disuelve en una base acuosa, se agrega  
un exceso de anhídrido acético y el producto precipitado se  
30 filtra. Cuando se utiliza anhídrido acético en estas reaccio-

nes, se puede utilizar en combinación con un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico. Estas reacciones se efectúan típicamente a una temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente la temperatura ambiente durante, aproximadamente, un cuarto de hora a 24 horas, más o menos, usando un ligero exceso (aproximadamente 1,5-2 moles) del agente de acilación.

La conversión del grupo alquiltio o ariltio en el correspondiente grupo sulfinilo o sulfonilo o la conversión del grupo sulfinilo en sulfonilo, esquematizadas por la etapa 13 anterior, se efectúa convenientemente tratando con un perácido, tal como ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido metacloroperbenzoico o ácido perftálico en un disolvente inerte para el compuesto que está siendo tratado. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo. Si el compuesto tratado no es soluble en el medio de reacción particular deseado, entonces debe usarse un co-disolvente como ácido acético o metanol, en una cantidad suficiente para disolver el compuesto tratado. Típicamente, la reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente,  $-30^{\circ}\text{C}$  a más o menos la temperatura ambiente, durante un tiempo aproximado de media hora a 6 horas. Cuando se desea convertir el grupo alquiltio o ariltio en el correspondiente grupo sulfinilo, se utilizan cantidades molares y las condiciones de reacción se controlan cuidadosamente para asegurarse de que la reacción no progrese más de lo deseado. Cuando se desea convertir el grupo alquiltio o ariltio en el correspondiente grupo sulfonilo, o se desea convertir el grupo sulfinilo en el correspondiente grupo sulfonilo, se utiliza un exceso de perácido, por ejemplo, 2 moles del perácido por mol del

1 compuesto que está siendo tratado, y las condiciones de reac-  
ción no tienen que ser controladas tan cuidadosamente. Opcio-  
5 nalmente, dichas conversiones se pueden efectuar también por  
tratamiento con un peryodato en metanol acuoso o acetonitrilo  
acuoso a una temperatura dentro de los límites de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  
15  $50^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, durante un tiempo aproximado de media  
a 12 horas.

10 Cuando se utiliza el 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno  
(es decir, compuesto K) o 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenceno  
como material de partida, se pueden convertir en el correspon-  
diente 4-feniltio compuesto sustituido, como se representa  
en la reacción 9 anterior por reacción con un arilmercaptano  
15 apropiado, tal como fenilmercaptano, p-clorofenilmercaptano  
o p-metoxifenilmercaptano, en un disolvente inerte, tal como  
dimetilformamida, etanol o metanol, en presencia de una base  
inorgánica adecuada, tal como hidróxido de potasio, carbona-  
to de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o hidru-  
ro de sodio. Típicamente, esta reacción se efectúa a una tem-  
peratura de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$  aproximadamente (es decir, a aproxi-  
20 madamente la temperatura de reflujo del disolvente), durante  
un tiempo aproximado de media a 6 horas, usando un ligero ex-  
ceso (1,5-2 moles) del mercaptano. La reacción de la etapa 17  
anterior se puede efectuar como se describió antes con respec-  
to a la etapa 9; sin embargo, es preferible realizar la reac-  
25 ción en dimetilformamida usando, por ejemplo, 2-acetamido-4-  
cloro-1-nitrobenceno (es decir, compuesto T) como material de  
partida. El 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno de partida se pue-  
de convertir también en el correspondiente 4-arilsulfonyl com-  
puesto por desplazamiento del cloro con un arilsulfonato me-  
30 tálico por ejemplo, bencenosulfonato sódico. Este desplaza-

1 miento se efectúa típicamente en un disolvente orgánico polar  
inerte, tal como dimetilformamida, acetona o dimetilsulfóxido  
a una temperatura que va desde, aproximadamente, la tempera-  
tura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente par-  
5 ticular empleado durante media a 6 horas aproximadamente,  
usando esencialmente una relación molar del material de parti-  
da y el sulfinato metálico.

Los compuestos que tienen el sustituyente  $-OR^5$  u.  
10  $-O(CH_2)_nMR^7$  en la posición 5(6) se pueden preparar haciendo  
reaccionar el 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenceno con un ha-  
luro de alquencilo inferior (tal como 1-bromoprop-2-eno), un  
haluro de alquínilo inferior (tal como 1-bromoprop-2-ino), un  
haluro de arilalquilo (tal como bromuro de bencilo), un éter  
de haloalquilarilo (tal como éter de 2-bromoetilfenilo), un  
15 sulfuro de haloalquilalquilo (tal como sulfuro de clorometil-  
metilo) o un éter de haloalquilalquilo (tal como éter de cloro-  
metilmetilo) etc y después realizando las operaciones necesa-  
rias y las establecidas anteriormente, para dar el compuesto  
deseado. Los compuestos que tienen el sustituyente  
20  $-S(CH_2)_nMR^7$  en la posición 5(6) se pueden preparar tratando  
un 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianatobenceno, a temperatura  
ambiente, con borohidruro de sodio en dimetilformamida duran-  
te un tiempo de, aproximadamente, un cuarto de hora a 2 horas,  
seguido de tratamiento con un sulfuro de haloalquilalquilo  
25 (tal como sulfuro de clorometilmetilo), un éter de haloalquil-  
alquilo (tal como éter de clorometilmetilo), un sulfuro de ha-  
loalquilarilo (tal como sulfuro de clorometil-p-clorofenilo),  
etc y después efectuando las operaciones que se necesitan y  
las establecidas anteriormente para dar el compuesto deseado.  
30 Los puentes de sulfuro en los sustituyentes  $-M'(CH_2)_nMR^7$  se

1 pueden convertir en los correspondientes puentes de sulfinilo y/o sulfonilo por las etapas establecidas anteriormente.

5 En cada una de las etapas del proceso descritas antes y después, a menos que se indique lo contrario, es preferible separar los productos intermediarios respectivos de la mezcla reaccionante y purificarlos antes de su uso como materiales de partida para la siguiente etapa en el proceso. Dicha separación y purificación se pueden efectuar por cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, los procedimientos de separación típicos incluyen filtración, extracción, evaporación y los procedimientos de purificación típicos incluyen 10 cristalización y ambas cromatografías en capa fina y columna. Los procedimientos de separación y aislamiento óptimos se pueden obtener para cualquier etapa dada por experimentación de rutina que serán evidentes para los expertos en la materia. 15

Los compuestos particulares que caen dentro del campo de la presente invención se pueden preparar seleccionando un material de partida apropiado, por ejemplo, a partir de aquellos a que nos hemos referido anteriormente y después seleccionando la etapa o etapas de reacción particulares, por ejemplo, las descritas anteriormente, para dar el compuesto deseado. En vista de esta exposición, la preparación de compuestos particulares, incluyendo compuestos que están dentro del campo de la presente invención, pero no descritos particularmente en esta memoria descriptiva, serán evidentes para aquellos peritos en esta materia. 20 25

A continuación se dan algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención, que están representados por la fórmula estructural anterior: 30

5(6)-etilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol

- 1 5(6)-n-propilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-n-butilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-p-fluorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5 5(6)-naft-2'-ilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metiltiometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metoximetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metiltiometoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 10 5(6)-metoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metilsulfinilmetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-trifluorometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-(prop-2-en-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-(prop-2-en-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 15 5(6)-(prop-2-in-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-(prop-2-in-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol
- Estos compuestos son los preferidos actualmente, puesto que han mostrado actividad contra los helmintos a los que nos hemos referido específicamente, con anterioridad.
- 20 Otros compuestos ilustrativos comprendidos dentro del campo de la presente invención incluyen, por ejemplo:
- 5(6)-n-hexilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-metilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-etilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 25 5(6)-n-propilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-i-propilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-n-butilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-n-hexilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 5(6)-fenilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
  - 30 5(6)-p-clorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol

- 1 5(6)-m-clorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-metilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-metoxifenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-m-metoxifenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5 5(6)-cianometilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-fenetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-fenetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-triclorometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-tribromometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 10 5(6)-trifluorometiltiometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-triclorometiltiometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-trifluorometiltiometoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metoxietiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 15 5(6)-etoxietiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-etoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metoxietoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-etoxietoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-etoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 20 5(6)-etoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metiltioetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metilsulfiniletiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metiltioetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metilsulfiniletoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 25 5(6)-metilsulfinilmetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-tiocianatometilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-(2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiami-  
nobencimidazol
- 5(6)-(2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilsulfinil)-2-carbometoxi-  
aminobencimidazol
- 30

- 1 5(6)-fenoxietoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-fenoxietiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-fenoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-(p-clorofeniltiometiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5 5(6)-fenilsulfinilmetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-(2,2-dimetoxietiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-metiltiometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-(β-hidroxi fenetiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-(β-hidroxi fenetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobenci-
- 10 dazol  
5(6)-ciclopropilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-ciclopentilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-ciclohexilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-bencilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 15 5(6)-p-nitrofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-p-cianofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-(2-cianoetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-p-acetamidofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-p-sulfamoilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 20 5(6)-p-sulfonilaminofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobenci-  
midazol  
5(6)-p-metiltiofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-p-trifluorometilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobenci-  
midazol
- 25 5(6)-[p-(n-propilsulfinil)fenilsulfinil]-2-carbometoxiamino-  
bencimidazol  
5(6)-[p-(n-butilsulfonil)fenilsulfinil]-2-carbometoxiaminoben-  
cimidazol  
5(6)-tiocianato-2-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 30 y los 2-carbetoxiamino, 2-carbopropoxiamino, y 2-carbobuto-

1 xiamino- compuestos correspondientes.

DESCRIPCION DE REALIZACIONES ESPECIFICAS

5 La siguiente descripción específica se da para facilitar a los expertos en esta materia comprender con más claridad y para poner en práctica la presente invención. No debe considerarse como una limitación al campo de la invención, sino solamente como una ilustración y representación de la misma.

PREPARACION 1

10 Una disolución de 175 g de sulfato de S-metil-isotio-  
uronio en 1 l. de agua se enfría a 0°C y se le agregan 162,5 g de cloroformiato de metilo. A continuación se añade una solución de 250 g de hidróxido potásico en 50 ml de agua a 0°-  
15 5°C. El producto crudo se extrae con benceno, el benceno se seca y evapora y el residuo se recristaliza en metanol obteniéndose así la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea.

De forma similar, sustituyendo el metilcloroformiato por etilcloroformiato, propilcloroformiato y butilcloroformiato se preparan, respectivamente, 1,3-bis(etoxicarbonil)-  
20 S-metilisotiourea; 1,3-bis(propoxicarbonil)-S-metilisotiourea; y la 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-butilisotiourea.

EJEMPLO 1

25 Se mezclan 2 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno con 6 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se enfría a -40°C aproximadamente. Se agrega una disolución de 12 g de cloruro estannoso en 6 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota y la mezcla se deja calentar lentamente a la temperatura ambiente. Después de 15-20 minutos a 15-20°C,  
30 el producto se filtra y lava con 12 ml de ácido clorhídrico 6N. El tratamiento con 25 ml de una disolución saturada de

1 bicarbonato potásico y la extracción con cloroformo da la base libre. La recristalización de benceno da el 1,2-diamino-4-tiocianatobenceno.

5 Una disolución de 1,3 g de 1,2-diamino-4-tiocianatobenceno y 1,7 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 20 ml de etanol y 20 ml de agua se trata con 0,5 ml de ácido acético. La mezcla se refluje durante 1½ horas, después se enfría y filtra. El sólido se recristaliza de metanol-cloroformo dando el 5(6)-tiocianato-2-carbometoxiaminobencimidazol (punto de fusión 270°, descomposición).

10 Sustituyendo de forma similar la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por:

1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metilisotiourea,

1,3-bis(propoxicarbonil)-S-metilisotiourea y

15 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se preparan, respectivamente:

5(6)-tiocianato-2-carbetoxiaminobencimidazol;

5(6)-tiocianato-2-carbopropoxiaminobencimidazol y

5(6)-tiocianato-2-carbobutoxiaminobencimidazol.

20

#### EJEMPLO 2

Una disolución de 5 g de 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 70 ml de alcohol n-propílico conteniendo 4,8 g de hidróxido potásico, se trata con 2,6 g de bromuro de n-propilo. La mezcla se agita durante la noche a 15-20°C, después se vierte en agua y extrae con cloroformo. Los extractos se concentran a vacío y el aceite rojo residual se disuelve en 25 ml de anhídrido acético. Se agregan unas cuantas gotas de ácido sulfúrico y la mezcla se deja a 20-25°C durante una hora. Se agrega acetato sódico y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se trata con agua y el producto crudo se fil

25

30

1 tra. La recristalización de metanol da el 1-acetamido-2-nitro-  
4-n-propiltiobenceno. (Este intermediario también se puede  
5 obtener directamente por alquilación del 1-acetamido-2-nitro-  
4-tiocianatobenceno con bromuro de n-propilo en dimetilforma-  
mida en presencia de borohidruro sódico).

Una mezcla de 3,81 g de 1-acetamido-2-nitro-4-n-pro-  
piltiobenceno en 35 ml de cloroformo se trata a una tempera-  
tura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-15^{\circ}\text{C}$  con una disolución de 3,0 g de ácido  
peracético al 40 % en 3 ml de metanol. La mezcla se deja ca-  
10 lentar a  $20^{\circ}\text{C}$  y se agita a  $15-25^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas; después  
se lava con una disolución de bisulfito sódico y una disolu-  
ción de bicarbonato sódico. La eliminación del cloroformo deja  
una goma que se trata en un baño de vapor con 15 ml de hidró-  
xido sódico 5N durante una hora. La mezcla se enfría, extrae  
15 con cloroformo, separa y elimina el disolvente. El residuo  
crudo se recristaliza de benceno dando el 1-amino-2-nitro-4-  
n-propilsulfinilbenceno.

Se hidrogenan 1,14 g de 1-amino-2-nitro-4-n-propil-  
sulfinilbenceno en 100 ml de metanol a una atmósfera de pre-  
20 sión en presencia de 1 g de paladio sobre carbón al 5 % has-  
ta que se efectúa la absorción teórica de hidrógeno. El cata-  
lizador se filtra y el filtrado se evapora. La goma residual  
se trata con 1,2 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metilisotiourea  
y 0,3 ml de ácido acético en una mezcla hirviente de 10 ml  
25 de etanol y 10 ml de agua. Después de 3 horas, la mezcla se  
enfria, filtra y el 5(6)-n-propilsulfinil-2-carbometoxiamino-  
bencimidazol se recristaliza en etanol.

Sustituyendo de forma similar el bromuro de n-propi-  
lo por yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de i-propio-  
30 lo, bromuro de butilo, bromuro de i-butilo, bromuro de penti-

1 lo, bromuro de hexilo, bromuro de ciclopropilo, bromuro de  
ciclopentilo y bromuro de ciclohexilo, se preparan los co-  
rrespondientes compuestos, 1-amino-2-nitro-4-alquilsulfinil-  
5 benceno, 1-amino-2-nitro-4-cicloalquilsulfinilbenceno, 5(6)-  
alquilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol y 5(6)-ciclo-  
alquilsulfinil-2-bencimidazol derivados, incluyendo:  
5(6)-metilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-etilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-i-propilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol y  
10 5(6)-n-butilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

Haciendo reaccionar los compuestos 1-amino-2-nitro-  
4-alquilsulfinilbenceno y 1-amino-2-nitro-4-cicloalquilsulfi-  
nilbenceno así preparados con 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-  
isotiourea, 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metilisotiourea, 1,3-bis-  
15 (propoxicarbonil)-S-metilisotiourea, o 1,3-bis(butoxicarbonil)-  
S-metilisotiourea, se preparan los correspondientes 5(6)-alquil-  
sulfinil-2-carbalcoxiaminobencimidazol y 5(6)-cicloalquilsul-  
finil-2-carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R es me-  
tilo, etilo, propilo o butilo.

20 EJEMPLO 3

Se agregan 5 g de 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianato-  
benceno y 1,7 ml de yoduro de metilo a una solución de 4,8 g  
de hidróxido potásico en 70 ml de etanol. La mezcla se deja  
durante la noche a temperatura ambiente, después se diluye  
25 con agua. El 1-amino-2-nitro-4-metiltiobenceno se recoge por  
filtración.

Se agregan unas cuantas gotas de ácido sulfúrico con-  
centrado a una disolución de 3,7 g de 1-amino-2-nitro-4-metil-  
tiobenceno en 37 ml de anhídrido acético. La mezcla se deja a  
30 temperatura ambiente durante 1-2 horas, después se trata con

1 un ligero exceso de acetato sódico y evapora. Se agrega agua y el 1-acetamido-2-nitro-4-metiltiobenceno se recoge por filtración.

5 Se tratan 4,0 g de 1-acetamido-2-nitro-4-metiltiobenceno en 40 ml de cloroformo con 12 ml de ácido peracético al 40 % a temperatura ambiente. La mezcla se deja durante hora y media, después el producto se filtra y lava con metanol dando el 1-acetamido-4-metilsulfonil-2-nitrobenceno.

10 Se tratan 4,0 g de 1-acetamido-4-metilsulfonil-2-nitrobenceno con 40 ml de ácido clorhídrico concentrado en un baño de vapor durante una hora. La mezcla se enfría y diluye con agua. El 1-amino-4-metilsulfonil-2-nitrobenceno se recoge por filtración.

15 Se tratan 2,0 g de 1-amino-4-metilsulfonil-2-nitrobenceno en 200 ml de metanol con hidrógeno a 4 atmósferas de presión en presencia de catalizador de níquel Raney. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra para dar el 1,2-diamino-2-metilsulfonilbenceno.

20 Se calienta a reflujo durante 4 horas, 0,5 g de 1,2-diamino-4-metilsulfonilbenceno y 0,6 g de 1,3-bis-metoxicarbonylamino-S-metilisotiurea y 0,2 ml de ácido acético en 10 ml de etanol y 10 ml de agua. La mezcla se enfría, filtra y el producto se recristaliza de metanol-cloroformo para dar el 5(6)-metilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (punto de fusión 270°C aproximadamente, descomposición).

25 Utilizando de forma similar yoduro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de butilo, bromuro de pentilo, bromuro de hexilo, bromuro de ciclopentilo o bromuro de ciclohexilo en lugar de yoduro de metilo, se preparan los correspondientes 30 1,2-diamino-4-alkiltiobenceno; 1,2-diaminocicloalkiltioben-

1 ceno, 5(6)-alquilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol, y  
5(6)-cicloalquilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol de-  
rivados.

5 Haciendo reaccionar de forma similar los 1,2-diami-  
no compuestos así preparados, con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-me-  
tilisotiourea; 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metilisotiourea; o  
1,3-bis-butoxicarbonil-S-metilisotiourea en lugar de 1,3-bis-  
metoxicarbonil-S-metilisotiourea, se preparan los correspon-  
dientes 5(6)-alquilsulfonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol y  
10 5(6)-cicloalquilsulfonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol deri-  
vados, siendo R etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 4

15 Se tratan bajo nitrógeno 5,85 g de 1-amino-2-nitro-  
4-tiocianatobenceno en 20 ml de dimetilformamida y 1,14 g  
de borohidruro de sodio a una temperatura inferior a 30°C.  
La mezcla se agita durante una hora a 15-20°C, entonces se  
trata con 5 ml de bromuro de propargilo a 20-25°C. Después  
de 3 horas más, se agrega agua y el producto crudo se extrae  
con cloroformo. La disolución seca de cloroformo se pasa a  
20 través de una columna de gel de sílice para eliminar un ma-  
terial poco polar. Del diluido se obtiene el 1-amino-2-nitro-  
4-(prop-2-in-1-iltio)benceno.

25 Se tratan 4,8 g de 1-amino-2-nitro-4-(prop-2-in-1-  
iltio)benceno en 14 ml de ácido clorhídrico concentrado con  
una disolución de 24 g de cloruro estannoso en 14 ml de ácido  
clorhídrico concentrado a 20°-30°C. Después de 30 minutos, la  
mezcla se neutraliza con una disolución saturada de bicarbona-  
to potásico y se agrega cloroformo. La mezcla se filtra, la  
fase clorofórmica se separa, seca y evapora para dar el 1,2-  
30 diamino-4-(prop-2-in-1-iltio)benceno.

1                    Se tratan 4,0 g de 1,2-diamino-4-(prop-2-in-1-iltio)  
benceno en 25 ml de etanol y 25 ml de agua con 4,9 g de 1,3-  
bis-metoxicarbonil-S-metilisotiourea y 1,5 ml de ácido acéti-  
co a reflujo, durante 3 horas. La mezcla se enfría y el 5(6)-  
5                    (prop-2-in-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol se aísla  
por filtración. La recristalización se puede efectuar de me-  
tanol-cloroformo.

                  Usando de forma similar el bromuro de 2-propenilo,  
bromuro de 2-butenilo, bromuro de 3-butenilo, bromuro de 2-  
10                    pentilo, bromuro de 2-hexenilo, bromuro de 2-butinilo, bromu-  
ro de 3-butinilo, bromuro de 2-pentinilo o bromuro de 2-hexi-  
nilo en lugar de bromuro de propargilo, se preparan los co-  
rrespondientes 5(6)-alqueniltio-, 5(6)-alquiniltio-, 5(6)-al-  
quenilsulfinil-, y 5(6)-alquinilsulfinil-2-carbometoxiamino-  
15                    bencimidazol derivados, incluyendo 5(6)-(prop-2-en-1-iltio)-  
2-carbometoxiaminobencimidazol y 5(6)-(prop-2-en-1-sulfinil)-  
2-carbometoxiaminobencimidazol.

                  Utilizando de forma similar los 1,2-diamino-4-alque-  
niltiobencenos o 1,2-diamino-4-alqueniltiobenceno derivados,  
20                    preparados anteriormente en este ejemplo y sustituyendo la  
1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea por 1,3-bis-etoxi-  
carbonil-S-metil-isotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metil-  
isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil-isotiourea, se  
preparan los correspondientes 5(6)-alqueniltio-, 5(6)-alqui-  
25                    niltio-, 5(6)-alquenilsulfinil-, o 5(6)-alquinilsulfinil-2-  
carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R es etilo, pro-  
pilo o butilo.

EJEMPLO 5

30                    Se trata 1 g del 1-acetamido-2-nitro-4-benciltioben-  
ceno, preparado en el Ejemplo 4 con 2 ml de hidróxido sódico

1 5N y 6 ml de metanol en baño de vapor durante 15 minutos. La mezcla se diluye con agua y se filtra el 1-amino-2-nitro-4-benciltiobenceno.

5 Se tratan 0,9 g de 1-amino-2-nitro-4-benciltiobenceno en 5 ml de ácido clorhídrico concentrado con 4,5 g de cloruro estannoso, muy brevemente, en baño de vapor. La mezcla se enfría y el líquido se decanta de la goma la cual se lava después con 5 ml de ácido clorhídrico 6N frío. El tratamiento de la goma con una disolución de bicarbonato potásico da el 10 1,2-diamino-4-benciltiobenceno que se aísla por extracción con cloroformo y purifica por recristalización de ciclohexano. De forma similar al procedimiento del tercer párrafo del Ejemplo 4, se prepara el 5(6)-benciltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.

15 De forma similar, sustituyendo el bromuro de bencilo por bromuro de p-clorobencilo, bromuro de p-metilbencilo y bromuro de p-metoxibencilo (como se utiliza en el Ejemplo 4), se preparan los correspondientes 1,2-diamino-4-(benciltio sustituido)benceno y 5(6)-(benciltio sustituido)-2-carbometoxiaminobencimidazol derivados. Haciendo reaccionar los 1,2-diamino-(4-benciltio sustituido)benceno derivados, así preparados con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiourea, 1,3-bis-propoxi-carbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil-isotiourea en lugar de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea, se preparan los correspondientes 5(6)-(benciltio sustituido)-2-carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO-6

30 Se tratan, bajo nitrógeno, 2,37 g de 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 10 ml de dimetilformamida con

1 0,38 g de borohidruro de sodio a 20-25°C. Después de una hora se agregan 2,4 ml de bromuro de bencilo. La mezcla se deja 2 horas, después se diluye con agua, filtra, lava con ciclohexano y recristaliza de metanol para dar el 1-acetamido-2-nitro-4-benciltiobenceno.

5 Se tratan 2,42 g de 1-acetamido-2-nitro-4-benciltiobenceno en 25 ml de cloroformo a la temperatura de -20 a -15°C con 1,6 g de ácido peracético al 40 % en 2 ml de metano. La mezcla se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente, se deja en reposo durante 6 horas y se lava con una disolución de bisulfito sódico y una disolución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. El residuo se recristaliza de metanol para dar el 1-acetamido-2-nitro-4-bencilsulfenilbenceno.

10 Se tratan 2,14 g de 1-acetamido-2-nitro-4-bencilsulfenilbenceno con 4 ml de hidróxido sódico 5N y 12 ml de metanol en baño de vapor durante 30 minutos, se diluye con agua y se filtra para dar el 1-amino-2-nitro-4-bencilsulfenilbenceno.

15 Se tratan 1,8 g de 1-amino-2-nitro-4-bencilsulfenilbenceno en 120 ml de metanol y 30 ml de agua con 1,8 g de polvo de hierro y 0,9 g de sulfato ferroso a reflujo durante 4 horas; se filtra y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se extrae con cloroformo y se aísla por evaporación. El residuo se recristaliza de cloruro de metileno-benceno para dar el 1,2-diamino-4-bencilsulfenilbenceno.

20 Se refluje durante 4 horas una mezcla de 0,55 g de 1,2-diamino-4-bencilsulfenilbenceno y 0,44 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea y 0,15 ml de ácido acético en 20 ml de etanol y 20 ml de agua, después se filtra y el pro-

25  
30

1 ducto crudo se recristaliza de etanol para dar el 5(6)-bencil-  
sulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (punto de fusión  
224,5-6°C).

5 Sustituyendo de forma similar el bromuro de bencilo  
por bromuro de p-clorobencilo, bromuro de p-metilbencilo y  
bromuro de p-metoxibencilo, se preparan los correspondientes  
1,2-diamino-4-(bencil-sulfonil-sustituído) benceno y 5(6)-(ben-  
cilsulfonil sustituído)-2-carbometoxiaminobencimidazol deri-  
vados.

10 Haciendo reaccionar los 1,2-diamino-4-(bencil-sulfi-  
nil sustituído) benceno derivados, así preparados, con 1,3-bis-  
etoxicarbonil-, 1,3-bis-propoxicarbonil- y 1,3-bis-butoxicarbonil-S-me-  
til-isotiourea en lugar de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-iso-  
tiourea, se preparan los correspondientes 5(6)-(bencil-sulfonil  
15 sustituído)-2-carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R  
es etilo, propilo o butilo.

#### EJEMPLO 7

20 El 1-acetamido-2-nitro-4-benciltiobenceno o los 1-ace-  
tamido-2-nitro-4-(benciltiobencenos sustituidos) del Ejemplo  
5 se tratan con un exceso de ácido peracético bajo las condi-  
ciones establecidas en el segundo párrafo del Ejemplo 6, pero  
durante un periodo de tiempo más prolongado para dar el 5(6)-  
bencil-sulfonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol o los correspondien-  
tes 5(6)-(bencil-sulfonil sustituído)-2-carbalcoxiaminobenci-  
25 dazoles. Estos compuestos se preparan también de forma similar  
a partir del 5(6)-bencil-sulfonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol  
o el correspondiente 5(6)-(bencil-sulfonil sustituído)-2-carbal-  
coxiaminobencimidazol, preparados de acuerdo con el Ejemplo 6.

#### EJEMPLO 8

30 Se agregan 5 g de 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno a una

1 disolución de fenilmercaptano sódico, preparado a partir de  
2,53 g de hidruro sódico al 57 % y 6,2 ml de tiofenol en 20 ml  
de dimetilformamida, bajo atmósfera de hidrógeno y se lava  
con 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita bajo nitró-

5 geno durante 3 horas a 20°-30°C y después se diluye con agua.  
El producto crudo se lava con agua y hexano, después se cristaliza  
de metanol para dar el 2-amino-4-feniltio-1-nitrobenceno.

10 Se disuelven 6,0 g de 2-amino-4-feniltio-1-nitrobenceno  
en 80 ml de anhídrido acético y tratan con unas cuantas  
gotas de ácido sulfúrico. La mezcla se deja en reposo a 20°-  
30°C durante 2 horas y después se agrega un poco de acetato  
sódico y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se trata  
con agua, filtra y recristaliza de metanol dando el 2-ace-  
tamido-4-feniltio-1-nitrobenceno. Este material se puede obte-  
15 ner también por reacción del 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenceno  
con fenilmercaptano sódico esencialmente, como se describió  
anteriormente para la amina libre.

20 Se disuelven 7,0 g de 2-acetamido-4-feniltio-1-nitrobenceno  
en 70 ml de cloroformo y tetran, de -20° a -15°U con  
una disolución de 5,0 g de ácido peracético al 40 % en 10 ml  
de metanol. La mezcla se deja calentar lentamente a 20°C y se  
agita durante 4 horas. La mezcla reaccionante se extrae con  
una disolución de bisulfito sódico, después con otra disolu-  
ción de bicarbonato sódico, se seca y evapora. La goma resi-  
25 dual de 2-acetamido-4-fenilsulfinil-1-nitrobenceno se trata  
con 20 ml de hidróxido sódico 5N y 40 ml de metanol a 20-25°C  
durante una hora. Después se agrega agua y se filtra el 2-ami-  
no-4-fenilsulfinil-1-nitrobenceno esencialmente puro. La re-  
cristalización se puede efectuar de benceno.

30 Se hidrogenan a una atmósfera de presión, 5,4 g de 2-

1 amino-4-fenilsulfinil-1-nitrobenceno en 500 ml de metanol en  
presencia de 5,0 g de carbón paladiado al 5 %, hasta que se  
efectúa la absorción teórica de hidrógeno. El catalizador se  
elimina por filtración y el filtrado se concentra a vacío. El  
5 residuo se recrystaliza de metanol-benceno dando el 1,2-diami-  
no-4-fenilsulfinilbenceno.

Una mezcla de 5,5 g de 1,2-diamino-2-fenilsulfinil-  
benceno, 4,3 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea y  
1,2 ml de ácido acético en 100 ml de etanol y 100 ml de agua  
10 se refluja 4 horas. La mezcla se enfría y el 5(6)-fenilsulfi-  
nil-2-carbometoxiaminobencimidazol esencialmente puro, se fil-  
tra y lava con metanol. La recrystalización se puede efectuar  
de metanol-cloroformo (punto de fusión 253°, descomposición).

De forma similar, sustituyendo la 1,3-bis-metoxicar-  
bonil-S-metil-isotiourea por 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-  
15 isotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-  
bis-butoxicarbonil-S-metil-isotiourea, se preparan los corres-  
pondientes 2-carbalcoxiamino-5(6)-fenilsulfinilbencimidazol  
derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

20 Sustituyendo de forma similar el fenilmercaptano só-  
dico por el naft-2-il-mercaptano sódico se prepara el 5(6)-  
naft-2-ilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

#### EJEMPLO 9

25 Una mezcla de 2,0 g de 2-amino-4-cloro-1-nitrobence-  
no y 5,0 g de bencen-sulfinato sódico en 20 ml de dimetilfor-  
mamida se calienta a reflujo 3 horas. La mezcla se enfría, di-  
luje con agua y el producto se filtra para dar el 2-amino-1-  
nitro-4-fenilsulfonilbenceno.

30 Se tratan 1,9 g de 2-amino-1-nitro-4-fenilsulfonil-  
benceno en metanol, con hidrógeno a 4 atmósferas en presencia

de níquel Raney durante 2 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra a vacío. La recristalización del residuo da el 1,2-diamino-4-fenilsulfonilbenceno.

Una mezcla de 0,75 g de 1,2-diamino-4-fenilsulfonilbenceno y 0,68 g de 1,3-bis-bismetoxicarbonil-S-metil-isotiourea y 0,2 ml de ácido acético en 10 ml de etanol y 10 ml de agua se calienta a reflujo 4 horas. El producto se filtra. La recristalización de metanol-cloroformo da el 5(6)-fenilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

Sustituyendo de forma similar la 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea por 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil-isotiourea, se preparan los correspondientes 5(6)-fenilsulfonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

#### EJEMPLO 10

Se refluje durante la noche una mezcla de 2,94 g de 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenceno, 5,13 g de bromuro de bencilo y 4,2 g de carbonato potásico anhidro en acetona, con agitación, se evapora a sequedad, el exceso de bromuro de bencilo se elimina a vacío, se agrega agua y el producto se extrae con diclorometano para dar 1-acetamido-4-benciloxi-2-nitrobenceno.

El 1-acetamido-4-benciloxi-2-nitrobenceno así producido se trata con hidróxido sódico en metanol, se calienta brevemente en un baño de vapor durante 15 minutos hasta que la reacción se completa, se diluye con agua y se extrae con diclorometano para dar el 1-amino-4-benciloxi-2-nitrobenceno.

Una mezcla de 2,44 g de 1-amino-4-benciloxi-2-nitrobenceno en 100 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico al 20 % con 1,0 g de polvo de hierro, se agita a temperatura am-

1 biente. Después de 2 horas la mezcla se vierte en un exceso  
de una disolución de hidróxido amónico, el residuo se extrae  
con cloroformo, filtra bajo nitrógeno y seca sobre sulfato  
5 magnésico. Se filtra una vez más y evapora a sequedad para  
dar el 1,2-diamino-4-benciloxibenceno.

Se disuelven 5 g de 1,2-diamino-4-benciloxibenceno,  
5 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metiltiourea y 1,8 g de ácido  
acético en 50 ml de etanol más 50 ml de agua y la disolución  
se refluje durante 3 horas. La mezcla se enfría y el 5(6)-ben-  
10 ciloxi-2-carbometoxiaminobencimidazol se filtra y lava con  
metanol.

Sustituyendo de forma similar el bromuro de bencilo  
por bromuro de p-clorobencilo, bromuro de p-metilbencilo y  
bromuro de p-metoxibencilo, se preparan los correspondientes  
15 1,2-diamino-4-benciloxi sustituido benceno y 2-carbometoxiami-  
no-5(6)-benciloxi sustituido-bencimidazol derivados. Haciendo  
reaccionar los 1,2-diamino-4-benciloxibencenos sustituidos,  
así preparados, con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiourea,  
1,3-propoxicarbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbo-  
20 nil-S-metil-isotiourea en lugar de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-  
metil-isotiourea, se preparan los correspondientes 2-carbalco-  
xi-5(6)-benciloxi sustituidos-bencimidazol derivados, donde  
R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 11

25 Se trata el 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenceno con  
los haluros de alquenilo o alquinilo del Ejemplo 3 bajo las  
condiciones (o condiciones similares o análogas) establecidas  
en el Ejemplo 10 para dar los correspondientes 5(6)-alquenil-  
30 oxi-2-carbalcoxibencimidazoles o los correspondientes 5(6)-  
alquiniloxi-2-carbalcoxibencimidazoles.

EJEMPLO 12

1  
5  
Se tratan 2,37 g de 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianato-benceno en 10 ml de dimetilformamida, a 20-25°C bajo nitrógeno con 0,38 g de borohidruro de sodio. Después de una hora se agregan 1,6 ml de éter clorometil-metilico y la mezcla se mantiene a 20-30°C durante unas 3 horas más. Después se agrega agua y el producto se filtra. La recristalización de ciclohexano da el 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno.

10  
15  
Se tratan 1,4 g de 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno con 3 ml de hidróxido sódico 5N y 6 ml de metanol en baño de vapor durante 15 minutos aproximadamente. La mezcla se evapora a vacío y el residuo se extrae con cloroformo. Los extractos secos se evaporan para dar el 1-amino-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno en forma de sólido rojo cristalino.

20  
Se tratan 1,3 g de 1-amino-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno en 80 ml de metanol y 20 ml de agua a reflujo, bajo nitrógeno, con 0,7 g de sulfato ferroso y 2,8 g de hierro (agregado en dos porciones) durante 4 horas. La mezcla se filtra, evapora a vacío y el residuo se cristaliza de ciclohexano. Se obtiene así el 1,2-diamino-4-metoximetiltiobenceno.

25  
Una mezcla de 0,85 g de 1,2-diamino-4-metoximetiltiobenceno y 1,0 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea en 25 ml de etanol y 25 ml de agua se trata a reflujo con 0,7 ml de ácido acético. Después de 4 horas, la mezcla se enfría produciendo el 5(6)-metoximetiltio-2-carbometoxiaminobenzimidazol que se recristaliza de metanol-cloroformo (punto de fusión 200-201,5°C).

30  
Sustituyendo de forma similar el éter clorometilmetílico por éter cloroetilmetílico, éter cloropropilmetílico,

1 éter clorobutilmetílico, éter clorometiletílico, éter cloro-  
metilpropílico o éter clorometilbutílico, se obtienen los  
correspondientes 1,2-diamino-4-alcoxialquiltiobenceno y 5(6)-  
5 alcoxialquiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol derivados. Sus-  
tituyendo también de forma similar la 1,3-bis-metoxicarbonil-  
S-metil-isotiourea por 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotio-  
urea, 1,3-propoxicarbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-bis-buto-  
xicarbonil-S-metil-isotiourea, se preparan los correspondien-  
tes 5(6)-alcoxialquiltio-2-carbalcoxiaminobencimidazol deri-  
10 vados, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 13

Se tratan 5,85 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatoben-  
ceno en 20 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno a 20-25°C  
con 1,14 g de borohidruro sódico. Después de una hora se agre-  
15 gan 10 ml de cloruro de metiltiometilo y la mezcla se agita  
durante la noche, se diluye con agua y extrae con cloroformo.  
La disolución de cloroformo seca se pasa a través de una co-  
lumna de gel de sílice, después se evapora a sequedad, quedand-  
do el 1-amino-2-nitro-4-metiltiometiltiobenceno en forma de  
20 sólido rojo.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de  
2,5 g de 1-amino-2-nitro-4-metiltiometiltiobenceno en 160 ml  
de metanol y 40 ml de agua con 1,25 g de sulfato ferroso y  
5 g de polvo de hierro (el último se agrega en dos porciones).  
25 La mezcla se filtra, concentra y el aceite residual de 1,2-  
diamino-4-metiltiometiltiobenceno se extrae con cloroformo,  
lava, seca y aísla por evaporación del disolvente.

Una mezcla de 1,8 g de 1,2-diamino-4-metiltiometil-  
tiobenceno y 1,9 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metilisotio-  
30 urea y 0,8 ml de ácido acético en 20 ml de etanol más 20 ml

1 de agua se refluye durante 5 horas, se enfría y se filtra. El producto, 5(6)-metiltiometil-2-carbometoxiaminobencimidazol se purifica por recristalización de metanol-cloroformo (punto de fusión 208-210,5°C).

5 Utilizando de forma similar cloruro de etiltiometil, cloruro de propiltiometil, cloruro de butiltiometil, cloruro de metiltioetil, cloruro de metiltiopropil, cloruro de metiltiobutil, cloruro de etiltioetil o cloruro de etiltiopropil en lugar del cloruro de metiltiometil, se preparan los correspondientes 1,2-diamino-4-alkiltioalkiltiobenceno y 5(6)-alkiltioalkiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol derivados.

10 Haciendo reaccionar los 1,2-diamino-4-alkiltioalkiltiobencenos así preparados con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metil-isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil-isotiourea en lugar de 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiourea, se preparan los correspondientes 5(6)-alkiltioalkiltio-2-carbalcoxiaminobencimidazol derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

20 EJEMPLO 14

25 Se agregan 6 g de 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenceno a 200 ml de acetona, conteniendo 25 g de carbonato potásico y 6 ml de sulfuro de clorometil-metil. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y se filtra. La acetona se evapora quedando en forma de goma el 1-acetamido-4-metiltio-metoxi-2-nitrobenceno. Este se purifica por cromatografía de columna.

30 Se agregan 5,7 g de 1-acetamido-4-metiltiometoxi-2-nitrobenceno a una mezcla de 12 ml de hidróxido sódico 5N y 60 ml de metanol y la mezcla se calienta durante 15 minutos

1 en un baño de vapor. La mezcla se vierte en 500 ml de agua y  
se extrae con cloruro de metileno. La fase de cloruro de me-  
tileno se separa, seca sobre sulfato sódico y se evapora que-  
5 dando en forma de goma de 1-amino-4-metiltiometoxi-2-nitro-  
benceno. Esta goma se disuelve en una mezcla de 5 ml de ácido  
acético y 95 ml de metanol. Se agregan 8 g de polvo de hierro  
y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. El metanol  
y el ácido acético se evaporan y el residuo se extrae con  
10 200 ml de tetrahidrofurano caliente. Esta disolución se fil-  
tra y el tetrahidrofurano se evapora a sequedad, dejando en  
forma de goma el 1,2-diamino-4-metiltiometoxybenceno. Este  
se purifica por cromatografía en columna.

15 Se disuelven 4,1 g de 1,2-diamino-4-metiltiometoxi-  
benceno, 5 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-tiourea y 1 g  
de ácido acético en 50 ml de etanol más 50 ml de agua y la  
disolución se refluje durante 3 horas. La mezcla se enfría y  
el 5(6)-metiltiometoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol se fil-  
tra y lava con metanol. La recristalización se puede efectuar  
de metanol-cloroformo.

20 Sustituyendo de forma similar el sulfuro de clorome-  
tilmetilo por sulfuro de cloroetilmetilo, sulfuro de cloropro-  
pilmtilo, sulfuro de clorobutilmetilo, sulfuro de clorometil-  
etilo, sulfuro de clorometilpropilo o sulfuro de clorometilbu-  
25 tilo se preparan los correspondientes 1,2-diamino-4-alquiltio-  
alcoxibenceno y 5(6)-alquiltioalcoxi-2-carbometoxiaminobenci-  
midazol derivados. Haciendo reaccionar los 1,2-diamino-4-alquil-  
tioalcoxibencenos así preparados con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-  
metilisotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metilisotiourea, o  
30 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metilisotiourea en lugar de 1,3-bis-  
metoxicarbonil-S-metilisotiourea, se preparan los correspon-

1     dientes 5(6)-alquiltioalcoxi-2-carbalcoxiaminobencimidazol  
derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 15

5     El 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitrobenzeno se trata  
con éter clorometil-metílico, éter cloroetilmetílico, éter  
cloropropilmetílico, éter clorobutilmetílico, éter clorome-  
tiletílico, éter clorometilpropílico, éter clorometilbutílico,  
10    éter cloroétilético y éter cloroetilpropílico, bajo las con-  
diciones (o similares o análogas) establecidas en el Ejemplo  
14 para dar los correspondientes 5(6)-alcoxi-2-carbalco-  
xiaminobencimidazoles, incluyendo el 5(6)-metoximetoxi-2-car-  
balcoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 16

15    Se disuelven 2,4 g de hidruro sódico al 100 % en 120  
ml de 2-metoxietanol y se agregan 12 g de 2-nitro-5-cloroani-  
lina. La mezcla se refluje durante 4 horas, se enfría y se  
vierte en agua. La 2-nitro-5-(2-metoxietoxi)anilina se reco-  
ge por filtración.

20    Se refluje durante 15 minutos una mezcla de 11 g de  
2-nitro-5-(2-metoxietoxi)anilina, 220 ml de metanol, 460 ml  
de agua, 40 g de carbonato sódico y 60 g de hidrosulfito sódico.  
La disolución se concentra, diluye con agua y extrae con  
cloroformo. La evaporación del cloroformo deja un aceite de  
25    1,2-diamino-4-(2-metoxietoxi)benzeno, suficientemente puro para  
el paso siguiente.

30    Se refluje durante 4 horas una mezcla de 1,8 g de  
1,2-diamino-4-(2-metoxietoxi)benzeno, 2,2 g de 1,3-bis(metoxi-  
carbonil)-S-metil-isotiourea, 0,8 ml de ácido acético en 20 ml  
de etanol y 20 ml de agua. La mezcla enfriada se filtra produ-  
ciendo el 5(6)-(2-metoxietoxi)-2-carbometoxiaminobencimidazol

1 que puede recristalizarse de metanol-cloroformo.

EJEMPLO 17

5 Una mezcla de 5 g de 2-nitro-5-cloroanilina y 7,5 g de sulfuro sódico monohidratado en 25 ml de etanol y 25 ml de agua se refluje durante una hora, diluye con agua a aproximadamente un volumen total de 150 ml y filtra para eliminar una pequeña cantidad de impureza insoluble. El filtrado se trata con 2,5 ml de ácido acético y la 2-nitro-5-mercaptoanilina se filtra.

10 Se trata una disolución de 3,4 g de 2-nitro-5-mercaptoanilina en 20 ml de dimetilformamida con 0,5 g de hidruro sódico al 100 % y a la disolución se le agregan 2,2 g de éter-clorometilmetílico. Después de 30 minutos a 20-25°C, la disolución se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La  
15 eliminación del cloroformo deja en forma de aceite la 2-nitro-5-(etoximetiltio)anilina.

20 El aceite anterior se trata durante 15 minutos con una mezcla hirviente de 50 ml de metanol, 50 ml de agua, 12 g de carbonato potásico y 12 g de hidrosulfito sódico. La mezcla se concentra, diluye con agua y extrae completamente con cloroformo. La evaporación del cloroformo deja en forma de aceite el 1,2-diamino-4-etoximetiltiobenceno.

25 Una mezcla de 2,6 g del aceite anterior, 2,6 g de 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea y 1 ml de ácido acético se trata con 40 ml de etanol acuoso al 50 % a reflujo durante 4 horas. La mezcla enfriada se filtra, produciendo el 5(6)-etoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol, el cual  
30 puede recristalizarse de metanol-cloroformo.

EJEMPLO 18

Una disolución de 2,37 g de 1-acetamido-2-nitro-4-

1 tiocianatobenceno en 10 ml. de dimetilformamida, se trata ba-  
jo nitrógeno a 20-30°C con 0,38 g de borohidruro sódico. Des-  
pués de una hora se agregan a 20-30°C, 1,6 ml. de éter clorome-  
tilmetílico, después de unas 3-horas más, la mezcla se diluye  
5 con agua. El 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno crudo  
se recrystaliza de ciclohexano.

Se tratan 1,4 g de 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetil-  
tiobenceno en 6 ml de metanol, con 3 ml de una disolución acu-  
sa 5N de hidróxido sódico y se refluje durante 15 minutos.

10 El disolvente se elimina a vacío y el residuo se di-  
luje con agua y extrae con cloroformo. Por evaporación del  
cloroformo se obtiene, en forma de cristales rojizos, la 2-  
nitro-4-metoximetiltioanilina.

15 Una disolución de 1,4 g del derivado de anilina  
anterior, se calienta a reflujo y se trata en 80 ml de me-  
tanol y 20 ml de agua con 1,4 g de polvo de hierro y 0,7 g  
de sulfato ferroso. Después de 2 horas, se agregan 1,4 g más  
de hierro. Después de aproximadamente una a dos horas más,  
la mezcla se filtra y el filtrado se concentra a vacío. El  
20 1,2-diamino-4-metoximetiltiobenceno residual se recrystaliza  
de ciclohexano.

25 Se trata una disolución de 1,7 g de 1,2-diamino-4-  
metoximetiltiobenceno en 50 ml de etanol acuoso al 50 %, ca-  
lentada a reflujo con 2,0 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-me-  
til-isotiourea y 0,7 ml de ácido acético durante 4 horas. La  
mezcla se enfría y el 5(6)-metoximetiltio-2-carbometoxiamino-  
bencimidazol se filtra. La recrystalización se puede efectuar  
de metanol-cloroformo.

30 EJEMPLO 19

Una mezcla de 4 g de 4-hidroxi-6-nitroacetanilida,

1 17 g de carbonato potásico y 4 g de éter clorometilmetílico  
en 50 ml de acetona, se refluje bajo nitrógeno durante 4 ho-  
ras. La mezcla caliente se diluye con 200 ml de acetona ca-  
liente y después se filtra. El disolvente se evapora y la  
5 2-nitro-4-metoximetoxiacetanilida se obtiene en forma de  
aceite rojo.

Una mezcla de 4,5 g de 2-nitro-4-metoximetoxiaceta-  
nilida, 10 ml de una disolución 5N de hidróxido sódico y 60 ml  
de metanol, se calienta durante media hora. La disolución se  
10 enfría entonces, diluye con agua y se filtra la 2-nitro-4-  
metoximetoxianilina.

Una mezcla de 3,5 g de 2-nitro-4-metoximetoxianili-  
na, 1 g de paladio sobre carbón al 5 % y 120 ml de metanol  
se hidrogena en condiciones ambientales. Cuando la absorción  
15 de hidrógeno se completa, la mezcla se filtra y se obtiene  
por evaporación del disolvente el 1,2-diamino-4-metoximetoxi-  
benceno.

Una mezcla de 3 g de 1,2-diamino-4-metoximetoxiben-  
ceno en 15 ml de etanol, 15 ml de agua y 0,5 ml de ácido  
20 acético se trata con 3,0 g de 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-  
metil-isotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se en-  
fría, se filtra y se recristaliza de metanol produciendo el  
5(6)-metoximetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 20

25 Una mezcla de 6 g de 4-hidroxi-6-nitroacetanilida,  
25 g de carbonato potásico, 5 g de sulfuro de clorodimetilo  
en 200 ml de acetona se refluje durante 4 horas bajo nitróge-  
no. La mezcla caliente se diluye con 300 ml de acetona calien-  
te y se filtra. El disolvente se evapora y el aceite obteni-  
do se cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo como  
30

1 eluyente. Del eluido se obtiene la 2-nitro-4-metiltiometoxi-acetanilida pura.

5 Se tratan 5,7 g de 2-nitro-4-metiltiometoxiacetanilida con 12 ml de una disolución 5N de hidróxido sódico y 60 ml de metanol y la disolución se calienta durante media hora. La disolución se enfría, diluye con agua y extrae con cloroformo. La disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y evapora para dar 2-nitro-4-metiltiometoxi-anilina.

10 Una mezcla de 4,5 g de 2-nitro-4-metiltiometoxi-anilina en 95 ml de metanol y 5 ml de ácido acético se trata con 8 g de polvo de hierro y la mezcla de reflujo durante 4 horas. La disolución caliente se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se trata con tetrahydrofurano caliente. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora para dar 1,2-diamino-4-metiltiometoxi-benceno.

15 Una mezcla de 3,9 g de 1,2-diamino-4-metiltiometoxi-benceno en 25 ml de etanol, 25 ml de agua y 0,6 ml de ácido acético, se trata con 5,0 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-5-metil-isotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra y el producto se recrystaliza de tetrahydrofurano, produciendo el 5(6)-metiltiometoxi-2-carbometoxi-aminobenzimidazol.

#### EJEMPLO 21

20 Una mezcla de 2,5 g de 4-hidroxi-6-nitro-acetanilida, 2,1 g de éter 2-bromoetilético y 3,6 g de carbonato potásico en 25 ml de dimetilformamida se calienta a 110°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfría, diluye con agua y la 4-(2-etoxietoxi)-2-nitro-acetanilida se aísla por filtración.

30 Una mezcla de 2,3 g de 4-(2-etoxietoxi)-2-nitroacetanilida se calienta durante 1/2 hora con 5 ml de una disolución

1 5N de hidróxido sódico y 30 ml de metanol. La mezcla se enfría, diluye con agua y la 4-(2-etoxietoxi)-2-nitroanilina se aísla por filtración.

5. Una mezcla de 1,8 g de 4-(2-etoxietoxi)-2-nitroanilina y 0,3 g de catalizador de paladio sobre carbón al 5 % en 200 ml de metanol se hidrogena en las condiciones ambientales. Cuando la absorción de hidrógeno se completa, la mezcla se filtra y el 1,2-diamino-4-(2-etoxietoxi)benceno se aísla del filtrado por evaporación.

10 Una mezcla de 1,6 g de 1,2-diamino-4-(2-etoxietoxi)-benceno en 12 ml de etanol, 12 ml de agua y 0,3 ml de ácido acético se trata con 2 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-5-metil-isotiourea, a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra y el producto se recristaliza de metanol-cloroformo para dar el 5(6)-(2-etoxietoxi)-2-carbometoxiaminobenzimidazol.

15 Utilizando de forma similar el éter 2-bromoetilfenílico se prepara el 5(6)-(2-fenoxietoxi)-2-carbometoxiaminobenzimidazol.

20

EJEMPLO 22

25 Una mezcla de 6 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno y 20 ml de dimetilformamida se trata bajo nitrógeno con 1,17 g de borohidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida a una temperatura inferior a 30°C. La mezcla se agita a 15-20°C durante una hora, después se trata con 5 g de éter 2-bromoetilico a 20-25°C. La mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas, después se enfría y diluye con agua. El producto se extrae con cloroformo y después se seca la disolución de cloroformo con sulfato sódico para dar por evaporación de la disolución el 1-amino-2-nitro-4-(2-etoxietoxitio)-benceno.

30

1 Se tratan 6,4 g de 1-amino-2-nitro-4-(2-etoxietil-  
tio)-benceno en 100 ml de metanol y 50 ml de agua con 16 ml  
de ditionito sódico y 14 g de carbonato sódico a la tempera-  
5 tura de reflujo bajo nitrógeno. El calentamiento se continúa  
durante media hora, después el metanol se evapora de la mez-  
cla. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y se extrae con  
cloroformo. La disolución clorofórmica se seca sobre sulfato  
sódico y por evaporación de la disolución se obtiene el 1,2-  
diamino-4-(2-etoxietiltio)-benceno.

10 Se tratan 6,4 g de 1-amino-2-nitro-4-(2-etoxietil-  
tio)-benceno en 100 ml de metanol y 50 ml de agua con 16 ml  
de ditionito sódico y 14 g de carbonato sódico a la tempera-  
tura de reflujo bajo nitrógeno. El calentamiento se continúa  
durante media hora, después el metanol se evapora de la mez-  
15 cla. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y se extrae con  
cloroformo. La disolución clorofórmica se seca sobre sulfato  
sódico y por evaporación de la disolución se obtiene el 1,2-  
diamino-4-(2-etoxietiltio)-benceno.

20 Una mezcla de 4,8 g de 1,2-diamino-4-(2-etoxietil-  
tio)-benceno, 25 ml de etanol, 25 ml de agua y 1 ml de ácido  
acético se trata con 7,5 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-3-metil-  
isotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría,  
filtra y se recristaliza de metanol-cloroformo, produciendo  
el 5(6)-(2-etoxietiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

25 Utilizando de forma similar el éter 2-bromoetilmeti-  
lico se prepara el correspondiente 5(6)-(2-metoxietiltio)-2-  
carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 23

30 Se tratan 4,4 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobence-  
no en 10 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno con 0,85 g de

1 borohidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida a una temperatura inferior a 30°C. La mezcla se agita a 15°-20°C durante una hora, después se trata con 5 g de 1,1,1-trifluoro-2-bromoetano a 20°-25°C. La mezcla se calienta a 100°C durante 5 3 horas, se enfría y se diluye con agua. La mezcla se extrae con cloroformo y la disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico. La 2-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetiltio)-anilina se obtiene por evaporación de la disolución.

10 Se tratan 4,1 g de 2-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetiltio) anilina en 60 ml de metanol y 12 ml de agua con 1,25 g de sulfato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro a reflujo. Después de 2 horas, se agregan 1,25 g de sulfato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro y el calentamiento se continúa durante 4 horas. 15 La mezcla se vierte en 600 ml de tetrahidrofurano caliente y se filtra. Por evaporación del filtrado se obtiene el 1,2-diamino-4-(2,2,2-trifluoro-etiltio)-benceno.

20 Una mezcla de 3,4 g de 1,2-diamino-4-(2,2,2-trifluoroetiltio)-benceno, 17 ml de etanol, 17 ml de agua y 1 ml de ácido acético se trata con 3,5 g de 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, se filtra y se recristaliza de metanol-cloroformo, produciendo el 5(6)-(2,2,2-trifluoroetiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 24

25 Se calienta bajo nitrógeno 5 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 20 ml de dimetilformamida con 0,97 g de borohidruro sódico en 20 ml de dimetilformamida a una temperatura inferior a 30°C. La mezcla se agita a 15°-20°C durante una hora, después se trata con 6 g de 1-yodo-2,2,3,3-tetrafluoropropano. 30 La mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas, des-

1. pués se enfría y diluye con agua. La mezcla se extrae con cloroformo y este se evapora para dar un aceite rojo. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene la 2-nitro-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)anilina.

5 Se tratan 4 g de 2-nitro-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)anilina con 24 g de cloruro estannoso en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante media hora, se basifica con hidróxido de amonio y se extrae con cloroformo. La disolución de cloroformo se filtra, seca sobre el filtrado de sodio y evapora para dar el 1,2-diamino-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)benzeno.

10 Una mezcla de 3,5 g de 1,2-diamino-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)benzeno en 20 ml de etanol, 20 ml de agua y 0,8 ml de ácido acético se trata con 4,5 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra y se recristaliza de metanol dando el 5(6)-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

#### EJEMPLO 25

20 Procediendo de forma similar al Ejemplo 24 y utilizando (a) 1-yodo-2,2,3,3,3-pentafluoropropano, (b) la etapa de reducción con polvo de hierro (del Ejemplo 20) (con 100 ml de metanol, 10 ml de ácido acético y 10 g de polvo de hierro) y

25 (c) 4,1 g de 1,2-diamino-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiltio)benzeno, 5 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea, 30 ml de etanol, 30 ml de agua y 1 ml de ácido acético en la etapa de la formación del bencimidazol, se preparan el 5(6)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol y el

30 5(6)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 26

1 Una mezcla de 6,0 kg de 1-amino-2-nitro-4-cloroben-  
ceno y 7,2 kg de carbonato potásico en 25 l de dimetilforma-  
5 mida se trata bajo nitrógeno con 4,0 kg de tiofenol. La mez-  
cla se agita durante 2 horas, se enfría y se diluye con 140 l  
de agua helada. La mezcla se agita durante una hora y el 1-  
amino-2-nitro-5-feniltiobenceno se aísla por filtración.

10 Se tratan 4,5 kg de 1-amino-2-nitro-5-feniltiobence-  
no en 60 l de metanol y 30 l de agua bajo nitrógeno con 8,0 kg  
de ditionito sódico y 2,0 kg de carbonato sódico a reflujo.  
La mezcla se calienta durante 2 horas y el metanol se elimina  
por destilación. La mezcla se enfría y extrae con diclorome-  
tano. La disolución de diclorometano se filtra, seca sobre sul-  
fato sódico y el 1,2-diamino-4-feniltiobenceno se aísla por  
15 evaporación.

Se tratan 3,25 kg de 1,2-diamino-4-feniltiobenceno  
en 45 l de etanol, 45 l de agua y 2 l de ácido acético con  
4,3 kg de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea a reflujo  
durante 4 horas. La mezcla se enfría y el 5(6)-feniltio-2-car-  
20 bometoxiaminobencimidazol se aísla por filtración.

EJEMPLO 27

Se prepara un polvo para bebida purgante que tiene  
la composición siguiente:

25	5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiamino- bencimidazol	30 %
	Carbowax 6000	40 %
	Myrj 52 estearato de polioxil(40); un pro- ducto de Atlas Chemical Co.	30 %

30 Se prepara un purgante líquido mezclando 28,35 g (una  
onza) de este polvo con 946,332 ml (un cuarto de galón) de  
agua y se administra apropiadamente una parte alícuota del mis-

1 mo adaptada de forma adecuada (dependiendo, entre otras cosas del tamaño del animal y la frecuencia de administración) al animal que está siendo tratado.

EJEMPLO 28

5 Se tratan bajo nitrógeno 5 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 15 ml de dimetilformamida con 0,97 g de borohidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida a una temperatura inferior a 30°C. La mezcla se agita a 15°-20°C durante una hora, después se trata con 4,5 g de 3-propionitrilo a 20°-25°C. La mezcla se calienta a 100°C durante 3 horas, se enfría y diluye con agua. La mezcla se extrae con cloro-  
10 formo y la disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico. El 1-amino-2-nitro-4-(2-cianoetiltio)benceno se obtiene por evaporación de la disolución.

15 Una mezcla de 2,3 g de 1-amino-2-nitro-4-(2-cianoetiltio)benceno en 30 ml de metanol y 6 ml de agua se trata con 2,5 g de sulfato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro a reflujo. Después de 2 horas se agregan 1,25 g de sulfato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro y el calentamiento se continúa durante 4 horas. La mezcla se vierte en 600 ml de tetra-  
20 hidrofurano caliente y se filtra. El 1,2-diamino-4-(2-cianoetiltio)benceno se obtiene por evaporación del filtrado.

Una mezcla de 1,9 g del diamino compuesto anterior en 10 ml de etanol, 10 ml de agua y 1 ml de ácido acético se  
25 trata con 2,1 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra y el producto se recristaliza de etanol-cloroformo para dar el 5(6)-(2-cianoetiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 29

30 Se tratan bajo nitrógeno 4,4 g de 1-amino-2-nitro-4-

1 tiocianato-benceno en 10 ml de dimetilformamida con 0,85 g  
de borohidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida a una tem-  
peratura inferior a 30°C. La mezcla se agita a 15°-20°C du-  
rante una hora, después se trata con 5 g de cloroacetonitrilo  
5 a 20°-25°C. La mezcla se trata durante la noche a temperatura  
ambiente y se vierte en agua. La filtración y recristaliza-  
ción de metanol produce el 1-amino-2-nitro-4-cianometiltio-  
benceno.

10 Una mezcla de 4,1 g de 1-amino-2-nitro-4-cianometil-  
tiobenceno, 60 ml de metanol y 2 ml de agua se trata con  
1,25 g de sulfato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro a refluj-  
jo. Después de 2 horas se agregan 1,25 g de sulfato de hie-  
rro y 3,3 g de polvo de hierro y el calentamiento se continúa  
durante 4 horas. La mezcla se vierte en 600 ml de tetrahidro-  
15 furano caliente y se filtra. El 1,2-diamino-4-cianometiltio-  
benceno se obtiene por evaporación del filtrado.

20 Una mezcla de 3,4 g de 1,2-diamino-4-cianometiltioben-  
ceno, 17 ml de etanol, 17 ml de agua y 1 ml de ácido acético  
se trata con 3,5 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotio-  
urea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra  
y el producto se recristaliza de metanol-cloroformo para dar  
5(6)-cianometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.

#### EJEMPLO 30

25 Una mezcla de 5 g de 2-nitro-5-cloroanilina y 7,5 g  
de sulfuro sódico monohidratado en 25 ml de metanol y 25 ml  
de agua se refluje durante una hora, se diluye con agua hasta  
un volumen total de 150 ml aproximadamente y se filtra para  
eliminar una pequeña cantidad de impureza insoluble. El fil-  
trado se trata con 2,5 ml de ácido acético. Se obtiene la  
30 2-nitro-5-mercaptoanilina por filtración.

1

Una disolución de 3,4 g de 2-nitro-5-mercaptoanilina en 20 ml de dimetilformamida se trata con 0,5 g de hidruro sódico al 100 % y a la solución se le agregan 2,2 g de clorometiltiocianato. Después de 30 minutos a 20°-25°C, la disolución se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La eliminación del cloroformo da el 1-amino-2-nitro-5-(tiocianatometiltio)benzoceno.

5

10

El compuesto anterior se trata durante 15 minutos con una mezcla a ebullición de 50 ml de metanol, 50 ml de agua, 12 g de carbonato sódico y 12 g de hidrosulfito sódico. La mezcla se concentra, diluye con agua y se extrae completamente con cloroformo. La evaporación del cloroformo da el 1,2-diamino-4-(tiocianatometiltio)benzoceno.

15

Una mezcla de 2,6 g del diamino compuesto anterior, 2,6 g de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea y 1 ml de ácido acético se trata con 40 ml de etanol acuoso al 50 % a reflujo durante 4 horas. La mezcla enfriada se filtra produciendo el 5(6)-tiocianatometiltio-2-carbometoxiaminobenzimidazol el cual puede recristalizarse de metanol-cloroformo.

20

En algunos de los ejemplos anteriores, se han extendido las secuencias de reacciones específicas en un sentido general a la preparación de otros compuestos relacionados similares. Sin embargo, debe entenderse que, con respecto a cualquier compuesto que se prepara mediante la extensión de secuencia de reacción específica, puede ser necesario o aconsejable utilizar disolventes, medios de reacción, medios de recristalización, tiempos de reacción o temperaturas, etc, diferentes de los dados en la secuencia de reacción específica en la que dicha extensión está basada. Adicionalmente, la secuencia de reacción específica en la que los compuestos par

25

30

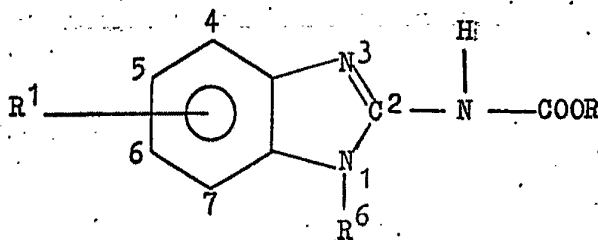
1            ticulares se van a preparar dependerá, entre otras cosas, de  
la disponibilidad de materiales de partida necesarios o de  
la facilidad con que los materiales de partida deseados pue-  
den prepararse y la reactividad de los mismos. Estas varia-  
5            ciones se consideran dentro de la experiencia de aquellos que  
trabajan en este campo y serán evidentes considerando los  
reactivos particulares utilizados y/o compuesto particular  
que va a producirse.

10           Aún cuando la presente invención ha sido descrita  
con referencia a realizaciones específicas de la misma, debe  
ser evidente para aquellos peritos en esta materia, que pue-  
den hacerse varios cambios y pueden ser sustituidos los equi-  
valentes sin apartarse de la intención verdadera y campo de  
la misma. Además pueden hacerse muchas modificaciones para  
15           adaptar una situación particular, material o composición de  
sustancias, proceso, etapa o etapas de proceso o bien el pre-  
sente objetivo a la intención de esta invención sin apartarse  
de sus instrucciones esenciales.

20           En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de nuevos deriva-  
dos de bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo ben-  
cénico, representados por la fórmula:



1 donde R es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>1</sup> es -SOR<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -SCN, -SR<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup> o M'(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>MR<sup>7</sup>,

5 donde M y M' son, independientemente, O, S,  $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{S} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{S} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}$ , R<sup>7</sup> es al-

quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o arilo y n es 1-4;

R<sup>2</sup> es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquenilo inferior o alquinilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono, arilalquilo o arilo;

10 R<sup>5</sup> es alquenilo inferior, alquinilo inferior o arilalquilo;

y R<sup>6</sup> es H o un sustituyente que no afecta de forma adversa a las propiedades antihelmínticas y antifúngicas de dicho compuesto; estando el sustituyente R<sup>1</sup> en la posición 5(6); cuyo método consiste en:

15 (1) hacer reaccionar un 1,2-diamino-4(5)-R<sup>1</sup>-benceno sustituido con una 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-alquil-isotioc- urea para dar el compuesto de fórmula I y opcionalmente

(2) sustituir el hidrógeno de N<sup>1</sup> de dicho compuesto de fórmula I por un sustituyente que no afecte en forma adversa a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas de dicho compuesto.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde los citados grupos alquilo inferior, alquenilo inferior o alquilo inferior en dichos sustituyentes R<sup>2</sup> o R<sup>7</sup> o los citados grupos alquenilo inferior o alquinilo inferior en el sustituyente R<sup>5</sup> están sustituidos con uno o más radicales alcoxi, arilo, tiocianato, aroilo, hidroxilo, cicloalquilo, halógeno, ciano o nitro.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde dicho grupo arilalquilo en los sustituyentes R<sup>2</sup> o R<sup>5</sup> o dicho

5

10

15

20

25

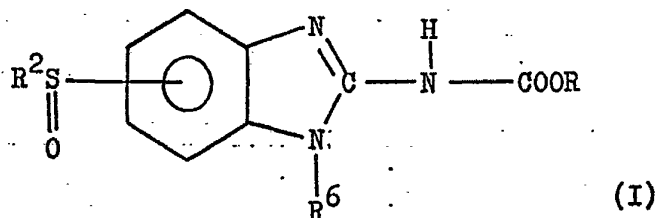
30

1 grupo arilo en el sustituyente  $R^2$  está sustituido con uno o  
más radicales alquilo inferior, alcoxi, halógeno, ciano, ni-  
tro, tiocianato, isotiocianato, trifluormetilo, alquiltio,  
5 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, acilo o acilamino, donde el  
radical acilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono,  $-SO_2NR^3R^4$   
o  $-N(R^3)SO_2R^4$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  son, independientemente, hidró-  
geno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de los compuestos obtenidos son:

- 10 5(6)-etilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-n-propilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-isopropilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-n-butilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
15 5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-p-fluorfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-(prop-2-en-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-(prop-2-en-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-(prop-2-in-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
20 5(6)-(prop-2-in-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metoximetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metiltiometiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
25 5(6)-metiltiometoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-metilsulfinilmetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-trifluorometilmetsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol,  
5(6)-naft-2'-ilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para  
la preparación de un compuesto representado por la fórmula:



5

10

donde R es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alqueno inferior o alquino inferior de 3 a 6 átomos de carbono, arilalquilo o arilo; y R<sup>6</sup> es H o un sustituyente que no afecta adversamente a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas de dicho compuesto; encontrándose el sustituyente R<sup>2</sup>S=O en la posición 5(6);

15

cuyo procedimiento consiste en:

(1) hacer reaccionar un 1,2-diamino-4(5)-R<sup>2</sup>S=O-benceno

sustituído con una 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-alquil-isotiourea para dar el correspondiente compuesto de fórmula I y

20

(2) sustituir el hidrógeno de N<sup>1</sup> de dicho compuesto de fórmula I por un sustituyente que no afecte adversamente a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas de dicho compuesto.

25

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que se prepara 5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobenzimidazol.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, para la preparación de 5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobenzimidazol; que consiste en:

30

(1) hacer reaccionar 1,2-diamino-4(5)-fenilsulfinil-benceno con 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea para

1 dar dicho compuesto.

8.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:

5 UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL-2-CARBAMATO SUSTITUIDOS.

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

Madrid, 29 de Diciembre 1973  
BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30