

20



P.- 57.578

HOE 73/F 183

427455

C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CARBALCOXI-  
-AMINO-BENCIMIDAZOL-5(6)-FENILETERES"

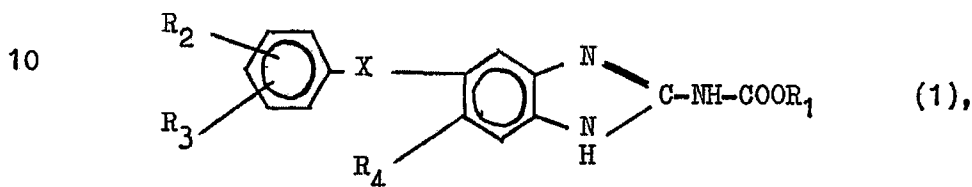
(Clase Internacional C07d)



20

Derivados de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol con radicales alcohilo 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 alcohilo 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, alcohilo 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

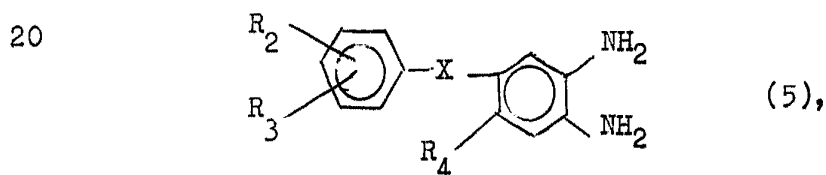
25



azufre.

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 (5)

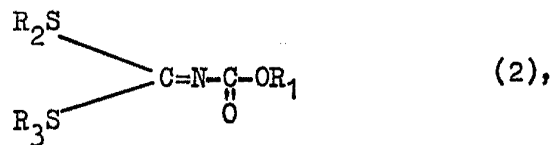


25 en que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los mismos significados que



en la fórmula (1), con un éster de ácido bis-alcohilitio-  
-metilenamino-fórmico o de ácido bis-ariltio-metilenami  
no-fórmico de la fórmula (2)

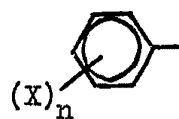
5



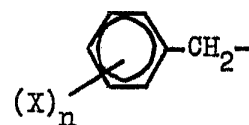
10

en que  $R_1$  tiene los significados indicados para la fórmula (1) y  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y significan un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono, un radical ciclohexilo o un radical fenilo o bencilo eventualmente sustituido de las fórmulas (3) o (4)

20



(3)



(4)

25

en donde los grupos X representan independientemente en-





el éster butílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fór-  
mico, el éster sec.butílico de ácido bis-metiltio-meti-  
lenamino-fórmico, el éster metílico de ácido bis-butiltio-  
-metilenamino-fórmico, el éster metílico de ácido metil-  
5 tio-butiltio-metilenamino-fórmico, el éster metílico de  
ácido aliltio-ciclohexiltio-metilenamino-fórmico, el és-  
ter metílico de ácido metiltio-feniltio-metilenamino-fór-  
mico, el éster metílico de ácido metiltio-(3,4-dicloro-  
-bencil-tio)-metilenamino-fórmico o el éster metílico de  
10 ácido metiltio-(2-cloro-4-metiltio)-metilenamino-fórmico.

En la realización del procedimiento de acuerdo  
con el invento se hace reaccionar convenientemente 1 mol  
del derivado de orto-fenilendiamina de la fórmula (5) con  
1 mol del éster de ácido bis-alcohiltio-metilenamino-fór-  
15 mico o de ácido bis-ariltio-metilenamino fórmico, en un  
disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano,  
isopropiléter o cloroformo a temperatura elevada, conve-  
nientemente a la temperatura de ebullición del disolven-  
te empleado.

De acuerdo con el procedimiento del invento se  
pueden producir también los ésteres de ácido bis-alcohol-  
20 tio-metilenamino-fórmico o de ácido bis-ariltio-metile-  
namino-fórmico en el propio recipiente de reacción a par-  
tir del clorhidrato del éster de ácido imino-ditiocarbó-  
nico agregando un éster de ácido clorofórmico.  
25



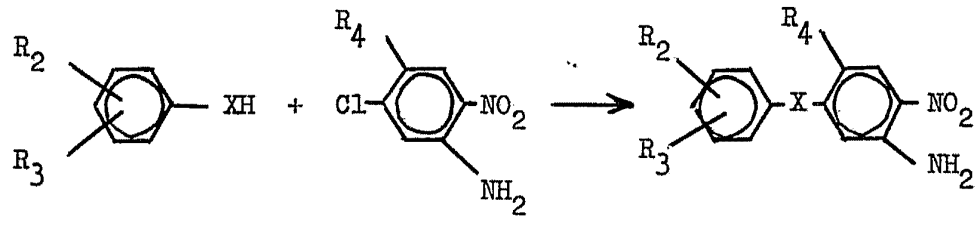
En este caso debe estar presente un agente  
aceptador de ácidos, que puede ser una base orgánica o  
inorgánica, tal como hidróxido de sodio, bicarbonato de  
sodio o trietilamina. Como medio de reacción son apro-  
5 piados disolventes polares o no polares tales como éte-  
res, acetona, dioxano, agua, dimetilformamida, benceno  
o ciclohexano, no dejándose subir la temperatura venta-  
josamente por encima de 20°C.

El derivado de orto-fenilendiamina (5), que  
10 sirve como material de partida, se obtiene de acuerdo  
con el esquema de reacción seguidamente reproducido por  
reducción de un correspondiente aminonitrodifeniléter  
de la fórmula (6), en que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X tienen los mis-  
mos significados que en la fórmula (1). La reducción se  
15 puede llevar a cabo por ejemplo por hidrogenación en pre-  
sencia 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  
20 acético glacial, que está saturada con cloruro de hi-  
drógeno gaseoso; en este caso se aísla en primer término  
la sal doble de estaño de la orto-fenilendiamina (5),  
que es descompuesta por tratamiento con lejía de sosa  
concentrada. La diamina puesta en libertad de este modo  
25 es recogida convenientemente en un disolvente orgánico



no miscible con agua.

5

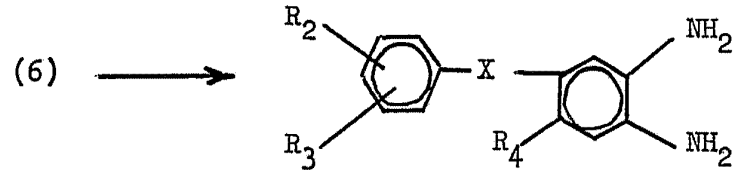


10

(7)

(6)

15



20

(5)

25 Los amino-nitro-difeniléteres (6) se obtienen a su vez por reacción de un fenol de la fórmula (7), en



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 (6), en los cuales  $R_4$  significa cloro - con 4,5-dicloro-2-nitroanilina, convenientemente en dimetilformamida en presencia de agentes que reaccionan de modo alcalino 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 de 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 (6)  $R_2$  o  $R_3$  significan hidroxilo, se parte de los compuestos de la fórmula (6) en los cuales  $R_2$  o  $R_3$  significan un grupo metoxi, y se somete a éstos a tratamiento con agentes de desdoblamiento de éteres, por ejemplo con ácido bromhídrico concentrado.

Los 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres 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, Trichostrongylus, Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis.

203



Es especialmente pronunciada la actividad frente a es-  
trongilidos del estómago e intestinos, por los cuales  
son atacados sobre todo los rumiantes. El ataque a los  
animales por parte de estos parásitos conduce a gran-  
5 des daños económicos, por lo cual los compuestos según  
el invento encuentran utilización especialmente como me-  
dicamentos veterinarios.

Las sustancias activas son administradas por  
vía oral o subcutánea juntamente con disolventes o ex-  
10 cipientes farmacéuticos apropiados prefiriéndose, depen-  
diendo de las circunstancias, una u otra de las formas  
de administración.

Para la comprobación del efecto de los compues-  
tos según el invento se llevaron a cabo investigaciones  
15 químico-terapéuticas con corderos de 30 mg 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 diaria-  
20 mente. Después de haber transcurrido el tiempo de incu-  
bación de la enfermedad (prepatencia) ( tiempo que dis-  
corre entre el tiempo de la infección y la madurez del  
sexo de los parásitos con segregación incipiente de hue-  
vos o larvas) se determinó en el procedimiento modifica-  
25 do 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 o 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 compara con el de dos compuestos conocidos con 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 de acuerdo con el invento investigadas fueron designadas del siguiente modo:



40

- A = 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
B = 5-(4-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
C = 5-(3-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
D = 5-(2-cloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
5 E = 5-(3-metoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
F = 5-fenilmercapto-bencimidazol-2-carbamato de metilo.

Las sustancias activas conocidas fueron designadas del siguiente modo:

- Comparativa 1 = Parbendazol  
10 Comparativa 2 = Mebendazol

Tabla

15	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
20	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
25	Comparativa 2	10,0	peroral	76 - 100

16.5.74

20 JUN 1961



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

5 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.

10 Las sustancias activas de la fórmula 1, 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.

15 Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granulados o pastas, que contienen las sustancias activas juntamente con sustancias auxiliares y excipientes usuales, tales como almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio, azúcas, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias similares.

20 Para la administración por vía parenteral entran en consideración soluciones, por ejemplo soluciones oleosas, que son preparadas utilizando aceite de sésamo, aceite de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente  
25 te con una adición de tocoferol como agente antioxidante

20 JUN 1964



y/o utilizando sustancias tensioactivas tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Además de ello, entran en consideración suspensiones acuosas que son preparadas utilizando ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados, eventualmente añadiendo agentes espesantes, tales como polietilenglicol o carboximetilcelulosa.

Las concentraciones de las sustancias activas 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 añaden 17,9 g de éster metílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico a 20,1 g de 3,4-diamino-difeniléter en 200 ml de tetrahidrofurano y se calienta la mezcla a reflujo durante algunas horas. Se deja enfriar y se filtra con succión el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo precipitado. Después de la recristalización en ácido acético glacial/metanol, el punto de fusión se encuentra en 248°C con descomposición.

Para la preparación del 3,4-diamino-difeniléter



utilizado como material de partida se calientan a refluj  
jo durante cuatro horas 172,5 g de 5-cloro-2-nitro-ani  
lina en 500 ml de dimetilformamida con 94 g de fenol en  
presencia de 150 g de carbonato de potasio anhidro. Des  
5 pués del enfriamiento se diluye con 1.000 ml de agua, se  
filtra con succión el 3-amino-4-nitro-difeniléter preci  
pitado y se le purifica por recristalización en isopro  
panol. Rendimiento: 110 g; punto de fusión: 142°C.

103 g del 3-amino-4-nitro-difeniléter así ob  
tenido son hidrogenados en 800 ml de dimetilformamida con  
níquel Raney a la temperatura ambiente bajo 100 atmósfe  
ras de presión, el catalizador es separado por filtración  
y la solución es concentrada por evaporación en vacío. El  
3,4-diamino-difeniléter formado se presenta como masa os  
cura y siruposa, que es empleada como precedentemente en  
15 la reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 2.

5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo

20 A una solución enfriada de 19,7 g de clorhidra  
to de éster metílico de ácido imino-ditiocarbónico y 12,5  
g de éster metílico de ácido clorofórmico en 50 ml de agua  
se añade gota a gota lejía de sosa al 10%, no debiendo la  
temperatura sobrepasar de 10°C. Tan pronto como se ha ajus  
25 tado a 7,5 el valor de pH, se agregan 20,1 g de 3,4-diami



no-difeniléter en 5 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calienta a reflujo durante dos horas con agitación. Se deja enfriar y se filtra con succión el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo formado, que en sus propiedades se corresponde con el producto de reacción del procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplos 3 - 31

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) A partir de 3-amino-4-nitro-2', 5'-dicloro-difeniléter de punto de fusión 140°C, pasando por el 3,4-diamino-2', 5'-dicloro-difeniléter, el 5-(2,5-dicloro-fe-



noxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 244°C.

7) A partir de 3-amino-4-nitro-3',5'-dicloro-difeniléter, de punto de fusión 162°C, pasando por el 3,4-diamino-  
5 -3',5'-diclorodifeniléter, el 5-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 226°C.

8) 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-  
10 -2-carbamato de metilo de punto de fusión 248°C.

9) 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.

10) 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-  
15 -2-carbamato de metilo de punto de fusión 211°C.

11) A partir de 3-amino-4-nitro-4'-metil-difeniléter de punto de fusión 128°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-metil-difeniléter, el 5-(4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 251°C.

12) 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-  
25 -2-carbamato de metilo de punto de fusión 228°C.



- 13) 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.
- 5 14) 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.
- 10 15) 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.
- 15 16) 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.
- 20 17) 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 300°C.
- 25 18) A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-4'-metil-dife



20 JUN

niléter de punto de fusión 139°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-cloro-4'-metil-difeniléter, el 5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 236°C.

5 19) A partir de 3-amino-4-nitro-3'-cloro-6'-metil-difeniléter de punto de fusión 141°C, pasando por el 3,4-diamino-3'-cloro-6'-metil-difeniléter, el 5-(3-cloro-6-metilfenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 218°C.

10 20) 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-cloro-4-carboetoxi-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 194°C.

15 21) A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-2'-metil-difeniléter de punto de fusión 142°C, pasando por el 3,4-diamino-4'-cloro-2'-metil-difeniléter, el 5-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 230°C.

20 22) A partir de 3-amino-4-nitro-4'-cloro-3'-metil-difeniléter 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.

25 23) 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.

5 24) 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.

10 25) 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.

15 26) 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.

20 27) 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 etilo de punto de fusión 212°C.

28) 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.

25 29) 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.

5 30) 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.

10 31) 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 32.

##### 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de butilo

15 Se procede análogamente al Ejemplo 1, reemplazándose el éster metílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico por 22,1 g de éster butílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico y obteniéndose de este modo el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de butilo de punto de fusión 188°C.

20

#### Ejemplo 33.

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

25 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-fenoxi-6-cloro-bencimidazol-2-carbamato de metilo  
de punto de fusión 270°C.

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

15 41,5 g del 3-amino-4-nitro-6-cloro-difeniléter  
así obtenido son hidrogenados a presión normal y 40°C  
con níquel Raney en 300 ml de dimetilformamida. El pro-  
ducto separado por filtración del catalizador es concen-  
trado en vacío. La masa muy viscosa de color pardo rema-  
nente del 3,4-diamino-6-cloro-difeniléter es empleada  
20 para la reacción según el párrafo 1 sin purificación adi-  
cional.

#### Ejemplos 34-36

25 Análogamente al Ejemplo 33 se preparan los si-  
guientes productos del procedimiento:



34) 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.

35) 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.

36) 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 37.

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

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 dime  
tilformamida con 163 g de 5-cloro-2-nitroamilina en pre  
sencia de 132 g de carbonato de potasio anhidro, duran  
te 4 horas a reflujo. Después del enfriamiento se dilu  
ye con 400 ml de agua, se filtra con succión el produc  
to bruto, y después de recristalización en metilglicol  
se obtienen 151 g de 3-amino-4-nitro-4'-metoxi-difenil  
éter con un punto de fusión de 169°C.

10 100 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 so  
lución transparente, a partir de la cual se separa des  
pués de corto tiempo de precipitado. Este, después de  
enfriamiento, es filtrado con succión y recristalizado  
15 en una mezcla de 250 ml de etanol y 130 ml de agua, obte  
niéndose 60 g del 3-amino-4-nitro-4'-hidroxi-difeniléter  
de punto de fusión 196°C.

20 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 tem  
peratura ambiente. El producto filtrado es separado por  
filtración con succión del catalizador y es concentrado  
por evaporación en vacío. El 3,4-diamino-4'-hidroxi-di  
feniléter bruto es hecho reaccionar ulteriormente sin  
25 purificación adicional.



Ejemplos 38 y 39.

Análogamente al Ejemplo 37 se preparan los siguientes productos del procedimiento:

- 5           38) 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           39) 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 40.

5-feniltio-bencimidazol-2-carbamato de metilo

Se procede análogamente al Ejemplo 1, reemplazándose el 3,4-diamino-difeniléter por 21,7 g de 3,4-diamino-difenil-tioéter. De esta manera, después de la recristalización en ácido acético glacial/metanol se obtiene el 5-feniltio-bencimidazol-2-carbamato de metilo de punto de fusión 233°C.

20

25           Para la preparación del 3,4-diamino-difenil-



5           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 filtra con succión el producto bruto. Después de la recristalización en isopropanol se obtienen 38 g de 3-amino-4-nitro-difeniltioéter de punto de fusión 112°C.

10                       38 g del 3-amino-4-nitro-difeniltioéter así obtenido son añadidos a una solución, que se había obtenido por disolución de 180 g de cloruro estannoso que contiene agua de cristalización en 200 ml de ácido acético glacial y por saturación con cloruro de hidrógeno gaseoso a la temperatura ambiente. Después de corto tiempo se separa un precipitado. Se separa el disolvente por destilación en vacío y se mezcla el residuo con hielo y con lejía de sosa concentrada en exceso. El aceite que se separa es recogido en éter. Después de la evaporación del éter queda como residuo en forma de aceite el 3,4-diaminodifeniltioéter, que es tratado ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplos 41 a 45.

25           5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo



Se procede análogamente al Ejemplo 1, utilizándose en lugar de éster metílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico:

5 41) 26,3 g de éster metílico de ácido bis-butiltio-metilenamino-fórmico.

42) 27,3 g de éster metílico de ácido aliltio-ciclohexiltiometilenamino-fórmico.

43) 24,1 g de éster metílico de ácido metiltio-feniltio-metilenamino-fórmico.

10 44) 32,5 g de éster metílico de ácido metiltio-(3,4-dicloro-benciltio)-metilenamino-fórmico.

45) 29,0 g de éster metílico de ácido metiltio-(2-cloro-4-metiltio)-metilenamino-fórmico

15 y en cada caso se obtiene el 5-fenoxi-bencimidazol-2-carbamato de metilo, que es idéntico en sus propiedades al producto del procedimiento del Ejemplo 1.

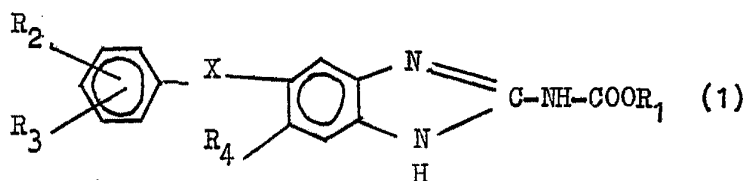
20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Junio de 1973, bajo el Nº P 23 32 343.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES


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

10 1a.- Procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazol-5(6)-feniléteres de la fórmula (1)

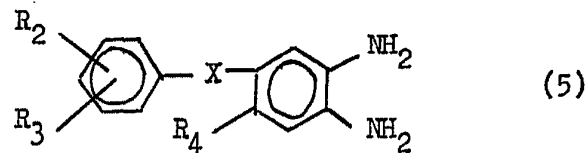


20 en la que R<sub>1</sub> significa alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, R<sub>4</sub> significa hidrógeno o cloro y X significa oxígeno o azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de orto-fenilendiamina de la fórmula (5)

25

 16.5.74

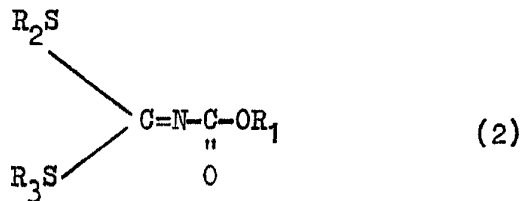
- 3 APR 1975



5

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 bis-alcohol tío-metilenaminoofórmico o de ácido bis-ariltío-metilen amino-fórmico de la fórmula (2)

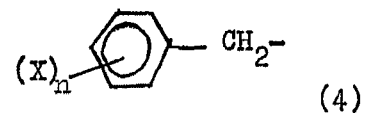
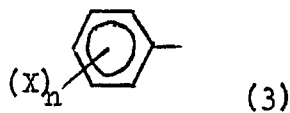
10



15

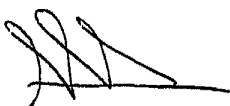
en la que  $R_1$  tiene los significados indicados para la fórmula (1) y  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono, un radical ciclohexilo o un radical arilo o bencilo, de las fórmulas (3) o (4)

20



25

16.5.74





- 3 ABR 1975

representando los grupos X independientemente entre sí un átomo de halógeno, un grupo metilo o nitro, y pudiendo adoptar n los valores de 0, 1 ó 2; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden estar unidos también para formar un anillo que contiene 2 ó 3 grupos metileno.

5

2ª.- 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.

10

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

15

Madrid,

3 ABR. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

20

25

16.5.74 EBL.