



P.- 57.580

HOE 73/F 185

CO7D//A61K

Memoria descriptiva

427 4571

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

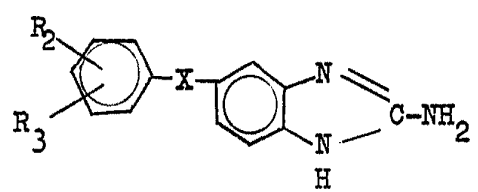
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CARBALCOXI-
-AMINO-BENCIMIDAZOL-5(6)-FENILETERES"
(Clase Internacional CO7d)

25.5.74

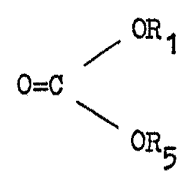
- 1 -

5 R_1 , R_2 y R_3 entran en consideración: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario; además para R_1 entra en consideración fenilo. Como grupos alcoxi en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. Como átomos de halógeno en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: flúor, cloro, bromo y yodo. Como grupos carbalcoxi en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, o carbobutoxi.

10 Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres de la fórmula (1) en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados arriba indicados, el cual está caracterizado porque se transforman 2-amino-
15 -bencimidazoles de la fórmula (2), en que R_2 , R_3 , R_4 y X poseen los significados indicados para la fórmula (1), en sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y éstas se hacen reaccionar, con exclusión de agua, con ésteres de ácido carbónico de la fórmula (3)



(2)



(3)

25



en que R_1 y R_5 , independientemente entre sí, significan un radical alcohilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo de la fórmula (4)

5



10

en que R_6 representa hidrógeno o el grupo nitro, y las sales de carbamato obtenidas se transforman, en caso deseado por acidificación; en los ésteres de ácidos 2-bencimidazol-carbámicos libres de la fórmula (1).

15

20

25

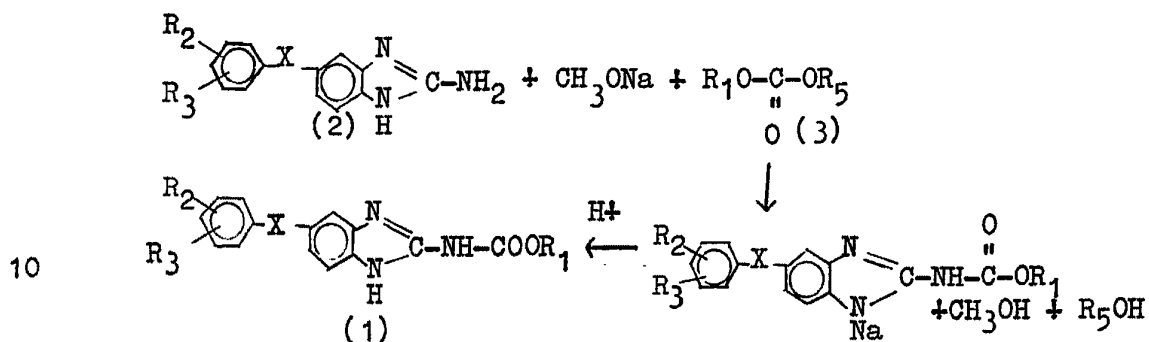
Ciertamente, de la memoria de patente de los Estados Unidos 3 480 642 es ya sabido que se pueden preparar 1-alcoxicarbonil-2-aminobencimidazoles a partir de 2-aminobencimidazol por reacción con ésteres de ácido clorofórmico, y se puede someter a éstos a transposición por calentamiento en piridina anhidra, dimetilformamida o acetonitrilo, para formar 2-alcoxi carbonilaminobencimidazoles. Sin embargo, la transposición se logra sólo con rendimientos muy malos y conduce principalmente a subproductos insolubles en álcalis y en ácidos, por lo que esta reacción no tiene ninguna importancia económica. Sorprendentemente, con utilización de ésteres de ácido carbónico la reacción transcurre, por el contrario, con rendimientos excelentes y



sin formación del isómero en posición 1 indeseable.

La reacción se efectúa según el siguiente esquema general de reacción, en donde se empleó metilato de sodio en calidad base:

5



15 Los nuevos 2-aminobenzimidazoles de la fórmula (2) que sirven como materiales de partida, pueden ser preparados según procedimientos conocidos de por sí, por ejemplo, según la memoria de patente de los Estados Unidos 3 455 948.

20 Los ésteres de ácido carbónico necesarios para el procedimiento según el invento son conocidos. Se mencionarán el éster dimetílico de ácido carbónico, el éster dibutílico de ácido carbónico, el éster metil-fenílico de ácido carbónico, el éster difenílico de ácido carbónico y el éster (para-nitrofenil)-metílico de ácido carbónico.

25 El procedimiento se lleva a cabo ventajosamente



te en un disolvente orgánico inerte, tal como alcoholes con 1-4 átomos de carbono, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, metiletilcetona, dietilenglicol-dimetiléter o en el éster de ácido carbónico de la fórmula (3) como disolvente. Se puede transformar primeramente el 2-aminobencimidazol, o un derivado sustituido correspondiente, en su sal y utilizar ésta para la reacción. Para esta formación de sal son apropiados sobre todo alcoholatos e hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y además bases tales como, por ejemplo, NaNH_2 y NaH , así como compuestos organometálicos, tal como por ejemplo, trifenilsodio. No obstante también se puede formar la sal "in situ" y continuar la transformación de la misma en solución o suspensión, pero entonces hay que emplear bases anhidras.

En general se procede añadiendo a la solución o suspensión del 2-aminobencimidazol en un disolvente orgánico la base y el éster de ácido carbónico, no siendo crítico el orden de sucesión de la adición de los participantes en la reacción ni la cantidad del disolvente. Por razones económicas es ventajoso mantener pequeño el volumen de reacción. No es necesario emplear los participantes en la reacción del 2-aminobencimidazol en proporciones cuantitativas equivalentes. En lugar de ello se puede perfectamente utilizar el éster de ácido carbó-



nico en exceso o como disolvente y trabajar en un exceso de base.

El tiempo de reacción es desde algunos minutos hasta algunas horas, mientras que la temperatura de reacción puede estar entre 10 y 250°C, de preferencia entre 25° y 100°C. La reacción conduce a una sal de bencimidazolcarbamato, que por lo general es insoluble en el medio de reacción. Se puede aislar esta sal por filtración o también se pueden recuperar los ésteres de ácido 2-bencimidazolcarbámico libres por acidificación. Para ello, convenientemente, el producto de reacción obtenido en la reacción se ajusta a un valor de pH entre 5 y 3 con ayuda de un ácido orgánico o inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Es ventajoso diluir de antemano con agua el producto de reacción. Por otra parte, se puede también suspender o disolver en agua la sal aislada primeramente y a continuación ajustarla al valor deseado de pH.

El producto de reacción insoluble de la fórmula 1 se separa por filtración, se lava y se seca.

Los 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-fenil éteres según el invento son valiosos agentes químico-terapéuticos y son apropiados para combatir enfermedades parasitarias en el hombre y en los animales.



Son especialmente eficaces contra un gran número de helmintos, por ejemplo, Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis. Es especialmente pronunciada la actividad frente a estrongílicos del estómago e intestinos, por los cuales son atacados sobre todo los rumiantes. El ataque de los animales por parte de estos parásitos conduce a grandes daños económicos, por lo cual los compuestos según el invento encuentran utilización en especial como medicamentos veterinarios.

Las sustancias activas son administradas juntamente con disolventes o excipientes farmacéuticos adecuados, por vía oral o subcutánea, prefiriéndose una u otra de las formas de administración dependiendo de las circunstancias.

Para comprobar el efecto de los compuestos según el invento se llevaron a cabo investigaciones químico-terapéuticas con corderos de 30 kg de peso, que habían sido infectados experimentalmente con larvas de Haemonchus contortus o de Trichostrongylus colubriformis. Los animales de ensayo fueron mantenidos en cajas provistas de baldosas, que eran limpiadas a fondo diariamente. Después de haber transcurrido el tiempo de

20 JUN



Australian Veterinarian Journal 45, 460 (1969)) así como Mebendazol (DOS 2.029.637).

Las nuevas sustancias activas investigadas de acuerdo con el invento fueron designadas del siguiente modo

5

A = 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo

B = 5-(4-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo

C = 5-(3-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo

D = 5-(2-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo

10

E = 5-(3-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo

F = 5-fenilmercapto-bencimidazol-2-carbamato de metilo

Las sustancias activas conocidas fueron designadas del siguiente modo:

Comparativa 1 = Parbendazol

15

Comparativa 2 = Mebendazol

25.5.74



Tabla

5

Sustancia activa	Dosis curativa mínima en mg/kg	Administración	Efecto en %
A	2,5	peroral	100
B	5,0	peroral	94
C	2,5	peroral	100
D	5,0	peroral	96
E	2,5	peroral	100
F	2,5	peroral	100
F	2,5	subcutánea	100
Comparativa 1	15,0	peroral	100
Comparativa 2	10,0	peroral	76 - 100

10

15

20

Tal como lo muestra la tabla, los nuevos carbamatos según el invento son superiores a compuestos conocidos de estructura similar, debido a las dosis curativas más bajas.

25

La dosis tolerada máxima de los productos del procedimiento es superior a 3200 mg/kg de peso corporal tanto en el caso de administración peroral como también en el caso de administración subcutánea.

20 JU



Las sustancias activas de la fórmula 1 se administran, dependiendo de la gravedad del caso, en dosificaciones entre 0,5 y 50 mg por kg de peso corporal, durante 1 a 14 días.

5 Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granulados o pastas, que contienen la sustancia activa juntamente con sustancias auxiliares y excipientes usuales, tales como almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio, azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias similares.

10 Para la administración por vía parenteral entran en consideración soluciones, por ejemplo soluciones oleosas, que son preparadas utilizando aceite de sésamo, aceite de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente con una adición de tocoferol como agente antioxidante y/o utilizando sustancias tensioactivas, tal como éster de ácidos grasos de sorbitán. Además de ello, entran en consideración suspensiones acuosas que se preparan utilizando ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados eventualmente con adición de agentes espesantes, tales como polietilenglicol o carboximetilcelulosa.

15 Las concentraciones de las sustancias activas según la invención en los preparados producidos de este

modo se encuentran preferiblemente para el uso como medicamentos veterinarios, entre 2 y 20% en peso; para el uso como medicamentos humanos, las concentraciones de las sustancias activas se encuentran entre 20 y 80% en peso.

Ejemplo 1:

5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo

Se suspenden 41,5 g de 2-amino-5-fenoxi-bencimidazol en 300 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 16,5 g de metilato de sodio así como con 22,5 g de éster dimetílico de ácido carbónico, y se calienta durante 2 horas a reflujo. A continuación, la suspensión se vierte en 400 ml de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico. El 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo formado se filtra con succión y se recristaliza en ácido acético glacial/metanol. Punto de fusión 248°C con descomposición.

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

2. A partir de 2-amino-5-(4-cloro-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 197°C.
3. A partir de 2-amino-5-(3-cloro-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 230°C.



4. A partir de 2-amino-5-(2-cloro-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 206°C.
5. A partir de 2-amino-5-(2,5-dicloro-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2,5-dicloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 244°C.
6. A partir de 2-amino-5-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 266°C.
10. 7. A partir de 2-amino-5-(4-bromo-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-bromo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 248°C.
8. A partir de 2-amino-5-(3-bromo-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-bromo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 232°C.
15. 9. A partir de 2-amino-5-(2-bromo-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2-bromo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 211°C.
10. 10. A partir de 2-amino-5-(4-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 251°C.
11. A partir de 2-amino-5-(3-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 228°C.
25. 12. A partir de 2-amino-5-(2-metil-fenoxi)-bencimidazol,

20 JUN 1974



- el 5-(2-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 216°C.
- 5 13.- A partir de 2-amino-5-(4-ter-butilo-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-ter-butilo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 250°C.
14. A partir de 2-amino-5-(2,4-dimetil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2,4-dimetil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 239°C.
- 10 15. A partir de 2-amino-5-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 209°C.
16. A partir de 2-amino-5-(2-cloro-6-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2-cloro-6-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 300°C.
- 15 17. A partir de 2-amino-5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 236°C.
18. A partir de 2-amino-5-(3-cloro-6-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-cloro-6-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 218°C.
- 20 19. A partir de 2-amino-5-(3-cloro-4-carboetoxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-cloro-4-carboetoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 194°C.
- 25 20. A partir de 2-amino-5-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-

25.5.74

20 JUN 1953



-carbamato de metilo de punto de fusión 230°C.

21. A partir de 2-amino-5-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-ben-
cimidazol, el 5-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-bencimidazol-
-2-carbamato de metilo de punto de fusión 253°C.

5 22. A partir de 2-amino-5-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)-
-bencimidazol, el 5-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)-benci-
midazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 239°C.

23. A partir de 2-amino-5-(3,5-bis-trifluorometil-feno-
xi)-bencimidazol, el 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-
10 -bencimidazol-2-carbamato de metilo, de punto de fusión
238°C.

24. A partir de 2-amino-5-(4-metoxi-fenoxi)-bencimida-
zol, el 5-(4-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato
de metilo de punto de fusión 246°C.

15 25. A partir de 2-amino-5-(3-metoxi-fenoxi)-bencimi-
dazol, el 5-(3-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato
de metilo de punto de fusión 203°C.

26. A partir de 2-amino-5-(2-metoxi-fenoxi)-bencimidazol,
el 5-(2-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de meti-
20 lo de punto de fusión 212°C.

27. A partir de 2-amino-5-(4-propoxi-fenoxi)-bencimidazol,
el 5-(4-propoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de meti-
lo de punto de fusión 218°C.

28. A partir de 2-amino-5-(4-isopropoxi-fenoxi)-bencimi-
25 dazol, el 5-(4-isopropoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbama

20 JUN. 1974



- to de metilo de punto de fusión 208°C.
29. A partir de 2-amino-5-(4-butoxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-butoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 210°C.
- 5 30. A partir de 2-amino-5-(4-iso-butoxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-iso-butoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 198°C.
31. A partir de 2-amino-5-fenoxi-6-cloro-bencimidazol, el 5-fenoxi-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 270°C.
- 10 32. A partir de 2-amino-5-(4-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol, el 5-(4-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 305°C.
33. A partir de 2-amino-5-(3-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol, el 5-(3-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 263°C.
- 15 34. A partir de 2-amino-5-(2-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol, el 5-(2-cloro-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 238°C.
- 20 35. A partir de 2-amino-5-(4-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(4-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 238°C.
36. A partir de 2-amino-5-(3-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(3-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 197°C.
- 25

37. A partir de 2-amino-5-(2-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol, el 5-(2-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 223°C.

5 38.- A partir de 2-amino-5-feniltio-bencimidazol, el 5-feniltio-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 233°C.

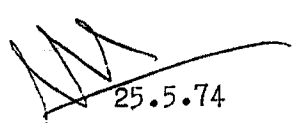
39. A partir de 2-amino-5-fenoxi-bencimidazol, con éster dibutílico de ácido carbónico, el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de butilo de punto de fusión 188°C.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 26 de Junio de 1973, bajo el Nº P 23 32 487.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

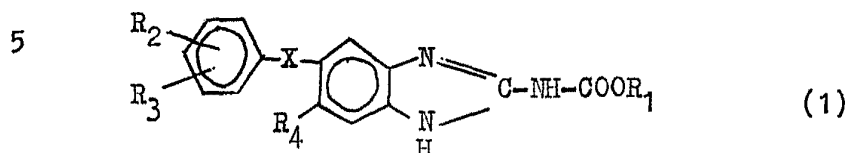
25 1ª.- Procedimiento para la preparación de


25.5.74



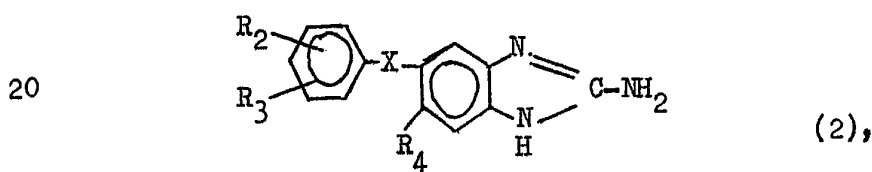
1975

2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres de la fórmula (1)




10 en la que R_1 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, R_2 y R_3 , en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, o carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, R_4 significa hidrógeno o cloro y X significa oxígeno o azufre, caracterizado porque se transforma un 2-amino-bencimidazol de la fórmula (2)

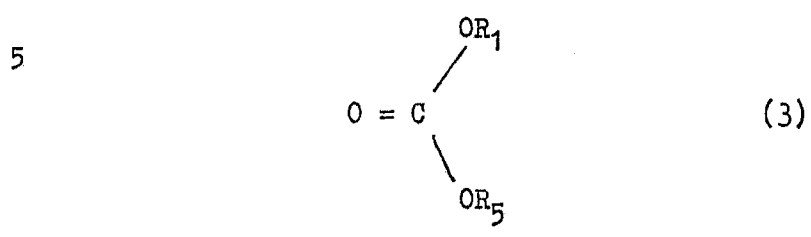
15



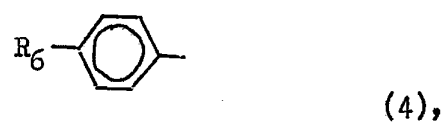
25 en la que R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados indicados para la fórmula (1), en sus sales de metales al-


25.5.74

calinos o alcalinotérreos, y éstas se hacen reaccionar, con exclusión de agua, con un éster de ácido carbónico de la fórmula (3)



10 en la que R₁ y R₅ independientemente entre sí, significan un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo de la fórmula (4)

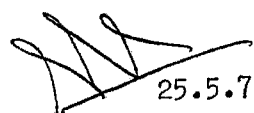


15 en la que R₆ representa hidrógeno o el grupo nitro, y la sal de carbamato obtenida se transforma, en caso deseado, en los ésteres de ácido 2-bencimidazol-carbámico libres de la fórmula (1) por acidificación.

20 2ª.- Procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres.

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

25


25.5.74

10
-3 ABR. 1975
1122 210

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

5

Madrid,

- 3 ABR. 1975

P,A,

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

10

15

20

25

- 21 -