

427454  
20 JUN 1974 P.- 57.577  
HOE 73/F 182

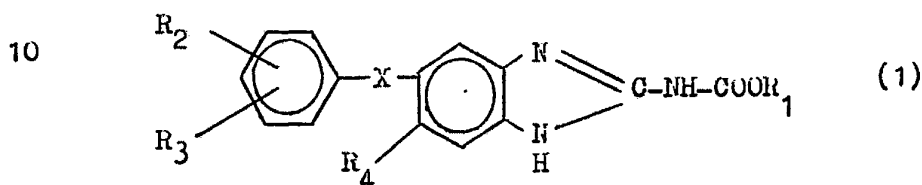
C07D 235/16/A6/K 3/415

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años  
a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING  
entidad alemana  
establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana  
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CARBALCOXI-  
-AMINO-BENZIMIDAZOL-5(6)-FENILLETHERS"  
(Clase Internacional C07d)

Derivados de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol con radicales alcoholo o acilo en posición 5(6) son conocidos como agentes antihelmínticos (P. Actor y otros, Nature, 215, 321 (1967); DOS 2.029.637).

5 Objeto del invento son 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres activos como antihelmínticos de la fórmula (1)



15 en la cual  $R_1$  significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  en cada caso independientemente entre sí significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi,  $R_4$  significa hidrógeno o cloro y X significa oxígeno o azufre.

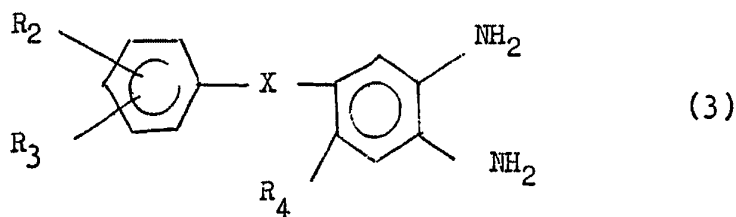
20

Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula (1), en los cuales  $R_1$  significa metilo,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan en cada caso hidrógeno y X significa oxígeno o azufre.

25

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

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres de la fórmula (1), en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados arriba indicados, el cual está caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de orto-fenilendiamina de la fórmula (3), en que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los mismos significados que en la fórmula (1)





co, el éster n-butílico, y el éster sec.-butílico de ácido N-diclorometilén-carbámico.

5 La reacción según el invento se lleva a cabo en presencia de bases. Como tales pueden servir hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos o bases orgánicas terciarias. Como ejemplos se pueden citar: hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, trietilamina, piridina y piridinas sustituidas con metilo.

10

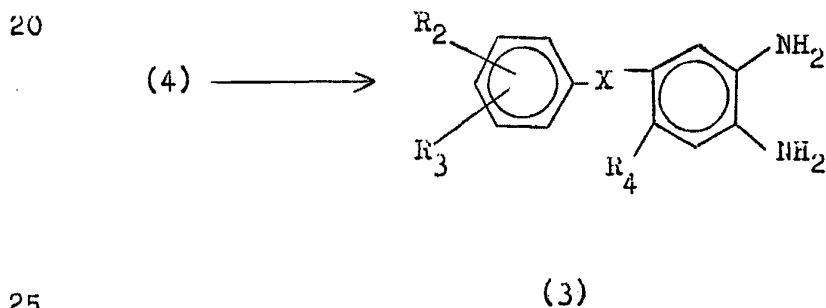
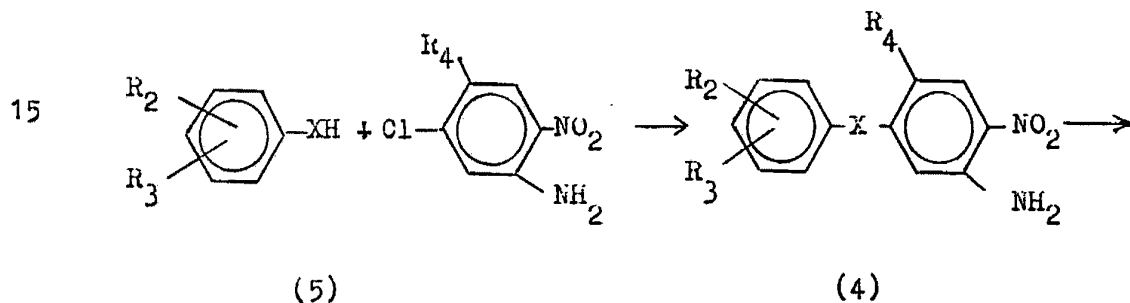
Las temperaturas de reacción pueden ser hechas variar dentro de un amplio margen. En general entra en consideración el margen entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente el que se encuentra entre  $0$  y  $30^{\circ}\text{C}$ .

15 En la realización del procedimiento según el invento se hacen reaccionar convenientemente 1 mol del derivado de orto-fenilendiamina de la fórmula (3) en presencia de 2 moles de base con 1 mol del éster de ácido N-diclorometilén-carbámico.

20 El derivado de orto-fenilendiamina (3) que sirve como material de partida se obtiene de acuerdo con el esquema de reacción que está dado a continuación, por reducción de un correspondiente aminonitrodifeniléter de la fórmula (4), en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los mismos significados que en la fórmula (1). La reducción se

25

puede llevar a cabo, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de níquel Raney en un disolvente tal como metanol o dimetilformamida a una temperatura entre 20 y 60°C, o por tratamiento con agentes reductores, por ejemplo con una solución de cloruro de estaño divalente en ácido acético glacial, que está saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso; en este caso se aísla en primer término la sal doble de estaño de la orto-fenilendiamina (3), la cual es descompuesta por tratamiento con lejía de sosa concentrada. La diamina puesta en libertad de este modo es recogida convenientemente en un disolvente orgánico no miscible con agua



Los amino-nitro-difeniléteres (4) se obtienen por su parte por reacción de un fenol de la fórmula (5), en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los mismos significados que en la fórmula (1), con 5-cloro-2-nitroanilina o - si se trata de compuestos de la fórmula (4) en los que  $R_4$  significa cloro - con 4,5-dicloro-2-nitroanilina, convenientemente en dimetilformamida en presencia de agentes con reacción alcalina tales como carbonato de potasio, a temperaturas entre 80°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante un tiempo de desde una media hora hasta 5 horas. El aislamiento se efectúa por dilución de la mezcla de reacción con agua y aislamiento por filtración del precipitado separado.

Si en uno de los amino-nitro-difeniléteres (4)  $R_2$  o  $R_3$  significan hidroxilo, se parte de los compuestos de la fórmula (4), en los cuales  $R_2$  o  $R_3$  significan un grupo metoxi, y se trata a éstos con agentes desdobladores de éter, por ejemplo con ácido bromhídrico concentrado.

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

Son especialmente eficaces contra un gran número de helmintos, por ejemplo Haemonchus, Trichostrongy-

lus, Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis. Es especialmente pronunciada la actividad frente a estrombilidos del estómago e intestinos, por los cuales son atacados especialmente los rumiantes. El ataque de los animales por parte de estos parásitos conduce a grandes daños económicos, por lo cual los compuestos según el invento encuentran utilización especialmente como medicamentos veterinarios.

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

15 Para la comprobación del efecto de los compuestos según el invento se llevaron a cabo investigaciones químico-terapéuticas con corderos de 30 kg de peso, que habían sido infectados experimentalmente con larvas de Haemonchus contortus o de Trichostrongylus colubriformis. Los animales de ensayo fueron mantenidos en cajas provistas de baldosas, que eran limpiadas a fondo diariamente. Después de haber transcurrido el tiempo de incubación o prepatencia de la enfermedad (tiempo que transcurre entre la infección y la madurez sexual de los parásitos con segregación incipiente de huevos o larvas)

20

25

se determinó en el procedimiento modificado de McMaster de acuerdo con Wetzel (Tierärztliche Umschau 6, 209-210 (1951)), el número de huevos por gramo de excrementos. Inmediatamente después de ello se llevó a cabo el tratamiento de los corderos (en general 4 a 8 animales por sustancia activa, pero por lo menos 2). A los animales se administró por vía oral, en un caso también por vía subcutánea, una suspensión de 2,5 ó 5 mg/kg de peso corporal, en cada caso en 10 ml de una suspensión al 1% en tilosa. En cada caso en los días 7, 14 y 28 después del tratamiento se determinó nuevamente, de acuerdo con el procedimiento precedentemente indicado, el número de huevos por gramo de excrementos y se calculó su disminución porcentual en comparación con el valor de partida antes del tratamiento.

En la siguiente tabla se representa el efecto de las nuevas sustancias de acuerdo con el invento, determinado de acuerdo con el método de ensayo precedentemente descrito, y se le comparó con el de dos compuestos conocidos de estructura similar; éstos son Parbendazol (véase P. Actor y otros, Nature, 215, 321 (1967); D. Ross, Veterinary Record 82, 731 (1968); D. R. Johns y otros, Australian Veterinarian Journal 45, 460 (1969)) así como Mebendazol (DOS 2.029.637).

Las nuevas sustancias activas investigadas de

acuerdo con el invento fueron designadas del siguiente modo:

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

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

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

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

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

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

10 Las sustancias activas conocidas fueron designadas del siguiente modo:

Comparativa 1 = Parbendazol

Comparativa 2 = Mebendazol

15

20

25

T a b l a

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

Tal como lo muestra la tabla, los nuevos carbamatos de acuerdo con el invento son superiores a compuestos conocidos de estructura similar, por la dosis curativa más baja.

La dosis tolerada máxima de los productos del procedimiento es mayor de 3.200 mg/kg de peso corporal tanto en el caso de administración peroral como también en el caso de administración subcutánea.

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

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

Para la administración por vía parenteral en-  
tran en consideración soluciones, por ejemplo soluciones  
15 oleosas, que son preparadas utilizando aceite de sésamo,  
aceite de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmen-  
te con una adición de tocoferol como agente antioxidante  
y/o utilizando sustancias tensioactivas tales como éste-  
res de ácidos grasos de sorbitán. Además de ello entran  
20 en consideración suspensiones acuosas que son preparadas  
utilizando ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxila-  
dos, eventualmente añadiendo agentes espesantes tales co-  
mo polietilenglicol o carboximetilcelulosa.

Las concentraciones de las sustancias activas  
25 de acuerdo con el invento en los preparados producidos

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

Ejemplo 1

5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo.

Se mezclan 20,1 g de 3,4-diamino-difeniléter, 20,2 g de trietilamina y 300 ml de cloroformo y luego se mezcla con agitación, lentamente, con una solución de 15,6 g de éster metílico de ácido N-diclorometilen-carbámico en 50 ml de cloroformo a una temperatura interior de como máximo 20°C. Se agita ulteriormente durante algún tiempo más, se filtra con succión el precipitado y se lava posteriormente con cloroformo. Por recristalización en ácido acético glacial/metanol se obtiene el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo formado en forma pura con un punto de fusión de 248°C (con descomposición).

Para la preparación del 3,4-diamino-difeniléter utilizado como material de partida se calientan a reflujo durante cuatro horas 172,5 g de 5-cloro-2-nitroanilina en 500 ml de dimetilformamida con 94 g de fenol en presencia de 150 g de carbonato de potasio anhidro. Después del enfriamiento se diluye con 1.000 ml de agua, se filtra con succión el 3-amino-4-nitro-difeniléter precipitado y se

le purifica por recristalización en isopropanol. Rendimiento: 110 g; punto de fusión: 142°C.

5 103 g del 3-amino-4-nitro-difeniléter obtenido de este modo son hidrogenados a la temperatura ambiente bajo 100 atmósferas de presión con níquel Raney en 800 ml de dimetilformamida, el catalizador es separado por filtración y la solución es concentrada por evaporación en vacío. El 3,4-diamino-difeniléter formado se presenta en forma de masa siruposa oscura, que es empleada en la reacción como precedentemente sin purificación adicional.

Ejemplos 2 a 30.

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

15 2.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-difeniléter de punto de fusión 135°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-cloro-difeniléter, el 5-(4-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 197°C.

20 3.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-difeniléter de punto de fusión 114°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-cloro-difeniléter, el 5-(3-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 230°C.

25 4.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-cloro-difeniléter de punto de fusión 161°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-cloro-difeniléter, el 5-(2-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-

- carbamato de metilo de punto de fusión 206°C.
- 5.- A partir de 3-amino-4-nitro-2',5'-dicloro-difenil éter de punto de fusión 140°C, pasando por el 3,4-diamino-2',5'-diclorodifeniléter, el 5-(2,5-dicloro-fenoxi)-  
5 bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 244°C.
- 6.- A partir de 3-amino-4-nitro-3',5'-dicloro-difenil éter de punto de fusión 162°C, pasando por el 3,4-diamino-3',5'-dicloro-difeniléter, el 5-(3,5-dicloro-fenoxi)-  
10 bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 226°C.
- 7.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-bromo-difeniléter de punto de fusión 129°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-bromo-difeniléter, el 5-(4-bromo-fenoxi)-bencimidazol-  
15 2-carbamato de metilo de punto de fusión 248°C.
- 8.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-bromo-difeniléter de punto de fusión 127°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-bromo-difeniléter, el 5-(3-bromo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 232°C.
- 20 9.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-bromo-difeniléter de punto de fusión 152°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-bromo-difeniléter, el 5-(2-bromo-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 211°C.
- 25 10.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-metil-difeniléter de punto de fusión 128°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-me

til-difeniléter, el 5-(4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 251°C.

5 11.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-metil-difeniléter de punto de fusión 110°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-metil-difeniléter, el 5-(3-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 228°C.

10 12.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-metil-difeniléter de punto de fusión 137°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-metil-difeniléter, el 5-(2-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 216°C.

13.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-ter.butil-difeniléter de punto de fusión 94°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-ter-butil-difeniléter, el 5-(4-ter.butil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 250°C.

15 14.- A partir de 3-amino-4-nitro-2',4'-dimetil-difeniléter de punto de fusión 116°C, pasando por el 3,4-diamino-2',4'-dimetil-difeniléter, el 5-(2,4-dimetil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 239°C.

20 15.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-cloro-4'-metil-difeniléter de punto de fusión 145°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-cloro-4'-metil-difeniléter, el 5-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 209°C.

25 16.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-cloro-6'-metil-difeniléter de punto de fusión 164°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-cloro-6'-metil-difeniléter, el 5-(2-cloro-6-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 209°C.

mino-2'-cloro-6'-metil-difeniléter, el 5-(2-cloro-6-me  
til-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto  
de fusión 300°C.

5 17.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-4'-metil-dife  
niléter de punto de fusión 139°C, pasando por el 3,4-dia  
mino-3'-cloro-4'-metil-difeniléter, el 5-(3-cloro-4-me  
til-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto  
de fusión 236°C.

10 18.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-6'-metil-dife  
niléter de punto de fusión 141°C, pasando por el 3,4-  
diamino-3'-cloro-6'-metil-difeniléter, el 5-(3-cloro-6-  
metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de pun  
to de fusión: 218°C.

15 19.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-4'-carboetoxi-  
difeniléter de punto de fusión 134°C, pasando por el 3,4-  
diamino-3'-cloro-4'-carboetoxi-difeniléter, el 5-(3-clo  
ro-4-carboetoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de meti  
lo de punto de fusión 194°C.

20 20.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-2'-metil-dife  
niléter de punto de fusión 142°C, pasando por el 3,4-dia  
mino-4'-cloro-2'-metil-difeniléter, el 5-(4-cloro-2-metil  
fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de  
fusión 230°C.

25 21.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-3'-metil-difenil  
éter de punto de fusión 135°C, pasando por el 3,4-diamino-

4'-cloro-3'-metil-difeniléter, el 5-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 253°C.

5 22.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-3',5'-dimetil-difeniléter de punto de fusión 158°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-cloro-3',5'-dimetil-difeniléter, el 5-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 239°C.

10 23.- A partir de 3-amino-4-nitro-3',5'-bis-trifluorometil-difeniléter de punto de fusión 129°C, pasando por el 3,4-diamino-3',5'-bis-trifluorometil-difeniléter, el 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 238°C.

15 24.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-metoxi-difeniléter de punto de fusión 169°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-metoxi-difeniléter, el 5-(4-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 246°C.

20 25.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-metoxi-difeniléter de punto de fusión 128°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-metoxi-difeniléter, el 5-(3-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 203°C.

25 26.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-metoxi-difeniléter de punto de fusión 130°C, pasando por el 3,4-diamino-2'-metoxi-difeniléter, el 5-(2-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 212°C.

27.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-propoxi-difeniléter (oleoso), pasando por el 3,4-diamino-4'-propoxi-difeniléter, el 5-(4-propoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 218°C.

5 28.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-isopropoxi-difeniléter (oleoso), pasando por el 3,4-diamino-4'-isopropoxi-difeniléter, el 5-(4-isopropoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 208°C.

10 29.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-butoxi-difeniléter (oleoso), pasando por el 3,4-diamino-4'-butoxi-difeniléter, el 5-(4-butoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 210°C.

15 30.- A partir de 3-amino-4-nitro-4'-isobutoxi-difeniléter (oleoso), pasando por el 3,4-diamino-4'-isobutoxi-difeniléter, el 5-(4-isobutoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 198°C.

Ejemplo 31.

5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de butilo

20 Se procede análogamente al Ejemplo 1, reemplazándose el éster metílico de ácido N-diclorometilen-carbámico por 19,8 g de éster butílico de ácido N-diclorometilén-carbámico y obteniéndose de este modo el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de butilo de punto de fusión 188°C.

25 Ejemplo 32.

5-fenoxi-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo.

Se procede de acuerdo con el Ejemplo 1, reemplazándose el 3,4-diamino-difeniléter por 23,6 g de 3,4-diamino-6-cloro-difeniléter. De este modo se obtiene el  
5 5-fenoxi-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 270°C.

Para la preparación del 3,4-diamino-6-cloro-difeniléter utilizado como material de partida se ponen en ebullición a reflujo durante 6 horas 20,7 g de 4,5-dicloro-2-nitro-anilina en 150 ml de dimetilformamida  
10 con 9,4 g de fenol en presencia de 14 g de carbonato de potasio anhidro. Después del enfriamiento se añaden 150 ml de agua, se agita durante 3 horas más y se filtra con succión el producto bruto. Después de la recristalización  
15 en ácido acético glacial/metanol se obtiene 3-amino-4-nitro-6-cloro-difeniléter de punto de fusión 131°C.

41,5 g del 3-amino-4-nitro-6-cloro-difeniléter así obtenido son hidrogenados en 300 ml de dimetilformamida con níquel Raney a la presión normal y a 40°C. El  
20 producto separado por filtración del catalizador es concentrado en vacío. La masa muy viscosa de color pardo remanente del 3,4-diamino-6-cloro-difeniléter es empleada para la reacción de acuerdo con el párrafo 1, sin purificación adicional.

25

Ejemplos 33 a 35.

Análogamente al Ejemplo 32 se preparan los siguientes productos del procedimiento:

5 33.- A partir de 3-amino-4-nitro-6-cloro-4'-cloro-difeniléter de punto de fusión 210°C, pasando por el 3,4-diamino-6-cloro-4'-cloro-difeniléter, el 5-(4-clorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 305°C.

10 34.- A partir de 3-amino-4-nitro-6-cloro-3'-cloro-difeniléter de punto de fusión 126°C, pasando por el 3,4-diamino-6-cloro-3'-cloro-difeniléter, el 5-(3-clorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 263°C.

15 35.- A partir de 3-amino-4-nitro-6-cloro-2'-cloro-difeniléter de punto de fusión 167°C, pasando por el 3,4-diamino-6-cloro-2'-cloro-difeniléter, el 5-(2-clorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 238°C.

Ejemplo 36.

20 5-(4-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo.

25 Se procede análogamente al Ejemplo 1, reemplazándose el 3,4-diamino-difeniléter por 21,7 g de 3,4-diamino-4'-hidroxi-difeniléter. De este modo se obtiene el 5-(4-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo con un punto de fusión de 238°C.

Para la preparación del 3,4-diamino-4'-hidroxi-difeniléter utilizado como material de partida se hacen reaccionar 117 g de 4-hidroxi-anisol en 400 ml de dimetilformamida con 163 g de 5-cloro-2-nitro-anilina en presencia de 132 g de carbonato de potasio anhidro durante 4 horas a reflujo. Después del enfriamiento se diluye con 400 ml de agua, se filtra con succión el producto bruto, y después de recristalización en metilglicol se obtienen 151 g de 3-amino-4-nitro-4'-metoxi-difeniléter con un punto de fusión de 169°C.

100 g del 3-amino-4-nitro-4'-metoxi-difeniléter así obtenido son calentados a ebullición durante 4 horas con 1 litro de ácido bromhídrico al 48%. Resulta una solución transparente, a partir de la cual después de corto tiempo, se separa un precipitado. Este, después de enfriamiento, es filtrado con succión y recristalizado en una mezcla de 250 ml de etanol y 130 ml de agua, obteniéndose 60 g del 3-amino-4-nitro-4'-hidroxi-difeniléter de punto de fusión 196°C.

60 g del compuesto nitrado así obtenido son hidrogenados en 400 ml de dimetilformamida con níquel Raney a 50 atmósferas de presión de hidrógeno y a la temperatura ambiente. El producto filtrado es filtrado con succión del catalizador y es concentrado por evaporación en vacío. El 3,4-diamino-4'-hidroxi-difeniléter bruto es necho

reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplos 37 y 38

Análogamente al Ejemplo 36 se preparan los siguientes productos del procedimiento:

5 37.- A partir de 3-amino-4-nitro-3'-metoxi-difeniléter de punto de fusión 128°C, pasando por el 3-amino-4-nitro-3'-hidroxi-difeniléter (oleoso) y el 3,4-diamino-3'-hidroxi-difeniléter, el 5-(3-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 197°C.

10 38.- A partir de 3-amino-4-nitro-2'-metoxi-difeniléter de punto de fusión 130°C, pasando por el 3-amino-4-nitro-2'-hidroxi-difeniléter de punto de fusión 134°C y el 3,4-diamino-2'-hidroxi-difeniléter, el 5-(2-hidroxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 223°C.

15

Ejemplo 39

5-feniltiobencimidazol-2-carbamato de metilo

Se mezclan 12,7 g de clorhidrato de 3,4-diamino-difenil-tioéter en 200 ml de dioxano con 28 ml de trietilamina y a esto se añaden con agitación a 10°C 8 g de éster metílico de ácido de N-diclorometilén-carbámico en 50 ml de dioxano. Se agita ulteriormente durante 3 horas más y el día siguiente se evapora el dioxano en vacío. Después de añadir metanol se filtra con succión el residuo sólido y se lava ulteriormente con metanol y agua.

20

25

Para la purificación se recristaliza en una mezcla de ácido acético glacial y metanol. Punto de fusión 232°C (con descomposición). Rendimiento 3 g.

5 Para la preparación del 3,4-diamino-difenil-tioéter utilizado como material de partida se calientan a reflujo durante 6 horas 22 g de tiofenol en 100 ml de dimetilformamida con 34,6 g de 5-cloro-2-nitro-anilina en presencia de 30 g de carbonato de potasio anhidro. Después del enfriamiento se agregan 100 ml de agua y se  
10 filtra con succión el producto bruto. Después de la recristalización en isopropanol se obtienen 38 g de 3-amino-4-nitro-difenil-tioéter de punto de fusión 112°C.

30 g de 3-amino-4-nitro-difenil-tioéter son mantenidos a 50°C a 100 atmósferas de presión de hidrógeno  
15 durante 8 horas en 200 ml isopropanol con 10 g de "catalizador Ruhr" (catalizador de níquel parcialmente desactivado). Se separa por filtración con succión del catalizador y se mezcla el producto filtrado con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de la concentración por eva-  
20 poración en vacío se mezcla con acetato de etilo y se filtra con succión el precipitado. Se lava con acetato de etilo y se seca sobre baño de vapor. Para la purificación se disuelve el producto bruto en 100 ml de agua caliente, se filtra después de la adición de carbón, se neutraliza  
25 el producto filtrado a un valor de pH de 3 por adición de

solución de acetato de sodio y se agregan a esto 30 ml de solución saturada de sal común, después de lo cual se separa el clorhidrato del 3,4-diamino-difenil-tioéter. Se filtra con succión, se lava con hielo-agua y se seca sobre el baño de vapor. Rendimiento 18 g.

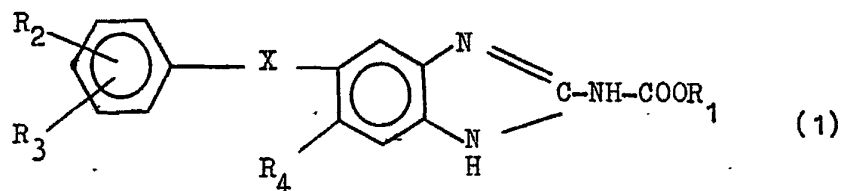
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 26 de Junio de 1.973, bajo el Nº P 23 32 398.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres de la fórmula (1)

10.5.76

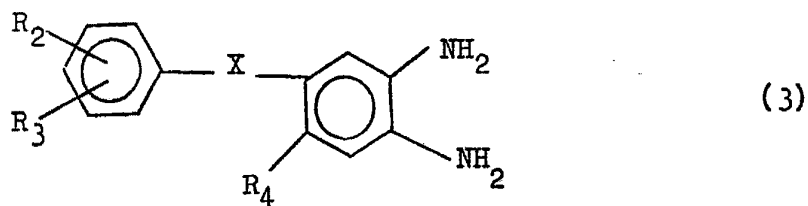


5

en la que  $R_1$  significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  en cada caso independientemente entre sí significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi,  $R_4$  significa hidrógeno o cloro y X significa oxígeno o azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de orto-fenileno-diamina de la fórmula (3)

10

15



20

en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los mismos significados que en la fórmula (1), con un éster de ácido N-diclorometileno-carbámico de la fórmula (2)

25



10.5.76

en la que  $R_1$  tiene los significados indicados, a una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $+40^{\circ}\text{C}$  en presencia de una base.

5                    2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de  
2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres.

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

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


10

Madrid, 14. MAY 1976

P.A.

**Fernando de Elizaburu**

Per Fedat



10.5.76  
IAG/