

28



380579

SECCION	1
CLASIFICACION	A61 607
SUBCLASE	k c

No. 380.579

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Residencia: Turnhoutsebaan, 30, BEERSE, Bélgica.

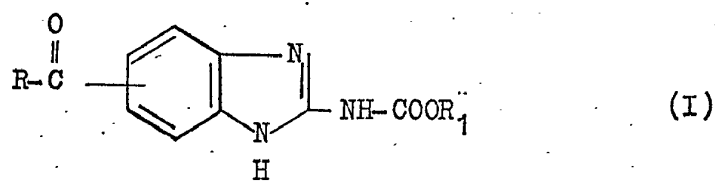
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN N-5(6)-ACIL-2-BENCIMIDAZOLIL / CARBAMATO DE ALQUILO.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 835.246, del 20-6-1969.

TP.

POOR
QUALITY

1



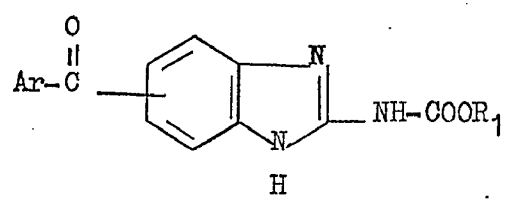
5

10

15

donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)fenilo y 2-tienilo; R₁ es metilo o etilo y el sustituyente R-CO- está situado en la posición 5(6) del sistema de anillo de bencimidazol. Entre las especies preferidas aquí se encuentran aquéllas en las que R es distinto de alquilo inferior o cicloalquilo. La especie preferida es el compuesto de fórmula (I) donde R es fenilo y R₁ es metilo. Estas especies preferidas pueden denominarse N-[5(6)-aroil-2-bencimidazolil]carbamatos de alquilo y pueden ser representadas estructuralmente por la siguiente fórmula:

20



25

donde Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)fenilo y 2-tienilo; R₁ es un miembro selec-

380579



JUN. 1970

1 cionado entre el grupo formado por metilo y etilo y el
sustituyente $\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ está situado en la posición 5(6) del
sistema de anillos del bencimidazol.

5 En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior"
y "alcoxi inferior" pueden representar hidrocarburos sa-
turados de cadena lineal o ramificada, conteniendo de
1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, pro-
pilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y radicales
10 alquilo similares y, respectivamente, los alcoxi corres-
pondientes como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc;
"cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarbonados satu-
rados de 3 a 6 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y "halógeno" se
refiere a los halógenos de peso atómico inferior a 80,
15 es decir, flúor, bromo y cloro.

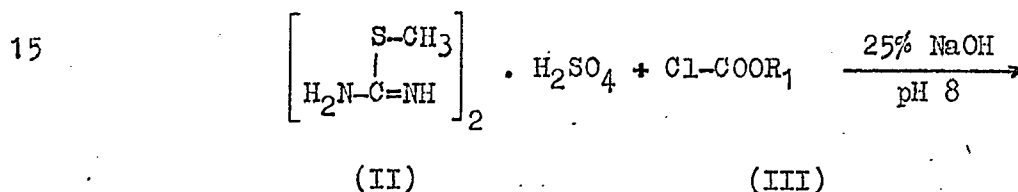
Los compuestos (I) se preparan de acuerdo con
el procedimiento descrito en la patente estadounidense
nº 3.010.968 para la obtención de algunos otros ésteres
alquílicos de los ácidos bencimidazol-2-carbámicos. En
20 general, el procedimiento implica el tratamiento de sul-
fato de S-metilisotiourea (II) con un cloroformiato de
alquilo apropiado (III) y una base, preferiblemente una
solución acuosa al 25 % aproximadamente de un hidróxido
de metal alcalino o alcalino-térreo, a un pH de 8 aproxi-
25 madamente. El S-metilisotiourea-carboxilato de alquilo



UN. 1970

1 así obtenido (IV), que no es necesario aislar antes de
proseguir con la siguiente etapa, se hace reaccionar
después con una o-fenilendiamina acilada apropiada (V),
preferiblemente en forma de una sal de adición con áci-
5 do, y un ácido protónico a un pH de 5-6 aproximadamente,
por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico y simila-
res, de preferencia, en presencia de la correspondiente
sal de metal alcalino, v.g. formiato, acetato, propiona-
10 to, etc., sódico o potásico, para dar los bencimidazol-
carbamatos de alquilo acilados deseados de fórmula (I).
Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas por el
siguiente esquema de reacción, en el que los símbolos
R y R₁ tienen el significado atribuido anteriormente:

Etapa 1



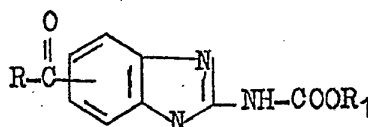
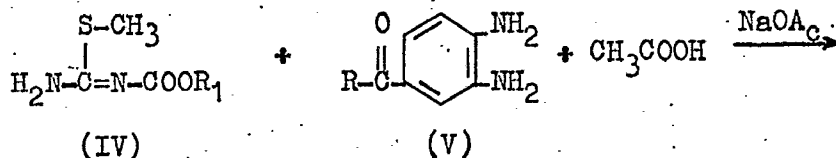
25

380579



JUN. 1970

1 Etapa 2



10

15

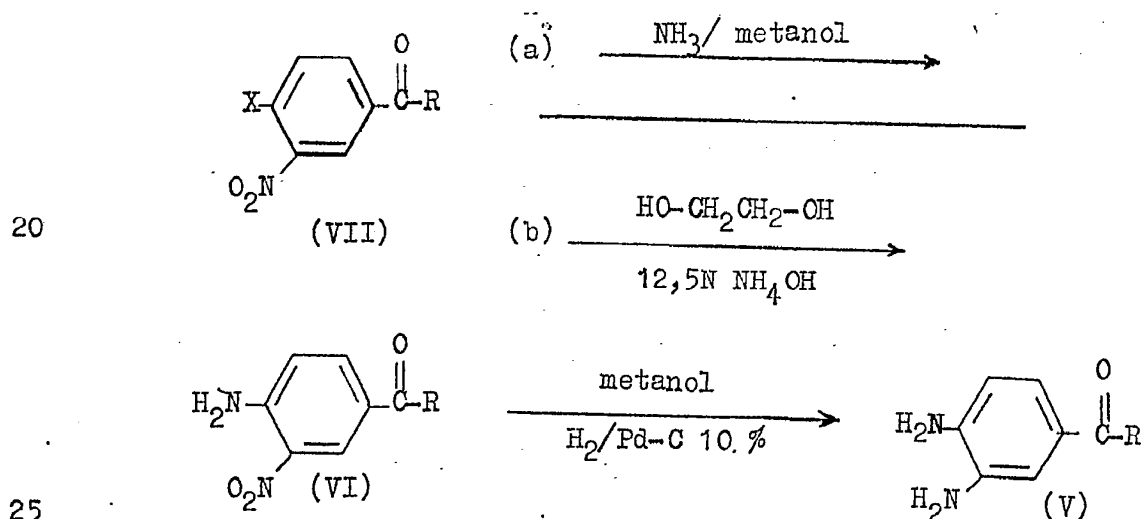
20

25

Las diaminofenilcetonas de fórmula (V) se obtienen por reducción de la función nitro a las correspondientes aminonitrofenilcetonas de fórmula (VI). Esta reducción se realiza fácilmente por hidrogenación catalítica de (VI), por ejemplo, poniendo en contacto hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbón en un disolvente adecuado, tal como alcohol inferior que preferiblemente está acidulado, por ejemplo con HCl, con objeto de aumentar el rendimiento. El tratamiento convencional con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, oxálico, láctico, fumárico y similares, proporciona las correspondientes sales de adición con ácido de (V). Las aminonitrofenilcetonas (VI) se obtienen a su vez a partir de las



1 correspondientes halonitrofenilcetonas de fórmula (VII),
donde X es halógeno, preferiblemente cloro o flúor, por
amoniólisis convencional de las últimas cetonas, por
ejemplo calentando (VII) con una solución alcohólica in-
5 ferior de amoníaco, preferiblemente bajo presión, en un
disolvente polar adecuado como sulfolano. Debido al grupo
nitro, gran aceptor de electrones, situado en la posición
orto con respecto al halógeno, la reacción de amoniólisis
convierte rápidamente la función halógeno en una fun-
10 ción amino. Alternativamente, las aminonitrofenilcetonas
de fórmula (VI) pueden ser obtenidas tratando (VII) con
etilenglicol e hidróxido amónico a temperaturas elevadas
(alrededor de 100-130°C), durante varias horas. Las reac-
ciones anteriores pueden ser ilustradas por el siguiente
15 diagrama esquemático:



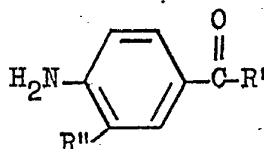
380579



1970

1 Creemos que algunas de las diaminofenilcetonas
de fórmula (V) y de las aminonitrofenilcetonas de fórmula (VI) son compuestos nuevos y, en vista de su utilidad en la síntesis antes descrita, estas cetonas constituyen una característica adicional de este invento.
5 Estos nuevos productos intermedios pueden ser representados estructuralmente por la siguiente fórmula:

10



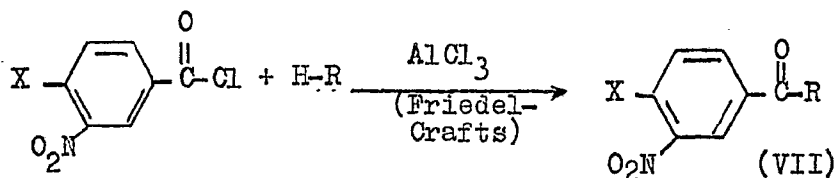
15

donde R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por cicloalquilo, fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)fenilo y 2-tienilo; y R'' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitro y amino.

20

Son conocidas algunas de las halonitrofenilcetonas de fórmula (VII), por ejemplo aquéllas en las que R es alquilo inferior, fenilo o alquil(inferior)fenilo. En general, las cetonas de fórmula (VII) pueden ser preparadas en las condiciones convencionales para la reacción de Friedel-Crafts, de la forma siguiente:

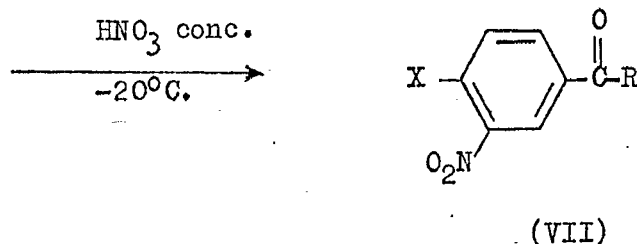
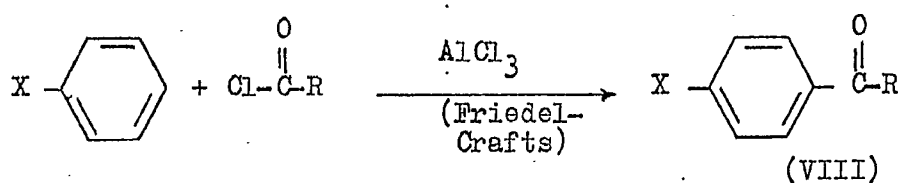
25





JUN. 1970

1 o, alternativamente, por nitración directa de un compues-
to de fórmula (VIII), por ejemplo poniendo en contacto
con ácido nítrico concentrado o fumante, a temperaturas
de unos -5 a -30°C , cuyo compuesto (VIII) puede ser ob-
5 tenido mediante una reacción convencional de Friedel-
Crafts, como sigue:



20 Se ha encontrado que los bencimidazolilcarbama-
tos de fórmula (I) poseen valiosas propiedades antihel-
mínticas y, como tales, los compuestos son especialmente
útiles contra varias infecciones helmínticas del tracto
intestinal de animales domésticos y económicamente impor-
tantes, como perros, ovejas, ganado vacuno, pollos y si-
milares. Los compuestos (I) son activos contra un amplio
25 espectro de helmintos, v.g. Trichostrongylus, Ostertagia,



1 Cooperia, Hoemoncus, Strongyloides, Nematodirus, Bunostomum, Trichuris, Chabertia, Capillaria, Ascaris, Heterakis, Syphacia y similares. Según el peso del animal
5 huésped, generalmente será suficiente una dosis diaria de unos 0,5 a 40 mg/kg de peso corporal para limpiar eficazmente al animal de los organismos infecciosos. Las composiciones antihelmínticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto activo (I), solo o en combinación con otros ingredientes terapéuticos activos, en mezcla con vehículos adecuados, pueden ser preparadas fácilmente siguiendo las técnicas convencionales farmacéuticas y veterinarias para las vías habituales de administración.

10 El compuesto más preferido, el N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil]carbamato de metilo ha resultado especialmente eficaz contra el Syphacia muris, cuyo organismo presenta relación con el oxiuris humano, Enterobius vermicularis, por su ciclo vital, por su periodo cíclico de actividad y por depositar sus huevos en la zona perianal. Para conseguir infecciones artificiales, se utiliza cinta de celofán adhesivo para recuperar los huevos de la piel
15 perianal y esta cinta se administra por vía oral a las ratas. Los animales así infectados son alojados en jaulas individuales con alimentos y agua a voluntad. El compuesto a ser ensayado se administra por vía oral mediante intubación. Se prepara una solución o suspensión salina es-
20
25



JUN. 1970

1 téril del compuesto a diversas concentraciones, corres-
pondientes a 40, 10, 2,5, 0,63 y 0,16 mg/kg de peso cor-
poral. El animal recibe 1 ml por cada 100 g de peso cor-
poral. Los animales de control reciben la misma cantidad
5 de preparación salina. Cinco días después son sacrifica-
dos los animales. Son aislados el ciego, el colon y el
recto y se lavan sobre un tamiz de 100 mallas. Se dife-
rencian y cuentan los gusanos macho, hembra e inmaduros.
La eficacia comparativa se expresa en porcentaje (%) re-
10 lativo a los controles no tratados. De acuerdo con este
procedimiento, se ha encontrado que el N-[5(6)-benzoil-
2-bencimidazolil]carbamato de metilo tiene una actividad
del 100 % contra el Syphacia muris en las ratas, después
de la administración de una sola dosis oral de 0,63 mg/kg
15 de peso corporal. En la siguiente tabla se ilustra una
comparación con el conocido antihelmíntico parbendazol
[5(6)-butil-2-bencimidazolcarbamato de metilo]:

<u>Dosis oral única</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>
0,16	0 % efectivo	
0,31	50 % "	
0,63	100 % "	0 % efectivo
2,5	100 % "	0 % "
10,0	100 % "	0 % "
40,0	100 % "	100 % "

25 Compuesto A = N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil]carbamato
de metilo.

380570



1970

1 Compuesto B = parbendazol.

 El valor DL_{50} por vía oral del Compuesto A es superior a 80 mg/kg en ovejas y superior a 40 mg/kg en ratones, ratas y pollos. En las mismas especies animales, el valor DL_{50} oral del Compuesto B es superior a 40 mg/kg.

 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no limitar el alcance del presente invento. Salvo indicación en contrario, todas las partes se dan en peso.

10

EJEMPLO 1

 Una solución caliente de 53 partes de cloruro de ciclobutilcarbonilo en 45 partes de fluorbenzeno se agrega a 60°C sobre una mezcla de 107 partes de cloruro de aluminio en 270 partes de fluorbenzeno. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 45 minutos. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte sobre hielo. Se separa la capa orgánica y el agua se extrae dos veces con 120 partes de cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas, se filtran y se evaporan. El residuo se destila, dando ciclo butil- p-fluorfenilcetona; p.e. 100-102°C a 2 mm de presión.

 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el cloruro de ciclobutilcarbonilo por una can-

25



1970

1 tidad equivalente de cloruro de ciclopentilcarbonilo,
se obtiene el compuesto ciclopentil-p-fluorfenilcetona;
p.e. 108-111°C a 1,5-2 mm de presión.

EJEMPLO 2

5 Se enfrían 150 partes de ácido nítrico fumante
(d = 1,5) y manteniendo la temperatura entre -10° y -20°C,
se añaden 39 partes de (4-clorofenil)ciclopropilcetona.
La mezcla se agita durante 45 minutos más a la misma tem-
peratura. Se enfría la mezcla de reacción a -30°C y se
10 vierte sobre hielo machacado. El producto precipitado se
separa por filtración en frío, se lava con agua fría y
después con una pequeña cantidad de 2-propanol y por re-
cristalización en 40 partes de 2-propanol se obtiene
(4-cloro-3-nitrofenil)ciclopropilcetona; p.f. 80°C.

15 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y sus-
tituyendo la (4-clorofenil)ciclopropilcetona por una can-
tidad equivalente de una aril-cicloalquilcetona apropia-
da, se obtienen los siguientes compuestos:

20 ciclobutil-4-flúor-3-nitrofenilcetona; p.e. 148-150°C
a 0,8 mm de presión,
ciclopentil-4-flúor-3-nitrofenilcetona; p.e. 120-160°C
a 0,8 mm de presión.

EJEMPLO 3

25 A una suspensión agitada y enfriada (en baño de
hielo) de 25 partes de cloruro de aluminio en 52 partes



1 de fluorbenceno se agrega gota a gota una solución de
27,5 partes de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo en
52 partes de fluorbenceno. Una vez completada la adi-
ción, se prosigue la agitación durante la noche a la
5 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte
sobre agua y el producto se extrae con cloruro de meti-
leno. El extracto se lava sucesivamente con solución de
bicarbonato sódico y agua, se seca, se filtra y se eva-
pora a vacío. El residuo sólido se cristaliza en 2-pro-
panol, dando 4-cloro-4'-flúor-3-nitrobenzofenona; p.f.
10 97,9°C.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y sus-
tituyendo el fluorbenceno por una cantidad equivalente
de clorobenceno o de metoxibenceno, se obtienen las si-
guientes cetonas:
15

- 4,4'-dicloro-3-nitrobenzofenona; p.f. 83,4°C,
- 4-cloro-4'-metoxi-3-nitrobenzofenona; p.f. 105,5°C.

EJEMPLO 4

Una suspensión de 15 partes de cloruro de alumi-
nio en 60 partes de cloruro de metileno se enfría en un
20 baño de hielo y a la misma se añade gota a gota una so-
lución de 25 partes de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo
en 60 partes de cloruro de metileno, mientras se mantiene
la temperatura por debajo de 0°C. Una vez terminada la
adición, se continúa agitando a la temperatura ambiente
25

380579



1970

1 hasta que la totalidad del cloruro de aluminio pasa a
solución. Después se añaden gota a gota, a 0°C, 10 par-
tes de tiofeno y el sistema se agita durante 1 hora a
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vier-
5 te sobre hielo machacado. Se separa la capa orgánica,
se lava con solución de carbonato sódico hidrógeno, se
seca y se evapora. El residuo oleoso solidifica triturando
en 2-propanol. El producto sólido se separa por fil-
tración y se recristaliza en 2-propanol. La fracción me-
10 nos pura se disuelve en benceno ligeramente caliente, se
trata con carbón activo, se filtra y por adición de éter
de petróleo al filtrado se cristaliza de nuevo el produc-
to, dando 4-cloro-3-nitrofenil-2-tienil-cetona; p.f.
117,8°C.

15

EJEMPLO 5

A) Se calienta durante la noche a 125°C, en un
tubo sellado, una mezcla de 5,2 partes de 4-cloro-3-ni-
trobenzofenona, 5 partes de amoníaco, 72 partes de meta-
nol y 13 partes de sulfolano. La mezcla de reacción se
20 evapora a vacío. El residuo semisólido se somete a ebu-
llición en 100 partes de solución diluída de ácido clor-
hídrico. Después de enfriar, el producto precipitado se
separa por filtración y se disuelve en cloroformo. La fa-
se de cloroformo se seca y se evapora. El residuo se cris-
25 taliza en tolueno, dando 4-amino-3-nitrobenzofenona; p.f.

380579



1970

1 141°C.

5 B) Una mezcla heterogénea de 261,66 partes de 4-cloro-3-nitrobenzofenona, 3,6 partes de etilenglicol y 320 partes de solución de hidróxido amónico 12,5 N, se calienta a 130°C y se agita a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a 10°C y el producto cristalizado se separa por filtración. Se tritura en 800 partes de metanol, se filtra de nuevo, se lava con 80 partes de metanol limpio y se seca a 50°C, dando 4-amino-3-nitrobenzofenona; p.f. 139°C.

10 EJEMPLO 6

15 Se calienta en un tubo sellado a 120°C, durante 15 horas, una mezcla de 16 partes de 4'-cloro-3'-nitropropiofenona, 2,8 partes de amoniaco, 72 partes de metanol y 13 partes de sulfolano. El disolvente se evapora a vacío y al residuo se agregan 150 partes de agua y solución concentrada de ácido clorhídrico hasta que se vuelve ácido. El producto precipitado se separa por filtración, se lava sucesivamente con agua, 2-propanol y éter y se seca, dando 4'-amino-3'-nitropropiofenona; p.f. 20 150°C.

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y sustituyendo la 4'-cloro-3'-nitropropiofenona por una cantidad equivalente de una 4'-halo-3'-nitrofenilcetona apropiada de fórmula (VII), se obtienen los siguientes



1970

- 1 compuestos:
- 4'-amino-3'-nitrobutirofenona; p.f. 130°C,
- 4'-amino-3'-nitrovalerofenona; p.f. 118°C,
- (4-amino-3-nitrofenil)-ciclopropilcetona; p.f. 167°C,
- 5 4-amino-3-nitrofenil-ciclobutilcetona; p.f. 156°C,
- 4-amino-3-nitrofenil-ciclopentilcetona; p.f. 131,8°C,
- 4-amino-4'-fluor-3-nitrobenzofenona; p.f. 199°C,
- 4-amino-4'-cloro-3-nitrobenzofenona; p.f. 200,9°C,
- 4-amino-4'-metil-3-nitrobenzofenona; p.f. 145°C,
- 10 4-amino-4'-metoxi-3-nitrobenzofenona; p.f. 155,6°C,
- 4-amino-3-nitrofenil-2-tienilcetona; p.f. 168,4°C.

EJEMPLO 7

 Una mezcla de 9,7 partes de 4'-amino-3'-nitropropiofenona, 160 partes de metanol, 10 partes de solución concentrada de ácido clorhídrico y 0,5 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón, es hidrogenada a presión y temperatura normales. Después de haber absorbido la cantidad calculada de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo sólido se trata con 20 partes de 2-propanol, se filtra de nuevo, se lava sucesivamente con 2-propanol y éter y se seca, dando hidrocioruro de 3',4'-diaminopropiofenona.

15

20

 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 7 y sustituyendo la 4'-amino-3'-nitropropiofenona por una can-

25



1970

- 1 tidad equivalente de una amino-nitrofenilcetona apropiada de fórmula (VI), se obtienen las siguientes diamino-fenilcetonas de fórmula (V); utilizando cualquier catalizador de hidrogenación adecuado. En caso de obtenerse
- 5 el sulfato, el ácido clorhídrico se sustituye por ácido sulfúrico en el citado ejemplo:
- hidrocloruro de 3',4'-diaminobutirofenona
- hidrocloruro de 3',4'-diaminovalerofenona
- sulfato de (3,4-diaminofenil)-ciclopropilcetona; p.f.
- 10 180-190°C (desc.).
- hidrocloruro de 3,4-diaminofenil-ciclobutilcetona; p.f.
- 170°C
- hidrocloruro de 3,4-diaminofenil-ciclopentilcetona; p.f.
- > 300°C
- 15 hidrocloruro de 3,4-diaminobenzofenona; p.f. 207°C
- hidrocloruro de 3,4-diamino-4'-fluorbenzofenona; p.f.
- 226-230,5°C,
- hidrocloruro de 3,4-diamino-4'-clorobenzofenona; p.f.
- 190°C (desc.)
- 20 hidrocloruro de 3,4-diamino-4'-metilbenzofenona
- hidrocloruro de 3,4-diamino-4'-metoxibenzofenona
- hidrocloruro de 3,4-diaminofenil-2-tienilcetona; p.f.
- 160°C.

EJEMPLO 8

- 25 Se agitan 7,8 partes de sulfato de S-metilisotiourea en 10 partes de agua en un baño de hielo y se

380579



1 añaden 4,5 partes de cloroformiato de metilo. Manteniendo
do la temperatura por debajo de 20°C, se añaden gota a
gota, en el transcurso de 10 minutos, 17 partes de solu-
5 ción de hidróxido sódico al 25 % (pH \pm 8), seguido de
la adición de 5,6 partes de ácido acético (pH \pm 5). A es-
ta mezcla se añade, a 20°C, una suspensión de 7 partes de
hidrocloruro de 3,4-diaminobenzofenona en 100 partes de
agua, seguido de la adición de 2,3 partes de acetato só-
dico. El sistema se calienta lentamente hasta 85°C y se
10 agita a esta temperatura durante 45 minutos. Se enfría
la mezcla de reacción y el producto precipitado se separa
por filtración. Se lava sucesivamente con agua y etanol,
se seca y se cristaliza en una mezcla de ácido acético y
metanol, dando N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil] carbamato
15 de metilo; p.f. 288,5°C.

Repetiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y sug-
tituyendo el hidrocloruro de 3,4-diaminobenzofenona por
una cantidad equivalente de una diaminofenilcetona apro-
piada descrita en el Ejemplo 7 y, si se desea, sustituyen-
do el cloroformiato de metilo por una cantidad equivalen-
20 te de un cloroformiato de alquilo apropiado, se obtienen
los siguientes carbamatos:

N-[5(6)-acetil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo; p.f.
+300°C

25 N-[5(6)-propionil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo;
p.f. 279,5°C

380579



1970

- 1 N-[5(6)-butiril-2-bencimidazolil] carbamato de metilo;
p.f. 273°C
- N-[5(6)-valeril-2-bencimidazolil] carbamato de metilo;
p.f. 265°C
- 5 N-[5(6)-ciclopropilcarbonil]-2-bencimidazolil] carbamato
de metilo; p.f. 250,5°C
- N-[5(6)-(ciclobutilcarbonil)-2-bencimidazolil] carbamato
de metilo; p.f. >300°C
- 10 N-[5(6)-(ciclopentilcarbonil)-2-bencimidazolil] carbamato
de metilo; p.f. >300°C
- N-[5(6)-(p-fluorbenzoil)-2-bencimidazolil] carbamato de
metilo; p.f. >260°C
- N-[5(6)-(p-clorobenzoil)-2-bencimidazolil] carbamato de
metilo; p.f. >260°C
- 15 N-[5(6)-p-toluil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo;
p.f. 284,6°C
- N-[5(6)-(p-metoxibenzoil)-2-bencimidazolil] carbamato de
metilo; p.f. 289°C
- N-[5(6)-(2-tenoil)-2-bencimidazolil] carbamato de metilo;
p.f. 288,7°C
- 20 N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil] carbamato de etilo;
p.f. >300°C.

EJEMPLO 9

Este ejemplo pone de manifiesto la actividad
antihelmíntica de los compuestos de fórmula (I). Las

25



1 heces de unos carneros adultos o semi-desarrollados,
infectados con diferentes especies de nematodes, son
examinadas microscópicamente para identificar los hue-
vos de nematodes intestinales y se determina el número
5 de huevos por gramo (HPG) mediante la técnica de MacMas-
ter^{*}. Cada animal es examinado dos veces dentro de la
misma semana. El HPG para cada especie de gusano es el
promedio de 4 recuentos MacMaster. El HPG medio para ca-
da especie, después de dos exámenes, es el promedio de
10 8 recuentos. Los carneros son tratados después con el
compuesto en evaluación, siendo administrada la droga
una sola vez por intubación a través del esófago (10
mg/kg). Los animales tratados se mantienen en corrales
independientes y cada animal es examinado durante dos
15 semanas. Los valores HPG son registrados utilizando la
misma técnica que antes del tratamiento. El porcentaje
de reducción de los huevos es la relación entre el HPG
medio después del tratamiento dividido por el HPG medio
antes del tratamiento y multiplicado por 100. La efica-
cia de los compuestos estudiados es clasificada así de
20 acuerdo con la siguiente escala:

+	1-25 % de actividad
++	26-50 % "

25 ^{*} Gordon. H. McL. y Whitlock, H.V., J. Coun. scient. ind.
Res. (Australia), 12, 50 (1939).

24 SEP 1951

1

+++

51-75 % de actividad

++++

76-100 % "

Debe entenderse que los compuestos de la siguiente tabla no están incluidos con fines limitativos del invento sino solamente para ilustrar las propiedades útiles de todos los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I).

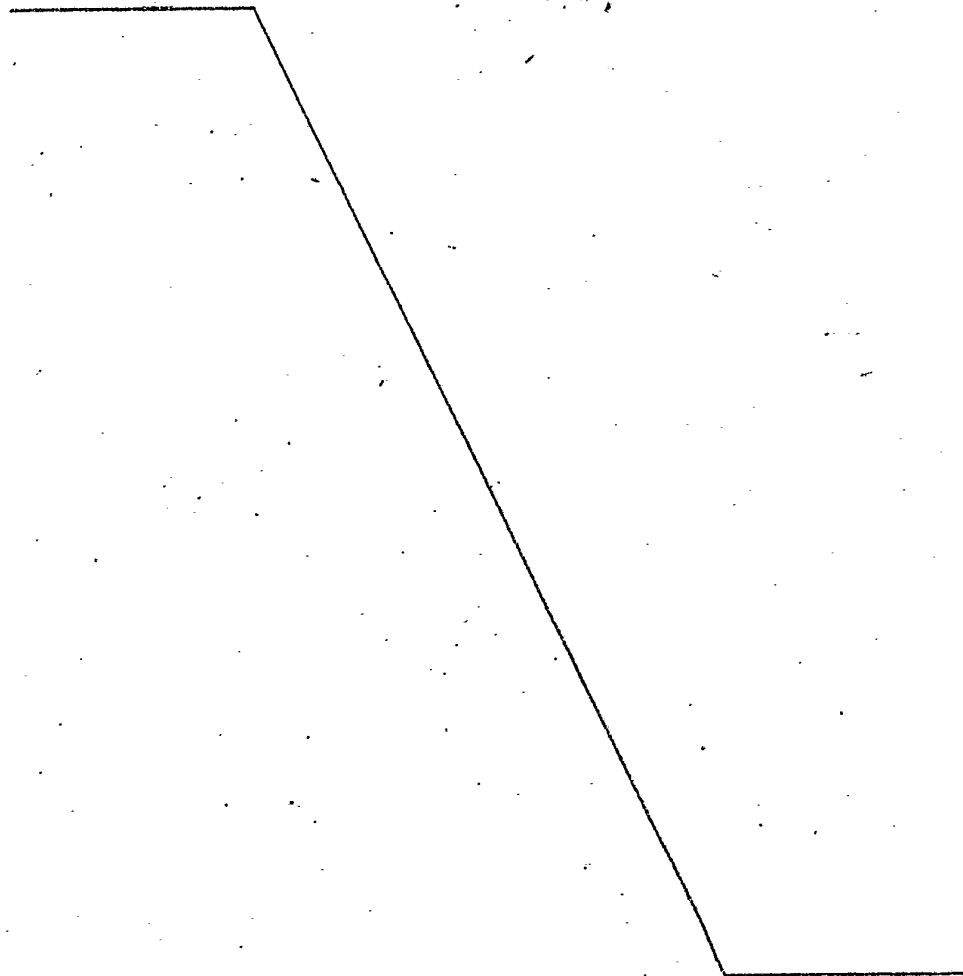
5

10

15

20

25



380579

380579

380579

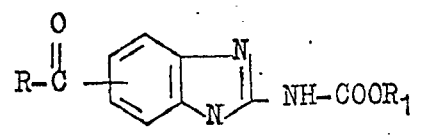
9 APR 1970





R	R ₁	Trichostroon gylus	Oster- tagia	Cooperia	Hoemoneus	Strong- yloides	Menato dirus	Bunostomum	Chabertia
Me	Me	++	0	0	++	0	0	0	++++
Et	Me	++++	++++	+	++++	+++	---	++	---
n-Pr	Me	++++	++++	++++	++++	+++	++++	---	---
\triangle	Me	++++	++++	++	++++	+++	++	++++	---
n-Bu	Me	+++	---	---	++++	+++	---	---	---
\square	Me	++++	++++	++++	++	0	++++	++++	++++
Ph	Me	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++++
p-T-Ph	Me	++++	++++	++++	++++	0	---	++++	++++
p-Cl-Ph	Me	++++	0	0	0	0	---	0	0
p-Me-Ph	Me	++++	++++	++++	++++	0	++++	++++	++++
p-MeO-Ph	Me	+++	0	+++	++	++++	---	---	---
p-tienilo	Me	++++	++++	++++	++++	+++	---	++++	++++
Ph	Et	+++	0	0	++	0	---	++	---

380579

3



1
10
15
20
25
30

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Trichostron gylus</u>	<u>Oster tagia</u>	<u>Cooperia</u>	<u>Hoemoneus</u>	<u>Strong- yloides</u>
Me	Me	++	0	0	++	0
Et	Me	++++	++++	+	++++	+++
n-Pr	Me	++++	++++	++++	++++	+++
	Me	++++	++++	++	++++	+++
n-Bu	Me	+++	---	---	+++	+++
	Me	++++	++++	++++	++	0
Ph	Me	++++	++++	++++	++++	++++
p-F-Ph	Me	++++	++++	++++	++++	0
p-Cl-Ph	Me	++++	0	0	0	0
p-Me-Ph	Me	++++	++++	++++	++++	0
p-MeO-Ph	Me	+++	0	+++	++	++++
p-tienilo	Me	++++	++++	++++	++++	+++
Ph	Et	+++	0	0	++	0

380579



9 JUN 1970



(I)

<u>operia</u>	<u>Hoemoneus</u>	<u>Strong- yloides</u>	<u>Nemato dirus</u>	<u>Bunostomum</u>	<u>Chabertia</u>
	**	0	0	0	****
	****	***	---	**	---
***	****	***	****	---	---
*	****	***	**	****	---
-	***	***	---	---	---
***	**	0	****	****	****
***	****	****	****	****	****
***	****	0	---	****	****
	0	0	---	0	0
***	****	0	****	****	****
**	**	****	---	---	---
***	****	***	---	****	****
	**	0	---	**	---

380579

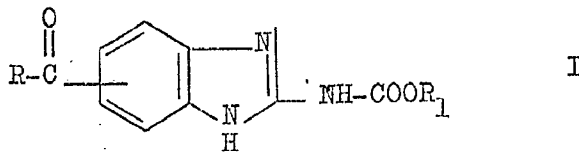
28



1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

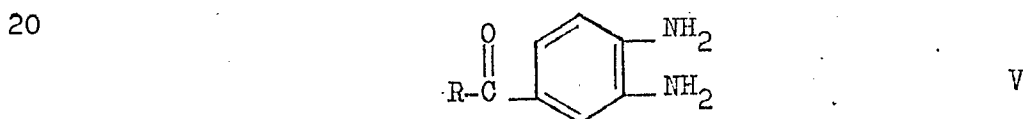
5 1. Un procedimiento para la preparación de un N- [5(6)-acil-2-bencimidazolil] carbamato de alquilo de fórmula:



10 donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)fenilo y 2-tienilo; R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por metilo y etilo; y el sustituyente R-CO- está situado en la
15 posición 5(6); cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



20 y un ácido protónico, preferiblemente en presencia de una sal de metal alcalino de dicho ácido protónico.

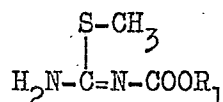
25 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de N- [5(6)-acetil-2-bencimidazolil] car

380579

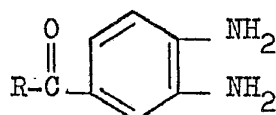
28



1 bamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

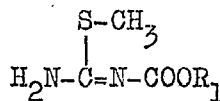


5 donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula:

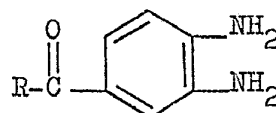


donde R-CO es acetilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 -
10 para la preparación de N- [5(6)-propionil-2-bencimidazolil]
carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un
compuesto de fórmula

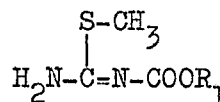


15 donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula



donde R-CO es propionilo.

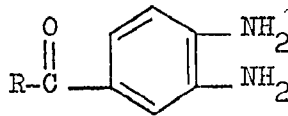
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 -
20 para la preparación de N- [5(6)-butiril-2-bencimidazolil] car
bamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un -
compuesto de fórmula:



25 donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula:



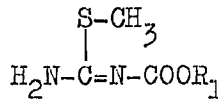
1



donde R-CO es butirilo.

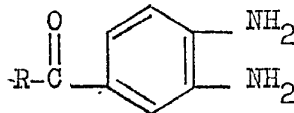
5

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-[5(6)-ciclopropilcarbonil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10

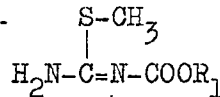
donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula



donde R es ciclopropilo.

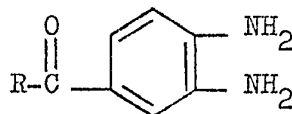
15

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-[5(6)-valeril-2-bencimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20

donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula



donde R-CO es valerilo.

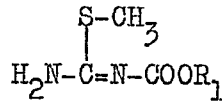
25

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de N-[5(6)-ciclobutilcarbonil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar

380579

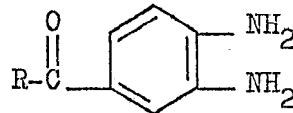


1 un compuesto de fórmula



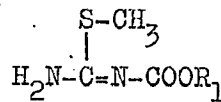
donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula

5



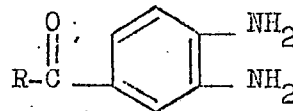
donde R-CO es ciclobutilcarbonilo.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de N-[5(6)-ciclopentilcarbonil-2-ben-
10 cimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer
reaccionar un compuesto de fórmula



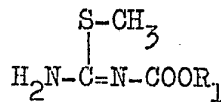
donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula

15



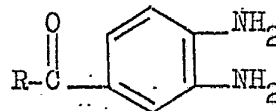
donde R-CO es ciclopentilcarbonilo.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, -
para la preparación de N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil]
20 carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un
compuesto de fórmula



donde R_1 es metilo, con un compuesto de fórmula

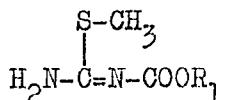
25



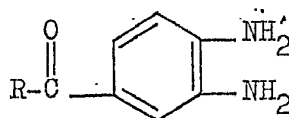


1 donde R-CO es benzoilo.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1
 para la preparación de N-[5(6)-benzoil-2-bencimidazolil]
 carbamato de etilo, caracterizado por hacer reaccionar un
 5 compuesto de fórmula:

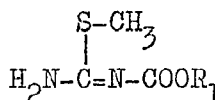


donde R₁ es etilo, con un compuesto de fórmula

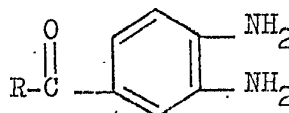


10 donde R es benzoilo.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 para la preparación de N-[5(6)-p-fluorbenzoil-2-bencimida-
 zolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccio
 15 nar un compuesto de fórmula



donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula

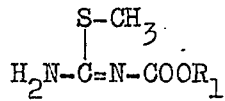


20 donde R-CO es p-fluorbenzoilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, -
 para la preparación de N-[5(6)-p-clorobenzoil-2-bencimida-
 zolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccio
 25 nar un compuesto de fórmula:

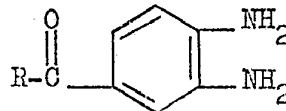


1



donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula

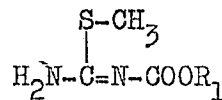
5



donde R-CO es p-clorobenzoilo.

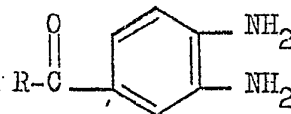
10

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-[5(6)-p-toluil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula

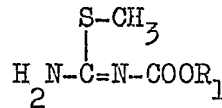
15



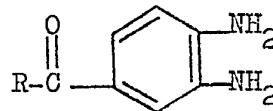
donde R-CO es p-toluido.

20

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-[5(6)-p-metoxibenzoil-2-bencimidazolil] carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde R₁ es metilo, con un compuesto de fórmula

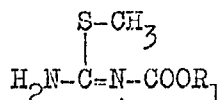


25

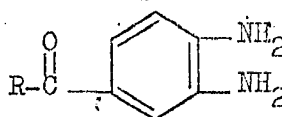


1 donde R-CO es p-metoxibenzoilo.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de N-[5(6)-(2-tenoil)-2-bencimidazolil]
carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar -
5 un compuesto de fórmula



donde R₁ es metilo con un compuesto de fórmula



10

donde R-CO es 2-tenoilo.

16. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: -
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN N-[5(6)-ACIL-2-
15 BENCIMIDAZOLIL] CARBAMATO DE ALQUILO.

Todo tal como queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de treinta páginas
mecanografiadas.

Madrid, 9 de junio de 1970

20

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25