



19 ES	11 NUMERO	13 A2
	21 451.513	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	14-9-1976	

CERTIFICADO DE ADICION

P.- 63.645
MOB 75/F251

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 41 741.8	19-9-75	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 440.713, solicitada el 4 de Septiembre de 1975, por: "Procedimiento para la preparación de éteres y cetonas 2-carbalcoxiamino-benzimidazolil-5(6)-fenílicos sustituidos con radicales básicos"

71 SOLICITANTE (ES)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Heinz Loewe, Josef Urbanietz, Dr. Dieter Düwel y Dr. Reinhard Kirsch

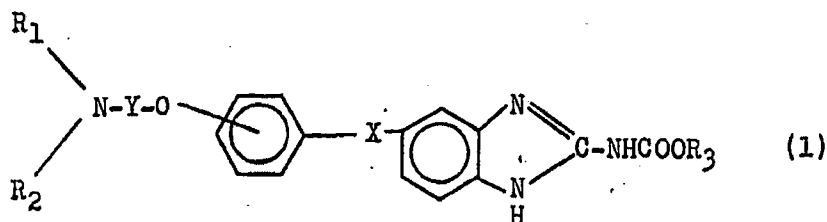
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1 Derivados de 2-carbalcoxiamino-bencimidazol
 con radicales alcoholo, acilo, fenoxi y feniltio en posi-
 ción 5(6) son conocidos como agentes antihelmínticos (P.
 Actor y otros, Nature 215, 321 (1967); DOS 2.029.637;
 5 DOS 2.164.690).

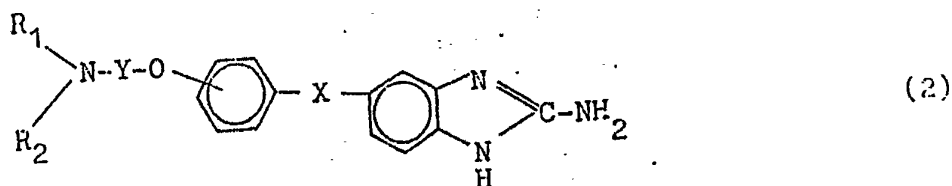
Es objeto del invento un procedimiento para
 la preparación de éteres y -cetonas 2-carbalcoxiamino-ben-
 cimidazolil-5(6)-fenílicos, sustituidos con radicales bási-
 cos, activos como antihelmínticos, de la fórmula (1)

10



15

en la que R_3 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbo-
 no; X significa oxígeno, azufre o >C=O ; Y significa un
 grupo alcoholeno con 1 a 4 átomos de carbono, de cadena
 recta o ramificada; y R_1 así como R_2 significan un radi-
 20 cal alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo signi-
 ficar los dos radicales R_1 y R_2 , juntamente con el átomo
 de nitrógeno que los lleva, también los anillos pirrolidi-
 no, piperidino, morfolino o tiomorfolino, el cual está
 caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de
 25 2-amino-bencimidazol de la fórmula (2)



5 en la que R_1 , R_2 , X e Y poseen los significados indicados para la fórmula (1), con una base orgánica o inorgánica fuerte, preferiblemente un alcoholato de metal alcalino, con un éster de ácido carbónico de la fórmula (3)

10



15 en la que R_1 y R_4 , independientemente entre sí, significan un radical alcohilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, el radical fenilo o el radical para-nitro-fenilo, con exclusión de agua, y porque las sales de carbamato obtenidas se transforman en caso deseado en los ésteres

20 ácidos 2-bencimidazol-carbámicos libres de la fórmula (1) por adición de una base, preferiblemente amoníaco.

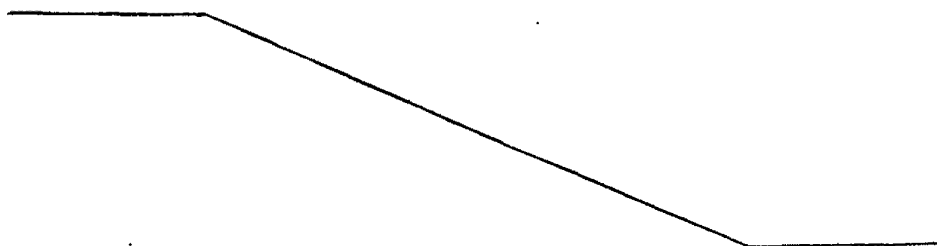
Como radicales alcohilo en los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 entran en consideración especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario y

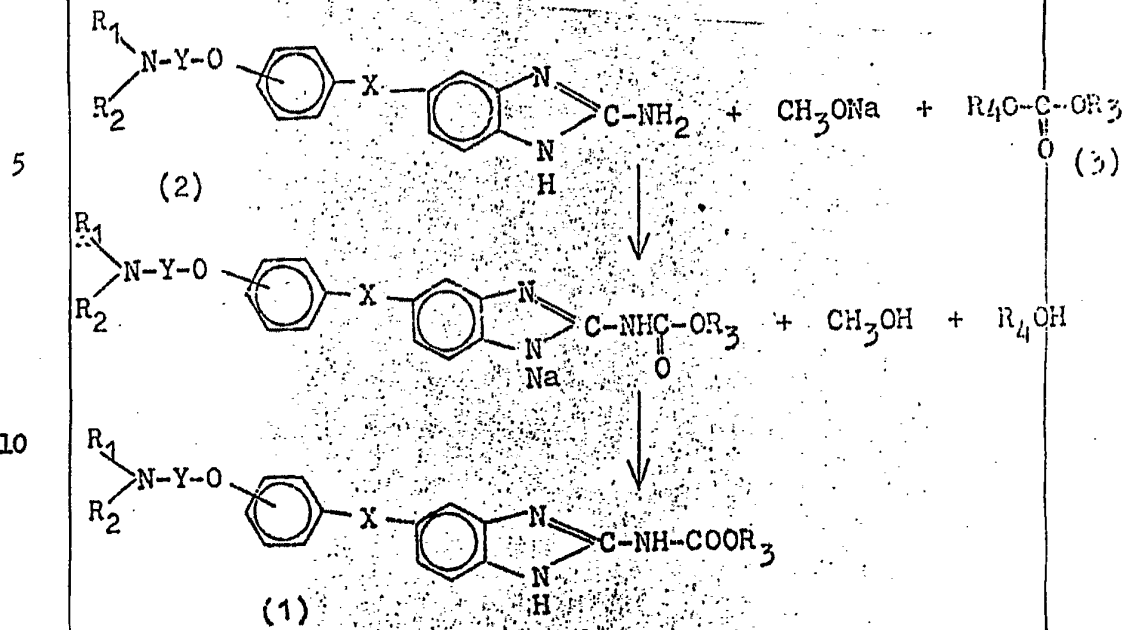
25 butilo terciario. Como grupo alcoholeno Y entran espe-

cialmente en consideración los grupos etileno, propileno, butileno, metil-etileno, metil-propileno y dimetil-etileno.

Ciertamente ya es sabido de la memoria de patente de los Estados Unidos 3.480.642, que pueden prepararse 1-alcoxicarbonil-2-aminobencimidazol de estructura-
5 ción sencilla a partir de 2-aminobencimidazol por reacción con ésteres de ácido clorofórmico, y que aquellos pueden ser sometidos luego a transposición por calentamiento en piridina, dimetilformamida o acetonitrilo anhidros, para
10 formar 2-alcoxi-carbonilamino-bencimidazoles. No obstante, la transposición se logra sólo con rendimientos muy malos y conduce principalmente a subproductos. Sorprendentemente, la reacción de los derivados de 2-aminobencimidazol de la
15 fórmula (2), de estructuración más complicada, con un éster de ácido carbónico de la fórmula (3) discurre por el contrario con excelentes rendimientos y sin formación de los isómeros en posición 1 indeseables.

La reacción se efectúa, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, si en cali-
20 dad de base se emplea metilato de sodio.





15

Los nuevos derivados de 2-amino-benzimidazol de la fórmula (2), que sirven como material de partida, son preparados a partir de los derivados de orto-fenilendiamina de la fórmula (5), por reacción con bromocianógeno. (Para los compuestos de las fórmulas (5) a (9) véase pag. 20 7).

Los derivados de orto-fenilendiamina de la fórmula (5) son obtenidos por reducción de un correspondiente derivado amino-nitrado de la fórmula (6), en la que R₁, R₂, X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula (1). La reducción puede efectuarse por ejemplo por

25

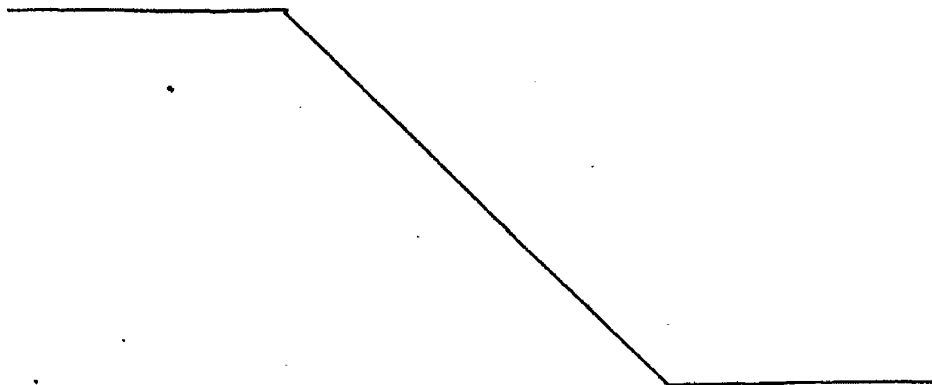
hidrogenación en presencia de níquel Raney y de un disolvente tal como metanol o dimetilformamida a temperaturas entre 20 y 60°C o por tratamiento con agentes reductores tales como ditionito de sodio.

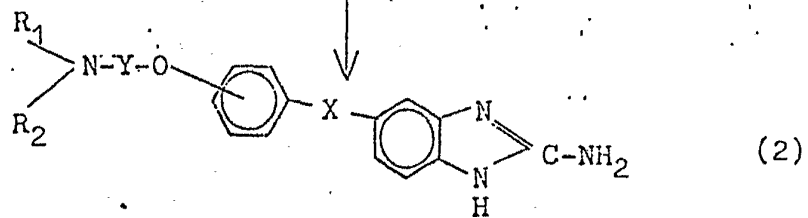
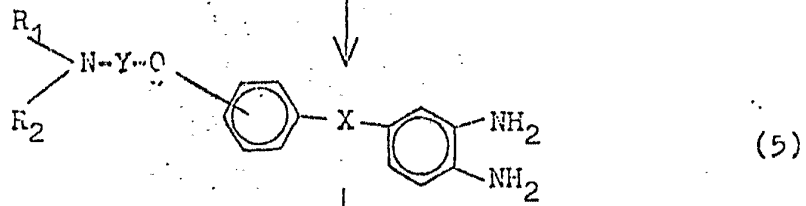
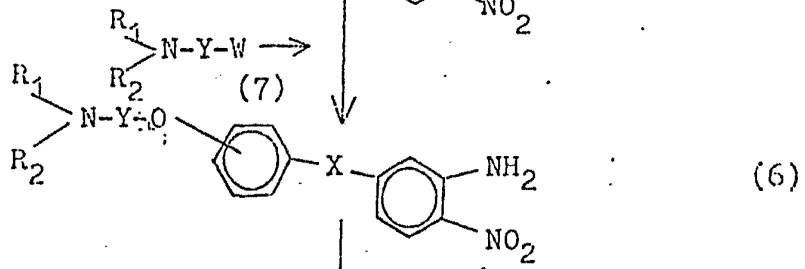
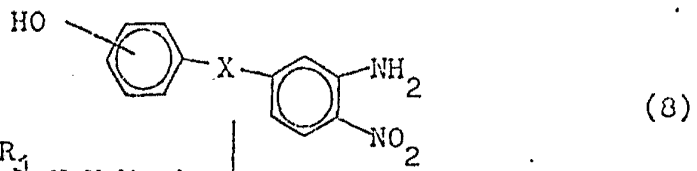
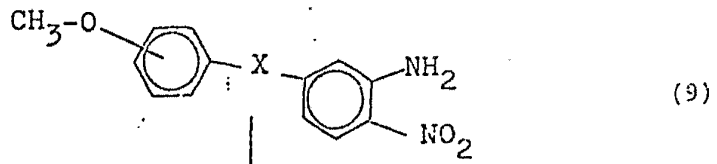
5 Los derivados amino-nitrados de la fórmula
(6) son preparados a su vez por reacción del correspondiente hidroxí-nitroamino-difeniléter de la fórmula (8), en la que X tiene los mismos significados que en la fórmula (1), convenientemente en forma de su sal de metal alcalino, 10
preferiblemente de la sal de sodio, con un compuesto básico de la fórmula (7), en la que R₁, R₂ e Y tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y W significa un grupo separable activo, tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o tal como el radical de un ácido oxigenado 15
orgánico o inorgánico, tal como un grupo sulfato o de ácido paratoluenosulfónico, en un disolvente convenientemente dipolar aprótico tal como acetona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido o en un alcohol tal como metanol o etanol, a temperatura elevada, preferiblemente el punto de 20
ebullición del disolvente utilizado. Una vez terminada la reacción, el disolvente es eliminado por destilación y el residuo, después de tratamiento con una base tal como ventajosamente amoníaco o un hidróxido de metal alcalino tal como lejía de sosa, es aislado con utilización de un disolvente no miscible con agua, tal como acetato de etilo, di 25

cloruro de metileno o cloroformo.

Los hidroxí-nitroamino-difeniléteres de la fórmula (8) son obtenidos a su vez por tratamiento de los correspondientes derivados con agrupación metoxi de la fórmula (9), en la que X tiene los mismos significados que en la fórmula (1), con ácidos minerales fuertes, tales como preferiblemente ácido bromhídrico, o con compuestos orgánicos, que pueden desprender dichos ácidos, tales como clorhidrato de piridina, a temperatura elevada, preferiblemente al punto de ebullición de la solución acuosa de este ácido o de la solución del compuesto orgánico del tipo de sal en la base que constituye el fundamento del mismo, tal como por ejemplo piridina en el caso del clorhidrato de piridina, y el producto de reacción es aislado mediante dilución con agua.

Los transcurso de las reacciones pueden ser reproducidos por el siguiente esquema:





Como sustancias de partida de la fórmula (2) entran en consideración por ejemplo:

- 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 4-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 4-(4-dietilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dietilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 4-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

- dazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 4-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dipropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 4-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25

- 4-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-éter
- 5 4-(4-dibutilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 10 4-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 4-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter
- 4-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 15 4-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 20 4-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 4-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimida-
zolil-5(6)-éter
- 25 4-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 4-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 5 4-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 4-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 10 4-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimida-
zolil-5(6)-éter
- 4-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 15 4-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 4-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 4-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 20 4-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 25 3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5

- (6)-éter
- 3-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-dietilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 3-(4-dietilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dietilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 3-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 3-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 3-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 3-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimida-
zolil-5(6)-éter
- 5 3-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 3-(2-dipropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-éter
- 3-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 3-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 15 3-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter
- 3-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter
- 20 3-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-ben-
cidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 3-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-éter
- 25 3-(4-dibutilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-

- éter
- 3-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 3-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 3-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 3-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 3-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 5 3-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 3-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 10 3-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 3-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter
- 3-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
15 5(6)-éter
- 3-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter
- 2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 20 2-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-éter
- 2-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter
- 2-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
25 lil-5(6)-éter

- 2-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-dietilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-dietilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-dietilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-

- lil-5(6)-éter
- 2-(2-dipropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(4-dibutilamino-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 2-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-

lil-5(6)-éter

2-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter

2-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter

5 2-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-
éter

2-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter

10 2-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-
5(6)-éter

2-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazo-
lil-5(6)-éter

así como, de todos los compuestos mencionados, los tioéte-
res y las cetonas análogas, tales como por ejemplo

15 el 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-tioéter o

la 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5
(6)-cetona.

20 Los ésteres de ácido carbónico, necesarios
para el procedimiento de acuerdo con el invento, son conoci-
dos. Se mencionarán el éster dimetílico de ácido carbónico,
el éster dibutílico de ácido carbónico, el éster metílico y
fenílico de ácido carbónico, el éster difenílico de ácido
25 carbónico y el éster metílico y (para-nitrofenílico) de áci-
do carbónico.

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, metil-etil-cetona, dietilenglicol-dimetiléter o en un exceso del éster de ácido carbónico utilizado de la fórmula (3) en calidad de disolvente. En primer término, se puede transformar el 2-amino-bencimidazol o un derivado correspondientemente sustituido, con ayuda de una base orgánica o inorgánica fuerte, en su sal, y ésta puede ser utilizada para la reacción. Para esta formación de sal son apropiados, sobre todo, alcoholatos e hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, y además bases tales como por ejemplo NaNH_2 y NaH así como compuestos organometálicos tales como por ejemplo trifenil-sodio. No obstante, también se puede formar la sal "in situ" y transformarla posteriormente de nuevo de modo inmediato en una solución o suspensión, pero entonces deben utilizarse bases anhidras.

En general, a la solución o suspensión del 2-amino-bencimidazol en un disolvente orgánico se añaden la base y el éster de ácido carbónico, no siendo críticos ni el orden de sucesión de la adición de los participantes en la reacción ni la cantidad del disolvente. Por razones económicas es ventajoso mantener pequeño el volumen de reacción. No es necesario emplear los participantes en la reacción del 2-aminobencimidazol en proporciones cuan-

1 titativas equivalentes. En lugar de ello se puede perfecta-
mente utilizar el éster de ácido carbónico en un exceso o
como disolventes, y trabajar con un exceso de base.

5 El tiempo de reacción es de desde algunos minutos
hasta algunas horas, mientras que la temperatura de reac-
ción se encuentra entre 10° y 150°C, preferiblemente entre
25° y 100°C. La reacción conduce a una sal de bencimidazol-
carbamato, que por lo general es insoluble en el medio de
10 reacción. Esta sal puede ser aislada mediante separación por
filtración. Ventajosamente se la suspende en metanol acuoso
o en otro disolvente miscible con agua y se la lleva a diso-
lución mediante adición de un ácido mineral tal como ácido
clorhídrico. Después de haber eliminado subproductos in-
solubles por filtración o centrifugación, se pueden separar
15 las bases libres de la fórmula (1) en forma sólida y en es-
tado puro por la adición de una base tal como amoníaco.

Con los derivados de 2-amino-bencimidazol de la
fórmula (2) precedentemente mencionados, por reacción con
ésteres de ácido carbónico de la fórmula (3), se obtienen
20 de este modo los siguientes productos de la fórmula (1):

4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter

4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-benci-
midazolil-5(6)-éter

25 4-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimi-

- dazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 4-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25

- 4-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(2-dipropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxia-
mino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben-
cidazolil-5(6)-éter
- 10 4-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxia-
mino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxia-
mino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbome-
toxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 4-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimi-
dazolil-5(6)-éter
- 4-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-benci-
midazolil-5(6)-éter
- 4-(4-dibutilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-benci-
midazolil-5(6)-éter
- 25 4-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-

- bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 4-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 4-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25

- 4-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
-bencimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiami
no-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 4-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazo
lil-5(6)-éter
- 4-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida
zolil-5(6)-éter
- 4-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida
10 zolil-5(6)-éter
- 4-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben
cimidazolil-5(6)-éter
- 4-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben
cimidazolil-5(6)-éter
- 15 4-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimi
dazolil-5(6)-éter
- 3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben-
20 cimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-benci-
midazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 3-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-

- bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-dietilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-dietilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-dietilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 3-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 3-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25

- 3-(2-dipropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxi-
mino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben-
cidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-ben-
cidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiami-
no-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiami-
no-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbome to-
xiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 3-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida-
zolil-5(6)-éter
- 3-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-carbometoxiamino-bencimida-
zolil-5(6)-éter
- 20 3-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxi-amino-ben-
cidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-
bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 3-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiami-

- no-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 3-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 3-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 3-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 3-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 3-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 3-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-dimetilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(2-dimetilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dimetilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida-

- zolil-5(6)-éter
- 2-(3-dietilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-dietilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(2-dietilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dietilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dipropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(3-dipropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-dipropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dipropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(2-dipropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dietilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

- 2-(3-diisopropilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(4-diisopropilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(2-diisopropilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-diisopropilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-diisopropilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dibutilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-dibutilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(4-dibutilamino-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dibutilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(2-dibutilamino-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-dibutilamino-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(2-pirrolidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-pirrolidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

- zolil-5(6)-éter
- 2-(4-pirrolidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-pirrolidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 5 2-(2-pirrolidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-pirrolidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 10 2-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(3-piperidil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 15 2-(4-piperidil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-piperidil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-piperidil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 20 2-(2-piperidil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 2-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter
- 25 2-(3-morfolil-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

2-(4-morfolil-butoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

2-(2-morfolil-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

5 2-(2-morfolil-2-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

2-(2-morfolil-1,2-dimetil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

10 Además, por medio de la reacción de acuerdo con el invento, se obtienen los compuestos análogos con agrupaciones 2-carboetoxiamino, 2-carbopropoxiamino, 2-carboisopropoxiamino, 2-carbobutoxiamino, 2-carbo-(butoxi secundario)-amino, y 2-carbo-(butoxi terciario)-amino correspondientes a los compuestos de la fórmula (1) precedentemente detallados, así como, de todos los compuestos mencionados, los tioéteres y las cetonas análogos, por ejemplo

15

4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carboetoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

20 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbopropoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carboisopropoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbobutoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter

25 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida-

zolil-5(6)-tioéter

4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimida-

zolil-5(6)-cetona.

5 Las sustancias preparadas de acuerdo con el
invento son valiosos agentes químico-terapéuticos y son apro-
piados para combatir enfermedades parasitarias en hombres y
en animales. Estos productos desarrollan una actividad espe-
cial contra anquilostomas, pero también son sobresaliente-
mente activos contra otros helmintos, tales como por ejem-
10 plo Haemonchus, Ostertagia, Hyostrongylus, Trichostrongylus,
Cooperia así como Fasciola hepática. Es especialmente pro-
nunciada la actividad contra anquilostomas, que atacan so-
bre todo a hombres, a animales carnívoros, pero también a
rumiantes, y provocan considerables daños para la salud y
15 para la economía.

Los compuestos de la fórmula (1) pueden ser
utilizados como agentes antihelmínticos en la medicina huma-
na y veterinaria. Dependiendo de la gravedad del caso, pue-
den ser administrados en dosificaciones entre 0,5 y 50 mg
20 por kg de peso corporal durante 1 a 14 días.

Para la administración por vía oral entran
en consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granu-
lados o pastas, que contienen las sustancias activas junto
con sustancias auxiliares y excipientes usuales tales como
25 almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio,

azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias similares.

5 Para la administración por vía parenteral entran en consideración soluciones, por ejemplo soluciones oleo-
sas, que son preparadas utilizando aceite de sésamo, acei-
te de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente
con una adición de tocoferol como antioxidante y/o con uti-
lización de sustancias tensioactivas tales como ésteres
10 de ácidos grasos de sorbitán. Además de ello entran en con-
sideración suspensiones acuosas que son preparadas utili-
zando ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados, even-
tualmente con adición de agentes espesantes, tales como po-
lietilenglicol o carboximetilcelulosa.

15 Las concentraciones de las sustancias activas de
acuerdo con el invento en los preparados producidos con
ellas se encuentran preferiblemente, para la utilización
como medicinas veterinarias, entre 2 y 20% en peso; pa-
ra la utilización como medicinas humanas, las concentra-
20 ciones de las sustancias activas se encuentran preferible-
mente entre 20 y 80% en peso.

Los productos del procedimiento actúan tanto
contra anquilostomas como también contra el grupo de los
estrongílicos gastrointestinales hasta en dosificaciones
25 menores de 10 mg/kg. Especialmente, por el efecto com-

binado en una dosificación relativamente menor para el tratamiento de infecciones múltiples, son superiores a los conocidos 2-bencimidazol-carbamatos sustituidos en posición 5(6).

5 También frente a la lombriz hepática grande (Fasciola hepática) se comprobaron efectos especialmente favorables.

Por ejemplo, el compuesto según el Ejemplo 6 produjo con 2,5 mg/kg por vía oral una reducción de 100%
10 de los huevos de gusanos de Trichostrongylus en los excrementos de corderos, los compuestos según los Ejemplos 10, 11 y 14 produjeron con 10 mg/kg por vía oral una reducción de 100% de anquilostomas en perros, y el compuesto según el Ejemplo 18 produjo con 5 mg/kg por vía oral una reducción
15 de 100% de Fasciola en corderos.

EJEMPLOS

1. Se disuelven 0,4 g de sodio en 10 ml de etanol absoluto, se agregan 4,0 g de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter y 1,5 g de carbonato de dimetilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas.
20 A partir de la solución inicialmente transparente se separa gradualmente un precipitado, que es separado por filtración después del enfriamiento. Se lava el residuo con isopropanol y después de ello se suspende el producto en metanol acuoso al 50%. Se mezcla la suspensión con ácido clorhídrico diluido, se separa por filtración del material no disuelto y a partir del producto filtrado, por adición de amoníaco
25

co, se precipita el 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-carbome-
toxi-amino-bencimidazolil-5(6)-éter. Este es separado por
filtración, lavado con agua y secado sobre un baño de vapor.
Rendimiento: 1,5 g, de punto de fusión p. f. 198°C (con des-
composición).

5

Utilizando materiales de partida adecuadamente
modificados se obtienen análogamente,

2. a partir de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-benci-
midazolil-5(6)-éter, el 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-
carboetoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 158°C con
descomposición

10

3.- a partir de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-benci-
midazolil-5(6)-éter, el 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-
carbobotoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 131°C.
con descomposición

15

4. a partir de 3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-benci-
midazolil-5(6)-éter, el 3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-car-
bometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 168°C con
descomposición

20

5. a partir de 2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-benci-
midazolil-5(6)-éter, el 2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-car-

25

bometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 197°C con descomposición

- 5 6. a partir de 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 210°C con descomposición
- 10 7. a partir de 4-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 200°C con descomposición
- 15 8. a partir de 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 182°C con descomposición
- 20 9. a partir de 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 197°C con descomposición
- 25 10. a partir de 3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 190°C

con descomposición

5 11. a partir de 3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 173°C con descomposición

10 12. a partir de 4-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 200°C con descomposición.

15 13. a partir de 4-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 4-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 195°C con descomposición

20 14. a partir de 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 200°C con descomposición

25 15. a partir de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-tioéter, el 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-tioéter de punto de

fusión 163°C con descomposición

5 16. a partir de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-cetona, la 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-cetona de p. f. 218°C con descomposición.

10 17. a partir de 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-tioéter, el 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carbometoxiamino-bencimidazolil-5(6)-tioéter de p. f. 198°C con descomposición

15 18. a partir de 3-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 3-(2-morfolil-etoxi)-fenil-2-carbometoxi-amino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 190°C con descomposición

20 19. a partir de 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-amino-bencimidazolil-5(6)-éter, el 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carboetoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 169°C con descomposición

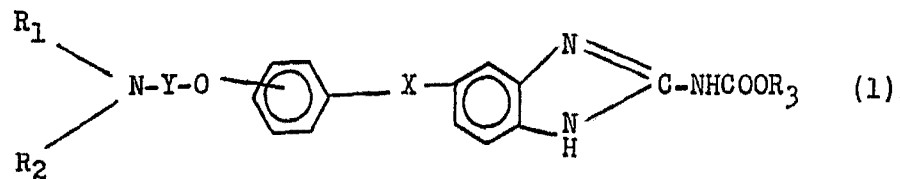
25 20. el 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carboisopropoxiamino-bencimidazolil-5(6)-éter (en forma de clorhidrato) de p. f. 205°C con descomposición

21. el 3-(2-piperidil-etoxi)-fenil-2-carboisobutoxi-amino-bencimidazolil-5(6)-éter de p. f. 195°C con descomposición.

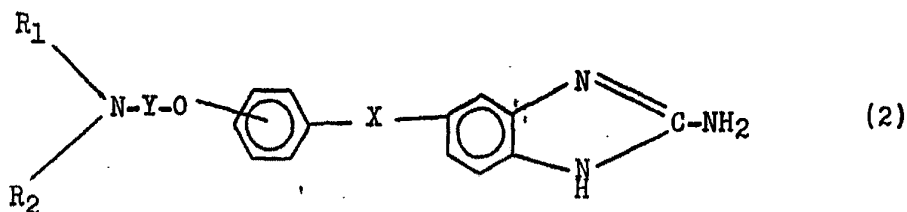
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 440.713, solicitada el 4 de Septiembre de 1975, por: "Procedimiento para la preparación de éteres y cetonas 2-carbalcoxiamino-bencimidazolil-5(6)-fenílicos sustituidos con radicales básicos", de la fórmula (1)



1 en la que R_3 significa alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono;
 no; X significa oxígeno, azufre o >C=O ; Y significa
 un grupo alcoholeno con 1 a 4 átomos de carbono de cadena
 5 recta o ramificada; y R_1 así como R_2 significa un radical
 alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo signi-
 ficarse los dos radicales R_1 y R_2 , juntamente con el átomo
 de nitrógeno que los lleva, también los anillos pirrolidino,
 piperidino, morfolino o tiomorfolino, caracterizados
 porque se hace reaccionar un derivado de 2-amino-bencimidazol
 10 de la fórmula (2)



en la que R_1 , R_2 , X e Y poseen los significados indicados
 para la fórmula (1), con una base fuerte, con un éster de
 ácido carbónico de la fórmula (3)



25 en la que R_1 y R_4 , independientemente entre sí, significan
 un radical alcoholilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono,

1 el radical fenilo o el radical para-nitrofenilo, con ex-
clusión de agua, y porque las sales de carbamato obtenidas
se transforman en caso deseado en los compuestos libres de
la fórmula (1), por adición de una base.

5 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal nº 440.713, solicitada el 4 de Sep-
tiembre de 1975, por: "Procedimiento para la preparación
de éteres y cetonas 2-carbalcoxiamino-bencimidazolil-5(6)-
-fenílicos sustituidos con radicales básicos".

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

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24. SET. 1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder



20

25