



ESPAÑA

20 MAYO 1978

Concedido el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes en la presente Oficina y según el contenido de la memoria adjunta.

ES
11
21
22

NUMERO	470709
FECHA DE PRESENTACION	24 MAYO 1978

A3

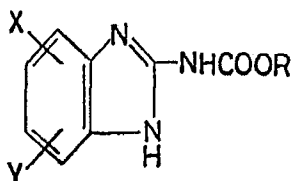
470709

PATENTE DE INTRODUCCION

4) FECHA DE PUBLICIDAD	5) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01N
6) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS HETEROCICLICOS"	
8) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente USA nº 3.480.642	
7) SOLICITANTE (S) D. Luis BELMONTE Sellarés.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE MATARÓ (Barcelona) - Ronda Alfonso X, 45-47, 7º 3ª	
72) INVENTOR (ES)	
73) TITULAR (ES)	
74) REPRESENTANTE D. Alfonso Durán Olivella.	

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este procedimiento se refiere a la preparación de compuestos heterocíclicos de fórmula:



- en la cual X e Y representan sustituyentes en el anillo benzénico o hidrógeno. Dichos sustituyentes pueden ser radicales alquilo, ramificados o no, conteniendo de 1 a 9 átomos de Carbono; radicales alquil aril (como bencil); aryl (como fenil); dialquilamino; halógenos; radicales alcoxi, ramificados o sin ramificar, conteniendo de 1 a 9 átomos de Carbono; trifluorometil; alquiltio; ciano; carboxialquil. R
10. representa: un grupo alquil de 1 a 12 átomos de Carbono; o un grupo cicloalquil de 3 a 6 átomos de Carbono; o un grupo alquilocicloalquil de 4 a 6 átomos de Carbono.

Estos compuestos: 2 Benzimidazol carbamatos de alquilo y sus derivados sustituidos, son agentes antihelmínticos y fungicidas no tóxicos muy conocidos.

20.

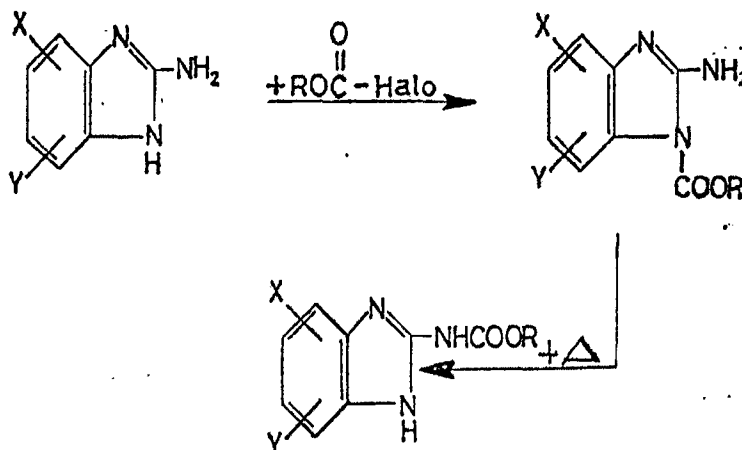
El método más conocido para obtenerlos consiste en hacer reaccionar una S-Metilthiourea con un cloroformiato de alquilo, en exceso, y condensar el producto de reacción con ortofenilendiamina o sus derivados. En esta reacción se desprende metil mercaptano, producto muy tóxico y de olor muy desagradable, lo cual hace la reacción muy complicada y peligrosa.

25.

El método publicado por M. Ridi y S. Checchi en Ann. Chim., (Roma) 28/38 (1954) debidamente comprobado produce solamente derivados en posición 1.

El método de fabricación descrito en esta Patente, es de muy fácil ejecución y presenta la ventaja adicional de usar un solo equivalente de haloformiato de alquilo, con la consiguiente economía.

La fabricación se efectúa según el siguiente esquema, en donde X, Y y R tienen el mismo significado anteriormente descrito.



En la primera fase se hace reaccionar en frío, el 2 amino benzimidazol, o sus derivados, con un haloformiato de alquilo, en presencia, o no, de un disolvente no hidroxílico, para obtener el 1- benzimidazol carbamato de alquilo correspondiente. En la segunda fase se calienta el producto de reacción a temperaturas comprendidas entre 50 y 125°C, en presencia de un disolvente no hidroxílico, con

lo cual el derivado en posición 1 se convierte en el isómero en posición 2. El proceso puede efectuarse sin necesidad de aislar el producto obtenido en la primera fase, pasando directamente a la segunda fase, en el caso de utilizar un disolvente no hidrofílico en la primera fase.

Los disolventes preferidos para la reacción son: piridina, o sus derivados; Dimetil formamida y Acetonitrilo.

Para aclarar la aplicación de este método, describimos a continuación algunos ejemplos aclarativos y en ningún caso limitativos.

EJEMPLO I

Intento de preparación de 2- Benzimidazolcarbamato de Etilo. Se siguió el proceso referido por Ridi et al. Chem. Abstr. vol 49: 4658.59 (1955) para determinar cual era el producto a que conducía.

A una solución fría (0°C) de 3 gr. de 2- amino-benzimidazol en 25 ml. de H₂O, se añade lentamente 2,4 gr. de cloroformiato de Etilo; a continuación 8 ml. de hidróxido sódico al 10 %, obteniéndose un pH básico. Una vez añadidos todos los reactantes, la mezcla se agita durante 30 minutos manteniéndose el enfriamiento. Se ajusta luego el pH a 7,5 con ClH 3N, precipitando un sólido, que una vez filtrado se lava con 25 ml. de etanol 95 % y se seca en plato poroso.

Las aguas madres se refrigeran, obteniéndose una segunda precipitación que se trata como la primera. Entre ambas se obtiene 2,574 gr. de producto con un punto de fu-

sión de 195°C, después de lo cual solidifica y funde de nuevo por debajo de 300°C.

El material obtenido da un espectro de IR que comparado con uno de 1- Benzimidazolcarbamato de Etilo resulta idéntico. Los ensayos de cromatografía de capa fina en comparación con muestras de 2- Benzimidazolcarbamato de Etilo indican que sólo hay trazas del 2- isómero.

Por tanto el método anterior sólo proporciona sustancialmente el 1- Benzimidazolcarbamato de Etilo.

EJEMPLO II

Preparación del 2- Benzimidazolcarbamato de Etilo. A una solución enfriada (0°C) de 5gr. de 2-amino-benzimidazol en 30 ml., de piridina anhidra, se añaden 4,06 gr. de cloroformiato de etilo, formándose una suspensión sólida durante la adición. La mezcla se agita durante unos 10 minutos, mientras se enfría. Después se añaden unos dos volúmenes de agua, precipitando un sólido que se lava con agua y fría y se seca a la estufa.

La estructura de este producto, por análisis elemental y datos espectrales es de 1- Benzimidazolcarbamato de etilo.

4 gr. de 1- Benzimidazol carbamato de etilo se dispersan en 40 ml. de piridina anhidra y se refluje durante 2 horas. Después se añaden 3 volúmenes de agua precipitando un sólido que se filtra, lava abundantemente con agua y se seca en plato poroso.

Este producto se suspende en 50 ml. de etanol-agua

al 50 % y luego se añade hidróxido sódico acuoso al 10 % hasta pH fuertemente básico.

- El material insoluble se separa por filtración y luego se neutraliza el líquido de filtración con ClH 3N
5. hasta pH 7,5, precipitando un sólido blanco que lavado y seco funde a 326°C.

La estructura del producto confirmada por análisis elemental y espectrográficamente dió 2- benzimidazol carbamato de etilo.

10.

EJEMPLO III

Preparación de 5-n-butil-2-benzimidazol carbamato de metilo.

- El intermedio 4-n-butilanilina, comercialmente asequible, se trata con anhídrido acético en hexano, dando
15. la 4-n-butilacetanilida; ésta se nitra con ácido nítrico fumante, en presencia de anhídrido acético y ácido acético para dar la 4-n-butil-2-nitroacetanilida. Esta se refluje con clorhídrico 12 N para deacetilar el grupo amino. El derivado resultante 2-nitroanilina se reduce con cloruro estannoso,
20. en ácido clorhídrico 6N, para dar la 4-n-butil-o-fenilendiamina; se trata en solución acuosa con bromuro de cianógeno para dar 5-n-butil-2-aminobenzimidazol.

- A una solución enfriada de 3 gr. de 5-n-butil-2-aminobenzimidazol en 18 ml. de pirina anhidra, se añaden
25. lentamente 1,49 gr. de cloroformiato de metilo, mientras se agita. La mezcla se agita durante diez minutos mientras se enfría; luego se refluje durante 15 minutos y finalmente se enfría de inmediato. Después de añadir un

volumen de agua (18 ml.) precipita un sólido blanco, que se filtra, lava con agua fría y seca a la estufa.

- Este producto se suspende en agua- etanol 50% y se añade clorhídrico 3 N hasta pH ácido y se agita durante
5. varios minutos. El producto insoluble se separa por filtrado y el líquido se basicifica a pH 7,5 por adición de hidróxido sódico al 10 %, precipitando un solido blanco. Este se lava con agua- etanol 50 % y se seca dando un punto de fusión 218 - 222 °C (d).

10. La estructura se confirma mediante análisis elemental y espectral.

EJEMPLO IV

- Cuando, en lugar del 5-n-butil-2-aminobenzimidazol, usado en el ejemplo tres, se usan los 2-aminobenzimidazoles sustituidos, que a continuación se relacionan, se
- 15.

obtiene la correspondiente lista de productos:

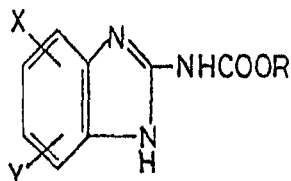
	PRODUCTO DE PARTIDA	PRODUCTO OBTENIDO
	5-cloro-2-aminobenzimidazol	5-cloro-2-benzimidazol carbamato de metilo
5.	5-etoxi "	5-etoxi "
	5-metoxi "	5-metoxi "
	5-propoxi "	5-propoxi "
	5-isopropoxi "	5-isopropoxi "
	5-butoxi "	5-butoxi "
10.	5-amyloxi "	5-amyloxi "
	5,6-dibutoxi "	5,6-dibutoxi "
	5-metil "	5-metil "
	5-n-propil "	5-n-propil "
	5-n-amil "	5-n-amil "
15.	5-n-hexil "	5-n-hexil "
	5,6-dimetil "	5,6-dimetil "
	5-carbometoxi "	5-carbometoxi "
	5-dimetilamino "	5-dimetilamino "

20. Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del procedimiento descrito será variable a los efectos de la actual Patente.

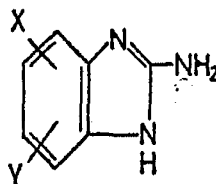
N O T A:

Se reivindica como objeto de esta Patente de Introducción:

- 1.- Procedimiento para la fabricación de derivados heterocíclicos de fórmula:



- en la cual X e Y representan sustituyentes en el anillo benzénico o hidrógeno, cuyos sustituyentes pueden ser: radicales alquilo, ramificados o no, conteniendo de 1 a 9 átomos de carbono; radicales alquilaril (como benzil); aril (como fenil); dialquilamino; halógenos; radicales alcoxi, ramificados o no, conteniendo de 1 a 9 átomos de carbono; trifluorometil; alquiltio; ciano; carboxialquil y en el que R representa: un grupo alquil de 1 a 12 átomos de carbono; o un grupo cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono; o un grupo alquilocicloalquil de 4 a 6 átomos de C, caracterizado por proceder a la reacción en frío de 2-aminobenzimidazol o sus derivados de fórmula:



en los que X e Y tienen el mismo significado antes descrito; con un haloformiato, de fórmula: Halo- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -OR en la que Halo representa un halógeno y R tiene el mismo significado antes descrito, para obtener el 1-benzimidazol carbamato de al-

5. quilo correspondiente, calentando a continuación el derivado obtenido, en presencia de un disolvente no hidróxílico, a una temperatura comprendida entre 50 y 125°C, para obtener el correspondiente 2-benzimidazol carbamato de alquilo.

10. 2.- Procedimiento para la fabricación de derivados heterocíclicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente no hidroxílico usado es piridina o sus derivados; dimetilformamida o acetonitrilo.

15. 3.- Procedimiento para la fabricación de derivados heterocíclicos, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la obtención del 1-benzimidazol carbamato de alquilo se efectúa en presencia de un disolvente no hidroxílico en frío, y, sin aislar, se calienta a una temperatura comprendida entre 50 y 125°C, para obtener el isómero 2-benzimidazol carbamato de alquilo correspondiente.

20. Sean cuales fueren las circunstancias que concurren en la esencialidad de la Patente de Introducción definida en las anteriores reivindicaciones, cuyo objeto es:

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS".

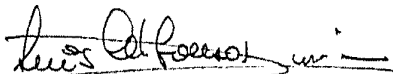
Consta la presente memoria de once hojas foliadas,
mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 24 MAYO 1978

P.A. de D. Luis BELMONTE Sellarés,

ALFONSO DURÁN

p. p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Luis A. Durán Moya", written over a horizontal line.

Fdo. Luis A. Durán Moya

JR/mj