

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	11 NUMERO 151021	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
635,832	28-11-1975	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE N-(6-ACI  
LOXIBENZOTIAZOL-2-IL)-N'-FENILUREA.

71 SOLICITANTE (S)  
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES) CHARLES JOHNSON PAGET, JAMES HOWARD WIKEL, ambos de nacio  
nalidad estadounidense, que ceden sus derechos a la Cía solicitante,

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           La presente invención se relaciona con un procedi-  
miento para preparar nuevas N-(6-aciloxibenzotiazol-2-il)-  
N'-fenil (o fenilo sustituido)-ureas, las cuales son útiles  
como inmuno-reguladores.

5           Los benzimidazoles, benzotiazoles y benzoxazoles  
2-sustituidos han sido propuestos recientemente para una va-  
riedad de usos, principalmente en el campo agrícola. Por -  
ejemplo, los 2-trifluormetilbenzimidazoles se describieron  
como herbicidas extremadamente activos de acuerdo con la Pa-  
10       tente de la Gran Bretaña No. 1.097.561. Los compuestos des-  
critos en ella también se describieron como dotados de pro-  
piedades moluscocidas, insecticidas y fungicidas. Se ha en-  
contrado que otros benzimidazoles 2-sustituidos son cocci-  
diostatas activos. En particular, el 2-(4-tiazolil)-benzi-  
15       midazol (tiabendazol) está siendo vendido actualmente como  
antihelmíntico. Además, algunos 2-hidroxibencilbenzimidazo-  
les han sido descritos como dotados de propiedades antivira-  
les (véase la Patente de los Estados Unidos No. 3.331.739).  
Aunque el uso de los benzoxazoles y de los benzotiazoles en  
20       las áreas anteriores no ha sido explorado tan a fondo como  
el de los benzimidazoles, sin embargo, hay considerable in-  
terés en los compuestos de esta estructura, particularmente  
como coccidiostatas.

25           Los derivados de urea de las clases de compuestos  
anteriores son descritos escasamente en la técnica. La N-(  
benzotiazol-2-il)-N'-fenilurea está descrita en Chem. Abs.,  
29, 2660; 55, 8389; 57, 801; el compuesto 4-metilo corres-  
pondiente está descrito en Chem. Abs., 25, 104; 50, 1776-  
1777 y el derivado 5-metoxi correspondiente está descrito  
30       en Chem. Abs., 52, 20673. La N-(bencimidazol-2-il)-N'-fe-

1 nil-urea está descrita en Beilstein, 24 (II), 62 y en Chem  
Abs., 15, 3077. Además, la Patente de los Estados Unidos Nú  
5 mero 3.299.085 describe las N-(benzotiazol-2-il) o N-(benzo  
xazol-2-il)-N'-ureas alifáticas de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> como productos in-  
termediarios en la preparación de ciertos herbicidas, y la  
Patente de los Estados Unidos No. 3.162,644 describe las -  
benzoxazol-2-ilureas, útiles como reguladores del crecimien  
to de las plantas y como relajadores musculares. Las Paten  
tes de los Estados Unidos Nos. 3.399.212; 3.336.191 y -  
10 3.401.171 describen las benzimidazolilureas como antihel-  
mínticos. Finalmente, la Patente Sudafricana No.68/4748 (   
Derwent Pharmdoc número básico 36565) describe las benzo-  
tiazolilureas como antisépticos en composiciones detergen-  
tes.

15 Recientemente, los agentes inmuno-supresores y  
los agentes inmuno-reguladores han obtenido prominencia de-  
bido a su uso durante los trasplantes de órganos de un ser  
humano a otro, tal como en los trasplantes de corazón, y  
en particular, en los trasplantes de riñón. Es parte del  
20 mecanismo de defensa de los seres humanos intentar eliminar  
o separar los antígenos extraños (en este caso, el órgano  
trasplantado) por medio de la reacción inmunológica. Por  
lo tanto, en todas las operaciones de trasplante de órga -  
nos, ha sido necesario administrar grandes dosis de un in-  
25 muno-supresor antes de la operación y continuar la adminis-  
tración posteriormente con objeto de evitar que el huésped  
rechace el órgano del donador. El inmuno-supresor de selec-  
ción es la azatioprima, IMURAN<sup>®</sup> (Patente de los Estados -  
30 Unidos Número 3.056.785).

La Patente Belga No. 744.970 concedida el 27 de

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

julio de 1970 (véase también la Patente del Reino Unido número 1.296.561 publicada el 15 de Noviembre de 1972), describe el uso de un número de benzotiazolilfenilureas 6-sustituídas incluyendo la N-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-N'-Fenilurea. Se dice que los compuestos son útiles como inmuno-supresores e inmuno-reguladores. Las N-(6-aciloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilureas no eran previamente conocidas.

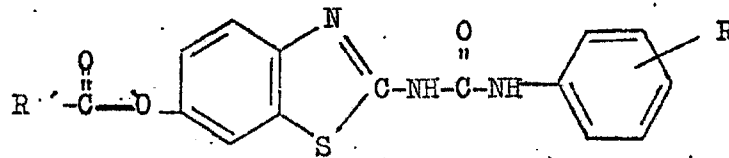
La respuesta inmune está compuesta de una secuencia de transformaciones celulares y eventos bioquímicos que conducen a una respuesta bimodal a las sustancias extrañas (antígenos). Las células que participan en la respuesta se producen por evolución de las células tronco que se originan en la médula ósea y se siembran fuera de los órganos linfoides periféricos. Desde éstos últimos sitios, después del estímulo antigénico, la respuesta del cuerpo se monta en la forma de células plasmáticas (que producen el anticuerpo) y linfocitos inmunes específicos. El anticuerpo es liberado en el sistema circulatorio y de esta manera actúa a una distancia de la célula productora (inmunidad humoral). Los linfocitos inmunes específicos también entran en el sistema circulatorio y actúan en el sitio de la lesión (inmunidad celular). La reacción del anticuerpo con el antígeno impulsa la liberación de histamina de los leucocitos basofílicos; la histamina, a su vez, altera la permeabilidad de los vasos sanguíneos, acelerando el influjo tanto del anticuerpo como de los linfocitos inmunes específicos en los sitios de la lesión. Por lo tanto, la respuesta inmune está compuesta de una serie de eventos bioquímicos en una secuencia de células en varios sitios en el cuerpo. Puede ser alterada-suprimida, en el caso de los compuestos discutidos en la pre-

1       sente en un número de sitios de desarrollo bioquímicos o ce-  
lulares.

5               Las antihistaminas solamente afectan una reacción  
secundaria en la respuesta inmune, no teniendo efecto direc-  
to sobre las células productoras del anticuerpo o sobre los  
linfocitos inmunes específicos. Un número de agentes, común-  
mente en uso como drogas inmuno-supresoras, actúan adicio-  
nalmente de nuevo en la cadena de eventos denominada en la  
10       presente la respuesta inmune. Ciertos esteroides anti-infla-  
matorios, por ejemplo, la cortisona, suprimen la producción  
del anticuerpo y de los linfocitos inmunes específicos, pe-  
ro también disminuyen radicalmente el tejido linfoide nor-  
mal y tienen otros efectos secundarios indeseables. Varias  
15       drogas antineoplásticas, por ejemplo, la azatioprima, la ci-  
clofosfamida, y el metotrexato, se emplean como inmuno-su-  
presores, pero también disminuyen el tejido linfoide normal  
y reducen radicalmente otras células derivadas de la médula  
ósea. La citotoxicidad general de las últimas drogas es es-  
perada en vista de haber sido seleccionadas con base en la  
20       toxicidad contra un espectro de tipos de células.

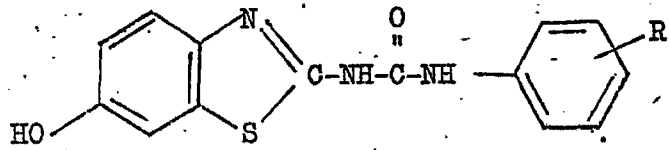
25               Un objeto de esta invención consiste en proporcio-  
nar un procedimiento para preparar compuestos de N-(6-acilo-  
xibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, que son útiles para alte-  
rar la respuesta inmune y exhiben especificidad de acción  
contra las células que actúan en la respuesta inmune.

30               Esta invención proporciona un procedimiento para  
preparar las N-(6-aciloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilureas re-  
presentadas por la Fórmula I



I

en donde R es hidrógeno, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o fenilo, caracterizado por hacer reaccionar una N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea de la fórmula II



II

en donde R es como se definió anteriormente, con el anhídrido de ácido acético, propiónico, isopropiónico, butírico, isobutírico o benzoico en presencia de piridina.

En la fórmula anterior el término alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) incluye metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. De esta manera, el término alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) incluye metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi. El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Compuestos ilustrativos del alcance de la fórmula anterior incluyen:

N-(6-acetoxibenzotiazol-2-il)-N'-(3-metoxifenil)-urea,

N-(6-propioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-(2-etilfenil)urea,

N-(6-isopropioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-n-pr

1

poxifenil)urea,

N-(6-butiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-(2-cloro-fe-

nil)urea,

N-(6-isobutiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-bromo-

5

fenil)urea,

N-(6-benzoiloxibenzotiazol-2-il)-N'-(3-fluorofe-

nil)urea,

N-(6-acetoxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-yodofenil)-

urea,

10

N-(6-propioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-(2-etoxife-

nil)urea,

N-(6-isopropioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-iso-

propoxifenil)urea,

N-(6-butiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-isopropil-

15

fenil)urea,

N-(6-isobutiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-(3-tolil)-

urea, y

N-(6-benzoiloxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-tolil)-

urea.

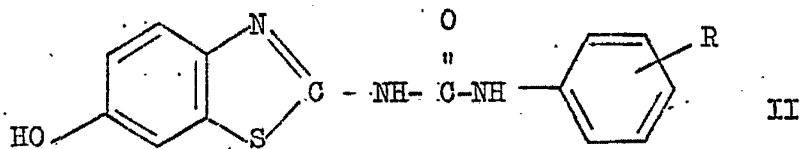
20

Los compuestos representados por la Fórmula I son sólidos cristalinos, blancos, con elevado punto de fusión, los cuales pueden prepararse acilando el grupo hidroxilo de la N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-fenil (o fenilo sustituido)-urea (II) correspondiente con el anhídrido de ácido acético, propiónico, isopropiónico, butírico, isobutírico o benzoico en presencia de piridina, como se ilustra a continuación:

25

30

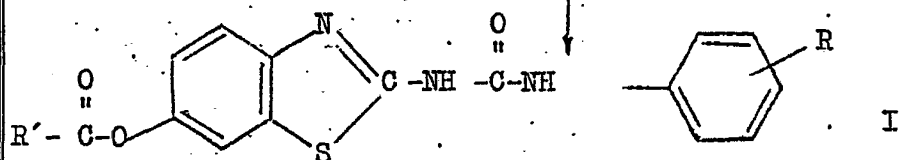
1



5

(R'CO)<sub>2</sub> O/piridina

10



15

20

Será reconocido por los expertos en la técnica que los compuestos de la Fórmula I en donde R' es fenilo, - pueden tener la porción éster de fenilo sustituida por grupos inertes tales como alquilo o alcoxi (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>), halo, nitro o trifluormetilo. Dichos compuestos tienen propiedades immuno-reguladoras similares a aquellas de los compuestos de éster de fenilo originales, y están incluidos dentro del alcance de esta invención.

25

30

Los reactivos requeridos representados por la Fórmula II pueden prepararse por medio de cualquiera de los dos siguientes procedimientos sintéticos. En ambos procedimientos, el material de partida es el 2-amino-6-hidroxi-benzotiazol que se prepara condensando quinona y tiourea de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem. 35, 4103 - (1970) o desmetilando el 2-amino-6-metoxibenzotiazol por medio del procedimiento de J. Hetero. Chem., 10, 769 (1973). En la primera síntesis, se forma un grupo carbamato en el grupo 2-amino del 2-amino-6-hidroxibenzotiazol con un cloro

1 formiato de fenilo, por ejemplo, cloroformiato de p-nitrofe-  
nilo. El carbamato luego se hace reaccionar con cloruro de  
trimetilsililo de acuerdo con el procedimiento de Greber y  
Kricheldorf, Angew. Chem. Internat. Edit., 7, 941 (1968).

5 El grupo trimetilsililo tiene una doble función en este pro-  
cedimiento. En primer lugar, transforma el grupo carbamato  
de p-nitrofenilo en un grupo isocianato. En segundo lugar,  
el grupo trimetilsililo actúa como un grupo protector en el  
10 hidroxilo libre de la porción benzotiazol, evitando de esta  
manera una reacción entre el hidroxilo libre y el isociana-  
to formados simultáneamente. El 2-isocianato de 6-trimetil-  
sililoxibenzotiazolilo que se forma de esta manera puede ha-  
cerse reaccionar luego rápidamente con anilina o con una -  
anilina adecuadamente sustituida para formar una urea. La  
15 adición de agua a la mezcla de reacción sirve para hidroliz-  
zar el grupo protector de trimetilsililo y producir de esta  
manera el reactivo requerido que tiene la estructura de Fórmu-  
la II anterior.

20 El segundo procedimiento sintético disponible para  
la preparación de los reactivos de Fórmula II anterior re-  
quiere la reacción del 2-amino-6-hidroxibenzotiazol con un  
exceso estequiométrico (de hasta dos moles) de un isociana-  
to de fenilo. El isocianato reacciona predominantemente y  
de preferencia con el grupo carbamato para formar la porción  
25 urea. Sin embargo, la reacción competidora para formar un  
derivado de 6-carbamiloxi prosigue a un régimen que se pue-  
de medir. Cuanto mayor sea el exceso de isocianato empleado  
mayor será el rendimiento de urea, pero también mayor será  
la cantidad de derivado de 6-carbamiloxi. La conversión del  
30 derivado de 6-carbamiloxi en el derivado de 6-hidroxi dese-

1 do se lleva a cabo fácilmente, sin embargo, mediante hidrólisis preferente en una base.

5 Los compuestos de la Fórmula I son útiles para alterar la reacción inmunológica en los mamíferos. Por lo tanto, los compuestos pueden ser clasificados como "agentes inmuno-reguladores" con lo cual se quiere dar a entender un agente que puede disminuir la formación de anticuerpos a proteína extraña. Esta actividad puede por lo tanto también ser caracterizada como antialérgica ya que la reacción alérgica es parte del mecanismo de defensa del cuerpo (el mecanismo inmune) contra los antígenos extraños. (Esta actividad es bastante diferente de una actividad antihistamínica que afecta solamente los efectos de la histamina liberada por una reacción de anticuerpo-antígeno). Aunque la actividad  
10 inmuno-reguladora es determinada en ratones utilizando eritrocitos de oveja como el antígeno, debe entenderse que los mismos tipos de actividad se mostrarían contra cualquier proteína extraña (antígeno) en cualquier especie de mamífero.

15 La capacidad de los compuestos de Fórmula I para alterar los mecanismos inmunes en un animal huésped se mide por su actividad de acuerdo con la siguiente prueba.

20 Grupos de cinco ratones suizos, machos, de 20 gramos, criados al azar, recibieron inyecciones intravenosas de  $5 \times 10^7$  de glóbulos rojos de oveja. Las células o glóbulos para estas inyecciones se prepararon de sangre de cordero (recogida en solución de Alsever) lavando tres veces  
25 con una solución salina al 0,85 por ciento y resuspendiendo en una solución salina al 0,85 por ciento. Diez dosis diarias de los compuestos, suspendidos en una solución salina que contiene 0-125 por ciento de methocel y 0,2 por ciento  
30

1 de emulphor, son administradas oralmente en dosis de 0,1 ml. X  
comenzando tres días antes de la inyección de los glóbulos  
rojos. Se emplean varios niveles de dosis de cada droga, a  
5 incrementos dobles. Se incluye un grupo de ratones de control,  
que reciben una inyección de glóbulos rojos y diez dosis  
diarias de vehículo en lugar de droga. Seis días después  
de las inyecciones de antígeno, los ratones se hacen  
sangrar por medio de una punción cardíaca y se combinan los  
sueros de cada grupo de 5 ratones. Las combinaciones de suero,  
10 después de la inactivación de complemento, se analizan  
con respecto al contenido de hamaglutinina por medio de los  
procedimientos comunes, utilizando una mezcla de diluciones  
salinas dobles en serie de los sueros de prueba con suspensiones  
de glóbulos rojos de oveja al 0,5 por ciento en bandejas  
15 de depresión de plástico. Después de la incubación de  
las bandejas durante 3 horas a una temperatura de 37°C., se  
clasifican los patrones de hemaglutinación. Una reducción  
de anticuerpo de cuatro veces (75 por ciento) o mayor (en  
el suero de prueba comparado en el suero de control) se considera  
20 significativa. Los resultados se expresan como la dosis  
de droga más baja que produce una reducción de anticuerpo  
de 75 por ciento o mayor.

Los compuestos se prueban adicionalmente por medio  
de un procedimiento de ensayo de suero modificado como se  
25 describe a continuación. En estas pruebas, el procedimiento  
descrito anteriormente se modifica mediante el uso de grupos  
de 10 ratones, en lugar de grupos de 5 ratones. Los ratones  
se hacen sangrar como se mencionó antes, pero los sueros  
se titulan individualmente en lugar de como una combinación.  
30 Se calculan los valores promedio de hamaglutinina (

1  $\log_2) \pm$  S.E. para cada grupo de 10 ratones y se determinan  
los valores p (por medio de la Prueba Student's T), en comp  
paración con el grupo de control. La dosis de droga más ba  
5 ja que disminuye significativamente ( $p < 0,01$ ) la titulación  
del anticuerpo define el punto final. Las drogas se adminis  
tran en 10 dosis diarias; en estos casos, los ratones se ha  
cen sangrar al séptimo día, en lugar del sexto día después  
de la inyección del antígeno. Los resultados típicos obteni  
dos en la prueba de análisis individual del suero con los -  
10 compuestos representativos de la Fórmula I se resumen en la  
Tabla I.

En la Tabla I la primera columna proporciona la  
variante del sustituyente R' de los compuestos de la Fórmula  
I en donde R es hidrógeno y la segunda columna proporciona  
15 el punto final immuno-supresor como la dosis de droga más  
baja en miligramos por kilogramo que disminuye significati  
vamente la titulación de anticuerpo.

Tabla I. Actividad immuno-supresora de las N-(6-  
20 aciloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilureas (Procedimiento de  
Análisis Individual del Suero).

R' (Sustituyente)	Dosis de Punto Final (mg./Kg.) ( $p < 0,01$ )
metilo	12,5
etilo	3,1
25 propilo	3,1
isopropilo	12,5
fenilo	>12,5

Los compuestos de la Fórmula I son útiles en las  
operaciones de trasplantes de órganos en donde pueden utili  
zarse para evitar que el huésped rechace el órgano del dona  
30 dor. Además de su empleo en operaciones de trasplante de ór

1 ganos, los agentes inmuno-reguladores también son útiles en  
varias enfermedades de etiología poco entendida, denominadas  
genéricamente como enfermedades "auto-inmunes". Estas enfer-  
medades incluyen: anemia hemolítica auto-inmune, púrpura -  
5 trombocitopénica yodopática, lupus eritematosus, hepatitis  
lupoide, lupus nefritis, glomerulonefritis, el síndrome ne-  
frótico, el síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wege-  
ner, escleroderma, enfermedad de Sezary, psoriasis; uveítis,  
artritis reumatoide, colitis ulcerativa, tiroiditis y orqui-  
10 tis contagiosa. Los agentes inmuno-supresores pueden ser más  
o menos útiles en el tratamiento de las enfermedades ante-  
riores dependiendo del grado en el cual la enfermedad depen-  
da de un mecanismo auto-inmune.

15 Las vías de administración incluyen las vías oral  
intraperitoneal, tópica y subcutánea. Para administración  
oral, el inmuno-regulador puede disolverse o suspenderse en  
polietilenglicol y mezclarse con aceite de maíz, a un régi-  
men de 1-200 mg./ml. Un medio particularmente útil para la  
20 administración oral contiene 50 por ciento de polietilengli-  
col 200, 40 por ciento de aceite de maíz y 10 por ciento de  
monoestearato de sorbitol de polioxietileno. También son  
útiles los vehículos acuosos, a los cuales pueden agregarse  
agentes tensioactivos. Para aplicación tópica, el compuesto  
se administra de preferencia en etanol o en la composición  
25 de polietilenglicol-aceite de maíz-agente tensioactivo an-  
terior mientras que para la inyección subcutánea se utiliza  
una solución isotónica. El inmuno-regulador está presente  
en el vehículo particular al régimen de desde 1 hasta 200  
30 mg./ml.

Las ureas heterocíclicas de la Fórmula I útiles

1 para alterar la respuesta inmune, como puede verse, difie-  
ren de una mayoría de los reguladores de la inmunidad y de  
los inmuno-supresores conocidos en el mecanismo de su ac-  
ción sobre el huésped mamífero. No actúan antagonizando di-  
5 rectamente la acción de la histamina como lo hacen las dro-  
gas antihistamínicas. Por otra parte, no reducen la función  
de la médula ósea como lo hacen las drogas antineoplásticas  
frecuentemente utilizadas en conexión con los trasplantes  
de tejidos. Las ureas heterocíclicas de la Fórmula I se ase-  
10 mejan más estrechamente a los corticoides en sus efectos so-  
bre la respuesta inmune, pero aun aquí hay una diferencia  
fundamental ya que los corticoides disminuyen el tejido lin-  
foide y las ureas heterocíclicas de la Fórmula I no lo ha-  
cen. De esta manera, es aparente que estos agentes funcion-  
15 nan a través de un mecanismo que ni disminuye la masa lin-  
foide normal ni reduce la médula ósea, evitando de esta ma-  
nera las desventajas principales de las drogas inmuno-supre-  
soras comúnmente utilizadas--los corticoesteroides y las  
drogas antineoplásticas.

20 Esta invención se ilustra adicionalmente por me-  
dio de los siguientes ejemplos específicos: (Todos los pKa  
que se citan se determinan en un sistema de dimetilformami-  
da/ agua al 66 por ciento).

25 PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Preparación 1

PREPARACION DE LA N-(6-HIDROXIBENZO-  
TIAZOL-2-IL)-N'-FENILUREA.

30 Se prepara una suspensión conteniendo 16,7 gramos  
de clorhidrato de 2-amino-6-hidroxi-benzotiazol, preparado -

1 por medio del método de J. Org. Chem., 35, 4103 (1970), en  
300 ml. de acetona y 11 gramos de bicarbonato de potasio.  
La suspensión se agita bajo condiciones anhidras mientras  
se agrega gotas a la misma 22,4 gramos de cloroformiato de  
5 p-nitrofenilo en 300ml. de acetona. La Mezcla de reacción  
se agita durante aproximadamente 18 horas y luego se vierte  
en tres litros de agua. La mezcla de reacción se filtra y  
la torta del filtro, comprendiendo el carbamato de 2-amino-  
6-hidroxibenzotiazolil-p-nitrofenilo formado en la reacción  
10 anterior, se lava con éter. El compuesto cristaliza como el  
hemihidrato.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{19}N_3O_4S; 1/2 H_2O$

Calculado: C, 51,85; H, 2,88; N, 13,33

Encontrado: C, 51,74; H, 3,40; N, 12,74

15 Se prepara una suspensión conteniendo 600 gramos  
del carbamato anterior en 25 ml. de acetona. Se agregan en  
forma de gotas 0,5 ml. de anilina. La mezcla de reacción se  
agita a temperatura ambiente mientras se agregan en forma  
de gotas por medio de una jeringa 0,3 ml. de cloruro de tri-  
20 metilsililo. La mezcla resultante se somete a reflujo duran-  
te aproximadamente 18 horas produciendo una solución de col-  
lor amarillo. La mezcla de reacción se enfría, se vierte  
en agua con agitación y luego se filtra. La torta del fil-  
tro se lava con éter y se seca. La torta del filtro compren-  
25 de la N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'- fenilurea formada  
en la reacción anterior. Punto de fusión superior a 250°C.  
Rendimiento = 60 por ciento. Fragmentos del espectro de ma-  
sa característicos a 285, 212, 192 y 166; pKa = 10,9.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{11}H_3O_2S$

Calculado: C, 58,93; H, 3,89; N, 14,73

30

1                   Encontrado: C, 58,34; H, 3,76; N, 13,76

5                   Los siguientes compuestos se preparan por medio del procedimiento anterior: N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-(4-metoxifenil)urea; pKa = 11,1; fragmentos del espectro de masa característicos a 315, 192 y 166. Punto de fusión superior a 250°C.

                  Análisis calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O_2S \cdot 3/4 H_2O$

                  Calculado: C, 57,88; H, 4,82; N, 13,50

                  Encontrado: C, 57,42; H, 4,27; N, 13,18.

10                  N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-(2-fluorofenil)urea. Punto de fusión superior a 250°C. Material de una mancha mediante cromatografía en capa delgada. pKa = 10,3; fragmentos del espectro de masa característicos a 303, 192 y 166

                  Análisis calculado para  $C_{14}H_{10}FN_3O_2S$

                  Calculado: C, 55,44; H, 3,32; N, 13,85

                  Encontrado: C, 55,28; H, 3,47; N, 13,31

15                  N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-(2-tolil)urea. Punto de fusión superior a 250°C. Material de una mancha mediante cromatografía en capa/delgada; pKa = 10,6.

                  Análisis calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O_2S$

                  Calculado: C, 57,13; H, 4,16; N, 13,33;

                  Encontrado: C, 56,90; H, 4,40; N, 13,37

Preparación 2

25                  PREPARACION ALTERNATIVA DE LA N-(6-HIDROXIBENZOTIAZOL-2-IL)-N'-FENILUREA

30                  Se prepara una suspensión de 152 gramos de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol en 3 litros de acetona. Una solución de 109 gramos de isocianato de fenilo y 150 ml. de acetona se agrega a la misma en forma de gotas. Después de que se ha completado la adición, la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo, durante la noche. La -

1 mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproxima  
damente 50°C., y se agrega carbón decolorante. La mezcla se  
filtra y se agrega al filtrado una segunda tanda de 109 gra  
5 mos de isocianato de fenilo en acetona. La mezcla de reac  
ción se calienta de nuevo a la temperatura de reflujo duran  
te aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfría  
y se precipita un sólido de color blanco que comprende la  
N-(6-fenilcarbamoiloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea. El  
precipitado se separa mediante filtración y la torta del -  
10 filtro se lava con acetona. Rendimiento = 73 por ciento.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{15}N_4O_3S$

Calculado: C, 62,52; H, 3,75; N, 13,89;

S, 7,95

Encontrado: C, 62,30; H, 3,97; N, 13,69;

S, 7,76

Punto de fusión superior a 250°C.

15 Cuatro gramos de la carbamoiloxibenzotiazolil-fe-  
nilurea se disuelven en 150 ml. de metanol anhidro. Se agre  
ga con agitación una suspensión al 10 por ciento de 0,5 gra  
20 mos de metilato de sodio en metanol. La mezcla de reacción  
se agita a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa delgada muestra que aproximadamente el 50  
por ciento del grupo carbamoiloxi ha sido eliminado median-  
te la hidrólisis. La mezcla de reacción luego se calienta  
25 lentamente y se verifica continuamente el avance de la reac  
ción mediante cromatografía en capa delgada. Después de dos  
horas de calentamiento a una temperatura de aproximadamente  
45°C., la hidrólisis está sustancialmente completa al 100  
30 por ciento. La mezcla de reacción luego se enfría y se aci-  
difica cuidadosamente a un pH de aproximadamente 4 con áci-

1 do clorhídrico acuoso al 10 por ciento, La N-(6-hidroxiben-  
zotiazol-2-il)-N'-fenilurea que se forma en la reacción an-  
terior se separa mediante filtración. La torta del filtro  
se lava con metanol y luego con éter. El examen de los es-  
5 spectros de resonancia magnética nuclear indica que el grupo  
fenilcarbamoilo ya no está presente en la molécula; este he-  
cho es confirmado adicionalmente por los cambios UV en un  
ácido y en una base.

PREPARACION DE LOS PRODUCTOS FINALES

EJEMPLOS 1-4

PREPARACION DE LAS N-(6-ACILOXIBENZOTIA-  
ZOL-2-IL)-N'-FENILUREAS (PROCEDIMIENTO  
GENERAL)

15 Una centésima parte de un mol de la N-(6-hidroxi-  
benzotiazol-2-il)-N'-fenil (o fenilo sustituido)-urea apro-  
piada, se disuelve en 25 ml. de piridina. Un equivalente ( 0,01 mol) de anhídrido acético, propiónico, butírico o iso-  
butírico se agrega y la mezcla de reacción se agita durante  
12 horas. La mezcla se vierte sobre hielo. El producto pre-  
cipitado se filtra, se lava con agua y éter etílico y se se-  
ca.

Los siguientes compuestos se preparan por medio  
del método descrito anteriormente.

25 N-(6-acetoxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, con  
punto de fusión de 210-213°C., rendimiento de 2,3 gramos  
(70 por ciento).

Análisis  $C_{16}H_{13}N_3O_3S$  PM 327

Calculado C, 58,70; H, 4,00; N, 12,84

Encontrado: C, 58,98; H, 4,22; N, 12,86

30 N-(6-propioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea,  
con punto de fusión de 212-215°C., rendimiento de 2,8 gramos

1 (81,6 por ciento).

Análisis  $C_{17}H_{15}N_3O_3S$  PM 341

Calculado: C, 59,81; H, 4,43; N, 12,31

Encontrado: C, 59,50; H, 4,69; N, 11,99

5 N-(6-butiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, con punto de fusión de 207-211°C., rendimiento de 2,3 gramos (65 por ciento).

Análisis  $C_{18}H_{17}N_3O_3S$  PM 354

Calculado: C, 60,49; H, 5,36; N, 11,76

Encontrado: C, 60,11; H, 5,30; N, 11,39

10 N-(6-isobutiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea con punto de fusión de 212-215°C., rendimiento de 3,4 gramos (96 por ciento).

Análisis  $C_{18}H_{17}N_3O_3S$  PM 354

Calculado: C, 60,49; H, 5,36; N, 11,76

Encontrado: C, 60,59; H, 5,24; N, 11,50

EJEMPLO 5

N-(6-BENZOILOXIBENZOTIAZOL-2-IL)-N'-FENILUREA

20 2,8 gramos (0,01 mol) de N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea se disuelven en 25 ml. de piridina. 2,3 gramos (0,01 mol) de anhídrido benzoico se agregan y la mezcla se agita durante 12 horas. La mezcla se vierte sobre hielo. El producto precipitado se filtra, se lava con agua y éter etílico y se seca. El rendimiento es de 2,3 gramos, (59 por ciento) de la N-(6-benzoiloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, con punto de fusión de 245-249°C.

Análisis  $C_{21}H_{15}N_3O_3S$  PM 389

Calculado: C, 64,77; H, 3,88; N, 10,79

Encontrado: C, 64,36; H, 4,19; N, 10,60

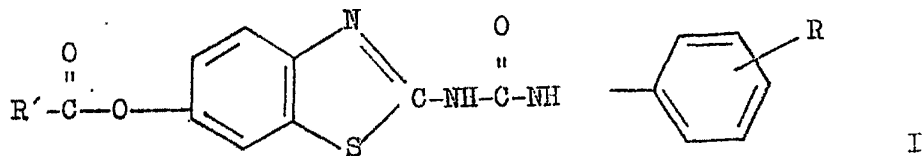
30 En resumen la patente de invención que se solici

1 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de N-(6-aciloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea de fórmula

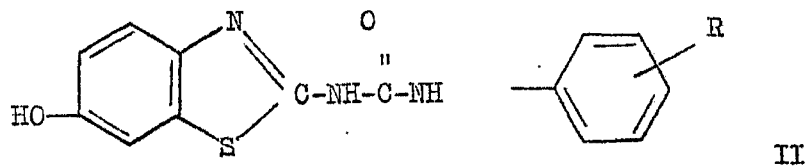
5



10

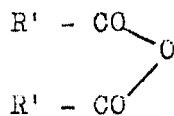
en donde R es hidrógeno, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o fenilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il) N'-fenilurea de la fórmula II

15



en donde R es como se definió anteriormente, con un anhídrido de fórmula:

20



donde R' es el anteriormente definido, en presencia de piridina y a la temperatura ambiente.

25

2.-El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar la N-(6-acetoxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, caracterizado por hacer reaccionar N-(6-hidroxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea con anhídrido acético.

30

3.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar la N-(6-propioniloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea

1 caracterizado por hacer reaccionar N-(6-hidroxibenzotiazol  
2-il)-N'-fenilurea con anhídrido propiónico.

4.- El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar la N-(6-butiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea, ca  
5 racterizado por hacer reaccionar N-(6-hidroxibenzotiazol-2-  
il)-N'-fenilurea con anhídrido butírico.

5.- El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar la N-(6-isobutiriloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea,  
caracterizado por hacer reaccionar N-(6-hidroxibenzotiazol  
10 2-il)-N'-fenilurea con anhídrido isobutírico.

6.- El procedimiento de la reivindicación 1 para  
preparar la N-(6-benzoiloxibenzotiazol-2-il)-N'-fenilurea  
caracterizado por hacer reaccionar N-(6-hidroxibenzotiazol-  
15 2-il)-N'-fenilurea con anhídrido benzoico.

7.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE N-(6-ACILOXI-  
BENZOTIAZOL-2-IL)-N'-FENILUREA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva, que consta de veintiuna pági  
na mecanografiada.

Madrid, 26 Agosto de 1976

BERNALDO UNGRIA

P.H.



25

30