

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	456.912	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16 marzo 1.977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
668.778	19.3.1976	Estados Unidos
758.112	10.1.1977	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D	

24 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCI-MIDAZOL-2-CARBAMATO, ANTHELMINTICAMENTE ACTIVOS.

71 SOLICITANTE (S)

SYNTEX (USA) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue - Palo Alto, CALIFORNIA 94304 Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Colin C. Beard, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

UNE A. 4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la pre-UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA ante descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUN 1978

1

AMBITO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere al método para preparar nuevos compuestos químicos. Más particularmente, esta invención se refiere a nuevos derivados del bencimidazol-2-carbamato antihelmínticamente activos, en donde el anillo bencénico está sustituido en la posición 5 (6).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los isómeros de la posición-1 de ciertos bencimidazol-2-carbamatos sustituidos en la posición 5(6) aquí descritos y reivindicados se sugieren en esta materia (por ejemplo, ver los Títulos de Patentes Norteamericanas Nos. 3,541,213 y 3,626,070). Los compuestos contra-hongos relacionados se muestran también en la Patente Francesa No 2,054,799.

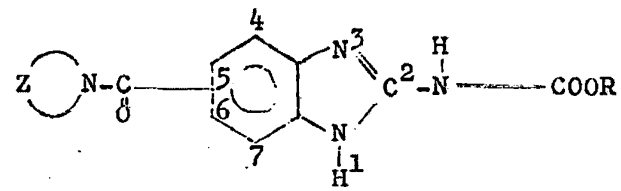
15

RESUMEN DE LA INVENCION

20

Los nuevos derivados del bencimidazol-2-carbamato sustituidos en el anillo bencénico de la presente invención, se pueden representar por la fórmula siguiente:

25



(I)

30

donde R es un grupo alquilo inferior teniendo de 1 a 4 átomos de carbono; Z-N- es un anillo heterocíclico de 5,6,7 u 8 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos; estando la sustitución Z-N-C- en la posición 5(6); y las sales de los mismos farmacéuticamente

1 aceptables. Estos derivados de bencimidazol-2-carba-
 mato son útiles como antihelmínticos y contra-hongos
 y pueden formularse con vehículos farmacéuticos o in-
5 dustriales adecuados. Estos compuestos son muy útiles
 como soluciones acuosas, inyectables.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos de la Invención

 En la definición anterior de la invención,
 el término "anillo heterocíclico" se refiere a ambos
10 anillos heterocíclicos sustituidos e insustituidos
 que tienen un total de 5,6,7 u 8 átomos en el anillo
 y contienen 1 ó 2 heteroátomos, e incluye ambos ani-
 llos heterocíclicos saturados y mono- o di-insatura-
 dos olefínicamente. El anillo heterocíclico puede es-
15 tar sustituido por un radical hidroxilo, fenilo, bencilo
 u oxo, ó 1 ó 2 grupos alquilo. El segundo heteroáto-
 mo, si el anillo contiene 2 heteroátomos, puede ser
 nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el azufre en for-
 ma de sulfuro, sulfóxido o sulfona y el átomo de ni-
20 trógeno adicional, si está presente en el anillo, es-
 tá sustituido por un grupo bencilo o un alquilo. Ani-
 llos heterocíclicos típicos, expresados en forma de
 radicales, incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo; pi-
 peridino; 4-hidroxipiperidino; 2-metilpiperidino; 3-
25 metilpiperidino; 4-metilpiperidino; 2,6-dimetilpipe-
 ridino; 4-fenilpiperidino; 4-bencilpiperidino; pipe-
 racinilo; 4-alquilpiperacinilo (tal como 4-metilpipe-
 racinilo); 4-fenilpiperacinilo; 4-bencilpiperacinilo;
 morfolino; 2,6-dimetilmorfolino; 4-oxo-1,4-dihidro-
30 piridilo; 1,2,3,6-tetrahidropiridilo; tiazolidin-

1 3-ilo; 1-oxo-tiazolidin-3-ilo; 1,1-dioxo-tiazolidin-
3-ilo; tiomorfolino; 1-oxo-tiomorfolino; 1,1-dioxo-
tiomorfolino; pirrolinilo; perhidroazepinilo; perhidro
5 azocinilo; imidazolinilo; oxazolidinilo; tetrahidro-
acinilo; tetrahidrotiacinilo; y similares.

Un subgrupo de los anillos heterocíclicos de la presente invención, expresados en forma de radicales, incluye los anillos heterocíclicos siguientes: 4-hidroxipiperidino; 2-metilpiperidino; 3-metil-
10 piperidino; 4-metilpiperidino; 2,6-dimetilpiperidino;
4-fenilpiperidino; 4-bencilpiperidino; piperacinilo;
4-metilpiperacinilo; 4-fenilpiperacinilo; 4-bencil-
piperacinilo; 2,6-dimetilmorfolino; 1,2,3,6-tetrahi-
15 dropiridilo; 4-oxo-1,4-dihidropiridilo; tiazolidin-
3-ilo; 1-oxo-tiazolidin-3-ilo; morfolino; tiomorfo-
lino; 1-oxo-tiomorfolino; y pirrolinilo.

Un subgrupo más de los anillos heterocíclicos de la presente invención incluye los anillos heterocíclicos siguientes, expresados también en forma de radicales; 4-hidroxipiperidino; 4-fenilpiperi-
20 dino; 4-bencilpiperidino; piperacinilo; 4-metilpiper-
racinilo; 4-fenilpiperacinilo; 4-bencilpiperacinilo;
1,2,3,6-tetrahidropiridilo; 4-oxo-1,4-dihidropiridi-
25 lo; tiazolidin-3-ilo; 1-oxo-tiazolidin-3-ilo; morfo-
lino; 1-oxo-tiomorfolino; y pirrolinilo.

El hidrógeno en el nitrógeno en la posición 1 del anillo bencimidazol puede estar sustituido por uno de los sustituyentes siguientes: N-alquilcarbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo o n-butilcarbamoilo), N,N-dialquilcarbamoilo, N-alcoxicarbonilcar-

30

1 bamoilo, fenilcarbamoilo, ciano, triclorometiltio,
alquiltio, feniltio, nitrofeniltio, alquilsulfinilo,
fenilsulfinilo, alcamoilo, alcoxicarbonilo, alcoxi-
5 carbonilalquilcarbonilo, alquilo, alquenilo, bencilo,
benzoilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, car-
boxialquilo, hidroxilo y ésteres y éteres de los mismos
convencionales. Estos compuestos pueden prepararse
a partir de los compuestos de Fórmula I por la reac-
ción de sustitución apropiada con isocianatos como
10 se describe en la Patente Sudafricana 74/6665.

Como se usa en esta memoria descriptiva y
reivindicaciones, el término "alquilo inferior" se re-
fiere a ambos grupos alquilo de cadena recta y ramifi-
cada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono e incluye
15 por lo tanto, grupos alquílicos primarios, secundarios,
y terciarios. Los alquilos inferiores típicos inclu-
yen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropi-
lo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. El término "al-
quilo" se refiere a ambos grupos alquílicos de cadena
20 recta y ramificada teniendo de 1 a 6 átomos de carbono
e incluye, por lo tanto, aquellos enumerados anterior-
mente con respecto al "alquilo inferior" y, por ejem-
plo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo y los semejantes.
El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidro-
25 carbonado insaturado que tiene de 3 a 6 átomos de
carbono y un solo doble enlace carbono-carbono, con
la condición de que el doble enlace no puede estar
en el átomo de carbono 2. Los grupos alquenilo tí-
picos incluyen por ejemplo, 2-propenilo, 2-butenilo,
30 3-butenilo, etc. El término "alcoxi" se refiere a

1 un grupo que tiene la fórmula R^3O- donde R^3 es un
grupo alquilo como se definió anteriormente. Grupos
alcoxi típicos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi,
t-butoxi, hexiloxi y similares. Los términos "al-
5 quilto" y "alquilsulfinilo" se refieren a aquellos
grupos que tienen las fórmulas R^3S- y $R^3S-\overset{O}{\underset{|}{O}}$, respec-
tivamente, donde R^3 es un grupo alquilo como se de-
finió anteriormente. El término "alcanoilo" se re-
fiere a grupos alcanosilos derivados de ácidos car-
10 boxílicos que tienen de 1 hasta 6 átomos de carbono
tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo,
isovalerilo, hexanoilo y similares.

Ejemplares de los compuestos de la presen-
te invención, como se representan por la Fórmula I
15 anterior, son los compuestos ilustrativos siguien-
tes:

5(6)-(pirrolidinilcarbonil)-2-carbometoxiaminoben-
cimidazol;

20 5(6)-piperidinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimida-
zol;

5(6)-(4-hidroxipiperidinocarbonil)-2-carbometoxi-
aminobencimidazol;

5(6)-(2,6-dimetilpiperidinocarbonil)-2-carbometo-
xiaminobencimidazol;

25 5(6)-(1,2,3,6-tetrahidropiridilcarbonil)-2-carbo-
metoxiaminobencimidazol;

5(6)-(4-metilpiperacinilcarbonil)-2-carbometoxi-
aminobencimidazol;

30 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimi-
dazol;

1 5(6)-(2,6-dimetilmorfolinocarbonil)-2-carbometoxi-aminobencimidazol;

 5(6)-tiomorfolinpcarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol;

5 5(6)-(1-oxo-tiomorfolinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

 5(6)-(tiazolidin-3-il)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

10 5(6)-(1-oxo-tiazolidin-3-il)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

 5(6)-(2-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

 5(6)-(3-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

15 5(6)-(4-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

y los correspondientes compuestos 2-carbetoxi-amino-, 2-carbopropoxiamino- ó 2-carbobutoxi-amino.

20 De los compuestos anteriores, se prefiere actualmente el 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol debido a su actividad sustancial contra los helmintos específicamente referidos con anterioridad.

25 Cuando el compuesto tiene un grupo básico, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos, tales como aquellas sales usadas convencionalmente en la materia. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales de
30 ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos

1 sulfúrico, sulfónico, sulfámico, nítrico, fosfórico,
clorhídrico, etc., y sales de ácidos orgánicos tales
como, por ejemplo, ácidos acético, cítrico, láctico,
5 palmítico, tartárico, succínico, maleico, benzoico y
similares.

Utilidad y administración

Los compuestos de la presente invención, y
las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
poseen actividad de amplio espectro contra parásitos
10 de mamíferos (humanos o animales), incluyendo ambas
formas parasíticas maduras e inmaduras que se repre-
sentan por ejemplo, por el género Trichostrongylus,
Haemonchus, Ostertagia, Cooperia, Nematodirus, y
Stronglyoides, y específicamente, por ejemplo, contra
15 Nematospiroides dubius, Hymenolepis nana, Syphacia
obvelata, y/o Aspiculuris tetraptera. En particular
se encuentra que estos compuestos exhiben alta acti-
vidad contra varias infecciones helmínticas del trac-
to intestinal de animales económicamente importantes
20 en conexión con la toxicidad sistémica inferior para
el animal huésped.

Los compuestos de la presente invención son
también útiles como agentes contra hongos, particular-
mente como fungicidas sistémicos para el control de
25 enfermedades de hongos en plantas de importancia eco-
nómica.

La cantidad del compuesto para administrarse
se dependerá del compuesto presente utilizado, y del
peso del animal que está siendo tratado. Sin embargo,
30 el nivel de dosis diaria en general será entre aproxi-

1 madamente de 0,5 mg./kg y 100 mg./kg de peso corporal
del animal que está siendo tratado. El ingrediente
activo se adapta para administrarse al animal mezclan-
do aquel con la dieta del animal, como con una mezcla
5 de alimento, o formulándolo con un vehículo no tóxico
para dar composiciones antihelmínticas. El vehículo
puede estar en un receptáculo para el ingrediente ac-
tivo, oralmente ingerible, tal como, por ejemplo, una
cápsula de gelatina, o puede estar en un excipiente
10 de la clase usada normalmente en medicamentos de esta
característica, incluyendo almidón de maíz, tierra de
pipa, lactosa, sucrosa, fosfato cálcico, gelatina,
ácido esteárico, agar, pectina o similares. Ejemplos
de vehículos líquidos adecuados son aceite de cacahuete,
15 aceite de ajonjolí y agua.

Se puede emplear en estos casos una extensa
variedad de formas farmacéuticas en donde el medica-
mento no se mezcla con el alimento. Por lo tanto, si
se usa un vehículo sólido, el compuesto se puede ad-
20 ministrar en forma de tableta o cápsula. Si se usa
un vehículo líquido, el medicamento puede estar en
forma de una cápsula de gelatina blanda, o en una sus-
pensión líquida, o una solución adecuada para inyec-
ción. Puesto que las sales de los compuestos de esta
25 invención son muy solubles en agua, se prefieren so-
luciones o suspensiones acuosas.

Proceso para la preparación

En general, los compuestos de la presente
invención pueden prepararse por seis rutas básicas.
30 (A) En la primera ruta, el compuesto 4-heterocíclico

1 carbonil-1,2-fenilendiamina se hace reaccionar con un
reactivo adecuado para formar directamente los produc-
tos de esta invención. (B) En un segundo proceso la
4-heterocíclicocarbonil-1,2-fenilendiamina se hace
5 reaccionar con un reactivo adecuado para formar un
compuesto tioureido intermediario, el cual se cicliza
después para formar los compuestos de la invención
representados por la fórmula I. (C) Un tercer pro-
ceso para preparar los compuestos de esta invención
10 consiste en hacer reaccionar la 4-heterocíclico car-
bonil-1,2-fenilendiamina con un reactivo adecuado
para formar un 2-amino-5(6)-heterocíclico carbonil-
bencimidazol y hacer reaccionar aquel intermediario
con un agente de carboxilación para dar los productos
15 de esta invención. (D) En un cuarto proceso, el áci-
do 3,4-diaminobenzoico se hace reaccionar con un reac-
tivo adecuado para formar el benzimidazol carbamato
sustituído en la posición 5(6) por un ácido carboxí-
lico, haciendo reaccionar después aquel compuesto
20 con un compuesto heterocíclico para formar el com-
puesto deseado de esta invención representado por la
fórmula I. (E) En un quinto proceso la 2-nitro-4-
heterocíclico carbonilanilina se convierte en el 2-
nitro-4-heterocíclico carbonilcarbaldcoxitiou Reidoben-
25 ceno correspondiente, el cual se reduce entonces para
formar el compuesto 2-amino correspondiente que a su
vez se cicliza para formar un compuesto de esta in-
vención. La ciclización puede ser un procedimiento de
una etapa o uno de dos etapas en donde se forma pri-
30 mero un compuesto ditioureido intermediario el cual

1 a su vez se cicliza. (F) En el sexto proceso se redu-
ce el 1-acilamino-2-nitro-4-heterocíclicocarbonilben-
ceno para formar el 1-acilamino-2-amino-4-heterocíclico-
5 co-carbonilbenceno el cual se hace reaccionar para
formar el 1-acilamino-2-carbalcoxitioureido-4-hetero-
cíclico-carbonilbenceno que puede tratarse entonces
con ácido o base para formar el 1-amino-2-carboalcoxi-
tioureido compuesto correspondiente, el cual a su vez,
se cicliza para formar un compuesto de esta invención
10 o puede hacerse reaccionar para formar el compuesto
bis-carbalcoxitioureido.

Una vez que se obtiene el compuesto deseado
de esta invención, si tiene un átomo de azufre en el
anillo heterocíclico, el átomo de azufre puede conver-
15 tirse en un sulfóxido y el sulfóxido en una sulfona
por tratamiento con un agente de oxidación adecuado
tal como un perácido, v.g., ácido peracético, en un
disolvente adecuado a temperaturas de aproximadamente
-30°C a 25°C como se discutió anteriormente.

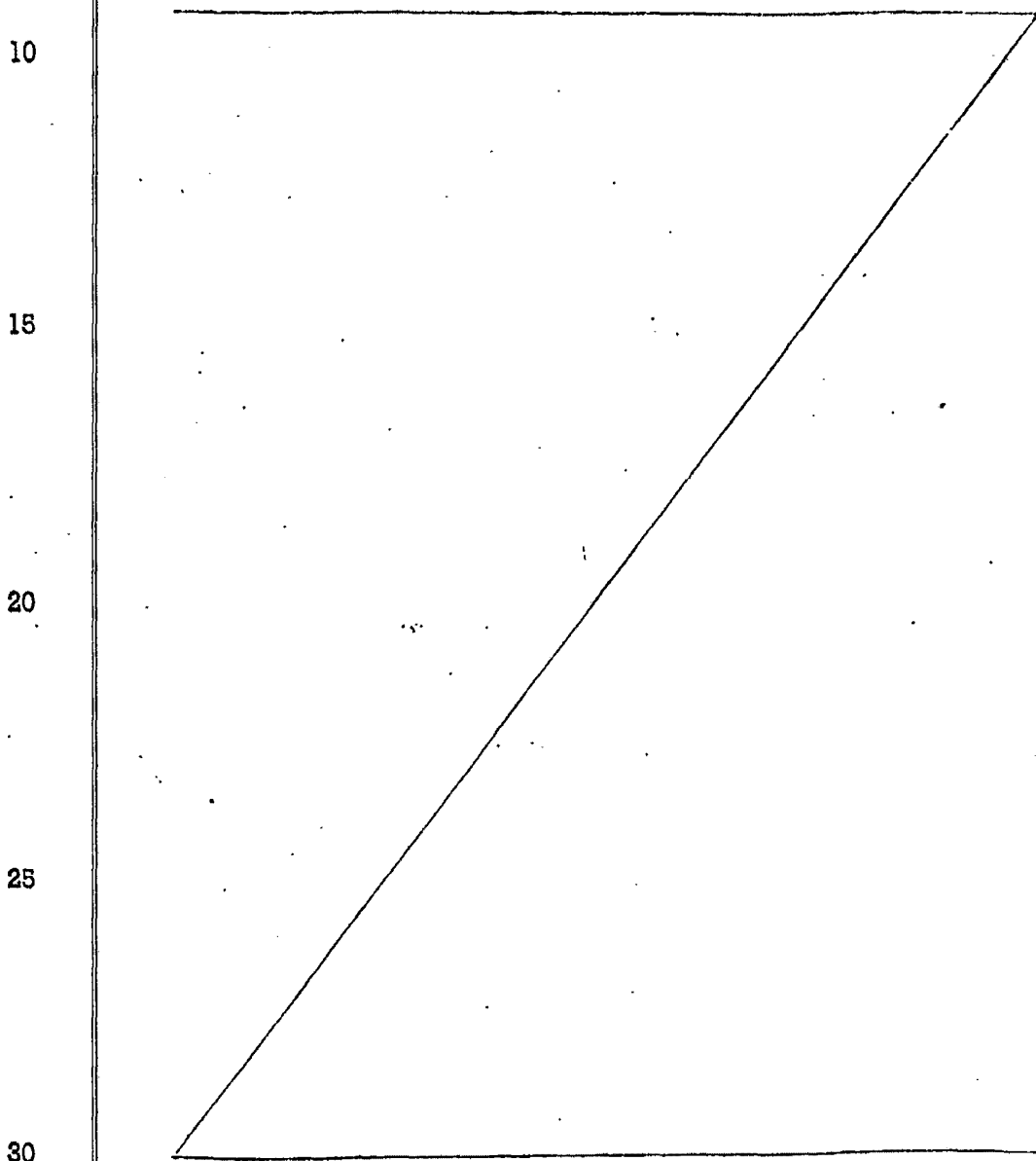
20 Se estimará que los compuestos de esta in-
vención existen como una base libre o como una sal.
La base libre se convierte fácilmente en una sal ha-
ciendo reaccionar porciones equimolares de la base
libre y un ácido orgánico o inorgánico apropiado, como
25 se discutió anteriormente. Inversamente, la sal se
convierte en la base libre tratando la sal con por lo
menos un equivalente molar de una base orgánica o
inorgánica apropiada.

30 Los compuestos mono- y bis- carbalcoxitiourei-
do intermediarios son útiles también como antihelmín-

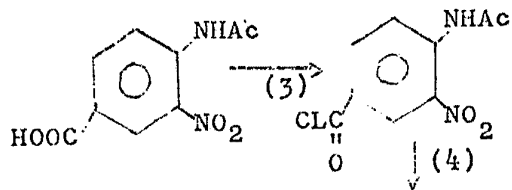
1 ticos, puesto que estos compuestos muestran actividad antihelmíntica.

5 Los materiales de partida para estos seis procesos básicos pueden prepararse por métodos expuestos aquí más adelante.

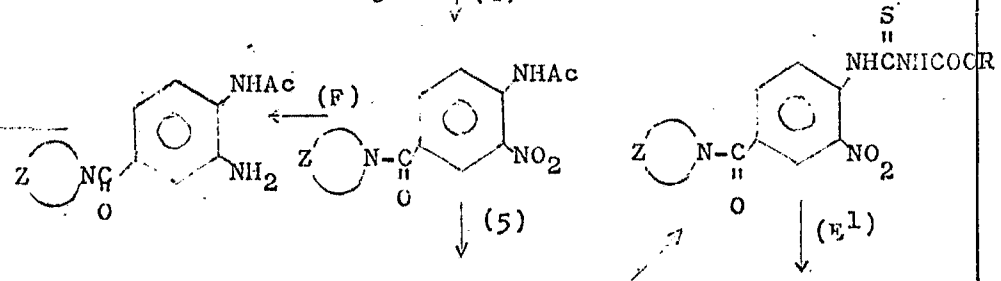
10 Un esquema de reacciones total que establece el proceso para hacer los compuestos de esta invención se muestra como sigue:



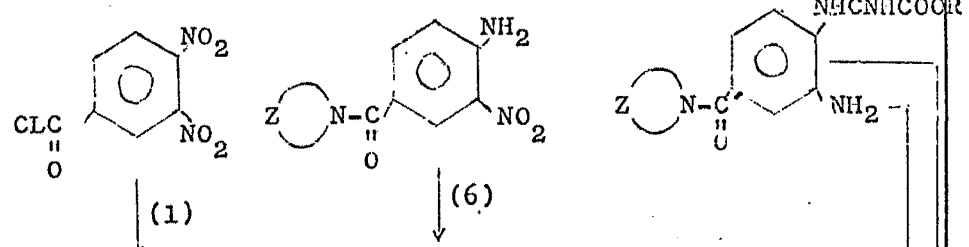
1



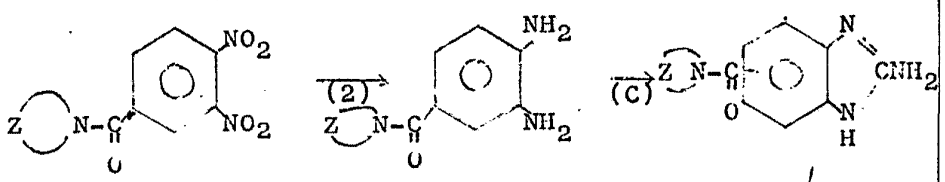
5



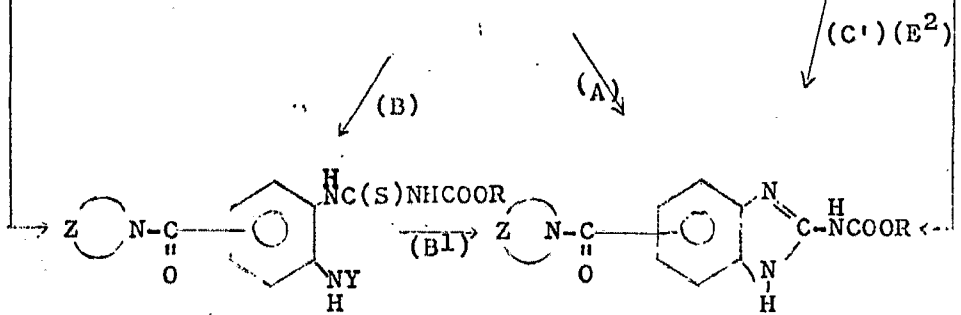
10



15



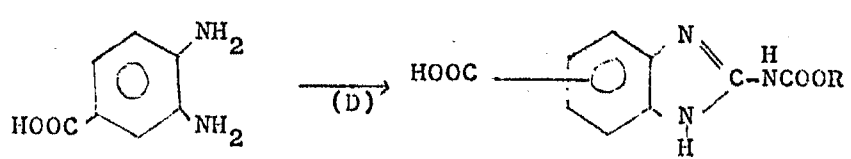
20



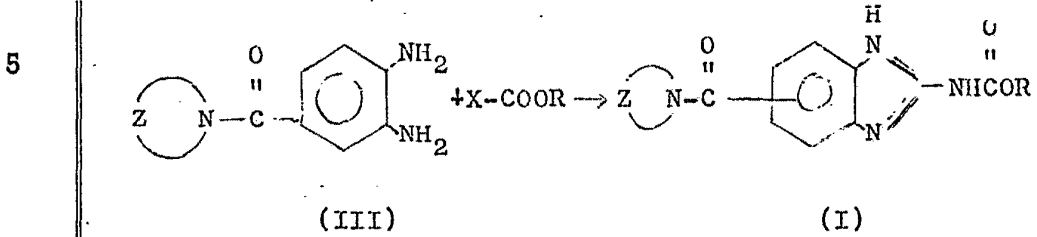
25



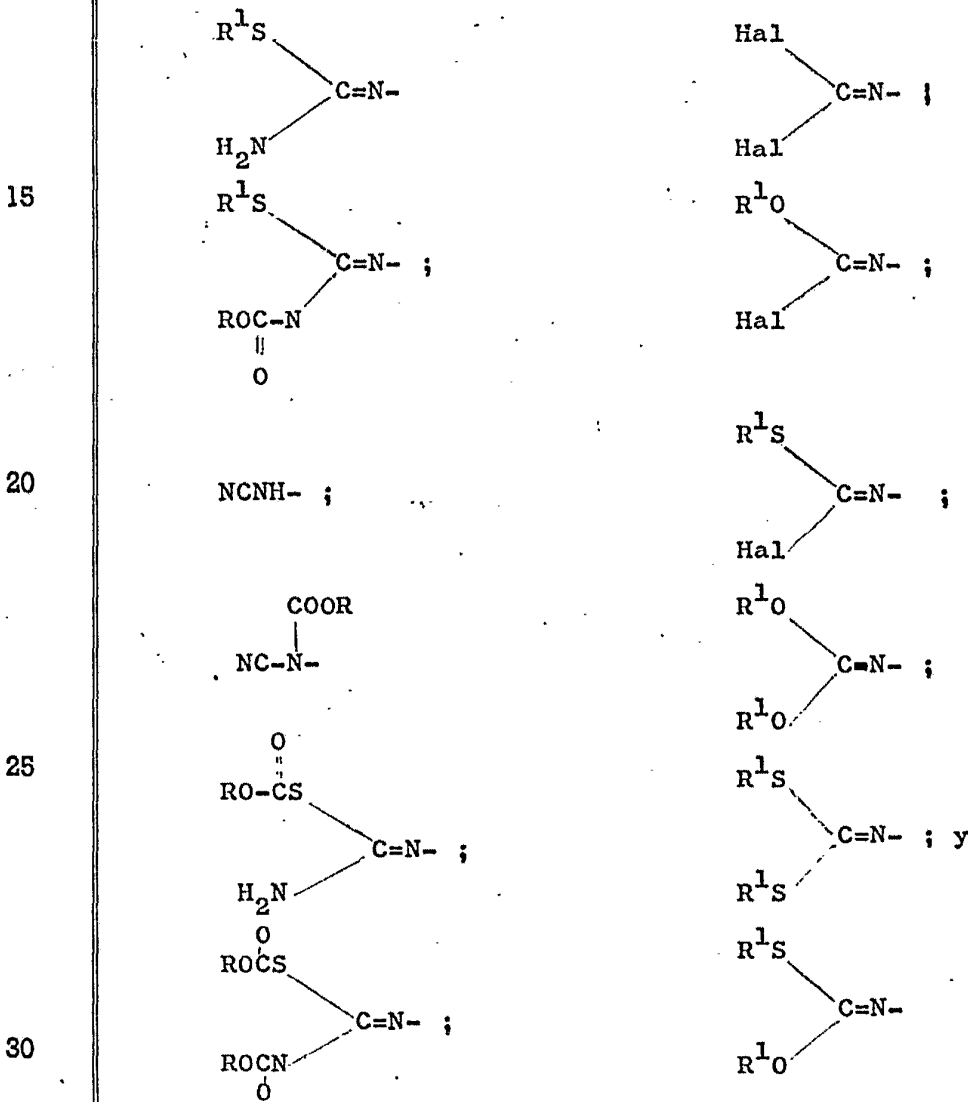
30



1 (A) El primer proceso para hacer los com-
 puestos de esta invención se da a conocer en el esque-
 ma de reacciones siguientes:



10 donde R y Z $\text{---} \text{N}$ tienen el valor aquí expuesto ante-
 riormente, X está seleccionado del grupo que consis-
 te de:



1 donde Hal es cloro, bromo o yodo,
 y R¹ es alquilo inferior, aralquilo de 7 ú 8 átomos de
 carbono (específicamente bencilo) o ácido alquilensul-
5 fónico de 2-4 carbonos o la sal alcalimctática del
 mismo, tales como ácido propilensulfónico y las sales
 tales como de sodio, potasio y similares.

 En general, los compuestos diamino se con-
 vierten en los correspondientes compuestos bencimida-
 zol 2-carbamato por reacción del grupo diamino con el
10 reactivo XCOOR en un disolvente prótico adecuado tal
 como agua o un alcohol como metanol o etanol a tempe-
 raturas de aproximadamente 20 a 100°C, preferiblemen-
 te bajo condiciones de reflujo durante aproximadamente
 de media a 6 horas.

15 Preferiblemente, los diamino compuestos se
 convierten en los correspondientes compuestos benci-
 midazol 2-carbamato en forma directa, según se ejem-
 plifica por los pasos (A) y (C) anteriores, haciendo
 reaccionar el compuesto diamino con (i) un reactivo
20 que puede ser un 1-mono- o 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-
 S-alquil isotiourea, por ejemplo, 1,3-bis-(metoxicar-
 bonil)-S-metil isotiourea ó 1,3-bis-(etoxicarbonil)-
 S-metil isotiourea, o (ii) un mono- o bis-(alcoxicar-
 bonil)cianamida, v.g., bis-(metoxicarbonil)cianamida,
25 en un medio acuoso alcohólico, por ejemplo, metanol
 acuoso o etanol acuoso, desde aproximadamente la tem-
 peratura ambiente a la temperatura de reflujo del me-
 dio de reacción por aproximadamente media a aproxima-
 damente 6 horas. El medio de reacción se hace de
30 preferencia ácido a un pH de aproximadamente 4-6 con,

1 por ejemplo, una cantidad suficiente (v.g., 1-2 moles) de ácido acético. Se utilizan generalmente alrededor de 1-2 moles, usualmente 1,1 moles, del reactivo XCOOR por mol del compuesto diamino.

5 El reactivo preferido que se cree ser el 1-mono- o 1,3-bis-(alcoxycarbonil)-S-alkil isotiourea se prepara haciendo reaccionar tiourea con aproximadamente cantidades equimolares de sulfato de alquilo o cloroformiato de alquilo a elevadas temperaturas, 10 v.g., aproximadamente de 202 a 1002C para formar la S-alkil isotiourea (o la sal de HCl o H₂SO₄ del mismo) que se hace reaccionar con un exceso molar de cloroformiato de alquilo (más de un mol del cloroformiato de alquilo por mol de la S-alkil isotiourea y 15 de preferencia aproximadamente 1,9-2,5 moles del anterior por mol del último) en presencia de una base acuosa adecuada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, a bajas temperaturas de aproximadamente 02 a 502C durante aproximadamente 20 3 horas. El reactivo resultante es sustancialmente insoluble en agua y por lo tanto puede filtrarse y usarse en el proceso de esta invención. Alternativamente el reactivo deseado puede extraerse con un disolvente orgánico adecuado tal como un hidrocarburo 25 clorado, como cloruro de metileno y similares, benceno, tolueno u otros disolventes hidrocarbonados y aislarse por evaporación del disolvente. Es preferible utilizar el reactivo in situ para llevar a cabo el proceso de esta invención.

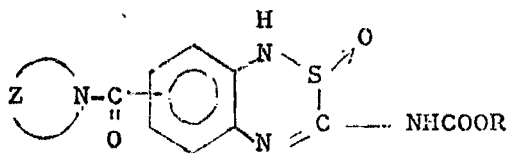
30 (B) El segundo proceso para hacer los com

1 carbonil isotiocianato, tal como metoxycarbonil iso-
tiosianato, en un medio de reacción inerte, tal como
acetona, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida.
5 Esta reacción se lleva a cabo típicamente a una tem-
peratura de aproximadamente 0°C a 60°C, generalmente
a alrededor de la temperatura ambiente, durante apro-
ximadamente un cuarto de hora a 120 horas usando un
exceso del reactivo isotiocianato, generalmente a al-
rededor de un exceso molar de dos veces.

10 La ciclización del compuesto bis(carbalco-
xitioureido) puede conducirse en presencia de un
catalizador de ión metálico adecuado tal como Cu^{++} ,
 Hg^{++} , Pb^{++} y similares, preferiblemente acetato cú-
prico en una mezcla de ácido acético y agua. Este
15 tratamiento, el cual puede efectuarse también sobre
el compuesto mono(carbalcoxitioureido)-mono-amino, se
lleva a cabo generalmente a alrededor de 40°C a 120°C
durante aproximadamente media a 24 horas. Alternati-
vamente, el compuesto carbalcoxitioureido puede al-
20 quilarse primero con un haluro de alquilo o un sul-
fato de dialquilo, v.g., cloruro de metilo o sulfato
de dimetilo, para formar el compuesto S-alquilcarbal-
coxitioureido el cual se cicliza entonces por calen-
tamiento a alrededor de 60 a 120°C, de preferencia a
25 alrededor de 70°C, a un pH de aproximadamente 3-7.
En otra ciclización alternativa aún, el carbalcoxi-
tioureido compuesto se oxida usando un perácido tal
como ácido peracético para formar un compuesto repre-
sentado por la fórmula:

30

1



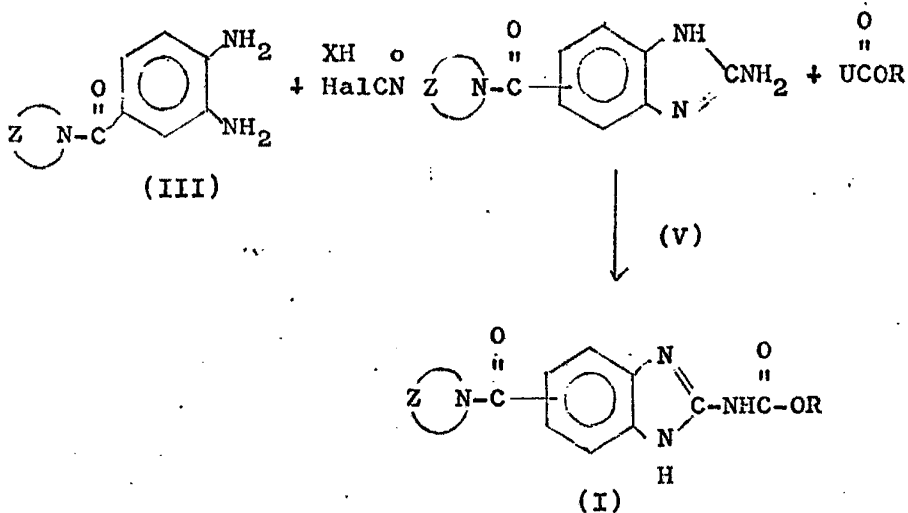
5

que a su vez se calienta a aproximadamente 60-100°C bajo condiciones acídicas para dar un compuesto de esta invención. Ver la Patente Alemana 2,246,605 a I.C.I.

10

(C) En un tercer proceso para preparar los compuestos de esta invención, la 4-heterocíclico carbonil-1,2-fenilendiamina se convierte en el 2-amino-5(6)-heterocíclico carbonilbencimidazol el cual, a su vez, se convierte en el compuesto de esta invención de acuerdo con el esquema de reacciones siguiente:

15



20

25

donde X y Hal se definen como se estableció anteriormente y U es cloro, alcoxi de 1-6 átomos de carbono (RO-) o alquiltio de 1-6 átomos de carbono (RS-).

30

En la formación del 2-aminobencimidazol, el compuesto XH o HalCN se hace reaccionar con la

1 diamina en un disolvente adecuado tal como tolueno,
cloruro de metileno, metanol, etanol, tetrahidrofuro,
5 durante aproximadamente 1 a 10 horas. El 2-aminobenzimidazol resultante se hace reaccionar a temperaturas de aproximadamente -20 a 100°C con un haloformiato adecuado, un carbonato o un tiocarbonato en un disolvente orgánico o inorgánico adecuado tal como tolueno,
10 cloruro de metileno, alcoholes (v.g., metanol, etanol, isopropanol), tetrahidrofurano, piridina y similares, solos o, de preferencia, en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como aminas terciarias (trimetilamina, trietilamina, etc.), piridina, morfolina, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio y similares, carbonato, hidróxidos de metales alcalinos tales como, hidróxido de sodio, y similares.

15 (D) En un cuarto proceso para preparar los compuestos de esta invención, el 5(6)-carboxi-2-alcoxicarbonilaminobenzimidazol se convierte en los compuestos de esta invención convirtiendo el carboxi en el carbonil heterocíclico $Z \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N} \end{array} \text{C}$. Primero se convierte el grupo carboxi en un cloruro de ácido o anhídrido mezclado el cual, a su vez, se hace reaccionar con el compuesto heterocíclico apropiado. Generalmente se
20 hace reaccionar un equivalente de la base heterocíclica ($Z \begin{array}{c} \text{N-H} \end{array}$) y un equivalente adicional de una base orgánica (que puede ser la base heterocíclica o trietilamina) con el cloruro de ácido o anhídrido en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, benceno o cloruro de metileno, a aproximada-
25
30

1

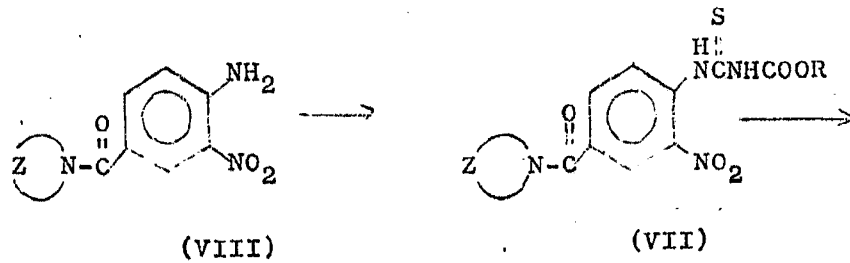
mente 02-802C, durante aproximadamente un cuarto a más o menos 24 horas, para dar el compuesto deseado de esta invención. El cloruro de ácido o anhídrido mixto se prepara fácilmente por métodos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, a partir del ácido correspondiente y cloruro de tionilo o a partir del anhídrido trifluoroacético respectivamente.

5

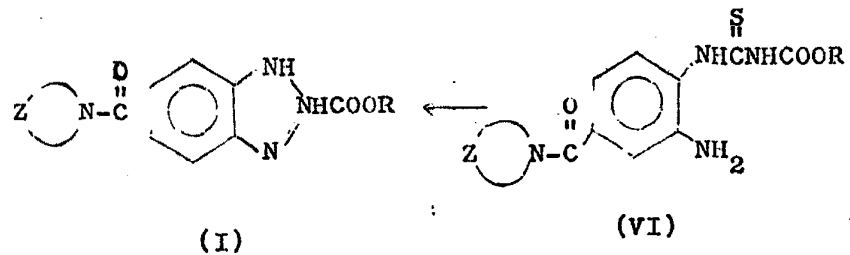
10

(E) Un quinto método alternativo para preparar los compuestos de esta invención, se expone en el esquema de reacciones siguiente:

15



20



25

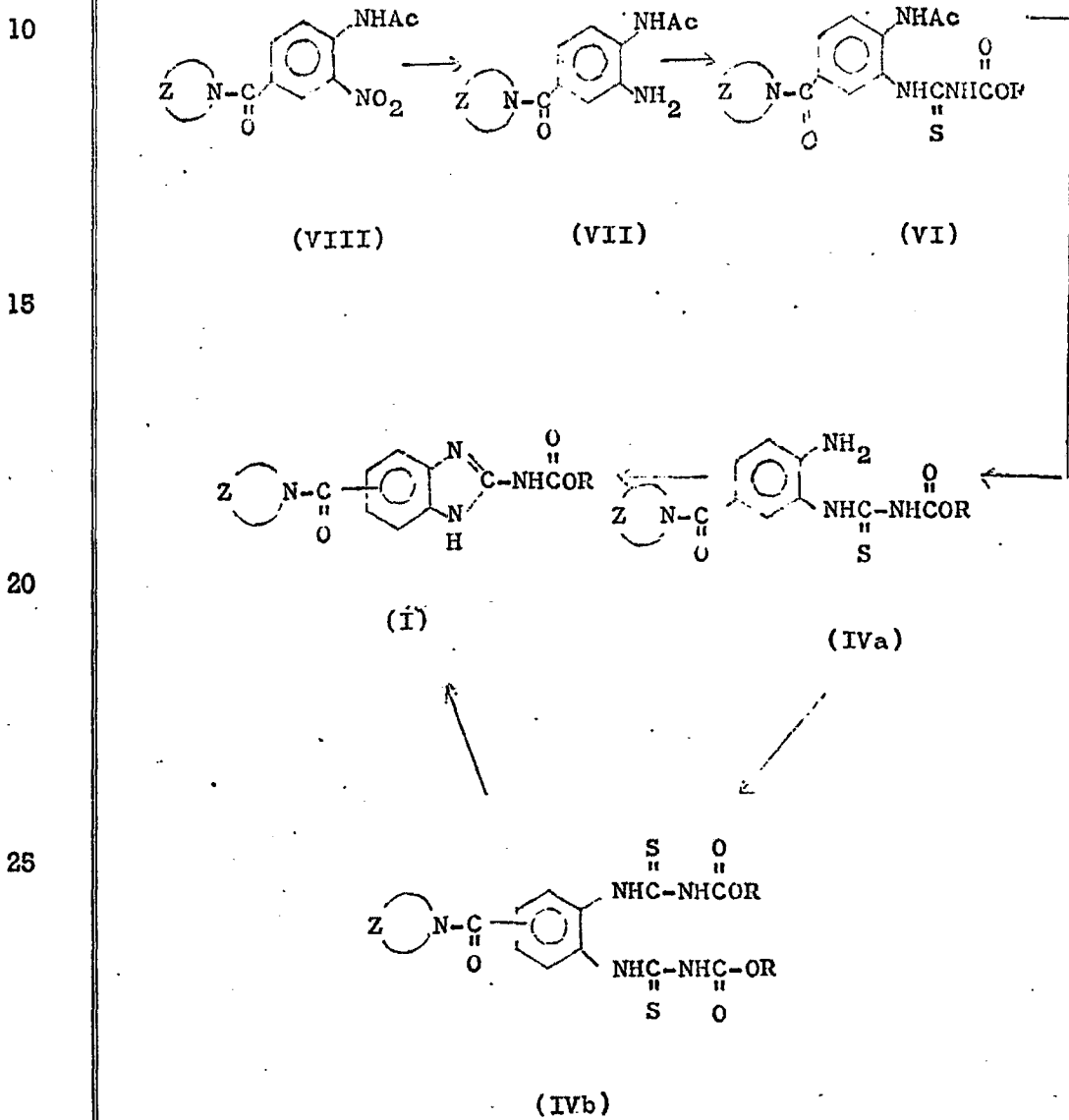
30

En este caso el compuesto 2-nitro-4-heterocíclico carbonil anilina se hace reaccionar con un reactivo tal como el establecido en el proceso (B) para dar el compuesto 2-nitro-4-heterocíclico carbonil feniltioureido. Después de esto, el grupo nitro de aquel compuesto se reduce entonces usando un agente de reducción adecuado tal como sulfato ferroso y hierro en metanol-acuoso para formar el amino compuesto correspondiente que, a su vez, se cicliza de acuerdo con el procedimiento expuesto en la Parte (B) para dar el producto de es-

1 ta invención.

Alternativamente el compuesto monotioureido
(VI) puede hacerse reaccionar además con un alcoxicar-
benil isotiocianato para formar el compuesto bis
5 tioureido que se cicliza entonces de acuerdo con el
procedimiento del paso (B).


(F) El sexto proceso alternativo puede re-
presentarse por el esquema de reacciones siguientes.



1 Por lo tanto, en este proceso el compuesto
nitrobenceno, representado por la fórmula (VIII), se
reduce para formar el compuesto aminobenceno, repre-
sentado por la fórmula (VII). Esta reducción puede
5 efectuarse usando cualquiera de los procesos discuti-
dos antes o después. El compuesto aminobenceno resul-
tante se convierte en el compuesto carbalcoxitiourei-
do (VI) correspondiente por reacción del aminobenceno
(VII) con un reactivo adecuado tal como el que se usa
10 en la etapa (A) para el primer proceso de la prepara-
ción de los compuestos de esta invención, descrita aquí
anteriormente. Una vez que el compuesto carbalcoxi-
tioureido (VI) es obtenido, se trata con un ácido o
una base fuertes bajo condiciones adecuadas para li-
15 drolizar el acilo (Ac en las fórmulas) y formar el
compuesto monocarbalcoxitioureido indicado como IVa.
Este producto, a su vez, puede ciclizarse por calen-
tamiento como se expuso en la discusión de la etapa
(B) para preparar los compuestos de esa invención o
20 puede hacerse reaccionar además con un reactivo para
formar el compuesto bis tioureido indicado como IVb,
el cual, a su vez, puede ciclizarse para formar el
compuesto de esta invención. Ambos compuestos, el
mono y bis carbalcoxitioureido, muestran actividad
25 antihelmíntica y son por lo tanto útiles como anti-
helmínticos en sí mismos. El compuesto monocarbalco-
xi isotioureido intermediario es el isómero de posi-
ción del compuesto monocarbalcoxi isotioureido for-
mado, como se discutió en la parte (E), es decir, el
30 primer proceso para preparar los productos de esta

1 invención.

Preparación de materiales de partida

5 La reacción del cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo o cloruro de 4-acetamido-3-nitrobenzoilo con el compuesto heterocíclico apropiado, como se ejemplifica por las etapas (1) y (4) anteriores, respectivamente, puede efectuarse haciendo reaccionar el cloruro de benzoilo de partida con dos equivalentes de la base heterocíclica (Z  N-H) o un equivalente de la base heterocíclica más un equivalente de trietilamina en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, benceno o cloruro de metileno, aproximadamente de 0°C a 80°C durante aproximadamente un cuarto de hora a aproximadamente 24 horas. En forma similar, el 5(6)-carboxi-2-carbalcoxiaminobencimidazol puede hacerse reaccionar, como se ejemplifica por la etapa (D¹) anterior, con la base heterocíclica para dar el compuesto deseado de fórmula I. En este último procedimiento, se convierte primero el 5(6)-carboxi-2-carbalcoxiaminobencimidazol en un intermediario del mismo activado, como por tratamiento con ácido trifluoroacético, un cloroformiato de alquilo o cloruro de tionilo y después se hace reaccionar con la base heterocíclica expuesta anteriormente.

15
20
25
30 La reducción de un grupo nitro a un grupo amino, como se ejemplifica por las etapas (2), (6) y (E') anteriores, puede efectuarse por una variedad de técnicas, por ejemplo, el grupo nitro puede reducirse catalíticamente usando hidrógeno sobre un ca-

1 talizador de paladio-carbón. Esta reacción se realiza
en un disolvente inerte, tal como metanol, a una tem-
peratura de aproximadamente 0°C a 35°C, generalmente
5 alrededor de la temperatura ambiente, durante aproxi-
madamente media hora a 2 horas. Otros disolventes
inertes adecuados incluyen acetato de etilo, ácido
acético y etanol.

Otra técnica de reducción adecuada consiste
en tratar el compuesto que contiene el grupo nitro con
10 cloruro estanoso en ácido clorhídrico concentrado a
una temperatura en una gama de aproximadamente -20°C
a aproximadamente 100°C, generalmente alrededor de
la temperatura ambiente, durante aproximadamente me-
dia hora a 6 horas. Debe utilizarse un exceso del
15 reactivo de cloruro estanoso, en general, aproxima-
damente cinco partes (en peso) por unidad de peso del
compuesto de partida.

La reducción puede efectuarse también usando
20 ditionito de sodio (hidrosulfito de sodio) en metanol
acuoso básico u otros alcoholes tales como etanol o
propanol, con hidracina en presencia de un catalizador
"boruro" (por ejemplo, generado a partir de sulfato
ferroso, cloruro de cobalto o sulfato de níquel y
borohidruro de sodio) a bajas temperaturas tales como
25 aproximadamente de 20°C a la temperatura de reflujo
durante aproximadamente media hora a 24 horas; o tra-
tando el compuesto que contiene el grupo nitro con
polvo de hierro y una sal ferrosa, tal como sulfato
ferroso o cloruro ferroso en metanol acuoso a reflujo
30 bajo condiciones neutras durante aproximadamente una

1 a 6 horas, con otro medio de reacción adecuado incluyendo ácido acético o ácido clorhídrico concentrado y otros metales apropiados incluyendo zinc.

5 El ácido 4-acetamido-3-nitrobenzoico se convierte en el cloruro de benzoilo correspondiente, como se ejemplifica por la etapa (3) anterior, mediante tratamiento con cloruro de tionilo con o sin un diluyente inerte (v.g., benceno, cloruro de metileno, cloroformo, etc.) a aproximadamente 20-80°C.

10 La conversión de un grupo acilamino, por ejemplo, un grupo acetamido, a un grupo amino, como se ejemplifica por la etapa (5) anterior, puede efectuarse tratando el compuesto que contiene el grupo acilamino con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o base fuerte, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio en metanol acuoso a aproximadamente 20°C-100°C durante aproximadamente un cuarto de hora a 24 horas. El 1-amino-2-nitro-4-heterocíclico carbonilbenceno resultante de la etapa (5), puede prepararse también tratando el compuesto 5-carboxi correspondiente para formar el anhídrido de ácido o haluro de ácido del mismo y después haciendo reaccionar el último compuesto con una base heterocíclica, por ejemplo, como se establece anteriormente, con respecto a las etapas (1) y (4).

25 La conversión de un heteroátomo de azufre en el anillo heterocíclico ($Z \begin{array}{c} \circ \\ N- \end{array}$) en la forma de sulfóxido o sulfona, o conversión de un heteroátomo de azufre ya en la forma de sulfóxido a la forma de sulfona, se efectúa convenientemente por tratamiento

30

1 con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial,
ácido nítrico o ácido crómico, con ácido acético gla-
cial o un perácido, tal como ácido peracético, ácido
5 perbenzoico, ácido metacloroperbenzoico, ácido perftá-
lico o ácido pertrifluoroacético en un disolvente
inerte para el compuesto que está siendo tratado. Los
disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro
de metileno o cloroformo. Si el compuesto que está
siendo tratado no es soluble en el medio de reacción
10 particular deseado para utilizarse, entonces debe
utilizarse un co-disolvente, tal como ácido acético o
metanol, en una cantidad suficiente para disolver el
compuesto que está siendo tratado. Típicamente, la
reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproxi-
15 madamente -30°C a aproximadamente la temperatura am-
biente durante aproximadamente media hora a 6 horas.
Cuando se desea convertir el heteroátomo de azufre en
la forma de sulfóxido, se utilizan cantidades molares
y las condiciones de reacción se controlan cuidadosa-
20 mente para asegurarse de que la reacción no va más
allá de lo deseado. Cuando se desea convertir el he-
teroátomo de azufre en la forma de sulfona, o se desea
convertir el sulfóxido en la sulfona, se utiliza un
exceso de material de oxidación, por ejemplo, dos
25 moles de un perácido por mol del compuesto que está
siendo tratado y las condiciones de reacción no tienen
que controlarse cuidadosamente. Opcionalmente, dichas
conversiones pueden efectuarse también por tratamiento
con peryodato en metanol acuoso o acetonitrilo acuoso
30 a una temperatura en la gama de aproximadamente -20°C

1 a aproximadamente 50°C durante aproximadamente media
a 12 horas.

5 En cada una de las etapas del proceso, aquí
descrito antes y después, a menos que se exprese lo
contrario, los productos intermediarios respectivos
no se separan de las mezclas reaccionantes. Sin em-
bargo, si se desea, pueden separarse y purificarse an-
tes de su uso como materiales de partida para el si-
guiente paso en el proceso. Dicha separación y puri-
10 ficación pueden efectuarse por cualquier procedimiento
adecuado. Por ejemplo, los procedimientos de separa-
ción típicos incluyen, filtración, extracción, evapo-
ración y los procedimientos de purificación típicos
incluyen, cristalización y ambas cromatografías en
15 placa delgada y en columna. Los procedimientos de
separación y aislamiento óptimos pueden obtenerse por
cualquier paso dado por experimentación de rutina que
será aparente para aquellos expertos en esta materia.

20 Los compuestos particulares que caen den-
tro del alcance de la presente invención, pueden pre-
pararse seleccionando un material de partida apropia-
do, por ejemplo, a partir de aquellos referidos a lo
anterior, y después seleccionando la etapa o etapas
de la reacción particular, por ejemplo, como se des-
25 cribe anteriormente, para dar el compuesto deseado.
En vista de esta exposición, la preparación de com-
puestos particulares incluyendo los compuestos que
caen dentro del alcance de la presente invención pero
no descritos particularmente en esta especificación,
30 será evidente para aquellos expertos en esta materia.

1 DESCRIPCION DE REALIZACIONES ESPECIFICAS

 La descripción específica siguiente se da
para facilitar a aquellos expertos en esta materia
comprender y practicar con más claridad la presente
5 invención. No debe considerarse como una limitación
del alcance de la invención sino solamente como ilus-
tración y representación de la misma

Preparación 1

 Se enfrían 175 gramos de sulfato de S-me-
10 tilisotiouronio en un litro de agua a 0°C y se agre-
gan 162,5 g. de cloroformiato de metilo, seguido de
la adición de una solución de 250 g. de hidróxido de
potasio en 750 ml. de agua a 0-5°C. El producto cru-
do se extrae con benceno, el benceno se seca y evapo-
15 ra y el residuo se recristaliza de metanol. Obte-
niendo así la 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metil iso-
tiourea.

 En forma similar, empleando cloroformiato
de etilo, cloroformiato de propilo y cloroformiato de
20 butilo en lugar del cloroformiato de metilo, se pre-
paran respectivamente, 1,3-bis-(etoxicarbonil)-S-me-
til isotiourea, 1,3-bis-(propoxicarbonil)-S-metil
isotiourea y 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-metil iso-
tiourea.

25 Preparación 2

 Se mezclan 7,6 g. (0,1 moles) de tiourea
y 10 ml. de agua, dentro de un matraz de cuatro bo-
cas de 200 ml. de capacidad equipado con un agita-
dor, condensador, pipeta y un termómetro, y la mez-
30 cla se agita. Se agregan gota a gota, usando la

1 pipeta, 10,4 g. (0,11 moles) de cloroformiato de
metilo, a temperatura ambiente y la mezcla se deja
reposar durante aproximadamente 20 minutos hasta
5 que los cristales de tiourea se disuelven completa-
mente. La mezcla se calienta, después se deja du-
rante 30 minutos a temperaturas en la gama de -
90~100°C. Se enfría con agua helada y se agregan
12,3 g. (0,13 moles) de cloroformiato de metilo mien-
tras la temperatura se mantiene a 5°C. Después de
10 esto se agregan aproximadamente 45 g. de una solu-
ción acuosa al 25% de sosa cáustica, gota a gota,
por medio de la pipeta para ajustar el valor de pH
aproximadamente a 7. Esto requiere aproximadamente
30 minutos. La temperatura se mantuvo además en la
15 gama de 10~15°C durante 2 horas. El producto cru-
do se extrae con benceno, el benceno se seca y eva-
pora y el residuo se recristaliza de metanol para dar
lo que se cree que es la 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-
metil isotiourea.

20 En forma similar, empleando cloroformiato
de etilo, cloroformiato de propilo y cloroformiato
de butilo en lugar de cloroformiato de metilo, se
preparan respectivamente, 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-
metil isotiourea, 1,3-bis(propoxicarbonil)-S-metil
25 isotiourea y 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-metil isotiou-
rea. Los reactivos resultantes se hacen reaccionar
entonces con fenilendiaminas adecuadas como se esta-
blece en los ejemplos posteriores.

EJEMPLOS 1-12

30

Una solución de 17,4 g. (0,075 moles) de

1 cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo en 250 ml. de cloruro
de metileno se trata a 0-20°C con una solución de 13 g.
5 (0,15 moles) de morfolina en 100 ml. de cloruro de
metileno. La solución se conserva a 20-25°C durante
2 horas, el disolvente se evapora y el residuo se
tritura con agua. La recristalización de metanol pro-
duce el 4-morfolinocarbonil-1,2-dinitrobenceno
(p.f. 136-137°C). Una mezcla de 17,0 g. de 4-morfoli-
10 nocarbonil-1,2-dinitrobenceno en 340 ml. de metanol
se hidrogena durante 3 horas a 45-50 psi en presencia
de 1,7 g. de paladio sobre carbón al 5%. La solución
resultante de 1,2-diamino-4-morfolinocarbonilbenceno
se filtra y concentra a más o menos 170 ml. A la
15 solución de diamina se le agregan 14,0 g. de 1,3-bis-
metoxicarbonil-S-metil isotiourea, 170 ml. de agua
y 4 ml. de ácido acético y la mezcla se refluja du-
rante 3 horas. La solución se concentra y enfría.
La filtración y recristalización de metanol-cloroformo
20 produce el 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxi-
aminobencimidazol (p.f. 224°C con descomposición).

En forma similar, empleando:

- 4-metilpiperacina;
- piperidina;
- tiomorfolina;
- 25 pirrolidina;
- tiazolidina;
- 2,6-dimetilpiperidina;
- 2,6-dimetilmorfolina;
- 4-hidroxipiperidina;
- 30 2-metilpiperidina;

1 3-metilpiperidina; o

4-metilpiperidina;

en lugar de morfolina, se preparan los compuestos siguientes:

5 5(6)-(4-metilpiperacilcarbonil)-2-carbometoxi-aminobencimidazol (p.f. 217-220°C con descomposición);

5(6)-piperidinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 203-207°C con descomposición);

10 5(6)-tiomorfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 242-243°C con descomposición);

5(6)-pirrolidinilcarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 221-222°C con descomposición);

5(6)-tiazolidin-3-ilcarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 244°C con descomposición);

15 5(6)-(2,6-dimetilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 206-214°C);

5(6)-(2,6-dimetilmorfolinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. ~ 245°C con descomposición);

20 5(6)-(4-hidroxipiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. ~ 270°C con descomposición);

5(6)-(2-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol;

5(6)-(3-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol; y

25 5(6)-(4-metilpiperidinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol; respectivamente.

En forma similar, empleando 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metil isotiourea, 1,3-bis(propoxicarbonil)-S-metil isotiourea, 1,3-bis(butoxicarbonil)-S-metil isotiourea en lugar de la 1,3-bis(metoxicarbo-

30

1 nil)-S-metil isotiourea, se preparan los compuestos
correspondientes donde R es etilo, propilo, o butilo,
incluyendo, por ejemplo, 5(6)-morfolinocarbonil-2-car-
botoxiaminobencimidazol, 5(6)-morfolinocarbonil-2-
5 carbopropoxiaminobencimidazol, y 5(6)-morfolinocar-
bonil-2-carbobutoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 13

Se disuelven 1,52 g. de 5(6)-morfolinocar-
bonil-2-carbometoxiaminobencimidazol en una mezcla
10 de 2 ml. de agua y 0,5 ml. de ácido clorhídrico con-
centrado y la solución resultante se diluye con 100 ml.
de acetona. Después de 6 horas más o menos a 20°C,
el producto se filtra para dar el clorhidrato de 5(6)-
morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol
15 (p.f. 180-182°C con descomposición).

EJEMPLO 14

Se hidrogenan 5 g. de ácido 3,4-dinitroben-
zoico en 100 ml. de metanol en presencia de 1 g. de
paladio sobre carbón al 5% a 40-50 psi. El cataliza-
20 dor se filtra y el filtrado se concentra más o menos
a 40 ml. A esta solución se le agregan 5 g. de 1,3-
bis-metoxicarbonil-S-metil isotiourea, 40 ml. de agua
y 2 ml. de ácido acético. La mezcla se refluja du-
rante 3 horas, enfría, filtra y lava bien con agua y
25 metanol para dar el 5(6)--carboxi-2-carbometoxiamino-
bencimidazol (p.f. > 310°C).

Se suspenden 0,6 g. de 5(6)-carboxi-2-car-
bometoxiaminobencimidazol en 30 ml. de tetrahidro-
furano y se agrega 1 ml. de anhídrido trifluoroacéti-
30 co. La mezcla se agita a 20-25°C durante más o menos

1 6-10 horas hasta homogeneidad. Después se agregan
con enfriamiento a 15-20°C, 2 ml. de 1,2,3,6-tetra-
hidropiridina. La mezcla se agita durante 3 horas
a 20-25°C, concentra al vacío y el residuo se diluye
5 con agua y extrae con cloroformo. Los extractos de
cloroformo se lavan con agua, se secan sobre sulfato
de magnesio y evaporan. El residuo se recrystaliza
de metanol para dar el 5(6)-(1,2,3,6-tetrahidropiri-
dil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. ~ 243°C
10 con descomposición).

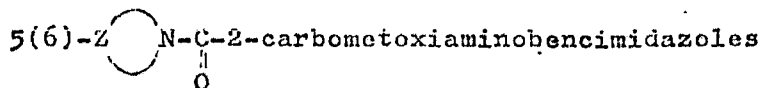
EJEMPLOS 15-16

Se disuelven 0,64 g. de 5(6)-tiomorfolino-
carbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol en una mezcla
de 3 ml. de ácido acético y 30 ml. de cloroformo.
15 Se agrega una solución de 0,42 g. de ácido meta-clo-
roperbenzoico en 20 ml. de cloroformo, de -15 a
-10°C, después la mezcla se deja calentar lentamente
a ~ 20-25°C. Después de más o menos 6 horas el di-
solvente se elimina al vacío, a 20-30°C y el resi-
20 duo se trata con solución de bicarbonato de sodio.
El producto se filtra y recrystaliza de metanol-clo-
roformo para dar el 5(6)-(1-oxotiomorfolinocarbonil)-
2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 249-250,5°C
con descomposición).

25 En forma similar, empleando tiazolidina
en lugar de la tiomorfolina, se prepara el 5(6)-
(1-oxo-tiazolidin-3-ilcarbonil)-2-carbometoxiamino-
bencimidazol (p.f. ~ 270°C con descomposición).

30 En forma similar al último párrafo del
Ejemplo 1, se preparan los compuestos correspondien-

1 reducción sobre los parásitos en el grupo control.
 Los datos para los compuestos ilustrativos de esta
 invención se tabulan en la tabla inferior.



10

15

20

25

30

Z	N-	^^ dosis, ppm	especies de prueba % reducción			
			Nd	Hn	So	At
morfolino		125	100	78	100	100
		62,5	100	0	100	100
		31(2)	100	0	100	70
		16	87	0	100	37
		8	0	0	100	0
piperidino		125	66	29	100	100
		62	0	0	100	100
tiomorfolino		125	69	0	100	100
		62	0	0	100	100
pirrolidinilo		125	100	0	100	100
		62	64	0	100	100
tiazolidin-3-ilo		125	59	0	100	100
		62	0	0	100	100
1,2,3,6-tetrahidro- piridilo		62	84	0	100	100
		31	0	0	100	100
1-oxo-tiomorfolino		62	0	0	100	100
		31	0	0	100	100
1-oxo-tiazolidin- 3-ilo		62	0	0	100	100

Nd = Nematospiroides dubius
 Hn = Hymenolepis nana
 So = Syphacia obvelata
 At = Aspicularis tetraptera

^^ El número en paréntesis se refiere al número de tandas de las que se calcula el porcentaje de reducciones y promedios para dar los datos expuestos para esa dosis particular en esta tabla.

1

EJEMPLO 20

Se prepara una formulación que tiene la composición siguiente:

5

5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiamino- bencimidazol	30%
polietilenglicol 6000	40%
Myrj 52 (estearato de polioxi (40); un producto de Atlas Chemical, Co.)	30%

10

Esta formulación se prepara por calentamiento del polietilenglicol 6000 y el Myrj 52 a 55-60°C y, cuando están completamente fundidos, se agrega el 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol con agitación hasta homogeneidad. La formulación se solidifica por enfriamiento y tritura, sin volver a fundir el polietilenglicol, a un polvo fino.

15

EJEMPLO 21

Se prepara un polvo purgante que tiene la composición siguiente:

20

La formulación del Ejemplo 20	15,1 g.
Cabosil M-5 (sílice coloidal; Cabot Corp.)	6,0 g.
Carboximetilcelulosa (7M8-SXF)	6,0 g.

25

La formulación fundida y la carboximetilcelulosa se mezclan hasta uniformidad, después se agrega el Cabosil, la mezcla se combina hasta uniformidad nuevamente y después se pulveriza finamente.

EJEMPLO 22

Se prepara una suspensión que tiene la formulación siguiente:

30

1	La formulación del Ejemplo 20	7,550 g.
	Acido cítrico, hidratado	0,431 g.
	Citrato de sodio	0,868 g.
	Carboximetilcelulosa (7M8-SXF)	1,051 g.
5	Cabosil M-5	1,000 g.
	ácido sórbico	0,300 g.
	agua purificada	a 100,00 ml.

Se agregan el ácido sórbico, ácido cítrico y citrato de sodio a 90 ml. de agua que ha sido calentada a 80°C. El Cabosil y la carboximetilcelulosa se agregan después con agitación hasta que estén dispersados uniformemente y completamente hidratados. La mezcla se enfría a 45°C y se agrega la formulación del ejemplo 20, con agitación, hasta que está uniformemente dispersada. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y se agrega el resto de agua.

EJEMPLO 23

Se prepara un aderezo de alimento para caballos teniendo la composición siguiente:

20	La formulación del Ejemplo 20	8,550 g.
	sucrosa granular	<u>17,450 g.</u>
		25,000 g.
	agua	1,00 ml.

EJEMPLO 24

Se prepara un aderezo de alimento para ganado teniendo la composición siguiente:

25	La formulación del Ejemplo 20	75,52 g.
	alimento de soja	2.196,30 g.

Si se desea, el alimento de soja se puede sustituir por alfalfa o gluten de maíz.

EJEMPLO 25

Se prepara un aditivo de alimento para ganado que tiene la composición siguiente:

La formulación del Ejemplo 20	22,24 g.
excipiente de alimento (alimento de soja o gluten de maíz)	<u>77,76 g.</u>
	100,00 g.

EJEMPLO 26

Se prepara una masa de alimento para ganado que tiene la composición siguiente:

La formulación del Ejemplo 20	1,99 g.
Almidón	0,5-2,0 g.
Talco	0,05-2,0 g.
Estearato de magnesio	0,05-2,0 g.
cloruro de sodio	0,5-5,0 g.
lactosa	3,0-8,0 g.

EJEMPLO 27

Se prepara una pasta de alimento para ganado que tiene la composición siguiente:

La formulación del Ejemplo 20	6%
Aceite de maíz	85-90 %
Antioxidante (v.g., una mezcla de hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado)	0,1-0,5%
Acido benzoico	0,3%
Espesante (v.g., Cabosil M-5)	6-10%

EJEMPLO 28

Se prepara una pasta para ganado equino que tiene la composición siguiente:

1	La formulación del Ejemplo 20	48%
	Aceite vegetal (v.g., aceite de maíz)	40-60%
	Glicerido de otros ácidos grasos	10-20%
5	Antioxidante (v.g., una mezcla de hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado)	0,1-0,5%
	Acido benzoico	0,3%
	Espesante (v.g., Cabosil M-5)	<u>1-5%</u>
		100%

10

EJEMPLO 29

Se prepara una suspensión oral para uso humano que tiene la composición siguiente:

	5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxi-aminobencimidazol	2,5%
15	Acido benzoico	0,3%
	Veegum K	3,0%
	Acido cítrico	0,4%
	Citrato de sodio	0,8%
	Sacarina sódica	0,01%
20	Magnasweet 100	0,02%
	Harina	0,03%
	Color	0,0025%
	Agua Q.S.	a 100 %

25

Se disuelven el ácido benzoico, ácido cítrico y citrato de sodio en 90 ml. de agua, la cual ha sido calentada a 95-100°C. Se agrega con lentitud el Veegum K y se deja hidratar completamente. La suspensión resultante se enfría a temperatura ambiente y se le adiciona el Magnasweet 100 y la sacarina. El medicamento activo se agita dentro, se

30

1 agregan el color y el sabor y tanta agua como sea
necesaria. La suspensión se muele en un molino para
coloides para asegurar una dispersión uniforme.

EJEMPLO 30

5 Se prepara una tableta para uso humano te-
niendo la composición siguiente:

	5(6)-morfolinocarbonil-2-carbome-		
	toxiaminobencimidazol	40%	100 mg.
	Almidón	15%	37,5 mg.
10	Estearato de magnesio	1%	2,5 mg.
	Talco	2%	5,0 mg.
	Color (laca)	0,24%	0,6 mg.
	Lactosa	41,76%	<u>104,4 mg.</u>
			250,0 mg.
15	agua	0,08 ml.	

20 Se mezcla la mitad de la lactosa con el co-
lor laca, después se agrega el balance de lactosa y
se mezcla. El medicamento activo se agrega a la mez-
cla de lactosa y se mezcla hasta uniformidad. La
pasta de almidón se prepara, granula, tamiza y seca
hasta el contenido de humedad deseado. La granula-
ción seca se tamiza, se agregan lubricantes y se mez-
cla. Las tabletas se preparan entonces en una prensa
para tabletas adecuada.

EJEMPLO 31

25 Una solución de 2,31 g. de cloruro de 3,4-
dinitrobenzoilo en 50 ml. de cloruro de metileno se
calienta a 20-25°C con 1,3 g. de 3-pirrolina. Des-
pués de 1 a 2 horas la solución se lava con ácido
30 clorhídrico al 5%, agua y seca sobre sulfato de

1 magnesio. El disolvente se evapora y el residuo de
1,2-dinitro-4-(3-pirrolinilcarbonil)benceno se re-
cristaliza de metanol.

5 Se disuelven 1,2 g. del dinitrocompuesto
descrito anteriormente en 10 ml. de metanol y 10 ml.
de agua conteniendo 1,2 g. de polvo de hierro y
0,25 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mez-
cla se refluja hasta que la reducción es completa
(aproximadamente 4 horas), se agrega carbón y la so-
lución se filtra. Se agregan 1 g. de 1,3-bis-meto-
10 xicarbonil-2-metil isotiourea y 0,3 ml. de ácido
acético y la solución se refluja durante 4-5 horas.
La mezcla reaccionante enfriada se filtra y el pro-
ducto crudo se recristaliza de metanol-cloroformo
15 para dar el 5(6)-(3-pirrolinilcarbonil)-2-carbometo-
xiaminobencimidazol.

EJEMPLOS 32-33

En forma similar al procedimiento del
Ejemplo 1, empleando perhidroazepina y perhidroazo-
20 cina en lugar de la morfolina, se preparan los co-
rrespondientes compuestos 5(6)-(perhidroazepinilcarbo-
nil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f. 221-52C) y
5(6)-(perhidroazocinilcarbonil)-2-carbometoxiamino-
bencimidazol, donde R es etilo, propilo o butilo.

EJEMPLOS 34-35

25 También en forma similar al procedimiento
del Ejemplo 1, empleando 4-fenilpiperacina y 4-ben-
cilpiperacina en lugar de morfolina, se preparan el
5(6)-(4-fenilpiperacinilcarbonil)-2-carbometoxiami-
30 nobencimidazol y el 5(6)-(4-bencilpiperacinilcarbo-

1 nil)-2-carbometoxiaminobencimidazol. En este Ejem-
plo 35, la técnica de reducción con hierro del Ejem-
plo 31 se utiliza en lugar de la hidrogenación cata-
lítica del Ejemplo 1.

5 EJEMPLOS 36-38

Se suspenden 1,24 g. del 5(6)-(morfolino-
carbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol en 25 ml.
de tetrahidrofurano. Se agrega 1 ml. de isocianato
de n-butilo y la mezcla se agita durante la noche
10 (aproximadamente 15 horas). La solución se evapora
a sequedad al vacío y el residuo se tritura con metanol
para dar el 1-(n-butilcarbamoil)-5(6)-(morfolino-
carbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol (p.f.,
220-22°C).

15 En forma similar a la anterior, empleando
isocianato de metilo e isocianato de fenilo en lugar
de isocianato de n-butilo, y triturando con acetona
en lugar de metanol, se preparan respectivamente el
1-metilcarbamoil-5(6)-(morfolinocarbonil)-2-carbome-
20 toxiaminobencimidazol y el 1-fenilcarbamoil-5(6)-
(morfolinocarbonil)-2-carbometoxiaminobencimidazol.

EJEMPLO 39

Se suspenden 11,2 g. de ácido 3-nitro-4-
acetamidobenzoico (preparado como se describe en Helv.
25 Chem. Acta 36, 806 (1953)) en 50 ml. de cloruro de
metileno y tratan con 5 ml. de cloruro de tionilo y
5 gotas de dimetilformamida. La mezcla se refluja
hasta que la reacción es completa (aproximadamente
3 horas). La solución se enfría y trata a 10-20°C
30 con 18 ml. de morfolina y se deja durante la noche.

1 Se agregan 25 ml. de agua y 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La fase inferior se separa y lava con agua y una lavada de 5 ml. de cloruro de metileno se combina con la solución principal. Se agregan
5 50 ml. de metanol y 10 ml. de solución 5N de hidróxido de sodio, a 20-25°C. Después de 1 hora, la mezcla se neutraliza con aproximadamente 1 ml. de ácido acético y se concentra al vacío a un volumen de aproximadamente 50-60 ml. Se agrega agua hasta que el total del volumen es de aproximadamente 200 ml. y la
10 2-nitro-4-formolinocarbonilanilina se filtra y seca.

La preparación de 2-acetamido-4-morfolinocarbonilanilina, un intermediario no aislado en el procedimiento anterior, está descrito también en
15 Chem. Absts. 58:45416 (1963). Una mezcla de 2,5 g. de 2-nitro-4-morfolinocarbonilanilina, 2,5 g. de polvo de hierro, 10 ml. de metanol, 10 ml. de agua y 0,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado se calienta bajo nitrógeno, a reflujo, hasta que la reducción es
20 completa (aproximadamente 30 minutos). La mezcla se enfría y filtra a través de carbón. Se agregan 2,1 g. de 1,3-bis-metoxicarbonil-S-metil isotiourea y 0,6 ml. de ácido acético y la mezcla se calienta durante 3 horas a reflujo. El pH se ajusta a 7 con
25 hidróxido de amonio y el metanol se destila al vacío. La solución se enfría, el producto se filtra después de un tiempo adecuado, se recristaliza de metanol-cloroformo con tratamiento de carbón para dar el 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol.
30

EJEMPLO 40

1

Una solución de 0,14 g. de sulfato ferroso heptahidratado en 15 ml. de metanol, se trata bajo nitrógeno con 0,02 g. de borohidruro de sodio. Después de 5 minutos, se agregan 2,5 g. de 2-nitro-4-morfolinocarbonilánilina (como se preparó en el Ejemplo 39) y 1 ml. de hidracina al 64%. La mezcla se refluja hasta que la reducción es completa (aproximadamente de 4-6 horas) para dar el 1,2-diamino-4-morfolinocarbonilbenceno.

5

10

Se suspenden 4 g. de cianamida cálcica en 15 ml. de agua y 3,7 ml. de etanol. Se agregan gota a gota, de 30 a 40°C, 2,7 ml. de cloroformiato de metilo. Después de 1 hora más a 30-40°C la mezcla se filtra.

15

La mezcla es de 1,2-diamino-4-morfolinocarbonilbenceno, la cual se enfría, filtra y trata con 25 ml. del reactivo preparado en el párrafo anterior y el pH se ajusta a 3 mediante adición de ácido clorhídrico. La mezcla se calienta y conserva a pH 3-4 (mediante adición de más ácido clorhídrico como sea necesario) durante 3 horas, enfría y el pH se ajusta a 7,0 con hidróxido de amonio. Después de 24 horas, el 5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol se filtra.

20

25

Aún cuando la presente invención ha sido descrita con referencia a representaciones específicas de la misma, debe ser evidente para aquellos peritos en esta materia que pueden hacerse varios cambios y pueden ser sustituidos los equivalentes

30

1

sin apartarse de la intención verdadera y alcance de la misma. Además pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material o composición de sustancias, proceso, etapa o etapas de proceso o bien el presente objetivo a la intención de esta invención sin apartarse de sus instrucciones esenciales.

5

10

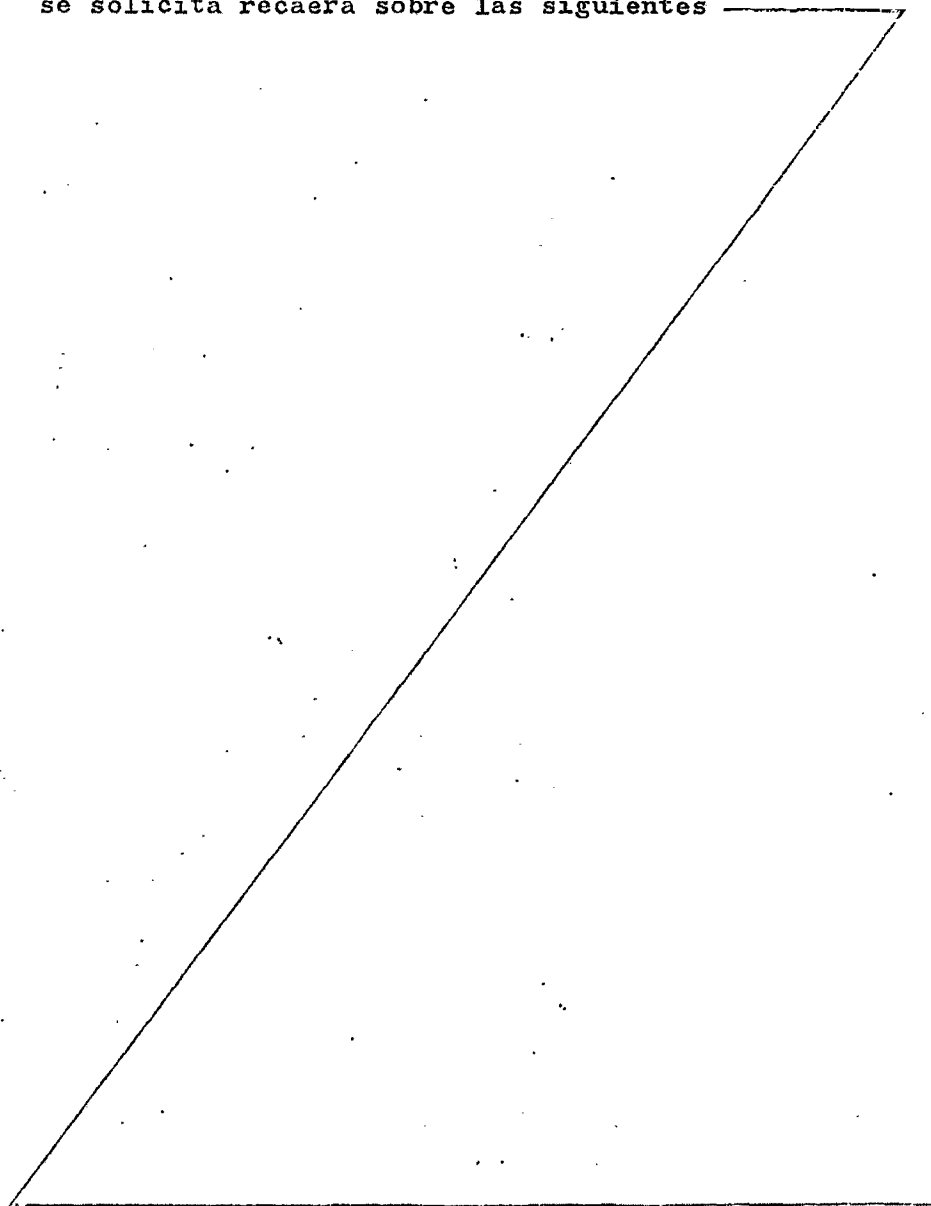
En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes

15

20

25

30

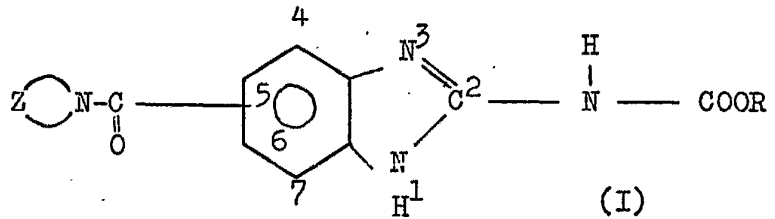


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bencimidazol-2-carbamato, antihelminticamente activos de fórmula:

5



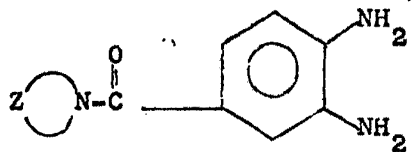
10

donde R es un grupo alquilo inferior teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, Z-N- es un anillo heterocíclico de 5,6,7 ú 8 miembros conteniendo 1 ó 2 heteroátomos, estando la sustitución Z-N-C=O en la posición 5(6), o las sales del mismo farmacéuticamente aceptables, cuyo método se caracteriza porque consiste en

15

hacer reaccionar una fenilendiamina, compuesto representado por la fórmula:

20



(III)

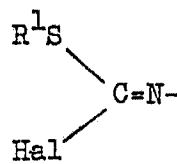
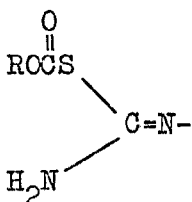
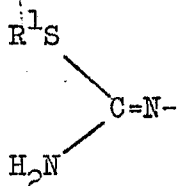
donde Z-N es como se definió anteriormente, con un compuesto representado por X-COOR, donde R es como se definió previamente y X es

25

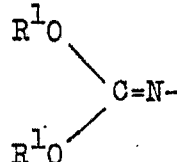
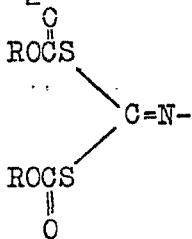
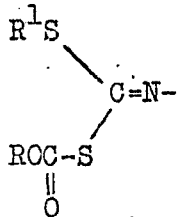
30

M/E

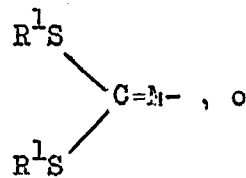
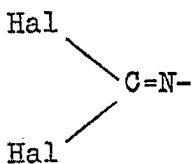
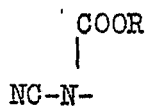
1



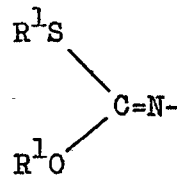
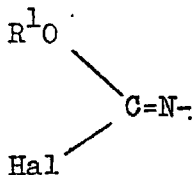
5



10



15



20

Hal es cloro, bromo o yodo, y R¹ es alquilo inferior, aralquilo de 7 ú 8 átomos de carbono, o ácido alquilen-sulfónico de 2-4 átomos de carbono o la sal de metal alcalino del mismo.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque opcionalmente se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula I que es una base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I;

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque opcionalmente se hace reaccionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula I con una base orgánica o inor -

ME

1 ganica adecuada para dar un compuesto representado por la
fórmula I que es una base libre.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque opcionalmente se hace reaccionar un
5 compuesto representado por la fórmula I, donde Z \bigcirc N^o con-
tiene un átomo de azufre o un grupo sulfóxido en el ani-
llo con un agente de oxidación para convertir dicho azu-
fre a sulfóxido o dicho sulfóxido a sulfona.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
10 caracterizado porque dicho compuesto de fórmula I es el
5(6)-morfolinocarbonil-2-carbometoxiaminobencimidazol.

6. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
15 DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL-2-CARBAMATO ANTIHELMINTICAMENTE
ACTIVOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y
nueve páginas mecanografiadas.

20 Madrid, 16 marzo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.


25

30
