



ESPAÑA

10 ES	11 21	NÚMERO 445257	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 17-12-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO 319.299	29-12-72	USA.
417.963	21-11-73	USA.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//B61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 421.927
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION

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

71 SOLICITANTE (S)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

Colin C. Beard; John A. Edwards; John H. Fried, de nacionalidad británica, canadiense y estadounidense, respectivamente

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CAMPO DE LA INVENCION

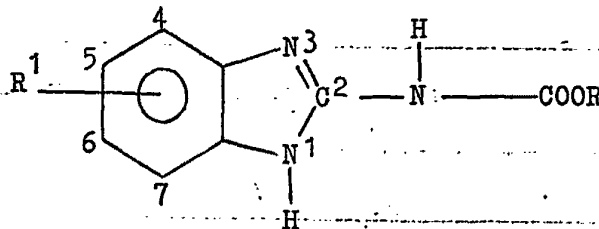
Esta invención se refiere a un método para preparar compuestos químicos. Más particularmente, esta invención se refiere a un método para preparar nuevos derivados del bencimidazol-2-carbamato antihelmínticamente activos, donde el anillo bencénico está sustituido en la posición 5(6).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen derivados del bencimidazol-2-carbamato antihelmínticamente activos, tanto no sustituidos en la posición 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; 3.573.321; 3.574.845; 3.578.676 y 3.595.870). Compuestos fungicidas relacionados se encuentran también en las patentes estadounidenses núms. 2.933.504 y 3.010.968.

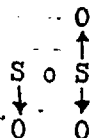
SUMARIO DE LA INVENCION

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



donde R es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R¹ es -SOR², -SO₂R² o M'(CH₂)_nMR⁷ donde M y M' son, in-

dependientemente S o S₂, R⁷ es alquilo inferior de 1 a 4 átomos



1 mos de carbono o arilo y n es 1-4; R² es un alquilo inferior
que tiene 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 o arilo. El sustituyente R¹ está en
5 la posición 5(6).

El hidrógeno unido al nitrógeno en la posición 1 se
puede sustituir por sustituyentes que no afectan adversamen-
te a las propiedades antihelmínticas y/o antifúngicas del com-
10 puesto básico, incluyendo N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcar-
bamoilo, N-alcoxicarbonilcarbamoilo, ciano, triclorometilitio,
alquiltio, feniltio, nitrofeniltio, alquilsulfinilo, fenilsul-
finilo, acilo, alcoxicarbonilo, benzoilo, alcoxicarbonilal-
quilarbamoilo, alquilo, alquenilo, bencilo, alcoxialquilo,
15 alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidróxido y ésteres y
éteres convencionales de los mismos, etc.

Como se utiliza en esta memoria descriptiva y reivindi-
caciones, el término "alquilo inferior" se refiere a los gru-
pos de cadena lineal y ramificada, con un total de 1 a 4 áto-
20 mos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono e incluyen, por
lo tanto, grupos alquílicos primarios, secundarios y tercia-
rios. Los grupos alquilo típicos incluyen, por ejemplo, meti-
lo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-bu-
tilo, n-amilo, n-hexilo, etc. El término "cicloalquilo" se
25 refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos de 3 a 7 átomos de
carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo,
ciclohexilo y similares. El término "alquenilo inferior" se
refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de 3 a 6 átomos
de carbono y un solo doble enlace carbono-carbono teniendo en
30 cuenta que el doble enlace no puede estar en los átomos de

1 carbono α . Los grupos alquenilo típicos incluyen, por ejemplo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etc. El término "alquinilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono y un solo triple enlace

5 carbono-carbono, teniendo en cuenta que este no puede estar en el átomo de carbono α . Los grupos alquinilo típicos incluyen, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, etc. Un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de la fracción R^1 puede estar, opcionalmente, sustituido por uno o más radicales,

10 por ejemplo, tiocianato; alcoxi, tal como metoxi; arilo, tal como fenilo; aroilo, tal como benzoilo; hidroxilo; cicloalquilo; halo; ciano; o radicales nitro. El término "alcoxi" se refiere al grupo que tiene la fórmula $RO-$, donde R es un alquilo inferior como se definió anteriormente. Los grupos

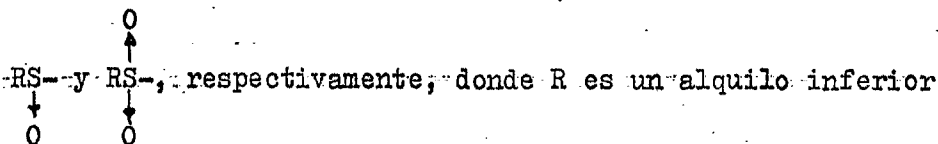
15 alcoxi típicos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, t-butoxi y similares. El término "halo" se refiere a los grupos yodo, bromo, cloro o flúor. El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático tal como fenilo. El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido por un grupo

20 arilo, tal como, por ejemplo, bencilo o fenetilo. El término "aroilo" se refiere al grupo que tiene la fórmula R^1C- ,
||
O

25 donde R^1 es un grupo arilo. Los grupos arilo o arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo inferior, alcoxi, halo, nitro, ciano, tiocianato, isotiocianato, trifluormetilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, acilo o acilamino, donde la porción acilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, radicales $-SO_2NR^3R^4$ o

30 $-N(R^3)SO_2R^4$; donde R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

1 Los términos "alquiltio", "alquilsulfinilo" y "alquilsulfoni-
lo" se refieren a aquellos grupos que tienen la fórmula RS-



(1-6C), como se definió anteriormente. El término "acilo" se refiere a grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo y similares.

10 Los compuestos de la presente invención y las sales no tóxicas de los mismos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, poseen actividad de amplio espectro contra parásitos mamíferos, incluyendo ambas formas parasíticas maduras e inmaduras que se representan, por ejemplo, por el género Trichostrongylus, Haemonchus, Ostertagia, Cooperia, Nematodirus y Stronglyoides y específicamente, por ejemplo, contra Nematospiroides dubius, Hymenolepis nana, Syphacia obvelata y/o Aspicularis tetraptera. En particular, estos compuestos exhiben alta actividad contra Varias infecciones helmínticas del tracto intestinal de animales económicamente importantes, acompañada de baja toxicidad sistémica frente al animal huésped.

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

30 Además de las propiedades antihelmínticas y antifúngicas establecidas, ciertos compuestos de la presente invención son también útiles como intermediarios en la preparación de compuestos adicionales de esta invención. Por ejemplo, los com-

1 puestos 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 utiliza 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 como las sales que se usan convencionalmente. Dichas sales
10 no tóxicas incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos sulfúrico, sulfónico, sulfámico, nítrico, fosfórico, clorhídrico, etc y sales de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, cítrico, láctico, palmítico, tartárico, succínico, maleico, benzoico, etc.
15 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.

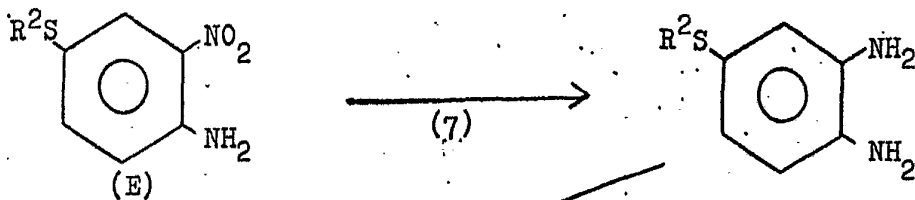
20 La cantidad del compuesto que debe administrarse dependerá del compuesto utilizado y del peso del animal que esté siendo tratado. Sin embargo, el nivel de dosis diaria en general, será entre aproximadamente de 5 mg/kg y 100 mg/kg de peso del animal que esté siendo tratado. El ingrediente activo se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

1 carosa, fosfato cálcico, gelatina, ácido esteárico, ágar, pec-
tina o similares. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados
son aceite de cacahuet, aceite de sésamo y agua.

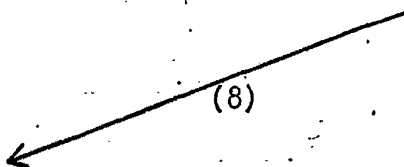
5 Se puede emplear en estos casos una extensa variedad de
formas farmacéuticas donde el medicamento no se mezcla con el
alimento. Por lo tanto, si se utiliza un vehículo sólido,
el compuesto se puede administrar en forma de tableta o cáp-
sula. Si se utiliza un vehículo líquido, el medicamento puede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

A continuación se da una secuencia de reacciones en la
que pueden verse estas etapas y que está adaptada particular-
mente para producir 5(6)-alquilsulfinil y 5(6)-alquilsulfonil-
bencimidazol-2-carbamatos.

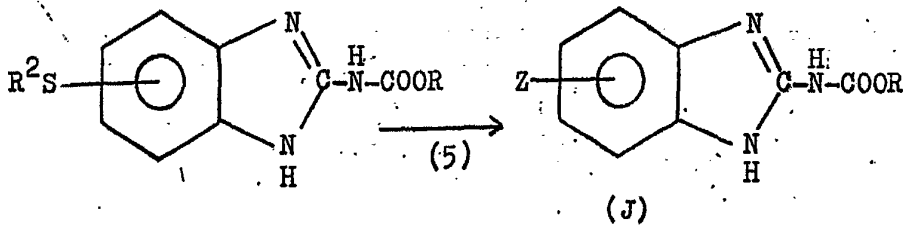
15



20



25



donde Z, dependiendo de los reaccionantes y/o condiciones de

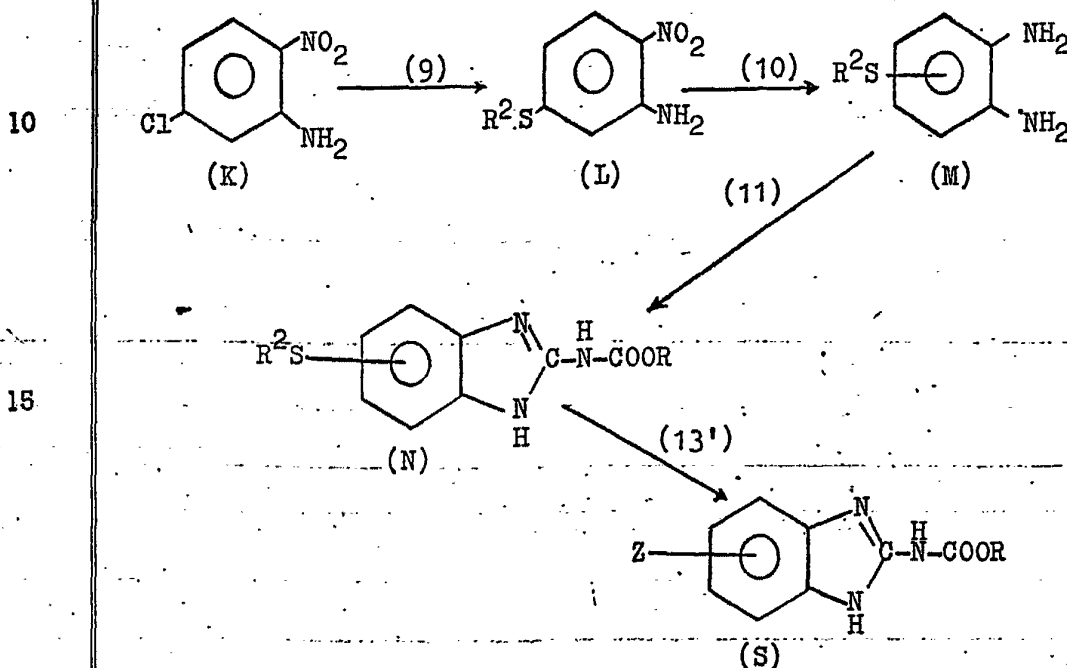
30

reacción empleadas, representa R^2-S- o R^2-S- , donde R^2 es como

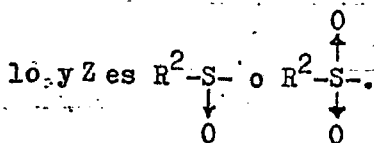
$\begin{matrix} O \\ \uparrow \\ R^2-S- \\ \downarrow \\ O \end{matrix}$ o $\begin{matrix} O \\ \uparrow \\ R^2-S- \\ \downarrow \\ O \end{matrix}$

1 se definió anteriormente, en particular un alquilo inferior
de 1 a 6 átomos de carbono.

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



donde R^2 es como se definió anteriormente en particular ari-



25 Un material de partida adecuado para la primera secuen-
cia de reacciones anterior es el 1-acetamido-2-nitro-4-tiocia-
nato-benceno (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 se-
cuencia de reacciones incluyen, por ejemplo, 1-amino-2-nitro-
30 4-tiocianato-benceno, 2-amino-4-cloro-1-nitro-benceno, 2-aceta-

1 mido-4-cloro-1-nitrobenceno, 1-acetamido-4-hidroxi-2-nitroben-
ceno y 1-amino-4-hidroxi-2-nitrobenceno.

5 La conversión de un grupo acilamino por ejemplo un gru-
po acetamido, en un grupo amino, como se ejemplifica por la eta-
pa 1 anterior, 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 sódico, hidróxi-
do potásico, carbonato potásico o carbonato sódico en metanol
acuoso a aproximadamente 20°C-100°C durante aproximadamente
10 un cuarto de hora a 24 horas. 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
caso de que el sustituyente quiera conservarse. Generalmente
15 para otros sustituyentes expuestos se utiliza una base fuerte
sin embargo, el material necesario para un sustituyente o com-
puesto particular se puede determinar por experimentación de
rutina o será evidente partiendo de la naturaleza y estabili-
dad química de los compuestos particulares implicados.

20 La reducción del grupo nitro a un grupo amino, como se
indica en las etapas 7 y 10 anteriores, se puede efectuar por
una variedad de técnicas por ejemplo, el grupo nitro se pue-
de reducir catalíticamente utilizando hidrógeno con un cata-
lizador de paladio sobre carbón. Esta reacción se efectúa en
25 un disolvente inerte tal como metanol a una temperatura de
0°C a 35°C aproximadamente, generalmente una temperatura pró-
xima a la ambiente durante media hora a 2 horas aproxima-
mente. Otros disolventes inertes adecuados incluyen acetato
de etilo, ácido acético y etanol. Esta técnica es particular-
30 mente adecuada para compuestos que contienen un sustituyente

1 arilsulfinilo o arilsulfonilo en la posición 4 o 5 del núcleo bencénico.

5 Otra técnica de reducción adecuada consiste en tratar 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 durante 1 a 6 horas aproximadamente. Otro medio de reacción adecuado incluye ácido acético o ácido clorhídrico concentrado y otros metales adecuados tales como cinc. Es aconsejable agregar el 10 polvo de hierro en varias porciones (no todo de una sola vez), para controlar cuidadosamente los reactivos y 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.

15 Una técnica adecuada para reducir compuestos sustituidos por tiocianato o ariltio consiste en tratar tales compuestos con cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura dentro de los límites de -20°C a 100°C 20 aproximadamente generalmente a temperatura próxima a la ambiente durante más o menos media a 6 horas. Debe utilizarse un exceso del reactivo cloruro estannoso, generalmente alrededor de 5 partes en peso por parte en peso del compuesto de partida.

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

30 Los diamino compuestos como puede verse en los compuestos M anteriores, se convierten en los correspondientes derivados del bencimidazol-2-carbamato por ejemplo por la reac-

1 ción 11, por reacción del diamino compuesto con una 1,3-bis-
(alcoxicarbonil)-S-alkuil-isotiourea o 1,3-bis(etoxicarbonil)-
5 S-metil-isotiourea en un medio acuoso alcohólico, por ejemplo,
metanol acuoso o etanol acuoso a aproximadamente de la tempe-
ratura ambiente a la temperatura de reflujo del medio de reac-
ción 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 suficien-
te (por ejemplo 1-2 moles) de ácido acético. Se utilizan 1-2
10 moles, aproximadamente, generalmente alrededor de 1,1 moles
del reactivo de isotiourea por mol del diamino compuesto.

La conversión del grupo alquiltio o ariltio en el co-
rrespondiente grupo sulfinilo o sulfonilo o la conversión del
grupo sulfinilo en sulfonilo, esquematizadas por las etapas
15 5 y 13' anteriores, se efectúa convenientemente por tratamien-
to con un perácido, tal como ácido peracético, ácido perben-
zoico, ácido metacloroperbenzoico o ácido perftálico en un
disolvente inerte para el compuesto que está siendo tratado.
Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de
20 metileno o cloroformo. Si el compuesto tratado no es soluble
en el medio de reacción particular deseado, entonces debe
emplearse 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 apro-
25 ximadamente -30°C a más o menos la temperatura ambiente, duran-
te un tiempo aproximado de media hora a 6 horas. Cuando se de-
sea convertir el grupo alquiltio o ariltio en el correspon-
diente grupo sulfinilo, se utilizan cantidades molares y las
condiciones de reacción se controlan cuidadosamente para ase-
30 gurarse de que la reacción no progrese más de lo deseado.

1 Cuando se desea convertir el grupo alquiltio o ariltio en el
correspondiente grupo sulfonilo, o se desea convertir el gru-
po sulfinilo en el correspondiente grupo sulfonilo, se utili-
za un exceso de perácido por ejemplo, 2 moles del perácido
5 por mol del compuesto que está siendo tratado y las condicio-
nes de reacción no tienen que ser controladas tan cuidadosa-
mente. Opcionalmente, dichas conversiones se pueden efectuar
también por tratamiento con un peryodato en metanol acuoso
o acetonitrilo acuoso a una temperatura dentro de los límites
10 de -20°C a 50°C aproximadamente, durante un tiempo aproxima-
do de media a 12 horas.

15 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 correspondien-
te 4-feniltio compuesto sustituido, como se representa en la
reacción 9 anterior, por reacción con un arilmercaptano apro-
piado tal como fenilmercaptano, p-clorofenilmercaptano o p-me-
toxifenilmercaptano, en un disolvente inerte, tal como dimetil
20 formamida, etanol o metanol en presencia de una base inorgá-
nica adecuada, tal como hidróxido potásico, carbonato potási-
co, carbonato sódico, hidróxido sódico o hidruro sódico. Típi-
camente, esta reacción se efectúa a una temperatura de 20°C
a 150°C aproximadamente (es decir, aproximadamente la tempera-
tura de reflujo del disolvente), durante un tiempo aproximado
25 de media a 6 horas, empleando un ligero exceso (1,5-2 moles)
del mercaptano.

30 Los compuestos que tienen el sustituyente $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{MR}^7$ en
la posición 5(6) se pueden preparar tratando un 1-acetamido-2-
nitro-4-tiocianatobenceno a temperatura ambiente, con boro-
hidruro sódico en dimetilformamida durante un tiempo de, apro

1 ximadamente, un cuarto de hora a dos horas, seguido de tra-
tamiento con un sulfuro de haloalquilalquilo (tal como sulfu-
ro de clorometilmetilo), un éter de haloalquilalquilo (tal
5 como éter de clorometilmetilo), un sulfuro de haloalquilari-
lo (tal como sulfuro de clorometil-p-clorofenilo), etc y des-
pués efectuando las operaciones que se necesitan y las esta-
blecidas anteriormente para dar el compuesto deseado. Los
puentes de sulfuro en los sustituyentes $-M'(CH_2)_nMR^7$ se pue-
den convertir en los correspondientes puentes de sulfinilo
10 y/o sulfonilo por las etapas establecidas anteriormente.

En cada una de las etapas del proceso, descritas antes
y después, a menos que se indique lo contrario, es preferi-
ble separar los productos intermediarios respectivos de la
mezcla reaccionante y purificarlos antes de su uso como mate-
15 riales de partida para la siguiente etapa en el proceso. Di-
cha separación y purificación se pueden efectuar por cualquier
procedimiento adecuado. Por ejemplo, los procedimientos de se-
paración típicos incluyen filtración, extracción, evaporación
y los procedimientos de purificación típicos incluyen crista-
20 lización 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 ru-
tina que serán evidentes para los expertos en la materia.

25 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 aque-
llos a que nos hemos referido anteriormente y después selec-
cionandó la etapa o etapas de reacción particulares, por ejem-
plo, los descritos anteriormente, para dar el compuesto de-
30 seado. En vista de esta exposición, la preparación de compues-

1 tos particulares, incluyendo compuestos que están dentro del
campo de la presente invención, pero no descritos particular-
mente en esta memoria descriptiva, serán evidentes por aque-
llos peritos en esta memoria.

5 A continuación se dan algunos ejemplos de los compues-
tos de la presente invención, que están representados por la
fórmula estructural anterior:

- 5(6)-etilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-n-propilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
10 5(6)-n-butilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-p-fluorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-naft-2'-ilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-metoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
15 5(6)-metilsulfinilmetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-trifluorometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-(prop-2-en-1-ilsulfinil)-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-(prop-2-in-1-ilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol

20 Estos compuestos son los preferidos actualmente puesto
que han mostrado actividad contra los helmintos a los que nos
hemos referido específicamente con anterioridad.

 Otros compuestos ilustrativos comprendidos dentro del
campo de la presente invención incluyen, por ejemplo:

- 25 5(6)-n-hexilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-metilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-etilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-n-propilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-i-propilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
5(6)-n-butilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
30 5(6)-n-hexilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol

- 1 5(6)-fenilsulfonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-clorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-m-clorofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-metilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5 5(6)-p-metoxifenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-m-metoxifenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-cianometilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-fenetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-triclorometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimi-
- 10 dazol
- 5(6)-tribromometilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimi-
- dazol
- 5(6)-metoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-etoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 15 5(6)-etoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metilsulfiniletiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metilsulfiniletoksi-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-metilsulfinilmetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 20 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-carbome toxi-
- aminobencimidazol
- 25 5(6)-fenoxietilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-fenilsulfinilmetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-(β -hidroxifenetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimi-
- dazol
- 5(6)-ciclopropilmetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 30 5(6)-ciclopentilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol

- 1 5(6)-ciclohexilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-bencilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-nitrofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-cianofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5 5(6)-(2-cianoetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-acetamidofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-sulfamoilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-sulfonilaminofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 10 5(6)-p-metiltiofenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-p-trifluorometilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-[p-(n-propilsulfinil)fenilsulfinil]-2-carbometoxiaminobencimidazol

- 15 5(6)-[p-(n-butilsulfonil)fenilsulfinil]-2-carbometoxiaminobencimidazol
- 5(6)-tiocianato-2-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol
- y los 2-carbetoxiamino, 2-carbopropoxiamino-, y 2-carbobutoxi amino- compuestos, correspondientes.

20 DESCRIPCION DE REALIZACIONES ESPECIFICAS

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

25 sino solamente como una ilustración y representación de la misma.

PREPARACION 1

30 Una disolución de 175 g de sulfato de S-metil-isotiouro nio 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 diso-

1 lución de 250 g de hidróxido potásico en 50 ml de agua a 0°-5°C. El producto crudo se extrae con benceno, éste se seca y evapora y el residuo se recristaliza en metanol, obteniéndose así la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metil-isotiourea.

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

EJEMPLO 1

10 Se tratan bajo nitrógeno 5,85 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 20 ml de dimetilformamida y 1,14 g de borohidru- ro sódico 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 través de una columna de gel de sílice para eliminar un material poco polar. Del diluido se obtiene el 1-amino-2-nitro-4-(prop-2-in-1- 15 iltio)benceno.

20 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 bicarbonato potásico y se agrega cloroformo. La mezcla se filtra, la fase cloro- 25 rofórmica se separa, seca y evapora para dar el 1,2-diamino-4-(prop-2-in-1-iltio)benceno.

25 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-metil-isotiourea y 1,5 ml de ácido acético a reflujo, durante 3 horas. La mezcla se enfría y el 5(6)- 30 (prop-2-in-1-iltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol se aísla por filtración. La recristalización se puede efectuar de metanol-cloroformo.

30 Se disuelven 1,31 g de 5(6)-(prop-2-in-1-iltio)-2-carbome- toxiaminobencimidazol en una mezcla de 65ml de ácido acético

1 y 65 ml de cloroformo. Se agrega una solución de 1,02 g de
ácido m-cloroperbenzoico en 20 ml de cloroformo a una tempe-
ratura de -20° a -15° C. La mezcla se deja calentar lentamen-
te a 20° C y se deja durante 5 horas. Los disolventes se eli-
minan a vacío y el residuo se trata con una disolución de bi-
carbonato sódico. El 5(6)-(prop-2-in-1-ilsulfinil)-2-carbome-
toxiaminobencimidazol se filtra y puede recristalizarse de
metanol-cloroformo.

EJEMPLO 2

10 Los 5(6)-alqueniltio-2-carbamcoxiaminobencimidazoles
y 5(6)-alquiniltio-2-carbalcoxiaminobencimidazoles del Ejem-
plo 1 se tratan con 2 moles de un perácido (por ejemplo, áci-
do m-cloroperbenzoico o ácido peracético) por mol de material
de partida de acuerdo con el procedimiento establecido en el
15 tercer párrafo del Ejemplo 1 (pero durante un periodo de tien-
po más largo), para dar los correspondientes 5(6)-alquensul-
fonil-2-carbalcoxiaminobencimidazol y 5(6)-alquilsulfonil-2-
carbalcoxiaminobencimidazol derivados.

EJEMPLO 3

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

25 Se tratan 0,9 g de 1-amino-2-nitro-4-benciltioben-
ceno en 5 ml de ácido clorhídrico concentrado con 4,5 g de
cloruro estannoso, muy brevemente, en baño de vapor. La mez-
cla se enfría y el líquido se decanta de la goma, la cual se
lava después con 5 ml de ácido clorhídrico 6N frío. El trata-
30 miento de la goma con una disolución de bicarbonato potásico

1 da el 1,2-diamino-4-benciltiobenceno que se aísla por extrac-
ción con cloroformo y purifica por recristalización de ciclo-
hexano. De forma similar al procedimiento del tercer párrafo
del Ejemplo 1, se prepara el 5(6)-benciltio-2-carbometoxiami-
5 nobencimidazol.

De forma similar, sustituyendo el bromuro de bencilo
por bromuro de p-clorobencilo, bromuro de p-metilbencilo y bro-
muro de p-metoxibencilo (como se utiliza en el Ejemplo 1), se
preparan los correspondientes 1,2-diamino-4-(benciltio susti-
10 tuído)benceno y 5(6)-(benciltio sustituido)-2-carbometoxiamino-
bencimidazol 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-propoxicar-
bonil-S-metil isotiourea o 1,3-bis-butoxicarbonil-S-metil-iso-
15 tiourea 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-carbalcoxiами-
nobencimidazol derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 4

20 Una mezcla de 2,5 g de 2-amino-4-cloro-1-nitrobenceno,
3,6 g de p-tiocresol, 4,2 g de carbonato potásico en 20 ml de
dimetilformamida se agita durante la noche a temperatura
ambiente, después se vierte en agua. El producto crudo recrís-
talizado de metanol, da el 2-amino-4-(p-metilfeniltio)-1-ni-
25 trobenceno.

Se tratan 3,35 g de 2-amino-4-(p-metilfeniltio)-1-ni-
trobenceno en 16 ml de ácido clorhídrico concentrado y 16 ml
de ácido acético con 16 g de cloruro estannoso en el baño de
vapor durante una hora. La mezcla se enfría, se trata con un
30 exceso de bicarbonato potásico y extrae con cloroformo. La

1 evaporación del cloroformo deja el 1,2-diamino-4-(p-metilfenil-
niltio)benceno.

5 Una mezcla de 2,5 g de 1,2-diamino-4-(p-metilfenil-
tio)benceno y 2,35 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotio-
urea y 0,75 ml de ácido acético en 50 ml de agua y 50 ml de
etanol se refluje 3 horas. La mezcla se filtra y el producto
se recristaliza de metanol-cloroformo dando el 2-(carbometo-
xiamino)-5(6)-(p-metilfeniltio)-bencimidazol.

10 Se disuelven 1,88 g de 5(6)-p-metilfeniltio-2-carbome-
toxiaminobencimidazol en una mezcla de 150 ml de ácido acéti-
co y 150 ml de cloroformo. Se agrega una disolución de 1,22 g
de ácido metacloroperbenzoico en 20 ml de cloroformo a una
temperatura de -15° a -10°C . Entonces la mezcla se deja calen-
tar lentamente a $20-25^{\circ}\text{C}$. Después de 6 horas, el disolvente
15 se elimina a vacío a $20-30^{\circ}\text{C}$ y el residuo se trata con una
disolución de bicarbonato sódico. El producto se filtra y por
recristalización de metanol-cloroformo se obtiene el 5(6)-p-
metilfenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol (punto de
fusión $265-7^{\circ}\text{C}$).

20 Empleando de forma similar p-clorofenilmercaptano,
p-metoxifenilmercaptano y p-fluorfenilmercaptano en lugar del
p-tiocresol se preparan, respectivamente, 5(6)-p-clorofenil-
sulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol, 5(6)-p-metoxifenil-
sulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol y 5(6)-p-fluorofenil-
sulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol.
25

30 Utilizando también de forma similar cualquiera de los
1,2-diamino compuestos preparados en este ejemplo y sustituyendo la 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotio-
urea por 1,3-bis-
etoxicarbonil-, 1,3-bis-propoxicarbonil- o 1,3-bis-butoxicarbonil-
S-metil-isotio-urea, se preparan los correspondientes 5(6)-p-

1 metilfenilsulfinil-, 5(6)-p-clorofenilsulfinil-, 5(6)-p-metoxifenilsulfinil y 5(6)-p-fluorofenilsulfinil-2-carbalcoxiaminobencimidazolés derivados, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLO 5

5 Los 5(6)-(p-feniltio sustituido)-2-carbalcoxiaminobencimidazoles del Ejemplo 4 se tratan con un exceso de ácido m-cloroperbenzoico en las condiciones establecidas en el Ejemplo 4, pero durante un periodo de tiempo más prolongado para dar los correspondientes 5(6)-(p-fenilsulfonil-sustituido)-2-carbalcoxiaminobencimidazoles. Estos compuestos pueden prepararse también de forma similar a partir de los 5(6)-(p-fenilsulfinil-sustituido)-2-carbalcoxiaminobencimidazoles preparados de acuerdo con el Ejemplo 4.

10

EJEMPLO 6

15 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.

20

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 eliminación del cloroformo deja en forma de aceite la 2-nitro-5-(etoximetiltio)anilina.

25

El aceite anterior se trata durante 15 minutos con una mezcla hirviente de 50 ml de metanol, 50 ml de agua, 12 g

30

1 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.

5 Una mezcla de 2,6 g del aceite 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)-etoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol, el cual puede recristalizarse de metanol-cloroformo.

10 Se disuelven 0,84 g de 5(6)-etoximetiltio-2-carbometoxiaminobencimidazol en una mezcla de 50 ml de cloroformo y 10 ml de ácido acético. La disolución se trata de -30° a 20°C con una solución de 0,62 g de ácido m-cloroperbenzoico en 15 ml de cloroformo, después se deja calentar lentamente a la temperatura ambiente. Después de 15 horas el disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata con una disolución diluida de bicarbonato potásico. El 5(6)-etoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol crudo se filtra y recristaliza de metanol-cloroformo.

EJEMPLO 7

25 Una disolución de 2,37 g de 1-acetamido-2-nitro-4-tiocianatobenceno en 10 ml de dimetilformamida se trata bajo nitrógeno a $20-30^{\circ}\text{C}$ con 0,38 g de borohidruro sódico. Después de una hora se agregan a $20-30^{\circ}\text{C}$, 1,6 ml de éter clorometilmetílico, después de unas 3 horas más, la mezcla se diluye con agua. El 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno crudo se recristaliza en ciclohexano.

30 Se tratan 1,4 g de 1-acetamido-2-nitro-4-metoximetiltiobenceno en 6 ml de metanol, con 3 ml de una disolución acuosa

1 sa 5N de hidróxido sódico y se refluje durante 15 minutos.

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

5 Una disolución de 1,4 g del derivado de anilina anterior se calienta a reflujo y se trata en 80 ml de metanol 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 1,2-diamino-4-metoximetiltiobenceno residual se recrystaliza de ciclohexano.

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

15 Se disuelven 0,53 g del bencimidazol anterior en una mezcla de 50 ml de cloroformo y 50 ml de ácido acético a -15°C . Se le agrega a una temperatura de -15° a -10°C una disolución de 0,41 g de ácido m-cloroperbenzoico en 10 ml de cloroformo y la mezcla se deja calentar a $20-25^{\circ}\text{C}$. Después de unas 10 horas a esta temperatura, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata cuidadosamente con una disolución diluida de bicarbonato sódico (a pH aproximadamente 7). El producto crudo se filtra y recrystaliza de metanol-cloroformo, dando el 5(6)-metoximetilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

20

25

30

EJEMPLO 8

1 Se tratan 4,4 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianatobenceno
10 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno con 0,85 g de boro-
5 hidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida a una temperatu-
ra 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-bro-
moetano a 20°-25°C. La mezcla se calienta a 100°C durante 3
horas, se enfría y se diluye con agua. La mezcla se extrae
con cloroformo y la disolución de cloroformo se seca sobre
10 sulfato sódico. La 2-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetiltio)-anili-
na se obtiene por evaporación de la disolución.

15 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 sul-
fato ferroso y 3,3 g de polvo de hierro a réflujo. 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 ho-
ras. La mezcla se vierte en 600 ml de tetrahidrofurano calien-
te y se filtra. Por evaporación del filtrado se obtiene el
1,2-diamino-4-(2,2,2-trifluoroetiltio)-benceno.

20 Una mezcla de 3,4 g de 1,2-diamino-4-(2,2,2-trifluoro
etiltio)-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-tiourea a reflujo durante 4 horas. La mezcla se en-
fría, se filtra y se recristaliza de metanol-cloroformo pro-
25 duciendo el 5(6)-(2,2,2-trifluoroetiltio)-2-carbometoxiamino-
bencimidazol.

30 Una mezcla de 1,2 g de 5(6)-(2,2,2-trifluoroetiltio)-
2-carbometoxiaminobencimidazol en 480 ml de cloroformo, 120 ml
de metanol y 2 ml de ácido acético se trata con 0,75 g de
ácido m-cloroperbenzoico al 85 % a 0°C. La disolución se agi-

1 ta durante una hora y después se extrae con disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La recristalización de metanol da 5(6)-(2,2,2-trifluoroetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol. Empleando de forma similar el 5(6)-metiltiometoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol se puede preparar el 5(6)-metilsulfinilmetoxi-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 9

10 Una mezcla de 1,8 g de 5(6)-2-(2-etoxietiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol con 200 ml de cloroformo y 1 ml de ácido acético se trata con 1,55 g de ácido peracético al 30 % en disolución de ácido acético a 15°C. La disolución se agita durante una hora y después se evapora. El residuo se tritura con éter dietílico y el sólido se recoge por filtración. La recristalización de metanol-cloroformo da el 5(6)-(2-etoxietilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

15 Empleando de forma similar el 5(6)-(2-metoxietiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol del Ejemplo 6 se prepara el 5(6)-(2-metoxietilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 10

20 Se calienta bajo nitrógeno 5 g de 1-amino-2-nitro-3-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. La mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas, después 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-

25

30

1 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 amónico y se extrae con cloroformo. La disolución de cloroformo se filtra, seca sobre el filtrado sódico y evapora para dar el 1,2-diamino-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)benceno.

10 Una mezcla de 3,5 g de 1,2-diamino-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)benceno 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-metil-isotiourea a reflujo, durante 4 horas. La mezcla se enfría, filtra y recristaliza de metanol dando el 5(6)-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

15 Se disuelven 10 g de 5(6)-(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol en 10 ml de ácido acético y se tratan a 20°C con 0,8 g de ácido peracético al 30 % en solución de ácido acético. La disolución se agita durante media hora y se diluye con 150 ml de agua. La mezcla se filtra y el sólido se recristaliza de etanol para dar el 5(6)-(2,2,3,3-tetrafluoropropilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 11

25 Procediendo de forma similar al Ejemplo 10 y empleando (a) 1-yodo-2,2,3,3,3-pentafluoropropano, (b) la etapa de reducción con polvo de hierro (con 100 ml de metanol, 10 ml de ácido acético y 10 g de polvo de hierro) y (c) 4,1 g de 1,2-diamino-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiltio)-benceno, 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 for-

30

mación del bencimidazol, se preparan el 5(6)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol y el 5(6)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 6,0 kg de 1-amino-2-nitro-4-clorobenceno y 7,2 kg de carbonato potásico en 25 l de dimetilformamida se trata bajo nitrógeno con 4,0 kg de tiofenol. La mezcla 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.

Se tratan 4,5 g de 1-amino-2-nitro-5-feniltiobenceno 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 diclorometano. La disolución de diclorometano se filtra, seca sobre sulfato sódico y el 1,2-diamino-4-feniltiobenceno se aísla por 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-carbometoxiaminobencimidazol se aísla por filtración.

Se tratan 3,26 kg de 5(6)-feniltio-2-carbometoxiaminobencimidazol en 30 l de ácido acético con 2,70 kg de ácido peracético al 30 % en solución de ácido acético. La disolución se agita durante una hora y se diluye con 300 l de agua. El 5(6)-fenilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol se aísla por filtración.

EJEMPLO 13

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

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

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

15 EJEMPLO 14

20 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 se diluye con agua. La mezcla se extrae con cloroformo 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.

25 Una mezcla de 2,3 g de 1-amino-2-nitro-4-(2-cianometiltio)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.

30

1 durante 4 horas. La mezcla se vierte en 600 ml de tetrahydrofurano caliente y se filtra. El 1,2-diamino-4-(2-cianoetiltio) benceno se obtiene por evaporación del filtrado.

5 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 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.

10 Una mezcla de 1,2 g de 5(6)-(2-cianoetiltio)-2-carbometoxiaminobencimidazol, 400 ml de cloroformo, 100 ml de metanol y 2 ml de ácido acético se trata con 0,85 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85 % a 0°C. La disolución se agita durante una hora, después se extrae con una disolución saturada
15 de bicarbonato sódico y agua. La disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Por recristalización de metanol se obtiene el 5(6)-(2-cianoetilsulfinil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 15

20 Se tratan bajo nitrógeno 4,4 g de 1-amino-2-nitro-4-tiocianato-benceno en 10 ml de dimetilformamida con 0,85 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 cloroacetoneitrilo a
25 20°-25°C. La mezcla se trata durante la noche a temperatura ambiente y se vierte en agua. La filtración y recristalización de metanol produce el 1-amino-2-nitro-4-cianometiltio-benceno.

30 Una mezcla de 4,1 g de 1-amino-2-nitro-4-cianometiltio-benceno, 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 reflujo. Después de 2 horas se agregan

1 1,25g de sulfato de hierro y 3,3 g de polvo de hierro y el calenta-
miento se continúa durante 4 horas. La mezcla se vierte en
5 600 ml de tetrahidrofurano caliente y se filtra. El 1,2-dia-
mino-4-cianometiltiobenceno se obtiene por evaporación del
filtrado.

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-
10 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.

Una mezcla de 1,2 g de 5(6)-cianometiltio-2-carbometo-
xiaminobencimidazol en 480 ml de cloroformo, 120 ml de meta-
15 nol y 2 ml de ácido acético se trata con 0,75 g de ácido m-
cloroperbenzoico al 85 % a 0°C. La disolución se agita duran-
te una hora y después se extrae con una disolución saturada
de bicarbonato sódico y agua. La disolución de cloroformo se
seca sobre sulfato sódico y se evapora. Por recristalización
de metanol se obtiene el 5(6)-cianometilsulfinil-2-carbometo-
20 xiaminobencimidazol.

EJEMPLO 16

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
25 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
2-nitro-5-mercaptonilina por filtración.

Una disolución de 3,4 g de 2-nitro-5-mercaptoanilina
30 en 20 ml de dimetilformamida se trata con 0,5 g de hidruro

1 sódico al 100 % y a la solución se le agregan 2,2 g de cloro-
metiltiocianato. Después de 30 minutos a 20^o-25^oC, la disolu-
ción se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La eli-
minación del cloroformo deja el 1-amino-2-nitro-5-(tiociana-
5 tometiltio)-benceno.

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, se diluye con agua y se extrae completa-
10 mente con cloroformo. La evaporación del cloroformo deja el
1,2-diamino-4-(tiocianatometiltio)-benceno.

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 %
15 a reflujo durante 4 horas. La mezcla enfriada se filtra pro-
duciendo el 5(6)-tiocianatometiltio-2-carbometoxiaminobenci-
midazol, el cual puede recrystalizarse de metanol-cloroformo.

Se disuelven 0,84 g de 5(6)-tiocianatometiltio-2-car-
bometoxiaminobencimidazol en una mezcla de 50 ml de cloroformo
20 y 10 ml de ácido acético. La disolución se trata con -30^o
a 20^oC con una disolución de 0,62 g de ácido m-cloroperbenzoi-
co en 15 ml de cloroformo, después se deja calentar lentamen-
te hasta la temperatura ambiente. Después de 15 horas el di-
solvente se elimina a vacío y el residuo se trata con una so-
lución diluida de bicarbonato potásico. El 5(6)-tiocianato-
25 metilsulfinil-2-carbometoxiaminobencimidazol crudo se filtra
y recrystaliza de metanol-cloroformo.

En alguno de los ejemplos anteriores, se han exten-
dido las secuencias de reacciones específicas en un sentido
30 general a la preparación de otros compuestos relacionados y

1 similares. Sin embargo, debe entenderse que, con respecto a
cualquier compuesto que se prepara mediante la extensión de
5 secuencia de reacción específica, puede ser necesario o aconsejable utilizar disolventes, medios de reacción, medios de
recristalización, tiempos de reacción o temperaturas, etc di-
ferentes de los dados en la secuencia de reacción específica
en la que dicha extensión está basada. Adicionalmente, la se-
cuencia de reacción específica en la que los compuestos parti-
10 culares 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 pueden
prepararse y la reactividad de los mismos. Estas variaciones
se consideran dentro de la experiencia de aquellos que traba-
15 jan en este campo y serán evidentes, considerando los reacti-
vos particulares utilizados y/o compuesto particular que va
a producirse.

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 pueden ha-
20 cerse varios cambios y pueden ser sustituidos los equivalen-
tes sin apartarse de la intención verdadera y campo de la mis-
ma. Además pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar
una situación particular, material o composición de sustan-
cias, proceso, etapa o etapas de proceso o bien el presente
25 objetivo a la intención de esta invención sin apartarse de
sus instrucciones esenciales.

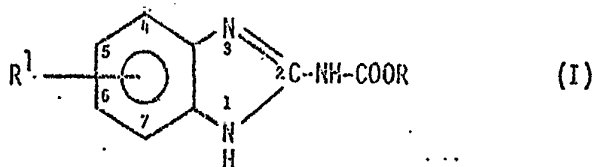
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 30 1. Un procedimiento de preparación de nuevos deriva-

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de bencimidazol-2-carbamato sustituidos de fórmula:



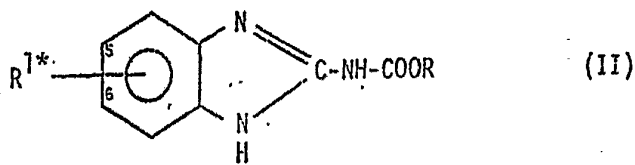
10 en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R¹ es -SOR², -SO₂R² ó -M¹(CH₂)_nMR⁷ donde M y M¹ son O, S ó S

$\begin{matrix} \text{O} & \text{O} & \text{O} \\ | & | & | \\ \text{S} & \text{S} & \text{S} \\ | & | & | \\ \text{O} & \text{O} & \text{O} \end{matrix}$

siendo por lo menos uno de M y M¹ S ó S, R⁷ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o arilo,

15 y n es un número entero de 1 a 4, R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquenoilo o alquínilo de 3 a 6 átomos de carbono, o aralquilo o arilo; estando el sustituyente R¹ en la posición 5(6);

20 estando dicho procedimiento caracterizado por oxidar el compuesto representado por la fórmula:



25 en donde R tiene los significados citados anteriormente y R^{1*} en la posición 5(6) es -SR², -SOR² ó -N¹(CH₂)_nNR⁷ en donde N y N¹ son O, S, S ó S

$\begin{matrix} \text{O} & \text{O} & \text{O} \\ | & | & | \\ \text{S} & \text{S} & \text{S} \\ | & | & | \\ \text{O} & \text{O} & \text{O} \end{matrix}$

30 de N y N¹ S ó S y n, R² y R⁷ tienen los significados cita-

1 dos anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula I, y opcionalmente formar una sal del mismo.

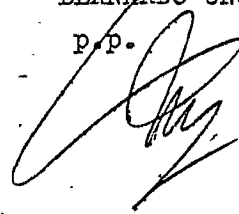
5 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL-2-CARBAMATO SUSTITUIDOS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30