ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 880.478

Classif. Internat.: C 07 D/A 61 K

Mis en lecture le: 06-06-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 6 décembre 1979 à 15 h 20

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* la Sté dite : MONTEDISON S.P.A., 31, Foro Buonaparte, Milan (Italie),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Benzimidazole-carbamates, (Inv. : P. Piccardi, G. Confalonieri, L. Da Col et P.G. Ramella),

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Italie le 6 décembre 1978, n° 30618 A/78 et le 24 octobre 1979, n° 26734 A/79

T. 40-D

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 6 juin 19X80

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

F 2673+F2789

3239 MEB 393

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

---

au nom de: MONTEDISON S.P.A.

BENZIMIDAZOLE-CARBAMATES.

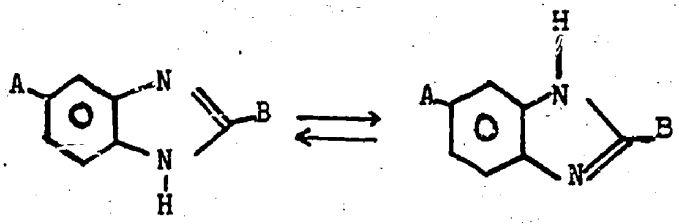
Invention: Paolo PICCARDI
Giovanni CONFALONIERI
Lino DA COL
Pier Giuseppe RAMELLA

Priorités des demandes de brevet en ITALIE n°30618 A/78 du 6 Décembre 1978 et n° 26734 A/79 du 24 Octobre 1979.

BENZIMIDAZOLE-CARBAMATES

La présente invention a pour objet des benzimidazole-carbamates présentant une activité anthelmintique; elle se rapporte plus particulièrement à de nouveaux benzimidazole-carbamates substitués en position 5(6) par une chaine diénique liée en position 5(6) par un atome d'oxygène ou de soufre éventuellement oxydé; elle se rapporte également à l'emploi de ces composés en tant qu'anthelminthes.

Les dérivés de benzimidazole se présentent sous forme tautomère tels que



A des fins de nomenclature, on remarque que le substituant A qui est en position 5 dans une forme tautomère, est en position 6 dans l'autre forme tautomère.

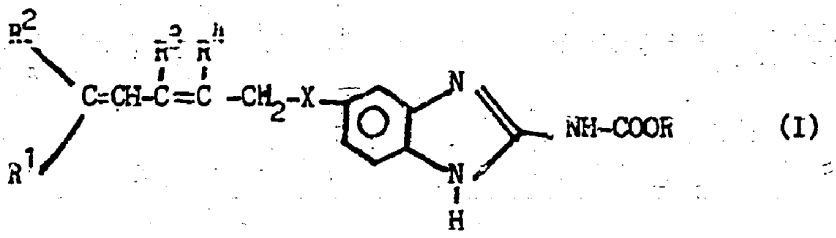
Ainsi un dérivé benzimidazole ayant un substituant en position correspondant au substituant A, est en général défini en tant que "substituant-5(6)".

On connaît de nombreux benzimidazole-carbamates, variemment substitués en position 5(6), et sait également qu'ils présentent une action anthelmintique (cf. par exemple les demandes de brevet en Allemagne fédérale N° 2 029 637 et 2 164 690; les brevets français N° 1 556 824 et 2 052 988; les brevets d'Etats Unis d'Amérique N° 3 010 968, 3 915 986 et 4 002 640).

Les benzimidazole-carbamates présentant des propriétés anthelmintiques ont été décrits également dans les demandes de brevet en Allemagne fédérale N° 2 816 694 et 2 843 308 au nom de la Demanderesse.

De nombreux benzimidazole-carbamates substitués en position 5(6) ont été mis sur le marché jusqu'à présent, tels que par exemple, albendazole, oxibendazole et parbendazole produits par Smith Kline Company; phenbendazole produit par Hoechst; oxyphendazole produit par Syntex; cambendazole et thiabendazole produits par Merck, et mebendazole produit par Janssen.

La Demanderesse a toutefois constaté que de nouveaux benzimidazole-carbamates, qui constituent l'objet de la présente invention, substitués en position 5(6) et présentant la formule générale:



(I)

dans laquelle

R est un radical alkyle formé de 1 à 4 atomes de carbone;

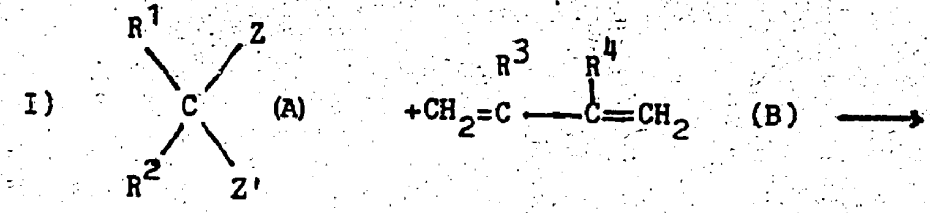
R^1 et R^2, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical méthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

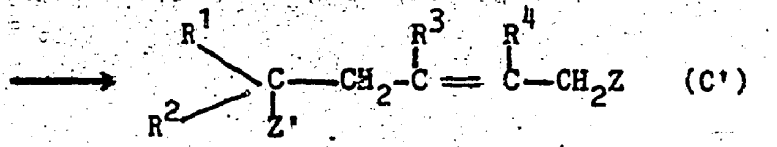
R^3 et R^4, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène, de chlore ou un radical CH_3;

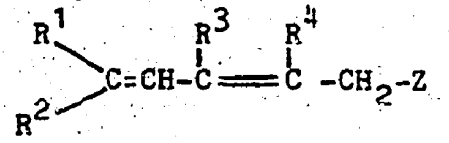
X est O, S, SO et SO_2.

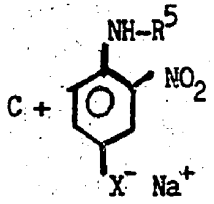
Les composés de formule générale I présentent une activité anthelmintique élevée et un large spectre d'action vis-à-vis des parasites gastrointestinaux et broncho-pulmonaires ainsi que vis-à-vis des parasites hépatiques des animaux domestiques et d'élevage.

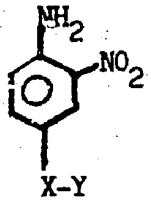
La synthèse des composés de formule générale (I) est mise en oeuvre selon les étapes suivantes, telle que décrite par les schémas réactionnels ci-dessous (dans lesquels R, R^1, R^2, R^3 et R^4 ont la signification indiquée ci-dessus dans la formule générale (I); Z et Z' sont des atomes de chlore ou de brome; R^5 est un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3CO):



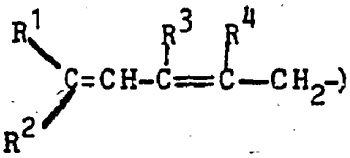


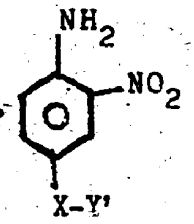
II) C' —bases→  (C) + HZ'



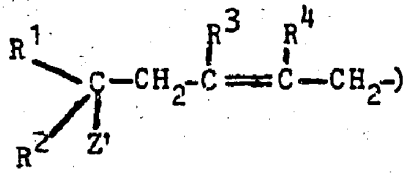
III) C + (D) →  (E) + NaZ

(X = O, S)

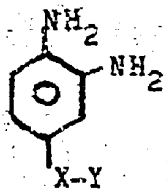
(Y = )

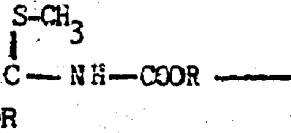


IV) C'+D → (E') + NaZ



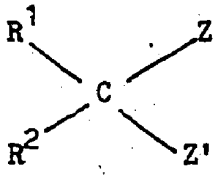
V) E' —bases→ E

VI) E —réducteurs→  (F)

VII) F +  → (I) (X=O, S)

VIII) I (X=S) —péracides→ (I) (X=SO, SO_2)

La première étape de ce schéma réactionnel pour obtenir les composés de formule (I) (réaction I), c'est-à-dire la réaction entre un composé

de formule  (dans laquelle R^1 et R^2 ont les significations indiquées dans la formule générale (I), et Z et Z', identiques ou différents, sont un atome de chlore ou de brome) et une diène du type $CH_2=C(R^3)-C(R^4)=CH_2$ (dans laquelle R^3 et R^4 ont les mêmes significations que celles indiquées ci-dessous dans la formule générale (I)), est effectuée par l'intermédiaire de radicaux en présence de catalyseurs convenables tels que des systèmes de transfert Redox, par exemple des sels de cuivre et des amines, ainsi que décrits par B.M. Asscher et al. dans la revue [J. Chem. Soc. page 1887 (1963)], ou en présence de complexes de ruthenium, ainsi que plus récemment décrits par H. Matsumoto et al. [Chemistry Letters, page 115 (1978)] pour la réaction entre CCl_4 [(A), $R^1=R^2=Z=Z'=Cl$] et l'isoprène $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$ [(B), $R^3=CH_3$, $R^4=H$] en présence de dichloro-tris-triphényl-phosphine-ruthenium ($Ru^{II}[P(C_6H_5)_3]_3Cl_2$).

Il est important de remarquer que la réaction I, lorsqu'elle est effectuée en présence de systèmes de transfert Redox, ou lorsqu'elle est effectuée en présence de complexes du ruthenium, n'est pas ce que l'on peut appeler "région sélective", aussi quand dans le composé B le substituant R^3 est différent du substituant R^4 on obtient également des mélanges d'isomères en "position" à côté des mélanges d'isomères cis-trans dus à la présence de la double liaison.

Par exemple, quand on part de CCl_4 et d'isoprène, on obtient des mélanges des composés suivants:

$CCl_3-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$; $CCl_3-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$

[(C'), $R^1=R^2=Z=Z'=Cl$; $R^3=CH_3$, $R^4=H$ et $R^3=H$, $R^4=CH_3$]

En général, le mélange des isomères de "position" peut être séparé en isomères individuels par distillation fractionnée.

Les composés de formule (C) ou (C') sont alors amenés à réagir avec le sel de sodium de la 2-nitro-4-hydroxy-aniline (phénate de sodium) [(D), X=O, $R^5=H$] ou de 2-nitro-4-mercapto-aniline (mercaptate de sodium)

[(D), X=S, R^5=H] selon les schémas réactionnels III et IV.

Dans certains cas, il est préférable de protéger le groupe amino des composés (D) par acétylation en partant alors des N-acétyl-anilines correspondants [(D), R^5=CH_3CO].

Le groupe acétyle peut alors être aisément éliminé par hydrolyse au cours de l'étape la plus convenable du procédé.

De cette façon, la nitro-aniline de formule (E) ou (E') est obtenue. Cette dernière, lorsqu'elle est traitée par des bases, subit une déshydrochalogénation sur sa chaîne latérale en position 4 par rapport au groupe amino (X-Y'), de façon à conduire l'obtention de la nitro-aniline indiquée par la lettre (E) (réaction V).

La nitro-aniline (E) est alors réduite, par exemple, par l'hydrosulfite de sodium ($Na_2S_2O_4$), de façon à conduire à la phénylènediamine (F) (réaction VI).

La phénylènediamine F est alors amenée à réagir avec 1,3-bis-alcoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée, de façon à conduire l'obtention de benzimidazole-carbamates de formule générale (I), dans laquelle X = O ou X = S (réaction VII).

La phénylènediamine F avec la 1,3-bis-méthoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée, on obtient les composés de formule I dans laquelle R est un méthyle. De façon similaire, on fait réagir la phénylènediamine F avec 1,3-biséthoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée ou 1,3-bis-propoxycarbonyl-S-méthylisothiurée ou 1,3-bis-butoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée, et prépare les benzimidazole-carbamates de formule I dans laquelle R est un radical éthyle, propyle ou butyle.

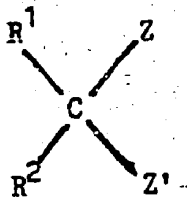
Enfin, à partir des benzimidazole-carbamates de formule (I) dans laquelle X est S, il est possible d'obtenir, par oxydation avec des péracides, les composés de formule (I) dans laquelle X = SO ou SO_2 (réaction VIII).

La réaction VIII est de façon convenable mise en oeuvre par dissolution du benzimidazole-carbamate de formule (I) (dans laquelle X est S) dans un solvant inerte (un mélange de solvants inertes) et par addition à une température comprise entre -30°C et la température ambiante, d'un péracide tel que l'acide péracétique, l'acide perbenzoique ou l'acide 3-chloro-perbenzoique.

Lorsqu'il est souhaitable de convertir le groupe thio en des groupes sulfinyles correspondants, on emploie des quantités équimoléculaires de péracide.

Lorsque par contre on souhaite convertir le groupe thio en ses groupes sulfonyles correspondants, ou de convertir le groupe sulfinyle en ces groupes sulfonyles correspondants, un excès de péracide est nécessaire.

A titre d'exemples des composés de formule:



(A), on peut citer les composés suivants:

$CHBr_3$, $CHCl_3$, CBr_4, CCl_4, CH_3-CCl_3, CH_3-CHCl_2, CF_3-CHBr_2, $CF_3-CHClBr$, CF_3-CFBr_2, CF_3-CCl_3, $CF_2Cl-CFCl_2$, CF_3-CBr_3, CF_2Br_2, $CF_2Cl-CCl_3$, $CF_3-CBr_2-CF_3$, $CH_3-CClBr-CH_3$.

A titre d'exemples de composés de formule $CH_2=C(R_3)-C(R_4)=CH_2$ (B) on peut citer les suivants:

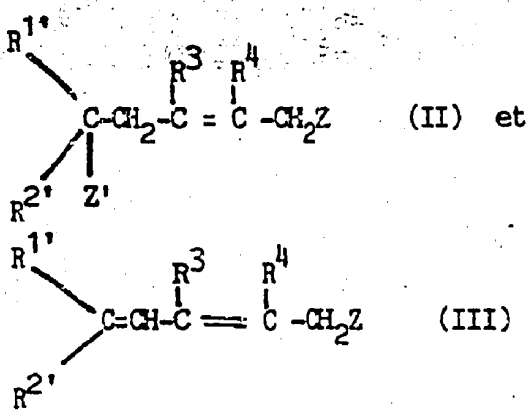
$CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$, $CH_2=CH-CH=CH_2$, $CH_2=C(Cl)-CH=CH_2$, $CH_2=C(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$,

$CH_2=C(Cl)-C(Cl)=CH_2$.

Certains des composés indiqués par les lettres C et C' dans le schéma réactionnel I ci-dessus, sont des composés connus tels que les adducts mentionnés ci-dessus du tétrachlorure de carbone et de l'isoprène ou du 1-bromo-exa-2,4-diène(bromure de sorbyle) de formule $CH_3-CH=CH-CH=CH-CH_2Br$ ou encore le 6-chloro-1,3-pentadiène de formule $CH_2=CH-CH=CH-CH_2Cl$

décrits dans le brevet d'Union Soviétique N° 472 926 [Chemical Abstract 83, 78559 x (1975)].

Cependant au cours d'études mises en oeuvre pour parvenir à la synthèse des benzimidazole-carbamates de formule générale (I), on a constaté qu'un grand nombre d'intermédiaires indiqués par les lettres C et C' du schéma réactionnel 1 sont des composés qui n'étaient pas connus au préalable; aussi ces composés ayant ces formules intermédiaires, seront considérés comme entrant dans le cas de la présente invention; ils consistent en:



(II) et

(III)

dans lesquelles:

$R^{1'}$ = F ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

$R^{2'}$ est un radical halogène ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Z et Z', identiques ou différents, sont un atome de chlore ou de brome,

R^3 et R^4, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3.

Certains composés de formules générales II et III peuvent être préparés par d'autres méthodes.

Par exemple, les composés dans lesquels R^3 est un atome d'hydrogène et R^4 est un radical méthyle peuvent être préparés par réaction des composés correspondants dans lesquels Z est un atome d'hydrogène avec des N-haloimides (N-bromo-succinimide etc.) en présence de promoteurs de réaction radicalaire.

Ainsi qu'il a déjà été mentionné ci-dessus, les composés de formule générale (I) sont pourvus d'une activité anthelmintique élevée et donnent lieu à un large spectre d'action; ces caractéristiques conduisent à les utiliser avec succès pour lutter contre les infestations, chez les mammifères et les oiseaux par exemple, les animaux domestiques et d'élevage.

Les composés de formule générale I sont des composés actifs vis-à-vis des parasites gastrointestinaux tels que ostertagia spp., trichostrongylus spp., strongyloides spp., trichuris spp., oesophagostrum spp., chabertia spp., nematoridus spp., moniezia spp., cooperia spp., haemonchus spp. ainsi que vis-à-vis des parasites broncho-pulmonaires tel que dictyocaulus spp. et des parasites hépatiques tel que fasciola spp. Les composés de formule I, de plus, se sont révélés actifs vis-à-vis d'autres nématodes parasites de l'ordre des filaricidées, y compris Brugia pahangi et Dirofilaria immitis.

Ces dernières caractéristiques peuvent être difficilement trouvées

dans les anthelmintiques connus. Le large spectre d'action des composés de formule générale (I) représente une caractéristique importante car l'administration de ces composés aux animaux infestés conduit à la destruction simultanée des parasites gastrointestinaux, hépatiques et bronchopulmonaires qui infestent ces animaux.

L'activité de ces composés conforme à la présente invention est déterminée dans des essais effectués sur des moutons naturellement infestés ou dans le cas de Fasciola, sur des moutons artificiellement infestés. Les animaux sont divisés en deux groupes, l'un desquels est traité par une dose de produits à tester (par voie orale) tandis que l'autre n'est pas traité et est utilisé en tant que témoin. Durant 48 à 72 heures après traitement à l'aide du composé testé, les excréments des animaux sont recueillis afin de déterminer le nombre de parasites ou d'oeufs de parasites; les animaux sont alors tués pour déterminer la réduction de l'infestation par comparaison avec les animaux témoins.

A des fins vétérinaires, l'administration des composés selon la présente invention, aux animaux à traiter, peut être effectuée selon les techniques vétérinaires classiques pour ce qui concerne le traitement anthelmintique, c'est-à-dire par voie orale ou sous forme de bouillies, tablettes, suspensions, etc.., ou encore par injections sous forme de tout liquide injectable ou par absorption par la peau (c'est-à-dire un traitement cutané).

Il est important de remarquer que les composés à propriété anthelmintique selon la présente invention, présentent, à la différence des anthelminthes connus, une excellente solubilité (environ 20% en poids) dans la N-méthyl-2-pyrrolidone, un liquide injectable employé dans la technique vétérinaire.

Les quantités dont on doit traiter les animaux, dépendent de différents facteurs, parmi lesquels les plus importants sont le poids de l'animal à traiter, la nature et la sévérité de son infestation. Les doses convenables sont à la discrétion du vétérinaire mais sont en général comprise entre 0,5 et 100 mg du composé de formule (I) par kilo de poids de l'animal traité, de préférence 1 à 10 mg/kg.

Des petits animaux exigent des quantités de l'ordre de quelques miligrammes de composés anthelmintique, alors que les animaux beaucoup plus importants, tels que le bétail, les moutons etc. peuvent nécessiter des quantités de l'ordre du gramme par sujet.

En pratique, le composé actif est mis en général dans des formula-

tions en combinaison avec un agent (support) ou véhicule ou excipient convenable à des fins vétérinaires, ou encore est directement administré à l'animal. Le composé actif peut être mélangé ou dispersé dans l'un des composants de la nourriture, ou utilisé sous forme de bouillies, de tablettes aisément ingestables ou de capsules, encore également sous forme de suspensions, de poudres, de pattes, de masses salines ou de blocs à lécher, de granules, de pellets et encore de composés de constituants alimentaires.

Le support peut également être n'importe quel diluant ou excipient pharmaceutique généralement employé dans la formulation de médicaments; les produits aiséments disponibles à cette fin, sont par exemple, l'amidon de maïs, la terre alba, le lactose, saccharose, phosphate de calcium, la gélatine, l'acide stearique, le stéarate de magnésium, la dextrine, l'agar, les pectines, les huiles végétales, les supports liquides injectables tels que propylène glycol et N-méthyl-2-pyrrolidone et similaire.

Le cas échéant, d'autre ingrédients actifs tels que d'autres composés anthelmintiques, aliments ou suppléments minéraux, peuvent être inclus dans les formulations.

La méthode d'administration peut varier en fonction des exigences requises.

Pour ce qui concerne l'activité anthelmintique, les composés utilisés de préférence sont des dérivés thio (X=S) et les dérivés sulfinyliques (X = SO).

Certains des composés testés pour leur activité anthelmintique sont des mélanges d'isomères en position (R^3 différent de R^4).

Cependant l'activité anthelmintique des échantillons des différentes compositions est pratiquement non-affectée par le rapport des isomères entre eux (cf. exemple 21).

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description suivante et des exemples donnés à titre illustratif mais non limitatif.

Exemple 1

Préparation de 1,5,5-trichloro-3-méthylhex-2-ene(A) et de 1,5,5-trichloro-2-méthylhex-2-ene (B)

Mélange n° 1

Dans un autoclave de type "Pfaudler" d'une capacité de 2,5 l, on introduit, sous vide, les composés suivants:

- .1,1,1-trichloroéthane (CH_3-CCl_3) 1200 ml
- isoprène ($CH_2=\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-CH=CH_2$) 500 ml
- dichlorure de ruthenium-tris-triphenylphosphine-$Ru^{II}[(C_6H_5)_3P]_3Cl_2$ 7,5 g.

Le contenu de l'autoclave est alors agité et chauffé jusqu'à 90°C. A cette température se produit une réaction exothermique et la température monte à 130°C.

La réaction est continuée durant 150 minutes, la température étant maintenue entre 120 et 130°C, puis on laisse l'autoclave revenir à une température ambiante. Le mélange réactionnel est alors concentré par évaporation sous pression réduite (20 mm de mercure à 40°C).

Le résidu obtenu qui consiste en environ 800 g est dilué dans 1200 ml d'éther de pétrole. Le complexe de ruthenium précipite et est récupéré quantitativement par filtration. Le filtrat est à nouveau concentré par évaporation et le résidu est distillé sous pression réduite. La fraction dont le point d'ébullition est compris entre 82 et 85°C sous 5 mm de mercure est recueillie (soit 690 g).

L'analyse par résonnance magnétique nucléaire (RMN) révèle que la fraction recueillie est formée d'un mélange de composés (A) et (B) dans un rapport de 85:15.

$$CH_3-CCl_2-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}=CH-CH_2Cl \qquad (A)$$

(cis-trans)

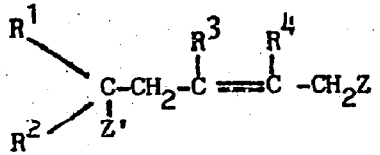
$$CH_3-CCl_2-CH_2-CH=\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-CH_2Cl \qquad (B)$$

(cis-trans)

Exemple 2

En opérant selon la méthode similaire que celle qui est décrite dans l'exemple 1, les composés ou mélanges de composés consignés dans le tableau I ci-dessous sont obtenus.

Composés de formule



Composé ou mélange N°	Formule (a)	Produits de départ (b)	Point d'ébullition de la fraction recueillie (°C/mmHG)	Rapport des isomères (c) (A/B)
1 (d)	$CH_3-CCl_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CH_3-CCl_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	CH_3-CCl_3 +I.	82-85/5	85:15
2	$CF_3-CBr_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CF_3-CBr_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	CF_3-CBr_3 +I.	72/2	3:2
3	$CF_3-CBr-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CF_3-CFBr-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	CF_3-CFBr_2 +I.	62/5	1:1
4	$CF_2Cl-CCl_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CF_2Cl-CCl_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	$CF_2Cl-CCl_3$ + I.	90-95/7	1:1
5	$CF_2Br-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CF_2Br-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	CF_2Br_2 + I.	90/3	7:3

6	$CF_2Br-CH_2-CH=CH-CH_2Br$ (e)	CF_2Br_2 + B		
7	$CF_3-CCl_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CF_3-CCl_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	CF_3-CCl_3 + I.	60/2	3:2
8	$CF_3-CHCl-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CF_3-CHCl-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	$CF_3-CHClBr$ + I.	56/1	5:2
9	$CHCl_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CHCl_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	$CHCl_3$ + I.	-(f)	2:1
10	$CHBr_2-CH_2-CH=CH-CH_2Br$ (g)	$CHBr_3$ + B.	140/0,5	
11	$CHBr_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CHBr_2-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	$CHBr_3$ + I.	115/3	5:2
12	$CCl_3-CH_2-CH=CH-CH_2Cl$ (g)	CCl_4 + B.	69/1,5	
13	$CBr_3-CH_2-CH=CH-CH_2Br$ (g)	CBr_4 + B.	135/1	

14	$CH_3-CCl_2-CH_2-CH=CH-CH_2Cl$ (g)	CH_3-CCl_3 + B.	67/5	
15	$CF_3-CBr_2-CH_2-CH=CH-CH_2Br$ (g)	CF_3-CBr_3 + B.	75/3	
16 (h)	$CCl_3-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CCl_3-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	CCl_4 + I.	61-63/1	9:1
17	$CBr_3-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CBr_3-CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	CBr_4 + I.	140-145/1	60:40

Notes sur le tableau 1

(a) mélange d'isomères cis et trans

(b) I = isoprène ($CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$), B = butadiène ($CH_2=CH-CH=CH_2$)

(c) rapport approximatif déterminé par spectroscopie RMN

(d) la préparation du mélange n°1 décrit dans l'exemple 1,

(e) donnée spectroscopique du composé n°6

RMN (solvant $CDCl_3$, standart interne TMS) delta, ppm:
3,1 (d.t., 2H, $J_{H,H}$=5,66 Hz, $J_{H,F}$= 12,8 Hz)
3,8-4 (m, 2H)
5,3-6,3 (m, 2H)
(d.t. = doublé ou triplé, m = multiplet, J = constante de couplage).

(f) le mélange n° 9 est isolé soit pur (GLC) soit sous forme de résidu après distillation du mélange brut de réaction de $CHCl_3$ n'ayant pas réagi et l'isoprène.

(g) donnée spectroscopique RMN en accord avec la structure assignée,

(h) une préparation analogue a été décrite par J. Tanaka et [illegible]. dans l'ouvrage Nippon Kagaku Zasshi 90, 803 (1969 (100% d'isomère A).

Exemple 3

Préparation de 1,5,5,5-tétrachloro-3-méthyl-pent-2-ene (A) et de 1,5,5,5-tétrachloro-2-méthyl-pent-2-ene (B) par catalyse de transfert redox.

On introduit dans un autoclave en émail une capacité de 2,5 l 2 g de $CuCl_2 . 2H_2O$.

L'air est éliminé de l'autoclave et, sous vide, on introduit les composés suivants:

- une solution de n-butyl-amine ($n.C_4H_9-NH_2$) (3,65 g) dans l'acétonitrile (CH_3CN) (300 ml)
- un mélange de tétrachlorure de carbone (CCl_4) (600 ml) et d'isoprène (300 ml)
- tétrachlorure de carbone (200 ml).

L'autoclave est alors chauffé à 90-130°C en trois heures en maintenant une pression interne à 7-8 atmosphères par addition de petites quantités d'isoprène provenant d'un petit cylindre.

L'autoclave est alors laissé à refroidir à la température ambiante, puis il est ouvert. Le contenu de l'autoclave est traité par distillation sous pression réduite (environ 20 mm de mercure) afin d'éliminer les constituants volatiles du mélange réactionnel (isoprène CCl_4 et CH_3CN).

Le résidu est distillé sous un vide élevé, ce qui permet de recueillir

tous les matériaux distillés en une seule fraction que l'on re-distille, ce qui conduit à l'obtention d'une fraction (570 g) bouillant à 65°C (1,3 mm de mercure).

L'analyse de RMN révèle que la fraction recueillie est un mélange de composés A et B (pureté 97% par chromatographie en phase gazo-liquide) en un rapport d'environ 70:30. Une préparation analogue a été décrite par P. Piccardi et al. dans l'ouvrage Agric. and Food Chem. 25/5, 1073 (1977).

Exemple 4

Préparation de 1,1,5-trichloro-3-méthyl-penta-1,3-diene (A) et de 1,1,5-trichloro-4-méthyl-penta-1,3-diene (B)

Réaction II

200 g du mélange de composés, est préparé ainsi que décrit dans l'exemple 3, sont dissous dans 240 ml de benzène. La solution est alors ajoutée à une solution de 162 g de NaOH dans 210 g d'eau en présence d'iodure de tétrabutylammonium $(n\text{-}C_4H_9)_4N^+I^-$ (1,2 g). Le mélange réactionnel est alors maintenu sous agitation intense à 25-30°C durant 5 heures. La couche organique est alors séparée puis la couche aqueuse, après neutralisation par l'acide chlorhydrique, subit une extraction par diéthyléther (2 x 100 ml). Les phases organiques sont réunies et anhydrifiées sur un Na_2SO_4 anhydre. Les solvants sont évaporés sous vide, le résidu est distillé et la fraction bouillant à 50-52°C (sous 0,7 mm de mercure) est recueillie. L'analyse par RMN révèle que la fraction recueillie est un mélange de composés A et B en un rapport d'environ 60:40 (présentant un degré de pureté de 93% par CLG).

Exemple 5

Préparation de 1,1-dichloro-4-méthyl-5-bromo-penta-1,3-diene

$$CCl_2=CH-CH=\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}}-CH_2Br \qquad (A)$$

Par un procédé analogue à celui qui est décrit dans l'exemple 1, on ajoute 243 ml de CCl_4 à 66 g d'isopentène $CH_2=CH-CH(CH_3)_2$ en présence de $Ru^{II}[(C_6H_5)_3P]_3Cl_2$ (1,8 g), ce qui conduit à l'obtention de 45 g de 1,1,1,3-tétrachloro-4-méthyl-pentane

$$CCl_3-CH_2-\underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_3$$

Le produit ainsi obtenu est déshydrohalogéné par traitement par 41,4 g de $(C_2H_5)_3N$ dans DMF à la température du reflux durant 10 heures. Le

mélange réactionnel est alors versé dans 100 ml d'eau et subit une extraction d'éther éthylique.

La solution organique est distillée et la fraction dont le point d'ébullition est 44°C (sous 4 mm de mercure) formée de 1,1-dichloro-4-méthyl-penta-1,3-diene est recueillie (le spectre RMN est en accord avec la structure assignée $CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_3$)

16,3 g du produit ainsi obtenu sont dissous dans 50 ml de CCl_4 et additionnés de 19,3 g de N-bromosuccinimide en présence de 100 mg de azobis-isobutyronitrile.

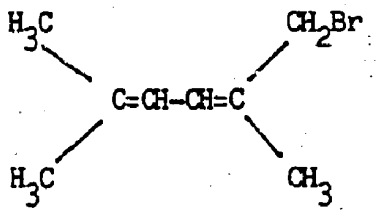
Le mélange réactionnel est alors maintenu à la température du reflux durant 8 heures.

Le succinimide est séparé par filtration, le solvant est éliminé sous vide et le résidu est distillé.

La fraction (14,6 g) dont le point d'ébullition est de 93-96°C sous 2 mm de mercure est recueillie. Les données RMN sont en accord avec ceux de la structure assignée au composé A.

Exemple 6

En opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 5 et en partant de 2,5-diméthyl-hexa-2,4-diene, on obtient 1-bromo-2,5-diméthyl-hexa-2,4-diène (dont le consistant RMN est en accord avec la structure assignée)

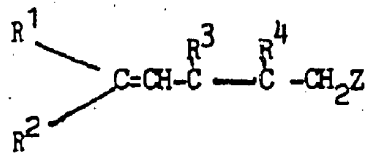


Exemple 7

En opérant selon la méthode similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 4, on obtient les composés (ou mélanges de composés) consignés dans le tableau 2 ci-dessous.

TABLEAU 2

Composés de formule:



Composé ou mélange N°	(a) FORMULE	Produits de départ (voir Tableau 1)	Point d'ébullition de la fraction recueillie (°C/mmHg)	Rapport des isomères (c) (A/B)
18 (c)	$CCl_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	mélange de l'exemple 3	50-52/0,7	60:40
19	$CCl_2=CH-CH=CH-CH_2Cl$	12	63/15	
20	$CH_3-\underset{Cl}{C}=CH-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (A) $CH_3-\underset{Cl}{C}=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (B)	1	42-45/0,2	78:22
21	$CH_3-CH=CH-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CF_3-CF=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	3	-(d)	65:35
22	$CH_3-\underset{Br}{C}=CH-C(CH_3)=CH-CH_2Br$ (A) $CF_3-\underset{Br}{C}=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Br$ (B)	2	-(e)	80:20
23	$CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Br$	-(f)	93-95/2	
24	$(CH_3)_2C=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Br$	-(g)	85-86/12	

Notes du tableau 2

(a) mélange d'isomères cis et trans

(b) rapport approximatif déterminé par spectroscopie RMN

(c) préparation décrite dans l'exemple 4

(d) les composés du mélange n° 20 se décomposent lorsqu'on effectue une distillation,

les données spectroscopiques de masse (M^+/e) sont:

248 (10%), 246 (10%), 167 (80%), 147 (56%), 127 (60%), 69 (30%), 53 (100%)

(e) les composés du mélange n° 21 se décomposent lorsqu'on effectue une distillation,

les données spectroscopiques de masse (M^+/e)

310 (8%), 308 (16%), 306 (8%), 229 (50%), 227 (50%), 148 (45%) 147 (90%), 127 (100%).

(f) la préparation est décrite dans l'exemple 5,

(g) la préparation est décrite dans l'exemple 6.

Exemple 8

Préparation de 4-[(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-2-nitro-aniline (A) et de 4-[(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-2-nitro-aniline (B)

Réaction III, X = S, R^5 = H

Une solution de 10 g (51,2 m.moles) de 2-nitro-4-thiocyano-aniline dans 25 ml de diméthylformamide est ajouté à une solution de 2,26 g (51 m. moles) d'hydrure de bor-sodium dans 25 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante durant environ 1 heure, après quoi on lui ajoute 60 m.moles du mélange des produits obtenus en opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 3.

Le mélange réactionnel est alors chauffé à 100°C durant 1 heure, puis on le laisse revenir à la température ambiante et on le verse dans 200 ml d'eau.

On lui fait subir une extraction de 3 x 100 ml de chloroforme. Les extraits organiques sont réunis, puis anhydrifiés par Na_2SO_4 anhydre, et ensuite le solvant est éliminé sous vide.

On obtient ainsi 11,9 g d'un produit brut qui est formé des composés A et B dans un rapport d'environ 55:45 (déterminé par RMN) et qui s'avère suffisamment pur pour les étapes ultérieures de l'exemple 9.

Exemple 9

Préparation de 4-[(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-1,2-phénylènediamine (A) et de 4-[(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-1,2-phénylendiamine (B).

Réaction VI

11,7 g du produit brut obtenu ainsi qu'il est décrit dans l'exemple 8 sont alors ajoutés à un mélange de 200 ml d'eau et 200 ml de CH_3OH contenant 45 g de $Na_2S_2O_4$.

Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C durant 15 minutes, après quoi les sels minéraux sont séparés par filtration et la portion méthanolique est éliminée sous vide.

Après extraction de 3 x 100 ml de chloroforme, les phases organiques sont réunies, anhydrifiées par Na_2SO_4 anhydre. et le solvant en est éliminé, de façon à conduire l'obtention d'une huile visqueuse brune composée des produits A et B en un rapport d'environ 55:45 (déterminée par RMN).

Exemple 10

Préparation de 5(6)-[(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-benzimidazole-2-méthylcarbamate (A) et de 5(6)-[(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-thio]-benzimidazole-2-méthyl-carbamate (B)

Réaction VII

8, 5 g (29,4 m.moles) de l'huile brute obtenue ainsi que décrite dans l'exemple 9 sont ensuite dissous dans un mélange de 35 ml d'eau, 35 ml d'éthanol, 2 ml d'acide acétique et 6,05 g (29,4 m.moles) de 1,3-bismethoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée. Le mélange réactionnel est alors chauffé à la température du reflux durant 2 heures.

Le solide formé, que l'on sépare par filtration est recristallisé dans un mélange méthanol et chloroforme (1:1).

On obtient ainsi 7 g d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 55:45 (déterminé par RMN) (présentant un point de fusion de l'ordre de 169-170°C avec décomposition).

Exemple 11

Préparation de 5(6)-[(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2.4-dien-1-yl)-sulfinyl]-benzimidazole-2-méthylcarbamate (A) et de 5(6)-[(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)- sulfinyl]-benzimidazole-2-méthylcarbamate (B)

Réaction VII

10,1 m. moles d'acide 3-chloro-perbenzoïque sont rapidement ajoutés, sous agitation intense, à une solution de 4 g (10,7 m.moles) du mélange des produits obtenus ainsi qu'il est décrit dans l'exemple 10, dans 400 ml

de chloroforme, 200 ml d'éthanol et 1,5 ml d'acide acétique.
Le mélange réactionnel est maintenu à la température ambiante durant 1 heure, puis il est traité à l'aide d'une solution aqueuse $NaHCO_3$ et successivement à l'aide d'eau jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. La solution organique est alors rendue anhydre par Na_2SO_4 anhydre et le solvant est évaporé sous vide.
L'huile résiduelle est lavée à l'aide de méthanol et d'éther éthylique, et le solide résultant est re-cristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 3,5 g d'un mélange de produits A et B dans un rapport d'environ 55:45 (dont le point de fusion est de 134-135°C avec décomposition).

Exemple 12

Préparation de 4-[(5,6,6,6-tétrafluoro-3-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-thio]-2-nitro-aniline (A) et de 4-[(5,6,6,6-tétrafluoro-2-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-thio]-2-nitro-aniline (B)

Réactions IV et V

Une solution de 10,5 g de $NaBH_4$ dans 15 ml de diméthylformamide est ajoutée, à température ambiante, à une solution de 5 g de 2-nitro-4-thiocyanoaniline (25,6 m.moles) dans 15 ml de diméthylformamide.
Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante durant 1 heure, après quoi 8,85 g (27 m.moles) du mélange n° 2 (cf. Tableau 1), lui est ajouté.
Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C durant 1 heure. Puis après refroidissement, on lui ajoute 4,9 ml (35 m.moles) de triéthylamine puis on le rechauffe à 100°C durant 2 heures.
Le mélange est ensuite refroidi puis dilué par addition de 300 ml d'eau et on lui fait subir une extraction de 4 x 100 ml de chloroforme. La phase organique est rendue anhydre par Na_2SO_4 anhydre, concentrée sous vide puis chromatographiée sur silical gel (éluant: système éther éthilique, éther de pétrole 1:1).
On obtient ainsi 5,8 g (sous forme d'une huile rouge) d'un mélange de composés A et B dans un rapport d'environ 1:1 (déterminé par NMN).

Exemple 13

Préparation de 4-[(5,6,6-tétrafluoro-3-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-thio]-1,2-phénylènediamine (A) et de 4-[(5,6,6-tétra-fluoro-2-méthyl-hexa-2,4dien-1-yl)-thio]-1,2-phénylenediamine (B)

Réaction VI

A partir de 5,7 g du mélange des 2-nitro-anilines obtenues ainsi que décrit dans l'exemple 12 et en opérant ainsi qu'il est décrit dans

l'exemple 9, on obtient 4,6 g d'une huile intensément colorée, formée d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 1:1 (déterminé par RMN)

Exemple 14

Préparation de 5(6)- [(5,6,6,6-tétrafluoro-3-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-thio] -benzimidazole-2-méthylcarbamate (A) et de 5(6)- [(5,6,6,6-tétrafluoro-2-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-thio] -benzimidazole-2-méthylcarbamate (B)

Réaction VII

4,6 g (1,5 m.moles) du mélange des composés obtenu selon la méthode décrite dans l'exemple 13 sont dissous dans un mélange de 20 ml d'eau, 20 ml d'éthanol et 0,5 ml d'acide acétique contenant 3,1 g (1,5 m.moles) de 1,3-bisméthoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée.
Le mélange réactionnel est chauffé à la température du reflux durant 2 heures, puis on le laisse revenir à la température ambiante. Il se forme un solide que l'on sépare par filtration et que l'on cristalise dans le mélange méthanol-chloroforme (1:1); on obtient ainsi 3,7 g d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 1:1 (point de fusion 167-170°C).

Exemple 15

Préparation de 5(6)- [(5,6,6,6-tétrafluoro-3-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)-sulfinyl] -benzimidazole-2-méthylcarbamate (A) et de 5(6)- [(5,6,6,6-tétrafluoro-3-méthyl-hexa-2,4-dien-1-yl)- sulfinyl] -benzimidazole-2-méthylcarbamate (B)

Réaction VIII

A partir de 1,3 g (3,34 m.moles) du mélange de benzimidazole-carbamates obtenu ainsi que décrit dans l'exemple 14 et en opérant ainsi que décrit dans l'exemple 11, il est possible d'obtenir 0,95 g d'un mélange de composés A et B dans un rapport d'environ 1:1 (déterminé par RMN) (point de fusion: 147-149°C).

Exemple 16

Préparation de 4- [(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] -2-nitro-aniline (A) et de 4- [(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] -2-nitro-aniline (B)

Réaction III, X = O, $R^5 = CH_3CO$

Un mélange de 10,2 g (52 m.moles) de 3-nitro-4-acétamino-phénol, 20 g de Na_2CO_3, 11,12 g (60 m.moles) du mélange n° 18 (cf. tableau 2) et 60 ml d'acétone est chauffé à une température de reflux durant 48 heures.

Le mélange réactionnel est alors ramené à la température ambiante, puis on sépare les sels minéraux formés par filtration et élimine une partie du solvant.

Le produit brut résultant est soumis à une chromatographie sur silica gel (éluant est un système éther éthylique et éther de pétrole 1:1); on obtient ainsi 7,8 g d'un solide cristallisé brun formé d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 3:2 (déterminé par RMN).

Exemple 17

Préparation de 4- [(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] -1,2-phénylènediamine (A) et de 4- [(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] -1,2-phénylènediamine (B)

Réaction VI

A partir de 7,5 g du mélange des composés obtenus dans l'exemple 16 et en opérant ainsi qu'il est indiqué dans l'exemple 9, il est possible d'obtenir 6,2 g d'une huile brune épaisse formée d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 3:2.

Exemple 18

Préparation de 5(6)- [(5,5-dichloro-3-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] benzimidazole-2-méthylcarbamate (A) et de 5(6) [(5,5-dichloro-2-méthyl-penta-2,4-dien-1-yl)-oxy] -benzimidazole-2-méthyl-carbamate (B)

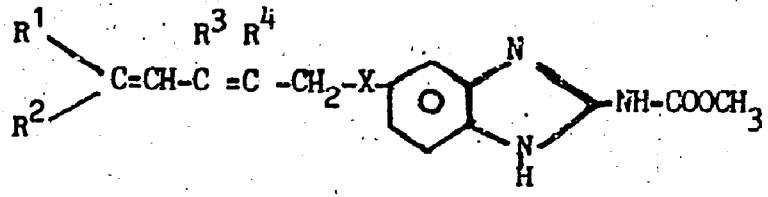
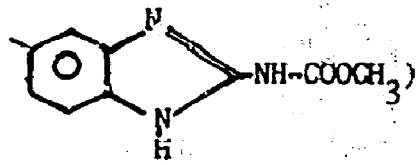
Réaction VI

4,6 g de 1,3-bis-méthoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée sont ajoutés à une solution de 6,2 g (22,7 m.moles) du mélange des produits obtenus dans l'exemple 17, dans 30 ml d'eau, 30 ml d'éthanol et 0,8 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé à la température du reflux durant 2 heures, après quoi on le laisse revenir à la température ambiante.

Il se forme un solide que l'on sépare par filtration et cristallise dans un mélange méthanol-chloroforme. On recueille ainsi 5,6 g d'un mélange des composés A et B dans un rapport d'environ 3:2 (déterminé par RMN) (présentant un point de fusion de l'ordre de 183-185°C).

Exemple 19

Dans le tableau 3 ci-dessous sont décrits des benzimidazole-carbamates de formule générale I, ainsi que leurs caractéristiques et les méthodes de synthèse employées.

Composés de formule  (BIAC = )

Echantillon N°	F O R M U L E (a)	Produits de départ (b)	Méthodes de préparation des exemples N°	Fpc. (°C)	Rapport des isomères (A/B)	Analyse (e)
25	CCl_2=CH-CH=CH-CH_2S-BIAC	19	8-10	188-192		RMN, SM, AE
26	CCl_2=CH-CH=CH-CH_2-SO-BIAC	25	11	190 (dec)		RMN
27	CCl_2=CH-CH=CH-CH_2-SO_2-BIAC	25	11 (f)	235-40		RMN, AE
28	CCl_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAC (A) CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	18	8-10	169-70	55:45	RMN AE
29	CCl_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	28	11	134-5	55:45	RMN
30	CBr_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAc (A) CBr_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	17	12-14	n.d.	55:45	RMN,AE, SM

31	CBr_2=CJ-C(CJ_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CBr_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	30	11	n.d.	55:45	RMN, IR
32	CF_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAC (A) CH_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	5	12-14	n.d.	55:45	RMN, SM
33	CF_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CF_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	32	11	n.d.	60:40	RMN, IR, SM
34	CF_3-CF=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAC (A) CF_3-CF=CH-C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	3	12-14	167-70	50:50	RMN, SM
35	CF_3-CF=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CF_3-CF=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	34	15 (11)	147-9	50:50	RMN, SM
36	CF_3-CJ=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAC (A) CF_3-CH=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	8	12-14	158-62	65:35	RMN, IR, AE
37	CF_3-CH=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CF_3-CH=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	36	11	165-73	65:35	RMN, IR, AE

38	CCl_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-O-BIAC (A) CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-O-BIAC (B)	18	16-18	183-5	60:40	RMN
39	CH_3-CCl=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-S-BIAC (A) CH_3-CCl=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC (B)	20	8-10	154-5	85:15	RMN
40	CH_3-CCl=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO-BIAC (A) CH_3-CCl=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC (B)	39	11	138-44	85:15	RMN
41	CH_3-CCl=CH-C(CH_3)=CH-CH_2-SO_2-BIAC (A) CH_3-CCl=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO_2-BIAC (B)	39	11 (f)	178-84	85:15	RMN
42	$(CH_3)_2$C=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC	24	6,8-10	233-5		RMN, SM
43	$(CH_3)_2$C=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO-BIAC	42	11	242-5		RMN, IR, AE
44	CH_3-CCl=CH-CH=CH-CH_2-S-BIAC	14	8-10	181-2		RMN
45	CH_3-CCl=CH-CH=CH-CH_2-SO-BIAC	44	11	140-3(dec)		RMN
46	CH_3-CCl=CH-CH=CH-CH_2-SO_2-BIAC	44	11 (f)	202 (dec)		RMN

47	CCl_2=CH-C(CH_3)=CH_3)=CH-CH_2-SO_2-BIAC (A) CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-SO_2-BIAC (B)	28/3 (g)	11 (f)	195-200	70:30	RMN
48	CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2-S-BIAC	23	5,8-10	177-80		RMN, AI

Notes du tableau 3

(a) Mélange d'isomères cis et trans

(b) Les produits 1 à 17 et 18 à 24 sont consignés dans le tableau 1 et dans le taleau 2 respectivement,

(c) Points de fusion non corrigés
(dec. = décomposition, n.d. = non déterminé

(d) Rapport approximatif déterminé par spectroscopie RMN

(e) Structures confirmées par l'analyse effectuée
RMN = Spectre de résonnance magnétique nucléaire
IR = spectroscopie infra-rouge
SM = spectrocopie de masse
AE = analyse élémentaire.

(f) Préparé par une méthode similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 11, à partir de deux équivalents d'acide 3-chloro-perbenzoïque.

(g) Le mélange 28/3 est décrit dans l'exemple n° 21.

Exemple 20

Les composés de formule générale I sont testés pour ce qui concerne leur activité anthelmintique selon la méthode décrite page 11. Les échantillons n° 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 44, 45 et 47 (cf. tableau 3) employés vis-à-vis des gut-nematodes sur des moutons infestés, se sont révélés complètement efficaces (une réduction de l'infestation de l'ordre de 90 à 100°C) pour des doses de 5 mg/kg.

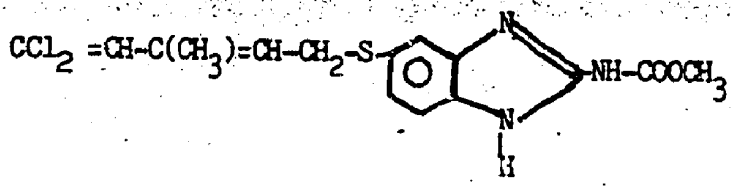
Les échantillons n° 28, 29, 35 et 40 testés par rapport aux Flukes (fasciola) sur des moutons infestés, se sont révélés complètement efficaces (réduction de l'infestation de l'ordre de 90 à 100°C) pour des doses de 5 mg/kg.

Les échantillons n° 32 et 44 testés vis-à-vis des vers de poumons (Dictyocaulus) sur des moutons infestés, se sont révélés complètement efficaces (réduction de l'infestation de l'ordre de 90 à 100°C) pour des doses de 5 et de 2,5 mg/kg respectivement.

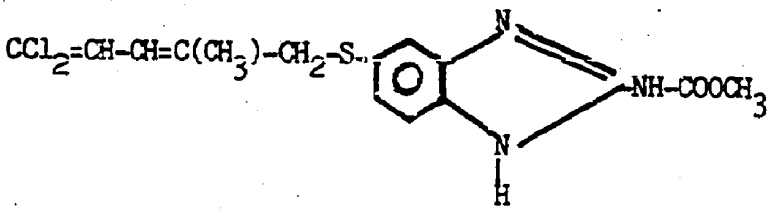
Exemple 21

L'activité anthelmintique de mélanges d'isomères ayant différentes compositions isomères.

L'échantillon n° 28 (cf. tableau 3) est un mélange de composé A et de composé B dans un rapport A/B = 55:45.



(A)



(B)

L'échantillon n° 48 (cf. tableau 3) est un composé B à 100%.

Un mélange formé des composés a et b dans un rapport a/b = 75:25 (déterminé par RMN)

$CCl_2=CH-C(CH_3)=CH-CH_2Cl$ (a)

$CCl_2=CH-CH=C(CH_3)-CH_2Cl$ (b)

est distillé sous pression réduite.

On recueille les fractions suivantes:

Fraction n°	PEb. (°C/mmHg)	Composition a/b (RMN)
1	50-54/0,5	90:10
2	54-57/0,5	80:20
3	57/0,5	70:30

A partir des fractions 1 et 3, indépendamment, en opérant selon la méthode décrite dans les exemples 8 à 10, on prépare les dérivés de benzimidazole-carbamates (échantillons 28/1 et 28/3):

Echantillon 28/1 A/B = 90:10 (déterminé par RMN)
point de fusion = 163-5°C

Echantillon 28/3 A/B = 70:30 (déterminé par RMN)
point de fusion : 160-5°C.

Les échantillons 28, 28/1, 28/3 et 48 sont séparément testés pour ce qui concerne leur activité anthelmintique vis-à-vis des Gut-nematodes sur des moutons infestés.

Les données obtenues pour ce qui concerne l'activité sont consignées

dans le tableau 4 et sont exprimées selon l'échelle de valeur suivante:

0 correspond à un taux de réduction de l'infestation de 0 à 10%

1 correspond à un taux de réduction de l'infestation de 11 à 25%

2 correspond à un taux de réduction de l'infestation de 26 à 60%

3 correspond à un taux de réduction de l'infestation de 61 à 90%

4 correspond à un taux de réduction de l'infestation de 91 à 100%.

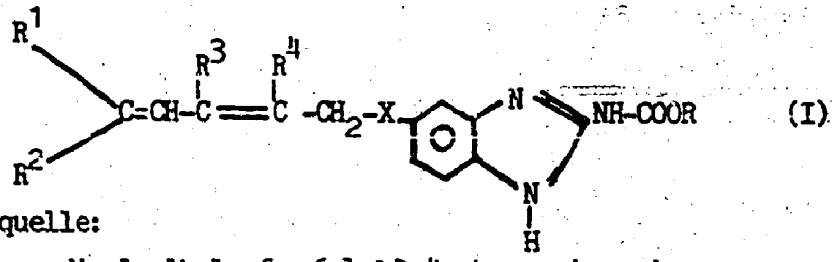
Tableau 4

Echantillon N°	Compositions de l'échantillon (%)	dose (mg/kg)	Activité
28	A=55, B=45	5	4
28/1	A=90, B=10	5	4
28/3	A=70, B=30	5	4
48	A=0 , B=100	2,5	3

Bien entendu, la présente invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits et représentés; elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans que l'on ne s'écarte de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Benzimidazole-carbamates substitués en position 5(6) de formule générale:



(I)

dans laquelle:

R est un radical alkyle formé de 1 à 4 atomes de carbones,

R^1 et R^2, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical méthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R^3 et R^4, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène, de chlore ou un radical méthyle

X est un atome d'oxygène, de soufre, un groupe SO, SO_2.

2. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 1, dans lesquels R^1 est un halogène, ou un radical méthyle ou trifluorométhyle (CF_3), R^2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou radical méthyle, R^3 et R^4 est un atome d'hydrogène ou de méthyle, au moins l'un d'entre eux étant un atome d'hydrogène et R et X sont tels que spécifiés que ci-dessus.

3. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 2, caractérisés en ce que R est un radical méthyle et R^1, R^2, R^3, R^4 et X sont tels que mentionnés dans la revendication 2.

4. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 3, caractérisés en ce que R^1 et R^2 sont des atomes d'halogène et en ce que X a la signification mentionnée dans la revendication 1.

5. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1 et R^2 sont des atomes de chlore, R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène, et X est égal à S.

6. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1 et R^2 sont des atomes de chlore, R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène et X est égal à SO.

7. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1 et R^2 sont des atomes de chlore, R^3 et R^4 sont des atomes d'hydrogène et X est égal à SO_2.

8. Benzimidazole-carbamates selon la revendications 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Cl, R^3, R^4 (différents l'un de l'autre) sont un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et X est égal à O.

9. Benzimidazole carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Cl, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à S.

10. Benzimidazole carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Cl, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO.

11. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Cl, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO_2.

12. Benzimidazole carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Br, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à S.

13. Benzimidazole carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=Br, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO.

14. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=F, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à S.

15. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^1=R^2=F, R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO.

16. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 3, caractérisés en ce que R^1 est égal à CV_3, R^2 est H ou un halogène et X a les significations selon la revendication 1.

17. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 16, dans lesquels R^1 est CF_3, R^2 est H, R^3, R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à S.

18. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 16, dans lesquels R^1 est CF_3, R^2 est H, R^3, R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO.

19. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 16, dans lesquels R^1 est CF_3, R^2 est H, R^3, R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à S.

20. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 16, dans lesquels R^1 est CF_3, R^2 est H, R^3, R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3 et X est égal à SO.

21. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 2, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est un atome d'hydrogène, ou un atome d'halogène,

et X a les significations selon la revendication 1.

22. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=S.

23. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=SO.

24. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=SO_2.

25. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=S.

26. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=SO.

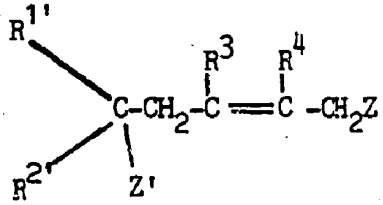
27. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 21, dans lesquels R^1 est CH_3, R^2 est Cl, R^3= R^4= H et X=SO_2.

28. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 3, dans lesquels R^1=R^2=CH_3 et X a les significations selon la revendication 1.

29. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 28, dans lesquels R^1=R^2=R^4=CH_3, R^3= H et X = S.

30. Benzimidazole-carbamates selon la revendication 28, dans lesquels R^1=R^2=R^4=CH_3, R^3= H et X=SO.

31. Composés de formule générale:



(II)

dans lesquels:

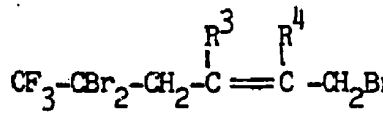
$R^{1'}$ = F, ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

$R^{2'}$ est un halogène ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

R^3 et R^4, identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3,

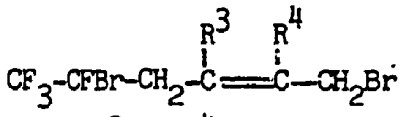
Z et Z', identique ou différents, sont un atome de chlore ou de brome.

32. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:



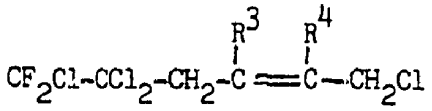
dans laquelle R^3 et R^4 (différents l'un de l'autre) sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3.

33. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:



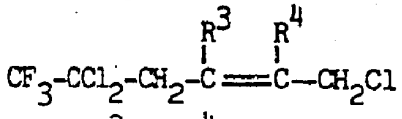
dans laquelle R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3.

34. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:



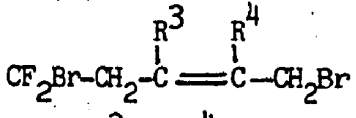
dans laquelle R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3.

35. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:



dans laquelle R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3.

36. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:

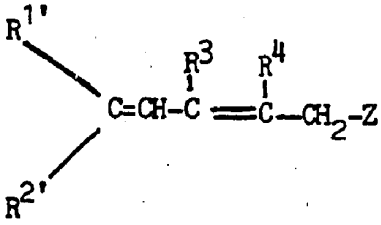


dans laquelle R^3 et R^4, différents l'un de l'autre, sont un atome d'hydrogène ou un radical CH_3.

37. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:
$CF_2Br-CH_2-CH=CH-CH_2Br$.

38. Composés selon la revendication 31, présentant la formule:
$CF_3-CBr_2-CH_2-CH=CH-CH_2Br$.

39. Composés de formule générale:



(III)

dans laquelle:

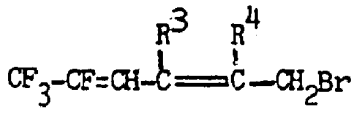
$R^{1'}$ est un atome de fluor ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

$R^{2'}$ est un atome d'halogène ou un radical méthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R^3, R^4 (identiques ou différents) sont un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3,

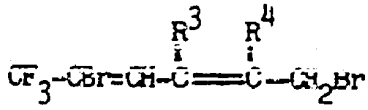
Z est un atome de chlore ou de brome.

40. Composés selon la revendication 39, présentant la formule:



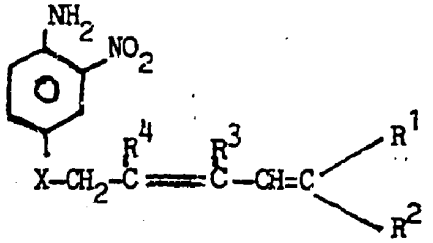
dans laquelle R^3 et R^4 (différents l'un de l'autre) sont un atome d'hydrogène ou un groupe CH_3.

41. Composés selon la revendication 39, présentant la formule



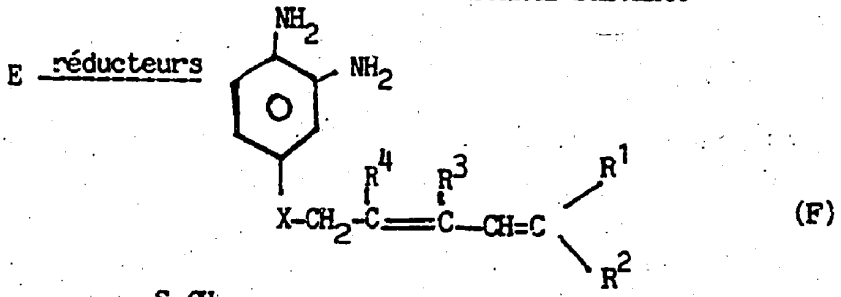
dans laquelle R^3 et R^4 (différents l'un de l'autre) sont un atome d'hydro-

42. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 41, caractérisé en ce qu'on part d'un 2-nitro-aniline de formule:

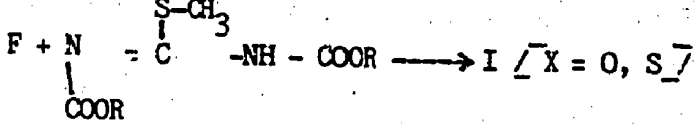


(E)

(dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^4 ont les significations précisées ci-dessus dans la revendication 1, et X est égal à O ou à S) que l'on fait réagir avec des agents de réduction, de façon à conduire au 1,2-phénylènediamine, correspondant, qui par réaction avec la 1,3-bis-alcoxycarbonyl-S-méthyl-isothiurée, conduit aux composés selon la revendication 1, dans laquelle X est ou S, et à partir desquels, par traitement par des péracides, et des composés selon la revendication 1, dans lesquels X est SO ou SO_2 peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant:

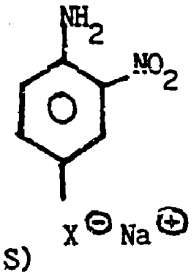


(F)



I [X = S] $\xrightarrow{\text{péracides}}$ I [X = SO, SO_2]

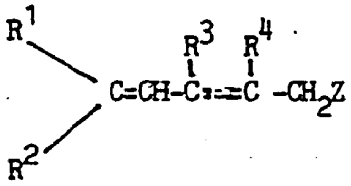
43. Procédé de préparation des 2-nitro-anilines selon la revendication 42 (composé E) caractérisé en ce que l'on part d'un composé de formule:



(D)

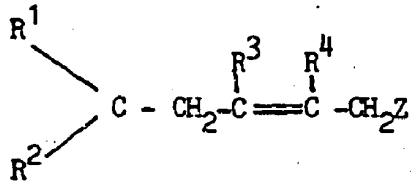
(dans laquelle X =O, S)

présente une réaction de composé de formule:



(C)

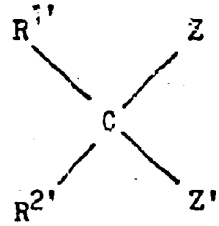
(dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^4 ont les significations mentionnés ci-dessus selon la revendication 1 et Z est un atome de chlore ou de brome), ou fait réagir avec un composé de formule:



(C')

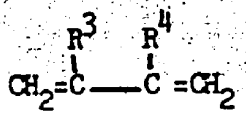
(dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^4 ont les significations mentionnés ci-dessus, et Z et Z' (identiques ou différents) sont des atomes de chlore ou de brome, puis en ce que le produit ainsi obtenu, subit une déshydrohalogénération en présence d'une base.

44. Procédé de préparation des composés selon les revendications 31 et 39, caractérisé en ce que l'on part d'un composé de formule:



(A)

(dans laquelle $R^{1'}$, $R^{2'}$, Z et Z' ont les significations mentionnées ci-dessus dans les revendications 31 à 39) que l'on fait réagir dans un autoclave en présence d'un complexe de ruthenium avec un composé de formule:



(B)

(dans laquelle R^3 et R^4 ont les significations mentionnées ci-dessus dans les revendications 31 à 39) de façon à conduire aux composés selon la revendication 31 à partir desquels par déshydrohalogénation en présence d'une base, on obtient des composés selon la revendication 39.

45. Méthode pour lutter contre les infestations chez les animaux domestiques ou d'élevage, caractérisée en ce qu'une quantité efficace de l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 1, soit seul soit sous la forme de composition convenable, est administré aux animaux à traiter.

46. Procédé selon la revendication 45, caractérisé en ce que l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 1, sont administrés par voie orale aux animaux infestés sous forme de composition convenable ou encore sous forme de mélange avec les aliments.

47. Procédé selon la revendication 45, caractérisé en ce que l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 1, sont administrés par injection, aux animaux infestés, sous forme de composition injectable ou liquide convenable.

48. Procédé selon la revendication 45, caractérisé en ce que l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 1, sont administrés aux animaux infestés par absorption topique sous forme de composition convenable.

49. Procédé selon les revendications 45 à 48, caractérisé en ce que l'agent anthelmintic est l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 4.

50. Procédé selon les revendications 45 à 48, caractérisé en ce que l'agent anthelmintic est l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 16.

51 Procédé selon les revendications 45 à 48, caractérisé en ce que l'agent anthelmintique est l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 21.

52. Procédé selon les revendications 45 à 48, caractérisé en ce que l'agent anthelmintique est l'un ou plusieurs des composés selon la revendication 28.

53. Compositions anthelmintiques pour usage vétérinaire comprenant

en tant qu'ingrédient actif un ou plusieurs des composés selon la revendication 1 et comportant un support non-toxique convenable.

54. Compositions anthelmintiques selon la revendication 53, caractérisées en ce que l'agent actif est un ou plusieurs des composés selon la revendication 4.

55. Compositions anthelmintiques selon la revendication 53, caractérisées en ce que l'agent actif est un ou plusieurs des composés selon la revendication 16.

56. Compositions anthelmintiques selon la revendication 53, caractérisées en ce que l'agent actif est un ou plusieurs des composés selon la revendication 21.

57. Compositions anthelmintiques selon la revendication 53, caractérisées en ce que l'agent actif est un ou plusieurs des composés selon la revendication 28.

58. A titre d'agent anthelmintique, l'un quelconque des benzimidazole-carbamates selon l'une quelconque des revendications 1 à 30.

BRUXELLES, le 6 décembre 1979
P. Pon. de MONTEDISON SpA
P. Pon. du Bureau GEVERS
société anonyme