

22.03.1975

P.- 60.945  
HOE 74/F 248

440,386

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

con domicilio en 6230 Frankfurt/Main 80, República  
Federal Alemana.

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

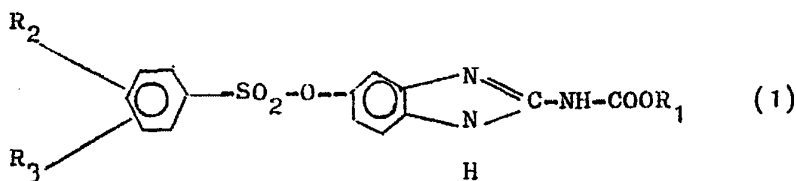
1

Derivados de 2-carbalcoxi-amino-bencimidazolilo con radicales alcoholo, acilo, fenoxi y feniltio en posición 5 (6), son conocidos como agentes antihelmínticos (P. Actor y otros, Nature 215, 321 (1967); DOS 2 029 637; DOS 2 164 690; DOS 2 363 348).

5

Objeto de la invención son 2-carbalcoxi-amino-5 (6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazoles, activos como antihelmínticos, de la fórmula (1)

10



15

en la que  $R_1$  significa un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$ , cada uno independientemente del otro, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, o CN.

20

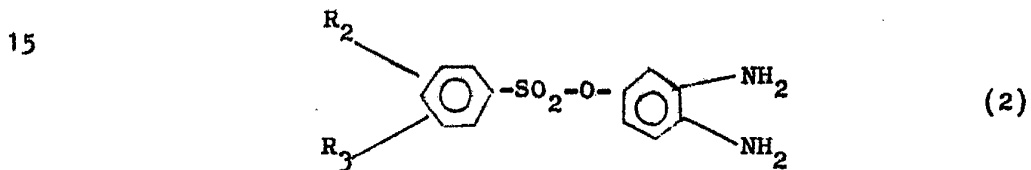
Como radicales alcoholo en los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  entran en consideración: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario y butilo terciario. Como grupos alcoxi en los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  entran en consideración: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.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

25

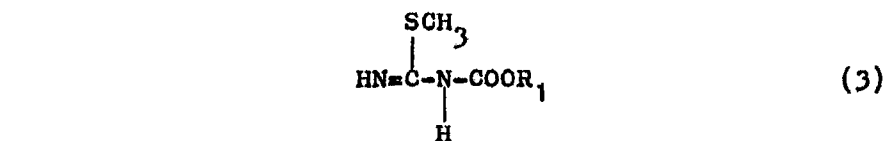
1 coxi en los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  entran en consideración:  
carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, o carbobutoxi.

Especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (1) en los que  $R_1$  significa metilo, etilo, propilo o  
5 butilo,  $R_2$  significa hidrógeno o cloro y  $R_3$  significa hidrógeno, cloro o trifluorometilo.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxi-amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazoles de la fórmula (1), en la que  $R_1$ ,  $R_2$   
10 y  $R_3$  tienen los significados antes dados, que está caracterizado porque un derivado de o-fenilendiamina de la fórmula (2), en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula (1)



a) se condensa, con un S-metil-tiourea-carboxilato de alcohol de la fórmula (3)



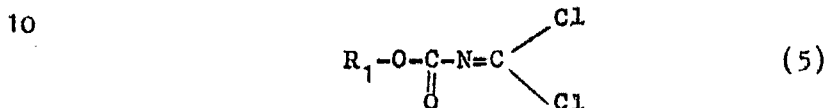
en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que en la fórmula  
25 (1)

1 b) o con un cianamido-carboxilato de la fórmula (4)



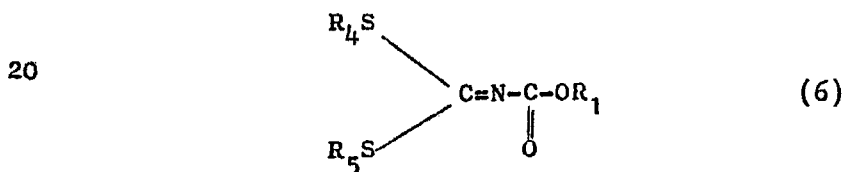
5 en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que en la fórmula (1), en ambos casos en un intervalo de pH de 1 a 6, de preferencia de 2 a 5, ó

c) se hace reaccionar con un éster de ácido N-diclorometilencarbámico de la fórmula (5)



10 en la que  $R_1$  tiene el significado dado, convenientemente a una temperatura entre  $-10^\circ$  y  $+40^\circ\text{C}$  y en presencia de una base, o

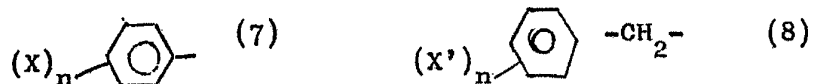
15 d) se hace reaccionar con un éster de un ácido bis-alcohil-tio-metilen-amino-fórmico o de un ácido bis-ariltio-metilen-amino-fórmico de la fórmula (6)



20 en la que  $R_1$  tiene el significado dado para la fórmula (1), y  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes, y significan un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical

25

1 alqueno con 3 a 5 átomos de carbono, un radical ciclo-  
hexilo o un radical fenilo o bencilo, eventualmente susti-  
tuido, de las fórmulas (7) o (8) respectivamente,



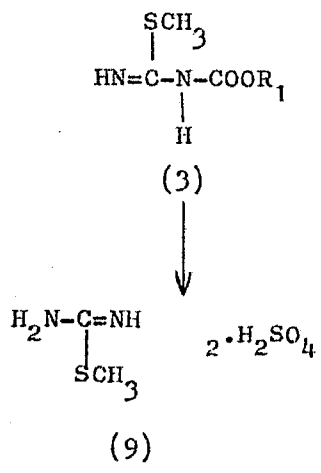
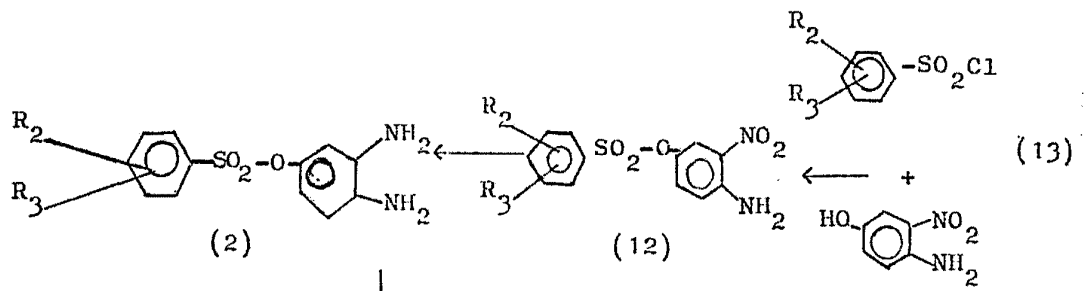
representando X y X' independientemente uno de otro, un  
átomo de halógeno, un grupo metilo o el grupo nitro, o en  
la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden también estar unidos a un anillo  
que contiene 2 ó 3 grupos metileno, y en la cual n signi-  
fica los número 0, 1 ó 2.

10 El curso de la reacción puede ser representado por  
el siguiente esquema.

15

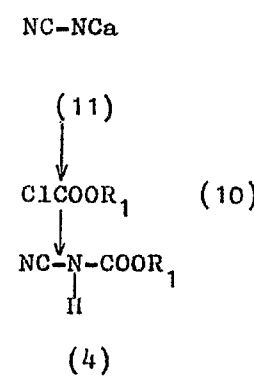
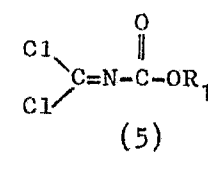
20

25



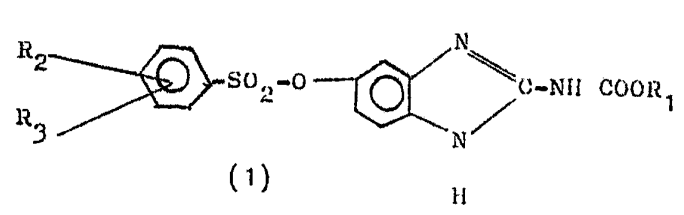
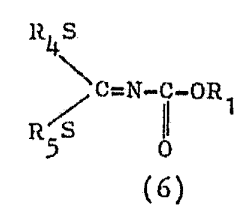
a

c



b

d



1            Para la realización de la reacción según a) se mezcla pri-  
meramente sulfato de S-metil-tiourea de la fórmula (9) y  
un éster de ácido cloro-fórmico de la fórmula (10), en la  
que R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que en la fórmula (1),  
5            en agua, se añade gota a gota una base fuerte, por ejem-  
plo lejía de sosa al 25%, manteniendo baja la temperatura,  
de preferencia alrededor de 0°C. El S-metil-tiourea-carbo-  
xilato de alcohol de la fórmula (3) que se forma no nece-  
sita ser aislado.

10                            Como ésteres de ácido cloro-fórmico de la fórmula  
(10) entran en consideración por ejemplo  
cloroformiato de metilo,  
cloroformiato de etilo  
cloroformiato de propilo,  
15            cloroformiato de isopropilo,  
cloroformiato de butilo,  
cloroformiato de isobutilo,  
cloroformiato de butilo terciario.

                          Después, el intervalo de pH de la carga de reac-  
20            ción obtenida como se ha descrito anteriormente se ajusta  
de preferencia a un valor entre 2 y 5, convenientemente  
por adición de un ácido orgánico, como ácido acético o  
ácido láctico. Después se añade el derivado de o-fenilen-  
diamina de la fórmula (2), o bien como base libre o bien  
25            como sal por adición de ácido, por ejemplo como clorhidra-

1 to. En el caso mencionado en último lugar puede ser ventajoso agregar una sal de un metal alcalino de un ácido orgánico, como tampón.

5 Como derivados de o-fenilendiamina de la fórmula (2) entran en consideración

				éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico
	"	"	"	" 4-cloro-bencenosulfónico
	"	"	"	" 3-cloro-bencenosulfónico
10	"	"	"	" 2-cloro-bencenosulfónico
	"	"	"	" 2,5-dicloro-bencenosulfónico
	"	"	"	" 3,5-dicloro-bencenosulfónico
15	"	"	"	" 4-bromo-bencenosulfónico
	"	"	"	" 3-bromo-bencenosulfónico
	"	"	"	" 2-bromo-bencenosulfónico
20	"	"	"	" 4-metilbencenosulfónico
	"	"	"	" 3-metil-bencenosulfónico
	"	"	"	" 2-metil-bencenosulfónico
	"	"	"	" 4-(butil terciario)-bencenosulfónico
25	"	"	"	" 2,4-dimetil-bencenosulfónico

1	éster 3,4-diamino-fenílico de ácido	2-cloro-4-metil-bencenosulfónico
	" "	" " 2-cloro-6-metil-bencenosulfónico
	" "	" " 3-cloro-4-metil-bencenosulfónico
5	" "	" " 3-cloro-6-metil-bencenosulfónico
	" "	" " 3-cloro-4-carboetoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 4-cloro-2-metil-bencenosulfónico
10	" "	" " 4-cloro-3-metil-bencenosulfónico
	" "	" " 4-cloro-3,5-dimetil-bencenosulfónico
	" "	" " 3-trifluorometil-bencenosulfónico
15	" "	" " 4-metoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 3-metoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 2-metoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 4-propoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 4-isopropoxi-bencenosulfónico
20	" "	" " 4-butoxi-bencenosulfónico
	" "	" " 4-isobutoxi-bencenosulfónico

Para la reacción de los participantes en la reacción es conveniente una temperatura entre 30 y 100°C; la duración de la reacción puede estar entre 30 minutos y 10

1 horas. Como subproducto queda libre metilmercaptano. El  
aislamiento de los 2-carbomoxi-amino-5(6)-fenil-sulfoniloxi-  
-bencimidazol es de la fórmula (1) se realiza de modo habi-  
tual, por ejemplo por dilución de la carga con agua y sepa-  
5 ración por filtración del producto separado.

Se obtiene así

2-carbometoxi-5 (6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol  
" -(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
10 " -(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(2,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimi  
dazol  
" -(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-bencimi  
dazol  
" -(4-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
15 " -(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(2-bromo-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(4-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(3-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
" -(2-metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol  
20 " -(4-(butil terciario)-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol  
" -(2-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-ben  
cidazol  
" -(2-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-benci  
midazol  
25 " -(3-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-ben  
cidazol

1 2-carbometoxi-5 (6)-(3-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-ben  
 cidimidazol

" -(3-cloro-4-carboetoxi-fenilsulfoniloxi)-  
 -bencimidazol

5 " -(4-cloro-2-metil-fenilsulfoniloxi)-ben  
 cidimidazol

" -(4-cloro-3-metil-fenilsulfoniloxi)-ben  
 cidimidazol

" -(4-cloro-3,5-dimetil-fenilsulfoniloxi)-  
 -bencimidazol

10 " -(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-ben  
 cidimidazol

" -(4-metoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol

" -(3-metoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol

15 " -(2-metoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol

" -(4-propoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimida  
 zol

" -(4-isopropoxi-fenilsulfoniloxi)-benci  
 midazol

20 " -(n-butoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimida  
 zol

" -(4-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-bencimi-  
 dazol

25 2-carboetoxiamino-5 (6)- fenilsulfoniloxi-bencimidazol

2-carbopropoxiamino- " "

1           2-carboisopropoxiamino- fenilsulfoniloxi-bencimidazol  
           2-carbotutoxiamino-                                   "                                   "  
           2-carboisobutoxiamino-                               "                                   "  
           2-carbo(butoxi terciario)-amino-                   "                                   "

5                            Para la realización de la reacción según b) se  
 añade primero un éster del ácido cloro-fórmico de la fór-  
 mula (10), como se utiliza también para la reacción según  
 a), a una suspensión acuosa de cianamida en forma de una  
 sal, ventajosamente de la sal de calcio (11), manteniéndose  
 10 se la temperatura de reacción, por enfriamiento, entre 40  
 y 60°C.

Después del aislamiento por filtración del sub-  
 producto oscuro separado, se obtiene en el producto fil-  
 trado el cianamido-carboxilato de la fórmula (4).

15                           El cianamido-carboxilato (4) así obtenido se mez-  
 cla con un derivado de o-fenilendiamina, y la mezcla se  
 ajusta a un valor de pH entre 4 y 6, de preferencia entre  
 2 y 4, por adición de un ácido mineral, por ejemplo ácido  
 clorhídrico concentrado. Para la reacción se mantiene la  
 20 mezcla de reacción convenientemente entre 30 y 100°C, a sa-  
 ber durante un tiempo entre 30 minutos y 10 horas según la  
 reactividad del derivado de o-fenilen-diamina. Después del  
 enfriamiento de la mezcla de reacción, el producto de reac-  
 ción (1) precipitado se aísla por filtración y lavado.

25                           El derivado de o-fenilen-diamina (2) puede ser

1           hecho reaccionar como amina libre, en la forma antes des-  
crita, con un S-metil-tiourea-carboxilato de alcohol (3),  
o en forma de su sal por adición de ácido, con un ácido  
inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídri-  
5           co, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido oxálico, o simi-  
lares.

          Para la realización de la reacción según c) se  
hace reaccionar convenientemente 1 mol de un derivado de  
o-fenilen-diamina de la fórmula (2), en presencia de 2 mo-  
10           les de una base, con 1 mol de un éster de ácido-N-dicloro-  
metilen-carbámico de la fórmula (5).

          Como bases entran en consideración hidróxidos,  
carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino  
térreos, o bases orgánicos terciarias. Como ejemplos se  
15           mencionarán: hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, car-  
bonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de po-  
tasio, trietilamina, piridina, y piridinas sustituidas con  
grupos metilo.

          Los ésteres de ácido N-diclorometilen-carbámico  
20           de la fórmula (5) pueden ser preparados, según la DOS  
1 932 297, a partir del cloruro de ácido diclorometilencar-  
bámico conocido con alcoholes, en presencia de un disol-  
vente orgánico inerte, tal como éter, dioxano, tetrahidro  
furano, benceno, o tolueno, a temperaturas entre 0° y 40°C.

25           Como ejemplos de ésteres de ácido N-diclorome-

1           tilen-carbámico de la fórmula (5) se mencionarán los ésteres metílico, etílico, isopropílico, propílico, n-butílico y butílico secundario de ácido N-diclorometilen-carbámico.

5                   Las temperaturas de reacción pueden ser variadas en un amplio intervalo. En general entra en consideración el intervalo entre -10° y 60°C, de preferencia entre 0 y 30°.

10                   Para la realización de la reacción según d) se hace reaccionar convenientemente 1 mol del derivado de o-fenilen-diamina de la fórmula (2) con 1 mol del éster de ácido bis-alcohol-tiometilenamino-fórmico o de ácido bis-ariltio-metilenamino-fórmico de la fórmula (6), en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, o cloroformo, a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15                   Según el procedimiento de la invención, se puede también general el éster de ácido bis-alcoholtío-metilenamino-fórmico o de ácido bis-ariltio-metilenamino-fórmico en el propio recipiente de reacción, a partir del clorhidrato del éster del ácido imino-ditiocarbónico por adición de un éster de ácido cloro-fórmico de la fórmula (10), como se utiliza también para la reacción según a)

25                   En este caso debe estar presente un agente acep-

1           tador de ácidos, que puede ser una base orgánica o inor-  
gánica, tal como hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio  
o trietilamina. Como medio de reacción son adecuados di-  
solventes polares y no polares tales como éter, acetona,  
5           dioxano, agua, dimetilformamida, benceno o ciclohexano, no  
dejándose subir ventajosamente la temperatura por encima  
de 20°C.

          Los ésteres de ácido bis-alcohiltio-metilenami-  
no-fórmico o de ácido bis-ariltio-metilenamino-fórmico son  
10           obtenibles a partir de los correspondientes ésteres de áci-  
do ditio-iminocarbónico por reacción con ésteres de ácido  
clorofórmico de la fórmula (10), según la patente de los  
Estados Unidos 3 562 290.

          Como ejemplos de ésteres de ácido bis-alcohiltio-  
15           -metilenamino-fórmico o de ácido bis-ariltio-metilenamino-  
fórmico de la fórmula (6) se mencionarán:

          el éster metílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fór-  
mico,  
          el éster etílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmi-  
20           co,  
          el éster propílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fór-  
mico,  
          el éster isopropílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-  
-fórmico  
25           el éster butílico de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico,

- 1 el éster butílico secundario de ácido bis-metiltio-metilenamino-fórmico,  
el éster metílico de ácido bis-butiltio-metilenamino-fórmico,  
5 el éster metílico de ácido metiltio-butiltio-metilenamino-fórmico,  
el éster metílico de ácido aliltio-ciclohexiltio-metilenamino-fórmico,  
el éster metílico de ácido metiltio-feniltio-metilenamino-fórmico,  
10 el éster metílico de ácido metiltio-(3,4-dicloro-bencil-tio)-metilenamino-fórmico o  
el éster metílico de ácido metiltio-(2-cloro-4-metiltio)-metilenamino-fórmico,

15 El derivado de o-fenilendiamina de la fórmula (2), que sirve como material de partida, se obtiene por reducción de un derivado aminonitrado correspondiente de la fórmula (12), en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula (1). La reducción puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de níquel Raney y  
20 de un disolvente, tal como metanol o dimetilformamida, a temperaturas entre 20 y 60°C, o por tratamiento con agentes reductores, como ditionito de sodio.

Los derivados amino-nitrados de la fórmula (12)  
25 se obtienen a su vez haciendo reaccionar un cloruro de un

1            ácido bencenosulfónico de la fórmula (13), en la que R<sub>2</sub>  
y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula (1),  
con 3-nitro-4-amino-fenol (14) en un disolvente inerte,  
en presencia de una base, tal como trietilamina.

5            Los 2-carbalcoxi-amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-ben-  
cimidazoles según la invención son valiosos agentes qui-  
mioterapéuticos y son adecuados para la lucha contra en-  
fermedades parasitarias en hombres y animales.

10           Son especialmente activos frente a un gran nú-  
mero de helmintos, por ejemplo Haemonchus, Trichostrongylus,  
Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagos-  
tomun, Hyostrongylus, Ankylostoma, Askaris y Heterakis. Par-  
ticularmente pronunciada es la actividad frente a estron-  
gílicos del estómago y de los intestinos, por los cuales  
15           son atacados sobre todo los rumiantes. El ataque de los ani-  
males por estos parásitos conduce a daños económicos gran-  
des, por lo que los compuestos según la invención encuen-  
tran utilización en especial como medicamentos veterinarios.

20           Las sustancias activas de la fórmula (1) son ad-  
ministradas, según las circunstancias del caso, en dosis  
entre 0,5 y 50 mg por Kg de peso corporal, durante 1 a 14  
días.

25           Para la administración por vía oral entran en  
consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granu-  
lados o pastas, que contienen las sustancias activas con-

1           juntamente con sustancias auxiliares y excipientes habi-  
          tuales, tales como almidón, polvo de celulosa, talco, es-  
          tearato de magnesio, azúcar, gelatina, carbonato de cal-  
          cio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelu-  
5           losa o sustancias similares.

          Para la administración por vía parenteral entran  
          en consideración soluciones, por ejemplo soluciones oleosas,  
          que son preparadas con utilización de aceite de sésamo, acei-  
          te de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente con  
10          una adición de tocoferol como antioxidante, y/o con utiliza-  
          ción de sustancias tensioactivos, tal como ésteres de ácidos  
          grasos de sorbitán. Junto a ellas entran en consideración  
          suspensiones acuosas que son preparadas con utilización de  
          ésteres etoxilados de ácidos grasos de sorbitán, eventual-  
15          mente con adición de agentes espesantes, tal como polieti-  
          lenglicol o carboximetilcelulosa.

          Las concentraciones de las sustancias activas  
          según la invención en los preparados obtenidos con ellas  
          están de preferencia, para la utilización como medicamen-  
20          to en veterinaria, entre 2 y 20 por ciento en peso; para  
          la utilización como medicamento para seres humanos, las  
          concentraciones de las sustancias activas están de prefe-  
          rencia entre 20 y 80 por ciento en peso.

          Para la comprobación del efecto de los compues-  
25          tos según la invención se llevaron a cabo investigaciones

1 quimioterapéuticas en corderos de unos 30 kg de peso, que  
habían sido infectados experimentalmente con larvas de  
Haemonchus contortus o de Trichostrongylus colubriformis.  
Los animales de experimentación fueron mantenidos en jau-  
5 las embaldosadas, que diariamente fueron limpiadas minucio-  
samente. Después de transcurrido el tiempo de prepatencia  
(tiempo entre la infección y la madurez de sexo de los pa-  
rásitos, con segregación incipiente de huevos o larvas)  
se determinó el número de huevos por gramo de excrementos,  
10 por el procedimiento de McMaster modificado según Wetzel  
(Tierärztliche Umschau 6, 209 -210 (1951)). Inmediatamente  
después se procedió al tratamiento de los corderos (en ge-  
neral 4 a 8 animales por sustancia activa, pero por lo me-  
nos 2). A los animales se les administraron las dosis de  
15 los productos del procedimiento como suspensión cada vez en  
10 ml de una suspensión en tilosa al 1%. En los días 7<sup>º</sup>,  
14<sup>º</sup> y 28<sup>º</sup> después del tratamiento se determinó de nuevo el  
número de huevos por gramo de excrementos, por el proce-  
dimiento anteriormente mencionado, y se calculó su dismi-  
20 nución porcentual en comparación con el valor de partida,  
antes del tratamiento.

Los productos del procedimiento no sólo son ex-  
celentemente eficaces cuando son administrados por vía oral,  
sino que actúan también por vía parenteral en dosis decre-  
25 cientes hasta de 2 mg/kg. Por consiguiente son muy superio-

1 res a los derivados de bencimidazol comparables, en espe-  
cial a todos los 2-bencimidazol-carbamatos sustituidos en  
posición 5 (6), conocidos

Modo de procedimiento a)

5 Ejemplo 1

A una mezcla bien agitada de 22,2 g de sulfato de S-metil-  
-tiourea en 35 ml de agua y 10,2 ml de éster metílico de  
ácido cloro-fórmico, a una temperatura que no sobrepasa de  
10° con enfriamiento con hielo, se añaden gota a gota 47,7 g  
10 de lejía de sosa al 25%. Se sigue agitando durante media  
hora más y después se añade una mezcla de 17 ml de ácido  
acético glacial y 100 ml de agua.

Después de ello se añaden a esto 15,8 g de éster 3,4-diami-  
no-fenílico de ácido bencenosulfónico disueltos en 100 ml  
15 de isopropanol y se calienta durante 2 horas a reflujo, em-  
pezando ya a separarse pronto un precipitado sólido.

Se filtra con succión, se lava bien con metanol y a conti-  
nuación con agua. Para la purificación, el producto bruto  
se recristaliza dos veces en ácido acético glacial/metanol.

20 Rendimiento de 2-carbometoxi-amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-ben-  
cimidazol puro, 9,6 g de punto de descomposición 242°C.

El éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico se  
prepara hidrogenando 17,5 g de éster 3-nitro-4-amino-fení-  
lico de ácido bencenosulfónico en 200 ml de dimetilformami-  
25 da, con un catalizador de níquel especial (el llamo cata-

1            lizador de Ruhr), a temperatura ambiente, con 50 atmósferas  
de sobrepresión de hidrógeno. Después se separa del catali-  
zador por filtración y se elimina el disolvente en vacío.  
El residuo consiste en éster 3,4-diamino-fenílico de ácido  
5            bencenosulfónico y se utiliza directamente, sin posterior  
purificación, para el cierre del anillo.

          Para la preparación del éster 3-nitro-4-aminofe-  
nílico de ácido bencenosulfónico se mezclan 15,4 g de 3-  
nitro-4-amino-fenol en 100 ml de acetona con 14 ml de trie-  
10            tilamina y se añaden, gota a gota, con agitación, a una  
temperatura interior que no sobrepasa de 20° en un baño de  
hielo, 17,6 g de cloruro de ácido bencenosulfónico, disuel-  
tos en 30 ml de acetona. Se sigue agitando durante 3 horas  
más a temperatura ambiente, se separa del clorhidrato de  
15            trietilamina por filtración con succión y se evapora el pro-  
ducto filtrado hasta sequedad. Luego se agita con 50 ml. de  
metanol y se filtra con succión. Después del lavado con me-  
tanol y del secado resultan 18,2 g de éster 3-nitro-4-amino-  
fenílico de ácido bencenosulfónico, de punto de fusión 140°C.

20            Análogamente se preparan, con utilización de  
los materiales de partida convenientemente modificados:  
2) a través del éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
4-cloro-bencenosulfónico (p. de f. 137°C)  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-cloro-bence-  
25            nosulfónico,

- 1 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol de p. de f. 230°C (con descomposición),
- 3) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
3-cloro-bencenosulfónico (p. de f. 154°C)
- 5 y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-cloro-bence-  
nosulfónico,
- el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol de p. de f. 250°C (con descomposición),
- 4) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
10 2-cloro-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2-cloro-bence-  
nosulfónico
- el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol,
- 15 5) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
2,5-dicloro-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2,5-dicloro-  
bencenosulfónico
- 20 el 2-carbometoxiamino-5 (6)-(2,5-dicloro-fenilsulfoni  
loxi)-bencimidazol,
- 6) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
3,5-dicloro-bencenosulfónico (p. de f. 170°C)  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3,5-dicloro-  
bencenosulfónico
- 25 el 2-carbometoxiamino-5(6)-3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol de p. de f. 280°C (con descomposición),

- 1 7) a través de éster 3-nitro-amino-fenílico de ácido  
4-bromo-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-bromo-bence  
nosulfónico
- 5 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-bromo-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol,
- 8) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
3-bromo-bencenosulfónico (p. de f. 158°C)  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-bromo-benceno  
sulfónico
- 10 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol de p. de f. 242°C (con descomposición),
- 9) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 2-  
bromo-bencenosulfónico y de éster 3,4-diamino-fenílico  
de ácido 2-bromo-bencenosulfónico
- 15 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-bromo-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol,
- 10) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
metil-bencenosulfónico (p. de f. 149°C)  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-metil-benceno  
sulfónico
- 20 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol de p. de f. 237°C (con descomposición),
- 11) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
3-metil-bencenosulfónico (p. de f. 142°C)
- 25 y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-metil-benceno

- 1 sulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol de p. de f. 250°C (con descomposición),
- 5 12) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
2-metil-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2-metil-ben-  
cenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-metil-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol,
- 10 13) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
(butil terciario)-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-(butil ter-  
ciario)-bencenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-butil terciario-fenilsul-  
15 foniloxi)-bencimidazol,
- 14) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 2,4-  
dimetil-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2,4-dimetil-ben-  
cenosulfónico
- 20 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2,4-dimetil-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol,
- 15) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 2-  
cloro-4-metil-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2-cloro-4-metil-  
25 bencenosulfónico

- 1 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-4-metil-fenilsulfo  
niloxi)-bencimidazol,
- 16) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 2-  
cloro-6-metil-bencenosulfónico
- 5 y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2-cloro-6-metil-  
-bencenosulfónico
- el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-cloro-6-metil-fenilsulfo-  
niloxi)-bencimidazol,
- 17) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
10 cloro-4-metil-bencenosulfónico
- y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-cloro-4-metil-  
bencenosulfónico
- el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-4-metil-fenilsulfoni  
loxi)-bencimidazol,
- 15 18) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
cloro-6-metil-bencenosulfónico
- y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-cloro-6-metil-  
bencenosulfónico
- el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-cloro-6-metil-fenilsulfoni  
20 loxi)-bencimidazol,
- 19) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
cloro-2-metil-bencenosulfónico
- y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-cloro-2-metil-  
bencenosulfónico
- 25 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-2-metil-fenilsulfoni

- 1 loxi)-bencimidazol,
- 20) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-cloro-3-metil-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-cloro-3-metil-  
5 -bencenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-3-metil-fenilsulfoni  
loxi)bencimidazol,
- 21) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-cloro-3,5-dimetil-bencenosulfónico  
10 y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-cloro-3,5-  
dimetil bencenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-cloro-3,5-dimetil-fenilsul  
foniloxi)-bencimidazol,
- 22) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
15 trifluorometil-bencenosulfónico (p. de f. 131°C)  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil  
bencenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfo-  
niloxi)-bencimidazol de p. de f. 215°C (con descomposi-  
20 ción)
- 23) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
metoxibencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-metoxi-benceno  
sulfónico  
25 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-metoxi-fenilsulfoniloxi)

- 1                    -bencimidazol,
- 24) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
metoxi-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-metoxi-bence  
5                    nosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-metoxi-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol,
- 25) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 2-  
metoxi-bencenosulfónico  
10                   y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 2-metoxi-bence  
nosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(2-metoxi-fenilsulfoniloxi)-  
-bencimidazol,
- 26) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
15                   -propoxi-bencenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-propoxi-ben  
cenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-propoxi-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol,
- 27) a través de éster 3-nitro-4-aminofenílico de ácido 4-  
isopropoxi-bencenosulfónico  
20                   y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-isopropoxi-  
bencenosulfónico  
el 2-carbometoxiamino-5(6) - (4-isopropoxi-fenilsulfoni-  
25                   loxi)-bencimidazol,

- 1           28) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
              butoxi-bencenosulfónico  
              y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-butoxi-bence  
              nosulfónico
- 5            el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-butoxi-fenilsulfoniloxi)-  
              bencimidazol,
- 29) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 4-  
              isobutoxi-bencenosulfónico  
              y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 4-isobutoxi-  
10           bencenosulfónico  
              el 2-carbometoxiamino-5(6)-(4-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-  
              bencimidazol,
- 30) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
              ciano-bencenosulfónico  
              y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-ciano-bence  
15           nosulfónico  
              el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-ciano-fenilsulfoniloxi)-  
              -bencimidazol,
- 31) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido ben  
20           cenosulfónico  
              y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico  
              el 2-carbo e toxi amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol,
- 32) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
              bencenosulfónico  
25           y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico

- 1 el 2-carbopropoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol,  
33) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido ben-  
cenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico  
5 el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimida-  
zol,  
34) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido benceno-  
sulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico  
10 el 2-carbobutoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol,  
35) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido benceno-  
sulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico  
15 el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimida-  
zol,  
36) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido ben-  
cenosulfónico  
y de éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico  
20 el 2-carbo(butoxiterciario)amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-  
-bencimidazol,  
37) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3,4-  
dicloro-bencenosulfónico (punto de fusión 149°C) y éster  
3,4-diamino-fenílico de ácido 3,4-dicloro-bencenosulfónico,  
25 el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-  
bencimidazol de punto de fusión 255°C (con descomposición),

- 1 38) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
bencenosulfónico, el 2-carboetoxiamino-5(6)-(3-trifluoro  
5 metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
227°C (con descomposición),
- 39) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
3-trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-ben  
10 cenosulfónico, el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-trifluo  
rometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
205°C (con descomposición),
- 40) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-tri  
15 fluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C) y  
éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-ben  
cenosulfónico, el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-  
fenil-sulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 243°C  
(con descomposición).

20 Modo de procedimiento b)

Ejemplo 41).

A una solución de 42 g de cianamida en 210 ml de  
agua se añaden 90 g de cloroformiato de metilo y 218 g de  
lejía de sosa al 33%. Después de ello se agita la mezcla  
25 durante una hora y media a una temperatura de 30-35°C.

1                    Luego se añade una solución de 213 g de éster, 3,4-dia  
                     mino-fenílico de ácido bencenosulfónico en un litro de  
                     isopropanol y se aumenta la temperatura hasta 80°C.  
                     Después de añadir 200 ml de ácido acético glacial se man  
5                    tiene la mezcla de reacción aún durante 3 a 4 horas más  
                     a 90°C. Después de ello se enfría y se conserva la mez-  
                     cla de reacción durante la noche en la nevera. El 2-carbo  
                     metoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol precipitado  
                     es filtrado con succión y lavado con isopropanol y agua.  
10                   Para la purificación, el producto bruto es recristalizado  
                     en ácido acético glacial/metanol. Rendimiento 80 g, de  
                     punto de descomposición 242°C.

                     El éster 3,4-diamino-fenílico de ácido benceno  
                     sulfónico es obtenido, de acuerdo con los datos del ejem-  
15                   plo 1, a partir del éster 3-nitro-4-amino-fenílico de  
                     ácido benceno sulfónico asimismo descrito allí.

                     Análogamente, utilizando materiales de partida  
                     adecuadamente modificados se preparan:

20                   42) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-tri  
                     fluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C) y  
                     éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-ben  
                     cenosulfónico, el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluorome  
                     til-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
                     215°C (con descomposición),

25                   43) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-tri

1 fluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C) y  
éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-ben-  
cenosulfónico, el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-trifluo-  
rometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
5 205°C (con descomposición),

44) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
bencenosulfónico, el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-(3-tri-  
10 fluorometil-fenilsulfoniloxi)bencimidazol de punto de  
fusión 243°C (con descomposición).

Modo de procedimiento c)

Ejemplo 45).

15 Se mezclan 26,4 g de éster 3,4-diamino-fenílico  
de ácido bencenosulfónico, 20,2 g de trietilamina y 300  
ml de cloroformo, y esta mezcla es mezclada con agita-  
ción lentamente con una solución de 15,6 g de éster me-  
tílico de ácido N-diclorometilen-carbámico en 50 ml de  
20 cloroformo a una temperatura de como máximo 20°C. La  
mezcla de reacción se agita aún durante una hora más,  
se filtra con succión el precipitado y se le lava con  
cloroformo.

25 Para la purificación, el producto bruto es reerista-  
lizado en ácido acético glacial/metanol y después de la

1 filtración con succión es lavado y secado. Rendimiento de  
2-carbometoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazol,  
5 g, de punto de descomposición 242°C.

5 El éster 3,4-diamino-fenílico de ácido benceno  
sulfónico es obtenido de acuerdo con los datos del ejemplo  
1 a partir del éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido  
bencenosulfónico igualmente descrito allí.

Análogamente, utilizando materiales de partida  
adecuadamente modificados, se preparan:

10 46) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-tri  
fluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C) y  
éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
bencenosulfónico, el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluo  
rometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
15 215°C (con descomposición),

47) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
bencenosulfónico, el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-tri  
20 fluorometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de  
fusión 205°C (con descomposición),

48) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
25 bencenosulfónico, el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-(3-tri

1 fluorometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de  
fusión 243°C (con descomposición).

Modo de procedimiento d)

5 Ejemplo 49

Se añaden 17,9 g de éster metílico de ácido bis-  
metiltio-metilenaminofórmico a 26,4 g de éster 3,4-diamino-  
fenílico de ácido bencenosulfónico en 200 ml de tetrahidro  
10 furano, y la mezcla se calienta durante cuatro horas a re-  
flujo. Se deja enfriar y se filtra con succión el 2-carbo  
metoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxibencimidazol precipitado,  
que se purifica por recristalización en ácido acético gla-  
cial/metanol. Rendimiento 12 g. Punto de descomposición  
242°C.

15 El producto de reacción es idéntico al descrito  
en el ejemplo 1.

El éster 3,4-diamino-fenílico de ácido benceno  
sulfónico es obtenido de acuerdo con los datos del ejemplo 1  
a partir del éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido benc  
20 nosulfónico igualmente descrito allí.

Ejemplo 50).

A una solución enfriada de 19,7 g de clorhidrato  
de éster metílico de ácido imino-ditiocarbónico y 12,5 g  
de éster metílico de ácido cloroformico en 50 ml de agua  
25 se añade gota a gota lejía de sosa al 10%, no debiendo la

- 1 temperatura sobrepasar de 10°C. Tan pronto como se ha  
ajustado el valor del pH a 7,5, se añaden 26,4 g de  
éster 3,4-diamino-fenílico de ácido bencenosulfónico en  
50 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calienta  
5 a reflujo durante 2 horas con agitación. Se deja enfriar  
y se filtra con succión el 2-carbometoxiamino-5(6)-fenil  
sulfoniloxi-bencimidazol formado, que en sus propiedades  
es idéntico al producto de reacción descrito en el ejem-  
plo 49.
- 10 Análogamente, utilizando materiales de partida  
adecuadamente modificados, se preparan:
- 51) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)  
y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
15 bencenosulfónico, el 2-carbometoxiamino-5(6)-(3-trifluoro  
metil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión  
215°C (con descomposición),.
- 52) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C),  
20 y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-  
bencenosulfónico, el 2-carboisopropoxiamino-5(6)-(3-tri  
fluorometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de  
fusión 205°C (con descomposición),
- 25 53) a través de éster 3-nitro-4-amino-fenílico de ácido 3-  
trifluorometil-bencenosulfónico (punto de fusión 131°C)

y éster 3,4-diamino-fenílico de ácido 3-trifluorometil-bencenosulfónico, el 2-carboisobutoxiamino-5(6)-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-bencimidazol de punto de fusión 243°C (con descomposición).

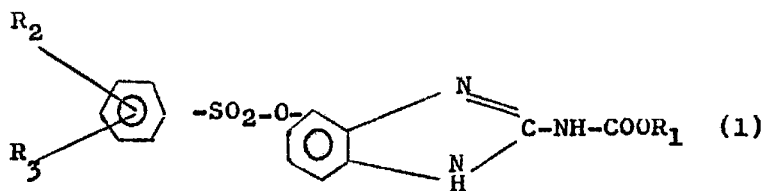
5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 28 de Agosto de 1974, bajo el nº P 24 41 201.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15 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:

20 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-carbalcoxiamino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazoles de la fórmula (1)

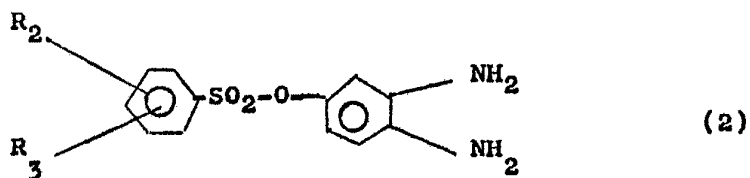


25

23.10.76

en la que  $R_1$  significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, hidróxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, o CN, caracterizado por que un derivado de o-fenilen-diamina de la fórmula (2), en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula (1),

10



15

a) se condensa con S-metil-tiourea-carboxilato de alcoholo de la fórmula (3)

20



25

en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que en la fórmula

(1); o

b) se condensa con un cianamido-carboxilato de la fórmula

(4),

5

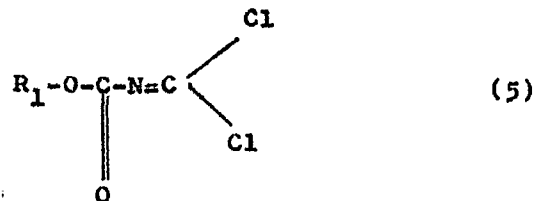


10

en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que en la fórmula (1), en cada caso en un intervalo de pH de 1 a 6; o

c) se hace reaccionar con un éster de ácido N-diclorometilen-carbámico de la fórmula (5)

15

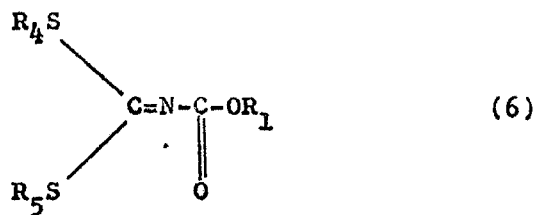


en la que  $R_1$  tiene el significado dado; o

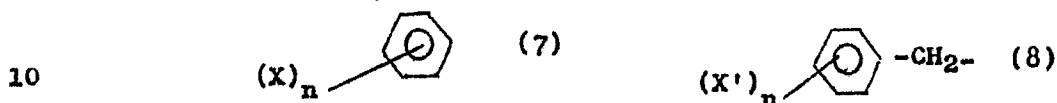
20

d) se hace reaccionar con un éster de un ácido bis-alcohitio-metilen-amino-fórmico o de un ácido bis-arilitio-metilen-amino-fórmico de la fórmula (6)

25



en la que  $R_1$  tiene el significado dado para la fórmula  
 (1), y  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y significan un  
 radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radi-  
 cal alqueno con 3 a 5 átomos de carbono, un radical  
 5 ciclohexilo o un radical fenilo o bencilo, eventualmen-  
 te sustituidos, de las fórmula (7) o (8) respectivamen-  
 te,



representando X y X', independientemente uno de otro,  
 un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo nitro,  
 15 o en la cual  $R_4$  y  $R_5$  pueden estar también unidos a un  
 anillo, que contiene 2 ó 3 grupos metileno, y en la cual  
 n significa los números 0, 1 ó 2.

20 2a.- Procedimiento para la preparación  
 de 2-carbalcoxi-amino-5(6)-fenilsulfoniloxi-bencimidazo-  
 zoles.

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

25

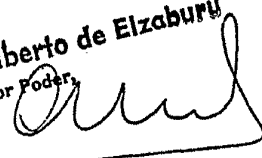
23.10.76

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

Madrid, 17.NOV.1976

5

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder.  


10

15

20

25

23.10.76

JMM/.