



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 485157	10 A1
22 FECHA DE PRESENTACION 10 OCT. 1978			

CANCAO
PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO P 28 45 537.0	19 de octubre 1978	República Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 235/32 11A61K 31/415	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDO BENZIMIDAZOLIL CARBAMICO, DE EFECTO ANTIHELMINTICO.

71 SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Hartmund Wollweber., Dr. Heinrich Kölling., Dr. Herbert Thomas., Dr. Peter Andrews.
--

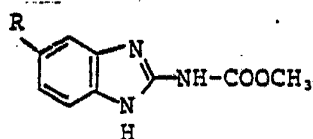
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.
--

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de ácido 2-benzimidazolilcarbámico, a procedimientos para su obtención y al compuesto como medicamento, especialmente como antihelmíntico.

5 Ya es conocido que los ésteres de ácido benzimidazol-carbámico, que en la posición 5(6) están o bien insustituídos o bien sustituidos por otros sustituyentes a los descritos en la presente solicitud, tienen un efecto antihelmíntico (véase publicación alemana DOS 2.029.637,
 10 patente francesa 1.556.824, publicación alemana DOS 2.164.690, P. Actor et al., Nature 215, 321 (1967). Así representan los ésteres de ácido benzimidazolilcarbámico, los parbendazoles (A) y mebendazoles (B) productos comerciales para la misma indicación

15



R = C₄H₉ = Parbendazoles (A)

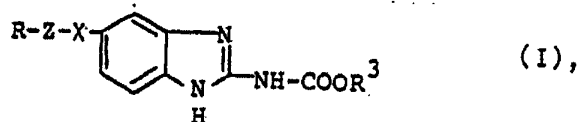
R = COC₆H₅ = Mebendazoles (B)

Estos compuestos tienen sin embargo la desventaja de que son de difícil solubilidad en agua y en otros disolventes fisiológicamente compatibles y por lo tanto en la
 20 práctica no se pueden emplear parenteralmente. De ellos se

pueden preparar soluciones o suspensiones oleinosas, pero estas son, por ejemplo, en aplicación parenteral en los animales grandes, o bien de eficacia insuficiente y/o localmente incompatibles.

5 La aplicación parenteral de los antihelmínticos es sin embargo de gran importancia económica para el tratamiento de numerosas especies de animales, especialmente de animales grandes tales como reses, y en la medicina humana.

10 Mediante la presente invención se ponen a disposición nuevos ésteres de ácido 2-benzimidazolilcarbámico de fórmula



15 donde X significa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, el grupo SO ó el grupo SO₂, Z significa un grupo alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado puede estar sustituido, R significa el grupo NH₂, NHR¹ ó el grupo NR¹R², donde los sustituyentes R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y significan alquilo, en caso dado sustituido, fenilo, en caso dado sustituido, o fenilalquilo, en caso
20 dado sustituido, o donde R¹ de los grupos NHR¹ ó NR¹R² puede

estar enlazado con un átomo de carbono de sustituyente Z a un anillo de 5 hasta 7 miembros, en caso dado sustituido, o donde los restos R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un resto azabicycloalquilo, en caso dado sustituido, con 6 hasta 10 miembros de anillo, o donde R significa un grupo cicloalquilenimino, cicloalquenilimino o cicloalcandienilenimino, en caso dado interrumpido por O, S, NH o NR^1 , y/o sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo, con un total de 4 hasta 7 miembros de anillo, R^3 significa (C_1-C_4) -alquilo ó (C_2-C_6) -alqueno, en caso dado sustituidos.

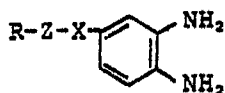
Además se ponen a disposición las correspondientes sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Los compuestos de la presente invención y sus sales muestran una eficacia antihelmíntica excelente, especialmente también después de aplicación oral y después de aplicación parenteral.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula (I) donde X significa oxígeno o azufre, Z significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono, R está por el grupo NHR^1 ó NR^1R^2 , donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y significan (C_1-C_6) -alquilo, o donde R^1 de los grupos NHR^1 ó NR^1R^2 con un átomo de carbono del grupo alquilo Z está enlazado a un anillo de 5 ó de 6 miembros, y R^2 del grupo NR^1R^2 está por (C_1-C_6) -alquilo, o donde los sustituyentes R^1 y R^2 junto con el

átomo de nitrógeno que encierra forman un resto azabicycloal-
 quilo con 6 hasta 10 miembros de anillo, o donde R signifi-
 ca un grupo cicloalquilenimino, en caso dado interrumpido
 por oxígeno, azufre, un grupo NH' ó NR¹ y, en caso dado,
 5 sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de (C₁-C₄)-alquilo,
 con un total de 5 hasta 7 miembros de anillo, y R³ significa
 (C₁-C₄)-alquilo, y sus sales fisiológicamente compatibles.

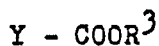
Los nuevos ésteres de ácido 2-benzimidazolilcar-
 bámico de fórmula I se obtienen si,

10 a) derivados de o-fenilen-diamina de fórmula



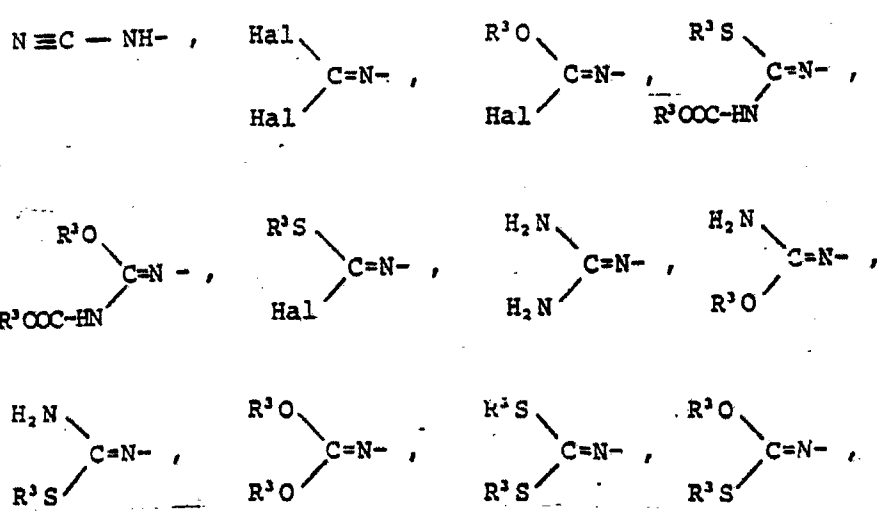
(II)

donde R, X y Z tienen los significados arriba indicados, se
 hacen reaccionar con derivados de ácido de fórmula



(III)

15 donde R³ tiene el significado arriba indicado e Y está
 por uno de los restos siguientes:

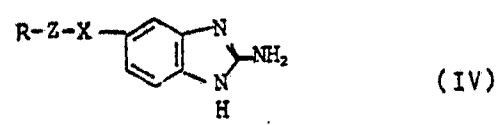


5

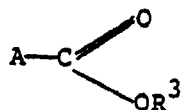
donde R³ tiene el significado arriba indicado y Hal está por halógeno, o si,

b) derivados de 2-aminobenzimidazol de fórmula

10
0



donde R, X y Z tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un derivado de ácido carbónico de fórmula



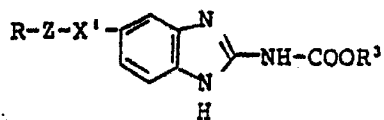
(V)

5

donde R^3 tiene el significado arriba indicado y A está por halógeno, alcoxi, en caso dado sustituido, o el resto OCOOR^3 , donde R^3 tiene también aquí el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de aceptores de ácido, c, porque para obtener compuestos de fórmula I, donde X está por el grupo SO o el grupo SO_2 ,

10

c) ésteres de ácido ariltiobenzimidazolilcarbámico de fórmula



(VI)

15

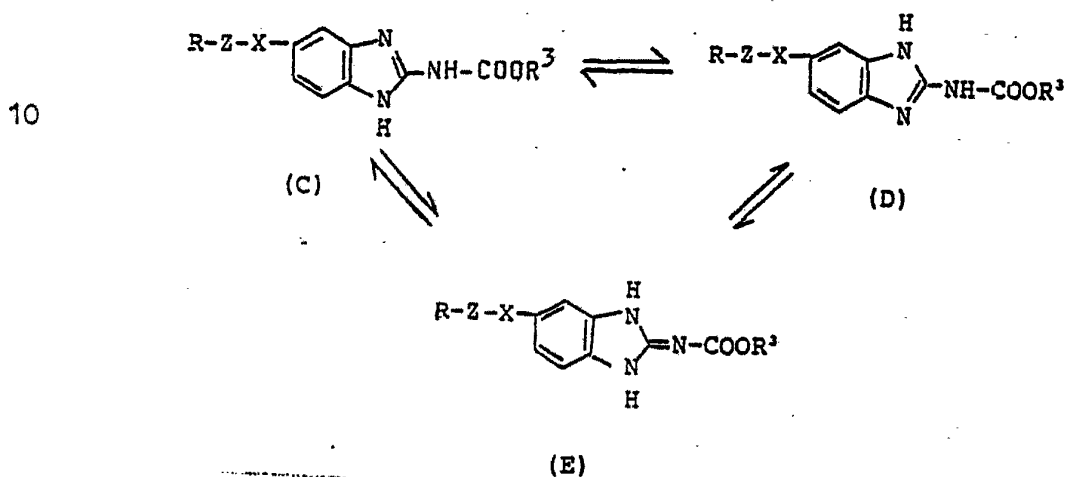
donde R y Z tienen los significados arriba indicados y X' significa un átomo de azufre, se hacen reaccionar con un agente de oxidación adecuado.

20

Sorprendentemente muestran los ésteres de ácido benzimidazolilcarbámico de fórmula (I), según la presente invención, un destacado efecto antihelmintico, también cuando se aplican en forma de sus sales hidrosolubles en solución acuosa. Esto no es posible con los productos

comerciales parbendazoles y mebendazoles conocidos por el actual estado de la técnica. Las sustancias de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

5 Los compuestos de la presente invención de fórmula (I), se pueden presentar en formas tautómeras. Véase a este respecto el siguiente esquema general:

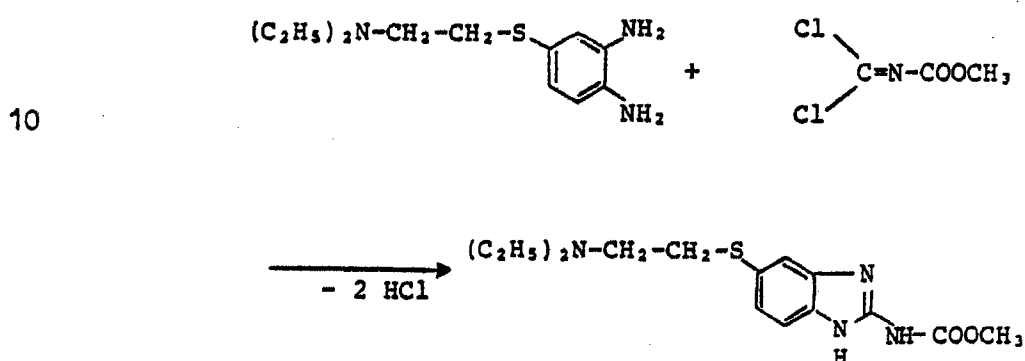


15 La agrupación de sustituyentes R-Z-X está en estas fórmulas tautómeras bien enlazadas en la posición 5 (fórmulas C y E) o en la posición 6 (fórmula D) con el anillo benzimidazol.

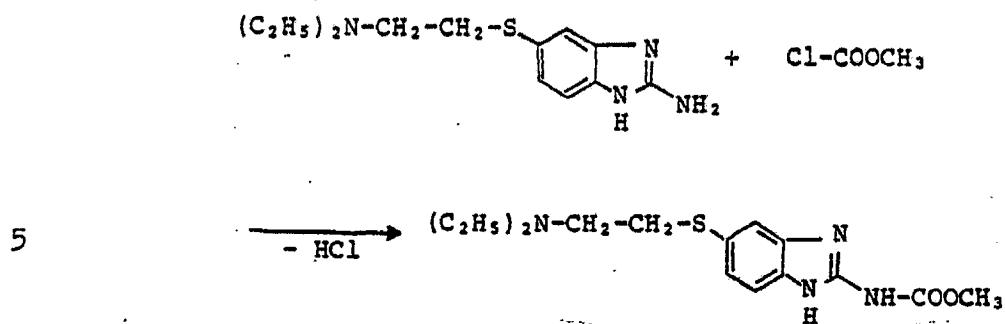
20 En el texto de la presente solicitud se formulan las fórmulas estructurales correspondientes, por razones de unidad, en todos los casos en igual forma, esto es, en la forma correspondiente a la fórmula C. Por esta razón

se denomina nomencláticamente la agrupación de los sustituyentes R-Z-X en esta solicitud con la posición 5.

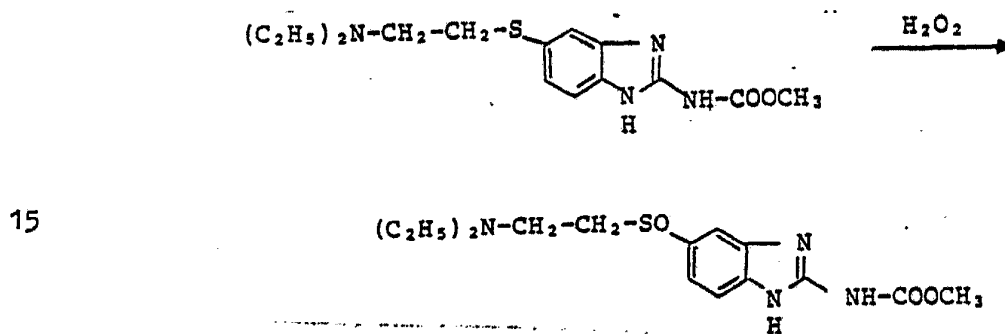
5 Empleado en la variante de procedimiento a) 4-dietilaminoetiltilio-1,2-fenilendiamina y N éster de metilo del ácido N-(bis-cloro)-metileno-carbámico como productos de partida se puede representar el desarrollar de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



15 Empleado en la variante de procedimiento b) 2-amino-5-(2-dietilaminoetiltilio)-benzimidazol y éster de metilo del ácido clorofórmico como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10 Empleado en la variante de procedimiento c) éster de metilo del ácido 5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazol-2-carbámico y 1 equivalente de peróxido de hidrógeno como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Empleado en la variante de procedimiento c) 2 equivalentes de peróxido de hidrógeno se forma el correspondiente compuesto sulfonilo:

R^2 en caso dado sustituido entran en consideración: (C_1-C_4) -alquilo, (C_1-C_4) -alcoxi, halógeno (especialmente F, Cl y Br), CF_3 , NO_2 y CN.

5 Como fenilalquilo R^1 y R^2 , en caso dado sustituido, está preferentemente fenilalquilo en caso dado sustituido por (C_1-C_4) -alquilo, halógeno (especialmente F, Cl, Br), CF_3 , NO_2 y CN, poseyendo la parte alquilo del resto fenilalquilo preferentemente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados:

10 bencilo, β -feniletilo, α -feniletilo, 4-metilfenilmetilo, 3-metoxifenilmetilo, 4-clorofenilmetilo.

En caso de que R^1 de los grupos NHR^1 o NR^1R^2 esté enlazado con un átomo de carbono del sustituyente Z a un anillo, en caso dado sustituido, de 5 a 7 miembros, se forman entonces un sistema de anillo heterocíclico, Como sustituyentes de este sistema heterocíclico están preferentemente (C_1-C_4) -alquilo.

15

Ejemplos típicos de esto son:

1-metil-3-pirrolidilo, 1-metil-3-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-metil-3-hexanhidroazepinilo, 1-metil-4-hexanhidroazepinilo.

20

Tales anillos heterocíclicos son, por ejemplo: 2-metilenpirrolidina, 2-metil-, 3-metil-, 4-metil-, 5-metil- 2-metilen-pirrolidina, 2-metilen-1-metil-pirrolidina, 1,2-dimetil-, 1,3-dimetil-, 1,4-dimetil-, 1,5-dimetil-2-metilen-

25

pirrolidina, 2-etil-2-metilen-pirrolidina, 2-(1-etilen)-
 pirrolidina, (2-(2-etilen)-pirrolidina, 2-(1-etil)-1-metil-
 pirrolidina, (2-(1-etilen)-1-metil-pirrolidina, 2-metilen-
 piperidina, 2-metil-2-metilen-piperidina, 2-(1-etilen)-pipe
 5 ridina, 2-(2-etilen)-piperidina, 2-(1-etilen)-2-metil-pipe-
 ridina, 2-(2-etilen)-2-metil-piperidina, 1-metil-2-metilen-
 piperidina, 2-metilen-hexahidroazepina, 2-metil-2-metilen-
 hexahidrozepina, 1,2-dimetil-2-metilen-hexahidrozepina.

Como restos azabicicloalquilo $NR^1 R^2$, en caso
 10 dado sustituidos, con 6 hasta 10 miembros de anillo están
 preferentemente tales sustituyentes en caso dado sustituidos
 por (C_1-C_4) -alquilo. Como ejemplo sean mencionados los si-
 guientes:

2-azabiciclo[2,2,2]octilo,
 15 3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 2-metil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 2-etil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 2,4-dimetil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 1,8,8-trimetil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 20 1,6,6-trimetil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 2,2,4,4-tetrametil-3-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 2-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 6-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 8-azabiciclo[3,2,1]octilo,
 25 3-azabiciclo[4,1,1]octilo,

- 3-azabicyclo[3,3,0]octilo,
 3-azabicyclo[3,3,1]nonilo,
 6-metil-3-azabicyclo[3,3,1]nonilo,
 9-azabicyclo[3,3,1]nonilo,
 5 2-azabicyclo[3,3,1]nonilo,
 2-azabicyclo[3,3,2]nonilo,
 3-azabicyclo[3,2,2]nonilo,
 9-azabicyclo[4,2,1]nonilo,
 2-azabicyclo[4,3,0]nonilo,
 10 cis- y trans-8-azabicyclo[4,3,0]nonilo,
 1,6-dimetil-8-azabicyclo[4,3,0]nonilo,
 cis- y trans-7-azabicyclo[4,3,0]nonilo,
 3-azabicyclo[3,2,0]heptilo,
 2-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptilo,
 15 2-azabicyclo[2,2,1]heptilo,
 7-azabicyclo[2,2,1]heptilo,
 3-azabicyclo[3,1,1]heptilo,
 6-azabicyclo[3,1,1]heptilo,
 6-azabicyclo[3,3,1]heptilo,
 20 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo,
 3-azabicyclo[3,1,0]heptilo,
 1-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexilo,
 1,5-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexilo,
 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo.

25

Como grupos cicloalquilenimino o cicloalquenil-

imino o cicloalcandienilenimino en caso dado interrumpidos por O, S, NH, NR¹ y/o sustituidos por uno o dos grupos alquilo, con 4 hasta 7 miembros de anillo, entran preferentemente en consideración tales sistemas en caso dado sustituidos por (C₁-C₄)-alquilo. Como ejemplo sean mencionados los siguientes: pirrolidino, 2-metil-, 3-metil-, 2,3-dimetil-, 2,4-dimetil-, 3,4-dimetil-pirrolidino, piperidino, 2-metil-, 3-metil-, 4-metil-, 2,4-dimetil-, 2,5-dimetil-, 2,6-dimetil-, 3,4-dimetil-, 4-etil-piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiperidino, 4-metil-, 3,4-dimetil-, 4-etil-, 4-isopropil-, 3,5-dimetil- 1,2,3,6-tetrahidro-piperidino, hexahidroazepinom 2-metil-, 3-metil-, 4-metil-hexahidroazepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-metil-piperazino, N-etilpiperazino, 2-metil-, 3-metil-, 3,5-dimetil-piperazino, 2-metilmorfolino, 2,6-dimetilenmorfolino.

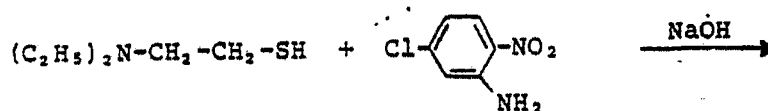
Para R³ = (C₁-C₄)-alquilo, en caso dado sustituido, sea mencionado el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-, i-, t.-butilo, en caso dado sustituido por (C₁-C₄)-alcoxi, halógeno, (especialmente F, Cl, Br), CF₃, CN, NO₂.

Como R³ = (C₂-C₆)-alquenilo sea mencionado: etenilo, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3).

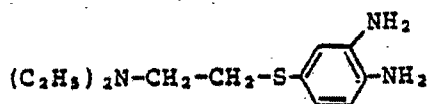
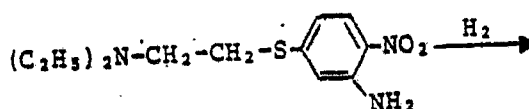
Los derivados de o-fenilendiamina de fórmula (II) a emplear según la presente invención como productos de partida son en parte aún desconocidos, se pueden obtener sin embargo fácilmente, como se demuestra en el ejemplo a

continuación, por reacción de aminoalcanoles o -tioles, en caso dado sustituidos, convenientemente en forma de sus sales alcalinas, con 5-cloro 2-nitroanilina y reducción a continuación con, por ejemplo, (Raney-Ni/H₂), (catalizador de Pd-C/H₂); (catalizador de Pt O₂/H₂), por ejemplo:

5

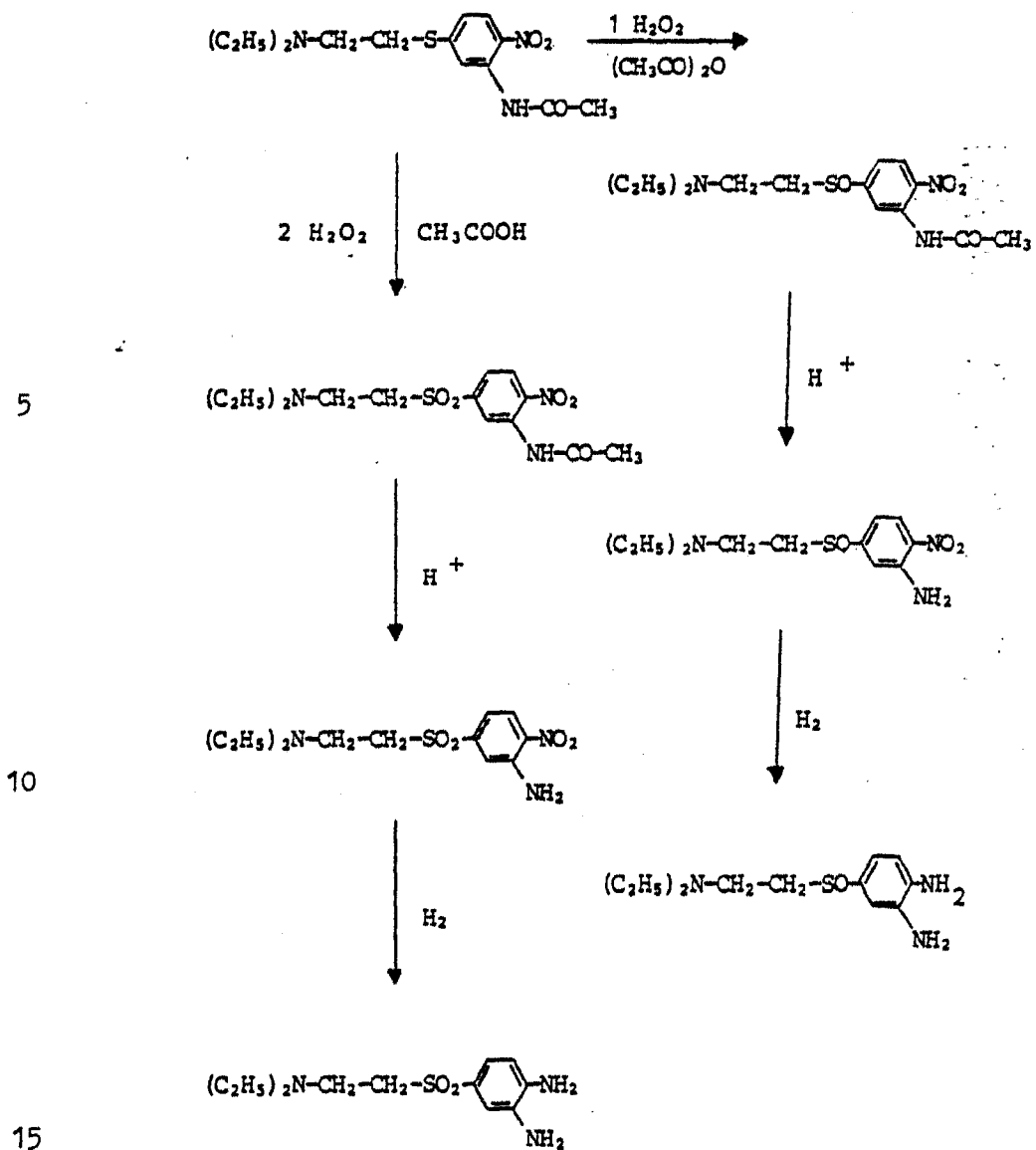


10



Asimismo son posibles otras vías para la obtención de los compuestos de fórmula (II) antes mencionados. Así se oxidan las 2-nitro-5-aminoalquil-mercaptoanilinas con un agente de oxidación a 2-nitro-5-aminoalquil-sulfinil- ó 2-nitro-5-aminoalquil-sulfonil-anilidas, a continuación se saponifica a las correspondientes anilinas y se reduce a sulfinil- ó sulfinil-1,2-fenilendiaminas sustituidas, como se muestra en los siguientes ejemplos:

15



Los derivados de ácido de fórmula (III) a emplear como productos de partida son en gran parte conocidos.

Como productos de partida de fórmula (III) sean mencionados como ejemplo:

5 N-metoxicarbonilcianamida,
N-metoxicarbonilisotioúrea-metiléter,
N-metoxicarbonilisourea-metiléter,
N-metoxicarbonilguanidina,

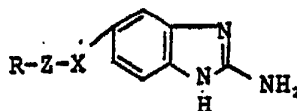
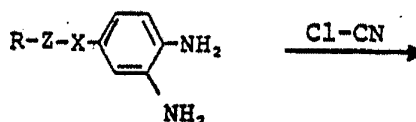
10 N- χ (bis-metoxi)metilen χ -carbamato de metilo,
N- χ (bis-metilmercapto)metilen χ -carbamato de metilo,
N- χ metoxi-(metilmercapto)-metilen χ -carbamato de metilo,
N,N'-bis-metoxicarbonil-isotioúrea-S-metiléter.

Los compuestos de partida de fórmula (III) desconocidos se pueden obtener según procedimientos en si conocidos.

15

Los derivados de 2-aminobenzimidazol de fórmula (IV) son en parte aún desconocidos, pero se pueden obtener facilmente haciendo reaccionar derivados de fenilendiamina de fórmula (II) con cloruro cianógeno en un disolvente inerte, en caso dado bajo adición de una base terciaria, tal como trietilamina, o en una solución acuoso/alcohólica bajo adición de una base, tal como por ejemplo NaHCO_3 ó NaOH , por ejemplo;

20



Las sustancias de la presente invención se pueden emplear en forma libre o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, como hidroháluros, preferentemente hidroclo-
 5 sulfatos, fosfatos, nitratos, maleinatos, fumaratos, acetatos, metansulfonatos, hidroxilacetatos o naftalendisulfonatos.

En la realización de la variante de procedimiento a) se hacen reaccionar de los derivados de ácido de fórmula (III) preferentemente
 10 N-metoxicarbonilcianamida,
 N-metoxicarbonilisotioúrea-alquiléter,
 15 N-metoxicarbonilisotúrea-alquiléter,
 N,N'-bis-metoxicarbonil-isotioúrea-S-metiléter,
 N-metoxicarbonilguanidina,
 N-[(bisalcoxi)metilén]-carbamato,
 N-[(bisalquilmercapto)metilén]-carbamato y
 20 N-[alcoxi-(alquilmercaoto)metilén]-carbamato
 con los derivados de fenilendiamina de fórmula (II) a 0 hasta

150°C, preferentemente a 30 hasta 120°C, en caso dado en un disolvente, tal como alcohol, ácido acético diluido, etilenglicol, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno o agua. Es ventajoso trabajar en disolventes que contengan
5 agua y en los cuales se mantenga un margen pH de 2 hasta 7, preferentemente de 2 hasta 5, mediante adición de un ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido láctico o ácido p-toluenosulfónico, o de una sal alcalina de un ácido orgánico.

10 Los N-[(bis-halógeno)-metilén]-carbamatos de condensan ventajosamente en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, lejía sódica, bicarbonato sódico o carbonato sódico con los derivados de fenilendiamina de fórmula II a 0 hasta 100°C, preferentemente a 0 hasta 50°C.

15 Los N-[álcoxi-(halógeno)metilén]-carbamatos y N-[álquilmecapto-(halógeno)-metilén]-carbamatos se hacen reaccionar ventajosamente primero en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, lejía sódica o carbonato sódico a temperatura ambiente y, a continuación, se condensa
20 por calentamiento, preferentemente en un margen pH de 2 hasta 5 mediante adición de un ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido láctico, a 0 hasta 150°C, preferentemente a 20-120°C.

25 En la variante de procedimiento b) se hace reaccionar en caso dado en presencia de una base orgánica tal

como trietilamina, piridina, o de un base inorgánica, tal como un alcoholato alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, metilato sódico o hidróxido alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido sódico, a temperaturas entre unos 20 y
5 unos 150°C, preferentemente entre 60 y 120°C en un disolvente orgánico indiferente para esta reacción, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, clorobenceno, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, dietilenglicol
10 dimetiléter, metanol y etanol o mezclas de los diluyentes antes mencionados.

En la variante de reacción c) se hace reaccionar 1 mol del compuesto (VI) con un, o como mínimo 1 mol del agente de oxidación según condiciones de procedimiento en sí conocidas en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, en agua, ácido acético, ácido
15 fórmico, anhídrido acético, anhídrido propiónico, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente entre 0 y 80°C. La elaboración se realiza según métodos usuales.

Los agentes de oxidación empleados en la variante de procedimiento c) como productos de partida ya son conocidos.
20

Como ejemplos sean mencionados:
perácidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido per-
fórmico, ácido perbenzóico, ácido m-cloroperbenzóico, ácido
25 monoperftálico, peróxidos inorgánicos, tales como peróxido

de hidrógeno, disuelto en agua, o, en caso dado en ácidos orgánicos diluidos, agentes de oxidación inorgánicos, tales como ácido crómico, ácido nítrico, permanganato potásico, cloro, bromo, oxiácidos halogenados, tales como ácido hipocloroso; clórito o perclórito, hipoclorito terc.-butílico, hipoclorito metílico, cromato terc.-butílico, compuestos de N-halógenos orgánicos tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, así como amidas del ácido N-halogenosulfónico o amidas del ácido N-halogenocarboxílico.

Mediante correspondiente selección, conocida por la literatura, de las condiciones de reacción se puede ajustar en forma correspondiente el potencial de oxidación y dirigir la reacción para la obtención de los sulfóxidos o bien de las sulfonas.

Como sustancias activas según la presente invención sean mencionadas:

5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

5-(2-dimetilaminoetiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

5-(3-dimetilaminopropiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

5-(2-dimetilaminopropiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

5-(2-morfolinoetiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

5-(2-morfolinopropiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo,

Así como los compuestos de la fórmula gene al (I) mencionados en los ejemplos a continuación.

Los compuestos de la presente invención tienen una eficacia excelente contra los helmintos, especialmente un efecto sorprendentemente bueno y amplio contra los siguientes nematodos y cestodos:

1. Anquilostomas (por ejemplo *Bunostomum trigonocephalum*,
Uncinaria stenocephala);
- 2- Tricostrongilidos (por ejemplo *Haemonchus contortus*,
10 *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*,
Nippostrongylus muris, *Cooperia curticei*);
3. Estrongilicos (por ejemplo, *Oesophagostomum columbianum*);
4. Rabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*);
5. Ascarides (por ejemplo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*,
15 *Ascaris suum*);
6. Oxiuros (por ejemplo *Aspiculuris tetraptera*);
7. Heteraquidos (por ejemplo *Heterakis spumosa*);
8. Tricocefálos (por ejemplo *Trichuris muris*);
9. Filarios (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema*
20 *witei*);
10. Tenias (por ejemplo *Taenia pisiformis*, *Hymenolepis nana*);

El efecto se comprobó en ensayo con animales después de aplicación oral y parenteral en animales de ensayo fuertemente atacados por estos parásitos. Las dosificaciones empleadas se toleraron muy bien por los animales de ensayo.

Las nuevas sustancias activas se pueden emplear como antihelmínticos tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria.

5 Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales.

Los nuevos compuestos se pueden emplear bien como tales o también en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con distintos excipientes inertes entran en consideración las tabletas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, 10 elixires, jarabes, pastas y similares. Tales excipientes comprenden diluyentes sólidos o materiales de carga, un medio acuoso esterilizado así como distintos disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Naturalmente se pueden 15 dotar las tabletas y similares que entran en consideración para la administración oral de un aditivo edulcorante y similares. El compuesto terapéuticamente eficaz deberá estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 hasta 90% 20 en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba mencionados.

Las formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo, alargando las sustancias activas con disolventes 25 y/o materiales de carga, en caso dado empleando emulsionantes

y/o dispersantes donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente, se pueden emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

5 Como sustancias auxiliares sean mencionadas,
por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales
como parafina, (por ejemplo fracciones de petróleo crudo),
aceites vegetales, por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo),
alcoholes, (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles,
(por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua; mate-
10 riales de carga sólidos tales como por ejemplo polvos minera-
les naturales (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta),
povos minerales sintéticos (por ejemplo ácido silícico
altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar
de caña, lactosa y glucosa); emulsionantes, tales como emul-
15 sionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de
ácido graso polioxietilénico, éter de alcohol graso polioxi-
etilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), dispersantes
(por ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfito, celulosa
metilica, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por
20 ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearico y
laurilsulfato sódico).

 En el caso de aplicación oral pueden contener
las tabletas naturalmente, además de los materiales de carga
arriba mencionados, también aditivos tales como citrato
25 sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con

distintos aditivos tales como fécula preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear para formar las tabletas simultáneamente lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco.

5 En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, destinados para aplicación oral, pueden mezclarse las sustancias activas además de con las sustancias auxiliares arriba mencionadas con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

10 En el caso de la aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando excipientes líquidos adecuados. Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas, etc, también en forma de unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad de dosificación de ma-
15 nera que suministre una dosis individual del componente activo.

20 Los nuevos compuestos se pueden presentar en las formulaciones también en mezclas con otras sustancias activas conocidas. Las nuevas sustancias activas se pueden emplear en la forma usual. La aplicación se efectúa preferentemente por vía oral o bien subcutáneamente, asimismo, es posible una aplicación dermal.

25 En general ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg de los nuevos compuestos por kg de peso corporal y por

dia, para lograr resultados eficaces.

Sin embargo, en caso dado pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas, y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento, ó bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo en el cual se efectúa la administración. Así en algunos casos puede ser suficiente emplear menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras en otros casos se hace sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de una aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales en el transcurso del día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente valen también las demás exposiciones de arriba.

EJEMPLO 1.-

5-(2-dietilaminoetil)io)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo

A 7,1 g (0,03 moles) de 4-(2-dietilaminoetil)-1,2-fenilendiamina, disueltos en 100 de cloroformo, se gotean 10 cc de trietilamina y 5,6 g (0,031 moles) de N-(bis-cloro)-metilen-carbamato de metilo a 20°C. Se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. Después de separar el disolvente por destilación en vacío se frota el residuo varias

veces con agua, se separa por succión, se frota de nuevo bien con n-hexano y nuevamente se separa por succión.

Rendimiento: 7,9 g de 5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo. P.f. 162-164°C (descomposición), hidrocioruro, p.f. 200-201°C (descomposición).

La 4-(2-dietilaminoetiltio)-1,2-fenilendiamina, aceite, empleada como producto de partida, se obtiene por hidrogenación catalítica de 2-nitro-5-(2-dietilaminoetiltio)-anilina. La 2-nitro-5-(2-dietilaminoetiltio)-anilina (p.f. 42-44°C) a su vez se obtiene por reacción de 2-dietilamino-etantiol en presencia de metilato sódico en alcohol con 5-cloro-2-nitroanilina.

EJEMPLO 2.-

N-metoxicarbonil-isotioúrea-metiléter, obtenido por reacción de 7,8 g de sulfato de S-metilisotioúrea con 4,5 g de cloroformiato de metilo y 17 g de lejía sódica al 25%, se ajusta con ácido acético (~ 5-6 cc) a un pH de 5. Se agregan 7,1 g de 4-(2-dietilaminoetiltio)-1,2-fenilendiamina, disuelta en alcohol y 3 cc de ácido acético, se calienta durante una hora a 80-85°C, se enfria, el producto de reacción se separa por filtración y, después de lavar con agua y alcohol se obtienen 9 g de 5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazolil-carbamato de metilo del p.f. 162-164°C.

El mismo compuesto se obtiene en forma análoga por condensación de N-metoxicarbonil-isotioúrea-metiléter en una

cantidad de 4,2 g, o por condensación de 4-(2-dietilamino-etiltio)-1,2-fenilendiamina (0,03 moles) con 0,03 moles de N-[(bis-etoxi)-metileno]-carbamato de metilo a 110 hasta 140°C en glicol (rendimiento 5,2 g), o con 0,03 moles de N-[(bis-alquilmmercapto)-metileno]-carbamato de metilo (rendimiento 4,9 g) o con 0,03 moles de N-[etoxi-(metilmercapto)-metileno]-carbamato de metilo (rendimiento 4,1 g) o con 0,03 moles de N-metoxi-carbonilguanidina a 140 hasta 160°C (rendimiento 3,9 g) o con 0,03 moles de metoxycarbonilcianamida en agua a 80 hasta 100°C, ajustándose con ácido clorhídrico a un pH de 2 hasta 4 (rendimiento 3,8 g), o con 0,03 moles de N,N-bis-metoxycarbonilisotioárea-S-metiléter (rendimiento 8,3 g).

EJEMPLO 3.-

A 24,8 g (0,1 mol) de 4-(2-dietilaminoetiltio)-1,2-fenilendiamina y 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina en 300 cc de cloroformo seco se gotean, bajo agitación, a 0°C 16,7 g (0,1 mol) de N-[cloro-(metilmercapto)-metileno]-carbamato de metilo, disuelto en poco cloroformo. Se agita durante 2 hasta 3 horas a 25 hasta 30°C, se evapora en vacío, se agregan 200 cc de alcohol, 10 cc de agua y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico y se calienta durante 2 horas a 90°C. Después de evaporar se agita el residuo con agua, se separa por filtración y el producto de reacción se lava con alcohol. Rendimiento: 26,2 g de 5-(2-dietilamino-etiltio)-benzimidaz-

zolil-2-carbamato de metilo. Condensando en forma análoga 0,1 mol de N-cloro-(metoxi)metileno-carbamido de metilo con 4-(2-dietilaminoetiltio)-1,2-fenilendiamina, se obtiene un rendimiento de 18,5 g.

5 EJEMPLO 4.-

27,3 g (0,1 mol) de 2-amino-5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazol se agregan a una solución de 2,4 g de sodio en 200 cc de metanol, se gotean 5,6 g de carbonato de dimetilo y se calienta durante una hora bajo reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se lava consecutivamente con agua, ácido acético diluido y alcohol y después de secar se obtienen 21,4 g de 5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo, p.f. 162-164°C.

15 El mismo compuesto se forma por reacción de 2-amino-5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazol con una cantidad equivalente de pirocarbonato de dimetilo en cloroformo a 40°C.

20 El mismo compuesto se forma asimismo por reacción de 0,1 mol de 2-amino-5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazol, disuelto en cloroformo, con 0,1 mol de cloroformiato de metilo en presencia de 0,1 mol de trietilamina. Terminado el goteado se calienta aún durante 5 a 6 horas bajo reflujo. Rendimiento: 22,6 g.

25 El 2-amino-5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidazol empleado como producto de partida, se forma por reacción

de 4-(2-dietilaminoetiltio)-1,2-fenilendiamina con cloro-
o bromociano en tetrahidrofurano, alcohol o agua.

EJEMPLO 5.-

Según se ha descrito en el ejemplo 1 se obtie-
5 nen de 7.1 g de 4-(2-dietilaminoetilsulfinil)-1,2-fenilen-
diamina y 5,6 g de N-[(bis-cloro)-metilen]-carbamato de
metilo 7,2 g de 5-(2-dietilaminoetilsulfinil)-benzimidazo-
lil-carbamato de metilo.

La 4-(2-dietilaminoetilsulfinil)-1,2-fenilen-
10 diamina, empleada como producto de partida se obtiene de la
manera siguiente: 2-nitro-5-(2-dietilaminoetiltio)-propionni-
lida se oxida en anhídrido acético con un equivalente de H_2O_2
a 2-nitro-5-(2-dietilaminoetilsulfinil)-propionanilida, a
continuación se saponifica a la 2-nitro-5-(2-dietilamino-
15 etilsulfinil)-anilina y se reduce catalíticamente a la 5-(2-
dietilaminoetilsulfinil)-1,2-fenilendiamina.

EJEMPLO 5.-

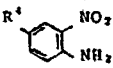
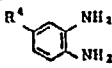
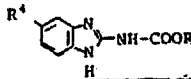







12,8 g de 5-(2-dietilaminoetiltio)-benzimidaza-
zol-2-carbamato de metilo se disuelven en 500 cc de anhi-
20 drido acético. A esto se gotean 4,7 g de solución al 30% de
superóxido de hidrógeno, se agita durante 3 horas y se eva-
pora en vacío. El residuo se frota con una mezcla de éter de
petróleo/éster acético. Después de separar por filtración
se obtiene el 5-(2-dietilaminoetilsulfinil)-benzimidazolil-2-
25 carbamato de metilo (descomposición).

Trabajando en forma correspondiente se obtienen de 12,8 g de 5-(2-dietilaminoetil-tio)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo, disueltos en 250 cc de ácido acético, con 12 g de peróxido de hidrógeno al 30% 6 g de 5-(2-dietilaminoetilsulfonyl)-benzimidazolil-2-carbamato de metilo.

EJEMPLOS 7 hasta 159.-

Según el método descrito en el ejemplo 1 se obtienen de derivados de fenilendiamina sustituidos los siguientes ésteres de ácido benzimidazolil-2-carbámico. Significan: F= punto de fusión, Kp= punto de ebullición, desc.= descomposición.

Productos de partida Compuestos obtenidos según la invención

Nr.	R ¹ 		R ⁴ 		R ² 	
	F°C	Kp°C (mm Hg)	R ³	R ⁵	F°C	Sal F°C
7	66 - 68	178 - 183 (0,1)	(CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	185-186 (desc)	HCl 155-156 (desc)
8	68 - 70	190 - 195 (0,2)	(CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	184-185 (desc)	HCl 160-162 (desc)
9	Acete	190 - 200 (0,1)	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃		
10	104 - 105	185 - 190 (0,1)	 -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	186-187 (desc)	HCl 171-172 (desc) 2HCl 182-183 (desc)
11	Acete	190-200 (0,1)	 -CH ₂ -CH(CH ₃)-S	CH ₃	193-195 (desc)	
12	115-116	195-200 (0,1)	 -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	208-210 (desc)	*2HCl·2H ₂ O, 110-112 (desc)
13	150-152	195-200 (0,1)	 -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	175-176 (desc)	
14	93-95	190-200 (0,1)	 -CH ₂ -CH(CH ₃)-S	CH ₃	180-182 (desc)	
15	87-90	200-210 (0,1)	CH ₃ -  -CH ₂ -CH ₂ -S	CH ₃	165-166 (desc)	
16	Acete	200-210 (0,1)	CH ₃ -  -CH ₂ -CH(CH ₃)-S	CH ₃	158-160 (desc)	

Productos de
partidaCompuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención			
	F°C	Kp°C (mm Hg)	R ¹	R ²	F°C	Sal: F°C
17	72	190-195 (0,1)				
18	Acete	200-205 (0,1)		CH ₃	156 (desc)	HCl 175-176 (desc)
19			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -S	CH ₃		
20			(CH ₃) ₂ N-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -S	CH ₃		
21			(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₄ -S	CH ₃		
22			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH(CH ₃)-S	CH ₃		
23			(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₅ -S	CH ₃		
24			(CH ₃) ₂ N-CH(CH ₃)-CH ₂ -S	CH ₃		
25			(CH ₃) ₂ N-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -S	CH ₃		
26			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -S	CH ₃		
27			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-S	CH ₃		
28			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -S	CH ₃		
29			(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₄ -S	CH ₃		
30			(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₅ -S	CH ₃		
31			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH(CH ₃)-S	CH ₃		
32			(C ₂ H ₅) ₂ N-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -S	CH ₃		
33			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH(CH ₃)-CH ₂ -S	CH ₃		
34			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -S	CH ₃		
35			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -S	CH ₃		
36	Acete	195-200 (0,1)	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-S	CH ₃		

5

10

15

20

Productos de
partida

Compuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención			
	F°C	Kp°C (mm Hg)	R ⁴	R ³	F°C	Salz: F°C
37			(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
38			(CH ₂) ₂ CHN-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
39			(CH ₂) ₂ CHN-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
40			(C ₄ H ₉) ₂ N-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
41			(C ₄ H ₉) ₂ N-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
42			CH ₃ (C ₂ H ₅)N-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
43			CH ₃ (C ₂ H ₅)N-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
44			C ₆ H ₅ CH ₂ (CH ₂)N-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
45			C ₆ H ₅ CH ₂ (CH ₂)N-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
46			C ₆ H ₅ (CH ₂)N-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
47			C ₆ H ₅ (CH ₂)N-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
48				CH ₃		
49				CH ₃		
50				CH ₃		
51				CH ₃		
52				CH ₃		
53				CH ₃		
54				CH ₃		
55				CH ₃		
56				CH ₃		

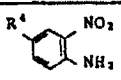
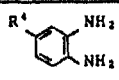
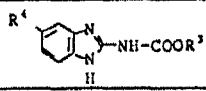
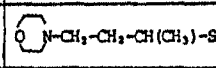
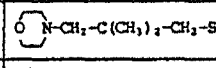
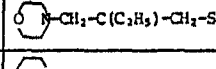
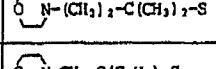
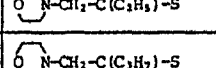
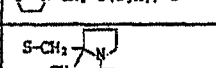
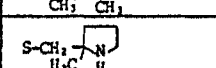
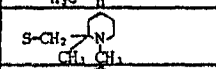
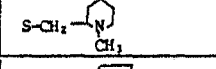
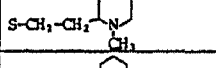
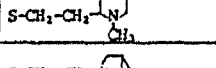
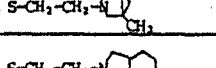
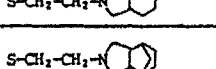
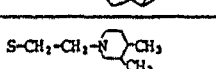
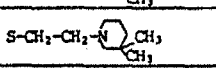
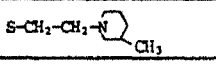
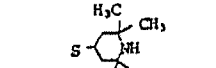
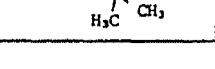

5

10

15

20

Productos de
partidaCompuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención				
				R ⁴	R ³	F ^o C	Sal. F ^o C
57				CH ₃			
58				CH ₃			
59				CH ₃			
60				CH ₃			
61				CH ₃			
62				CH ₃			
63				CH ₃			
64				CH ₃			
65				CH ₃			
66				CH ₃			
67				CH ₃			
68				CH ₃			
69				CH ₃			
70				CH ₃			
71				CH ₃			
72				CH ₃			
73				CH ₃			
74				CH ₃			
75				CH ₃			

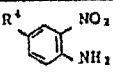
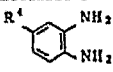
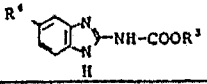
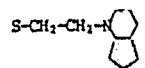
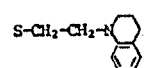
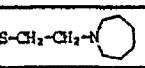
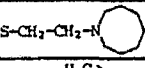
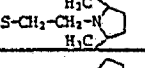
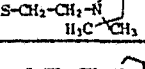
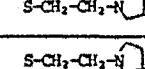
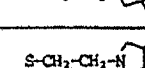
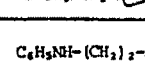
5

10

15

20

Productos de
partidaCompuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención					
				R ⁴	R ³	F ^o C	Sal	F ^o C
76					CH ₃			
77					CH ₃			
78				S-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃			
79				S-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-C ₆ H ₅	CH ₃			
80					CH ₃			
81					CH ₃			
82					CH ₃			
83					CH ₃			
84					CH ₃			
85					CH ₃			
86					CH ₃			
87				C ₆ H ₅ NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃			
88				C ₆ H ₅ NH-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃			
89				C ₂ H ₅ NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃			
90				C ₂ H ₅ NH-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃			
91				C ₃ H ₇ NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃			
92				(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃			
93				(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃			

5

10

15

20

Productos de
partidaCompuestos obtenidos
según la invención

N ^o .	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención				
				R ⁴	R ³	F ^o C	Sal. F ^o C
5				(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -NH(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
				(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -NH(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
				(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
				(CH ₃) ₂ C-NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
				(CH ₃) ₂ C-NH-(CH ₂) ₃ -S	CH ₃		
10				(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ NH-(CH ₂) ₂ -S	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N-C ₂ H ₅	CH ₃		
15				S-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
20				S-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃		
				(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -S	C ₂ H ₅		
				(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S	C ₂ H ₇		
				(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S	C ₂ H ₅		
25				-CH ₂ -CH ₂ -S	C ₆ H ₅		

Productos de
partida

Compuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención			
	F°C	Kp°C (mm Hg)	R ⁴	R ³	F°C	Sal. F°C
114				C ₂ H ₅		
115				CH ₂ -CH-CH ₂		
116				CH ₂ -CH-CH ₂		
117				C ₂ H ₅		
118				C ₂ H ₅		
119				C ₂ H ₅		
120				C ₂ H ₅		
121				C ₂ H ₅		
122			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃		
123			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃		
124			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃		
125				CH ₃		
126				CH ₃		
127				CH ₃		
128	107-109	185-195 (0, 2)		CH ₃	204-205 (desc)	
129				CH ₃		
130	117	Aceite	C ₆ H ₅ (CH ₃)N-CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃	222 (desc)	
131			C ₆ H ₅ NH-CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃		
132				CH ₃		
133	65-67	170-180 (0, 2)	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃	190-191 (desc)	

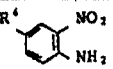
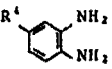
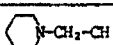
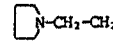
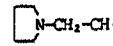
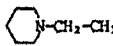
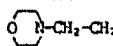
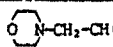
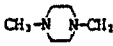
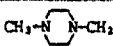
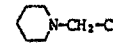
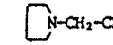
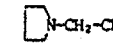
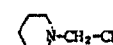
5

10

15

20

Productos de
partidaCompuestos obtenidos
según la invención

Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención				
			R ⁴	R ²	F ^o C	Sal.	F ^o C
134			C ₆ H ₅ -NH-CH ₂ -CH ₂ -O	CH ₃			
135				CH ₃			
136			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -SO	CH ₃			
137			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SO	CH ₃			
138			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SO	CH ₃			
139				CH ₃			
140				CH ₃			
141				CH ₃			
142				CH ₃			
143				CH ₃			
144			CH ₃ -N 	CH ₃			
145			CH ₃ -N 	CH ₃			
146			C ₆ H ₅ -NH-CH ₂ -CH ₂ -SO	CH ₃			
147				CH ₃			
148			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -SO ₂	CH ₃			
149			(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂	CH ₃			
150			(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂	CH ₃			
151				CH ₃			
152				CH ₃			
153				CH ₃			

5

10

15

20

Productos de partida

Compuestos obtenidos según la invención

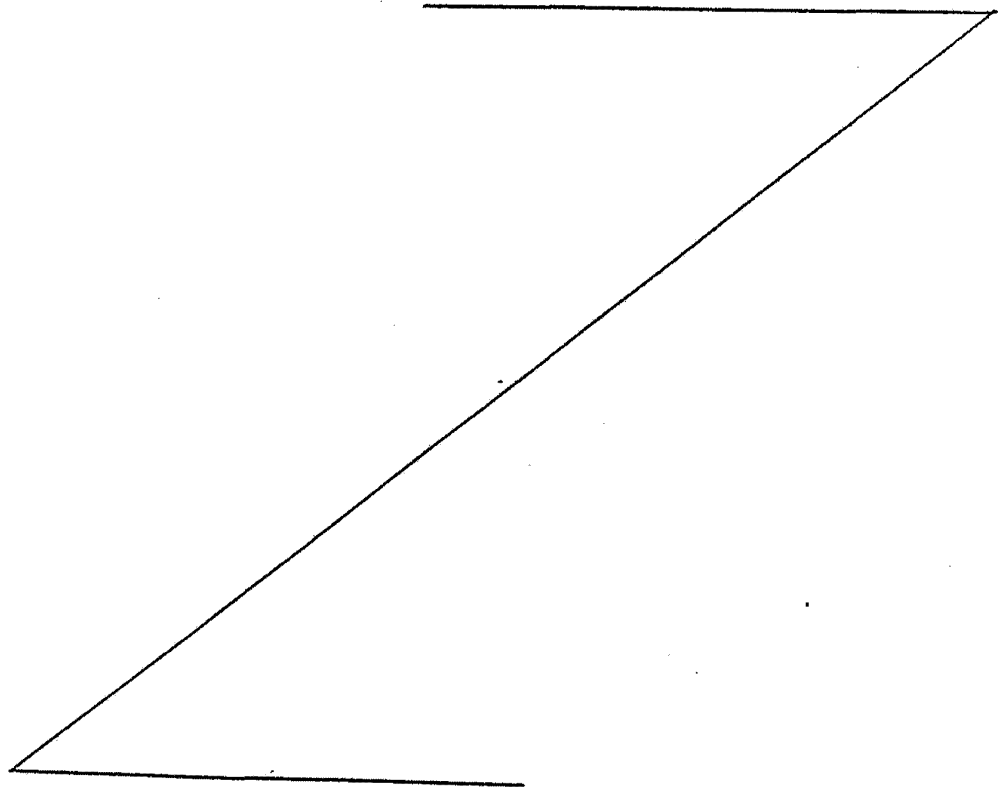
Nr.	Productos de partida		Compuestos obtenidos según la invención			
			R4	R3	F°C	Salmo F°C
154				CH3		
155				CH3		
156				CH3		
157				CH3		
158			C4H9-NH-CH2-CH2-SO2	CH3		
159				CH3		

5

10

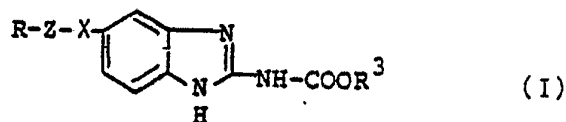
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de esteres de ácido benzimidazolilcarbámico, de efecto antihelmintico de fórmula



donde X significa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, el grupo SO o el grupo SO₂, Z significa un grupo alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado puede estar sustituido, R significa el grupo NH₂, NHR¹ o el grupo NR¹R², donde los sustituyentes R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y significan alquilo, en caso dado sustituido, fenilo, en caso dado sustituido, o fenilalquilo, en caso dado sustituido, o donde R¹ de los grupos NHR¹ o NR¹R² puede estar enlazado con un átomo de carbono de sustituyente Z a un anillo de 5 hasta 7 miembros, en caso dado sustituido, o donde los restos R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un resto azabicycloalquilo, en caso dado sustituido, con 6 hasta 10 miembros de anillo, o donde R significa un grupo cicloalquilenimino, cicloalquenilimino o cicloalcandienilenimino, en caso dado interrumpido por O, S,

10

15

20

NH o NR¹, y/o sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo, con un total de 4 hasta 7 miembros de anillo, R³ significa (C₁-C₄)-alquilo o (C₂-C₆)-alqueno, en caso dado sustituidos, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque

5 a) derivados de o-fenilendiamina de fórmula

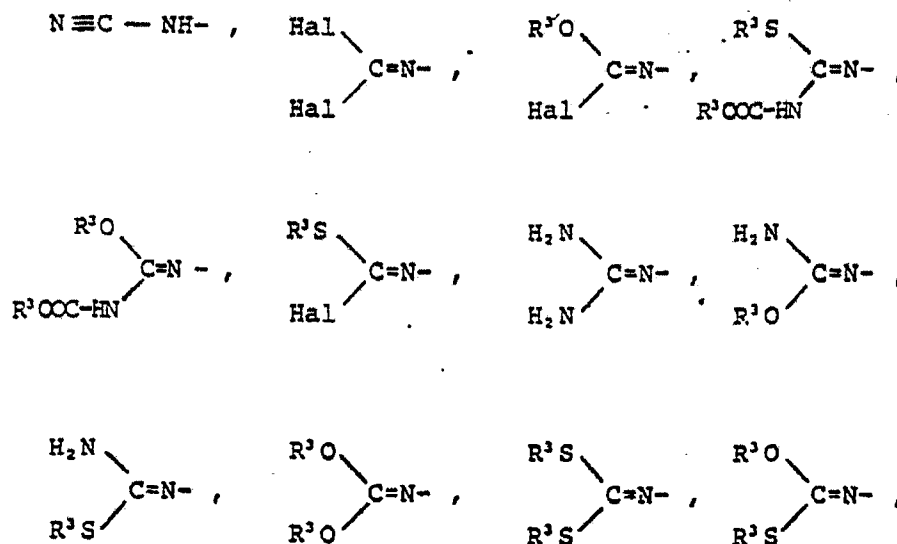


10 donde R, X y Z tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con derivados de ácido de fórmula



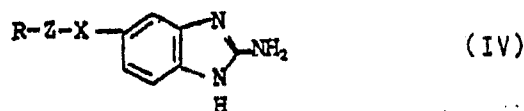
donde R³ tiene el significado arriba indicado e Y significa uno de los restos siguientes

15



donde R^3 tiene el significado arriba indicado y Hal está por halógeno, o porque

b) derivados de 2-aminobenzimidazol de fórmula

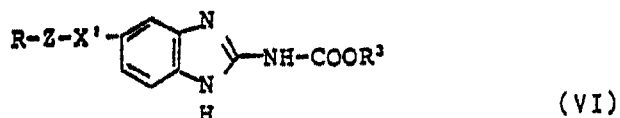


5 donde R, X y Z tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un derivado de ácido carbónico



10 donde R^3 tiene el significado arriba indicado y A está por halógeno, alcoxi, en caso dado sustituido, o el resto $OCOOR^3$, donde R^3 tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de aceptores de ácido o, porque para obtener compuestos de fórmula I donde X significa el grupo SO o SO_2 , o porque

15 c) ésteres de ácido ariltiobenzimidazolilcarbámico de fórmula la



20 donde R y Z tienen el significado arriba indicado y X' significa un átomo de azufre se hacen reaccionar con un agente de oxidación adecuado y los productos finales obtenidos según las variantes de procedimiento a), b) o c) se aíslan según métodos en si conocidos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque en los ésteres de ácido benzimidazolilcar
bámico de fórmula I X significa oxígeno o azufre, Z signifi
ca un grupo alquileo de cadena recta o ramificada con 1 hasta
5 6 átomos de carbono, R ésta por el grupo NHR^1 o NR^1R^2 , donde
 R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y significan $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -
alquilo, o donde R^1 de los grupos NHR^1 o NR^1R^2 con un átomo de
carbono del grupo alquileo Z está enlazado a un anillo de 5
ó 6 miembros y R^2 del grupo NR^1R^2 está por $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, o
10 donde los sustituyentes R^1 y R^2 junto con el átomo de nitró
geno que encierra forman un resto azabiccicloalquilo con 6
hasta 10 miembros de anillo o donde R significa un grupo
cicloalquilenimino, en caso dado interrumpido por oxígeno,
azufre, un grupo NH o NR^1 y, en caso dado, sustituido por
15 1 ó 2, sustituyentes de $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo, con un total de 5
hasta 7 miembros de anillo, y R^3 significa $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo.

3.- Procedimiento para la obtención de ésteres
de ácido benzimidazolilcarbámico, de efecto antihelmintico,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
20 Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 OCT. 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

en su Firma de J. Gomez Acebo

