

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197256
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 09 75
(21) [PV 9087-78]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 09 74
[P 24 43 297.1]
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 15 02 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/32

(72) Autor vynálezu LOEWE HEINZ dr., KELKHEIM/TS.,
URBANIEZ JOSEF, SCHWALBACH/TS.,
DÜWEL DIETER dr., HOFHEIM/TS. a
KIRSCH REINHARD dr., NIEDERJOSEBACH/TS. (NSR)
(73) Majitel patentu HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

(54) Způsob výroby bazicky substituovaných 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylfenyletherů a -ketonů

1

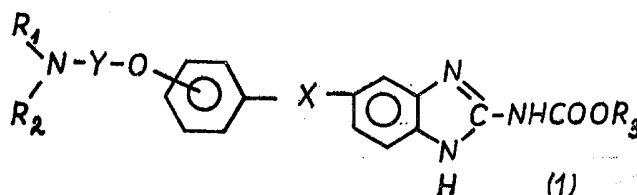
Vynález se týká způsobu výroby bazicky substituovaných 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylfenyletherů a -ketonů.

Deriváty 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazolu s alkylovými zbytky, acylovými zbytky, fenoxyskupinami a fenylthioskupinami v poloze 5(6) jsou již jako anthelmintika zná-

2

má [srov. P. Actor a další, Nature **215**, 321 (1967), DOS 2 029 637, DOS 2 164 690].

Předmětem vynálezu jsou anthelminticky účinné bazicky substituované 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylfenylethery a -ketony vzorce 1



v němž

R₃ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

X znamená kyslík, síru nebo skupinu

C=O,

Y znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

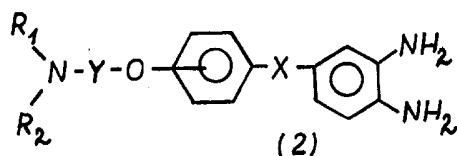
R₁ a R₂ znamenají alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž oba zbytky R₁ a R₂ spolu s atomem dusíku, na který jsou vázá-

ny, mohou znamenat také piperidinový nebo morfolinový kruh.

Jako alkylové zbytky v substituentech R₁, R₂ a R₃ přicházejí v úvahu zejména methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl a terc.butyl. Jako alkylenová skupina Y přichází v úvahu zejména skupina ethylenová, propylenová, butylenová, methylethylenová, methylpropylenová a dimethylethylenová.

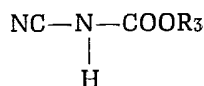
Předmětem vynálezu je dále způsob výroby bazicky substituovaných 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylfenyletherů a -ketonů vzorce 1, v němž R₁, R₂, R₃, X a Y mají shora uvedené významy, který spo-

čívá v tom, že se derivát o-fenylendiaminu vzorce 2



v němž

R₁, R₂, X a Y mají stejné významy jako ve vzorci 1, kondenzuje s kyanamidkarboxylátem vzorce 4



(4),

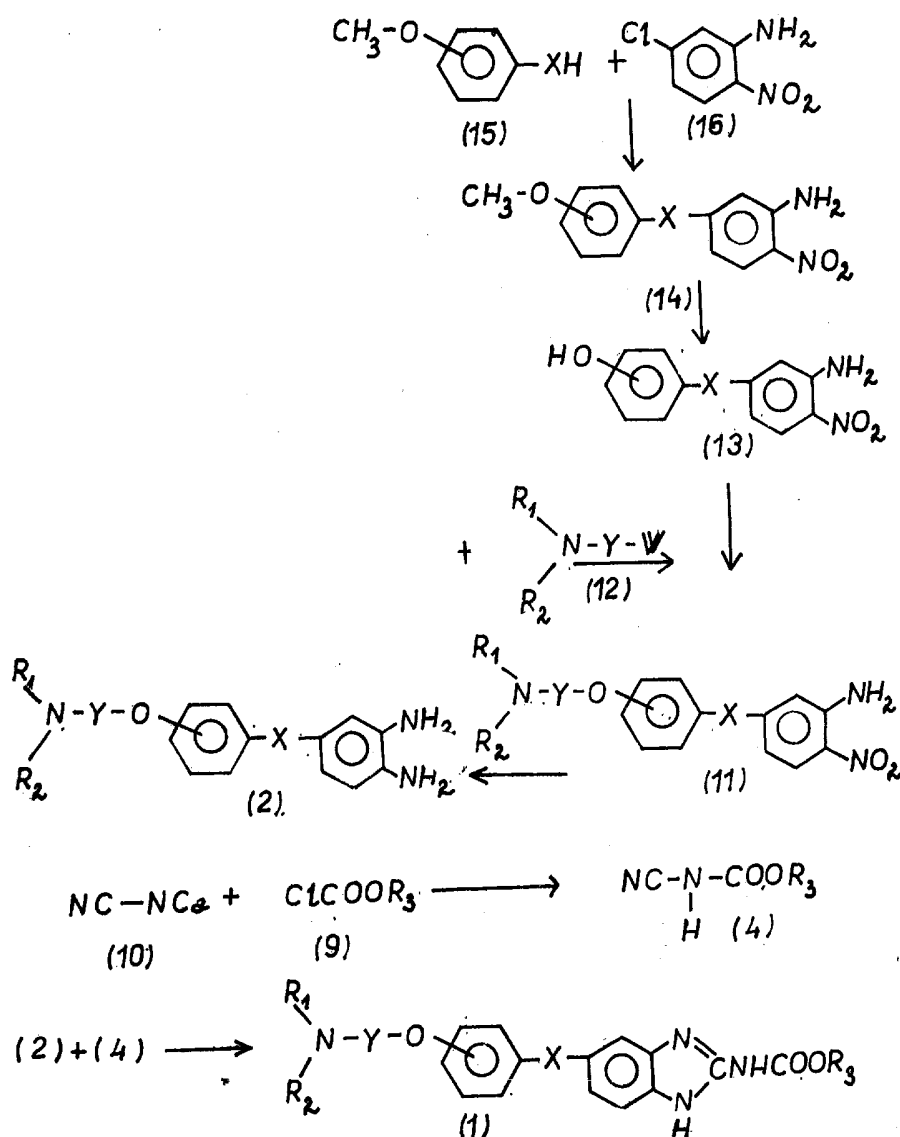
v němž

R₃ má stejný význam jako ve vzorci 1, v rozmezí pH 1 až 6, výhodně 2 až 5.

2-alkoxykarbonylamino-benzimidazol-5(6)-ylfenylethery vzorce 1, získané postupem podle vynálezu, se mohou, pokud je to žádoucí, převádět přidáním fyziologicky použitelné kyseliny na odpovídající sůl; jako kyseliny se hodí pro tento účel anorganické kyseliny, jako například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo organické kyseliny, jako například kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina aceturová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina glukuronová nebo kyselina citrónová.

Zvláště dobře jsou účinné takové sloučeniny vzorce 1, v němž R₁ a R₂ znamenají methyl nebo ethyl nebo společně s atomem dusíku, na který jsou vázány tvoří piperidinový kruh, v němž Y znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$ a R₃ znamená methyl, zatímco X znamená kyslík, síru nebo skupinu C=O.

Průběh reakce lze znázornit následujícím reakčním schématem:



Při provádění reakce podle vynálezu se přidá nejprve ester kyseliny chlormravenčí vzorce 9 k vodné suspenzi kyanamidu ve formě soli, výhodně vápenaté soli vzorce 10, přičemž se reakční teplota udržuje chlazením mezi 40 a 60 °C.

Po odfiltrování vyloučených tmavých vedlejších produktů se ve filtrátu získá kyanamid-karboxylát vzorce 4.

Takto získaný kyanamidkarboxylát vzorce 4 se smísí s přísadkou derivátu o-fenylendiaminu a směs se přidáním minerální kyseliny, například koncentrované kyseliny chlorovodíkové, upraví na hodnotu pH mezi 1 a 6, výhodně mezi 2 a 4. Za účelem reakce se udržuje reakční směs účelně mezi 30 a 100 st. Celsia, a to podle reaktivity derivátu o-fenylendiaminu po dobu mezi 30 minutami a 10 hodinami. Po ochlazení reakční směsi se vyloučený reakční produkt vzorce 1 izoluje odfiltrováním a promytím.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2 se může používat buď ve formě volného aminu, nebo ve formě adiční soli s vhodnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou nebo pod.

Jako estery kyseliny chlormravenčí vzorce 9 přicházejí v úvahu například: methylester kyseliny chlormravenčí, ethylester kyseliny chlormravenčí, propylester kyseliny chlormravenčí, isopropylester kyseliny chlormravenčí, butylester kyseliny chlormravenčí, isobutylester kyseliny chlormravenčí a terc.butylester kyseliny chlormravenčí.

Jako deriváty o-fenylendiaminu vzorce 2 přicházejí v úvahu například:

4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dimethylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dimethylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-diethylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diethylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,

4-[4-(3-dipropylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dipropylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-diisopropylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diisopropylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dibutylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dibutylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-piperidylpropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-piperidylbutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-morfolylpropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-morfolylbutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-2-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dimethylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dimethylaminobutoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,

4-[3-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-diethylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-diethylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dipropylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dipropylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-diisopropylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-diisopropylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dibutylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dibutylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-piperidylpropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-piperidylbutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,

4-[3-(3-morfolylpropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-morfolylbutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dimethylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-diethylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-diethylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-dipropylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dipropylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-diisopropylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-diisopropylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylaminoethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-dibutylaminopropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dibutylaminobutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,

4-[2-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidylpropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-piperidylbutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-morfolylpropoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-morfolylbutoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenoxy]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)]-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dimethylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-diethylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diethylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dipropylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dipropylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,

4-[4-(3-diisopropylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diisopropylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1,2-dimethyl-
ethoxy)fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dibutylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dibutylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-piperidylpropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-piperidylbutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-morfolylpropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-morfolylbutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dimethylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dimethylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-diethylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-diethylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,

4-[3-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dipropylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dipropylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-2-methoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-diisopropylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-diisopropylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diisopropylamino-1,2-
methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dibutylaminopropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dibutylaminobutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-piperidylpropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-piperidylbutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-morfolylpropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-morfolylbutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,

12

4-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dimethylaminobutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylaminoethoxy)phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-diethylaminopropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-diethylaminobutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylaminoethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-dipropylaminopropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dipropylaminobutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylaminoethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-diisopropylaminopropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-diisopropylbutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-diisopropylamino-1,2-dimethylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylaminoethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-dibutylaminopropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-dibutylaminobutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-piperidylpropoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-piperidylbutoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-phenylthio]-2-aminoanilin,

4-[2-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(morfolylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(3-morfolylpropoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(4-morfolylbutoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[2-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
fenylthio]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dimethylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-diethylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diethylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-dipropylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dipropylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-diisopropylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-diisopropylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-diisopropylamino-1,2-
-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,

4-[4-(3-dibutylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-dibutylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-piperidylpropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-piperidylbutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(3-morfolylpropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(4-morfolylbutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[4-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dimethylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dimethylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-diethylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-diethylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylaminoethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(3-dipropylaminopropoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(4-dipropylaminobutoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,
4-[3-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-
benzoyl]-2-aminoanilin,

4-[3-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-diisopropylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(3-diisopropylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(4-diisopropylbutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-diisopropylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-dibutylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(3-dibutylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(4-dibutylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-piperidylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(3-piperidylpropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(4-piperidylbutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-morfolylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(3-morfolylpropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(4-morfolylbutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[3-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-dimethylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dimethylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dimethylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diethylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,

4-[2-(3-diethylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-diethylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diethylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diethylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diethylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dipropylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-dipropylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-dipropylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dipropylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dipropylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dipropylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diisopropylaminoethoxy)-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-diisopropylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-diisopropylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diisopropylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diisopropylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-diisopropylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dibutylaminoethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-dibutylaminopropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-dibutylaminobutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dibutylamino-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dibutylamino-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-dibutylamino-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-piperidylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-piperidylpropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-piperidylbutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-piperidyl-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-piperidyl-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-piperidyl-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-morfolylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(3-morfolylpropoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(4-morfolylbutoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,
 4-[2-(2-morfolyl-1-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin,

4-[2-(2-morfolyl-2-methylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin a
4-[2-(2-morfolyl-1,2-dimethylethoxy)-benzoyl]-2-aminoanilin.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, který slouží jako výchozí látka, se získá redukcí příslušného aminonitroderivátu vzorce 11, v němž X a Y mají stejný význam jako ve vzorci 1. Redukce se může provádět například hydrogenací v přítomnosti Raneyova niklu a rozpouštědla, jako methanolu nebo dimethylformamidu při teplotách mezi 20 a 60 °C nebo působením redukčních činidel, jako dithioničitanu sodného.

Aminonitroderiváty vzorce 11 se získají reakcí příslušného hydroxynitraminodifenyletheru vzorce 13, v němž X má stejný význam jako ve vzorci 1, účelně ve formě jeho soli s alkalickým kovem, výhodně soli sodné, s bazickou sloučeninou vzorce 12, v němž Y má stejný význam jako ve vzorci 1 a W znamená odštěpnou skupinu, jako halogen, například chlor, brom nebo jod, nebo zbytek anorganické nebo organické kyslíkaté kyseliny, jako sulfátovou skupinu nebo zbytek kyseliny p-toluensulfonové, účelně v aprotickém dipolárním rozpouštědle, jako je aceton, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid nebo v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol za zahřívání na vyšší teplotu, výhodně na bod varu používaného rozpouštědla. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odstraní destilací a zbytek se zpracuje působením báze, jako výhodně amoniaku nebo hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného za použití rozpouštědla, které není mísitelné s vodou, jako je ethylacetát, methyldichlorid nebo chloroform.

Hydroxynitraminodifenylethery vzorce 13 se získávají reakcí odpovídající methoxyderivátů vzorce 14, v němž X má stejný význam, jako ve vzorci 1, se silnými minerálními kyselinami, jako výhodně s kyselinou bromovodíkovou nebo organickými sloučeninami, které mohou takovéto kyseliny odštěpovat, jako je pyridin-hydrochlorid, při zvýšené teplotě, výhodně při bodu varu vodného roztoku této kyseliny nebo roztoku organické sloučeniny ve formě soli v bázi, která je základem této sloučeniny, například v pyridinu v případě pyridin-hydrochloridu, a reakční produkt se izoluje zředěním vodou.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou cennými chemoterapeutiky a jsou vhodné k potírání parazitárních chorob u lidí a zvířat. Tyto sloučeniny jsou zvláště účinné proti měchovcům (*Amylostoma*), jsou však vynikajícím způsobem účinné také proti dalším helmintům, jako je například vlasovka (*Haemonchus*), vlasovka (*Ostertagia*), vlasovka (*Hyostrongylus*), vlasovka (*Trichostrongylus*), vlasovka (*Cooperia*) jakož i motolice jaterní (*Fasciola hepatica*) a četné další. Zvláště výrazná je jejich účinnost proti červům (škrkavkám) napadají-

cím především lidi, masožravce, ale také převýkavce a způsobujícím značné zdravotní a hospodářské škody.

Sloučeniny vzorce 1 se mohou používat jako anthelmintika v humánní a veterinární medicíně. Aplikují se podle povahy případu v dávkách mezi 0,5 a 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti 1 až 14 dnů.

K orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, prášky, granuláty nebo pasty, které obsahují účinné látky spolu s obvyklými pomocnými látkami a nosnými látkami, jako je škrob, prášková celulóza, mastek, stearan hořečnatý, cukr, želatina, uhličitán vápenatý, jemně dispergovaná kyselina křemičitá, karboxymethylcelulóza nebo podobné látky.

Pro parenterální aplikaci přicházejí v úvahu roztoky, například olejovité roztoky, které se připravují za použití sezamového oleje, ricinového oleje nebo syntetických triglyceridů, popřípadě s přídavkem tokoferolu jako antioxidačně účinné látky nebo/a za použití povrchově aktivních látek, jako jsou estery sorbitanu s mastnými kyselinami. Vedle toho přicházejí v úvahu vodné suspenze, které se vyrábějí za použití ethoxylovaných esterů sorbitanu s mastnými kyselinami, popřípadě za přídavku zahušťovadel, jako je polyethylenglykol nebo karboxymethylcelulóza.

Koncentrace účinných látek podle vynálezu v přípravcích vyrobených za použití těchto látek se pro účely veterinární medicíny pohybuje výhodně mezi 2 a 20 hmotnostními procenty: pro účely humánní léčby se koncentrace účinných látek pohybuje výhodně mezi 20 a 80 hmotnostními %.

Ke zjištění účinku sloučenin podle vynálezu byly prováděny různé chemoterapeutické pokusy na psech nebo ovčích. Psi byli experimentálně infikováni larvami měchove psiho (*Ancylostoma caninum*), ovce larvami vlasovky slezové (*Haemonchus contortus*) a vlasovky kozí (*Trichostrongylus colubriformis*). Pokusná zvířata se po dobu pokusu udržují ve vykachličkovaných boxech, které se denně důkladně čistí, aby se zamezilo superinfekci. Po uplynutí prepatenční doby (čas mezi infekcí a pohlavní zralostí parazitů s počínajícím se vylučováním produktů množení) se podle modifikovaného Mc Masterova postupu [viz Tierärztl. Umschau 6, 209 až 210 (1951)] určuje počet vajíček na 1 gram výkalu. Bezprostředně potom se provádí ošetření zvířat, obecně 4 až 8 zvířat na 1 skupinu, minimálně však 2 zvířat, a to orálně nebo subkutánně, přičemž se aplikuje suspenze 0,5 až 10,0 mg na 1 kg tělesné hmotnosti vždy ve formě 10 ml suspenze tylozy s obsahem 1 % účinné látky. Vždy 7., 14. a 28. den po ošetření se znovu podle shora popsaného postupu stanovuje počet vajíček ve výkalu a určuje se procentuální změna k výchozí hodnotě. Při přesvědčivém úspěchu se popřípadě provádí sekce

pokusných zvířat za vyšetření zažívacího traktu na případně přítomné nematody.

Výsledek pokusu je patrný z následující tabulky:

Sloučenina podle příkladu	Parasit	Dávka mg/kg perorálně	Usmrcení parazitů v %
1	motolice jaterní (<i>Fasciola hepatica</i>)	30	100
1	tasemnice	10	100
2	motolice jaterní	30	100
2	tasemnice	10	100
3	tasemnice	10	> 90
4	vlasovka (<i>Trichostrongylus</i>)	2,5	100
5	tasemnice	20	100
6	tasemnice	20	100
7	tasemnice	20	100
8	tasemnice	20	100

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné jak proti tasemnicím, tak i proti vlasovkám parazitujícím v žaludečním a střevním traktu až do dávek menších než 10 mg/kg. Zejména pokud jde o kombinovaný účinek při relativně nízké dávce, pak při léčbě většího počtu infekcí převyšují známé 5(6)-substituované 2-benzimidazolkarbamáty.

Příklad 1

K roztoku 4,2 g kyanamidu ve 20 ml vody se přidá 9,0 g methylesteru kyseliny chlor-mravenčí a 21,8 g 33% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny, přičemž se teplota udržuje mezi 30 a 35 °C. Potom se přidá roztok 26,5 g 4-[3-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu, ve 200 ml isopropylalkoholu a potom se teplota zvýší až na 80 °C. Po přidání 20 ml ledové kyseliny octové se reakční směs zahřívá ještě 3 až 4 hodiny na 90 °C. K horkému roztoku ku se přidá koncentrovaný amoniak přiká-páním až k alkalické reakci, přičemž se vy-loučí hustá kaše. Tato kaše se odfiltruje a surový produkt se čistí rozpuštěním ve smě-si z 400 ml methanolu a 35 ml 2 N kyse-liny chlorovodíkové při 50 °C, filtrací za po-užití aktivního uhlí a opětovným vysráže-ním produktu amoniakem. Nyní čistý 3-(2-piperidylethoxy)fenyl-2-methoxykarbonyl-aminobenzenimidazol-5(6)-ylether se od-filtruje a promyje se methanolem a potom vodou. Výtěžek 22 g o teplotě rozkladu 200 st. Celsia.

Za účelem přípravy 4-[3-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu se hydrogenuje 17 g 4-[3-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzenu ve 200 ml dimethylformamidu v přítomnosti Raneyova niklu při teplotě 50 °C a tlaku vodíku 5 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Po zředění isopropanolem se získá surový 4-[3-(2-piperidylethoxyfenoxy)-2-amino-anilin.

Při pokusech byly zjištěny následující účinky:

Za účelem přípravy 4-[3-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzenu se rozpustí nejprve 6 g sodíku v 500 ml absolutního ethanolu, přidá se 64 g 4-(3-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzenu a roztok se zahustí ve vakuu. Po vysušení pomocí pevného hydroxidu sodného se získá 70 g sodné soli 4-(3-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzenu.

Směs 13,4 g sodné soli 4-(3-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzenu ve 100 ml acetonu se míchá se 7,5 g piperidinoethylchloridu 3 hodiny na parní lázni. Potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve zředěné kyselině octové a zalkalizuje se amoniakem. Za účelem izolace volného 4-[3-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-amino-nitrobenzenu se emulze zpracovává za po-užití ethylacetátu a po odpaření rozpouš-tědla se získá 17 g sloučeniny v olejovité formě, která se může přímo použít pro hyd-rogenaci.

4-[3-(hydroxyfenoxy)-2-aminonitro-benzen se získá tím, že se použije 190 g 4-(3-methoxyfenoxy)-2-aminonitrobenzenu za-hřívá s 10násobným množstvím 48% vodné kyseliny bromovodíkové 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouš-tědlo odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme roz-tokem octanu sodného a směs se míchá ně-jaký čas na parní lázni. Surový produkt se odfiltruje a čistí se rozpuštěním v ethylace-tátu, filtrací za použití malého množství ak-tivního uhlí, odpařením filtrátu ve vakuu a rozmícháním zbytku s petroletherem. Tím-to způsobem se získá 163 g čistého 4-(3-hyd-roxyfenoxy)-2-aminonitrobenzenu o teplotě tání 137 °C.

Analogickým způsobem se z odpovídajících výchozích látek získají následující slou-čeniny:

Příklad 2

3-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzenimidazol-

-5(6)-ylether, teplota tání 190 °C (rozklad se získá
z 4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu
přes 4-(3-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 137 °C
a 4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzen (olejovitý produkt).

Příklad 3

3-(dimethylaminopropoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylether, teplota tání 173 °C (rozklad se získá
z 4-[3-(3-dimethylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu
přes 4-(3-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 137 °C
a 4-[3-(3-dimethylaminopropoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzen, teplota tání 108 °C.

Příklad 4

4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylether, teplota tání 210 °C (rozklad se získá
z 4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu
přes 4-(4-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 205 °C
a 4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzen, teplota tání 125 °C.

Příklad 5

4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylether, teplota tání 198 °C (rozklad se získá
z 4-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu

přes 4-(4-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 205 °C
a 4-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzen, teplota tání 135 °C.

Příklad 6

4-(2-piperidylethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylether, teplota tání 195 °C (rozklad se získá
z 4-[4-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminoanilinu
přes 4-(4-hydroxyfenoxy)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 205 °C
a 4-[4-(2-piperidylethoxy)fenoxy]-2-aminonitrobenzen, teplota tání 108 °C.

Příklad 7

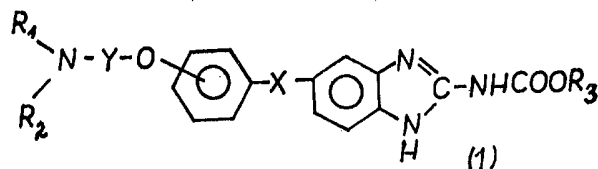
4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylthioether, teplota tání 163 °C (rozklad se získá
z 4-[4-(4-2-diethylaminoethoxy)fenylthio]-2-aminoanilinu
přes 4-(4-hydroxyfenylthio)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 190 °C
a 4-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenylthio]-2-aminonitrobenzen (pryskyřičný produkt).

Příklad 8

4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl-2-methoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylketon, teplota tání 218 °C (rozklad se získá z
4-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]-2-aminoanilinu
přes 5-(4-hydroxybenzoyl)-2-aminonitrobenzen, teplota tání 220 °C
a 5-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]-2-aminonitrobenzen, teplota tání 93 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby bazicky substituovaných 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylfenyletherů a -ketonů obecného vzorce 1



v němž

R₃ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

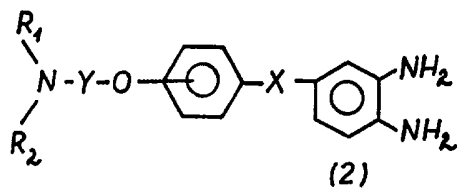
X znamená kyslík, síru nebo skupinu

C=O,

Y znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₁ a R₂ znamenají alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž oba zbytky R₁ a R₂ spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, mohou znamenat také piperidinový nebo morfolinový kruh, a jejich fyziologicky nezávadných solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2

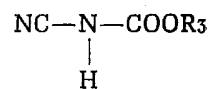
23



v němž

R₁, R₂, X a Y mají stejné významy jako ve vzorci 1, kondenzuje s kyanamidkarboxylátem obecného vzorce 4

24



(4),

v němž

R₃ má stejný význam jako ve vzorci 1, v rozmezí pH od 1 do 6, načež se popřípadě získaná sloučenina vzorce 1 převede působením kyseliny na fyziologicky použitelnou sůl.