

83



CO7D

Número 421.928

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) Inc.

RESIDENCIA: 3401 HILLVIEW AVENUE.- PALO ALTO.-

CALIFORNIA 94304 - ESTADOS UNIDOS.

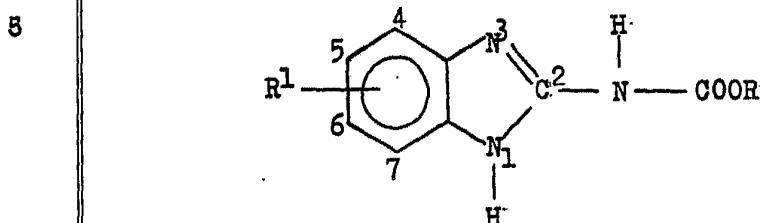
ENUNCIADO: UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERI  
VADOS DE BENCIMIDAZOL-2-CARBAMATO SUSTI-  
TUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 319.299 del 29-12-72  
" " 417.968 21-11-73



RESUMEN DE LA INVENCION

1           La presente invención se refiere a los deriva-  
dos de bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo  
bencénico representados por la fórmula



10           en donde R es un grupo alquilo inferior, que tiene de 1 a  
4 átomos de carbono; R<sup>1</sup> es -SR<sup>5</sup> o -OR<sup>5</sup>; y R<sup>5</sup> es naftilo o  
bien naftilo o fenilo sustituidos con 1 o más grupos nítro  
ciano, tiocianato, isotiocianato, tioalquilo, sulfinilalqui-  
lo, sulfonilalquilo, acilo o acilamino, donde los grupos  
15           acilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales  
-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independiente-  
mente hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 6 átomos de car-  
bono. El sustituyente R<sup>1</sup> está en la posición 5 ó 6.

20           Estos compuestos son útiles como pesticidas,  
particularmente como agentes antihelmínticos y antifúngi-  
dos

CAMPO DE LA INVENCION

25           Esta invención se refiere a nuevos compuestos  
químicos. Mas concretamente, esta invención se refiere a  
nuevos derivados de bencimidazol-2-carbamato, en los que  
el anillo de benceno está sustituido en la posición 5 ó 6  
con actividad antihelmíntica

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

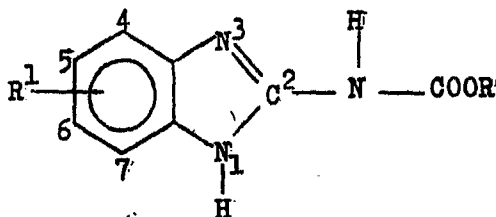
30           Se conocen compuestos con actividad antihelmín-  
tica derivados de bencimidazol-2-carbamato, tanto no susti-



1      tuidos en la posición 5 ó 6, como sustituidos con sustituyentes diferentes de los aquí discutidos y reivindicados (por ejemplo, vease patentes de los EE.UU., numeros 3.480.642; 3.573.321; 3.574.845; 3.578.676; y 3.595.870).  
5      Compuestos fungicidas análogos también se encuentran en las patentes de los EE.UU. números 2.933.504 y 3.010.968

SUMARIO DE LA INVENCION

10      Los nuevos derivados de bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo bencénico de la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula



15      en donde R es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>1</sup> es -SR<sup>5</sup> o -OR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> es naftilo, o bien naftilo o fenilo sustituidos con uno o más grupos nitro, ciano, tiocianato, isotiocianato, tioalquilo, sulfinilalquilo, sulfonilalquilo, acilo o acilamino, donde los grupos acilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior con 1 ó 6 átomos de carbono. El sustituyente R<sup>1</sup> está en la posición 5 ó 6.

20      El hidrógeno unido al nitrógeno de la posición 1 puede reemplazarse por sustituyentes que no afectan adversamente a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas del compuesto básica, incluyendo los grupos N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alcoxicarbonilcarbamoilo, ciano, tiotriclorometilo, tioalquilo, tiofenilo, tionitrofenilo, sulfinilalquilo, sulfinilfenilo, acilo, alcoxicarbo-

30



1 nilo, benzoilo, alcoxicarbonilo, alquilarbonilo, alquilo,  
alquenilo, bencilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo,  
carboxialquilo, hidroxil y esteril y éteril convencionales  
del mismo, etc.

5 Tal como se utiliza en esta memoria descrip-  
tiva y reivindicaciones, el término alquilo inferior se  
refiere tanto a los grupos alquilo de cadena lineal, co-  
mo ramificada que tienen en total, o de 1 a 4 átomos de car-  
bono o de 1 a 6 átomos de carbono, y, por tanto, incluye  
10 grupos alquilo primario, secundario y terciario. Los gru-  
pos alquilo inferior típicos incluyen, por ejemplo, metilo,  
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo,  
n-amilo, n-hexilo y los semejantes.

El término arilo se refiere a fenilo y naf-  
tilo.

15 El término acilo se refiere a los grupos  
acilo derivados de los ácidos carboxílicos que tienen de  
1 a 6 átomos de carbono, tales como acetilo, propionilo,  
butirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo y los semejan-  
tes.

20 Los términos tioalquilo, sulfinalquilo, o  
sulfonilalquilo se refieren a aquellos grupos cuyas fórmu-  
las son  $\text{RS}-$ ,  $\text{RS}$  y  $\text{RS}$ , respectivamente, siendo R un grupo  
alquilo inferior, tal como se ha definido más arriba.

25 Los compuestos de la presente invención y  
sus sales no tóxicas formadas con ácidos orgánicos o inorgá-  
nicos, farmacéuticamente aceptables, poseen un amplio espec-  
tro de actividad contra parásitos de mamíferos, incluyendo  
a las formas parásitas madura e inmadura, representadas,  
por ejemplo, por los géneros Trichostrongylus, Haemonchus,  
30 Ostertagia, Cooperia, Nematodirus y Strongloides y espe-

193 FEB



1 cificamente, por ejemplo, contra Nemastopiroides dubius,  
Hymenolepis Nana, Syphacia obvelata y/o Aspicularis Tetrap-  
5 tera. En particular, estos compuestos presentan una gran  
actividad contra varias infecciones helmínticas del trac-  
to intestinal de animales económicamente importantes,  
acompañado de baja toxicidad sistémica para el animal.

Los compuestos de la presente invención son tam-  
bién útiles como agentes antifúngidos, particularmente co-  
mo fúngidas sistémicos para controlar las enfermedades  
producidas por hongos de plantas de importancia económi-  
ca.

10 Además, de las propiedades antihelmínticas y anti-  
fúngidas establecidas, algunos compuestos de la presente  
invención son también útiles como intermedios en la prepa-  
ración de otros compuestos de esta invención, por ejemplo,  
el 5(6)-naftiltiocompuesto puede prepararse y utilizarse  
15 a su vez como producto de partida para la preparación del  
correspondiente 5(6)-naftilsulfinilcompuesto, que también  
presenta actividad antihelmíntica.

En los casos en que el compuesto tiene el res-  
to básico, el término sales no tóxicas, tal como se usa aquí,  
20 se refiere a aquellas sales farmacéuticamente aceptables  
de los compuestos de esta invención, que no afectan adver-  
samente a las propiedades antihelmínticas o antifúngidas  
del compuesto básico, tal como las sales que se usan con-  
vencionalmente. Tales sales no tóxicas incluyen, por ejem-  
plo, sales de ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos  
25 sulfúrico, sulfónico, sulfámico, nítrico, fosfórico, clor-  
hídrico y los semejantes y sales de ácidos orgánicos, ta-  
les como, por ejemplo, los ácidos acético, cítrico, lácti-  
co, palmitico, tartarico, succinico, maleico, benzoico,  
y los semejantes. Cuando el compuesto contiene un resto  
ácido, las sales no tóxicas incluyen sales de cationes,  
30



1  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

tales como, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, amonio y las semejantes.

La cantidad de compuesto que debe administrarse dependerá del compuesto utilizado y del peso del animal tratado. En general, sin embargo, el nivel de dosis diaria estará normalmente comprendido entre 5 mg/Kg y 100 mg/Kg, aproximadamente, del peso del animal tratado. El ingrediente activo se adapta para ser administrado al animal, mezclándolo con la dieta del animal en forma de dieta mixta o combinándolo con un vehículo no tóxico para dar composiciones antihelmínticas. El vehículo puede ser un contenedor ingerible por vía oral del ingrediente activo, tal como, por ejemplo, una cápsula de gelatina, o puede ser un excipiente del tipo de los usados normalmente en medicamentos de este tipo, incluyendo almidón de maíz, tierra alba, lactosa, sucrosa, fosfato cálcico, gelatina, ácido esteárico, agar, pectina y los semejantes. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados son aceite de cacahuate, aceite de sésamo y agua.

Pueden emplearse una gran variedad de formas farmacéuticas en aquellos casos en los que el medicamento no se mezcla con la comida. Según esto, si se utiliza un vehículo sólido, el compuesto puede administrarse en forma de tableta o de cápsula.

Si se utiliza un vehículo líquido el medicamento puede estar en forma de cápsula de gelatina blanda o en una suspensión líquida.

En general los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de compuestos de partida bencénicos, que tienen sustituyentes nitro y amino o acilamino (por ejemplo, acetamido) en posiciones adyacentes del núcleo bencénico (por ejemplo, las posiciones 1- y 2-) y el resto R<sup>1</sup> deseado (o un resto que puede reaccio-



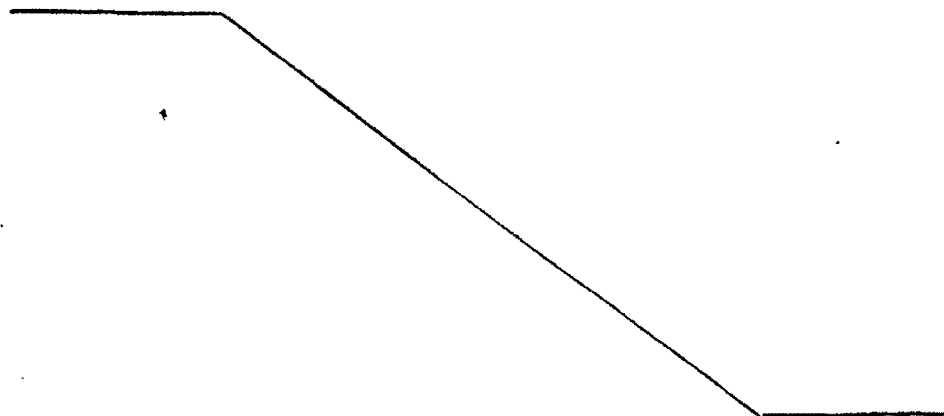
1 nar para dar el resto R<sup>1</sup> deseado) en las posiciones 4 ó 5  
del anillo bencénico (es decir, las que serán posiciones 5  
ó 6 del anillo de bencimidazol que se quiere preparar.  
El grupo nitro se reduce a amino, produciendo un derivado  
5 bencénico con dos grupos amino en las posiciones 1 y 2  
El diamino compuesto reacciona entonces con una 1,3-bis  
(alcoxicarbonil)-S-alquil isotiourea para dar el corres-  
pondiente derivado de bencimidazol-2-carbamato sustitui-  
do en 5 ó 6.

10 El resto funcional en las posiciones 4 ó 5  
del material de partida bencénico puede ser, por ejemplo,  
cloro, que puede reaccionar con un arilmercaptano sustitui-  
do o no sustituido para dar el correspondiente ariltiocom-  
puesto, o también puede ser un grupo fenoxi. El grupo tio-  
arilo, a su vez, puede convertirse, mediante reacciones  
15 conocidas, en un grupo sulfinilarilo o sulfonilarilo (en  
cuyo caso el ariltiocompuesto de esta invención tiene uti-  
lidad como intermediario). Los materiales iniciales con  
grupos cloro y fenoxi son compuestos previamente descri-  
tos en la literatura.

20 Una secuencia de reacción particularmente  
útil para preparar bencimidazol-2-carbamatos tanto 5(6)-  
ariltio o ariloxi sustituidos como no sustituidos es la  
siguiente

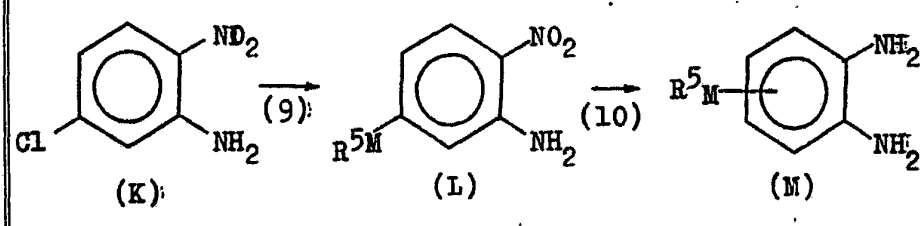
25

30





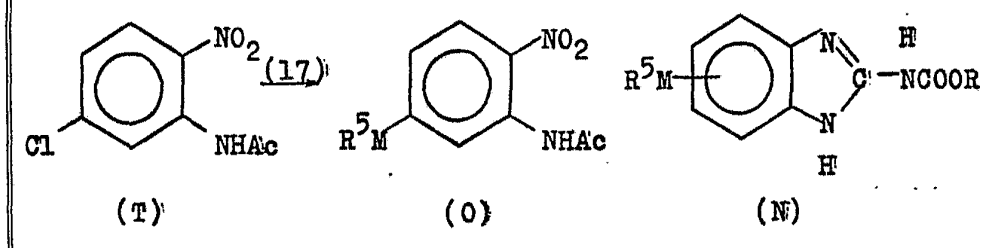
1



5



10



en donde R<sup>5</sup> es ,tal como se definió mas arriba y M es O o S.

15

Los materiales de partida adecuados incluyen, por ejemplo, 2-amino-4-cloro-1-nitrobenzono, 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenzono y 1-acetamido-4-fenoxibenzono.

20

Quando se utilizan como materiales de partida 2-amino-4-cloro-1-nitrobenzono (es decir, el compuesto K) o 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenzono, pueden convertirse en los correspondientes 4-naftiltio o 4-feniltio compuestos, tal como se ha representado más arriba en la reacción 9, por reacción con un arilmercaptano apropiado, tal como naftilmercaptano o p-metilfenilmercaptano en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, etano, o metanol en presencia de una base inorgánica adecuada, tal como hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico o hidruro sódico. Típicamente, esta reacción se realiza a temperaturas desde 20°C hasta 150°C, aproximadamente (es decir, hasta, aproximadamente, la temperatura de reflujo del disolvente) durante 1/2 hasta 6 horas, aproximadamente, utilizando un ligero exceso (1,5-2 moles) del mercaptano.

25

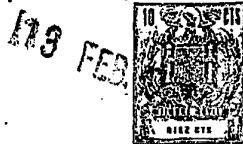
30



1 El producto de partida 2-amino-4-cloro-1-nitrobenzeno puede convertirse en el correspondiente 4-fenoxiderivado, según el procedimiento de desplazamiento descrito más arriba, según el cual, el 4-cloroderivado reacciona con un arilmercaptano, pero sustituyendo el mercaptano por un alcohol arílico, tal como p-acetilfenol  
5 o p-metiltiofenol y utilizando tiempos de reacción algo mayores, generalmente del orden de 1 a 24 horas, aproximadamente.

10 La reducción del grupo nitro a grupo amino, representada por el paso 10 del esquema anterior, puede efectuarse por diversos métodos. Por ejemplo, el grupo nitro puede reducirse catalíticamente con hidrógeno y utilizando como catalizador paladio sobre carbono. Esta reducción se realiza en un disolvente inerte, tal como metanol, a una temperatura de 0°C a 35°C, aproximadamente, y  
15 generalmente a una temperatura próxima a la ambiente, durante, 1/2 a 2 horas, aproximadamente. Otros disolventes inertes adecuados son acetato de etilo, ácido acético y etanol. Esta técnica es particularmente adecuada para compuestos que contienen un grupo naftiloxi o ariloxisustituido en la posición 4 ó 5 del núcleo benzenico.

20 Otra técnica de reducción adecuada consiste en tratar el compuesto que contienen el grupo nitro con polvo de hierro y una sal ferrosa, tal como sulfato ferroso o cloruro ferroso en metanol acuoso a reflujo en condiciones neutras durante 1 a 6 horas, aproximadamente.  
25 Otros medios de reacción adecuados incluyen el ácido acético o ácido clorhídrico concentrado y otros metales adecuados contienen el zinc. Es preferible la adición del polvo de hierro en varias porciones (no de una sola vez) y controlar cuidadosamente los reactivos y las condiciones de la reacción para asegurarse de que la reacción transcurre como se desea.  
30



1

Otra técnica de reducción adecuada consiste en tratar el compuesto que se quiere reducir con cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura del intervalo comprendido entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, generalmente a una temperatura próxima a la ambiente, durante, 1/2 a 6 horas, aproximadamente. Debe utilizarse un exceso de cloruro estannoso, generalmente alrededor de 5 partes (en peso) por unidad de peso del compuesto de partida.

5

10

Los diaminocompuestos, por ejemplo, el compuesto M del esquema anterior, se convierten en los correspondientes bencimidazol-2-carbamato derivados, como se indica en el paso 11 de la reacción, haciendo reaccionar el diamino compuesto con un 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-alkil isotiourea, como, por ejemplo, la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil isotiourea o la 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metil isotiourea en un medio alcohólico acuoso, por ejemplo, metanol acuoso o etanol acuoso y a temperaturas, que van desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, durante 1/2 a 6 horas, aproximadamente. El medio de reacción se hace preferiblemente ácido a un pH de 4-6, aproximadamente, con, por ejemplo, una cantidad suficiente (por ejemplo, 1-2 moles) de ácido acético. Se utilizan, aproximadamente, 1-2 moles de isotiourea, generalmente alrededor de 1,1 moles por mol de diamino compuesto.

15

20

25

30

La conversión de un grupo amino a un grupo acilamino, por ejemplo, un grupo acetamido, como indica el paso 12 del esquema anterior puede efectuarse de forma adecuada por tratamiento con un haluro de acilo, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético en un medio de reacción orgánico inerte, que disuelve, o se ajusta para que disuelva al compuesto que se trata.



1 Por ejemplo, los medios de reacción adecuados incluyen tetra-  
hidrofurano en presencia de piridina, acetona, en presen-  
cia de una base tal como hidróxido potásico o carbonato po-  
tásico o piridina sola. El anhídrido acético puede utili-  
zarse como agente acilante y como medio de reacción. Cuan-  
do se hace así, el anhídrido acético se encuentra en un  
5 gran exceso, generalmente en una cantidad suficiente para  
disolver al compuesto que reacciona. También puede utili-  
zarse para este fin la conocida reacción de Schotten-Bau-  
man.

10 En esta reacción el compuesto que se trata se di-  
suelve en una base acuosa, que se añade un exceso de anhi-  
drido acético y el producto precipitado se recoge por fil-  
tración. Cuando se utiliza anhídrido acético en estas reac-  
ciones, puede utilizarse en combinación con un catalizador  
ácido, tal como ácidos sulfúrico o p-toluensulfónico. Estas  
15 reacciones se realizan normalmente a temperaturas desde  
-30°C hasta temperatura ambiente, aproximadamente, durante  
1/4 hasta 24 horas, aproximadamente, utilizando un ligero  
exceso (aproximadamente 1,5-2 moles) del agente acilante.

20 La conversión del grupo acilamino, por ejem-  
plo, un grupo acetamido a un grupo amino, representada por  
el paso 12' puede efectuarse tratando el compuesto que con-  
tiene el grupo acilamino con un ácido fuerte, tal como áci-  
do clorhídrico, o una base fuerte, tal como hidróxido sódico,  
hidróxido potásico, carbonato potásico o carbonato sódico  
en metanol acuoso a temperaturas de , aproximadamente, 20°C  
25 a, aproximadamente, 100°C, durante, aproximadamente, 1/4  
hasta, aproximadamente, 24 horas. La elección de un ácido  
fuerte o base fuerte dependerá del sustituyente en posición  
4 ó 5 del anillo bencénico, generalmente para la mayoría de  
los sustituyentes mencionados se utiliza una base fuerte;  
sin embargo, el reactivo necesario para un compuesto o sus-

30



FEB 1976

1 tituyente particular puede determinarse por experimentos  
de rutina o puede resultar evidente por la naturaleza y la  
estabilidad química del compuesto particular de que se tra-  
ta.

5 El paso de reacción 17 puede realizarse, como  
se ha discutido más arriba, para el paso 9; sin embargo,  
la reacción se realiza preferiblemente en dimetilformami-  
da cuando se utiliza como material de partida, por ejemplo,  
2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenzoceno (es decir, el compuesto  
T).

10 La conversión del grupo ariltio al correspondien-  
te grupo sulfonilo o sulfinilo, o la conversión del sulfi-  
nilo al grupo sulfonilo (es decir, la utilización de los  
ariltiocompuestos de esta invención como intermediarios en  
la preparación de otros compuestos con actividad antihel-  
míntica) se efectúa de forma conveniente con tratamiento  
15 con un perácido, tal como ácido peracético, perbenzoico,  
metacloroperbenzoico ó perftálico en un disolvente inerte  
para el compuesto que se trata. Tales disolventes adecua-  
dos incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo.  
Si el compuesto que se trata no es soluble en el me-  
20 dio de reacción que se quiere utilizar, puede utilizarse  
una cantidad suficiente de un co-disolvente, tal como áci-  
do acético o metanol, capaz de disolver al compuesto que  
se trata. Normalmente la reacción se realiza a temperatu-  
ra desde, aproximadamente, -30°C hasta, aproximadamente,  
temperatura ambiente, durante, aproximadamente, 1/2 a 6  
25 horas. Cuando se quiere convertir el grupo tioarilo en el  
grupo sulfinilo, se utilizan cantidades equimolares y las  
condiciones de reacción se controlan cuidadosamente para  
asegurar que la reacción no va más allá de lo deseado.  
Cuando se quiere convertir el grupo tioarilo en grupo sul-  
30 fonilo, o se quiere convertir el grupo sulfinilo en el sul-



1 fonilo, se utiliza un exceso de perácido, por ejemplo, 2  
moles de perácido por mol de compuesto y las condiciones  
de reacción no tienen que controlarse cuidadosamente. Op-  
cionalmente, estas conversiones también pueden realizarse  
5 por tratamiento con periodato en metanol acuoso o aceto-  
nitrilo acuoso a una temperatura comprendido en el inter-  
valo de , aproximadamente,  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta, aproximadamente,  
 $50^{\circ}\text{C}$ , durante, aproximadamente, de 1/2 a 12 horas.

En cada uno de los pasos del proceso descrito  
anteriormente y en las menciones que de él se hacen con  
posterioridad, a menos que se indique lo contrario, los pro-  
10 ductos intermedios respectivos se separan de la mezcla de  
reacción y se purifican antes de usarlos como materiales  
de partida en el próximo paso del proceso. Estas separacio-  
nes y purificaciones pueden realizarse por cualquiera de  
los procedimientos adecuados. Por ejemplo, los procedimien-  
15 tos normales de separación incluyen filtración, extracción,  
evaporación y los procesos típicos de purificación inclu-  
yen cristalización y las cromatografías de columna y de  
capa fina. Los procedimientos óptimos de separación y aisla-  
miento pueden determinarse en cualquier paso mediante expe-  
rimentos rutinarios, como saben los expertos en la materia.

20 Los compuestos particulares que caen dentro  
del ámbito de esta invención pueden prepararse seleccionan-  
do un material de partida adecuado, por ejemplo, los que se  
acaban de mencionar, y entonces seleccionando un paso o pa-  
sos de reacción concretos, como los descritos anteriormen-  
25 te, se obtienen los compuestos deseados. Un paso o pasos de  
reacción particulares, pueden realizarse en orden diferen-  
te del especificado anteriormente, puesto que en algunos ca-  
sos una secuencia concreta de pasos puede no ser crítica.  
En lo que se refiere a esta invención, es posible la prepa-  
ración de compuestos particulares, que incluyan compuestos  
30 que caen dentro del campo de la presente invención, pero no



1 particularmente descrito en estas especificaciones, pero  
ello es evidente para los expertos en esta materia.

Algunos ejemplos de los compuestos de la pre-  
sente invención, representados por la fórmula estructural  
indicada antes son los siguientes:

- 5 5(6)-p-metiltiofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-metilsulfinilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-metilsulfonilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-acetilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-cianofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
10 5(6)-p-nitrofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-tiocianatofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-isotiocianatofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-acetamidofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-aminosulfonilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
15 5(6)-p-metilsulfonilaminofenoxi-2-carbometoxiaminobencimida-  
zol;  
5(6)-naft-2'-iloxi-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-nitrofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-cianofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-tiocianatofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
20 5(6)-p-isotiocianatofeniltio-2-carbometoxiaminobencimida-  
zol;  
5(6)-p-metiltiofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-metilsulfinilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimida-  
zol;  
5(6)-p-metilsulfonilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimida-  
25 zol;  
5(6)-p-acetilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-acetamidofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-aminosulfonilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol;  
5(6)-p-metilsulfonilaminofenoxi-2-carbometoxiaminobencimida-  
30 zol;



1 5(6)-naft-2'-iltio-2-carbometoxiaminobencimidazol; y los correspondientes 2-carbeto~~xi~~aminobencimidazol, 2-carbopropoxiaminobencimidazol y 2-carbobutoxiaminobencimidazol derivados.

5 DESCRIPCION DE PREPARACIONES ESPECIFICAS

Las descripciones específicas siguientes se dan para facilitar a los expertos en la materia que puedan comprender claramente y realizar practicamente la presente invención. Estos no deben considerarse como limitativas del campo de la invención, sino simplemente como ilustrativas y representativas del mismo.

10 PREPARACION

Se enfrian 175gr. de sulfato de S-metil isotio uranio en un litro de agua a 0°C. y se añadieron 162,5gr. de cloroformiato de metilo, a continuación se añadió una disolución de 250gr. de hidróxido potásico en 750ml. de agua de 0°C a 5°C. El producto crudo, se extrajo en tence~~no~~, el benceno se secó y evaporó y el residuo se recristalizó de metanol, obteniéndose así la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil isotiourea.

20 De forma análoga, sustituyendo el cloroformiato de metilo por cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo y cloroformiato de butilo, se preparan 1,3-bis(eto~~x~~icarbonil)-S-metil isotiourea; 1,3-bis(propoxicarbonil)-S-metil isotiourea y 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-metil isotiourea, respectivamente.

25 EJEMPLO I

Se agitó una mezcla de 4,1 gr. de carbonato potásico, 3,7gr. de 2-mercapto naftaleno y 5,1gr. de 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno en 20ml. de dimetilformamida, bajo



1 atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas a 20, -25°C.,  
después se añadió agua y se filtró el producto. Este fue  
recristalizado de metanol, dando 2-amino-4-(naft-2-iltio)-  
1-nitrobenceno.

5 Se trataron 3,5gr. de 2-amino-4-(naft-2-iltio)-  
1-nitrobenceno en 8ml. de ácido clorhídrico concentrado  
con una disolución de 16gr. de cloruro estannoso en 8ml.  
de ácido clorhídrico concentrado en 20ml. de ácido acéti-  
co. La mezcla se calentó una hora en baño de vapor, se en-  
frió y se trató con bicarbonato potásico y cloroformo. La  
10 mezcla se filtró y la fase cloroformica se evaporó. El re-  
siduo se trituró con ciclohexano caliente, dando 1,2-dia-  
mino-4-(naft-2-iltio)benceno.

15 Se disolvieron 2,5gr. de 1,2-diamino-4-(naft-  
2-iltio)benceno, 2,3gr. de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil  
isotiourea y 0,75ml. de ácido acético en 50ml. de etanol  
y 50ml. de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante  
3 horas. La mezcla enfriada se filtró dando 2-carbometo-  
xiamino-5(6)-(naft-2-iltio)bencimidazol, que puede recrís-  
talizarse de cloroformo-metanol.

20 De forma analoga, sustituyendo la 1,3-bis-  
metoxicarbonil-S-metil isotiourea por 1,3-bis-etoxicarbo-  
nil-S-metil isotiourea, 1,3-bis-propoxicarbonil-S-metil-  
isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil isotiourea  
se preparan los correspondientes 5(6)-(naft-2-iltio)-2-  
carbalcoxiaminobencimidazol derivados, en donde R es etilo,  
propilo o butilo.

25 Se disolvieron 1,88gr. de 2-carbometoxiamino-  
5(6)-(naft-2-iltio)-bencimidazol en una mezcla de 150ml.  
de ácido acético y 150ml. de cloroformo. Entonces, se aña-  
dió una disolución de 1,22gr. de ácido metacloroperbenzoico  
en 20ml. de cloroformo de -15 a -10°C, la mezcla se dejó  
30 calentar lentamente hasta 20-25°C. Después de 6 horas se



1 eliminó el disolvente a vacío a 20-30°C y el residuo se  
trató con una disolución de bicarbonato sódico. El produc-  
to se filtró y por recristalización de metanol-cloroformo  
5 dió 2-carbometoxiamino-5(6)-(naft-2-ilsulfinil )bencimidazol.

#### EJEMPLO II

Se lavaron 1,26gr. de hidruro sódico al 57% en  
aceite bajo nitrógeno con pentano por decantación. Se añadi-  
erón 15ml. de dimetilformamida, y después 3,9gr. de p-  
10 acetilfenol, seguido de un lavado con 5ml. de dimetilfor-  
mamida. Después se añadieron 2,5gr. de 2-amino-4-cloro-1-  
nitrobenzono a la disolución que fué calentada a 130-135°C  
durante 5 horas. Se añadió agua y el producto se filtró.  
La recristalización de metanol dió 2-amino-4-(p-acetilfe-  
noxi)-1-nitrobenzono.

15 Se trataron 1,2gr. de 2-amino-4-(p-acetilfenoxi)-  
1-nitrobenzono en 3ml. de ácido clorhídrico concentrado  
con una disolución de 6gr. de cloruro estannoso en 6ml. de  
ácido clorhídrico concentrado en baño de vapor durante 5  
minutos. La mezcla se enfrió, decantó, y el residuo se tra-  
tó con bicarbonato potásico y cloroformo, después se fil-  
tró y la fase clorofórmica se secó sobre sulfato magnési-  
co. Por evaporación se obtuvo 1,2-diamino-4-(p-acetilfeno-  
20 xi)-benzono, como producto gomoso.

Se disolvieron 0,8gr. de 1,2-diamino-4-(p-acetil-  
fenoxi)-benzono, 0,7gr. de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil  
isotiourea y 0,25ml. de ácido acético en 10ml. de etanol y  
10ml. de agua, y la disolución se calentó a reflujo duran-  
te 3 horas. La mezcla se enfrió y el producto, 2-carbometo-  
xiamino-5(6)-(p-acetilfenoxi)-bencimidazol se filtró y se  
lavó con metanol. La recristalización puede efectuarse de  
25 metanol-cloroformo.

30



1

De forma análoga, utilizando p-cianofenol en lugar de p-acetilfenol se obtuvieron 1,2-diamino-4-(p-cianofenoxi)benceno y 2-carbometoxiamino-5(6)-(p-cianofenoxi)bencimidazol. Utilizando el 1,2-diamino compuesto preparado antes en este ejemplo y sustituyendo la 1,3-bis-metoxycarbonil-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 prepararon los correspondientes 2-carbalcolxiamino-5(6)-(p-cianofenoxi)bencimidazol derivados en donde R es etilo, propilo o butilo.

5

10

### EJEMPLO III

15

Se añadieron 0,84g. de hidruro sódico al 57% a 3,0g. de p-metiltiofenol en 20ml. de dimetilformamida. Después se añadieron 4,3g. de 2-acetamido-4-cloro-1-nitrobenceno y la mezcla se calentó a 140-145°C durante 5 horas, se enfrió y trató con agua. El producto bruto se filtró y lavó con agua y pentano. Se recristalizó de metalol dando 2-acetamido-4-(p-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno.

20

Se trataron en baño de vapor 3,5g. de 2-acetamido-4-(p-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno con 7ml. de hidróxido sódico 5N y 50ml. de metanol durante una hora. La mezcla se concentró, diluyó con agua y se filtró el 2-amino-4-(p-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno. Este material se trató en 18ml. de ácido clorhídrico concentrado con 18 g. de cloruro estannoso en baño de vapor durante 5 minutos. La mezcla se enfrió, decantó y el sólido se lavó con 18ml. de ácido clorhídrico 6N. La base libre se liberó por tratamiento con bicarbonato potásico y se extrajo con cloroformo. Por evaporación del cloroformo se obtuvo el 1,2-diamino-4-(p-metiltiofenoxi)benceno.

25

30

Una mezcla de 2,4g. de 1,2-diamino-4-(4-metil



1       tiofenoxi)-benceno, 2,2g. de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-me-  
til isotiourea, 0,8ml. de ácido acético en 30ml. de eta-  
nol y 30ml. de agua se calentó a reflujo durante 4 horas.  
La mezcla enfriada se filtró y el producto se recristali-  
5       zó de ácido acético acuoso, dando 2-carbometoxiamino-5(6)-  
(p-metiltiofenoxi)-bencimidazol.

Se trataron 0,82g. de 2-carbometoxiamino-  
5(6)-(p-metiltiofenoxi)-bencimidazol en 75ml. de ácido acé-  
tico y 75ml. de cloroformo de -15°C a -10°C con una disolu-  
ción de 0,51g. de ácido metacloroperbenzoico en 10ml. de  
10       cloroformo. La mezcla se dejó calentar lentamente a tempe-  
ratura ambiente, entonces se concentró a vacío y el resi-  
duo se trató con una disolución de bicarbonato sódico. Por  
filtración se obtuvo 2-carbometoxiamino-5(6)-(p-metilsulfi-  
nilfenoxi)-bencimidazol, que pudo recristalizarse de meta-  
nol cloroformo.

15       Una mezcla de 0,5g. de 2-carbometoxiamino-5(6)-  
(p-metiltiofenoxi)-bencimidazol y 30ml. de ácido acético  
se trató a 20-25°C con 1,5ml. de ácido peracético al 40%.  
La mezcla se dejó 16 horas, después se concentró a vacío.  
El residuo se trató con una disolución de bicarbonato sódico,  
20       se filtró y recristalizó de ácido acético acuoso, pro-  
duciendo 2-carbometoxiamino-5(6)-(p-metilsulfonilfenoxi)-  
bencimidazol.

De forma análoga sustituyendo el p-metiltiofenol  
por p-etiltiofenol, p-propiltiofenol, p-(i-propiltio)fenol  
y p-(n-butiltio)fenol se prepararon los correspondientes  
25       1,2-diamino-4-(p-alquiltiofenoxi)benceno, 5(6)-(p-alquiltio-  
fenoxi)-2-carbometoxiaminobencimidazol, 5(6)-(p-alquilsulfi-  
nilfenoxi)-2-carbometoxiaminobencimidazol, 5(6)-(p-alquil-  
sulfonilfenoxi)-2-carbometoxiaminobencimidazol derivados.

También de forma análoga, por reacción de los  
30       1,2-diamino-4-(p-alquiltiofenoxi)bencenos así producidos



1 con 1,3-bis-etoxicarbonil-S-metil isotiourea, 1,3-bis-propoxycarbonil-S-metil isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil isotiourea en lugar de la 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil isotiourea se obtienen los correspondientes 5(6)-(p-alquiltiofenoxi)-2-carbalcoxi-aminobencimidazol, 5(6)-(p-alquilsulfinilfenoxi)-2-carbalcoxi-aminobencimidazol y 5(6)-(p-alquilsulfonilfenoxi)-2-carbalcoxi-aminobencimidazol en los que el alquilo del grupo carbalcoxi-amino es etilo, propilo o butilo.

#### EJEMPLO IV

10 Procediendo de forma similar al ejemplo II y sustituyendo el p-acetilfenol por 2-hidroxinaftaleno se obtuvo 5(6)-2-naft-2'-iloxi-2-carbometoxi-aminobencimidazol y los correspondientes 2-carbalcoxi-aminobencimidazol derivados, en donde R es etilo, propilo o butilo.

15 En alguno de los ejemplos anteriores la secuencia específica de reacciones se ha obtenido, en sentido general, a la preparación de otros compuestos similares y relacionados. Debe entenderse, sin embargo, que con respecto a cualquier compuesto que haya sido preparado por extensión de una secuencia específica de reacciones, puede ser necesario o deseable utilizar disolventes, medios de reacción, medios de recristalización, tiempos o temperaturas de reacción, etc. distintos de los indicados en la secuencia específica de reacciones. Sobre estas modificaciones se basan dichas extensiones. Por otra parte, la secuencia específica de reacciones o manera en que se preparan los compuestos particulares dependerá, entre otros, de la accesibilidad de los materiales de partida necesarios o de la facilidad con que pueden prepararse los materiales de partida deseados, así como de la reactividad de los mismos. Se considera que estas variaciones son conocidas por los que trabajan en esta materia y su realización resulta evidente.

20

25

30



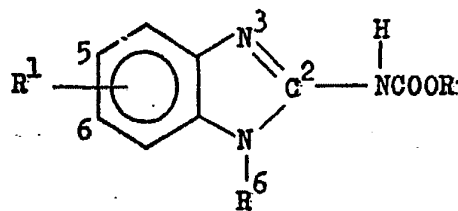
1       teniendo en cuenta los reactivos particulares utilizados  
y/o los compuestos particulares que se quieran obtener.

5       Mientras la presente invención se ha descrito con  
referencia a casos concretos los expertos en la materia -  
deben comprender que pueden realizarse varios cambios y  
que pueden sustituirse por otros equivalentes sin apartar  
se del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además  
10       pueden realizarse muchas modificaciones para adaptar una -  
situación particular, material o composición, proceso, paso  
o pasos del proceso y objetivo al espíritu de esta inven-  
ción sin apartarse de su doctrina esencial.

En resumen, la patente de invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15       1.- Un método de preparación de nuevos derivados  
de bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo ben-  
cénico, con propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas,  
representado por la fórmula:



(I)

25       en donde R es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a -  
4 átomos de carbono; R<sup>1</sup> es -SR<sup>5</sup> o -OR<sup>5</sup>; y R<sup>5</sup> es naftilo o  
naftilo o fenilo sustituido con 1 o más grupos nitro, ciano-  
30       tiocianato, isotiocianato, tioalquilo, sulfinilalquilo, sul-  
fonilalquilo, acilo o acilamino, donde los grupos acilo --



1 tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales  $-SO_2NR^3R^4$   
 o  $-N(R^3)SO_2R^4$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  son, independientemente, hi-  
 drógeno o alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono; el  
 5 sustituyente  $R^1$  está en la posición 5 ó 6; y  $R^6$  es H o un  
 sustituyente que no afecta adversamente a las propiedades  
 antihelmínticas y/o antifúngidas de dicho compuesto, carac-  
 terizado dicho método porque comprende hacer reaccionar un  
 1,2-diaminobenceno-4 (5)- $R^1$ - sustituido con una 1,3-bis-  
 (alcoxiacarbonil)-S-alquil isotiourea para producir el  
 10 compuesto de fórmula 1 y opcionalmente sustituir el  $N^1$ -hi  
 drógeno de dicho compuesto de fórmula 1 con un sustituyen-  
 te que no afecta adversamente a las propiedades antihelmín-  
 ticas y/o antifúngidas de dicho compuesto.

15 2.- Un método según la reivindicación 1, donde  $R^1$   
 es  $-SR^5$ .

3.- Un método según la reivindicación 1, donde  $R^1$   
 es  $-OR^5$ .

4.- Un método según la reivindicación 1, donde  $R^5$   
 es fenilo sustituido.

20 5.- Un método según la reivindicación 1, donde  $R^5$  es  
 naftilo.

6.- Un método según la reivindicación 1, donde  
 el compuesto obtenido está seleccionado del grupo siguien-  
 te:

25 5(6)-p-metiltiofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol  
 5(6)-p-metilsulfinilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
 5(6)-p-metilsulfonilfenoxi-2-carbometoxiaminobenbimidazol.  
 5(6)-p-acetilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
 5(6)-p-cianofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
 30 5(6)-p-nitrofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.



- 1 5(6)-p-tiocianatofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-isotiocianatofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-acetamidofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-aminosulfonilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5 5(6)-p-metilsulfonilaminofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-naft-2'-iloxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-nitrofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-cianofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
10 5(6)-p-tiocianatofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-isotiocianatofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-metiltiofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-metilsulfinilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-metilsulfonilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
15 5(6)-p-acetilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-acetamidofeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-aminosulfonilfeniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.  
5(6)-p-metilsulfonilaminofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol y  
20 zol y  
5(6)-p-naft-2'-iltio-2-carbometoxiaminobencimidazol.

7.- El método de la reivindicación 1, en donde se prepara uno de los compuestos siguientes:

- 5(6)-p-acetoxifenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-p-metiltiofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol  
25 5(6)-p-metilsulfinilfenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol  
5(6)-naft-2'-iloxi-2-carbometoxiaminobencimidazol o  
5(6)-naft-2'-iltio-2-carbometoxiaminobencimidazol

8.- Un método según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 5(6)-naft-2'-iltio-2-carbometoxiaminobencimidazol  
30



1

9.- Un método según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 5(6)-p-metiltiofenoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.

5

10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL-2-CARBAMATO SUSTITUIDOS.

10

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

Madrid, 28 Diciembre de 1.973

BERNARDO UNGRIA

15

20

25

30