

421096



P.- 55.958

Hoe 72/F 378

F.C.-26-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS CARBAMA-
TOS" (Clase Internacional C07d)

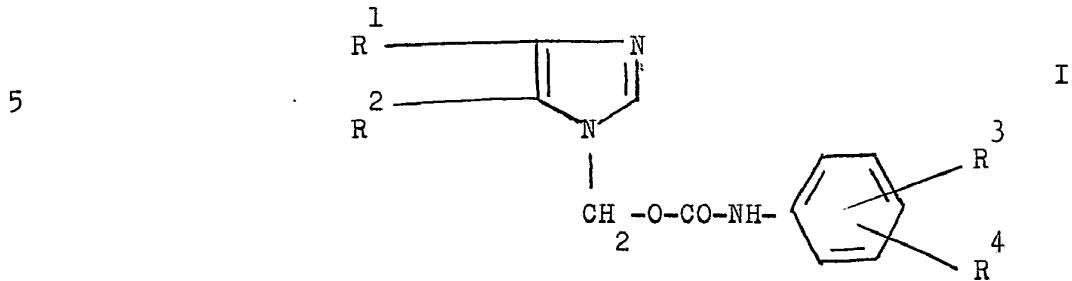
28.11.73
C.M.H.

427096

170



Objeto del invento son nuevos carbamatos de la fórmula general



10 en la que
₁ ₂

R y R significan en cada caso un átomo de hidrógeno o en conjunto el grupo -CH=CH-CH=CH-, que puede estar sustituido una o varias veces por alcoholo, halógenoalcoholo o alcoxi inferior, halógeno ó

15 ₃ ₄
₂ NO ; y

R y R representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, halógenoalcoholo, alcoxi o halógenoalcoxi inferior, halógeno o NO, o en conjunto como grupo -CH=CH-CH=CH- forman con el anillo de benceno el grupo naftilo,

20 incluidas sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y por lo tanto pueden ser utilizados como medicamentos.

28.11.73
 C.M.H.

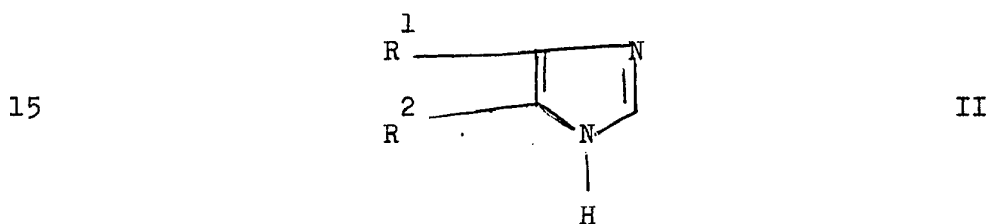
421096



Como alcoholo inferior, halógenoalcoholo infe-
rior, alcoxi inferior y halógenoalcoxi inferior se entien-
de siempre un grupo con 1 a 4 átomos de carbono en forma
de cadena recta o ramificada.

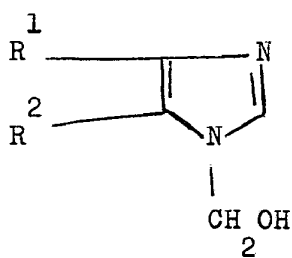
5 Entre los radicales que contienen alcoholo cita-
dos para R¹ hasta R⁴ son preferidos los grupos metilo, ha-
lógenometilo o metoxi.

Objeto del invento es además un procedimiento pa-
ra la preparación de compuestos de la fórmula general I,
10 el cual está caracterizado porque se somete a hidroximetri-
lación en posición 1 a imidazol o a bencimidazoles de la
fórmula II



20 en la que R¹ y R² tienen los significados tomados de la
fórmula I, con formaldehído o sustancias que ceden formal-
dehído, y porque los compuestos de metilol obtenidos de la
fórmula III

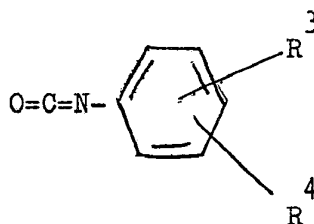
421096



III

5

a) se hacen reaccionar con isocianatos de la fórmula IV

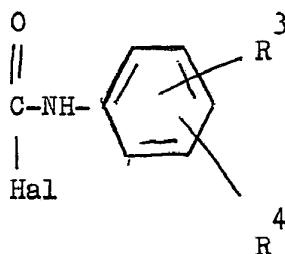


IV

10

o b) se hacen reaccionar con halogenuros de ácido carbamídico de la fórmula V

15



V

20

en que Hal significa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y los halohidratos que resultan en este caso se transforman eventualmente, de manera de por sí conocida, en las

25

28.11.73
C.M.H.



421096

bases libres. Para la hidroximetilación de compuestos de la fórmula II pueden utilizarse formaldehído, preferiblemente en solución acuosa como formalina, o ventajosamente sustancias que ceden formaldehído tales como trioxano y especialmente paraformaldehído, habiéndose manifestado como favorable utilizar el agente de hidroximetilación en un pequeño exceso (hasta de aproximadamente 10%). La reacción se puede efectuar en disolventes o preferiblemente por fusión del imidazol de la fórmula II con paraformaldehído a temperaturas entre 50° y 120°C, en que una adición de cantidades catalíticas (preferiblemente 0,1 a 2% en peso, referido al imidazol) de sustancias básicas tales como hidróxidos de metal alcalino o aminas terciarias, especialmente trietilamina, ciertamente no es necesaria, pero sobre todo en la serie de los bencimidazoles favorece notablemente a la reacción. Un aislamiento de los compuestos de metilol III, de manera de por sí conocida es posible, pero no necesario. Se procede preferiblemente recogiendo la masa fundida transparente, eventualmente después de enfriar, en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno, y haciendo reaccionar a continuación con un isocianato de la fórmula IV (modo de procedimiento a) o con un halogenuro de ácido carbamídico de la fórmula V (modo de procedimiento b). En este caso goza de preferencia la reacción con los isocianatos de acuerdo con el modo de proce-



421096

5 dimiento (a) por razones técnicas y económicas. Para ello el isocianato IV, eventualmente diluído con un disolvente inerte, es añadido a la solución - preparada preferiblemente de modo reciente - del compuesto de metilol III, después de lo cual se inicia la reacción con simultáneo calentamiento. A continuación se calienta a 40° - 65°C durante corto tiempo (15 - 30 minutos) y se aísla el producto precipitado.

10 Los isocianatos de la fórmula IV son en parte productos comerciales o en otro caso son fácilmente obtenibles por fosgenación de las correspondientes anilinas de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véase, entre otros, Houben-Weyl, Methoden d. org. Chemie, volumen VIII, página 120).

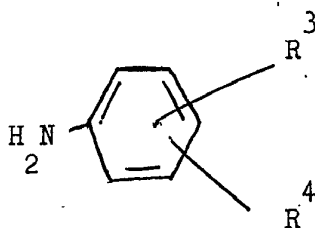
15 Si de acuerdo con el modo de procedimiento (b) se utilizan, de manera de por sí conocida, halogenuros de ácido carbamídico de la fórmula V en lugar de los isocianatos IV, se procede preferiblemente del siguiente modo:

20 En primer término se prepara el cloruro de ácido carbamídico, agregando lentamente a temperaturas entre -10° y +25°C, a una solución de fosgeno, en un disolvente inerte tal como benceno o tetrahidrofurano, una cantidad doble de la estequiométrica de una anilina o naftilamina de la fórmula VI

25

28.11.73
C.M.H.

1421095



VI

5
10
15
en la que R³ y R⁴ tienen los significados de la fórmula I, eventualmente en un disolvente o agente diluyente inerte. El clorhidrato de amina que precipita es separado. Al producto filtrado se agrega la solución recientemente preparada del compuesto de metilol III en cantidad estequiométrica. La reacción, que discurre de modo exotérmico, es terminada por corto calentamiento a reflujo. Mediante eliminación del disolvente en vacío se obtiene como residuo el producto deseado en forma de su clorhidrato, a partir del cual se puede poner en libertad la base, de modo usual, disolviendo en agua y precipitando con lejía de sosa diluída.

20
25
La preparación de sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles a partir de los carbamatos de la fórmula I se efectúa de manera de por sí conocida. Para ello son apropiados ácidos tanto inorgánicos como también orgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido tartárico y áci-

421096



do maleico.

Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por interesantes propiedades farmacológicas. Junto con una influencia notable sobre el nivel de lípidos del suero sanguíneo, especialmente los compuestos de la serie del imidazol muestran efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y anorexígenos. Algunos representantes de esta clase de sustancias son además de ello claramente eficaces de modo sedante, y amplifican y prolongan el efecto narcótico de los barbituratos.

Objeto del invento son, por lo tanto, también medicamentos, caracterizados por un contenido de compuestos de la fórmula I en calidad de sustancia activa junto con excipientes y agentes diluyentes usuales.

Efecto hipolipidémico

Los ésteres de ácido carbamídico de la fórmula I reivindicados, al tiempo que tienen una toxicidad aguda relativamente pequeña (véanse valores DL₅₀ en la Tabla I, columna 1), son capaces de disminuir de modo manifiesto el nivel de triglicéridos en el suero de ratas normolipidémicas (véase Tabla I). Además de ello manifiestan un sobresaliente efecto inhibitorio tanto sobre la formación de las hipercolesterinemias susceptibles de ser provocadas por medios dietéticomedicamentosos (véase Tabla II) como también sobre la generación de hipertrigliceridemias sus-

1421096



ceptibles de ser inducidas con carbohidratos (véase Tabla III).

En el caso del ensayo en los modelos de animales descritos a continuación, los compuestos de la fórmula I se manifiestan como claramente superiores al conocido Clofibrato, que sirvió como sustancia comparativa.

5
1.-Ensayo normalizado en una rata macho con contenido normal de lípidos en el suero.

10 El espacio de tiempo del ensayo se extendió durante 8 días. La administración se efectuó una vez por día por vía oral con la sonda de garganta en dosis de 100, 30, 10 ó 3 mg/kg. En general se tomó sangre antes y después del tratamiento, y en el suero se determinó la concentración de los triglicéridos de acuerdo con el método de Eggstein y Kreutz. Los valores, calculados a partir de estos datos de medición, para la disminución del contenido de triglicéridos en el suero, están recopilados en la Tabla I.

15 Además de ello por parte de los preparados A, L y M todavía en una dosificación de 10 mg/kg/día, en donde el clofibrato ya no manifiesta ningún efecto, también es disminuído significativamente el contenido de coles-terina en el suero de ratas normolipidémicas (compuesto A: -20%; compuesto L : -15% y compuesto M: -31%).

25



421096

2.- Hipercolesterinemia dietético-medicamentosa de una rata macho.

5 Por alimentación dietética con un pienso que con-
tenía 2% de colessterina, 2% de colato sódico, 0,3 % de me-
tiltiouracilo, 20% de palmina y 44% de azúcar de caña, se
aumentó el nivel de colessterina en el suero de ratas machos
en el espacio de una semana hasta aproximadamente un valor
de diez veces mayor que el valor de partida. Los animales
del grupo tratado con preparado (en cada caso 10 animales)
10 recibieron simultáneamente con el comienzo de la dieta, una
vez por día, por sonda de garganta, 10 ó 3 mg/kg de los
compuestos especificados en la Tabla II. Después de 8 días
se determinó la concentración media de la colessterina en
el suero y se la comparó con la sal del grupo testigo ali-
15 mentado dietéticamente (= 100%) con un consumo de pienso
aproximadamente igual en cada caso.

3.- Hipertrigliceridemia inducida por carbohidra-
tos de una rata macho.

20 Se investigó la influencia de un tratamiento pre-
vio por vía oral durante 3 días con los compuestos enume-
rados en la Tabla III sobre la formación de la hipertrigli-
ceridemia susceptible de ser inducida por administraciones
de fructosa a ratas machos en comparación con la de un gru-
po placebo (= 100%).

25

28.11.73
C.M.H.

421096



Tabla I

Efecto hipotrigliceridémico

5	Preparado DL # 50 en g/kg)	% de variación del contenido de triglicéridos en el suero en el ensayo normalizado después de 8 administraciones por vía oral de mg/kg/día.			
		100	30	10	3
	A (2,9)	-82/-74		/-35	-8/
	B (>4)	-69/-61	-18/-29		-6/
10	C (>4)	-41/-52			
	D (1,5)	-59/-39	-11/		
	E (1,5)	-77/-77		-41/-24	-36/
	G (4,4)	-43/-10	-28/ -8		
	H (1,2)	-55/-43	-20/-15		
15	I (3,5)	-35/-40			-25/
	K (>8)	-51/-57			
	L (>8)	-19/-44			
	M (>8)-	-13/-37		/-33	
20	.Clofibrato	-30/-30	-4/ -7	inactivo	inactivo

*) Determinado en el ratón con administración por vía oral.

Los valores situados delante de la línea oblicua significan la modificación porcentual del valor posterior (valor después del tratamiento) referido al valor anterior (valor de partida antes del tratamiento = 100%) del grupo

421096



5 tratado con preparado; los valores situados detrás de la línea oblicua indican la variación porcentual del valor posterior del grupo tratado en relación con el valor posterior (= 100%) de un grupo placebo sometido a tratamiento al mismo tiempo.

Tabla II

Inhibición de la hipercolesterinemia dietético-medicamentosa

Preparado	Dosis en mg/kg/día	% de variación del contenido de co- lesterina en el suero después de 8 días.
A	10 3	-47 -34
B	10	-13
D	10	-12
E	10 3	-33 -31
F	10	-22
I	10	-18
Clofibrato	100 10	+2 +11

25

28.11.73
C.M.H.

421096



Tabla III:

Inhibición de la hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos.

5	Preparado	% de variación del contenido de triglicéridos en el suero después de 3 administraciones por vía oral de mg/kg/día.		
		100	30	10
	A *)		-29	
10	B	-78	-26	-11
	C	-76	-53	-44
	D	-65		
15	E	-81	-44	
	H	-79		
20	Clofibrato	-38	-8	inactivo

*) La disminución de colessterina en el suero fue en el caso de 30 mg/kg/día de -40% y en el caso de 10 mg/kg/día de -34%.

25

421096



Propiedades antiflogísticas.

El efecto antiflogístico de los compuestos reividados fue determinado de acuerdo con los siguientes métodos, sirviendo fenilbutazona como compuesto comparativo.

5 1ª.- Ensayo de edema de la pata en una rata blanca.

De un grupo colectivo de 5-6 ratas Sprague-Dawley se suprimió el pienso por la tarde del día anterior al del ensayo. Treinta minutos después de administración por vía oral de la sustancia de ensayo se inyectó a los animales en narcosis con éter Aerosil como agente irritante por vía subplantar en la planta del pie. La medición de la periferia del pie se efectuó de acuerdo con el método descrito por Lence (Arch. int. Pharmacodyn. 136, 237 (1962)) inmediatamente después de la administración del agente irritante y adicionalmente después de 3, 6, 8 horas, y eventualmente también después de 24 horas. A partir de los valores determinados para el aumento absoluto de la hinchazón se calculó la DE_{50} , es decir aquella dosis que disminuye a 50% el volumen del edema de los grupos placebo.

10

15

20

28.11.73
C.M.H.

421096



Tabla IV

Valores de DE₅₀ en el ensayo del edema de la pata en
una rata

Preparado	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)	Preparado	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)
A	130	F	100
B	150	G	150
C	160	H	160
D	150	I	160
E	40	Fenilbuta- zona	30 - 80

2.- Ensayo de granuloma con guata en una rata

El ensayo se llevó a cabo en lo esencial con la disposición de ensayo descrita por MEIER y otros en Experientia 6, 469 (1950). Los diez animales del grupo tratado con preparado recibieron, después de implantación de una bolita de guata en la rabadilla, una vez por día durante 7 días, por sonda de garganta, 10, 30 ó 100 mg/kg del compuesto E en engrudo de almidón como vehículo. En el octavo día se sacrificaron los animales y se extrajeron y pre-



pararon los granulomas, se secaron hasta constancia de peso y se compararon los pesos en seco con los del grupo placebo y con los del grupo colectivo tratado con el preparado patrón:

5

Preparado	DE ₅₀ en mg/kg, p.o.
E	100
Fenilbutazona	110

10

3.- Ensayo de granuloma de Pouch en la rata.

Ayudándose del método de A. BORIS y otros, Arch. int. Pharmakodyn. 153, 205 (1965) se investigó la influencia del preparado C sobre la cantidad de exsudado del granuloma inducido por carragenina en ratas Sprague-Dawley.

15

La administración se efectuó una vez por día en cuatro días sucesivos por vía oral en dosis de 16, 40 y 100 mg/kg (8 animales por dosis). Después de ello los animales fueron muertos, se determinó la cantidad media de exsudado y se comparó con la del grupo placebo :

20

Preparado	DE ₅₀ en mg/kg, p.o.
C	100
Fenilbutazona	80

25

421096



Efecto analgésico.

Para comprobar el efecto analgésico sirvió el ensayo de extensión con fenilquinona en el ratón descrito por Siegmund y otros, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 729 (1957),
5 y por Hendershot y otros, J. Pharmacol. exp. Ther. 125,
237 (1959).

Los compuestos son administrados en engrudo de almidón por vía oral en dosis entre 40 y 200 mg/kg. Como criterio de ensayo sirvió el número de los movimientos de
10 extensión típicos (convulsiones) en el espacio de los primeros 15 minutos después de administración por vía intraperitoneal del agente irritante, considerándose como protegidos sólo aquellos animales que realizaron 50% o menos de las extensiones en relación con el valor promediado del
15 grupo placebo (H. Blumberg y otros, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, 763 (1965)). A partir de ello se pudo determinar en el grupo colectivo tratado con preparado el porcentaje de animales protegidos, y se pudo calcular la DE₅₀ de acuerdo con Lichtfield y Wilcoxon.

20

Preparado	DE ₅₀ en mg/kg, p.o.
A	25 - 50
C	80
Fenacetina	80

25

421096



Actividad antipirética.

5 El ensayo en cuanto al efecto de disminución de la fiebre se efectuó en ratas (5 animales por dosis) cuya temperatura corporal había sido aumentada por inyección subcutánea de una suspensión al 15 % de levadura de cerveza 6 horas antes de la administración por vía oral de las sustancias de ensayo en engrudo de almidón (véase Tabla V).

Efecto sedante.

10 Investigaciones psicofarmacológicas mostraron que los compuestos recopilados en la Tabla VI disminuyen considerablemente, en el caso de administración por vía oral a ratones de la cepa NMRI, la actividad motriz después de tratamiento con clorhidrato de l-fenil-2-metilamino-propano, y en parte producen una apreciable potenciación de la narcosis con hexobarbital.

15 Para determinar el antagonismo contra Weckamin (L. Ther. Dtsche. Apotheker-Zeitung 1953, 292) se administraron por vía subcutánea a los animales, 15 minutos después de la administración del preparado, 0,5 mg/kg de clorhidrato de l-fenil-2-metilamino-propano y después de 15 minutos más se comenzó con el registro, anotándose durante una hora a intervalos de tiempo de un minuto el número de los animales que precisamente en ese momento se estaban moviendo. La evaluación se efectuó por suma de estos valores de medición y por comparación del valor determinado de la su-

421096



ma con el de un grupo placebo (= 100%).

La influencia sobre la duración del sueño después de una administración por vía subcutánea de hexobarbital de 140 mg/kg fue ensayada en ratones, que 300 minutos antes habían recibido 20 mg/kg por vía oral de la correspondiente sustancia de ensayo. Por comparación de la duración media de narcosis observada con la de un grupo placebo (= 100%) se pudo calcular la prolongación porcentual (véase Tabla VI).

Los ésteres de ácido carbamídico de la fórmula general I pueden ser administrados bien sea sólo bien sea mezclados con sustancias excipientes farmacológicamente aceptables. En este caso se prefiere una forma de administración por vía oral. Como sustancias excipientes farmacológicamente aceptables se pueden citar a modo de ejemplo carbonato de magnesio, lactosa, fécula de maíz o también aceites animales y vegetales. De las formas posibles de administración entran en consideración, entre otras, tabletas, cápsulas enchufables, polvos y suspensiones. Como dosis individuales entran en consideración las de 3 a 200 mg/kg/día.

Una forma de administración especial de los compuestos de la fórmula I se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas, pertenecen a ello sobre todo: agentes para el co-



421096

* razón y para la circulación, antidiabéticos, otros agentes que disminuyen el nivel de lípidos, psicofármacos y vitaminas.

5 Los siguientes ejemplos de preparación deben explicar el invento, pero no limitarlo. La estructura de los compuestos descritos se dedujo del análisis elemental y de los datos espectroscópicos de IR y de RMN.

28.11.73
C.M.H.

421096



Tabla V

Efecto antipirético en la rata con fiebre de levadura

	Preparado	Dosis en mg/kg p.o.	Valor de partida en °C.	Variación de temperatura en °C después de			
				30'	60'	120'	240'
5	A	10	38,4	-0,3	-0,5	-0,6	-0,4
		30	38,3	-0,5	-0,7	-0,9	-0,8
		100	38,3	-0,6	-1,1	-1,6	-1,3
10	Fenilbu tazona	30	38,3	-0,2	-0,6	-1,1	-1,2
15	B	80			-0,6	-0,7	
		160			-1,1	-1,3	
	E	20	38,5	0	-0,3	-0,4	-0,3
		80	38,4	-0,3	-0,6	-0,9	-1,1
		160	38,3	-0,2	-0,7	-1,4	-2,0
20	Acido O-acetil salicílico	80	38,4	-0,2	-0,9	-1,4	-1,4
25	Testigo	--	38,3	0	0	0	0



4210-0

Tabla VI
Propiedades sedantes.

	Preparado	% de variación de la movilidad de ratones tratados con clorhidrato de 1-fenil-2-metilaminopropano después de administración de 150 mg/kg, p.o.	Prolongación de la narcosis con hexobarbital (en %) después de administración de 20 mg/kg p.o.
5	A	- 28 ⁺⁾	
10	B	- 25	
	C	- 14	
15	D	-50 hasta -60	236
	E	-40 hasta -60	
	F	-30 hasta -60	182
20	K	-30 hasta -40	

+) después de 100 mg/kg.

25

421096



EJEMPLOS DE PREPARACION.

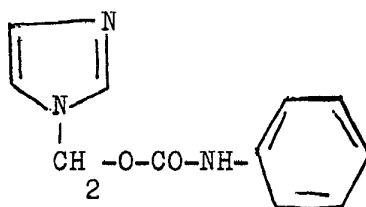
Ejemplo A.

Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-fenil-carbámico, de acuerdo con el modo de procedimiento (a).

5 68,1 g (1 mol) de imidazol y 33,0 g (1,1 moles)
de paraformaldehído son bien mezclados y tras añadir 0,5
ml de trietilamina, con agitación, se calienta lentamente
hasta alrededor de 80°C, resultando, con reacción, una ma-
sa fundida transparente a la que se disuelve en 500 ml de
10 cloroformo, tras efectuar el enfriamiento, y se mezcla con
agitación gota a gota con 119,1 g (1 mol) de fenilisociana-
to en 200 ml de cloroformo. Con calentamiento hasta alrede-
dor de 55°C comienza a precipitar el producto de reacción.
Tras añadir el isocianato, la cual adición deberá estar ter-
15 minada después de 10 a 15 minutos, se continúa calentando
a reflujo durante 30 minutos, se deja enfriar y se filtra
con succión. La nueva disolución y precipitación del pro-
ducto en acetato de etilo no mejora el punto de fusión.

20 Rendimiento: 181 g (83% de la teoría), p. de f.
165-166°C (con descomposición).

25



421096



C H N O PM 217,2

11 11 3 2

calc.: C 60,8 %; H 5,1 %; N 19,34 %

enc. : C 60,8 %; H 5,0 %; N 19,6 %

de acuerdo con el modo de procedimiento (b)

5 19,8 g (0,2 moles) de fosgeno son disueltos en
100 ml de benceno y son mezclados a 5^o -10^oC gota a gota
con 37,2 g (0,4 moles) de anilina. Se agita ulteriormente
durante 30 minutos y se deja volver a la temperatura am-
biente. Después de ello se filtra con succión el clorhidra-
10 to de anilina precipitado, y al producto filtrado se añade
gota a gota, con agitación, una solución de 0,2 moles de
1-hidroximetil-imidazol (preparado a partir de 13,6 g (0,2
moles) de imidazol, 6,6 g (0,22 moles) de paraformaldehído
y 0,1 ml de trietilamina) en 100 ml de cloroformo, subien-
15 do la temperatura hasta alrededor de 40^oC. A continuación
se calienta a reflujo durante media hora, se separa el di-
solvente por destilación en vacío, se recoge el residuo en
agua con adición de ácido clorhídrico diluído y se precipi-
ta el carbamato, bajo agitación y enfriamiento, con lejía
20 de sosa diluída.

Rendimiento: 14,8 g p. de f. 165^oC (con descompo-
sición)

Análisis.

calc.: C 60,8 %; H 5,1 %; N 19,34 %

25 enc. : C 60,6 %; H 5,2 %; N 19,5 %

421096



De acuerdo con el antedicho Ejemplo (modo de procedimiento a) se prepararon los compuestos especificados en la siguiente Tabla, pudiéndose cristalizar los productos brutos de B y C en tetrahidrofurano, los de K en acetato de etilo, los de D hasta H en acetato de etilo/éter de petróleo, y los de I en dioxano.

5

28.11.73
C.M.H.

14210

Ejemplo	Compuesto	Fórmula estructural Fórmula de suma	P. de f. de C (con descomposición)	Rendimiento	Análisis		
					Calc.	Enc.	Enc.
F	Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-(para-tolil)-carbamídico	 <chem>Cc1ccc(cc1)NC(=O)CN2C=CN=C2</chem> $C_{12}H_{13}N_3O_2$ 231,3	157	78 %	62,3 5,7 18,15	C H N	62,3 5,5 17,9
G	Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-(4-metoxifenil)-carbamídico	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)CN2C=CN=C2</chem> $C_{12}H_{13}N_3O_3$ 247,3	164	82 %	58,3 5,3 17,0	C H N	58,5 5,3 16,8
H	Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)-carbamídico	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1NC(=O)CN2C=CN=C2</chem> $C_{13}H_9F_6N_3O_2$ 353,2	156	79 %	44,2 2,6 32,3 11,9	C H F N	44,3 2,8 32,0 11,7
I	Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-(4-nitrofenil)-carbamídico	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)NC(=O)CN2C=CN=C2</chem> $C_{11}H_{10}N_4O_4$ 262,2	184	74 %	50,4 3,85 21,35	C H N	50,5 3,6 21,3
K	Ester [imidazolil-(1)-metílico] de ácido N-(1-naftil)-carbamídico	 <chem>C1=CC=C2C=CC=CC2=C1NC(=O)CN3C=CN=C3</chem> $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,3	145	72 %	67,4 4,9 15,7	C H N	67,3 5,0 15,8



1421006

Tabla

Ejemplo	Compuesto	Fórmula estructural Fórmula de suma	P. de f. de compo sición)	Rendimien to	Análisis	
					Calc.	Enc.
B	Ester /imidazolil-(1)- -metílico/ de ácido N-(4-clorofenil)-car- bamídico	 $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ 251,7	176	84 %	C 52,5 H 4,0 Cl 14,1 N 16,7	C 52,4 H 4,2 Cl 14,3 N 16,7
C	Ester /imidazolil-(1)- -metílico/ de ácido N-(3,4-diclorofenil)- -carbamídico	 $C_{11}H_9Cl_2N_3O_2$ 286,1	181-182	83 %	C 46,2 H 3,2 Cl 24,8 N 14,7	C 46,0 H 3,2 Cl 24,6 N 15,0
D	Ester /imidazolil- -(1)-metílico/ de áci- do N-3-(1,1,2,2-te- trafluoroetoxi)-fenil/ -carbamídico	 $C_{13}H_{11}F_4N_3O_3$ 333,3	135	68 %	C 46,9 H 3,3 F 22,8 N 12,6	C 47,0 H 3,3 F 23,1 N 13,0
E	Ester /imidazolil-(1)- -metílico/ de ácido N-(3-trifluorometil- fenil)-carbamídico	 $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$ 285,2	158	81 %	C 50,5 H 3,5 F 20,0 N 14,7	C 50,2 H 3,5 F 19,8 N 14,4

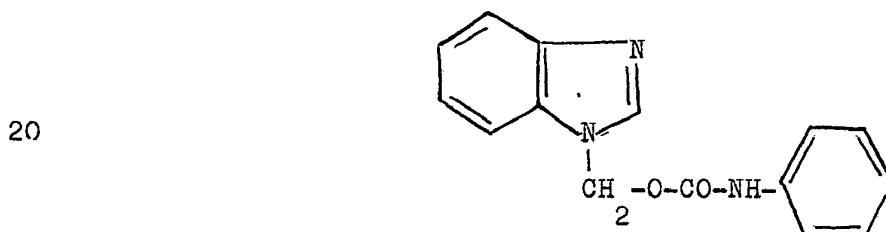


421096

Ejemplo L.Ester /bencimidazolil-(1)-metílico/ de ácido N-fenil-carbami-
mídico

5 Se trituran 35,4 g (0,3 moles) de bencimidazol
con 9,9 g (0,33 moles) de paraformaldehido, se agregan a
esto 0,5 hasta 1,0 ml de trietilamina y se calienta lenta-
mente con agitación. A una temperatura entre 100 y 120°C
10 resulta una masa fundida transparente, a la que después
del enfriamiento se añaden 150 ml de cloroformo y luego se
añaden gota a gota 35,7 g (0,3 moles) de fenilisocianato,
diluídos con 45 ml de cloroformo. A continuación se calien-
ta a reflujo durante 15 minutos, se agita ulteriormente
durante 5 horas a la temperatura ambiente, y se deja repo-
sar durante la noche. El producto filtrado con succión
15 puede ser recristalizado en acetato de etilo.

Rendimiento: 72 % de la teorís, p. de f. 193-
194°C (con descomposición).



25

C	H	N	O	PM	267,3
15	13	3	2		
calc.:	C	67,4 %	H	4,9 %	N 15,7 %
enc. :	C	67,4 %	H	5,0 %	N 15,7 %

421096

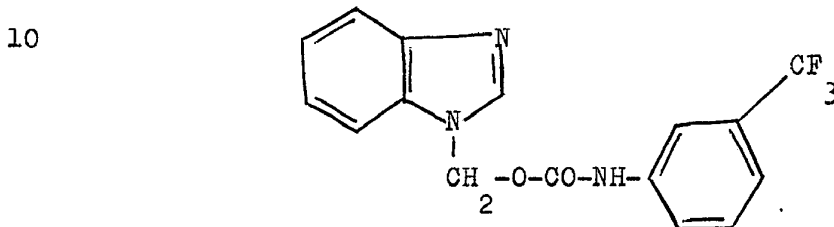


Con 3-trifluorometil-fenilisocianato se obtiene, en las mismas condiciones:

Ejemplo M:

5 Ester /bencimidazolil-(1)-metílico/ de ácido N-(3-trifluorometil-fenil)-carbámico, que también es disuelto y precipitado de nuevo en acetato de etilo.

Rendimiento: 76% de la teoría; p. de f. 189-190°C (con descomposición).



15

C	H	F	N	O	PM			
16	12	3	3	2	335,3			
calc.:	C	57,3 %	H	3,6 %	F	17,0%	N	12,5 %
enc. :	C	57,1 %	H	3,3 %	F	16,9%	N	12,6 %

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 9 de Diciembre de 1972, bajo el N° P 22 60 327.6, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

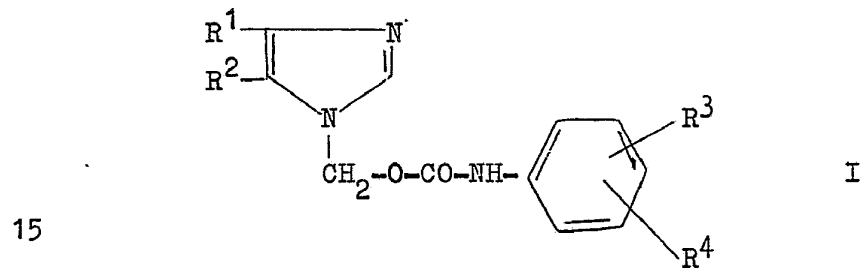
421096



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva,
5 que se presentan para que sean objeto de esta solici-
titud de Patente de Invención en España, por VEINTE
años, son los que se recogen en las reivindicaciones
siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos carbamatos de la fórmula



en la que R¹ y R² significan un átomo de hidrógeno
o en conjunto el grupo -CH = CH-CH=CH-, que puede
estar sustituido una o varias veces por grupos al-
20 cohilo, halógenoalcohilo o alcoxi inferior, halóge-
no o NO₂; y R³ y R⁴, independientemente entre sí,
representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo,
halógenoalcohilo, alcoxi o halógenoalcoxi infe-
rior, halógeno o NO₂ o en conjunto como grupo
25 -CH=CH-CH=CH- formar con el anillo de benceno el

28.11.73
C.M.H.

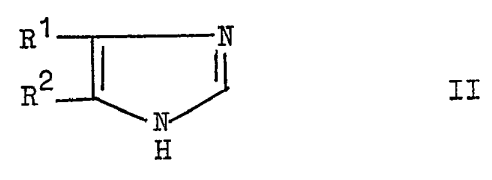


421096

18 MAR 1974

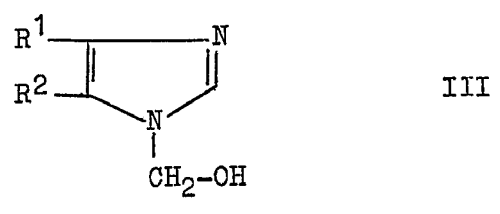
grupo naftilo, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a hidroximetilación en posición 1 a imidazol o a bencimidazoles de la fórmula

5



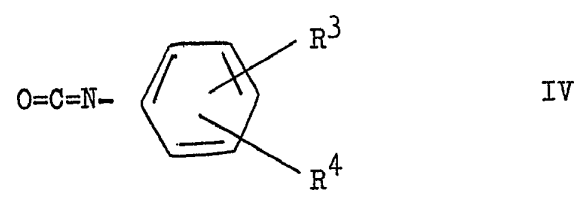
10 en la que R¹ y R² tienen los significados de la reivindicación 1ª, con formaldehído o sustancias que ceden formaldehído, y los compuestos de metilol obtenidos, de la fórmula

15



(a) se hacen reaccionar con isocianatos de la fórmula

20



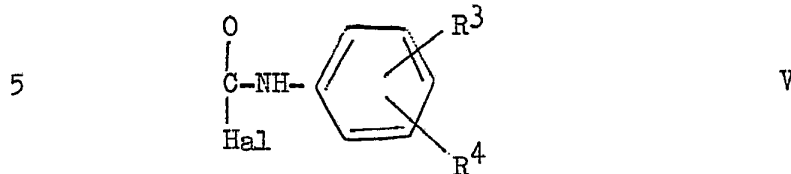
25



421096



o (b) se hacen reaccionar con halogenuros de ácidos carbamídico de la fórmula



en que Hal significa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y los halohidratos que resultan en este caso se transforman eventualmente, de manera de por sí conocida, en las bases libres, y las bases libres se transforman en caso deseado en las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara éster \int imidazolil-(1)-metílico \int de ácido N-fenil-carbamídico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara éster \int imidazolil-(1)-metílico \int de ácido N-(4-clorofenil)-carbamídico.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara éster \int imidazolil-(1)-metílico \int de ácido N-(3,4-diclorofenil)-carbamídico.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación



421096

10 1970



1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil-carbamídico.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación

5 1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-(3-trifluorometil-fenil)-carbamídico.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación

10 1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-(para-tolil)-carbamídico.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación

15 1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-(4-metoxi-fenil)-carbamídico.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación

20 1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-3,5-bis-(trifluorometil)-fenil-carbamídico.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación

25 1ª, caracterizado porque se prepara éster imidazolil-(1)-metílico de ácido N-(4-nitrofenil)-carbamídico.

11ª.- Procedimiento según la reivindicación

25 ción 1ª, caracterizado porque se prepara éster imi-



421096



dazolil-(1)-metílico/ de ácido N-(1-naftil)-carbami-
dico.

12ª.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque se prepara éster /ben-
5 cimidazolil-(1)-metílico/ de ácido N-fenil-carbamídi-
co.

13ª.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque se prepara éster /ben-
cimidazolil-(1)-metílico/ de ácido N-(3-trifluorome-
10 til-fenil)-carbamídico.

14ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos carbamatos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede, y con los fines que se han especifi-
15 cado.

Esta Memoria consta de treinta y cuatro
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 MARZO 1974
P.A.

28.11.73
C.M.H.

- 34 -