

Int. Cl. CO7D 235/32 // AGIK 31/415/4 0 1229

-2



P.- 52.216

M8/nki 03685-77

Int. Cl. CO7D // AGIK

407229

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHININ GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK  
GYÁRA RT

entidad húngara

establecida en Tó u. 1-5, Budapest IV, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5/6/-ACIL-  
-BENCIMIDAZOLIL-CARBAMATOS DE ALCOHILO"

(Clase Internacional CO7d)

407229

-2



Algunos tipos de los ésteres del ácido 2-ben-  
cimidazolil-carbámico han llegado a ser conocidos re-  
cientemente como compuestos biológicamente activos.  
Varios miembros de este grupo de compuestos se apli-  
can ya en la práctica: por ejemplo, el 1-butylcarba-  
moil-2-bencimidazolil-carbamato de metilo es conocido  
5 como un fungicida y ovicida de amplio espectro, que  
actúa como una composición sistémica, y el 5/6/-butyl-  
-2-bencimidazolil-carbamato de metilo es útil como an-  
10 tihelmíntico. En la bibliografía más reciente puede  
obtenerse información del desarrollo e investigacio-  
nes de un nuevo grupo de compuestos, que tienen acti-  
vidad antihelmíntica y una estructura química similar:  
los ésteres del ácido 5/6/-acil-2-bencimidazolil-car-  
bámico (Patente Húngara Nº 160.127).  
15

Los últimos compuestos resultaron ser acti-  
vos en combatir lombrices como las Syphacia, Trichu-  
ris, Hoemuncus, Nematodirus, Trichostrongylus, Asca-  
ris, Strogyloides, Ostertagia, etc. Los compuestos  
20 pueden usarse preferentemente para el tratamiento de  
enfermedades intestinales de animales domésticos, ta-  
les como ganado vacuno, ganado lanar, perros, aves de  
corral, etc.

Estos compuestos pueden aplicarse también  
25 en el campo de la terapéutica humana. El compuesto

27.9.72

407229

-200-



más eficaz de este grupo, el 5/6/-benzoil-2-bencimida  
zolil-carbamato de metilo, muestra una actividad suma  
mente buena contra la enterobiasis causada por el En-  
terobius vermicularis / J. Parazit., 32, 359 (1.946);  
5 J. Am. Med. Assoc., 179, 492 (1.962)/.

La cantidad deseada de substancia requerida  
durante la aplicación terapéutica de los compuestos  
mencionados anteriormente no es considerable, y el mé  
todo de tratamiento no es caro, ya que los ingredien-  
10 tes activos pueden administrarse per se, o mezclando  
los ingredientes activos con otros ingredientes tera-  
péuticos activos u otros aditivos, por vía oral, con  
una dosis de 1-100 mg/kg.

La presente invención se refiere a la prepa  
15 ración de los ésteres del ácido 5/6/-acil-2-bencimida  
zolil-carbámico de efecto antihelmíntico que tienen  
la fórmula general I, en donde

R . . . . . representa un grupo alcoholo de cadena li-  
neal o ramificada, que contiene 1-4 átomos  
20 de carbono;

R<sup>1</sup> . . . . . representa un grupo alcoholo de cadena li-  
neal o ramificada, que contiene 1-4 átomos  
de carbono, o un grupo fenilo, halogenofeni  
lo, alcoholifenilo o alcóxifenilo, en donde  
25 el grupo alcoholo o el grupo alcóxi no con-

407229

-2



tienen más de cuatro átomos de carbono; y  
el grupo

R<sup>1</sup>-CO- está unido al anillo de bencimidazol en la  
posición 5/6/.

5           La preparación de los compuestos mencionados  
anteriormente está descrita en la Patente Húngara Nº  
160.127, en donde los compuestos se preparan S-meti-  
lando la tiourea con sulfato de dimetilo, y por reac-  
ción de la S-metil-isotiourea así obtenida con ésteres  
10           alcohólicos del ácido clorofórmico, de fórmula general  
IV, en presencia de una base, y haciendo reaccionar  
los ésteres alcohólicos del ácido S-metil-isotiourea-  
-N-carboxílico así obtenidos con orto-fenilendiamina  
sustituída, de fórmula general II. Este procedimiento  
15           es bien conocido en la bibliografía para la preparación  
de otros derivados de bencimidazol (Patente de EE.UU.  
Nº 3.010.968).

          Una gran desventaja de este método es la  
formación de metilmercaptano tóxico como subproducto.  
20           Se conoce un procedimiento adicional para la prepara-  
ción de otros derivados de bencimidazol, que compren-  
de hacer reaccionar cianamida exenta de agua con éste  
res del ácido clorofórmico en piridina, y hacer reac-  
cionar las carbalcoxi-cianamidas así obtenidas con or-  
25           to-fenilendiamina sin aislamiento, y obtener el éster

407229

-2



adecuado del ácido bencimidazolil-2-carbámico (Memoria descriptiva de la Patente Británica Nº 1.123.317). El rendimiento obtenido por este método es bastante bajo (10-15 %).

5                    Se sabe que uno de los métodos fundamentales de síntesis para la preparación de derivados de benci  
midazol es la reacción de derivados de ácidos carboxí  
licos con orto-fenilendiaminas (R.C. Elderfield: Hete  
rocyclic Compounds, Nueva York, 1.957, Vol. 5, pág.  
10 279). Desde este punto de vista, los ésteres alcohóli  
cos del ácido S-metil-isotiourea-N-carboxílico pueden  
considerarse como imido-tioéteres del ácido N-carbal  
coxi-carbámico, y las carbalcoxi-cianamidas pueden  
considerarse como nitrilos del ácido N-carbalcoxi-car  
15 bámico. En los procedimientos de acuerdo con la pre  
sente invención, este esquema general de reacción se  
realiza de forma ventajosa.

La esencia del procedimiento según la pre  
sente invención es preparar los compuestos de fórmula  
20 general I haciendo reaccionar carbalcoxi-cianamidas,  
de fórmula general III, con derivados substituídos de  
la orto-fenilendiamina, de fórmula general II, en un  
medio acuoso. La reacción se lleva a cabo en un medio  
ácido, en el margen de pH de 2-6, preferentemente a  
25 pH 3-4,5, a una temperatura de 30-120°C, preferente-

407229



mente de 70-100°C. La carbalcoxi-cianamida se emplea preferentemente en un exceso de 5-50 % en moles. Durante la reacción, el pH de la mezcla se va aproximando al valor neutro, como consecuencia de la reacción de ciclización acompañada de pérdida de amoníaco. Para mantener un pH preferible, debe añadirse un ácido apropiado durante la reacción. A este respecto pueden usarse ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. De acuerdo con el método anteriormente descrito, pueden obtenerse compuestos de fórmula general I con un rendimiento de 80-85 %.

Las carbalcoxi-cianamidas utilizadas pueden prepararse por reacción de la hidrógeno-cianamida de metal alcalino o alcalino-térreo de fórmula general V, en donde M representa un ion de metal alcalino o alcalino-térreo de valor n, con ésteres alcohólicos del ácido clorofórmico, de fórmula general IV, en un medio acuoso [J. Org. Chem., 17, 185 (1.952)]. Como agente de acilación pueden usarse carbonatos de dialcilo o ésteres alcohólicos del ácido orto-fórmico, además de los compuestos de fórmula general IV [Ann. Chim. (Roma), 54 (11), 1060 (1.964)]. Los compuestos de fórmula general V pueden prepararse por hidrólisis

27.9.72

407229



5 acuosa parcial de las cianamidas de metal alcalino o alcalino-térreo de fórmula general VI, o por reacción de una base equivalente a la cianamida de fórmula general VII, preferentemente con la solución acuosa de hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos.

Las definiciones de M y n en la fórmula VI se dan anteriormente. El procedimiento puede llevarse a cabo a una temperatura de (-10) - (+50) °C, preferentemente de 20-35 °C, añadiendo un éster alcohólico del ácido clorofórmico de fórmula general IV en un ex-  
10 ceso de 0-50 %, preferentemente 5-30 %, a la solución acuosa de los compuestos de fórmula V, preparados como se ha descrito anteriormente. El éster del ácido clorofórmico y la cantidad equivalente de la solución  
15 acuosa de una base también pueden añadirse simultáneamente a la solución acuosa de la cianamida. El valor del pH de la mezcla de reacción es de 6,5-9. La mezcla de reacción contiene una sal de metal alcalino o alcalino-térreo de fórmula general III. Los compuestos  
20 de fórmula general III se liberan con un ácido mineral, se extraen con un disolvente orgánico apropiado y se obtienen después de evaporar el disolvente. Como ácido mineral se emplea, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc, y como disolven-  
25 te orgánico pueden utilizarse hidrocarburos aromáti-

407229

-2



cos, por ejemplo, benceno, tolueno, y éteres como el éter dietílico, el éter diisopropílico, etc., y compuestos alifáticos halogenados, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetraclorometano.

5 El aislamiento de los compuestos de fórmula general III no es necesario para el cierre de anillo. Conforme a una realización preferida de la presente invención, puede añadirse orto-fenilendiamina, de fórmula general II, a la disolución acuosa de las sales de metal alcalino o alcalino-térreo de la carbalcoxi-  
10 -cianamida, de fórmula general III, preparadas como se ha descrito anteriormente, después de lo cual la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo después de ajustar el valor del pH de acuerdo con el método descrito anteriormente. El ajuste del pH puede llevarse a cabo añadiendo ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido nítrico, etc. También puede aplicarse a la reacción la sal monobásica de los compuestos de fórmula general  
15 II. En este caso, la adición de ácido sólo es necesaria cuando se lleva a cabo la reacción. De este modo pueden prepararse en una etapa, con un rendimiento del 80-85 %, los ésteres deseados del ácido 5/6/-acil-2-bencimidazolil-carbámico.

25 Las ventajas de la presente invención fren-



407229

te al método descrito en la Patente Húngara Nº 160.127 se resumen como sigue:

La aplicación del sulfato de dimetilo, tóxi-  
 co y caro, y la formación de metilmercaptano, desagra-  
 5 dable y tóxico, como subproducto se eliminan en el  
 procedimiento de la presente invención. También se  
 elimina la desventaja de la síntesis en que se utili-  
 za tiourea, la posibilidad de acilación adicional de  
 los ésteres del ácido S-metil-isotiourea-N-carboxíli-  
 10 co. Esta indeseada reacción secundaria conduce a la  
 formación de ésteres del ácido N,N'-tiocarbonil- bis-  
 -carbámico y, por tanto, se hace necesaria la aplica-  
 ción de un exceso mayor del éster de ácido clorofórmi-  
 co, en tanto que en ausencia del mismo el rendimiento  
 15 de la reacción de ciclización decrece. En el caso de  
 la presente invención no aparece disminución, ya que,  
 bajo las condiciones de reacción aplicadas, las car-  
 balcoxi-cianamidas no se acilan adicionalmente / J.  
 für Prakt. Chem., (2) 16 , 126 /. Se debe a estas cir-  
 20 cunstancias el hecho de que, de acuerdo con el proce-  
 dimiento de la presente invención, puedan prepararse  
 con un rendimiento del 80-85 % los compuestos desea-  
 dos de fórmula general I, en tanto que, cuando se uti-  
 liza el método descrito en la Patente Húngara Nº  
 25 160.127, sólo pueda obtenerse un 65-75 % (no se des-

407229

-2



criben valores de rendimiento en la Memoria descriptiva de la patente anteriormente mencionada). Una ventaja más del procedimiento de la presente invención es la aplicación de un material de partida barato, de calidad técnica, y la preparación de los compuestos valiosos de fórmula general I, que tienen actividad antihelmíntica, se lleva a cabo fácilmente en una síntesis que consta de unos pocas y sencillas etapas químicas de una forma tecnológica.

10 En los ejemplos se encuentran detalles adicionales del presente procedimiento. No obstante, no se intenta, en modo alguno limitar el alcance de la presente invención a los ejemplos.

Ejemplo 1

15 Se forma una suspensión de 32 g de cal nitrógenada técnica (contenido en cianamida cálcica de 0,224 moles) en 120 ml de agua; la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, y se añaden a la suspensión 21,4 ml (26,5 g, 0,28 moles) de  
20 éster metílico del ácido clorofórmico durante 30 minutos, en tanto que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a 20-30 °C. Después de agitarse durante una hora más, la mezcla de reacción se purifica separando por filtración los contaminantes sólidos.  
25 El líquido filtrado se acidifica con ácido clor

407229 -2



5           hídrico concentrado, y se extrae con cloroformo. La disolución clorofórmica reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. La carbometoxi-cianamida así obtenida es un producto aceitoso amarillo, que puede usarse sin purificar para reacciones posteriores.

Ejemplo 2

10           El método es idéntico al descrito en el Ejemplo 1, pero, en lugar de éster metílico del ácido clorofórmico, se emplean los ésteres etílico, propílico, e iso-butílico, respectivamente, del ácido clorofórmico. De este modo se obtienen compuestos adicionales de fórmula general III, en donde R representa un grupo etilo, propilo e isobutilo, respectivamente.

15

Ejemplo 3

20           Se disuelven en 5 ml de agua 2 g (0,022 moles) de carbometoxi-cianamida, y la solución se añade a la suspensión de 4,24 g (0,02 moles) de 4-benzoil-o-fenilendiamina en 10 ml de agua mientras se mantiene en agitación. La mezcla se calienta luego bajo agitación y se mantiene a 90-95 °C durante 45 minutos. Durante este proceso, el pH se mantiene a 3,5-4 añadiendo ácido clorhídrico. Después que ha tenido lugar la reacción, se enfría la mezcla y se aísla.

25

407229 -2



por filtración el producto precipitado. Después de lavar con agua y de secar, se obtienen 4,60 g (81,15 %) de éster metílico del ácido 5/6/-benzoil-2-bencimidazolil-carbámico.

5 Ejemplo 4

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, se emplean otros derivados 4-acil-sustituídos de la o-fenilendiamina, en cantidad equivalente, en lugar de la 4-benzoil-orto-fenilendiamina, y carboetoxi-cianamida, si se desea, en lugar de la carbo-  
10 metoxi-cianamida, y ácido sulfúrico en lugar del ácido clorhídrico. Se obtienen así los siguientes compuestos de fórmula general I:

	R <sup>1</sup>	R
15	metilo	metilo
	p-clorofenilo	metilo
	p-tolilo	metilo
	fenilo	etilo

Ejemplo 5

20 Se ponen en suspensión 16 g de cal nitrogenada técnica (contenido en cianamida cálcica de 0,112 moles) en 60 ml de agua y 15 ml de etanol, y la mezcla se agitó durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente. Se añaden a la suspensión 10,7 ml (13,25 g, 0,14  
25 moles) de éster metílico del ácido clorofórmico en

407229



el transcurso de 20 minutos, manteniéndose entre tan-  
to la temperatura en 30-40 °C. Después de agitarse  
la mezcla durante una hora más, se filtra la mezcla  
de reacción para eliminar los contaminantes sólidos.  
5 Se añaden al líquido filtrado 17 g (0,08 moles) de  
4-benzoil-orto-fenilendiamina, después de lo cual se  
ajusta el pH de la mezcla a 3,5 añadiendo ácido clor-  
hídrico concentrado. Se calienta luego la mezcla y  
se mantiene la temperatura en 90-95 °C, en tanto que  
10 se agita, durante 45 minutos. Mientras tanto se man-  
tiene el pH de la mezcla en 3,5-4 añadiendo ácido  
clorhídrico concentrado. Una vez completada la reac-  
ción, el sistema se enfría y el producto precipitado  
se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen  
15 así 18,8 g (83 %) de éster metílico del ácido 5/6/-  
benzoil-2-bencimidazolil-carbámico.

#### Ejemplo 6

El proceso se lleva a cabo de acuerdo con  
el método descrito en el Ejemplo 5, con la excepción  
20 de que se emplean otros derivados 4-acil sustituidos  
de la orto-fenilendiamina, en cantidad equivalente,  
en lugar de la 4-benzoil-orto-fenilendiamina, y, si  
se desea, éster etílico del ácido clorofórmico en lu-  
gar del éster metílico del ácido clorofórmico.

25 De este modo se obtienen los siguientes.

407229



compuestos de fórmula general I:

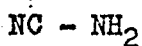
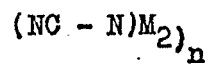
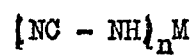
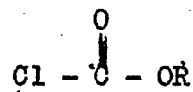
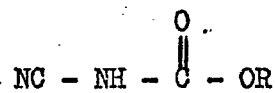
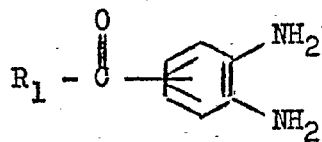
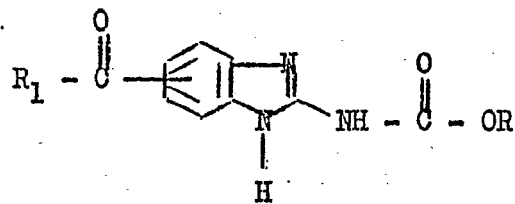
	R <sup>1</sup>	R
	metilo	metilo
	p-clorofenilo	etilo
5	fenilo	etilo
	p-tolilo	metilo

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 6 de Octubre de 1971, bajo el nº 2251/CI-1172, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

27.9.72

407229



407229 -2



## REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 1.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I y de las sales de los mismos, (en donde R representa un grupo alcohol, que contiene 1-4 átomos de carbono, R<sup>1</sup> representa un grupo alcohol, que contiene 1-4 átomos de carbono, o un grupo fenilo opcionalmente con un hidrógeno sustituido por un halógeno o por un grupo alcohol o alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono, y el grupo R<sup>1</sup>-CO- puede estar unido al anillo del bencimidazol en la posición 5 o 6) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II (en donde R<sup>1</sup> es como definido anteriormente) con un

27,9,72

- 16 -

407229



compuesto de fórmula general III (en donde R es como se ha dado anteriormente) y, si se desea, transformar el compuesto de fórmula general I así obtenido en su sal, o liberar el mismo a partir de su sal.

5                    2.- Un procedimiento conforme a la reivindicación 1, que comprende llevar a cabo la reacción en un medio acuoso.

                  3.- Un procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende  
10 llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido protónico.

                  4.- Un procedimiento conforme a la reivindicación 3, que comprende llevar a cabo la reacción en el margen de pH de 2-6, preferentemente de 3-4,5.

15                    5.- Un procedimiento conforme a la reivindicación 4, que comprende mantener el pH en el valor dado añadiendo un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico o ácido acético.

20                    6.- Un procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, que comprende llevar a cabo la reacción a 30-120 °C, preferentemente a 70-100 °C.

25                    7.- Un procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, que comprenden

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping loops.



-2 OCT 1972

497229

de emplear como material de partida compuestos de fórmula general III, en donde R representa un grupo metilo o etilo.

5 8.- Un procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, que comprenden de emplear como material de partida compuestos de fórmula general II, en donde R<sup>1</sup> representa un grupo fenílico.

10 9.- Un procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que comprenden de hacer reaccionar compuestos de fórmula general III, obtenidos en la mezcla de reacción a partir de la reacción de los compuestos de fórmula general V (en donde M representa un ion de metal alcalino o de metal alcalino-térreo con el valor n, y n representa 15 1 a 2) con un éster alcohílico del ácido clorofórmico, de fórmula general IV, sin aislamiento, directamente con la o-fenilendiamina sustituida de fórmula general II.

20 10.- Procedimiento para la preparación de 5/6/-acil-bencimidazolil-carbamatos de alcohol.

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

27.9.72

- 18 -

467229-20



Esta Memoria consta de diecinueve hojas es  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 2 OCT. 1972

P.A.

Alberfo de Eizaburu  
Por Poder *Alberfo*

27.9.72  
ASM

- 19 -

*ASM*