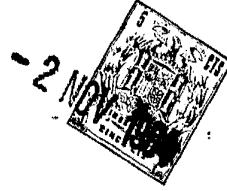


Mr.

Caso 9346



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad norteamericana, domicilia-
da en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:

"Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituídos."

-----:000:-----

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 nuevos com-
puestos químicos, y más concretamente, a derivados de com-
puestos heterocíclicos, sobre todo a bencimidazoles, benzo-
razoles y benzotiazoles que llevan ligados a la posición

**POOR
QUALITY**



5 ó 6 un radical arilo simple o sustituido, y especialmente la presenta patente se refiere a un procedimiento de obtención de tales compuestos, y al uso de éstos y de las preparaciones que los contengan en el tratamiento y la prevención de la helmintiasis.

La infección conocida por helmintiasis implica infestación con diversas especies de vermes parásitos en el organismo animal, particularmente en el conducto gastroentérico. Es una enfermedad corriente, muy difundida y grave, y los métodos para su tratamiento y prevención no han sido hasta ahora plenamente satisfactorios. Un objeto del presente invento es proporcionar compuestos nuevos y originales otro, proporcionar métodos de síntesis de tales compuestos; otro, proporcionar un método de preparación de composiciones antihelmínticas que contengan tales compuestos; otro, proporcionar un grupo de benzimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles sustituidos, capaces de dominar la helmintiasis; otro, proporcionar antihelmínticos especialmente útiles contra los ascárides. Varios objetos más se apreciarán por la siguiente descripción del invento.

Según el presente invento, se ha comprobado ahora que ciertos benzimidazoles, benzaxazoles y benzotiazoles que en la posición 2 llevan un grupo heterocíclico con nitrógeno oxígeno y/o azufre como heteroátomo, y más particularmente los sustituidos asimismo en la posición 5 ó 6 del núcleo de benzazol con un radical arilo, como fenilo simple o sustituido, poseen actividad antihelmíntica, y que varios de ellos son sorprendentemente eficaces contra los ascárides del ganado de cerda.

Entre los helmintos parásitos, los más comunes

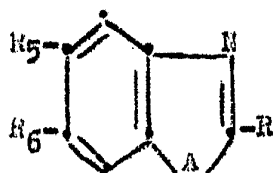


en animales domésticos son nematodos de los g'eneros Hae-
monchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia,
Bunostomum, Oesopharostomum, Chabertia, Trichuris, Ascaris,
Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Las enfermedades atri-
5 buibles a esas infecciones, como ascaridiasis, trichostron-
gilosis y parasitismo intenso, son muy corrientes y graves,
y el hospedante suele padecer desnutrición, anemia y hemo-
rragia. Además, casos avanzados y descuidados de helmistia-
sis pueden conducir a la postración y la muerte.

10 En general, los compuestos de este invento tienen
un grado sorprendente de actividad contra el nematodo pará-
sito Ascaris lumbricoides var. Suum. Muchos de estos com-
puestos han mostrado contra los ascárides un grado de acti-
vidad superior al de los antihelmínticos del comercio. El
15 ascáride mencionado plantea un serio problema económico en
la cría del cerdo, pues la infección suele ocasionar muerte,
desmedro u otros daños permanentes.

El gusano adulto se aloja en el intestino delga-
do del cerdo. El gran número de huevos puestos a diario se
20 descarga con las heces del animal infectado, y sigue desa-
rrollandose hasta que es ingerido. Entonces, las larvas se
incubren, se encaminan a la corriente sanguínea, emigran al
hígado, a los pulmones y a otros órganos, y llegan final-
mente a los intestinos, donde maduran. El hígado y los riñe-
25 nes presentan a veces grandes alteraciones, por efecto del
paso de las larvas a través de ellos.

Los nuevos compuestos según el invento se pueden
representar por la fórmula



5 donde R es un radical heteroaromático que contiene uno a
tres heteroátomos, los cuales son nitrógeno, oxígeno o azufre;
A es oxígeno, azufre o NR₁, donde R₁ es hidró-
geno, levialquilo, aralquilo o acilo; y

10 R₅, R₆ son hidrógeno, naftilo, fenilo, halofe-
nilo levialquilfenilo, levialcoxilfenilo, levialquiltiofenilo,
levialquilaminofenilo o dilevialquilaminofenilo, donde sólo
un R₅ o R₆ es hidrógeno.

15 Estos nuevos u originales compuestos tienen un
sustituto arilo en la posición 5 o 6 del núcleo de benza-
zol. Este sustituto puede ser un radical arilo monocíclico,
como fenilo simple o sustituido, o bicíclico, del tipo re-
presentado por naftilo simple o sustituido; de ellos se pre-
fieren los compuestos que tienen un sustituto arilo monocí-
lico. Ejemplos de radicales arilo simple o sustituido que
20 pueden estar presentes en las posiciones 5 o 6 de los benza-
zoles de la fórmula I anterior son: fenilo, p-fluorofenilo,
o-clorofenilo, o-fluorofenilo, p-bromofenilo, p-me oxifenilo,
m-ketoxifenilo, o-etoxifenilo, p-isopropoxifenilo, p-tolilo,
o-tolilo, p-etil-fenilo, m-metiltiofenilo, o-etiltiofenilo,
25 p -dimetilaminofenilo, p-dietilaminofenilo, o-metilaminofe-
nilo, p-isopropilaminofenilo, o,p-difluorofenilo, o,p-dime-
tilfenilo y similares. Si hay un sustituto en el radical 5-
fenilo o 6-fenilo, es preferible que ocupe la posición para
respecto al punto de enlace con el núcleo de benzazol.

30 Entre los sustitutos que pueden haber en las po-



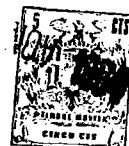
siciones 5 o 6 del núcleo de benzazol, se prefieren fenilo y parafluorofenilo.

Además de tener un radical arilo en la posición 5 o 6, los benzazoles según este invento presentan un radical heterocíclico en la posición 2 (R en la fórmula I). Es preferible que éste sea un anillo heteroaromático monocíclico de cinco o seis miembros, con uno a tres heteroátomos, los cuales sean oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Ejemplos de esos radicales heterocíclicos son los que contienen solamente nitrógeno, como pirrilo y piridilo; los que contienen oxígeno, como furilo, y los que contienen azufre, como tionilo. Los compuestos preferidos son aquellos en que el 2-sustituto contiene nitrógeno y azufre como heteroátomos; por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

En la posición 1 del núcleo de bencimidazol puede hacer radicales alquilo, aralquilo o acilo, y similares. Entre los radicales alquilo, se prefieren levialquillos como metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; entre los radicales acilo, alcancillos como acetilo y propionilo, arillos como benzilo y toluilo, y aralcancillos como fenacetilo. El aralquilo preferido en la posición 1 es bencilo.

Cuando los dos átomos de nitrógeno del núcleo de bencimidazol no están sustituidos, un experto en la materia comprenderá que el átomo de hidrógeno ligado a uno de los dos nitrógenos del anillo fluctuará entre ellos, creando una molécula tautomérica en la que las dos posiciones 5 y 6 del anillo se hacen equivalentes. Es costumbre describir tales compuestos, por ejemplo, como 5(6)-fenilbencimidazol o 5(6)-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

Como ejemplos de los nuevos bencimidazoles, benzo-



xazoles y benzotiazoles sustituidos comprendidos en la finalidad del invento, y que pueden prepararse conforme a los métodos que luego se describen pueden mencionarse: 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fenil-bencimidazol, 2-(4'-isotiazolil)-5(6) 5 fenilbencimidazol, 2-(2'-tiazolil)-5(6)-fenilbencimidazol, 2-(2'-furil)-5(6)-fenil-bencimidazol, 2-(4'-tionil)5(6)-fenilbencimidazol, 2-(2'-pirril)-5(6)-fenilbencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5(6)-4'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5-fenilbencimidazol, 2-(4'-pirril)-6-fenilbenzoxazol, 10 2-(2'-tiazolil)-5-fenilbencimidazol 2-(4'-tionil)-5-fenilbenzoxazol, 2-(4'-tiazolil)-5-(4'-fluorofenil)-benzoxazol, 1-acetil-2-(3'-piridil)-5-(4'-metilfenil)-bencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimidazol, 2-(2'-furil)-6-fenilbenzotiazol, 1-benzoil-2-(2'-tiazolil)-5(6)- 15 fenilbencimidazol, y similares.

Según un procedimiento para preparar los compuestos representados por la fórmula Y anterior, y más concretamente según un método de preparación de bencimidazoles, tales compuestos se pueden obtener por la reacción de una 20 o-fenilendiamina adecuadamente sustituida con un ácido carboxílico heterocíclico o derivado del mismo, como su haluro nitrilo, éster o amida, en un ácido mineral, como el sulfúrico, el fosfórico o el clorhídrico. El procedimiento se realiza a temperaturas de unos 120° a 180°C, durante tres 25 a diez horas. Como es natural, el tiempo y la temperatura óptimos dependerán en cierto grado de las reacciones particulares. Como disolventes para uno o más cuerpos reaccionantes pueden servir benceno, tolueno, xileno, y sus analogos.

30 Se prefieren cantidades equimoleculares del compuesto heterocíclico y la diamina, e interesan unas 5-20



partes en peso de ácido por cada parte de dicho compuesto; se comprenderá que no son rigurosas estas proporciones. Los bencimidazoles buscados se recuperan enfriando la mezcla en reacción y diluyendo con agua. Si los bencimidazoles no
5 cristalizan fácilmente después de este tratamiento, se precipitan haciendo reaccionar la mezcla enfriada con una base.

Segun otro metodo para preparar los bencimidazoles 5- o 6-sustituidos segun este invento, los nuevos compuestos se pueden sintetizar mediante reacción de una nitroanilina adecuadamente sustituida con un ácido carboxílico heterocíclico o con su correspondiente éster o haluro, en un
10 disolvente inerte apropiado, como piridina, benceno, etc. El grupo nitro de la anilina resultante se reduce luego, y se obtiene bencimidazol tratando la anilina con un sistema reductor, como cinc y ácido clorhídrico, cinc y ácido acético,
15 hierro y ácido clorhídrico, etc., o mediante reacción catalítica.

Además, puede hacerse reaccionar una anilina adecuadamente sustituida, como metafenilaminas, con un ácido
20 carboxílico o un derivado del mismo, nitrando y reduciendo luego para obtener un segundo aminosustituto. La o-fenilendiamina resultante se puede convertir después en el bencimidazol buscado, como se describe a continuación.

Alternativamente, dichos bencimidazoles se pueden
25 preparar por la reacción de una o-fenilendiamina adecuadamente sustituida con un ácido carboxílico heterocíclico o un derivado suyo en ácido polifosfórico, mejor a temperaturas de 175-275°C, durante unas dos a seis horas.

Los bencimidazoles sustituidos pueden asimismo
30 sintetizarse por reacción de una o-fenilendiamina con un



aldehido heterociclico, como tiazolil,-4-aldehido, furil
-2-aldehido y similares, en un medio que contenga nitroben-
ceno. Se obtienen buenos resultados calentando la mezcla
reaccionante a temperatura de reflujo durante poco tiempo.
5 Si se quiere, puede emplearse un disolvente levialcanolico
para promover la solubilidad de los cuerpos reaccionantes
a temperaturas mas bajas; estos disolventes se eliminan por
destilación durante el periodo de calen amiento. En muchos
casos, los bencimidazoles sustituidos cristalizan directa-
10 mente al calentar la solución en nitrobencono. También
puede cristalizar por adición de éter o éter de petroleo.

Según otra forma de realización del invento,
los nuevos bencimidazoles 2-heterociclicos se preparan con-
densando un aldehido heterociclico con una g-fenilendiamina
15 adecuadamente sustituida. La reacción se desarrolla con
preferencia en un disolvente adecuado, como un levialcanol.
El producto intermedio es la base de Schiff del aldehido y
la amina, que normalmente no se aísla, sino que se convier-
te directamente en el bencimidazol. La ciclación de la
20 base de Schiff a bencimidazol se efectua con un oxidante
adecuado, como acetato cúprico, tetraacetato de plomo, ace-
tato mercurico, aire, etc.

Cuando se emplea un reactivo metal pesado par
obtener bencimidazol a partir de una g-fenilendiamina en
25 el procedimiento anterior, se forma una sal insoluble de
metal pesado del bencimidazol 2-heterociclico. Este ma-
terial se convierte fácilmente en el bencimidazol libre
retirando la sal de metal pesado con reactivos apropiados
como sulfuro de hidrógeno, polisulfuro amónico, hidroxido
30 de amonio o similares.

Según otro metodo para obtener los benci-

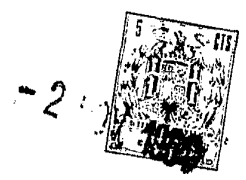


midazoles según el invento, se hace reaccionar una anilina
adecuadamente sustituida con un nitrilo heterocíclico, en
presencia de un catalizador apropiado, como $AlCl_3$, para
5 formar un N'-fenilamidina-derivado del compuesto heterocí-
clico. Tratando este último con hidroxilamina para obte-
ner un derivado N'-fenil-N-hidroxiimidínico, y haciendo
reaccionar éste con un haluro de alquil- o de arilsulfonio
y luego con una base, se obtiene el benzimidazol.

Otro método de preparar los benzimidazoles se-
10 gún el invento es el de clorar o bromar la N'-fenilamidina
mencionada en el párrafo anterior, para producir una N-cloro-
o N-bromo-N'-fenilamidina. Esta halogenación se efectúa
haciendo reaccionar dicha N'-fenilamidina con un halogenan-
te positivo, capaz de halogenar el átomo de nitrógeno del
15 grupo amidina. Son reactivos apropiados para ello N-haloa-
midas o N-haloimidias, por ejemplo, N-clorosuccinimida,
N-bromoacetamida y similares. Cuando se emplea una N-ha-
loamida o N-haloimida, una cantidad suficiente de base
sirve para neutralizar la sal ácida de adición de N'-fe-
20 nilamidina. Es útil para este fin un carbonato o hidróxido
de metal alcalino.

Pero los halogenantes preferidos son ácido
hipocloroso y ácido hidrobromoso. Estos se forman con-
venientemente in situ añadiendo un hipohaluro de metal al-
25 calino o alcalinoterreo a una solución, de la sal ácida de
adición de N'-fenilamidina, con lo que se neutraliza esta
sal, y a la vez se forma el halogenante. Son hipohaluros
típicos útiles para este fin hipocloritos de sodio o de po-
tasio e hipobromitos de sodio o de calcio.

30 La N-halo-N'-fenilamidina resultante de la



halogenación precitada se convierte en el bencimidazol por tratamiento con una base, como hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo, hidróxidos de sodio, de potasio o de calcio.

5 Un método de obtener el bencimidazol l-sustituido de la fórmula I anterior consiste en convertir el compuesto no sustituido en l en una sal de metal alcalino, mejor de sodio, por contacto íntimo del citado compuesto con hidruro sódico en un disolvente adecuado. Un ligero
10 exceso molar de hidruro sódico da resultados satisfactorios, y también se pueden tomar cantidades equimoleculares de bencimidazol y de hidruro sódico, si se quiere. La reacción se efectúa muy bien templando los cuerpos reaccionantes a temperaturas algo elevadas, pero la ordinaria
15 da resultados satisfactorios.

 Luego se puede obtener un bencimidazol sustituido en l poniendo la sal alcalimetálica de bencimidazol en contacto con un haluro de acilo, como cloruro de bencilo, cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o similares; con un haluro de aralquilo, como cloruro de bencilo; o con un haluro de alquilo, como cloruro de metilo o de etilo, bromuro de metilo y análogos. Normalmente el haluro de acilo, de aralquilo o de alquilo se
20 añade directamente a una solución o suspensión de la sal de bencimidazol en un disolvente inerte, y se deja seguir la reacción a temperatura entre la ordinaria y 100°C; se
25 prefieren las de 50° a 75°C. El disolvente empleado en la reacción es con preferencia un hidrocarburo, como benceno, tolueno, xileno, éter de petróleo o análogo, solo o mezclado
30 con otros miscibles con él, como dimetilformamida.



Los benzoxazoles 5- y 6-sustituidos de este invento se obtienen de diversos modos. Uno de ellos comprende la reacción de un o-aminofenol y o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un ácido carboxílico heterocíclico o derivado del mismo, como su haluro, éster, amida o nitrilo. La reacción se lleva a cabo poniendo en íntimo contacto los dos materiales, en cantidades prácticamente equimoleculares, a temperaturas elevadas. El benzotiazol o el benzotiazol se obtienen fundiendo los cuerpos reaccionantes en un disolvente orgánico, o sin éste, aunque se prefiere lo primero. Sirve para este fin un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno. El procedimiento se efectúa muy bien a una temperatura de 70° a 120°C. Terminada la formación del benzotiazol o benzoxazol buscado, el producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos como eliminando el disolvente a presión reducida, y recristalizando o sublimando el compuesto que interesa.

Otro método de preparar los benzoxazoles y benzotiazoles según el invento consiste en la reacción de un o-aminofenil u o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un ácido carboxílico heterocíclico o un derivado suyo, en un medio que contenga ácido polifosfórico. Este método es particularmente satisfactorio para sintetizar los benzotiazoles, y se realiza con preferencia poniendo en contacto íntimo cantidades aproximadamente equimoleculares de los cuerpos reaccionantes en un medio que contenga 5-20 partes en peso de ácido polifosfórico por cada parte de ácido carboxílico o de sus derivados. La reacción se desarrolla calentando la mezcla a temperaturas de 150° a 215°C, con preferencia de 180° a 200°C, durante dos a



cuatro horas. Los benzotiazoles se aislan luego enfriando con agua la mezcla reaccionante refrigerada, y neutralizando al ácido con una base, como carbonato cálcico, con un hidróxido o carbonato de metal alcalino, o con hidroxido de amonio. Este método se considera menos satisfactorio para preparar los compuestos de benzoxazol que el antes descrito, porque los citados benzoxazoles son menos estables en presencia de ácido inorgánico caliente que los benzotiazoles respectivos.

10 Tercer método para sintetizar los benzoxazoles y benzotiazoles según este invento comprende la reacción de un o-aminofenol u o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un aldehído heterocíclico, en un disolvente como Etialcanol. Primero se forma la correspondiente benzoxazolina o benzotiazolina, que se convierte luego en el benzoxazol o benzotiazol por oxidación con cloruro férrico, tetraceta o de plomo, acetato cúprico, acetato mercurico o sus análogos.

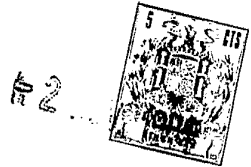
15 Los benzimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles descritos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la helmintiasis en los animales domésticos. Para ello, se pueden administrar por vía oral, como componente del pienso, en el agua de beber, en bloques de sal, y en formas medicinales como bolos o brebajes. La cantidad de ingredientes activo requerida para dominar perfectamente la helmintiasis varia desde luego de conformidad con factores tales como el compuesto particular empleado, la especie de animal en tratamiento, la del parasito infeccioso, la gravedad de la infección, y la aplicación terapéutica o profiláctica del producto. Generalmente, ciertas clases de compuestos de este invento desarrollan actividades di-



ferentes de las de otras. Por ejemplo, los benzimidazoles del invento suelen ser más activos que los benzoxazoles y benzotiazoles correspondientes. En general, los compuestos aquí descritos, cuando se administran por vía oral a animales domésticos en dosis diarias de 0,1 a unos 500 mg/Kg de peso corporal, son muy eficaces para combatir la helmintiasis sin un efecto tóxico intolerable. Cuando los compuestos se han de emplear con fines terapéuticos, se obtienen buenos resultados propinando a los animales una dosis diaria aproximada de 5 a 500 mg, con preferencia de 15 a 250 mg/Kg de peso corporal. La dosis puede administrarse entera, o dividida en varias fracciones dentro de las 24 horas. Si interesa el tratamiento profiláctico, y los compuestos se emplean continuamente, dan resultados satisfactorios dosis orales diarias aproximadas de 0,1 a 100 mg/Kg de peso corporal.

Los compuestos preparados según este invento en dosis preformadas, como cápsulas, tabletas, bolos o pildoras, brebajes, etc., se pueden mezclar con uno o varios ingredientes ingeribles inocuos, con diluentes, cargas, aglutinantes, lubricantes o disgregantes, suspensores, humectantes, etc.,. Los suspensores son muy valiosos cuando interesa un brebaje, y debe emplearse en cantidad adecuada para obtener una suspensión uniforme del ingrediente activo en agua. La cantidad exacta de suspensor aplicable dependerá de la concentración del antihelmíntico y del suspensor utilizado en cada caso.

Las dosis preformadas se pueden preparar fácilmente según técnicas corrientes de formulación, y son especialmente útiles cuando ha de administrarse una sola



5 dosis entera o dividida en 24 horas. Además de los in-
gradientes ya mencionados, las composiciones sólidas pua-
den contener un material que, asociado a la sustancia ac-
tiva, la mantenga en estado inerte o inoperante mientras
la composición permanezca en el medio gástrico ácido, y
la libera al alcanzar el intestino. Tales composiciones
por ser entéricas, sirven sobre todo para el tratamiento
de animales gravemente infectados por helmintos en el tu-
bo digestivo. Esta propiedad enteroprotéica se puede con-
10 seguir revestiendo tabletas y bolos del modo corriente,
con uno de los baños entéricos comúnmente empleados, como
los que contienen ácidos grasos, resinas, ceras, políme-
ros sintéticos y similares.

15 La cantidad exacta de ingrediente activo que
debe emplearse en las citadas composiciones puede variar
con tal que se ingiera la suficiente para la dosis requere-
cida. En general, se obtienen resultados satisfactorios
en este sentido con tabletas, bolos o píldoras y brebajes
que contengan 5% a 70% en peso de ingrediente activo. Un
20 ejemplo típico de bolo o píldora que puede emplearse con-
forme al invento es el siguiente:

	2-(4'-tiazolil)-5(6)-fenilbencimidazol	6,0g
	Fosfato dicálcico	1,0g
	Almidón	0,7g
25	Goma guar	0,16g
	Talco	0,11g
	Estearato de magnesio	0,028g

Este bolo se prepara mezclando bien el bencimi-
dazol, en partículas menores de 60 mallas, con 0,43 g de
30 almidón en pasta acuosa. La mezcla resultante se granula



del modo usual, se pasa por un tamiz n.º 10, y se deseca unas ocho horas alrededor de 40-50°C. El material desecado se pasa por un tamiz n.º 16; a continuación se añade la goma guar y el resto del almidón, y se revuelve bien la masa. Se agregan los demás ingredientes, y se mezcla toda la masa. Después se prepara un bolo o pildora del tamaño prefijado, mediante compresión, como de costumbre.

Un brebaje adecuado contendría los siguientes ingredientes por cada 30 g aproximados:

10

2-(2'-furyl)-5(6)-(4'-Fluorofenil)-benzimidazol	4,5 g
Cloruro de benzalcenio	0,6 ml
Emulsión antiespumosa	0,06g
Hidroxiethylcelulosa	0,3 g
Fosfato monosódico	0,3 ml
Agua, c.s. para	30,0 ml.

15

Las concentraciones o índices de antihelmíntico en estas formas de dosis pueden variar dentro de límites razonables sin alterar las cantidades de los otros ingredientes de la composición.

20

Los benzimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles según el invento se pueden administrar, dispersar u mezclar con los elementos normales de alimentación, o sea en el pienso, el agua de beber u otros líquidos que los animales tomen habitualmente. Este método se prefiere cuando interesa administrar los compuestos activos continuamente con fines terapéuticos o profilácticos, durante varios días. Sin embargo, se ha de entender que, en tal caso, el invento se propone igualmente emplear composiciones que contengan las sustancias activas íntimamente dispersas o mezcladas con cualquier otro vehículo o diluyente que sea

30



5 inerte respecto al ingrediente activo, se pueda dar por la boca, y sea tolerado por los animales. Tales composiciones se pueden emplear en forma de polvos, glóbulos, suspensiones, etc., y administrar a animales ajustándose a las dosis prescritas, o bien en forma de concentrados o suplementos, que se diluyen luego con un vehículo o con pienso para obtener la composición definitiva. Ejemplos de vehículos o diluentes apropiados para tales composiciones son los sólidos ingeribles, como granos desecados de destilerías, alfalfa, harina de maíz, harina de frutos cítricos, 10 residuos de fermentación, conchas de ostras trituradas, arcilla de Attapulgas, salvado de trigo, fracciones solubles de melazas, harina de tusas de maíz, sustancias vegetales comestibles, harina de soya mondada y tostada, 15 pienso molido, micelios antibióticos, farro de soya, piedra caliza machacada y similares. Al preparar composiciones sólidas, el ingrediente activo se dispersa o mezcla bien en el pienso o en otro vehículo sólido, mediante trituración, agitación, molturación o volteo. Eligiendo 20 diluente adecuados, y alterando las proporciones de vehículo o ingrediente activo, pueden prepararse composiciones de cualquier concentración que convenga.

 Como ya se ha indicado, los benzazoles 5- y 6- sustituidos del invento poseen un grado inusualmente alto (25 de actividad contra los ascáridos del cerdo, como el Ascaris Lumbricoides. Cuando se emplean antihelmínticos como los del presente invento para tratar animales como los cerdos, y particularmente cuando el tratamiento se propone prevenir la infección por ascáridos o librar 30 al hospedante de ella, los ingredientes activos se admi-



nistran mejor incorporados al pienso. Si se toman los compuestos descritos de acuerdo con la fórmula I como componentes del pienso, la dosis necesaria se puede suministrar con piensos compuestos que contengan aproximadamente 0,001 a 3% en peso del producto activo. Tales piensos compuestos medicados pueden prepararse para uso inmediato mezclando directamente la cantidad antedicha de ingrediente activo con el pienso. También se pueden preparar empleando suplementos que contengan concentraciones más altas del ingrediente activo dispersas por igual en un vehículo sólido comestible, como ya se ha dicho. Los suplementos del pienso se pueden diluir o alargar luego con éste para reducir su concentración al grado que convenga. Como para el fabricante de piensos es conveniente tomar alrededor de una libra de suplemento por cada 2000 de pienso terminado, la concentración preferida de ingrediente activo en el suplemento depende de la que haya de existir en el pienso definitivo. En general, pueden dar resultado satisfactorio suplementos con un 5% a 50% en peso de ingrediente activo, para conseguir la dosis que interesa en el pienso final.

He aquí algunos ejemplos de suplementos típicos de pienso que contienen los compuestos activos dispersos en un vehículo sólido inerte:

25	A. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-(4'-fluorofenil-benzimidazol	2,26
	Salvado de Trigo	43,09
	B. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-fenilbenzimidazol	6,80
	Conchas de ostras trituradas	18,14
	Harina de frutos cítricos	20,41
30	C. 2-(2'-Furil)-5(6)-metoxifenil-benzimidazol	11,34



	Harina de maíz	34,00
	D. 2-(2'-Tionil)-5(6)-fenil-benzimidazol	13,60
	Pienso molido de soya	31,75
5	E. 2-(4'-Tiazolil)-6-fenil-benzotiazol	6,80
	Fracciones solubles de melazas	38,55

Al preparar estos suplementos u otros análogos, el ingrediente activo se añade al vehículo, y se mezcla todo, para obtener una suspensión sustancialmente uniforme del anti-helmíntico en el excipiente o vehículo.

10

Los ejemplos siguientes se ofrecen con propósito de ilustración, y no de limitación.

EJEMPLO 1º. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-(4'-fluorofenil)-benzimidazol.

15

Una mezcla de 2,56 g (0,02 mol) de ácido tiazol-4-carboxílico, 100 ml de tolueno y 3,2 g (0,027) mol de cloruro de tionilo se somete dos horas a reflujo. Luego se añade a una solución de 3,26 g (0,02 mol) de 4-amino-4'-fluorodifenilo en 100 ml de tolueno y 100 ml de piridina.

20

Esta mezcla se agita y se calienta a reflujo durante dos horas, y se vierte sobre hielo machacado que contiene un exceso de ácido clorhídrico. Se añade benceno, para disolver el sólido formado. Se separan las capas, y la orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca, y se concentra hasta unos 200 ml. El residuo se diluye con 1,5 lit. de bencina, y se filtra el precipitado, para obtener 4,3 gr. (72%) de 4-fluorofenil-N-4'-tiazolcarbonilánilida, p. fus. 212-213°C.

25

Una solución de 6,8 g (0,0225 mol) de p-fluorofenil-N-4'-tiazolcarbonilánilida en 250 ml de ácido acético gla-

30



cial y 125 ml de anhídrido acético se trata a 50°C con 3,1 g (0,045 mol) de ácido nítrico fumante. A los pocos minutos el producto comienza a separarse como sólido amarillo. La temperatura se mantiene una hora a 50 °C , y luego se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. El sólido se filtra, se lava y se seca, y se obtienen 6,7 g (86%) de o-nitro-4-fluorofenil-N-4'-triazolcarbonilanilida, p. fus. 279°C (microsubfase).

Una suspensión de 380 g (0,0011 mol) de o-nitro-p-fluorofenil-N-4'-triazolcarbonilanilida en 100 ml de ácido acético glacial se reduce con hidrógeno, a temperatura ambiente y 40 psi, con 0,4g de paladio al 5% sobre Darco como catalizador. Este se separa por filtración, y el filtrado se concentra a temperatura ambiente hasta sequedad. El residuo oleoso se digiere con éter y éter de petróleo, y así cristaliza p-(4-fluorofenil)-N₁-(4-triazolcarbonil)-o-fenilendiamina.

Una solución de esta p-(4'-fluorofenil)-N₁-(4'-triazolcarbonil)-o-fenilendiamina en 30 ml de etanol, 5 ml de agua y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se tiene cuatro horas a reflujo. La solución enfriada se neutraliza a pH 8 con amoníaco líquido, y se añaden 35-50 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava y se seca. El rendimiento es de 200 mg (61%) de 2-(4'-triazolil)-5(6)-(4'-fluorofenil)-benzimidazol p. fus. 200°C, con una transición a 100°C.

Los compuestos de este invento se ensayan para comprobar su eficacia como preventivos de la infección por ascárides sometiendo grupos de diez ratones a dietas que contienen concentraciones diversas del compuesto en examen. Después de un día de dieta medicada, se inoculan los ratones



por via bucal con 40 huevos larvados de Ascaris Lubricoides
var. Suum. Se continua la medicación otros nueve días, al
final de los cuales los animales son sacrificados, y se
buscan en sus pulmones signos de lesiones hemorrágicas pro-
ducidas por larvas migrantes de ascarides.

5
10
Empleando el procedimiento de examen esbozado,
este producto mostró actividad a una concentración de 0,1%
en la dieta, suficiente para permitir sólo lesiones percep-
tibles a moderadas en los pulmones del animal infectado,
frente a lesiones graves y muertes registradas en los ani-
malos testigos infectados correspondiente.

15
Efectuando el procedimiento anterior con ácido
1,2,3-tiazol-4-carboxílico en vez de ácido tiazol-4-carbo-
xílico, se obtiene 2-(4'-1,2,3-tiazolil)-5(6)-(4'-fluro-
fenil)-bencimidazol.

20
De manera análoga, si reaccionan los ácidos
isotiazol-4-carboxílico, tiazol-2-carboxílico o 2-furóico
en el procedimiento aquí descrito, los productos obtenidos
son 2-(4'-isotiazolil)-5(6)-(4'-flurofenil)-bencimidazol,
2-(2'-tiazolil)-5(6)-(4'-flurofenil)-bencimidazol o 2-
(2'-fúril)-5(6)-(4'-flurofenil)-bencimidazol, respectiva-
mente.

EJEMPLO 2º. 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fenil-bencimidazol.

25
30
Se calientan a reflujo 18,6 g de ácido tiazol-
-4-carboxílico con 80 ml de cloruro de tionilo, hasta que
cese el desprendimiento de HCl. La mezcla se evapora luego
hasta sequedad en vacío, y se añade en porciones cloruro de
ácido 4-tiazolcarboxílico sólido a una solución de 30,9
g de 3-nitro-4-aminodifenilo en 150 ml de piridina anhidra,



a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego en baño de vapor durante una hora, agitando. La solución homogénea oscura se vierte sobre hielo. El precipitado resultante se separa por filtración, y se lava con agua, ácido clorhídrico 2,5n, agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y más agua. El sólido recristalizado en acetona, da N-(2-nitro-4-difenil)-4-tiazol-carboxamida, p. fus. 215-217°C.

Se reducen a 50°C con hidrogeno 14,3 g de N-(2-nitro-4-difenil)-4'-tiazolcarboxamida en 250 ml de etanol, empleando como catalizador 3 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal. Se separa el catalizador por filtración, y se lava bien con un exceso de etanol hirviendo. Las soluciones etanólicas reunidas se concentran en vacío hasta un volumen aproximado de 500 ml. A esta solución se añaden 250 ml de ácido clorhídrico concentrado, y precipita un sólido. La mezcla se calienta seis horas a reflujo, y se deja enfriar luego a temperatura ambiente. El sólido precipitado, clorhídrico de 2-(4'-tiazolil) 5(6)-fenilbencimidazol, se separa por filtración y se suspende en etanol. Se añade un exceso de hidróxido de amonio concentrado, y se forma un precipitado, después se añade etanol, hasta que se forma una solución homogénea. Esta se trata con carbón vegetal descolorante, y se filtra en un volumen grande de agua. El precipitado gomoso oscuro se recristaliza en acetato de etilo, y da 2-(4'-tiazolil) 5(6)-fenilbencimidazol, p. fus. 216-217°C.

Este compuesto, a una concentración de 0,3% la dieta de ratones infectados, ha permitido solamente siones perceptibles por ascarides en el hígado, mien



que se registraron lesiones graves y muertes en los testigos infectados no sometidos a tratamiento.

5 Cuando este procedimiento se efectúa empleando ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico o isotiazol-4-carboxílico, se obtienen 2-(4'-1,2,5-tiadiazol)-5(6)-fenilbencimidazol y 2-(4'-isotiazolil)5(6)-fenilbencimidazol, respectivamente.

10 EjemPlo 3^a. 1-benzoil-2-(4'-tiazolil)-5-fenilbencimidazol.

15 a 14g (0,05 mol) de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fenilbencimidazol se añade bastante mezcla de benceno y dimetilformamida 1:1 para obtener una solución sustancial a reflujo suave. A continuación se destilan unos mililitros de benceno para desecar la mezcla. Se añade al contenido
20 del matraz 0,055 mol de hidruro sódico, como suspensión en benceno seco. Mientras se agita la mezcla reaccionante (30 minutos), se desprende hidrogeno gaseoso y se forma la sal sódica. A esta se añaden a gotas 7,7 g(0,55) mol de cloruro de benzoilo en 10 ml de benceno seco. Al cabo de 30 minutos de agitación a reflujo suave, la mezcla se
25 enfria, se diluye con 2 vols. de tolueno seco, y la capa orgánica se lava con pequeñas porciones de agua fria. Después se deseca la solución en disolvente orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra, y da el 1-benzoil-2-(4'-tiazolil)-5-fenilbencimidazol buscado.

Si se emplea cloruro de acetilo o de bencilo en vez de cloruro de benzoilo en este procedimiento, se obtiene el correspondiente 1-acetil- o 1-bencilobencimidazol.

30 EjemPlo 4^a. 1-dimetil-2-(4'-tiazolil)-5-fenil-bencimidazol.



Una solución de 0,05 mol del derivado 1-sódico de 2-(4'-tiazolil)-5-fenil-bencimidazol (preparado como en el ejemplo 3^a) se trata con 7,8 g de yoduro de metilo en 10 ml de benceno. Después de una hora a reflujo suave, la solución se vierte en agua, y la fase acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml de benceno. Las soluciones bencénicas reunidas se lavan seguidamente con tres porciones de 25 ml de agua, tres pequeñas porciones de hidróxido sódico normal, y más agua, y se concentran hasta sequedad en vacío. El 1-metil-2-(4'-tiazolil)-5-fenilbencimidazol así obtenido se purifica recristalizando en acetato de etilo.

EMPLEO 5^a. 2-(2'-tiazolil)-5(6)-fenil-bencimidazol.

Se hace reaccionar cloruro de ácido tiazol-2-carboxílico (14,9 g 0,1 mol) con 21 g de 2-nitro-4-fenil-anilina en 125 ml de piridina seca treinta minutos a temperatura ambiente, y luego una hora a 75°C. La 2-nitro-4-fenil-(2'-tiazolil)-anilida resultante se vierte sobre hielo. El precipitado así obtenido se filtra, se lava con agua, con ácido clorhídrico 2, 5n con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico, y con más agua. A continuación se recristaliza en acetato de etilo. La nitroanilina se reduce con hidrógeno a 50 °C, empleando 3 g de paladio al 5% sobre barro; el catalizador se filtra, y se lava con etanol caliente. Las soluciones etanólicas reunidas se reúnen en vacío, y se añade ácido clorhídrico en suficiente cantidad para precipitar 2-(2'-tiazolil)5(6)-fenil-bencimidazol. Finalmente, el producto se filtra, y se recristaliza en acetato de etilo.



Empleando en este procedimiento cloruro de ácido piridin-3-carboxílico en vez de cloruro de ácido tiazol-2-carboxílico, se obtiene 2-(3'-piridil)5(6)-fenil-bencimidazol.

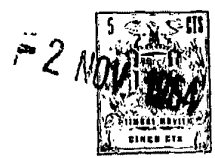
5

EJEMPLO 624 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimidazol.

Una mezcla de 2,56 g (0,02 mol) de ácido tiazol-4-carboxílico, 100 ml de tolueno, y 2,4 g (0,02 mol) de cloruro de tionilo se calienta dos horas a reflujo. A esta mezcla se añaden 4,9 g (0,02 mol) de p-(4'-metoxifenil)-o-nitroanilina, 100 ml de tolueno y 40 ml de piridina. Se mantiene dos horas el reflujo. La mezcla reaccionante se vierte en hielo y agua que contienen un exceso de ácido clorhídrico. La mezcla se diluye con benceno, para disolver el sólido precipitado. Se separan las capas, y la orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y con solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución se deseca y se concentra a 200 ml, y el residuo se diluye con un volumen grande de Skelly Solve B. El precipitado se filtra, y se recristaliza en 350 ml de metiletilcetona. Así se obtienen 4,1 g (56%) de p-(4'-metoxifenil)-o-nitro-N-tiazol-carbonilanilida, p. fus. 205-207°C.

Una mezcla de 0,57 g (0,0016 mol) de o-nitro-p-(4'-metoxifenil)-N-4'-tiazolcarbonilanilida, 50 ml de metanol, 0,16 ml (0,0016 mol) de ácido clorhídrico concentrado, y 0,2 g de paladio al 5% sobre Darco como catalizador, se agita a 40 psi y temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Terminada la reducción, se filtra el catalizador, y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión

30



reducida. El residuo se utiliza luego sin ulterior tratamiento.

5 Una solución de alrededor de 0,5 g de clorhidrato de p-(4'-metoxifenil)-N₁-(4-tiazolcarbonil)-p-fenilendiamina en 40 ml de etanol, 6 ml de agua y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se tiene cuatro horas a reflujo, y se deja enfriar. Así se obtiene 0,3 g (55%) de clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimidazol, p. fus. (tubo capilar) superior a 250°C, p. fus. (microsubfase) 210-215°C.

10 El ensayo precitado revela que el producto es muy eficaz contra Ascaris Lumbricoides var. Suum, y permite sólo lesiones hepáticas perceptibles, sin mortalidad, a una concentración de 0, 3% en el pienso, frente a lesiones graves y 85% de mortalidad registrados en animales testigos infectados y no tratados.

15 Empleando ácido tiazol-2-carboxílico en vez de ácido tiazol-4-carboxílico en el procedimiento que precede, se obtiene 2-(2'-tiazolil)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimidazol.

20 EJEMPLO 7^a. 2-(2'-Puril)-5(6)-fenil-bencimidazol.

25 Se suspenden 30 g de 3-nitro-4-aminodifenilo en 300 ml de benceno y 50 ml de piridina. Agitando unos quince minutos, la disolución no es completa. Se añade rápidamente una solución de 25 g de cloruro de furcilo crudo en 50 ml de benceno, agitando, y la mezcla se temple en el cono de vapor, sin dejar de agitar, durante unos treinta minutos.

30 La mezcla se diluye con cloroformo hasta vol-



5 verla homogénea. Esta solución se lava con agua y con HCl y se filtra. El filtrado se lava con agua y con NaHCO_3 al 10%; después se seca sobre MgSO_4 , y se concentra hasta un residuo, que cristaliza. El producto se recristaliza en benceno y Skelly Solve B, y da dos porciones que pesan en
junto 38 g (88%), p.fus 156-158°C.

10 Se hidrogenan por la noche 38 g de la anilina formada, en 4 lit. de etanol (2BA) y en presencia de 10 g de paladio al 5% sobre Darco. La caída de presión es de 13 psi (teórica), 11,2). El catalizador se retira por filtración, y el filtrado se concentra a unos 1500 ml. Se añaden 500 ml de HCl concentrado, y la solución se calienta durante dos horas sobre el cono de vapor; luego se enfría, y se neutraliza con 500 ml de amoniaco concentrado. Dilu-
yendo con agua, y enfriando, se forma un precipitado, que
15 se filtra, y se lava con agua. El producto húmedo pesaba 35 gramos.

20 Este producto se disuelve de nuevo en etanol, se ajusta a NOL 4n, y se somete dos horas a reflujo. Después de neutralizar y precipitar, el producto se extrae con cloroformo, y la solución se deseca sobre MgSO_4 . Se evapora una porción, y queda un producto crudo. Se prepara una columna de 600 g de alúmina en acetona, y se enjuaga con Skelly solve B. La solución cloroformica se pasa por
25 la columna, y la solución con cloroformo da una separación satisfactoria.

30 Las fracciones primeras dan un aceite de color, que no cristaliza; las intermedias, tras evaporación y tratamiento con un poco de éter, dan 8,5 g (26,5%) del bencimidazol buscado, p. fus. 185-187°C.

EJEMPLO 8a. 2-(2'-Fenil)-5(6)-fenil-bencimidazol.



Se hacen reaccionar 20,2 g (0,2 mol) de cloruro de tencilo con 40 g de 2-nitro-4-fenil-anilina en 150 ml de piridina, a temperatura ambiente, y luego en baño de vapor durante una hora. La solución se vierte sobre hielo, y el precipitado resultante se filtra y se lava. El sólido se recristaliza en acetona, se reduce por catálisis, se retira el catalizador por filtración, y al filtrado etanólico se añade ácido clorhídrico concentrado. El precipitado sólido, clorhidrato de 2-(2'-tienil)-5(6)-fenil-bencimidazol, se filtra, se suspende en etanol, y por recristalización da el producto buscado.

EJEMPLO 9^a. 2-(2'-Pirril-5(6)-fenil-bencimidazol.

En 250 cc de etanol se ponen 10,7 g (0,05 mol) de 3-nitro-4-aminodifenilo. Se somete la solución a catálisis con 2 g de paladio al 5% sobre Darco, y se reduce a 40 psi. El catalizador se retira por filtración, y el filtrado oscuro se añade, agitando, a 5 g (0,05 mol) de pirril-2-aldehído en 10 ml de etanol. Se agita la solución veinte minutos a temperatura ambiente, se calienta a 50°C, y se agregan entonces 10 g de acetato cúprico hidratado en agua. La suspensión oscura se somete a reflujo y agitación durante dos horas. Después de reposar durante la noche, el precipitado de sal de cobre, amarillo oscuro, se filtra, se lava con agua, y se suspende luego en 500 cc de etanol. El filtrado, de color subido se satura con H₂S, se trata con Darco, se filtra, se concentra, y da una goma parda, que se disuelve en unos 100 ml de acetato de etilo y se pasa sobre 150 g de alúmina lavada con ácido. En la segunda porción etilacética de 150 ml se obtiene un aceite pardo, que cris-

-2 NOV 1964

taliza, lentamente en reposo, y da 4,9 g del material. Por
recristalización en benceno y éter de petróleo, se obtiene
una sustancia que funde a 190°C.

5 Se disuelven 3,2 g de este material en 50 ml de
acetato de etilo diluido con 100 ml de éter, y se pasan por
una columna que contiene 150 g de alúmina lavada con ácido.
Seis porciones de 200 ml de éter retiran sólo indicios de
una goma parda. Un eluyente, de 3 partes de éter y una de
10 cloroformo, da un vidrio leonado claro. Las fracciones reu-
nidas de cuatro eluatos de 200 cc se convierten en la sal
clorhídrica. Por recristalización en alcohol y éter se ob-
tiene 2-(2'-piridil)-5(6)-fenil-bencimidazol, con punto de
fusión 265-280°C, cuya amplitud cede a pérdida de HCl,
que se produce fácilmente por encima de 250°C.

15 EJEMPLO 10. 2-(2'-Furil)-5(6)-fenil-bencimidazol.

Una solución de 3-nitro-4-aminodifenilo(5,00
g, 1,0 mol) y cloruro de furcilo recién destilado (3,35 g,
20 1,1 mol) en piridina (20 ml) se calienta quince minutos a
reflujo, y se vierte luego en un exceso de agua fría. Se
separa el precipitado por filtración, se lava con carbonato
sódico acuoso al 5%, y luego con agua hasta neutralidad. Des-
pués de secar en vacío, se obtiene el producto en forma de
25 polvo amarillo (7,18 g, 99%) p. fus. 154-157°C. La cris-
talización en etanol de agujas amarillas esponjosas (6,33g)
p. fus. 157-160°C. Mediante cromatografía y nueva cristali-
zación de una porción pequeña, el punto de fusión sube a
161-161,5°C. Este compuesto (6,13 g) se hidrogena sobre
paladio al 5% sobre carbón (3g) en solución etanólica(800ml)
30 a 70°C y 40 psi. El material se filtra con Supercel, y la



solución amarilla pálida transparente se hace aproximada-
mente 2n en HCl añadiendo HCl concentrado acuoso (200 ml).
La solución se tiene tres horas a reflujo, se alcaliniza con
un exceso de NH₃ acuoso concentrado, y se evapora el etanol
5 en baño de vapor, a presión reducida. Se separa una goma
parda, que se deseca hasta reducirla a espuma (6,13 g) y
esta se cromatografía en cloroformo sobre alúmina. El
eluate cloroformico da una espuma parda pálida (3,80 g),
p. fus. 103-105°C. con efervescencia, seguida de recris-
talización parcial a unos 150°C y fusión hacia 180°C. Este
10 producto se funde a unos 180°C durante unos treinta se-
gundos, y el residuo cristalino (3,48g) se recristaliza en
15 ml de acetato de etilo, para obtener un polvo totalmen-
te blanco, 2-(2'-fúril)-5(6)-fenil-bencimidazol (3,11 g,
59%), p. fus. 188°C.

EJEMPLO 11. 2-(2'-fúril)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimida-
zol.

Una solución de 1g de 4-(4'-metoxifenil)-ace-
tanilida en 6 ml de ácido acético glacial y 6 ml de anhídri-
do acético se trata a 50°C con otra de 0,35 g de ácido ní-
trico fumante en 8 ml de ácido acético glacial durante
15-20 minutos. La temperatura se mantiene quince minutos
más a 50°C, y la solución se vierte en 150 ml de agua. El
20 producto crudo (1 g, 84%), p. fus. 120-130°C, se obtiene
por filtración; recristalización en 50 ml de etanol, fun-
de a 136-137°C.

Una mezcla de 0,53g de 4-(4'-metoxifenil)-3-
nitroacetanilida, 10 ml de etanol y 5 ml de ácido clorhi-
drico concentrado se somete diez minutos a reflujo. Se
obtiene una solución, y el producto comienza entonces a sep-
30 pararse. Se filtra, se lava y se seca, para obtener 0,42 g



(93%) de 4-(4'-metoxifenil)-3-nitroanilina, p. fus. 166-168°C. Después de recristalizar en 30 ml de etanol, el producto funde a 167,5-168,5°C.

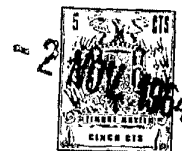
5 Una mezcla de 0,31 g de 4-(4'-metoxifenil)-3-nitroanilina, 10 ml de tolueno, 2 ml de piridina y 0,18 g de cloruro de furoilo se agita y se calienta dos horas a reflujo. La mezcla enfriada se lava con ácido clorhídrico diluido, para eliminar la piridina, y la fase toluénica se deseca y se diluye con 8-9 vols. de bencina, para obtener 10 0,37 g de 4-(4--metoxifenil)-3-nitro-N-furoilánilida, p. fus. 160-166°C. Una recristalización en etanol eleva el punto de fusión del producto a 171-172°C.

15 Una solución de 250 mg de 4-(4'-metoxifenil)-3-nitro-N-furoilánilida, 25 ml de metanol, 0,07 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,1 g de catalizador de paladio al 5% sobre Darco, se reduce con hidrógeno a 40 psi y temperatura ambiente. Se filtra el catalizador, y el filtrado se concentra hasta sequedad. El rendimiento en clorhidrato de 20 4-(4'-metoxifenil)-N₁-(2-furoil)-3-fenilendiamina, p. fus. 195-197°C, con descomposición, es de 230 mg.

Una solución de 200 mg de clorhidrato de 4-(4'-metoxifenil)-N₁-(2-furoil)-3-fenilendiamina en 3 ml de etanol, 3 ml de agua y 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta 2½ horas a temperatura de reflujo. La solución 25 se filtra, se deja enfriar, y da 100 mg de clorhidrato de 2-(2'-fúril)-5(6)-(4'-metoxifenil)-bencimidazol, p. fus. superior a 250°C., el punto de fusión de la microsubfase es 215-220°C.

30 Ejemio 12. 2-(4'-Eiazolil)-5-fenil-benzoxazol.

Una solución de 4,6 g (0,025 mol) de 2-amino-



-4-fenilfenol en 50 ml de piridina y 3,4 g (0,026 mol) de ácido tiazol-4-carboxílico se mezcla y se calienta a 60°C. agitando durante una hora continuamente. La mezcla homogénea, verde oscura, se enfría luego vertiéndola sobre hielo machacado. Los cristales blancos que se forman en reposo se filtran, se lavan con agua, con bicarbonato sódico al 5%, y con más agua. El material crudo funde a 225-227°C. La recristalización en alcohol etílico da 3,9 g de material, p. fus. 239-241°C.

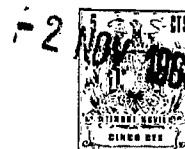
La anilina así obtenida se reúne con 4 g de tolueno, y la mezcla se calienta a reflujo y se mantiene ocho horas a esta temperatura, retirándose entretanto el agua. Luego se elimina el disolvente por concentración en vacío, y el residuo se lava con bicarbonato sódico a 1 10%. Después se tribura con benceno, y la solución bencénica se deseca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta sequedad. La recristalización en acetato de etilo da 2-(4'-tiazolil)-5-fenil-benzoxazol, p. fus. 159-160°C.

Al empleando en este procedimiento ácido tiazol-2-carboxílico en vez de ácido tiazol-4-carboxílico, se obtiene 2-(2'-tiazolil)-5-fenil-benzoxazol.

Si se emplea 2-amino-4-(4'-fluorofenil)-fenol en lugar de 2-amino-4-fenilfenol en el procedimiento anterior, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-5-(4'-fluorofenil)-benzoxazol.

EJEMPLO 13. 2-(4'-Tiazolil)-6-fenil-benzoxazol.

Una solución de 2,5 g de 2-amino-5-fenilfenol en 20 ml de piridina se trata con cloruro de tiazoloilo preparado a partir de 1,8 de ácido tiazol-4-carboxílico. La mezcla se calienta en cono de vapor durante media hora, se enfría, y se vierte en agua. El producto se extrae



5 con benceno. Se refinan los extractos, y se lavan con ácido clorhídrico diluido y con agua. Entonces se inicia la cristalización. Enfriando y filtrando, se obtienen 2,4 g de material que funde a 233-234°C. La evaporación del agua madre da un residuo que pesa 0,9 g y funde a 194-200°C.

10 Se suspenden 1,5 g de tiazolcilaminofenol en 150 ml de xileno, y se añade igual cantidad de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se somete a reflujo, y pronto se hace homogénea. Al cabo de cinco horas, se enfría y se lava con bicarbonato sódico al 10%. La solución se deseca luego sobre sulfato de magnesio, y se evapora en vacío hasta un residuo. Este se hierve brevemente en Skelly Solve B, y se filtra, para obtener 950 mg de producto, que funde a 165-171°C. Recristalizado en acetona, da 400 mg de 15 2-(4'-tiazolil)-fenil-benzoxazol, p. fus. 174-175°C.

empleando ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico en vez de ácido tiazol-4-carboxílico, se obtiene 2-(4'-1',2',3',-tiadiazolil)-5-fenil-benzoxazol.

20 EjemPlo 14. 2-(2'-Fenil)-6-fenil-benzoxazol.

A 5 g de 2-nitro-5-fenilfenol (0,023 mol) en 50 ml de piridina se añade 0,039 mol de cloruro de 2-tencilo. Se calienta la mezcla en un baño de agua, se agita durante una hora, se enfría, y se diluye con agua. El producto 25 cristaliza, y se filtra. Por recristalización en acetato de etilo y éter de petróleo, se obtienen 7,1 g (94%) de 0-(2'-tencil)-2'-nitro-5-fenil-fenol, p. fus. 127-128°C.

30 Este producto se disuelve luego en 140 ml de ácido acético glacial, y se diluye con 21 ml de agua y 14 ml de ácido clorhídrico concentrado. Seguidamente se añade



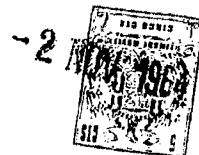
5 con precaución polvo de cinc (21 g). Al calentar, se forma una solución oscura. Después de una media hora en baño de vapor, la solución toma un color claro. Entonces se separa por filtración el cinc, se lava con ácido acético, y el filtrado se diluye con agua. El producto, N-(2'-tenoil)-2-amino-5-fenilfenol, cristaliza. Al recrystalizar en etilo-agua, se obtiene 5,2 g (80%) de producto.

10 Se disuelven 4 g de N-tenoil-fenilfenol en 300 ml de xileno, y se añaden 4 g de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se tiene tres horas a reflujo, se enfría, se lava con bicarbonato sódico al 10%, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía sobre una columna de alúmina. La elución con benceno da fracciones con cristales. Evaporando 15 el disolvente, la recrystalización en Skelly solve B y etanol da 2,1 g (56%) de 2-(2'-tienol)-6-fenil-benzoxazol, p. fus. 108-109,5°C.

20 En plendo el procedimiento de ensayo aquí expuesto, 0,0125% de este producto proporcionó una reducción sustancial de lesiones pulmonares producidas por amíridas en comparación con lo observado en animales testigos no tratados.

EJEMPLO 15. 2-(4'-Isotiazolil)-5-fenil-benzoxazol.

25 Se convierten en cloruro de ácido 40 g (0,3 mol) de ácido isotiazol-4-carboxílico, calentando con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido crudo se mezcla luego con 50 g (0,25 mol) de 4-fenil-p-aminoetanol en 100 ml de ácido polifosfórico, y se calienta dos horas a 175°C, agitando 30 Se pasa la mezcla reaccionante en 500 cc de agua. El pro-



ducto se separa por filtración, se lava con solución de hidróxido sódico hasta neutralidad, y finalmente se recrystaliza en acetato de etilo el 2-(4'-isotiazolil)-5-fenilbenzoxazol.

5

EjemPlo 16. 2-(2'-furil)-5-fenil-benzoxazol.

Se calientan juntos 4,6 g de 2-amino-4-fenilfenol y 4 ml de cloruro de formilo en un baño de aceite, sin disolvente, a 200°C y presión atmosférica. A los 30 minutos se retira el exceso de cloruro de formilo en vacío. El residuo negro se calienta luego en vacío con llama libre durante diez minutos, y se somete luego a cromatografía sobre 150 g de alúmina lavada con ácido, eluyendo con éter. Desporciones de 250 ml retiran 3,2 g de material, p. fus. 105°C. Estas fracciones se reúnen, se recrystalizan en acetato de etilo y éter de petróleo, y dan un material que funde a 107-108°C.

EjemPlo 17. 2-(4'-Tiazolil)-6-fenil-benzotiazol.

Una muestra de 2-mercapto-4-fenil-anilina (20,1 g 0,1 mol) (puede tomarse en peso equivalente de la sal sódica en 50 ml de piridina seca) se trata enfriando con 15 g de cloruro de ácido tiazol-4-carboxílico. Después de la reacción inicial, la mezcla se calienta una hora a reflujo. Luego se retira en vacío el exceso de disolvente, y el residuo se calienta a 150°C. en 5 partes en peso de ácido polifosfórico. Después de enfriar la solución se pesma en agua, y el producto filtrado se neutraliza con hidróxido sódico acuoso, se lava con agua, se seca, y se recrystaliza en etanol. Así se obtiene una porción cris-

30



talina incolora de 2-(4'-tiazolil)-6-fenil-benzotiazol.

Empleando en este procedimiento 2-mercapto-4-(4'-fluorofenil)-anilina en vez de 2-mercapto-4-fenilanilina, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-6-(4'-fluorofenil)-benzotiazol.

5

EJEMPLO 18. Se añaden 2 g de ácido tiazol-4-carboxílico y 4 g de la sal de cinc de 2-mercapto-4-fenilanilina a 40 g de ácido polifosfórico. Esta mezcla se calienta dos horas a 180°C, agitando en atmósfera de nitrógeno, y se vuelve homogénea y oscura. Al verterla en unos pocos cientos de mililitros de agua de hielo y agitar, da un precipitado de color crema, que se filtra y se lava con agua y con Na₂CO₃ al 5%.

10

15

El producto se disuelve en benceno, y la solución se deseca y se trata con carbón vegetal. Teñida aún, se pasa por una columna corta de alúmina, y ésta se eluye con benceno, éter y cloroformo. Evaporando el benceno y el éter, queda un residuo que contiene el benzotiazol. El residuo se reúne y se hierve en tres porciones sucesivas de Shelly solve D. La evaporación de las soluciones resultantes da aún residuo impuro.

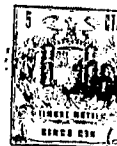
20

Todo el residuo (1100 mg en total) se disuelve en benceno, y la solución se diluye hasta 75% con éter de petróleo. Esto se pasa por una columna de alúmina básica, que se eluye luego con mezclas sucesivas de benceno y éter de petróleo al 75-100% de benceno. La de 80% de benceno en éter de petróleo separa 160 mg de un material que funde a 222-223°C, y siguen en fracciones posteriores 690 mg de 2-(4'-tiazolil)-6-fenil-benzotiazol, p. fus. 186-187°C.

25

El producto secundario, p. fus. 222-223°C, es un

30



monocloroderivado, que se identifica como 2-(4'-tiazolil)-4-cloro-6-fenil-benzotiazol.

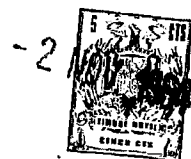
EJEMPLO 19. 2-(2'-Furil)-6-fenil-benzotiazol.

5 Se mezclan 100 g (0,5 mol) de 4-fenil-g- amino-
benzotiazol en 150 ml de piridina con 50 g (aprox. 0,5mol)
de furfural. La mezcla agitada se calienta una hora a 90°C.
Después de enfriar, se añade agitando a 800 ml de HCl, 3n.
El derivado crudo de benzotiazolina se separa por filtra-
ción, se lava, y se suspende en alcohol. A la solución
10 agitada y en reflujo se añade en media hora otra de 50 g
de cloruro de férrico en 100 ml de alcohol, por pequeñas
porciones. Treinta minutos más tarde, se diluye con un
volumen igual de agua, y se enfría en hielo. El producto
crudo se filtra, se lava con agua, y se recristaliza en
15 alcohol.

EJEMPLO 20. 2-(2'-Furil)-6-fenil-benzotiazol.

se tratan 5 g de aminodifenilo, disueltos en una
mezcla de 50 ml de benceno y 5 ml de piridina, con 5 g de
cloruro de furoilo en benceno. La mezcla reaccionante se
20 agita brevemente, hasta que el producto comienza a crista-
lizar. Luego se diluye con cloroformo, hasta disolverla.
La solución se lava con agua, con HCl diluido, con agua,
con NaHCO₃ al 10%, y con más agua; se deseca sobre MgSO₄ y
se concentra hasta obtener un residuo que cristaliza. Re-
25 cristalizando en benceno, da 5,5 g de N-(2'-furoil)-4-
aminodifenilo, p. fus. 174-175°C.

Se tienen a reflujo durante la noche 5 g de N-
(2'-furoil)-4-aminodifenilo y 3 g de pentasulfuro de térsforo
en 45 ml de piridina. La solución se vierte en agua, se
30 neutraliza con NaOH diluida, y se extrae con benceno. Los



extractos de reunen, se lavan con agua, se desecan sobre H_2SO_4 , y se concentran hasta obtener un residuo; éste se recristaliza en acetato de etilo y éter de petróleo, y da 3,4 g de N-(2'-tiofuroil)-4-aminodifenilo, p. fus. 143-145°C.

5 Se suspenden 2, 4 g de N-(2'-tiofuroil)-4-aminodifenilo en 50 ml de NaOH 2n, y se humedecen con alcohol. Se añade 50 ml de $K_3Fe(CN)_6$ al 20%, y se cubre la mezcla con 100 ml de Skelly Solve B. Luego se agita durante la noche a temperatura ambiente.

10 La mezcla se filtra, y se sepra la capa orgánica. La acuosa y el precipitado se extractan con más Skelly Solve B, que se añade a la capa orgánica. La solución reunida se deseca, se trata con carbón vegetal, y se concentra a pequeño volumen; de este modo cristaliza 2-(2'-furiil)-6-fenil-benzotiazol (1,2 g, p. fus. 114-116°C) que se disuelve en cloroformo y se pasa por una columna
15 corta de alúmina. El eluato se concentra hasta un residuo, que se recristaliza en metanol acuoso (0,99 g, p. fus. 118-119°C).

20 EjemPlo 21. 2-(2'-fienil)-6-fenil-benzotiazol.

A 20,1 g (0,1 mol) de 4-fenil-o-aminobencentiol en 50 ml de piridina se añaden 12,3 g (0,11 mol) de 2-tenaldeo. La mezcla se calienta a reflujo en un baño, a
25 100°C, agitando. Al cabo de una hora, la mezcla se enfría y se vierte en 300 ml de HCl 2n. Una vez cristalizado el 2-(2'-fienil)-6-fenil-benzotiazol crudo en el refrigerante, el producto se filtra y se lava con agua. Luego se trata una solución alcohólica del benzotiazol con un exceso molar
30 (8 g) de $FeCl_3$ en 25 cc de alcohol. Tras una media hora de calor, el producto se recupera pasmando la mezcla reac-



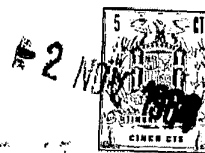
cionante en 2 vols. de agua fría. El 2-(2'-tienil)-6-fenil-benzotiazol recuperados se purifica por recristalización en acetato de etilo.

5 RECIPIENTE 22. Clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(2'-flurofenil)-bencimidazol.

A una solución de 6,68 g (0,004 mol) de 2-fluorodifenilo en 10 ml de ácido acético glacial, se añaden 5 ml de ácido sulfurico concentrado. La mezcla se enfría a
10 30°C. y se añade 0,7 g (0,03 mol) de ácido nítrico fumante; luego se vierte esta mezcla en agua de hielo, y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava, se seca y se concentra. El residuo oleoso (0,9 g) se somete a cromatografía
15 sobre 40 g de alúmina básica. El eluato que separa el compuesto buscado se concentra, y el residuo, cristalizado dos veces en una mezcla de alcohol y agua, da 150 ml de 2-fluoro-4'-nitrodifenilo, p. fus. 82-85,5°C.

Una solución de 2,6 g de nitrodifenilo en 50 ml de metanol se reduce, a 40 psi y temperatura ambiente,
20 con 0,5 g de paladio al 5% sobre Darco como catalizador. Este se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2-3 g de 2-fluoro-4'-aminodifenilo, residuo oleoso.

Una mezcla de 2,27 g (0,012 mol) de 2-fluoro-4'-aminodifenilo, 1,32 g (0,012 mol) de 4-cianotiazol, 11,62 g (0,0012 mol) de cloruro de aluminio anhidro en 30 ml de tetracloroetano seco, se agita y se vierte en una solución
25 fría de 10 g de hidróxido sódico y 150 ml de agua. Se separa las capas, y la acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se lavan, se secan y se
30 concentran, y dejan un residuo oleoso, que se disuelve en



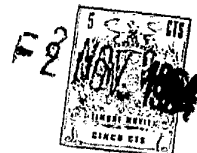
poco metanol y se diluye con agua. Esta mezcla se extrae con éter y acetona, y el extracto se deseca, se concentra, y da 2,5 g de N-2-fluorodifenil-(tiazol)-4-amidina cruda, p. fus. 120-124°C. Después de recrystalizar en una mezcla de etanol y agua, el material funde a 151-152°C.

Una suspensión de 1,7 g de la amidina en 50 ml de metanol se disuelve a pH 3,5-4 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. A la solución se añaden 2,0 ml de hipoclorito sódico 3m. Al cabo de tres minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de 0,35 g de hidróxido sódico en 2 ml de agua, y la mezcla se calienta diez minutos a reflujo. La solución se enfría, y se ajusta a un pH 2 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El producto comienza entonces a cristalizar, y se obtiene 0,85 g (45%) de clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(2'-fluorofenilo), p. fus. 245°C, punto de transición a 145°C.

EJEMPLO 23. Clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)5(6)-(4'-clorofenil)-bencimidazol.

Una mezcla de 4,1 g (0,02 mol) de 4-amino-4'-clorodifenilo, 2,2 g (0,02 mol) de 4-cianotiazol, y 2,7 g (0,02 mol) de cloruro de aluminio anhidro en 50 ml de tetracloroetano, se agita veinte minutos a reflujo, y se deja enfriar. Se decanta el disolvente, y el residuo gomoso se disuelve en 60-70 ml de metanol. La solución se añade a 20 de hidróxido sódico en 300 ml de agua. Así se obtienen 5,2 g (83%) de N-(4-clorodifenil)-(tiazol-4-amidina), p. fus. 188-191°C.

Una suspensión de 1,37 g (0,0043 mol) de N-(4'-clorodifenil)-tiazol-4-amidina en 50 ml de metanol se disuelve a un pH 3,5 por adición de ácido clorhídrico con-



centrado. A esta solución se añaden 1,6 ml (0,0043 mol) de hipoclorito sódico 2,8 m. Se deja reposar la solución tres minutos, a temperatura ambiente. Se añade 0,3 g de hidróxido sódico en 1 ml de agua, y la solución se tiene diez minutos a reflujo, se enfría, y se acidifica con ácido clorhídrico. Luego se calienta, y se separa por filtración de un poco de material gomoso. El filtrado, por enfriamiento, deposita 1,35 g de clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(4'-clorofenil)-bencimidazol, p. fus. >250°C.

10 EJEMPLO 24. Clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

Una mezcla de 10,0 g (0,053 mol) de 4-fluoro-4'-aminodifenilo, 5,8 g (0,053 mol) de 4-cianotiazol, y 7,2 g (0,053 mol) de cloruro de aluminio anhidro en 100 ml de tetracloruro seco, se agita a reflujo quince minutos. La mezcla se enfría, y se decanta el líquido de encima. El residuo se disuelve en 150 ml de metanol, y esta solución se añade a otra de 50 g de hidróxido sódico en 750 ml de agua. El producto se extrae con éter, y el extracto se lava con agua, se seca y se concentra, para obtener 7,4 g (47%) de amidina cruda. La recristalización de una muestra de la amidina en etanol eleva el punto de fusión a 157°C.

Una mezcla de 1,3 g (0,0044 mol) de N-p-fluorodifenil-(tiazol-4-amidina) en 20 ml de metanol se ajusta a un pH 4,5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. A la solución se añaden 2,8 ml (0,0044 mol) de otra de hipoclorito sódico 1,57m. Al cabo de unos tres minutos, se añade una solución de 0,3 g de hidróxido sódico en 3 ml de agua, y la mezcla se agita y se tiene quince minutos a reflujo. Luego se ajusta a un pH 3 por adición de ácido clorhídrico



concentrado, y entonces comienza a separarse el producto (1,2 g, 80%), clorhidrato de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-(4'-fluo- rofenil)-bencimidazol, p. fus. hacia 200°C. con una transi- ción a 145°C.

5

EJEMPLO 25. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-(2'-naftil)-bencimidazol.

A una solución de 0,58 g de 2-(p-aminofenil)-naf- tileno y 0,29 g de 4-cianotiazol, se añade 0,35 g de $AlCl_3$ agitando vigorosamente. La mezcla oscura se calienta luego
10 veinte minutos a reflujo; se deja enfriar, se decanta el líquido quesobrenada, y el sólido oscuro remanente se disuel- ve en metanol. La solución metanólica se añade despacio a NaOH 4n (75 ml) agitada, y el sólido leonado que se forma se recoge por filtración, se lava con éter, benceno y agua,
15 y se seca en vacío. El producto (0,25 g) funde a más de 300°C.

A una suspensión de 170 mg de la amidina así pre- parada en 15 ml de alcohol metílico acuoso al 50 %, se añe- de HCl hasta un pH 4,5. A la mezcla agitada se añade 0,38 de
20 NaOCl 1,35n. La solución resultante se agita tres minutos, y se añade luego 1 ml de agua que contiene 25 mg de NaOH. La mezcla se calienta veinte minutos a reflujo, y se deja en- friar a temperatura ambiente. Se evapora en vacío hasta e- liminar el metanol, y queda un sólido pardo suspendido en el
25 agua; este sólido se centrifuga y se seca, para obtener 150 mg de un material que funde hacia 150°C.

EJEMPLO 25. 4-(4'-Metoxifenil)-o-nitroanilina.

Una solución de 68 g de 4- fenilfenol en 250 ml de piridina a 10°C se trata con 62 g de cloruro de benzilo. Se eleva durante media hora la temperatura de la mezcla reac- cionante a 60°C , y luego otra media hora a la de ebullición.
30



La solución se deja enfriar, y el producto se cristaliza. Se agrega la mezcla a 2 lit. de agua, y se añade un exceso de ácido clorhídrico concentrado. El sólido blanco resultante se filtra, se lava, se seca, y da benzoato de 4-fenilfenilo, p. fus. 150-152°C.

5

Una solución de 53 g de benzoato de fenilfenilo en 410 ml de ácido acético glacial a 90°C se trata con 133 ml de ácido nítrico fumante. Durante la adición se mantiene la temperatura de 90°C. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, y el sólido se filtra y se lava con ácido acético; luego se digiere con 750 ml de ácido acético hierbiendo. Se enfría la mezcla a 40°C; se decanta el líquido de encima, y el sólido se filtra, se lava, se seca, y da benzoato de 4'-nitro-4-fenilfenilo, p. fus. 215-226,5°C.

10

15

Una suspensión de 6 g de benzoato de 4'-nitro-4-fenilfenilo en 30 ml de etanol se calienta a ebullición, y se añade poco a poco una solución de 4 g de hidróxido potásico en 10 ml de agua. Al cabo de quince minutos, se enfría la mezcla, y se obtiene la sal potásica de 4-hidroxi-4'-nitrodifenilo. Esta sal se suspende en 100 ml de agua caliente, y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado; luego se enfría, y se filtra el sólido amarillo, 4-hidroxi-4'-nitrodifenilo, p. fus. 204-206°C.

20

25

Una solución caliente de 3,9 de 4-hidroxi-4'-nitrodifenilo y 2 g de hidróxido potásico en 50 ml de agua se trata con un exceso de sulfato de dimetilo, en porciones. La solución se mantiene alcalina añadiendo más hidróxido potásico. El sólido amarillo se filtra, e inmediatamente se recristaliza en 50 ml de etanol, para obtener 4-metoxi-4'-nitrodifenilo, p. fus. 105-107°C. Una se-

30



gunda recristalización en etanol eleva el punto de fusión a 1109-109,5°C.

5 Una mezcla de 2,8 g de 4-metoxi-4'-nitrodifenilo, 15 ml de ácido acético, 15 ml de anhídrido acético, y 0,5g de paladio adsorbido al 5% en carbón como catalizador, se reduce con hidrogeno a 40 psi y temperatura ambiente. El catalizador se separa filtrando, y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo sólido se recristaliza en 50 ml de etanol, y da 4-(4'-metoxifenil)-
10 acetanilida, p. fus. 207-208°C.

Una solución de 1 g de 4-(4'-metoxifenil)-acetanilida en 6 ml de ácido acético glacial y 6 ml de anhídrido acético, se trata a 50°C con otra de 0,35 g de ácido nítrico fumante en 3 ml de ácido acético glacial, durante 15-20 minutos. La temperatura se mantiene a 50°C quince minutos más, y la solución se vierte en 150 ml de agua. Por filtración y recristalización en etanol, se obtiene 4-(4'-metoxifenil)-o-nitroacetanilida, p. fus. 136-137°C.
15

Una mezcla de 0,53 g de 4-(4'-metoxifenil)-o-nitroacetanilida, 10 ml de etanol y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta diez minutos a reflujo. La mezcla se disuelve, y el producto comienza entonces a separarse. Se filtra, se lava, se seca, y da 4-(4'-metoxifenil)-o-nitroanilina, p. fus. 166-168°C.
20

25 EjemPlo 27.- Sales ácidas de adición.

Cuando los bencimidazoles aquí descritos se aislan como bases libres, se convierten fácilmente en sales ácidas de adición tratándolas con ácido. EjemPlo de sales que pueden obtenerse de este modo son las de ácidos inorgánicos, como halohidratos, por ejemplo, clorhidratos,
30



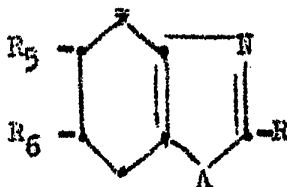
5 bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos,
etc.; las de ácidos alifáticos, como el acetato, el tri-
metilacetato y el propionato; las de ácidos policarboxíli-
cos, como nitrato, oxalato, succinato, etc.; y las de otros
10 ácidos orgánicos insolubles, como el pantoato, el embonato y
el hidroxinaftoato. Algunas de estas sales son como más
hidrosolubles que las bases libres, y otras los son menos.
Se apreciará, pues, que la solubilidad de un benzimidazol
particular se puede ajustar generalmente por la elección
15 juiciosa de una sal. Cuando los benzimidazoles de este in-
vento se emplean en forma de sales como antihelmínticas,
conviene que el ácido particular empleado sea comestible
y no tóxico.

Disolviendo 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fenil-benzimi-
15 dazol en etanol, y añadiendo un exceso de cloruro de hidro-
geno etanólico y éter etílico, enfriando y filtrando la
mezcla, se obtienen cristales de la sal de adición clor-
hídrica del benzimidazol.

20 N O T A

Se reivindica como objeto de la presente pa-
tente de invención:

1.- Procedimiento para preparar benzazoles
25 5-sustituídos, especialmente un compuesto de fórmula

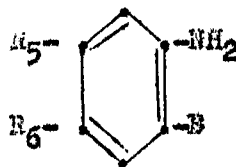


30



5 donde R es un radical heteroaromático que contiene uno a tres heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; A es un miembro del grupo constituido por oxígeno, azufre y NR₁, donde R₁ puede ser hidrógeno, levialquilo o aralquilo; y R₅ R₆ son miembros del grupo formado por hidrógeno, naftilo, fenilo, halofenilo, levialquiltfenilo, levialeoxifenilo, levialquiltiofenilo, levialquillaminofenilo y dilevialquillaminofenilo, en el que solo un R₅ o R₆ es hidrógeno, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

10



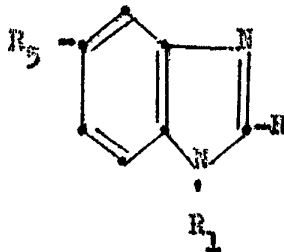
15

donde R₅ y R₆ son como ya se ha definido, y B es un miembro del grupo formado por H, NO₂, NHR₁, OH y SH, con un compuesto de fórmula R-D, donde R₁ y R son como queda dicho, y D es un radical del grupo integrado por carboxilo, carboalcoxilo, carboxamido, ciano y haluro de ácido.

20

2.- Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituídos, especialmente un compuesto de fórmula

25



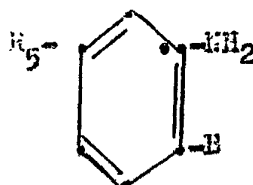
30

donde R es tiazolilo; R₁ es un miembro del grupo formado por



hidrogeno, levialquilo, aralquilo y R_5 es un miembro del grupo compuesto por fenilo y halofenilo, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

5



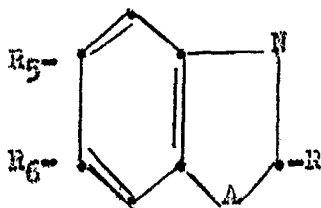
10

donde R_5 es como queda indicado, y B es un miembro del grupo formado por H, NO_2 y NHR_1 , con un compuesto de fórmula $R-D$, donde R_1 y R son como queda dicho, y D es un radical perteneciente al grupo formado por carboxilo, carboalcoxilo, carboxamido, ciano y haluro de ácidos:

15

3.- Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, especialmente un compuesto de fórmula

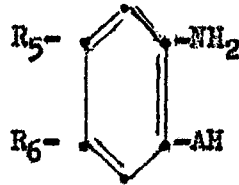
20



25

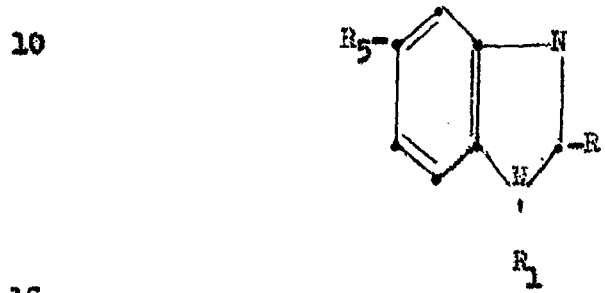
donde R es un radical heteroaromático que contiene uno a tres heteroátomos elegidos del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre; A pertenece al grupo formado por oxígeno, azufre y NR_1 , donde R_1 es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, aralquilo y acilo; y R_5 , R_6 son miembros del grupo compuesto por hidrogeno, naftilo, fenilo, halofenilo, levialquilfenilo, levialcoxifenilo, levialquiltiofenilo, levialquilaminofenilo y dilevialquilaminofenilo, en el que sólo un R_5 o R_6 es hidrogeno, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

30

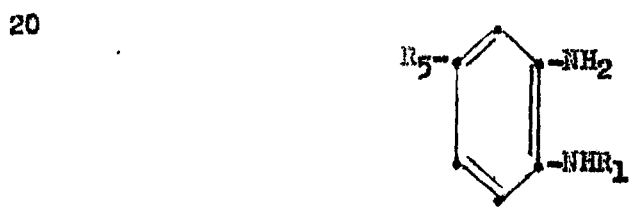


5 donde A, R_5 y R_6 son como queda definido, con un compuesto de formula $R-CHO$, donde R es igual que más arriba.

4.- Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, especialmente un compuesto de formula

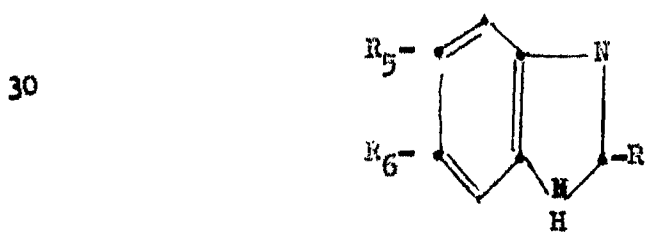


15 donde R es tiazolil; R_1 es un miembro del grupo constituido por hidrogeno, levialquilo, aralquilo y acilo; y R_5 pertenece al grupo formado por fenilo y halofenilo, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



25 donde R_1 y R_5 son como ya se ha definido, con un compuesto de formula $R-CHO$, donde R es como queda indicado.

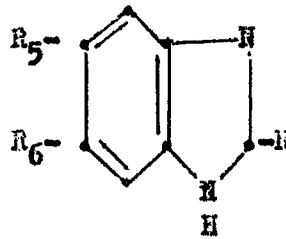
5.- Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, especialmente un compuesto de formula





5 donde R es un radical heteroaromático con uno a tres hetero-
átomos elegidos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y
azufre; R₁ pertenece al grupo integrado por levialquilo,
aralquilo y acilo; y R₅, R₆ son miembros del grupo consti-
tuido por hidrógeno, naftilo, fenilo, halo-fenilo, levial-
quilfenilo, levialcoxilfenilo, levialquiltiofenilo, levial-
quilaminofenilo y dilevialquilaminofenilo; el cual compren-
de tratar una sal alcali-metálica de un compuesto de fór-
mula

10



15

donde R, R₅ y R₆ son como ya se ha definido, con un com-
puesto de fórmula R₁-halógeno, donde R₁ tiene el significa-
do antedicho.

20

6.- Procedimiento para preparar benzazoles 5-
sustituidos.

Esta memoria consta de cuarenta y ocho páginas
escritas por una sola cara.

BARCELONA, 2 noviembre de 1964.

P. A.