

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | |
|---------------------------------------|------------------------------|----------|
| (19) ES | (21) NÚMERO 451512 | (10) A 1 |
| (22) FECHA DE PRESENTACION 14.9.76 | | |

P.- 63.644

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|-----------------------|--------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO P 25 41 751.0 | (32) FECHA 19.9.75 | (33) PAIS Rep.Fed.AL. |
|---|-----------------------|--------------------------|

| | | |
|--------------------------|---|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|---|--|

| |
|---|
| (64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-CARBALCOXIAMI NO-BENCIMIDAZOL" |
|---|

| |
|--|
| (71) SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT |
|--|

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana |
|--|

| |
|---|
| (72) INVENTOR (ES) Dr. Heinz Loewe, Josef Urbanietz, Dr. Dieter Düwel y Dr. Reinhard Kirsch |
|---|

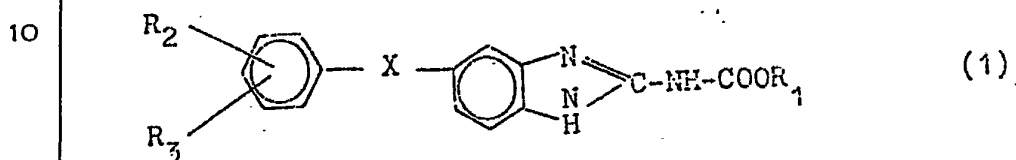
| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|-------------------|

| |
|--|
| (74) REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ |
|--|

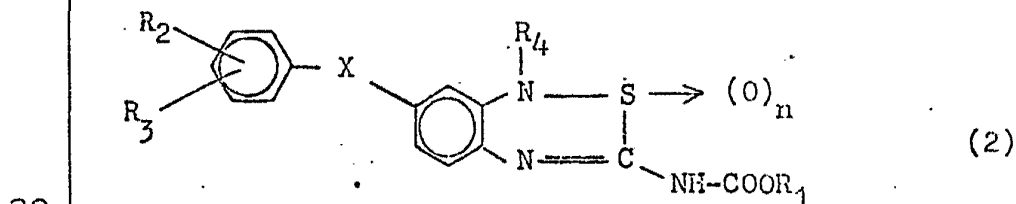
P.- 63.644

1 Se conocen derivados de 2-carbalcoxi-amino-ben-
 cidimidazolilo con radicales alcoholo, acilo, fenoxi y fenil-
 tio en posición 5(6) como agentes antihelmínticos (P. Actor
 y otros, Nature 215, 321 (1967); DOS 2.029.637; DOS
 5 2.164.690; DOS 2.363.348).

Objeto del invento es un procedimiento para la
 preparación de derivados de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol
 activos como antihelmínticos de la fórmula (1)



15 en la que R_1 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 y R_3 en cada caso independientemente entre sí significan
 hidrógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, tri-
 fluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono ó CN y X
 significa la agrupación $-O-SO_2-$ ó $-SO_2-O$, el cual está carac-
 20 terizado porque se trata un derivado de 1H-2,1,4-benzotia-
 diazina de la fórmula (2), en donde R_1 hasta R_3 y X tienen
 los mismos significados que en la fórmula (1), R_4 representa
 un átomo de hidrógeno, un radical acetilo o benzoílo y n sig-
 nifica 0 ó 1, con un ácido o con trifenilfosfina o, cuando
 25 R_4 representa el radical acetilo o benzoílo, con una base.



1 Como radicales alcoholilo en los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 entran en consideración: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario o butilo terciario.

5 Como grupos alcoxi en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

Como átomos de halógeno en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula (1), en los cuales R_1 significa metilo, etilo, propilo o butilo, R_2 significa hidrógeno y R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi, encontrándose R_3 de modo especialmente preferente en posición 3 del anillo fenilo.

15 Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo haciendo reaccionar con un ácido a un derivado de benzotiadiazina de la fórmula (2), en donde R_4 significa hidrógeno, de modo conveniente se mezclan cantidades por lo menos equimolares del ácido con una solución del compuesto de la fórmula (2), en la que R_4 significa hidrógeno.

20 Como disolventes son apropiados predominantemente disolventes orgánicos polares, tales como alcoholes alifáticos inferiores, éteres, dioxano, acetona, acetonitrilo, dietilenglicoléter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a saber tanto en forma pura como también en mezcla con agua. En el último caso se escoge un valor de pH convenientemente inferior a 4. La temperatura de reacción puede encontrarse entre 0 y 120°C, pero preferiblemente entre 15 y 60°C. Como ácidos son apropiados tanto ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados y otros ácidos minerales, como también ácidos orgánicos fuertes, tales como por ejemplo ácidos sulfóni

25
30

1 cos.

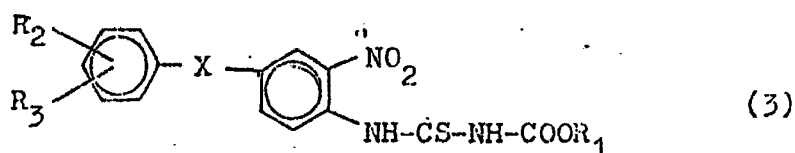
 Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo haciendo reaccionar con trifenilfosfina un derivado de benzotiadiazina de la fórmula (2), en donde R_4 significa hidrógeno, entonces se calienta convenientemente los participantes en la reacción en un disolvente a una temperatura entre 40 y 120°C, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente empleado. Como disolventes son apropiados especialmente disolventes apróticos tales como cloroformo, benceno, dicloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano.

 Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo haciendo reaccionar con una base a un derivado de benzotiadiazina de la fórmula (2), en donde R_4 representa un radical acilo, se mezclan cantidades por lo menos equimolares de la base con una solución del compuesto de la fórmula (2). Como disolventes para ello son apropiados precisamente los mismos que se describieron anteriormente con ocasión de la reacción con un ácido. En el caso de una mezcla de los disolventes mencionados con agua, el valor del pH del medio de reacción debe encontrarse por encima de 8. Como bases son apropiadas tanto las inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, carbonatos y bicarbonatos así como fosfatos, de metales alcalinos, como también las orgánicas tales como aminas terciarias e hidróxidos de amonio cuaternario.

 Se obtienen resultados especialmente buenos por reacción de un derivado de benzotiadiazina de la fórmula (2) con trifenilfosfina en un disolvente.

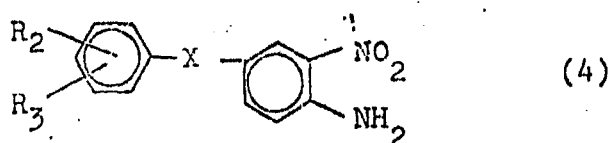
30 La preparación de los materiales de partida de

la fórmula (2) es objeto de la solicitud de patente alemana P 2541742.9 (HOE 75/F....) con el mismo día de solicitud y se efectúa por reducción de un orto-nitro-fenil-tionocarbamoíl-carbamato de la fórmula (3)

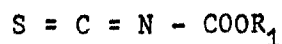


10 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados arriba mencionados con ocasión de la fórmula (2), con ditionito de sodio en solución alcalina.

15 A su vez, el orto-nitro-fenil-tionocarbamoíl-carbamato es obtenido a partir de un derivado de orto-nitro-anilina de la fórmula (4)



25 por reacción con un isotiocianatoformiato de alcoholo de la fórmula



en donde los sustituyentes tienen en cada caso los significados arriba mencionados.

30 Como derivados de 1H-2,1,4-benzotiadiazina de

- 1 la fórmula (2) entran en consideración
éster fenílico de ácido-3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 5 éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 2-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 10 éster 2,5-dicloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3,5-dicloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 15 éster 4-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 2-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 20 éster 4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 25 éster 2-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-ter.-butil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 2,4-dimetil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

- 1 éster 2-cloro-4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 2-cloro-6-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 5 éster 3-cloro-4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-cloro-6-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 10 éster 4-cloro-2-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-cloro-3-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-trifluorometil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 15 éster 4-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 20 éster 2-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-propoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-isopropoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 25 éster 4-butoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,
1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-isobutoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 30 éster fenílico de ácido 3-carboetoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzo
tiadiazin)-sulfónico

- 1 éster fenílico de ácido 3-carbopropoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadin)-sulfónico
éster fenílico de ácido 3-carboisopropoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadin)-sulfónico
- 5 éster fenílico de ácido 3-carbobutoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadin)-sulfónico
éster fenílico de ácido 3-carboisobutoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadin)-sulfónico
- 10 éster fenílico de ácido 3-carbo-ter.-butoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadin)-sulfónico
3-carbometoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
- 15 3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(2,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
- 20 3-carbometoxiamino-7-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
- 25 3-carbometoxiamino-7-(4-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
3-carbometoxiamino-7-(2-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadinazina
- 30

- 1 3-carbometoxiamino-7-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 5 3-carbometoxiamino-7-(2-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-ter.-butil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,
1,-4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
10 -2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 15 3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-2-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-3-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-
20 -2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 25 3-carbometoxiamino-7-(3-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(2-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-propoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
30 -benzotiadiazina

- 1 3-carbometoxiamino-7-(4-isopropoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,
1,4-benzotiadiazina
- 3-carbometoxiamino-7-(4-butoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
benzotiadiazina
- 5 3-carbometoxiamino-7-(4-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,
4-benzotiadiazina
- 3-carboetoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 10 3-carbopropoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carboisopropoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbobutoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 15 3-carboisobutoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carbo-ter.-butoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 20 3-carboetoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carboisopropoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 3-carboisobutoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 25 De acuerdo con el modo de procedimiento mencionado se obtienen por ejemplo los siguientes derivados de 2-carbalcoxiamino-bencimidazol:
- éster fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-bencimidazol-sulfónico
- 30 éster 4-cloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-bencimidazol-sulfónico

- 1 dazol-sulfónico
éster 3-cloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
- 5 éster 2-cloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 2,5-dicloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
-bencimidazol-sulfónico
éster 3,5-dicloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
-bencimidazol-sulfónico
- 10 éster 4-bromo-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 3-bromo-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 2-bromo-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
15 midazol-sulfónico
éster 4-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 3-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
- 20 éster 2-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 4-ter.-butil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
-bencimidazol-sulfónico
éster 2,4-dimetil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
25 -bencimidazol-sulfónico
éster 2-cloro-4-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
éster 2-cloro-6-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
- 30 éster 3-cloro-4-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-

- 1 -5-bencimidazol-sulfónico
éster 3-cloro-6-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
- 5 éster 3-cloro-4-carboetoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxi-
amino-5-bencimidazol-sulfónico
éster 4-cloro-2-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
- 10 éster 4-cloro-3-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
éster 3-trifluorometil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5-bencimidazol-sulfónico
- éster 3,5-bistrifluorometil-fenílico de ácido 2-carbometoxi
amino-5-bencimidazol-sulfónico
- 15 éster 4-metoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 3-metoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
- éster 2-metoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
- 20 éster 4-propoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-ben
cidimidazol-sulfónico
éster 4-isopropoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
-bencimidazol-sulfónico
- 25 éster 4-butoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-benci
midazol-sulfónico
éster 4-isobutoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5-
-bencimidazol-sulfónico
- 30 éster fenílico de ácido 2-carboetoxiamino-5-bencimidazol-
-sulfónico
éster fenílico de ácido 2-carbopropoxiamino-5-bencimidazol-

- 1 -sulfónico
éster fenílico de ácido 2-carboisopropoxiamino-5-bencimidazol-sulfónico
éster fenílico de ácido 2-carbobutoxiamino-5-bencimidazol-
- 5 -sulfónico
éster fenílico de ácido 2-carboisobutoxiamino-5-bencimidazol-sulfónico
éster fenílico de ácido 2-carbo-ter.-butoxiamino-5-bencimidazol-sulfónico
- 10 2-carbometoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 15 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(2,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 20 2-carbometoxiamino-5(6)-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(4-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 25 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(2-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
2-carbometoxiamino-5(6)-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 30 zol

- 1 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 5 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-ter.-butil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 10 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 15 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-2-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-3-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 20 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-3,5-dimetil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-metoksi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 25 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-metoksi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-metoksi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol
- 30 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-propoksi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol

1 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-isopropoxi-fenilsulfoniloxi)-benci
midazol

2-carbometoxiamino-5(6)-(4-butoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimidi
dazol

5 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-benci
midazol

2-carboetoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carbopropoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carboisopropoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

10 2-carbobutoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carboisobutoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carbo-ter.-butoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carboetoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-bencimidazol

15 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil)-fenilsulfonixi
oxi)-bencimidazol

2-carboisobutoxiamino-5(6)-(2-trifluorometil)-fenilsulfonixi
oxi)-bencimidazol

20 Los derivados de 2-carbalcoxiamino-bencimidazol
de acuerdo con el invento son valiosos agentes químico-terapi
péuticos y son apropiados para combatir enfermedades parasita
tarias en hombres y en animales, tales como helmintos y lombr
brices hepáticas.

25 Son especialmente eficaces contra un gran número
de helmintos, por ejemplo Haemonchus, Trichostrongylus, Os-
tertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagosto-
mum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis. Es especi
cialmente pronunciada la actividad frente a estrongílicos gas-
trointestinales, por los cuales son atacados sobre todo los
30 rumiantes. El ataque de los animales por estos parásitos con-

1 duce a grandes daños económicos, por lo cual los compuestos
de acuerdo con el invento encuentran utilización especialmen
te en agentes veterinarios.

5 Las sustancias activas de la fórmula (1) son admi
nistradas, dependiendo de la gravedad del caso, en dosifica
ciones entre 0,5 y 50 mg por kg de peso corporal durante 1
a 14 días.

10 Para la administración por vía oral entran en con
sideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granulados
o pastas, que contienen las sustancias activas juntamente
con sustancias auxiliares y excipientes usuales tales como
almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio,
azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico fi
namente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias simila
res.

15 Para la administración por vía parenteral entran
en consideración soluciones, por ejemplo soluciones oleosas,
que son preparadas utilizando aceite de sésamo, aceite de
ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente con una -
adición de tocoferol como antioxidante y/o con utilización
de sustancias tensioactivas tales como ésteres de ácidos -
grasos de sorbitán. Además de ello entran en consideración
suspensiones acuosas, que son preparadas utilizando ésteres
de ácidos grasos de sorbitán etoxilados, eventualmente con
adición de agentes espesantes, tales como polietilenglicol
o carboximetilcelulosa.

20 Las concentraciones de las sustancias activas de
acuerdo con el invento en los preparados producidos con -
ellas se encuentran preferiblemente, para el uso como agen
tes veterinarios, entre 2 y 20% en peso; para el uso como
30

1 medicamentos para seres humanos las concentraciones de las
sustancias activas se encuentran preferiblemente entre 20 y
80% en peso.

5 Los productos del procedimiento no solamente son
excelentemente activos cuando son administrados por vía oral,
sino que también actúan por vía parenteral en dosificaciones
hasta tan pequeñas como de 2 mg/kg. Por consiguiente, son
muy superiores a derivados de bencimidazol comparables, es-
pecialmente a todos los 2-bencimidazol-carbamatos sustituí-
10 dos en 5(6) conocidos.

Para la comprobación del efecto de los compuestos
de acuerdo con el invento se realizaron investigaciones quí-
mico-terapéuticas con corderitos de aproximadamente 30 kg
de peso, que habían sido infectados experimentalmente con
15 larvas de Haemonchus contortus o de Trichostrongylus colu-
briformis. Los animales de ensayo fueron mantenidos en ca-
jas provistas con baldosas, que fueron limpiadas a fondo día
riamente. Después de haber transcurrido el tiempo de prepa-
tencia (tiempo que transcurre entre la infección y la madu-
20 rez de sexo de los parásitos con segregación incipiente de
huevos o larvas) se determinó según el procedimiento de
McMaster modificado de acuerdo con Wetzel (Tierärztliche -
Umschan 6, 209-210 (1951), el número de huevos por gramo de
excrementos. Inmediatamente después de ello se llevó a ca-
25 bo el tratamiento de los corderos (en general 4 a 8 anima-
les por sustancia activa, pero al menos 2). A los animales
se administraron las dosificaciones de los productos del -
procedimiento en forma de suspensión en cada caso en 10 ml
de una suspensión al 1% en tilosa. En cada caso en los días
30 7, 14 y 28 después del tratamiento se determinó nuevamente,

1 según el procedimiento precedentemente indicado, el número de huevos por gramo de excrementos y su disminución porcentual en comparación con el valor de partida antes del tratamiento.

5 La siguiente tabla reproduce los resultados de estos ensayos. Como efecto se indicó la disminución porcentual del número de huevos en los excrementos.

TABLA

| 10 | Ejemplo | Dosificación | Administración | Efecto |
|----|---------|--------------|----------------|--------|
| | 1 | 5 mg/kg | peroral | 100% |
| | 3 | 15 mg/kg | peroral | > 90% |
| | 4 | 5 mg/kg | subcutánea | 75% |
| | 5 | 15 mg/kg | peroral | 95% |
| 15 | 11 | 5 mg/kg | peroral | 80% |
| | 12 | 2,5 mg/kg | subcutánea | > 90% |
| | 13 | 5 mg/kg | peroral | > 95% |
| | 14 | 5 mg/kg | peroral | 90% |
| | 19 | 5 mg/kg | peroral | 100% |
| 20 | 20 | 15 mg/kg | peroral | 80% |
| | 21 | 5 mg/kg | peroral | 100% |
| | 23 | 5 mg/kg | peroral | > 95% |
| | 24 | 5 mg/kg | subcutánea | > 95% |

25 Ejemplo 1

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 5,0 g de éster fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico y 7,5 g de trifenilfosfina en 600 ml de cloroformo. Luego se concentra la solución intensamente y se filtra el precipitado separado. Después de

30

1 separar por lavado y secar se obtienen como rendimiento 3,2
g de éster fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-benci-
midazol-sulfónico de punto de fusión 242°C (con descomposi-
ción).

5 Análogamente, empleando en cada caso la cantidad
equivalente del correspondiente derivado de 3-carbalcoxiami-
no-1H-2,1,4-benzotiadiazina se obtienen con buenos rendi-
mientos, a partir de

2) éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
10 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

el éster 4-cloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 250°C (con des-
composición).

3) éster 3-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
15 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

el éster 3-cloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 234°C (con des-
composición)

4) éster 3,5-dicloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
20 -(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

el éster 3,5-dicloro-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-
-5(6)-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 250°C (con
descomposición)

5) éster 3-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
25 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

el éster 3-bromo-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 242°C (con des-
composición)

6) éster 4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7(1H-
30 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

- 1 el éster 4-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 240°C (con descom
posición)
- 7) éster 3-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
5 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- el éster 3-metil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 234°C (con descom
posición)
- 8) éster 4-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
10 -(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- el éster 4-metoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 228°C (con descom
posición)
- 9) éster 3-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
15 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- el éster 3-metoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 227°C (con descom
posición)
- 10) éster 3-etoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
20 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- el éster 3-etoxi-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 212°C (con descom
posición)
- 11) éster 3-ciano-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-
25 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- el éster 3-ciano-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-
-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 265°C (con descom
posición)
- 12) éster 3-trifluorometil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
30 no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

1 el éster 3-trifluorometil-fenílico de ácido 2-carbometoxiamino-5(6)-bencimidazol-sulfónico de punto de fusión 250°C (con descomposición)

5 13) 3-carbometoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol de punto de fusión 242°C (con descomposición)

10 14) 3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 230°C (con descomposición)

15 15) 3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 250°C (con descomposición)

20 16) 3-carbometoxiamino-7-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 255°C (con descomposición)

25 17) 3-carbometoxiamino-7-(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 280°C (con descomposición)

30 18) 3-carbometoxiamino-7-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 242°C (con descomposición)

19) 3-carbometoxiamino-7-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiiazina

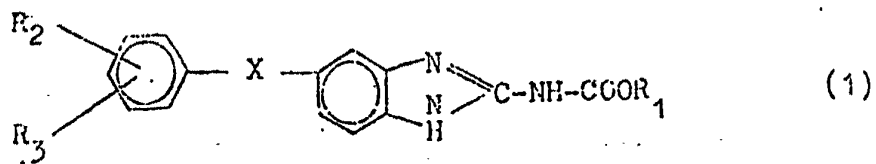
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 242°C (con descomposición)

- 1 midazol de punto de fusión 237°C (con descomposición)
20) 3-carbometoxiamino-7-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,
4-benzotiadiazina
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-benci
5 midazol de punto de fusión 250°C (con descomposición)
21) 3-carbometoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluorometilfenilsulfoniloxi)-
bencimidazol de punto de fusión 215°C (con descomposición)
10 22) 3-carboetoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
el 2-carboetoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfonil
oxi)-bencimidazol de punto de fusión 227°C (con descomposición)
23) 3-carboisopropoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfo
15 niloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfo
niloxi)-bencimidazol de punto de fusión 205°C (con descom
posición)
24) 3-carboisobutoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfonil
20 oxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfo
niloxi)-bencimidazol de punto de fusión 243°C (con descom
posición)
25) 3-carbometoxiamino-7-(3-ciano-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,
25 4-benzotiadiazina
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-ciano-fenilsulfoniloxi)-benci
midazol de punto de fusión 275°C (con descomposición).
- 30

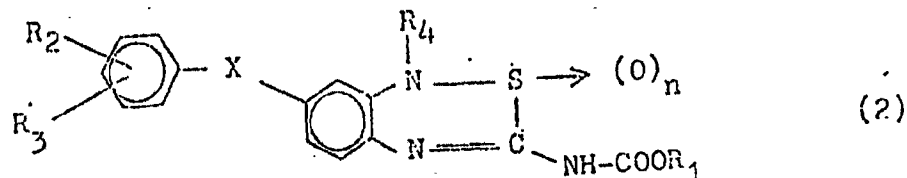
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol de la fórmula (I)



en la que R_1 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 y R_3 , en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o CN y X significa la agrupación $-O-SO_2-$ ó $-SO_2-O-$, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de 2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (2)



1 - en donde R_1 hasta R_3 y X tienen los mismos significados
que en la fórmula (1) y R_4 representa hidrógeno, un ra-
dical acetilo o benzóilo y n significa 0 ó 1, con un -
ácido o trifenilfosfina o, cuando R_4 representa el ra-
5 radical acetilo o benzóilo, con una base, a una tempera-
tura comprendida entre 40 y 120°C y en un disolvente.

2ª.- Procedimiento para la preparación de de-
rivados de 2-carbalcoxiamino-bencimidazol.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas -
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

15

Oscar de Elzaburu
Por Poderes

