

357658



PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 10 983-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

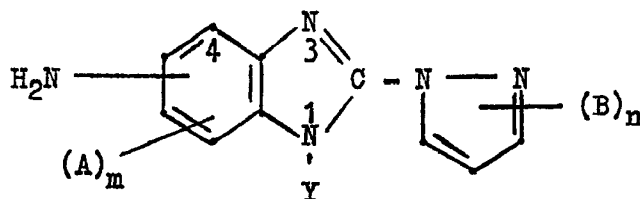
"Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido carbámico".

=====

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

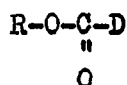
=====

Se ha encontrado que se obtienen nuevos ésteres de ácido carbámico, si una amina de fórmula general:





- en la que Y representa hidrógeno o un radical alquilo; A significa hidrógeno, halógeno, nitro o un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular; B puede ser igual o distinto de A, y los índices m y n significan 1 ó 2, se hace reaccionar en forma conocida con un derivado de ácido carbónico de fórmula general:
- 5.



- en la que R representa un radical alifático eventualmente sustituido, un radical aralquilo o arilo o un radical heterocíclico y D significa halógeno, OR^1 u $-\text{OCOR}$, pudiendo R^1 y R^2 ser iguales o distintos de R den- O
10. tro del alcance del significado de R, pudiendo R y D ser, además, los componentes restantes del sistema de anillo de carbonato de glicol y de carbonato de benzocatequina, y en caso dado, se realiza una reesterificación ulterior.

15. Como radicales alquilo (Y) han de entenderse radicales de cadena recta o ramificada con 1 a 12, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Como átomos de halógeno (A o bien B) sean mencionados preferiblemente fluor, cloro y bromo.

20. Como aminas que encuentran aplicación para el procedimiento, a título de ejemplo, sean mencionadas:

2-[pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,

2-[3-metil-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,

2-[5-metil-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,

25. 2-[3,5-dimetil-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,



- 2-[4-cloro-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,
- 2-[4-bromo-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,
- 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,
- 2-[4-metoxietoxi-pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol,
- 5. 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[3-metil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[5-metil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[3,5-dimetil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[4-cloro-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 10. 2-[4-bromo-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 2-[4-metoxi-etoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol,
- 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-6-amino-benzimidazol,
- 15. 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-7-amino-benzimidazol,

Las aminas que encuentran aplicación como compuestos de partida pueden ser obtenidas por procedimientos conocidos (Patente belga No. 656,016).

- 20. Como radicales alifáticos eventualmente sustituidos (R), han de entenderse radicales alquilo de cadena recta y ramificada, así como radicales alquilo conteniendo eventualmente un enlace doble con 1 a 20, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, así como correspondientes radicales cicloalifáticos con 3 a 12, preferiblemente 5,6 u 8 átomos de carbono, particularmente 5 ó 6 átomos de carbono, en el sistema de anillo.
- 25.

- 30. Como radicales aralquilo eventualmente sustituidos (R), sean entendidos preferiblemente tales con 6 ó 10 átomos de carbono en la parte aromática y con 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. Como radicales arilo eventualmente



sustituídos (R) han de entenderse tales con hasta 10 átomos de carbono en el sistema de anillo, preferiblemente el radical bencilo.

5. Como sustituyentes en el radical alifático o aromático, sean entendidos halógenos (preferiblemente fluor, cloro, bromo), hidroxí, carboxi, calbalcoxi con hasta 6 átomos de carbono en el radical alquilo, así como alcoxi (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono), así como el radical dialquilamino con hasta 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono) en ambos radicales alquilo. El radical aromático, además, puede estar sustituido por grupos alquilo (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono), así como por grupos nitro (preferiblemente un grupo nitro).

15. Como sustituyente en la parte aromática del radical aralquilo sean mencionados los precitados halógenos (preferiblemente fluor, cloro, bromo), así como grupos alquilo (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono), grupos alcoxi (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono) y el grupo nitro. Los radicales heterocíclicos (R) son preferiblemente
20. tales con 5 ó 6 miembros de anillo que pueden contener hasta 3 heteroátomos iguales o distintos. Como hetero-componente sea mencionado, además de oxígeno y azufre, también el radical N-alquilo (preferiblemente hasta 8 átomos de carbono). Son preferidos heterociclos con un átomo, a lo sumo 2 átomos
25. de oxígeno o azufre, eventualmente, además de nitrógeno, o bien de un radical N-alquilo. Como derivados de ácido carbónico que encuentra aplicación para el procedimiento (compárese: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4a edición, tomo VIII, páginas 137 y siguientes y páginas 101 y siguientes)
30. sean mencionados, a título de ejemplo: los ésteres metí



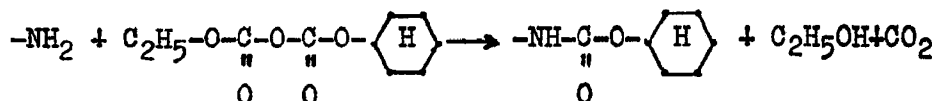
lico, etílico, β -cloroetílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, ter-butílico, n-amílico, dodecílico, bencílico, fenetílico, ciclohexílico, fenílico, α -naftílico y β -naftílico de ácido clorocarbónico.

5. Como ejemplos de ésteres de ácido pirocarbónico sean mencionados: los ésteres di-metílico, di-etílico, di-n-propílico, di-iso-propílico y di-n-butílico de ácido pirocarbónico.

10. Además de estos di-ésteres de ácido pirocarbónico de estructura simétrica, pueden aplicarse también di-ésteres asimétricos de ácido pirocarbónico, como están descritos en Liebigs Annalen der Chemie, 624, 30-36 (1959).

15. Ejemplos de tales compuestos son: éster metil-etílico de ácido pirocarbónico, éster β -cloroetil-etílico de ácido pirocarbónico, éster alil-etílico de ácido pirocarbónico, éster β -metoxi-etílico de ácido pirocarbónico, éster bencil-etílico de ácido carbónico, éster ciclohexil-etílico de ácido carbónico y éster fenil-etílico de ácido carbónico.

20. En el caso de la aplicación de di-ésteres de ácido carbónico de estructura asimétrica, la experiencia enseña que, en la reacción con las aminas, a un grado predominante, el radical alquilo de bajo peso molecular es disociado como alcohol y se forma el éster de ácido carbámico del hidrox-compuesto de mayor peso molecular, por ejemplo

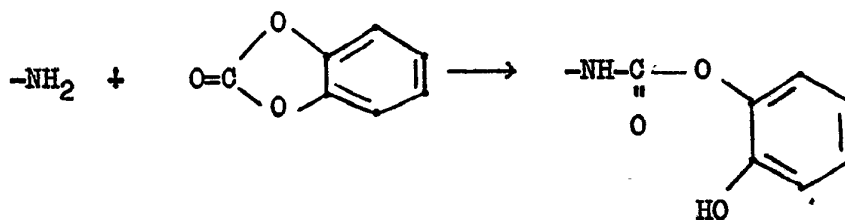
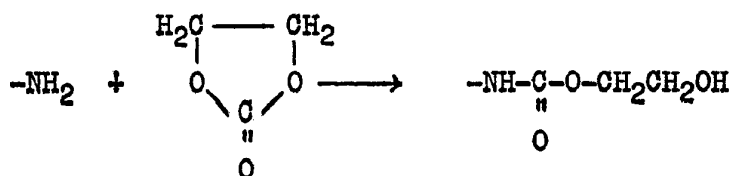




Los di-ésteres de ácido carbónico, tales como por ejemplo el carbonato de dietilo o el carbonato de difenilo, reaccionan con las aminas como para formar también los deseados uretanos, según la siguiente ecuación general:



5. El procedimiento puede ser extendido a ésteres de ácido carbónico de estructura cíclica, tales como por ejemplo el carbonato de glicol o el carbonato de benzocatequina. En el caso de las dos sustancias últimamente citadas, las aminas se transforman en los correspondientes ésteres β -hidroxi-etílico y orto-hidroxi-fenílico de ácido carbámico:
- 10.



15. Los nuevos uretanos cuya preparación acaba de describirse, como ésteres, son capaces de sufrir reacciones de reesterificación. Por ejemplo, se logra transformar los ésteres arílicos de ácido carbámico de la fórmula -NH-CO-O-arilo , siendo arilo por ejemplo el radical fenilo,



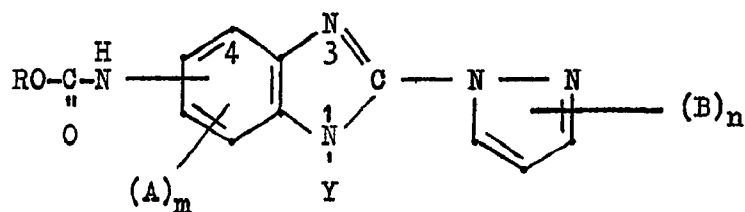
con compuestos que contienen hidroxilo alifáticamente ligado, en nuevos uretanos:



5. Naturalmente, en los uretanos -NH-C-O-R , un radical alquilo R de bajo peso molecular puede ser intercambiado por un radical alquilo de mayor peso molecular eventualmente sustituido.

10. Los productos del procedimiento pueden ser aislados y purificados según métodos conocidos, En la mayoría de los casos, se presentan en forma sólida, se distinguen por la propiedad de ser almacenables por un tiempo ilimitado.

Los nuevos compuestos obtenibles por el presente procedimiento corresponden a la fórmula general



en la que los radicales A, B, Y, R, así como los símbolos m y n tienen los significados arriba indicados.

15. Los nuevos compuestos obtenidos por este procedimiento, son de interés para la medicina humana y veterinaria. Muestran un efecto en el caso de infecciones vermiculares, particularmente contra nematodos. Además, tienen efectos fungicidas sobre *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*,
20. *Aspergillus nidulaus*, así como sobre especies de *Trichophy-*



ton y *Candida albicans* en concentraciones hacia abajo hasta de 4 gamma por mililitro. El efecto antihelmíntico de los nuevos compuestos es detallado en la siguiente tabla, con respecto a por ejemplo los compuestos obtenidos según el Ejemplo 1, o bien el Ejemplo 7.

5.

Cepa de parásitos	estado	terapia	compuesto	dosis en mg/kg / reducción de los parásitos en % (determinada después de la autopsia)							
				1000	500	250	100	50	25	10	5
Hymenolepis mana-M	adultos	4 x p.o.	7	100	100	60	?	100	0	-	-
		4 x p.o.	2-tiaz.	-	0	0					
		5 x s.c.	1	100	100	-	-				
		5 x s.c.	2-tiaz.	82	0	-	-				
Hymenolepis diminuta-R	adultos	4 x p.o.	7	-	100	100	100	100	100	100	-
		5 x p.o.	2-tiaz.	-	100	99	0				
Hymenolepis microstoma-M	adultos	5 x p.o.	1	100	80	75	90	0			
		5 x p.o.	2-tiaz.	97	75	0					
		5 x s.c.	1	100	86	~50	0				
Cysticercus-M	larvas	5 x p.o.	1	100	100	~90	0				
Strongyloides ratti-R	adultos	3 x p.o.	7	100	100	100	100	100	100	100	-
		3 x p.o.	2-tiaz.	100	100	100	100	100	90	0	-
		3 x s.c.	1	-	100	100	100	100	86	0	
		3 x s.c.	2-tiaz.	-	100	100	99	47	0		
	larvas (55 horas)	1 x p.o.	1	99	100	99	100	100	90	38	0
		1 x p.o.	2-tiaz.	100	100	99	85	80	73	0	
	adultos	1 x p.o.	1	-	100	100	100	97	99	36	0
		1 x p.o.	2-tiaz.	100	100	100	100	100	37	24	0



Cepa de parásitos	estado	terapia	compuesto	dosis en mg/kg / reducción de los parásitos en % (determinada después de la autopsia)							
				1000	500	250	100	50	25	10	5
larvas Ascaris-M	larvas	5 x p.o.	1	99	87	~50	~50	-			
		5 x s.c.	1	99	90	90	0				
Aspiculuris-M (oxiuros)	adultos	4 x p.o.	7	100	100	80	80	0			
		4 x p.o.	2-tiaz.	100	0	0	-				
Sypnacia-M (oxiuros)	adultos	4 x p.o.	1	100	100	100	98	95	88	55	-
		4 x p.o.	2-tiaz.	100	100	95	90	76	61	-	
Heterakis-M	adultos	4 x p.o.	7	100	100	100	100	50	0	-	
		4 x p.o.	2-tiaz.	-	100	0					
Nippostrongylus-M.	adultos	4 x p.o.	1	100	100	86	38	0			
	larvas (3)	1 x p.o. (15 horas)	1	100	90	63	42	0			
	larvas (3/4)	1 x p.o. (38 horas)	1	100	100	87	49	0			
	larvas (4/5)	1 x p.o. (96 horas)	1	100	99	64	26	0			
Nematostrioides-M	adultos	5 x p.o.	1	100	100	66	18	0			
	larvas (4)	1 x p.o.	1	89	96	72	62	0			
Trichinella-M (fase intestinal)	adultos	4 x p.o.	7	100	100	100	100	100	85	38	-
		4 x p.o.	2-tiaz.	-	100	100	~50	0			
Trichinella-M. (fase muscular)	larvas	4 x p.o.	7	100	100	~50	~80	0	0		
		5 x p.o.	2-tiaz.	-	0						
Trichuris-M	adultos		7	100	100	40	-				
			2-tiaz.	-	0						

Explicaciones: 2-tiaz. = 2-[tiazolil-(4')]7-benzimidazol para comparación
 1 = éster etílico según Ejemplo 1.
 7 = éster isopropílico según Ejemplo 7.



Animal hospede- ro	parásito	fase resp. tiempo transcurri- do del co- mienzo de la infec- ción en el momento del tratamiento	Ejemplo de esta memoria No.	dosis en mg/kg per os reducción de los parásitos después de la autopsia en %						
				100	80	50	40	25	20	10
oveja	Haemon- chus con tortus	adultos/21- 44 días	7 1 2-tiaz.	100 98 -	100 - 100	84-87 91 100	83-96 - 100	- - -	69-94 - 74-88	30-51 - 38-86
"	"	5 larvas/ 12 días	7 1 2-tiaz.	99 97 -	- - -	61-72 41 100				
"	"	4 larvas/ 6 días	7 1 2-tiaz.	96 85 -	- - -	22-78 35 99-100				
"	Trichos- trongylus colubri- formis	adultos/21 -22 días	7 2-tiaz.	- -	100 -	99 -	98 100	- -	11 100	0 78
"	"	5 larvas/ 12 días	7 2-tiaz.	- -	- -	97 100				
"	"	4 larvas/ 6 días	7 2-tiaz.	- -	- -	98 100				
"	Osterta- gia cir- cumcinc- ta	adultos/ 21-22 días	7 2-tiaz.	- -	96 100	81 -				
"	"	5 larvas/ 12 días	7 2-tiaz.	- -	- -	0 87				
"	"	4 larvas/ 6 días	7 2-tiaz.	- -	- -	11 44				
"	Oesopha- gostomun columbia num	adultos/ 52 días	7	-	100	-	98	-	71	24



Animal hospede- ro	parásito	fase resp. tiempo transcurri- do del co- mienzo de la infec- ción en el momento del tratamiento	Ejemplo de esta memoria No.	dosis en mg/kg per os reducción de los parásitos después de la autopsia en %							
				100	80	50	40	25	20	10	
oveja	Oesopha- gostomum columbig- num	4 larvas/21 día	7	-	-	100					
"	"	4 larvas/12 días	7 2-tiaz.	-	-	83 81					
"	"	4 larvas/6 días	7 2-tiaz.	-	-	71 100					
"	Strongy- loides papillosus	adultos/9 u. 15 días	7 2-tiaz.	100 -	-	100 100	-	100			
"	Bunosto- mum tri- gonocep- halum	adultos/82 días	7	93	-	7					
vaca	Cooperia punctata	adultos/21 días 5 larvas/12 días 4 larvas/6 días	7 7 7	- - -	- - -	55 66 55					
cerdo	Strongy- loides ransomi	adultos/10 días	7 2-tiaz.	- -	- -	97 -	- -	47 100			

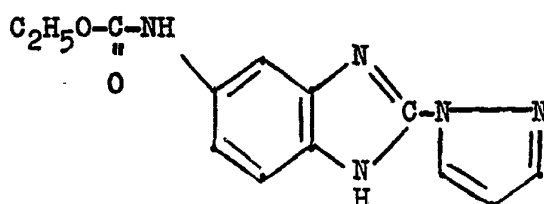
Explicación: 2-tiaz. = 2-tiazolil-(4')-7-benzimidazol.



También los demás compuestos obtenibles por el presente procedimiento, muestran un efecto comparable.

Ejemplo 1

5. A una suspensión de 39,8 g (0,2 moles) de 2-pirazolil-(1)-5-aminobenzimidazol en 100 cm³ de etanol se agregan gota a gota dentro de una hora 40,5 g (0,25 moles) de éster dietílico de ácido pirocarbónico. Bajo desarrollo de CO₂ primeramente se forma una solución, de la cual más tarde se precipita el producto de reacción. Al día siguiente se agregan 150 cm³ de petróleo, se recoge por succión, se lava con éter de petróleo y se seca. Rendimiento: 49,9 g del compuesto de fórmula



P.f. = 180-181°C.

15. Para el análisis, se reprecipitó una prueba en una mezcla de ebullición de éster acético y de nafta ligera y se secó a una temperatura de 110°C.

C₁₃H₁₃N₅O₂ (peso molecular 271,27)

calculado: C 57,56 % H 4,83 % N 25,82 % O 11,80 %

encontrado: C 57,57 % H 5,08 % N 25,35 % O 12,45 %

20. El 2-pirazolil-(1)-5-aminobenzimidazol es obtenido como sigue:

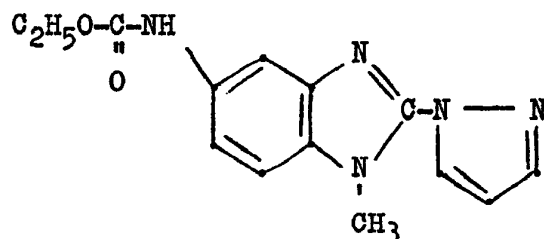
203,5 g de 2-pirazolil-(1)-5-nitro-benzimidazol (preparado según la Patente belga No. 656.016) se someten a hidrogenación en 2 litros de dimetilformamida en



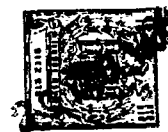
- presencia de 80 g de níquel de Raney a 60°C con hidrógeno bajo una presión máxima de 60 atmósferas de presión relativa hasta que termina la absorción de gas. Del catalizador se recoge por succión y se concentra el filtrado en el vacío producido por un chorro de agua, finalmente a una temperatura de 95°C. Paulatinamente se cristaliza el residuo totalmente. Se obtienen 175 g del producto en bruto, de P.f. = 181-182°C, que para su purificación puede ser recristalizado en agua bajo adición de carbón. El compuesto funde entonces a 185-186°C.
- 5.
- 10.

Ejemplo 2

- 53,2 g (0,25 moles) de 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol se disuelven por calentamiento en 250 cm³ de etanol. Subsiguientemente vuelve a enfriarse hasta la temperatura ambiente y bajo agitación dentro de 30 minutos se agregan gota a gota 50,6 g (0,3125 moles) de éster dietílico de ácido pirocarbónico. Se forma una pasta espesa, a la cual se agregan otros 50 cm³ de etanol. Se completa la reacción, llevándose la masa una sola vez a la condición de ebullición. Después del enfriamiento hasta 0°C, se recoge por succión el producto de reacción y se lo lava con etanol de una temperatura de -20°C. Se obtienen 62,5 g del compuesto de fórmula
- 15.
- 20.



P.f. = 164,5 - 165,5°C.



Después de la recristalización en etanol, P.f. = 167-168°C.

$C_{14}H_{15}N_5O_2$ (peso molecular 258,30)

calculado: C 58,93 % H 5,30 % N 24,35 % O 11,22 %

encontrado: C 58,8 % H 5,3 % N 24,7 % O 11,2 %

5. El 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-5-aminobenzimidazol es obtenido como sigue:

- 24,3 g (0,1 moles) de 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-5-nitro-benzimidazol (P.f. = 217,5 - 219°C) que se puede obtener análogamente al procedimiento indicado en la Patente belga No. 656.016, a partir de 1-metil-2-[pirazolil-(1)]-5-nitro-benzimidazol por condensación con 1,1,3,3-tetrametoxi-propano, son sometidos a hidrogenación en 150 cm³ de dioxano con hidrógeno en presencia de 5 g de níquel de Raney como catalizador a 20°C y a una presión máxima de 40 atmósferas de presión relativa, hasta que termina la absorción de gas. Se separa el catalizador, se elimina del filtrado el disolvente en un vacío producido por un chorro de agua a una temperatura de baño máxima de 80°C y se obtiene como residuo 19,2 g de producto en bruto de P.f. = 127 - 128°C. Mediante una sola recristalización en tolueno bajo adición de carbón y secado a 110°C, se obtiene el amino-compuesto completamente puro de P.f. = 130,5 - 131°C.

20. $C_{11}H_{11}N_5$ (peso molecular 213,54)

calculado: C 61,95 % H 5,20 % N 32,85 %

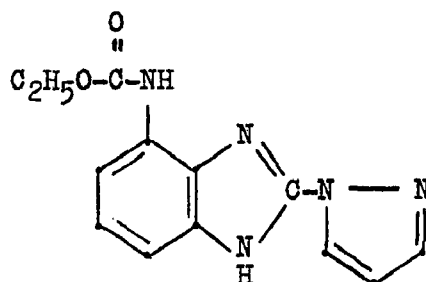
25. encontrado: C 62,0 % H 5,4 % N 33,1 %

Ejemplo 3

30. A una mezcla de 19,9 g (0,1 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-4-amino-benzimidazol y de 100 cm³ de etanol, a 0-5°C bajo agitación se agregan de una sola vez 17,8 g (0,11 moles) de éster dietílico de ácido pirocarbónico y subsiguen



- temente se saca el baño de refrigeración. Al día siguiente, en la mezcla de reacción que se coaguló, se introducen 50 cm³ de etanol, luego se lleva la mezcla a la condición de ebullición y se la deja enfriar. Finalmente se aísla el producto de reacción precipitado a 0°C y se lo seca a 110°C.
5. Se obtienen 20,0 g del compuesto de fórmula



de P.f. = 186 - 187°C.

Una recristalización en etanol no produce un cambio del punto de fusión.

10. C₁₃H₁₃N₅O₂ (peso molecular 271,27)
calculado: C 57,56 % H 4,83 % N 25,82 % O 11,80 %
encontrado: C 57,3 % H 4,9 % N 25,9 % O 11,9 %

El 2-[pirazol-(1)]-4-amino-benzimidazol aplicado como material de partida es obtenido como sigue:

15. 26,1 g de 2-[pirazolil-(1)]-4-nitro-benzimidazol que se puede obtener análogamente al procedimiento indicado en la Patente belga No. 656.016, a partir de 2-hidraci-no-4-nitro-benzimidazol por condensación con 1,1,3,3-tetra-metoxi-propano, son sometidos a hidrogenación en 170 cm³
20. de dioxano en presencia de 10 g de níquel de Raney con hidrógeno a 40°C y a una presión máxima de 50 atmósferas de presión relativa hasta que termina la absorción de gas. Se separa el catalizador y del filtrado se elimina el di-



solvente en el vacío producido por un chorro de agua. Como residuo se obtiene una resina quebradiza que se disuelve a 50°C en 228 cm³ de HCl normal. Ahora se agrega paulativamente bajo agitación bicarbonato de sodio hasta un pH de 7; entonces se recoge por succión el amino-compuesto precipitado y se lo recristaliza en mucha agua bajo adición de carbón. Para el análisis, se seca en el vacío a 100°C sobre P₂O₅ hasta peso constante. P.f. = 156,5 - 158°C.

5.

C₁₀H₉N₅ (peso molecular 199,21)

10

calculado: C 60,29 % H 4,55 % N 35,16 %
encontrado: C 60,2 % H 4,5 % N 35,3 %

También las demás aminas que encuentran aplicación para el procedimiento, pueden ser obtenidas en forma análoga.

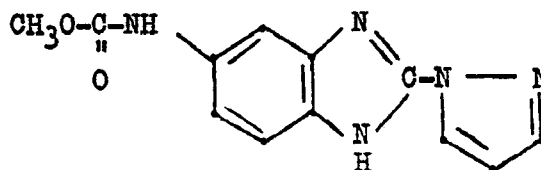
15.

Ejemplo 4

20.

A una suspensión consistente en 29,85 g (0,15 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y 60 cm³ de metanol, bajo agitación se agregan gota a gota dentro de una hora 22,1 g (0,165 moles) de éster dimetílico de ácido pirocarbónico. En el transcurso de este tiempo, la mezcla primeramente llega a ser más flúida y luego más espesa. Para un mejor mezclado se agregan todavía 165 cm³ de metanol. Al día siguiente, se enfría hasta -20°C, se recoge por succión, se lava con metanol de una temperatura de -60°C y se seca a + 110°C. Se obtienen 33,8 g del compuesto.

25.





de P.f. = 215 - 217°C. En el caso dado el compuesto puede ser purificado ulteriormente por redisolución en 70 veces su cantidad de clorobenzol.

$C_{12}H_{11}N_5O_2$ (peso molecular 257,25)

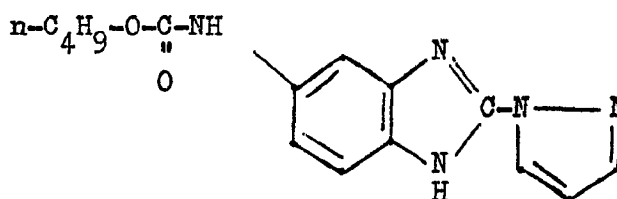
5.

encontrado:	C 56,0 %	H 4,5 %	N 27,0 %	O 12,6 %
calculado:	C 56,02 %	H 4,31 %	N 27,23 %	O 12,44 %

Ejemplo 5

10. A una suspensión consistente en 29,85 g (0,15 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazolil y 90 cm³ de n-butanol, bajo agitación se agregan gota a gota dentro de 40 minutos 40,9 g de éster di-n-butílico de ácido pirocarbónico al 88 % (0,165 moles). Se obtiene una solución clara que, después de la inoculación, se transforma en una pasta espesa. Se agregan todavía 50 cm³ de n-butanol.

15. Al día siguiente se recoge por succión a 0°C, se lava con éter de petróleo y se seca a 110°C. Se obtienen 35,5 g del compuesto



20. de P.f. = 173,5 - 175°C. Una sola recrystalización en 10 veces su cantidad de clorobenceno aumenta el punto de fusión a 175,5 - 176°C.

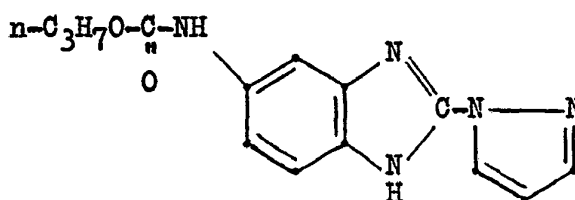
$C_{15}H_{17}N_5O_2$ (peso molecular 299,33)

calculado:	C 60,19 %	H 5,72 %	N 23,40 %	O 10,69 %
encontrado:	C 60,7 %	H 6,1 %	N 22,8 %	O 10,7 %



Ejemplo 6

- En el transcurso de 50 minutos, 47,5 g (0,25 moles) de éster di-n-propílico de ácido pirocarbónico son agregados gota a gota a una suspensión consistente en 39,8 g (0,2 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 80 cm³ de n-propanol. Se obtiene una solución clara que, después de la inoculación, se solidifica como para formar una pasta espesa. Al día siguiente, se agita esta pasta con 750 cm³ de nafta ligera, entonces se recoge por succión, se lava con nafta ligera y se seca a 110°C. Se obtienen 54,8 g del compuesto



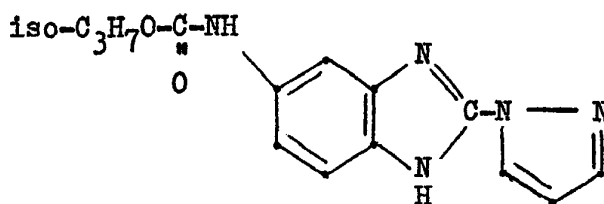
- de P.f. = 171,5 - 172,5°C. El producto puede ser redissuelto en una mezcla caliente de n-propanol y nafta ligera. El punto de fusión, sin embargo, queda inalterado.
15. C₁₄H₁₅N₅O₂ (peso molecular 285,30)
calculado: C 58,93 % H 5,30 % N 24,55 % O 11,22 %
encontrado: C 58,8 % H 5,5 % N 24,4 % O 11,6 %

Ejemplo 7

- A una suspensión consistente en 59,7 g (0,3 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 300 cm³ de isopropanol, bajo agitación se agregan gota a gota dentro de 20 minutos 62,7 g (0,33 moles) de éster di-isopropílico de ácido pirocarbónico. Primeramente, se obtiene una solución clara, de la cual paulatinamente se separa el pro



ducto deseado. Al día siguiente, después de un enfriamiento con hielo, este producto es aislado y secado a 110°C. Se obtienen 57,9 g del compuesto

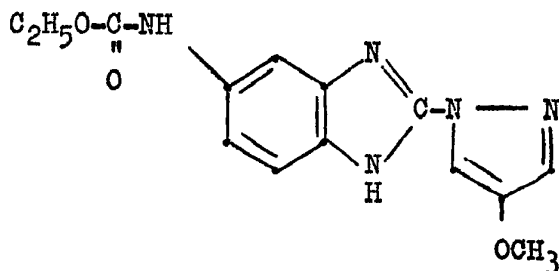


de P.f. = 180,5 - 181,5°C.

5. C₁₄H₁₅N₅O₂ (peso molecular 285,30)
calculado: C 58,93 % H 5,30 % N 24,55 % O 11,22 %
encontrado: C 58,9 % H 5,4 % N 24,3 % O 11,7 %

Ejemplo 8

10. A una suspensión consistente en 45,8 g (0,2 moles) de 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 200 cm³ de etanol, bajo agitación se agregan gota a gota 35,64 g (0,22 moles) de éster dietílico de ácido pirocarbónico. Primeramente se disuelve el material de partida y más tarde se cristaliza el producto de reacción. Se separa este producto al día siguiente a 0°C y se lo deja secar.
15. Se obtienen 56,8 g del compuesto





de P.f. = 209,5 - 210,5 °C. Después de la recristalización en etanol, se encuentra el punto de fusión de 210-211,5 °C.

$C_{14}H_{15}N_5O_3$ (peso molecular 301,30)

calculado: C 55,80 % H 5,02 % N 23,25 % O 15,93 %

5. encontrado: C 56,1 % H 5,1 % N 22,7 % O 16,2 %

El 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazolil aplicado como material de partida, es obtenido como sigue:

a) 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-nitro-benzimidazol

10. Bajo agitación se mezclan 386 g (2 moles) de 2-hidracino-5-nitro-benzimidazol, 1588 cm³ de agua, 412,5 cm³ (5 moles) de ácido clorhídrico concentrado y 300 cm³ de metanol. A 40 °C se agregan de una sola vez 387 g (3 moles) de 2-metoxi-3-dimetilamino-acroleina. La temperatura sube espontáneamente a 48,5 °C. Al cabo de 45 minutos a contar del comienzo del ensayo, se calienta y durante 2 horas se mantiene la temperatura a 80 °C. El producto de reacción precipitado es recogido por succión a la temperatura ambiente, lavado primeramente con agua hasta la condición exenta de cloro y luego con metanol y es secado primeramente
15. al aire y entonces a 110 °C. Se obtienen 306 g del P.f. = 229,5 - 231 °C.
- 20.

b) 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol.

25. 259 g (1 mol) del nitro-compuesto obtenido según a), son sometidos a hidrogenación en 1,8 litros de etanol en presencia de 50 g de níquel de Raney con hidrógeno a 50 °C y a una presión de 60 atmósferas de presión relativa. Se disuelve el producto de reacción que se ha separado, por calentamiento y adición de un poco de dimetilformamida; se
30. recoge por succión para la eliminación del catalizador y

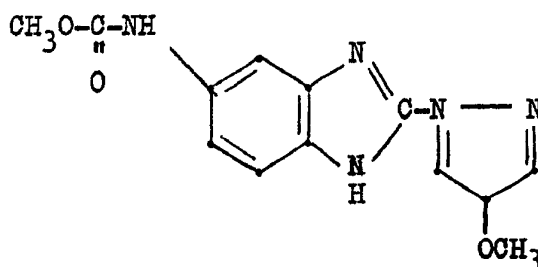


se concentra por evaporación a una temperatura de baño de hasta 90°C en el vacío producido por un chorro de agua. El residuo es recristalizado en anisol; el producto funde entonces a 211 - 212°C.

5.

Ejemplo 9

A partir de 2-[4-metoxi-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y del éster dimetílico, en metanol como disolvente, en forma análoga al Ejemplo 8, se obtiene el compuesto



10. de P.f. = 235 - 235,5°C.

C₁₃H₁₃N₅O₃ (peso molecular 287,27)

calculado: C 54,35 % H 4,56 % N 24,38 % O 16,71 %

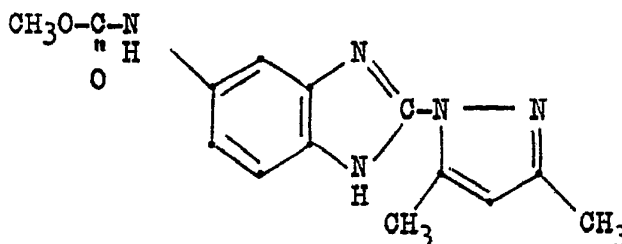
encontrado: C 54,1 % H 4,7 % N 24,4 % O 16,8 %

Ejemplo 10

15. En una suspensión consistente en 22,7 g (0,1 moles) de 2-[3,5-dimetil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 100 cm³ de metanol, se introducen gota a gota dentro de 15 minutos 14,74 g (0,11 moles) de éster dimetílico de ácido pirocarbónico. El material de partida se disuelve.
20. Al día siguiente, se concentra en el vacío y finalmente

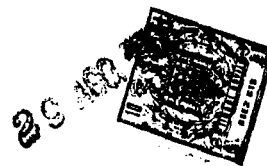


se calienta a una temperatura de baño de 40°C. Como residuo se obtiene una espuma vidriosa que se recoge en 100 cm³ de tolueno caliente. Al enfriarse, de la solución se separa el producto deseado de la fórmula



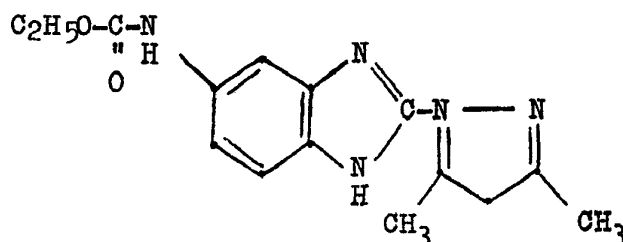
5. El producto es recogido por succión a 0°C, lavado con éter de petróleo y secado. Se obtienen 27,1 g de P.f. = 185 - 186,5°C. Con la redisolución en tolueno, se presenta ahora con tolueno, cristalino, cuya eliminación es factible por disolución en 6 veces su cantidad de acetonitrilo y por ca-
10. lentamiento durante poco tiempo a la temperatura de ebullición, precipitándose la sustancia exenta de disolvente. Esta sustancia es recogida por succión en frío, lavada con éter y secada a 110°C. Se obtienen 17,6 g de P.f. = 186 - 186,5°C.
15. C₁₄H₁₅N₅O₂ (peso molecular 285,30)
calculado: C 58,93 % H 5,30 % N 24,55 % O 11,22 %
encontrado: C 58,9 % H 5,3 % N 24,4 % O 11,3 %

El amino-compuesto aplicado como material de partida fué obtenido por condensación de 2-hidracino-5-nitro-
20. -benzimidazol con acetilacetona para formar el 2-[3,5-di-
metil-pirazolil-(1)]-5-nitro-benzimidazol, y por subsiguiente reducción del grupo nitro al grupo amino; P.f. = 221,5 - 222°C.



Ejemplo 11

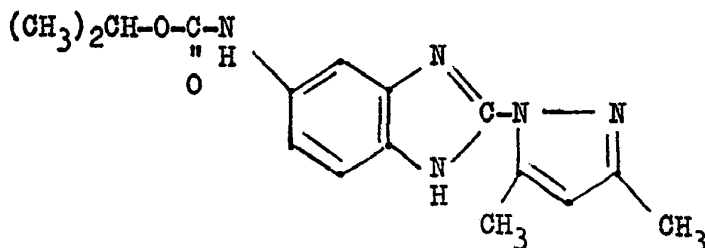
5. A una suspensión de 22,7 g (0,1 moles) de 2-[3,5-dimetil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol en 100 cm³ de etanol se agregan gota a gota 17,82 g (0,11 moles) de etanol, disolviéndose paulatinamente el material de partida. Al día siguiente se ha formado una pasta cristalina. Después del enfriamiento hasta -20°C, se recoge por succión y se lava con éter de petróleo. Se obtienen 18,5 g del compuesto de la fórmula



10. con éter cristalino que se elimina por aumento paulatino de la temperatura de secado a 110°C hasta peso constante. El preparado funde entonces a 175 - 175,5°C.
- $C_{15}H_{17}N_5O_2$ (peso molecular 299,3)
- calculado: C 60,19 % H 5,72 % N 23,40 % O 10,69 %
15. encontrado: C 60,0 % H 5,7 % N 23,3 % O 10,6 %

Ejemplo 12

20. A 22,7 g (0,1 moles) de 2-[3,5-dimetil-pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol en 100 cm³ de iso-propanol se agregan gota a gota 20,9 g (0,11 moles) de éster isopropílico de ácido pirocarbónico. Paulatinamente se forma una solución de la que más tarde se separa el compuesto deseado de la fórmula



5. con isopropanol cristalino. Este se recoge por succión a -20°C , se lo lava con éter de petróleo y se lo deja enfriar (29,5 g). Para la eliminación del disolvente cristalino, se disuelve en una cantidad mínima de acetonitrilo en ebullición; se mantiene la temperatura de ebullición durante poco tiempo, separándose el compuesto exento de disolvente; se enfría, se aísla a -20°C y se seca a 110°C . El punto de fusión es entonces de $178,5 - 179^{\circ}\text{C}$,
 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ (peso molecular 313,35)
10. calculado: C 61,32 % H 6,11 % N 22,35 % O 10,21 %
encontrado: C 61,4 % H 6,2 % N 22,4 % O 10,5 %

Ejemplo 13

15. A una mezcla bien agitada de 99,5 g (0,5 moles) de 2- $\left[\text{pirazolil-(1)} \right]$ -5-amino-benzimidazol y de 250 cm^3 de piridina, a una temperatura de $0 - 5^{\circ}\text{C}$, se agregan gota a gota dentro de 2,5 horas $47,8 \text{ cm}^3$ (0,5 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Al día siguiente, se eliminan por destilación en el vacío 155 cm^3 de piridina. La pasta obtenida como residuo, es agitada con 3 litros de agua,
20. separándose totalmente el producto deseado, que es recogido por succión, lavado con agua y secado primeramente al aire y luego a 110°C . Se obtienen 123 g de P.f. = $177,5 -$



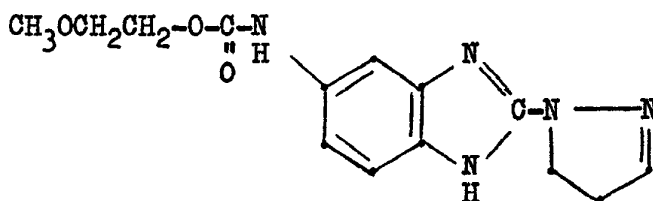
179°C. Por recristalización en 8 veces su cantidad de acetonitrilo, se obtienen 115 g del compuesto puro del P.f. = 180 - 180,5°C. El mismo es en todas las propiedades idéntico con el producto según el Ejemplo 1.

5.

Ejemplo 14

A una mezcla consistente en 49,75 g (0,25 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 125 cm³ de piridina, a 0 - 5°C se agregan gota a gota dentro de 2 horas bajo agitación energética 34,6 g (0,25 moles) de éster β -metoxi-etílico de ácido clorofórmico. Al día siguiente, se eliminan por destilación en el vacío 45 cm³ de piridina. Como residuo se presenta entonces una pasta apenas agitable. Se instilan entonces 120 cm³ de agua, formándose una emulsión. Esta se agita con 3 litros de agua y al cabo de cierto tiempo se separa el compuesto deseado de la fórmula

15.



20.

como sustancia sólida que se recoge por succión, se lava con agua y se deja enfriar: 57,8 g. Se agita el producto en bruto durante una hora con 120 cm³ de acetonitrilo a 70°C, se agregan otros 50 cm³ de acetonitrilo, se recoge a 0°C, se lava con acetonitrilo helado y se deja enfriar. El producto (49,0 g del P.f. 156 - 158,5°C) en el caso dado, puede recristalizarse en acetonitrilo; el punto de fusión, sin embargo, no cambia.



29

$C_{14}H_{15}N_5O_3$ (peso molecular 301,30)

calculado: C 55,80 % H 5,02 % N 23,25 % O 15,93 %

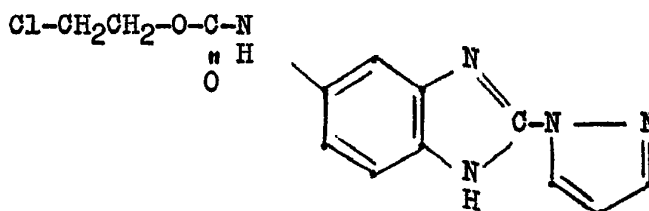
encontrado: C 55,9 % H 5,2 % N 23,2 % O 16,3 %

Ejemplo 15

5. A la mezcla consistente en 49,75 g (0,25 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol y en 125 cm³ de piridina, bajo enfriamiento con hielo y agitación en el transcurso de 2 horas se agregan gota a gota 30,6 g (0,25 moles) de éster isopropílico de ácido clorofórmico. Al día siguiente se elimina por destilación en el vacío a 40^o C de temperatura de baño 80 cm³ de piridina. Se agita la masa que queda, con 3 litros de agua, con lo que la misma se solidifica. Se la recoge por succión, se la lava con agua y se la seca. Se recristaliza el producto en
10. bruto (67,9 g) en propionitrilo; el mismo funde entonces a 205 - 206^oC. El compuesto es la modificación de un punto de fusión más alto del producto según el Ejemplo 7.
- 15.

Ejemplo 16

20. 49,75 g (0,25 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol en 125 cm³ de piridina se mezclan bajo enfriamiento con hielo y agitación con 35,75 g (0,25 moles) de éster β -cloroetílico de ácido clorofórmico, agregados gota a gota. Al día siguiente, de la mezcla de reacción a una temperatura de baño máxima de 40^oC se eliminan por destilación 45 cm³ de piridina. La masa obtenida como
25. residuo, es agitada con 3 litros de agua, con lo que la misma paulatinamente se cristaliza totalmente. Entonces se la recoge por succión, se la lava con agua y se la seca. Se obtienen 77 g del compuesto en bruto de la fórmula
30. la



5. Para la purificación, se lo disuelve en 150 cm³ de dimetilformamida caliente y se lo precipita bajo agitación con 1,5 litros de acetonitrilo. Se recoge el producto por succión, se lo lava con éter y se lo seca a 110°C: 55 g de P.f. = 189 - 189,5°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$ (peso molecular 305,5)

calculado: C 51,10 % H 3,93 % Cl 11,61 % N 22,90 %
 O 10,48 %

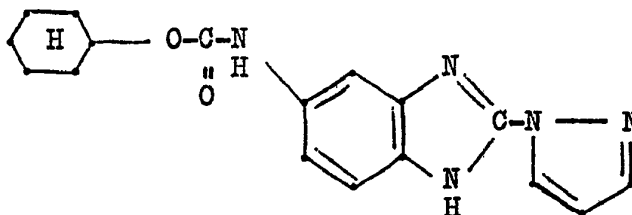
10. encontrado: C 51,1 % H 4,3 % Cl 11,4 % N 22,7 %
 O 10,40 %

Ejemplo 17

15. En una solución, agitada bajo enfriamiento con hielo, de 49,75 g (0,25 moles) de 2-[pirazolil-(1)]-5-amino-benzimidazol en 200 cm³ de piridina, en el transcurso de una hora, se introducen gota a gota dentro de una hora 40,6 g (0,25 moles) de éster ciclohexílico de ácido clorofórmico. Al día siguiente, se eliminan por destilación en el vacío 140 cm³ de piridina. La masa obtenida como resí-

20. duo, es agitada enérgicamente con 3 litros de agua, separándose en estado sólido el compuesto deseado de la fórmula

la



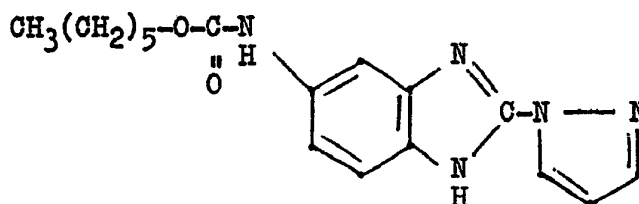
Se lo recoge por succión, se lo lava con agua y se lo seca a 80°C. Para su purificación, se recrystaliza el producto en bruto (76 g de P.f. = 203 - 204°C) en 15 veces su cantidad de propionitrilo y se lo seca a 110°C: 66 g de P.f. = 205 - 206°C.

5.

Ejemplo 18

Si se procede como se ha descrito en el Ejemplo 17 y, en lugar del éster ciclohexílico del ácido clorofórmico, se aplican 41,1 g (0,25 moles) del éster n-hexílico del ácido clorofórmico. El compuesto deseado de la fórmula

10.



es obtenido con un rendimiento de 76,7 g de P.f. = 123 - 125°C. Después de una sola redisolución en propionitrilo, el producto es completamente puro; el mismo funde entonces a 130 - 131°C.

15.

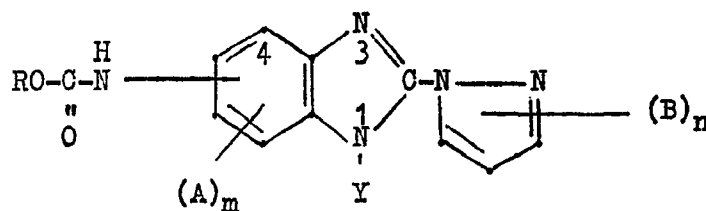


- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-

5. cadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se ha
ce constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania con fecha 29 de agosto de 1.967, bajo el número F 53 346 IVd/12p; acogiéndose por
10. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL ACIDO CARBAMICO"; ca-
15. racterizándose por lo siguiente:

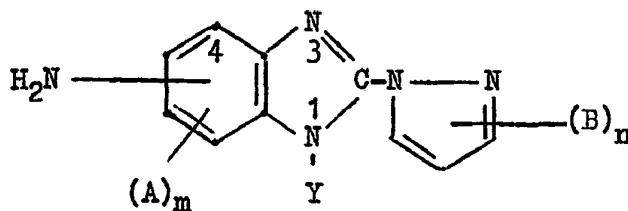
1ª.- "Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido carbámico", de fórmula general:



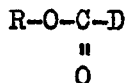
- en la que Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, A significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
20. halógeno, un grupo nitro o un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, B pueden ser igual o diferente de A, R representa un radical alifático eventualmente sustituido, un radical aralquilo o arilo o un radical heterocíclico y los subíndices m y n significan 1 ó 2, caracteriza



do, porque una amina de fórmula general:



en la que Y, A, B, m y n se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un derivado de ácido carbónico de fórmula general:



5. en la que R se define como anteriormente y D representa un átomo de halógeno, OR¹ ó -OOR², pudiendo ser R¹ y R² iguales o diferentes de R, y tener el alcance del significado de R, y pudiendo R y D ser además los componentes restantes del sistema de anillo de carbonato de glicol y
10. de carbonato de benzocatequina y, en caso dado, se efectúa una reesterificación ulterior.

2^a.- "Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido carbámico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 29 Mayo 1966

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEDO Y MODET
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO