



ESPAÑA

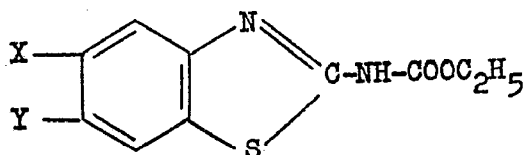
19 ES	11	NUMERO	428.260	10 AI
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	15.7.74	

P.- 57.861  
Case: 2055A

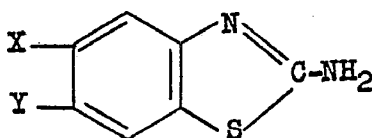
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
381.112	18.7.73	EE.UU.
9468/74	8.7.74	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 277/70 // A 61K 31/41	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOTIAZOL-2-CARBAMATOS DE ETILO"		
71 SOLICITANTE (S)		
SCHERICO LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Mohammad Mehdi Nafissi Varchei		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

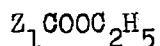
1 Este invento se refiere a un procedimiento pa  
ra preparar benzotiazol-2-carbamatos de etilo de la fórmu-  
la general



10 en que X es hidrógeno o metilo e Y es n-propoxi; o X es me-  
tilo e Y es etoxi; o X es etoxi o n-propoxi e Y es hidróge-  
no, metilo, etoxi o n-propoxi, caracterizado porque un com-  
puesto de la fórmula general



20 en que X e Y son como arriba se definen, es hecho reaccionar  
con un compuesto de la fórmula general



en que  $Z_1$  representa un grupo fácilmente separable.

25 Compuestos de la fórmula antedicha son conoci-  
dos generalmente en la técnica, por ejemplo de la patente  
suiza número 505.543. La técnica anterior describe la uti-  
lización de los compuestos del tipo antedicho como herbicidi-  
das o fungicidas pero jamás se ha descrito hasta ahora que  
30 ésteres de carbamato de este tipo tengan actividad farmacéu

1 tica y sean útiles, por ejemplo, como agentes antihelmínticos.

La fórmula I antedicha incluye los siguientes compuestos:

- 5 1. 5-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
2. 5-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
3. 5-metil-6-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
4. 5-metil-6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
5. 5,6-dietoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
- 10 6. 5-etoxi-6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
7. 5,6-di-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
8. 5-etoxi-6-metilbenzotiazol-2-carbamato de etilo
9. 5-n-propoxi-6-metilbenzotiazol-2-carbamato de etilo
10. 5-n-propoxi-6-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo
- 15 11. 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

Un grupo preferido entre los nuevos compuestos está caracterizado porque X se selecciona de hidrógeno, metilo, etoxi y n-propoxi e Y es n-propoxi.

20 Otro grupo de nuevos compuestos es el de aquellos en que X es etoxi o n-propoxi e Y es hidrógeno, metilo o etoxi. El compuesto más preferido es el 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

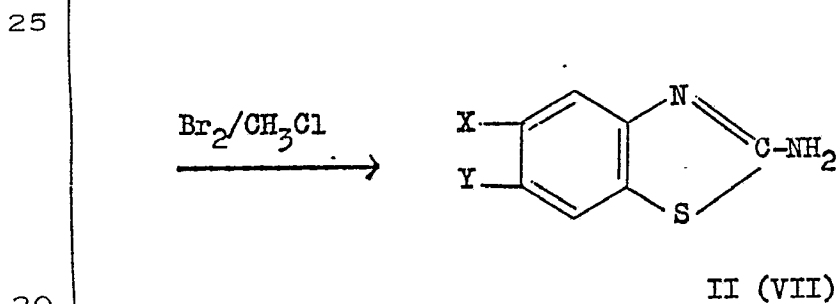
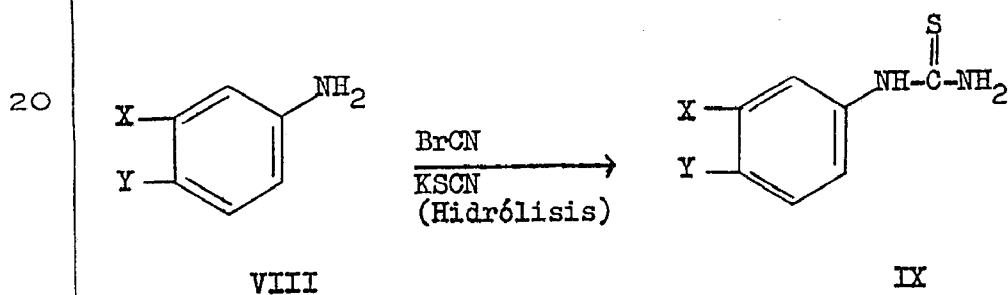
25 Preferiblemente el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como piridina a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente. Los reaccionantes son puestos en contacto conjuntamente en proporciones equimolares, siendo añadido el carbonato lentamente a lo largo de un extenso período de tiempo. Después de completarse el mezclado, la mezcla de reacción es agitada durante un período de tiempo más largo, preferiblemente durante la no-

30

che, y el producto deseado es luego aislado de acuerdo con técnicas bien conocidas en el ramo. La purificación se lleva a cabo preferiblemente por recristalización en alcoholes apropiados. Si bien la piridina es el disolvente preferido para esta reacción, pueden utilizarse también otros disolventes tales como acetonitrilo y trietilamina y mezclas de acetonitrilo y piridina.

El grupo fácilmente separable representado por  $Z_1$  es preferiblemente halógeno, en particular cloro, pero también pueden utilizarse residuos fácilmente separables que contienen carbono, bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de partida apropiados en el procedimiento antedicho pueden obtenerse por técnicas bien conocidas en el ramo. Los 2-amino-benzotiazoles pueden ser obtenidos ciclizando la tiourea apropiada mediante calentamiento de la tiourea con bromo líquido en cloroformo o clorobenceno hirviendo. Las tioureas son preparadas condensando la anilina apropiada con isotiocianato de metal alcalino:



EjemploPreparación de 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo

A una solución enfriada a baja temperatura de 10,4 g de 2-amino-6-n-propoxibenzotiazol en 50 ml de piridina anhidra se añaden gota a gota 6 g de cloroformiato de etilo, con agitación. La mezcla es dejada luego reposar a la temperatura ambiente durante 8 horas. Es vertida en 200 g de hielo-agua y agitada durante 30 minutos. El producto sólido de color blanco es separado por filtración y secado. La cristalización en etanol da 12 g del producto. P. de f. 175-177°C.

Utilizando los compuestos de partida apropiados en el procedimiento antedicho se pueden preparar los siguientes compuestos:

- 5-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-metil-6-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-metil-6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-etoxi-6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5,6-di-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-etoxi-6-metilbenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-n-propoxi-6-metilbenzotiazol-2-carbamato de etilo;
- 5-n-propoxi-6-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo; y
- 5,6-dietoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

Los compuestos de este invento son útiles para combatir nemátodos, es decir para tratar seres humanos y animales susceptibles de infestación del tracto gastrointestinal con lombrices parásitas, o que sufren de dicha infestación, administrando al animal huésped, en una cantidad profiláctica y/o terapéutica, por lo menos uno de dichos

1 compuestos. Los compuestos de este invento combinan un ele-  
vado grado de actividad antihelmíntica contra los parásitos  
con una baja toxicidad con relación al huésped. Los com-  
puestos son particularmente únicos en su género y por lo  
5 tanto bastante valiosos, ya que son eficaces contra los tres  
nematodos más predominantes de los que se sabe que infestan  
a mamíferos, es decir los compuestos exhiben un efecto an-  
tihelmíntico eficaz contra tipos de gusanos o lombrices ta-  
les como Ascáridos (por ejemplo lombriz redonda), Anquilos-  
10 tomátidos (por ejemplo lombriz ganchuda) y Trichuris (por  
ejemplo lombriz flageladora). La actividad antihelmíntica  
de los compuestos aquí descritos es comprobada por técni-  
cas normalizadas y bien conocidas, tales como la Técnica de  
recuento de huevos de McMaster modificada, tal como es des-  
15 crita por H. B. Whitlock y H. McL. Gordon; J. Council Scien-  
tific Industrial Research (Australia) 12, página 50, 1939  
y H. B. Whitlock J. Council Scientific Research (Australia)  
21: página 177, 1948. A partir de estos ensayos (y de ensa-  
yos similares), se comprueba la eficacia antihelmíntica,  
20 determinando el número de huevos en las heces que han pasa-  
do en los días que siguen al tratamiento con los compuestos.

Son típicos de dichos resultados los siguientes, en que el compuesto 6-n-propoxi-benzotiazol-2-carbamato de etilo fue ensayado frente a nemátodos predominantes.

25

30

30 25 20 15 10 5 1

<u>Tipo de lombriz</u>	<u>Dosificación</u>	<u>Resultado</u>
Ascaris	Una única dosis de 100 mg/kg	95% de reducción de salida de huevos
Ganchuda	3 dosis de 50 mg/kg	99-100% de reducción de salida de huevos
	3 dosis de 50 mg/kg	99-100% de reducción de salida de huevos
	Una única dosis de 200 mg/kg	99-100% de reducción de salida de huevos
Trichuris	de 30 mg/kg	40% de reducción de salida de huevos
	5 dosis de 50 mg/kg	Curación
	Una única dosis 200 mg/kg	80-100% de reducción de salida de huevos.

1           A partir de estos ensayos se determina que los  
compuestos de este invento exhiben importantes efectos an-  
2           tihelminéticos cuando son administrados a un huésped que tie-  
ne helmintiasis (por ejemplo infestación con nemátodos) den-  
5           tro del margen de dosis de 30 a 100 MPK (=mg/kg) por día,  
bien sea en una única dosificación diaria o en dosificación  
a lo largo de varios días de acuerdo con técnicas bien co-  
nocidas en el ramo. Los compuestos de este invento pueden  
10           ser administrados en suspensiones, cápsulas, preparados adi-  
tivos para alimentos y piensos, tabletas, etc., tal como es  
bien sabido en los sectores clínicos y veterinarios. Además,  
los compuestos pueden ser utilizados también como prepara-  
dos antihelminéticos inyectables. Para este fin, los ingre-  
dientes activos son mezclados junto con excipientes estéri-  
15           les apropiados, tales como agua estéril y solución salina  
isotónica.

Los compuestos de este invento tienen baja toxici-  
dad y, por lo tanto, muestran un índice terapéutico favo-  
rable. El 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo en do-  
20           sificaciones de 400 mg/kg en ratones y de 200 mg/kg en pe-  
rros, no es letal.

Formulaciones clínicas apropiadas que contienen  
los benzotiazoles de este invento pueden ser administradas  
por vía oral en la forma de tabletas, cápsulas, elixires y  
25           similares. Los compuestos activos son formulados junto con  
vehículos inertes tales como, por ejemplo, gomas, almidones  
y azúcares, o pueden ser incorporados en cápsulas de gela-  
tina, o formulados a la forma de elixires que tienen la ven-  
taja de ser susceptibles de manipulaciones en su sabor me-  
30           diante la adición de agentes saporíferos naturales o sinté-

1 ticos normales.

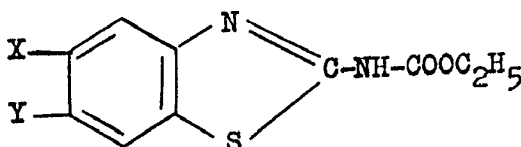
5 Formulaciones antihelmínticas veterinarias particularmente útiles que llevan a realización a los compuestos del invento para el tratamiento de helmintiasis, pueden estar en forma de una suspensión líquida dispuesta para la utilización o en forma de un polvo humectable o dispersable en agua, que es mezclado con agua antes de la utilización. Una formulación de suspensión en líquido puede contener de 50 a 55% en peso/volumen del compuesto activo juntamente con un agente dispersante y un agente estabilizador.

10

15 REIVINDICACIONES

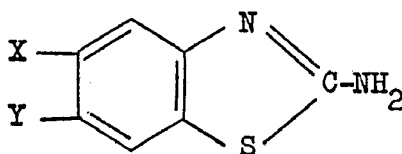
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para preparar benzotiazol-2'-carbamatos de etilo de la fórmula general



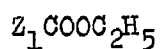
1 en que X es hidrógeno o metilo e Y es n-propoxi; o X es me-  
 tilo e Y es etoxi; o X es etoxi o n-propoxi e Y es hidróge-  
 no, metilo, etoxi o n-propoxi, caracterizado porque un com-  
 puesto de la fórmula general

5



10

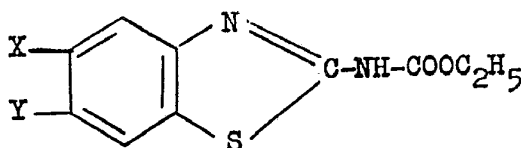
en que X e Y son como arriba se definen, es hecho reaccio-  
 nar con un compuesto de la fórmula



15 en que  $Z_1$  representa un grupo fácilmente separable.

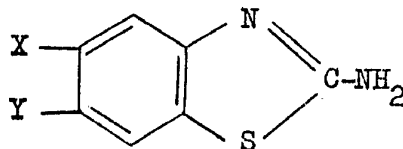
2ª.- Procedimiento para preparar benzotiazol-2-  
 carbamatos de etilo de la fórmula general

20

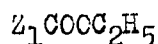


25 en que X es hidrógeno o metilo e Y es n-propoxi; o X es me-  
 tilo e Y es etoxi; o X es etoxi y n-propoxi e Y es hidróge-  
 no, metilo, etoxi o n-propoxi, caracterizado porque un com-  
 puesto de la fórmula general

30



en que X e Y son como arriba se definen, es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula



en que  $Z_1$  representa halógeno.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se prepara un compuesto en que X es hidrógeno, metilo, etoxi o n-propoxi e Y es n-propoxi.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se prepara un compuesto en que X es etoxi o n-propoxi e Y es hidrógeno, metilo o etoxi.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque se prepara 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado porque se prepara 5-etoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

7ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado porque se prepara 5-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de etilo.

8ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque  $Z_1$  representa cloro.

9ª.- Procedimiento para preparar benzotiazol-2-

1 -carbamatos de etilo.

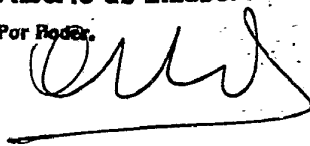
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14. MAY 1976

P.A.

Alberto de Euzkadi  
Por Poder.



10

15

20

25

30  
JAR.