

P.- 37.729

Nº 10.078
Stedman Case 7/9-A
III-27.531



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensil
vania, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 2-CARBALCOXIAMINO-
BENZIMIDAZOL" (Clase Internacional G07d A01n)

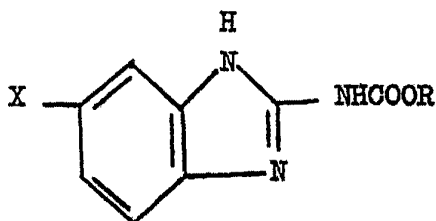
Prioridad: Estados Unidos de América 22 de Marzo de
1967 No. 625.009 y 1 de Junio de 1967 No.
642.694.

37.729



Nº 10.078
Stedman Case 7/9-A
HL-27.531

Esta invención se refiere a los procedimientos para preparar 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles antielmínticos. En particular la invención se refiere a los procedimientos para preparar 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles de la siguiente fórmula estructural:



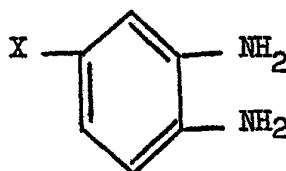
I

en la que X es un alcoholo inferior de 3 a 5 átomos de carbono o un alcoxi inferior de 3 a 5 átomos de carbono; y R es un alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

El procedimiento de la invención consiste en la condensación de un ciano compuesto de fórmula II con una o-fenilendiamina sustituida de fórmula III.

Y C N

II



III

En la fórmula II, Y puede ser carbalcoxiamino (NHCOOR) o bromo (Br). Cuando Y es carbalcoxiamino, los productos obtenidos son los de la fórmula I, que tienen actividad an-

28.2.68.



tielmíntica. Cuando Y es bromo, el producto obtenido es un 2-aminobenzimidazol, y el procedimiento de la invención consiste además en calentar el 2-aminobenzimidazol con un alcohol haloformiato de fórmula IV, en la que Z es halógeno, para formar los productos antielmínticos de fórmula I.



IV

Procedimientos anteriores para la preparación de 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles consistían en la condensación de O-fenilendiamina con el éter metílico de tiocarbonildiuretano, y en la condensación de o-fenilendiamina con el producto de la reacción de S-metiltiourea y un alcoholcloroformiato.

El presente procedimiento es ventajoso respecto a los métodos anteriores debido a su economía, facilidad de realización y no desprendimiento de mercaptanos de mal olor. Evita también el problema de la preparación de compuestos isoméricos indeseados, que se presenta frecuentemente en la reacción directa de 2-aminobenzimidazol con un alcohol cloroformiato.

La nota fundamental del procedimiento referido es que consiste en la reacción de una carbalcoxicianamida (II, $\text{Y}=\text{NHCOOR}$) con la o-fenilendiamina (III).

Se dejan reaccionar la cianamida y un alcoholhaloformiato en cantidades aproximadamente equimolares en presencia de un aceptor de ácido tal como piridina o trialcoholilamina. Son también adecuados diferentes piridinas alcoholiladas, quinolina y bases inorgánicas tales como carbonato potásico o hidróxido sódico. La carbalcoxicianamida

28.2.68.



resultante puede ser aislada y purificada por los métodos convencionales o utilizada directamente sin aislar para la preparación de 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles. Un disolvente inerte tal como agua, acetona o éter se usa convenientemente para la reacción, aunque la piridina o trietilamina, si están presentes como aceptores de ácido, pueden servir también como disolvente. La reacción se realiza mejor enfriando a la temperatura ambiente o a una temperatura inferior a ella. Un intervalo de -5 a 30 °C es adecuado, siendo preferido el intervalo 0- 5 °C.

El alcoholhaloformiato puede ser un cloroformiato o un bromoformiato, siendo preferido el cloroformiato por razones de suministro y de coste. El grupo alcoholilo puede tener desde uno hasta aproximadamente doce átomos de carbono, la elección del grupo alcoholilo depende del producto alcoholilester particular deseado.

Las condiciones precisas utilizadas para la condensación de la carbalcoxicianamida con la o-fenilendiamina no son críticas, la esencia de la invención reside en la reacción de la carbalcoxicianamida con una o-fenilendiamina. Se deben añadir a la solución de carbalcoxicianamida de uno a dos equivalentes molares de una o-fenilendiamina o una sal de ésta tal como el hidrocloreuro, y la mezcla o se calienta con un baño de vapor de agua durante 1 - 4 horas o se deja en reposo a la temperatura ambiente durante un período más largo de tiempo hasta de 24 horas. Alternativamente, se puede acidular la solución de carbalcoxicianamida, particularmente si es una solución acuosa, y añadir después la o-fenilendiamina o la sal de ésta.

30
28.2.68.



El producto se aísla enfriando primero y filtrando después cualquier precipitado resultante. El precipitado, a no ser que sea el subproducto cloruro amónico soluble en agua, es el producto deseado. Generalmente el cloruro amónico estará disuelto si el disolvente es el agua. En la eventualidad de que el precipitado sea el cloruro amónico, el producto se obtiene filtrando ésta sal y evaporando después el disolvente. Cuando no se forma precipitado o cuando se utilizan disolventes tales como acetona o éteres, puede ser necesario evaporar primero el disolvente hasta un pequeño volumen y purificar después el residuo mediante recristalización. Los productos se recristalizan mediante disolución en álcali acuoso o acuoso alcohólico y posterior reprecipitación con ácido acético glacial. Mayor purificación, aunque usualmente no es necesaria, se consigue mediante recristalización en disolventes tales como ácido acético metanol, etanol, isopropanol, etc, o mezclas de éstos. Los productos son generalmente insolubles en agua.

La o-fenilendiamina reaccionante puede tener como sustituyente X sobre el anillo bencénico grupos alcoholes tal como propil, butil, y pentil, y grupos alcoxi tales como propoxi, isopropoxi, butoxi o pentoxi. Los 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles resultantes conservan estos sustituyentes en su correspondiente posición en el anillo bencénico.

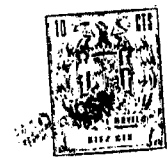
La otra alternativa del presente procedimiento consiste en la reacción del bromuro de cianógeno (II, Y=Br) con la o-fenilendiamina (III). El 2-aminobenzimidazol resultante es después calentado con un alcoholhalo

30
28.2.68.



formiato para obtener el producto. La condensación del bromuro de cianógeno se realiza preferentemente en solución acuosa a la temperatura ambiente, la o-fenilendiamina convenientemente se emplea en forma de su dihidrocloruro u otra sal. La reacción del 2-aminobenzimidazol resultante con el alcohol haloformiato se llevará a cabo a temperaturas entre 50 y 100 °C con el fin de asegurar que tiene lugar la reacción en el grupo amino exocíclico en vez de en el nitrógeno cíclico. Se emplean disolventes no hidroxílicos, preferentemente piridina y aminas similares, dimetilformamida y acetonitrilo.

Las o-fenilendiaminas necesarias o son conocidas o se preparan por los métodos conocidos. La anilina apropiadamente p-alcohilada se acetila, se nitra en presencia de ácido acético o sulfúrico, se reduce el grupo nitro con cloruro estannoso, y se hidroliza el grupo amino acetilado. Las alcoxi-o-fenilendiaminas se preparan mediante el tratamiento de la p-hidroxiacetanilida con el apropiado bromuro de alcoholo y un hidróxido de metal alcalino. Esta composición se nitra con ácido nítrico fumante, mientras se encuentra en suspensión en ácido acético glacial y anhídrido acético a unos 0 °C. Se recoge la o-nitro-p-alcoxiacetanilida resultante, y se recristaliza en metanol. Esta acetanilida disustituída es después desalcilada mediante reflujo en etanol con un hidróxido de metal alcalino, recuperándose la anilina disustituída de la solución acuosa acidulada. La anilina disustituída es después hidrogenada a 3,5 - 5,6 Kg/cm² en benceno, con eliminación del disolvente por destilación obteniéndose la correspondiente diamina.



Los 2-carbalcoxiaminobenzimidazoles preparados por el procedimiento de la invención son agentes antielmínticos, y se ha encontrado que tienen elevada actividad contra los gusanos en ratones y ovejas con dosis de 10-250 mg/kg. Entre los gusanos contra los que son eficaces están Syphacia obvelata, Nematospiroides dubius, Trichuris ovis, Haemonchus contortus, esp. Nematodirus, esp. Trichostrongylus y esp. Oesophagostomun. Se formulan para usarlos preferentemente como purgantes para las ovejas y conteniendo excipientes tales como tierra de pipa, tragacanto, sulfato de sodio lauroilo, metilcelulosa, polietilenglicol, silicona antiespumante y agua, o como píldoras para ganado con excipientes tales como fosfato cálcico, almidón de maíz, talco, goma arábiga y sulfato magnésico. Entre los productos preferidos están metil-5(6)-butilbenzimidazol-2-carbamato, metil-5(6)-propilbenzimidazol-2-carbamato, y metil 5(6)-propoxibenzimidazol-2-carbamato.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el procedimiento de la invención, pero no se consideran para limitar su campo. Las temperaturas se expresan en grados centigrados.

E J E M P L O I

Metil 5(6)-butilbenzimidazol-2-carbamato

Sobre una solución fría (5-10°C) de 42 gr. de cianamida en 375 ml. de agua se añaden alternativamente 94,5 gr. de metilcloroformiato y una solución de 80 gr. de NaOH en 375 ml de agua de manera que el pH de la solución se mantenga entre 5-6 durante la adición. Después de

28.2.68.



21

agitar durante una hora más, la solución se trata con 100 ml. de HCl conc. y después se añaden de una vez 84 gr. de 4-butil-o-fenilendiamina. La mezcla se calienta lentamente a reflujo durante 30 -45 min. y se mantiene a reflujo durante 30 min. más. Los sólidos se separan de la mezcla caliente mediante filtración, se lavan con agua y después se ponen en suspensión con isopropanol para obtener el producto, p.f. 224-226 °C.

E J E M P L O 2

10 El empleo de 4-propil-o-fenilendiamina, 4-propoxi-o-fenilendiamina, 4-butoxi-o-fenilendiamina, 4-pentoxi-o-fenilendiamina, o 4-isopropoxi-o-fenilendiamina en lugar de 4-butil-o-fenilendiamina en el procedimiento del ejemplo 1 conduce a la obtención de metil 5(6)-propilbenzimidazol-2-carbamato, metil 5(6)-propoxibenzimidazol-2-carbamato, metil 5(6)-butoxibenzimidazol-2-carbamato, metil 5(6)-pentoxibenzimidazol-2-carbamato, y metil 5(6)-isopropoxibenzimidazol-2-carbamato, respectivamente.

20 La 4-propil-o-fenilendiamina se prepara por reducción del 4-propilnitrobenzeno a 4-propilanilina con cloruro estannoso en solución alcohólica, nitración con t-butanol y nitrato de amilo para obtener 2-nitro-4-propilanilina y reducción final del grupo 2-nitro con cloruro estannoso. La 4-propoxi-o-fenilendiamina se prepara mediante tratamiento de 4-hidroxiacetanilida con bromuro de propilo en KOH alcohólica para obtener 4-propoxiacetanilida, nitrando con ácido nítrico en anhídrico acético y ácido acético glacial para dar 4-propoxi-2-nitroacetanilida, hidrolizando con álcali de Claisen para dar 4-propoxi-2-nitroanilina, y reduciendo el grupo nitro con cloruro estannoso.

25

30

28.2.68.



noso.

E J E M P L O 3

Metil 5(6)-butilbenzimidazol-2-carbamato

5 A una solución enfriada de 3,98 gr. de ciana-
mida en 80 ml. de piridina se añaden lentamente 8,93 gr.
de cloroformiato de metilo. La mezcla se agita durante
unos 10 minutos enfriándola, y se deja permanecer a tempe-
ratura ambiente durante 20 minutos. A continuación se aña-
de 4-butil-o-fenilendiamina (31,1 gr.) y la mezcla se agi-
10 ta a la temperatura ambiente durante dos horas y después
se calienta en baño de vapor durante tres horas. La mez-
cla de reacción se enfría y el sólido resultante se reco-
ge y lava con piridina fría. El sólido se suspende des-
pués en etanol al 10 %, se añade solución de hidróxido
15 sódico al 10 %, la solución se filtra, y se añade ácido
acético glacial hasta pH 7 para precipitar el producto.

E J E M P L O 4

Metil 5(6)-butilbenzimidazol-2-carbamato

20 Se trata p-butylanilina con anhídrido acético
en solución de hexano para obtener 4-butylacetanilida. La
acetanilida se nitra con ácido nítrico fumante, en presen-
cia de anhídrido acético y ácido acético glacial para ob-
tener 4-butyl-2-nitro-acetanilida. El 2-nitro compuesto
se somete a reflujo en ácido clorhídrico 12 N para desaci-
25 lar al grupo amino. La 2-nitro anilina resultante se redu-
ce con cloruro estannoso en ácido clorhídrico 6N para ob-
tener 4-butyl-o-fenilendiamina. La sal dihidrocloruro de
la anterior fenilendiamina sustituida se prepara después
del modo convencional.

30
28.2.68.

A una solución agitada de 60,0 gr. (0,254 mo-



les) de dihidrocloruro de 4-butil-o-fenilendiamina en 170 ml. de agua se añade NH_4OH concentrado hasta un pH de 7,5. Se añade bromuro de cianógeno (26,9 gr., 0,254 moles) durante un período de media hora y la mezcla se agita durante tres horas más. Se alcaliniza la mezcla (pH 12) con NaOH al 40 % y se extrae con dos porciones de 300 ml. de benceno-éter 50%. Los extractos orgánicos se lavan con agua se secan, se evaporan a sequedad y el residuo se tritura con ciclohexeno y se filtra. El residuo de 2-amino-5(6)-butilbenzimidazol se seca, p.f. 187-188°, y se recristaliza en isopropanol-agua, p.f. 188-189,5 °.

A una solución enfriada de 3 gr. de 2-amino-5(6)-butil-benzimidazol en 18 ml. de piridina seca, se añaden lentamente 1,49 gr. de metilcloroformiato, con agitación. La mezcla se agita durante unos 10 minutos enfriándose, después se somete a reflujo durante unos 15 minutos, y finalmente se vuelve a enfriar inmediatamente. Al añadir un volumen de agua (18 ml.) se precipita un sólido blanco, que se recoge, se lava con agua fría y se seca en la estufa.

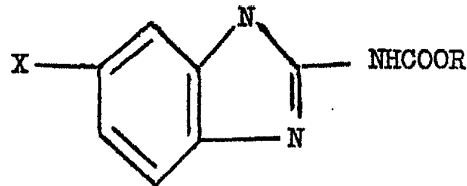
El producto crudo es después suspendido en una mezcla etanol agua al 50 % añadiéndose ácido clorhídrico 3N hasta que el pH es ácido, y agitando varios minutos. El material insoluble es filtrado, y el filtrado se alcaliniza hasta pH 7,5 mediante la adición de solución de hidróxido sódico acuoso al 10 %, con lo que precipita un producto sólido blanco. El producto se recoge, se lava con agua etanol 50%, se deseca sobre P_2O_5 y se seca en la estufa, p.f. 218-222°C.

28.2.68.



REIVINDICACIONES

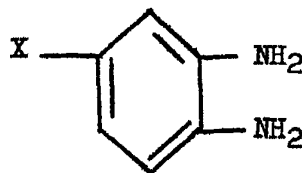
1.- Un procedimiento para preparar un 2-carbalcoxiaminobenzimidazol de fórmula



-en donde X es un alcohilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono o un alcoxi inferior de 3 a 5 átomos de carbono; y R es un alcohilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, -que
5 consiste en tratar un compuesto de fórmula



en donde Y es bromo o NHCOOR, y R es como se definió anteriormente, con una o-fenilendiamina de fórmula

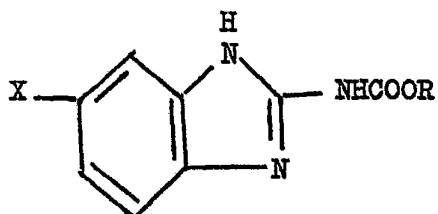


en donde X es como se definió anteriormente, y, cuando Y es bromo, calentar el 2-aminobenzimidazol así formado con un alcohol haloformiato para obtener el producto.
10

2.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1 para preparar un 2-carbalcoxiaminobenzimi
13
28.2.68.



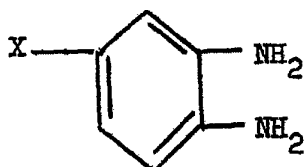
dazol de fórmula



-en donde X es un alcoholo inferior de 3 a 5 átomos de
 carbono o un alcoxi inferior de 3 a 5 átomos de carbono;
 y R es un alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono,
 5 -que consiste en tratar un compuesto de fórmula



donde R es como se definió anteriormente, con una o-feni-
 lendiamina de fórmula



en donde X es como se definió anteriormente.

3.- Un procedimiento como se reivindica en la
 10 reivindicación 2, en el que X es un alcoholo inferior de
 3 a 5 átomos de carbono y R es metilo o etilo.

4.- Un procedimiento como se reivindica en la
 reivindicación 3 para preparar metil 5(6)-butilbenzimidaz-
 15 ol-2-carbamato que consiste en tratar carbometoxicianami-
 da con 4-butil-o-fenilendiamina.

28.2.68.



5.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 4, en el que la 4-butil-o-fenilendiamina se utiliza en forma de una sal de adición de ácido.

6.- Un procedimiento como se reivindica en la
5 reivindicación 5 en el que la sal es el hidrocloruro.

7.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en el que la reacción se lleva a cabo en solución ácida.

8.- Un procedimiento para preparar un 2-carbalcoxiaminobenzimidazol.

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

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

Madrid, 21 MAR 1968

G.D.S.
28.2.68.