

me/

Caso 7880.



28F

275313

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., INC.- de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimientos para la obtención de derivados de bencimidazol "

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a un procedimiento de obtención de nuevos compuestos químicos, y más concretamente de derivados de compuestos heterocíclicos. En par-



275313

5 ticular concierne a benzotiazoles y benzotiazoles que lle-
van ligado en la posición 2 un anillo heterocíclico con
nitrógeno y azufre como heteroátomos; y también se refiere
a la síntesis de estos compuestos originales y al empleo
de tales substancias para tratar y prevenir la helmintia-
sis.

10 La infección conocida por helmintiasis implica una
infestación del cuerpo, y en particular del conducto gas-
troentérico del hombre y de los animales domésticos tales
como los bovinos, ovinos, cabras, cerdos, perros y aves de
corral, por especies de vermes parásitos conocidos por hel-
mintos. Entre los helmintos parásitos, los más comunes en
los animales domésticos son los nematodos de los géneros
Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Coo-
15 peria, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris,
Ascaris, Cappillaria, Heterakis y Ancylostoma. Las enfer-
medades achacables a estas infecciones parasitarias, como
la ascariasis, la trichostrongilosis y el parasitismo inten-
so son graves y están muy difundidas. El hospedante enfer-
20 mo sufre casi inevitablemente de alteraciones tales como
desnutrición, anemia y debilidad general; pero además de es-
tas afecciones, que requieren naturalmente aumentar la nu-
trición del atacado, la helmintiasis puede tener consecuen-
25 cias más funestas, como la inflamación grave del revesti-
miento intestinal y la consiguiente hemorragia, y casos más
avanzados y desecuidados de helmintiasis ocasionan a veces
la postración y la muerte. De lo expuesto se desprende que
la helmintiasis es una enfermedad de cuidado, desde el pun-
to de vista de la sanidad pública y el de las pérdidas eco-
30 nómicas que causa la infestación de los animales domésticos



por los vermes parásitos, y que será bien acogidos los métodos y las composiciones eficaces para prevenir y tratar la helmintiasis.

5 Se ha comprobado ahora que ciertos benzotiazoles y benzoxazoles 2-substituídos poseen un alto grado de actividad contra los helmintos. Por consiguiente, un objeto del presente invento es la obtención de nuevos benzotiazoles y benzoxazoles; y otro más concreto es la obtención de benzotiazoles y benzoxazoles con un tipo específico de substituyente en la posición 2 de la molécula. Otro objeto es la síntesis de estos nuevos compuestos. Otros fines del invento se apreciarán por la siguiente descripción detallada del mismo.

10 Los compuestos heterocíclicos objeto del presente invento son benzotiazoles y benzoxazoles 2-substituídos, de la siguiente fórmula general:



I

20

25 donde A es oxígeno o azufre; R, un radical heterocíclico pentámero, cuyos heteroátomos son nitrógeno y azufre. De modo que el anillo de cinco elementos del substituyente R está compuesto de átomos carbono, nitrógeno y azufre; R₁ y R₂ pueden ser hidrógeno, un alquilo o alcoxilo ligero, o substituyentes alquiltiol, ariloxilo o ariltiol. Es preferible que al menos uno de los grupos R₁ y R₂ sea hidrógeno, aunque dentro del marco del invento se incluyen los

30

275313

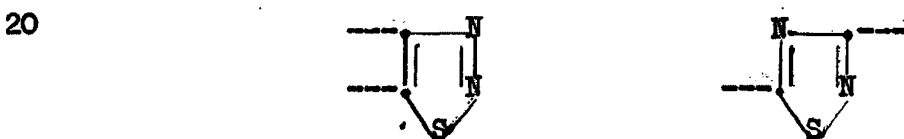


compuestos en que estos dos substituyentes son radicales alquilo, alcoxilo, alquiltiol, ariloxilo o ariltiol.

5 El radical heterocíclico pentámero (R en la fórmula I) unido a la posición 2 del núcleo de benzotiazol o benzoxazol puede ser un radical tiazolilo, isotiazolilo o tiodiazolilo. Si R es una fracción tiazolilo o isotiazolilo, el punto de fijación al núcleo de benzotiazol o benzoxazol puede estar en uno de los tres átomos de carbono del anillo heterocíclico pentámero, como indican las
10 líneas de trazos en las fórmulas parciales de estructura



15 Si R es un grupo tiodiazolilo con dos átomos de nitrógeno y uno de azufre en el anillo, el radical puede unirse a cualquiera de los dos átomos de carbono de un 1,2,3-tiodiazol o un 1,2,4-tiodiazol.



20 En los tiodiazoles simétricos, como el 1,2,5-tiodiazol o 1,3,4-tiodiazol, sólo hay un punto de fijación:
25





Si se quiere, el radical heterocíclico puede substituirse también en un átomo de carbono por un grupo hidrocarburo ligero, como un radical levialquilo, sin más limitación en este aspecto que la impuesta por la accesibilidad de los tiazoles, isotiazoles o tiodiazoles que hayan de emplearse como materias primas. Ejemplos de este aspecto del invento son los 2-(2'-tiazolil)-benzoxazoles con un grupo levialquilo en la posición 4 del anillo de tiazol, y los 2-(5'-isotiazolil)-benzotiazoles con un grupo levialquilo en la posición 3 del anillo de isotiazol, como el 2-(4'-metil-2'-tiazolil)-benzoxazol y 2-(3'-metil-5'-isotiazolil)-benzotiazol.

Como ya se ha dicho, R_1 y/o R_2 pueden ser hidrógeno, un alquilo, alcoxilo o alquiltiol ligeros, o un grupo ariloxilo o ariltiol. Ejemplos típicos son los substituyentes levialquílicos, como metilo, etilo, propilo, amilo e isopropilo; los grupos alcoxilo, como metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y análogos, y los substituyentes alquiltioles, como los radicales metiltiol, etiltiol y butiltiol. Los grupos ariloxilo y ariltiol son con preferencia el fenoxilo y el feniltiol, aunque pueden emplearse a voluntad radicales alquilfenoxilo y alquilfeniltiol. Aunque se prefiere que al menos uno de estos substituyentes presentes en las posiciones 5 y 6 del anillo de benzotiazol o benzoxazol sea hidrógeno, esto no es esencial, y estan comprendidos en el invento los compuestos en los que R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, e iguales o diferentes entre sí. La variación de R_1 y R_2 dentro de la definición que precede está limitada sólo por la disponibilidad de materiales de partida adecuados para las síntesis químicas.

275313



Los compuestos de la fórmula I anterior se pueden obtener por diversos procedimientos. Cada uno de ellos comprende la reacción de un o-aminofenol o un o-aminotiofenol, que pueden substituirse en las posiciones 4 y/o 5 por alquilo, alcoxilo o alquiltiol ligeros, un radical ariloxilo o ariltiol, con un ácido tiazol-, isotiazol- tiodiazol-carboxílico, o un derivado de éstos. Son derivados útiles de los citados ácidos carboxílicos sus haluros, ésteres, amidas y nitrilos. La reacción se efectúa poniendo en íntimo contacto los dos materiales de partida, en cantidades substancialmente equimoleculares, a una temperatura elevada. El benzotiazol o benzoxazol se puede obtener fundiendo simplemente los dos cuerpos que reaccionan, en ausencia de un disolvente, aunque es preferible emplear como medio un disolvente orgánico, y mejor un hidrocarburo aromático, como benceno, tolueno o xileno. Conviene efectuar el procedimiento a temperaturas de 70-120°C. Terminada la formación del benzotiazol o benzoxazol 2-substituído que interesa, el producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos, como el de eliminar el disolvente a presión reducida y cristalizar o sublimar el compuesto heterocíclico remanente. Entre los compuestos que según el presente invento es posible preparar de esta manera se cuentan los que siguen: 2(4'-tiazolil)-benzoxazol, 2-(2'-tiazolil)-benzoxazol, 2-(2'-tiazolil)-5-metoxi-benzotiazol, 2-(4'-isotiazolil)-6-metil-benzoxazol, 2-(4'-(1',2',3'-tiodiazolil))-benzotiazol y 2-(4'-tiazolil)-5,6-dimetil-benzoxazol.

Otro método de obtención de los benzotiazoles y benzoxazoles descritos consiste en la reacción de un o-ami-

275313



5 nofenol o un o-aminotiofenol substituído, si se quiere,
en las posiciones 4 y/o 5, con un derivado carboxílico
del anillo heterocéfelico pentámero nitrogenado y sulfura-
do, en un medio que comprenda ácido polifosfórico. Este
procedimiento es satisfactorio sobre todo para sintetizar
10 los benzotiazoles 2-heterociclosubstituídos según el in-
vento. Se practica con preferencia poniendo en íntimo
contacto cantidades aproximadamente equimoleculares de las
dos sustancias en un medio que comprende 5-20 partes en
15 peso de ácido polifosfórico por cada parte de cuerpo reac-
cionante heterocéfelico. El propio ácido heterociclo-car-
boxílico pueden emplearse como una de las materias primas,
o bien se utilizará un éster levialquílico o una amida de
tal ácido. La reacción se efectúa calentando la mezcla
20 a temperaturas de 150-215°C., y mejor de unos 180-200°C.,
durante dos a cuatro horas. Los benzotiazoles 2-substituí-
dos se aíslan apagando con agua la mezcla de reacción en-
friada y neutralizando el ácido con una base, como carbo-
nato básico, hidróxido o carbonato de un metal alcalino, o
25 hidróxido amónico. Aunque puede aplicarse si se quiere,
este método es menos satisfactorio que el primero descri-
to para obtener los compuestos de benzoxazol, pues los ben-
zoxazoles 2-heterociclosubstituídos reseñados son menos es-
tables que los correspondientes benzotiazoles en presencia
de un ácido inorgánico caliente.

30 Un tercer método adecuado para sintetizar los com-
puestos de la fórmula I anterior comprende la reacción de
un o-aminofenol o un o-aminotiofenol, que puede tener gru-
pos alquilo, aleoxilo, alquiltiol, ariloxilo o ariltiol en
las posiciones 4 y 5, con un tiazolil-, isotiazolil o tio-



diazolil-aldehído en un disolvente que puede ser un alcohol ligero, como metanol, etanol o isopropanol. La reacción es rápida, y se forma una dihidrobenzotiazolina o dihidrobenzoxazolina 2-substituída de la fórmula

5



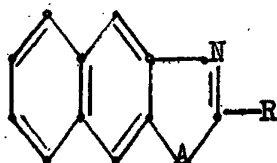
10

donde A, R, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que en la fórmula I. Este dihidroderivado se convierte en el correspondiente benzotiazol o benzoxazol por oxidación, y son oxidantes adecuados el cloruro férrico, tetraacetato de plomo, acetato cúprico, acetato mercúrico y sus análogos.

15

De conformidad con otro aspecto de este invento, se obtienen 5,6-bencen-2-R-benzotiazoles y -benzoxazoles de la fórmula

20



II

25

donde A es oxígeno o azufre, y R, un anillo heterocíclico pentámero que contiene carbono, nitrógeno y azufre. Como comprenderán los expertos en la materia, estos 5,6-bencen-derivados son benzotiazoles o benzoxazoles 5,6-bisubstituídos en donde los 5- y 6-substituyentes juntos representan un grupo butadienilo, $\begin{matrix} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\ | & | & | & | \\ -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}- \end{matrix}$. Tales compuestos se pueden preparar convenientemente por los métodos antes descritos, utilizando 2-amino-3-naftol o 2-amino-3-tionaftol como

30

28



material de partida para reaccionar con el ácido tiazol-, isotiazol o tiodiazol-carboxílico o su derivado.

Los benzotiazoles y benzoxazoles obtenidos según este invento, con un radical tiazolilo, isotiazolilo o tiodiazolilo en la posición 2, poseen una gran actividad antihelmíntica, y son por ello útiles para el tratamiento o la prevención de la helmintiasis en los animales domésticos. Con este fin, se pueden administrar por vía bucal o como componentes del pienso, en el agua de beber o en bloques de sal, a dosis indiviásas, en forma de bolos y brebajes, y en inyección intramuscular o parentérica. El método preferido de administración y las dosis óptimas dependerán en gran medida de la especie del animal en tratamiento, la gravedad de la infección y el uso terapéutico o profiláctico. Con animales tales como reses lanares, vacunas o cabras, es corriente la administración peroral periódica del antihelmíntico. Con este fin suelen emplearse bolos y/o brebajes, de los cuales son ejemplos típicos los siguientes:

20	2-(4'-tiazolil)-benzoxazol	6,0 g.
	Fosfato dicálcico	1,0 g.
	Almidón	0,702 g.
	Goma guar (60 mallas)	0,16 g.
	Taleo (60 mallas)	0,11 g.
25	Estearato de magnesio (60 mallas)	0,028 g.

El bolo se prepara mezclando bien el producto y reduciendo la mezcla a partículas menores que las que pasan por la criba de 60 mallas. A la mezcla se añade 0,430 g. de almidón en forma de pasta acuosa, y la mezcla resultante se granula del modo habitual. Los gránulos se pasan por



una criba del nº. 10, y se secan a 43-54°C. durante unas
ocho horas; el material seco se pasa luego por una criba
del nº. 16. La goma guar y el resto del almidón se aña-
den a continuación, y se revuelve bien la mezcla. Segui-
5 damente se agregan los demás ingredientes, y el conjunto
se mezcla y se comprime lo mejor posible.

Un brebaje adecuado debe contener los productos
siguientes por cada 29'5 ml. del compuesto:

10	2-4'-tiazolil)-benzotiazol	4,5 g.
	Cloruro de benzalconio	0,6 ml.
	Emulsión antiespumante	0,06 g.
	Hidroxietilcelulosa	0,3 g.
	Fosfato monosódico	0,3 g.
15	Agua, c.s. para	30,0 ml.

Las proporciones de antihelmíntico en estas dosis
indivisas pueden variar dentro de márgenes razonables sin
alterar las cantidades de los demás ingredientes de la com-
20 posición.

Los benzotiazoles y benzoxazoles de este invento
se pueden administrar también a animales domésticos mayo-
res incorporándolos a concentrados de proteínas que se aña-
den con frecuencia como mejoradores del pienso de estos
25 animales. Así, el antihelmíntico se puede mezclar con el
concentrado de proteínas a razón de 4'5-33 g/l de concen-
trado, y la proporción preferida depende del tamaño del
animal y de su consumo diario de concentrado.

Tratándose de reses porcinas, es preferible incorpo-
30 rar el benzotiazol o el benzoxazol a razón de un 0,01-0,2%



5 en peso del pienso. Esto se consigue adecuadamente preparando primero una mezcla preliminar o suplemento del pienso en el que el ingrediente activo se mezcla con un excipiente inerte adecuado, en proporciones de 1-50% en peso. El excipiente suele ser un ingrediente del pienso, como granos de maíz de destilerías, harina de cereales, residuos de fermentación, farro de soja, salvado de trigo y similares. Estos suplementos del pienso se mezclan luego con el pienso elaborado.

10 Los compuestos obtenidos según este invento sirven particularmente para eliminar los huevos y las larvas de los helmintos, y por ello se prefieren cuando interesa la profilaxis o la reducción del número de huevos. Por ejemplo, tratando ovejas atacadas de helmintiasis con una sola
15 dosis peroral de 50 mg/kg de 2-(4'-tiazolil)-benzotiazol, los recuentos fecales consecutivos al tratamiento se habían reducido en 75%.

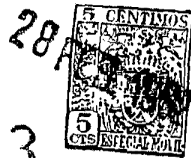
Los siguientes ejemplos se exponen a título ilustrativo, sin idea ninguna de limitación.

20

EJEMPLO 1º

2-(2'-Tiazolil)-benzoxazol.

25 Se calientan a 100°C. durante cuatro horas 22 g. de tiazol-2-carboxaldehído con 21 g. de o-aminofenol en 200 ml. de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se destila luego al vapor para eliminar el ácido acético y el tiazolaldehído sin reaccionar. El 2-(2'-tiazolil)-benzoxazol remanente se sublima a una temperatura de baño de 200°C. y a menos de 0,1 mm. de presión. El sublimado cristalino crudo
30 así obtenido se purifica mediante recristalización en un pe-



275313

queño volumen de etanol acuoso o de acetato de etilo.

Si esta técnica se practica empleando 28 g. de 2-amino-4-metoxifenol como materia prima en vez de o-aminofenol, se obtiene 2-(2'-tiazolil)-5-metoxi-benzoxazol.

5

EJEMPLO 2º

2-(4'-tiazolil)-benzoxazol.

En un matraz redondo se calientan a 200°C. durante tres horas 5,5 g. (0,05 mol.) de o-aminofenol y 6,5 g. (0,05 mol.) de ácido 4-tiazolcarboxílico. La temperatura se eleva luego lentamente, y se separan por destilación agua y amoniaco del matraz de reacción. Se enfría el residuo, y se extracta con tres porciones de 50 ml. de etanol. Se reúnen los extractos etanólicos, y se concentran en vacío, para obtener 2-(4'-tiazolil)-benzoxazol. Este material se purifica disolviéndolo en 50 ml. de benceno caliente, vertiendo la solución resultante en una columna de 200 g. de alúmina lavada con ácido, y eluyendo el 2-(4'-tiazolil)-benzoxazol con éter de petróleo y luego con éter (cuatro porciones de 100 ml.). Se reúnen los eluatos petroléteos y etéreos, se concentran hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en un pequeño volumen de acetato de etilo, para obtener un material substancialmente puro, que funde a 157-158°C.

10

15

20

25

Haciendo reaccionar 0,05 mol. de 4-carboetoxi-1,2,3-tiodiazol y 0,05 mol. de 2-amino-4-fenoxifenol por el método anterior, se obtiene 2-(4'-1',2',3'-tiodiazolil)-5-fenoxibenzoxazol.

30

EJEMPLO 3º

2-(4'-Tiazolil)-benzoxazol.



Se añaden 55 g. de o-aminofenol y 56 g. de tiazol-4-aldehído a 150 ml. de piridina, y se calienta la mezcla a 90°C. durante 30 minutos. Luego se enfría, y se vierte despacio en 800 ml. de ácido clorhídrico 3N. Al conjunto se añaden 50 g. de cloruro férrico en 100 ml. de etanol, y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 45 minutos. A continuación se concentra a reducido volumen en vacío, se separa la solución decantándola de cualquier sólido o aceite presente, y se congela en un baño de hielo. En la solución helada cristaliza 2-(4'-tiazolil)-benzoxazol.

EJEMPLO 4º

2-(4'-Tiazolil)-benzotiazol.

20 g. (0,155 mol.) de ácido tiazol-4-carboxílico, se convierten en cloruro del ácido, tratándolos con cloruro de tionilo, y el cloruro resultante se añade con cuidado a una solución de 19,5 g. (0,155 mol) de o-aminotiofenol en 100 ml. de benceno. Se forma un precipitado, y la mezcla se somete a reflujo durante unas dos horas. Luego se filtra la mezcla caliente, para eliminar los sólidos. La solución bencénica diáfana resultante se concentra hasta dejar un residuo que no tarda en solidificarse, y que funde alrededor de 150°C. El residuo se extracta con Skellysolve B (éter de petróleo de p.eb. 60-90°C) durante la noche, en un extractor continuo de líquido/líquido. El extracto en Skellysolve B se concentra hasta sequedad en vacío, y el sólido remanente así obtenido se recrystaliza en etanol seco, para obtener 2-(4'-tiazolil)-benzotiazol substancialmente puro, p.fus. 186-187°C.



De manera análoga se obtiene 2-(4'-isotiazol)-feniltio-benzotiazol a partir del cloruro del ácido isotiazol-4-carboxílico y 2-amino-5-feniltio-tiofenol.

EJEMPLO 5º

5

2-(4'-Tiazolil)-6-metil-benzotiazol.

Se añaden poco a poco 4 g. de 4-metil-2-mercaptoanilina a 4 g. de cloruro del ácido 4-tiazolcarboxílico en 20 ml. de tolueno. La mezcla resultante se calienta a 90-100°C. durante dos horas y media. Luego se enfría, y se retira por filtración cualquier material sólido. La solución diáfana de tolueno se concentra a sequedad en vacío, y el residuo crudo así obtenido se disuelve en 150 ml. de etanol hirviendo. La solución de etanol caliente se trata con carbón vegetal decolorante, y después de separar el carbón por filtración, se elimina el alcohol por destilación. El producto sólido obtenido se recrystaliza en una cantidad mínima de acetato de etilo, para obtener 2-(4'-tiazolil)-6-metil-benzotiazol substancialmente puro.

10

15

20

EJEMPLO 6º.

2-(4'-Isotiazolil)-benzotiazol.

La reacción de 10 g. de cloruro del ácido isotiazol-4-carboxílico y 10 g. de o-aminotiofenol en 100 ml. de benceno, según la técnica del ejemplo 5º, da 2-(4'-isotiazolil)-benzotiazol.

25

Practicando el procedimiento del ejemplo 5º con 16 g. de 5-metoxi-2-mercaptoanilina y 13 g. de 3-carboxi-1,2,5-tiodiazol como materias primas, se obtiene 2-(3'-(1',2',5'-tiodiazolil)-5-metoxi-benzotiazol. El producto crudo obtenido al retirar el benceno disolvente de la reacción se pu-

30



rifica calentando a 100°C. durante una hora en 70 ml. de ácido acético. Éste se elimina luego en vacío, y el sólido resultante se disuelve en 40 ml. de benceno caliente. La solución se vierte sobre una columna de 200 g. de aluminio neutro. Eluyendo la columna con acetato de etilo, y recristalizando el sólido así eluido en etanol, se obtiene un material substancialmente puro.

EJEMPLO 7^a

2-(2'-Tiazolil)-benzotiazol.

10

Se calientan juntos 12,5 g. de o-aminobencentiol y 12 g. de tiazol-2-aldehido en 50 ml. de piridina durante 40 minutos, a 90-95°C. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte despacio en 180 ml. de ácido clorhídrico 3N. El producto intermedio 2-(2'-tiazolil)-dihidrobenzotiazolina cristaliza lentamente en la solución. Se separa el material sólido por filtración, y se añade a una solución de 12 g. de cloruro férrico en 30 ml. de etanol. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos, y luego se diluye con un volumen aproximadamente igual de agua. Se separa la solución decantándola del aceite formado, y se enfría en un baño de hielo; así precipita 2-(2'-tiazolil)-benzotiazol. El producto se recupera filtrando y purificando por recristalización en acetato de etilo.

25

EJEMPLO 8^a

2-(4'-Tiazolil)-5,6-bencen-benzotiazol.

A. Se hacen reaccionar 9,2 g. de 2-amino-3-mercaptanafaleno con 7,5 g. de tiazol-4-aldehido en 25 ml. de α -picolina, según la técnica del ejemplo 7^a. Tras oxidación de la

30

275313



dihidrotiazolina intermedia con tetraacetato de plomo, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-5,6-bencen-benzotiazol.

5 B. Se prepara 2-(2'-tiazolil)-5,6-bencen-benzoxazol por el procedimiento empleado en el apartado A, empleando como materiales de partida tiazol-2-aldehido y 2-amino-3-hidroxinaftaleno.

EJEMPLO 9º

2-(4'-(1',2',3'-Tiodiazolil))-benzotiazol.

10 Se añaden lentamente 3 g. de 4-carbometoxi-1,2,3-tiodiazol y 4 g. de o-aminotiofenol a 60 g. de ácido poli-
fosfórico, en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla, y se calienta a 185°C. durante tres horas. Luego se enfría la solución a unos 90°C., y se vierte despacio en 100 ml.
15 de agua de hielo. El sólido formado se retira por filtración, y el filtrado se neutraliza a un pH 7 con solución diluída de hidróxido sódico. El sólido resultante se recupera por filtración, se lava con agua destilada y se seca. Se extracta con cinco porciones de 70 ml. de acetona, y los
20 extractos acetónicos se reúnen y se concentran en vacío hasta enturbiamiento. Luego se enfría la solución, para obtener 2-(4'-(1',2',3'-tiodiazolil))-benzotiazol cristalino.

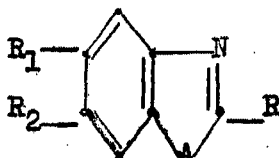
-----: N O T A :-----

25

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de bencimidazol, de

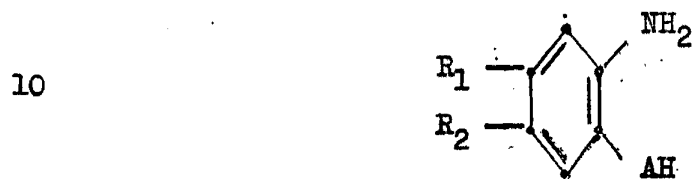
30





275313

donde A se elige de la clase integrada por oxígeno y azu-
 fre, R es un anillo heterocíclico pentámero con carbono,
 nitrógeno y azufre, y R₁, R₂ se toman de la clase que com-
 prende hidrógeno y grupos levialquilo, levialcoxilo, levial-
 quiltiol, ariloxilo y ariltiol, que comprende la fase con-
 5 sistente en poner en contacto a elevada temperatura un com-
 puesto de la fórmula



15 y un compuesto de la fórmula R-B, donde A, R, R₁ y R₂ tie-
 nen la significación ya expuesta, y B se elige de la clase
 integrada por radicales -COOH, -C-halógeno, -CONH₂, -COO-
 levialquilo, -CN y -CHO.

20 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de
 bencimidazol, especialmente para preparar un benzotiazol de
 fórmula



30 donde R es un anillo heterocíclico pentámero que contiene
 carbono, nitrógeno y azufre, y R₁, R₂ se toman de la clase
 que comprende hidrógeno y grupos levialquilo, levialcoxilo,
 levialquiltiol, ariloxilo y ariltiol; el cual consiste en
 poner en íntimo contacto un 2-amino-4-R₁-5-R₂-tiofenol, don-

- 18 215313

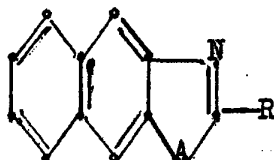


de R_1 y R_2 tienen los valores ya indicados, con un miembro de la clase compuesta de ácidos tiazol-, isotiazol- y tiodiazol-carboxílicos y sus ésteres levialquílicos, a elevada temperatura y en un medio de reacción que contiene ácido polifosfórico.

5

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de bencimidazol, especialmente para preparar una sustancia de fórmula

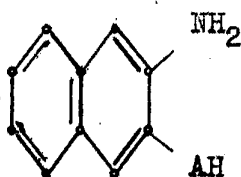
10



donde A se elige de la clase consistente en oxígeno y azufre, y R es un anillo heterocíclico pentámero que contiene carbono, nitrógeno y azufre; el cual consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15

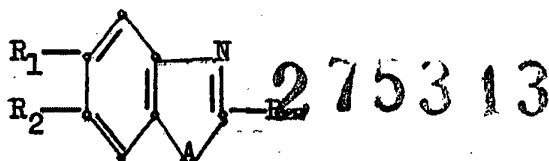
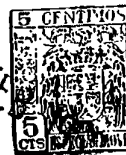
20



y un miembro de la clase que forman los ácidos tiazol-, isotiazol- y tiodiazol-carboxílicos y sus ésteres levialquílicos, a elevada temperatura y en un medio que comprende ácido polifosfórico.

25

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de bencimidazol, especialmente para preparar un compuesto de fórmula



5 donde A se selecciona de la clase consistente en oxígeno
y azufre, R es un anillo heterocíclico pentámero que con-
tiene átomos de carbono, nitrógeno y azufre, y R₁, R₂ se
toman de la clase integrada por hidrógeno y grupos levial-
quilo, levialcoxilo, levialquiltiol, ariloxilo y ariltiol;
10 el cual comprende poner en íntimo contacto un compuesto de
la fórmula



20 donde A, R₁ y R₂ tienen los valores ya indicados, con un
miembro de la clase integrada por tiazol-, isotiazol- y
tiodiazol-aldehídos, y tratar el producto inmediato de la
reacción con un oxidante.

5.- Procedimientos para la obtención de derivados
de bencimidazol.

25 Esta memoria consta de diez y nueve páginas escri-
tas por una sola cara.

BARCELONA, 28 FEB 1962

JOSE M. ...
P.P.