



P.- 31,539

324328

Case Nº 875 AJA

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 17 de Marzo de 1.966, con el número 324.328

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de FISONS PEST CONTROL LIMITED, entidad británica, establecida en Harston, Cambridgeshire, Inglaterra, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES PESTICIDAS QUE CONTIENEN UN BENCIMIDAZOL SUSTITUIDO"

La presente invención se refiere a nuevos bencimidazoles caracterizados por la presencia de un grupo hidrocarbonado en posición 2, llevando dicho grupo al menos un grupo heterocíclico.

5 Son conocidos la mayoría de los bencimidazoles en los que hay un grupo heterocíclico unido directamente en la posición 2; la novedad de los presentes compuestos consiste en la existencia de un puente hidrocarbonado entre los grupos heterocíclico y de bencimidazol.

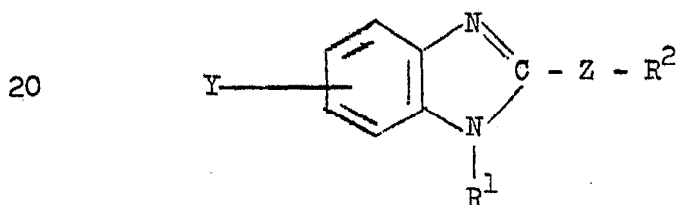
10 Entre los compuestos de la invención, aquellos que llevan un grupo $-CH_2-$ adyacente al bencimidazol son particularmente interesantes, como compuestos intermedios

324328



Para nueva síntesis; estos compuestos difieren, en su comportamiento químico, de aquellos en los que el grupo heterocíclico está directamente unido, debiéndose principalmente la diferencia a la reactividad de dicho grupo metileno; así, en los tiazolilmetil-2-bencimidazoles se hallan dos funciones básicas, mientras que solo hay una presente en los tiazolil-2-bencimidazoles; además, los tiazolilmetilbencimidazoles dan compuestos vinílicos disustituídos, por reacción con aldehídos, los cuales compuestos forman también parte de la presente invención; finalmente, la presencia del grupo metileno confiere generalmente una solubilidad mucho mayor en agua y disolventes usuales, lo que constituye una ventaja suplementaria, debido a su gran facilidad de uso. Además, estos compuestos poseen actividad pesticida, como se describe más adelante.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



25 donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un resto alcohilo, alqueno, aralcohilo, aralqueno o arilo, que puede tener uno o más de sus átomos de hidrógeno reemplazados por uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos hidroxilo, alcoxi, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, alcoholamino, acilamino y/o alcoholtio; R^1 puede estar unido al núcleo de bencimidazol directamente o a través de un grupo $-CO-$ o $-SO_2-$.

30

324328



cluyen el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, bórico, nítrico o hexanoférrico. Como ejemplos de ácidos orgánicos se pueden mencionar los ácidos mono- o policarboxílicos o ácidos mono- o polisulfónicos. Los ácidos orgánicos, fenoles o mercaptanos pueden poseer uno o más sustituyentes adicionales, por ejemplo halógeno y/o grupos hidroxilo, nitro, amino, alcohilamino o acilamino.

Como ejemplos de derivados metálicos a los que, sin embargo, no se limita la invención, se pueden hallar los metales alcalinos o alcalinotérreos, hierro, cobalto, níquel, cobre, mercurio, plomo o cinc. El metal se puede introducir solo en el compuesto, o se puede unir a través de otro elemento o grupo de elementos, como sucede, por ejemplo en los iones halógenomercurio.

Los compuestos según la invención se pueden usar en síntesis química, o para el control de organismos vivientes dañinos, tales como helmintos, hongos o bacterias, por ejemplo hongos parásitos del suelo, plantas, frutos o granos; hongos parásitos de los animales y el hombre; hongos que crecen en productos alimenticios; hongos y bacterias que crecen en el cuero, madera u otros materiales orgánicos estructurales; parásitos helmintos de los animales y del hombre; bacterias patógenas del hombre, animales y plantas.

En estas aplicaciones, los compuestos de la invención se pueden usar solos o junto con otros materiales, y en composiciones líquidas, plásticas o sólidas.

La presente invención se refiere también a composiciones pesticidas que contienen los compuestos antes identificados, conteniendo para mayor conveniencia dilu-



yentes y/o agentes humectantes.

Se pueden preparar composiciones que contienen uno o más productos de la invención, junto con una o más sustancias que posean actividad análoga o diferente.

5 Por ejemplo, una composición líquida puede ser una solución, suspensión o dispersión en agua, o en cualquier otro líquido apropiado.

Una composición se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, tabletas o cápsulas que contienen una u otra forma del compuesto.

Una composición puede ser, por ejemplo, una solución o suspensión o emulsión en una masa plástica tal como grasa, parafina, cera, aceite o sustancias resinosas o adhesivas; tal composición puede constituir un lini
15 mento, unguento, crema o emplasto.

Los compuestos se pueden añadir a harina, azúcar o materiales para dar sabor, para evitar el crecimiento de hongos en productos de panadería y pastelería. Se pueden formular como polvos humedecibles o concentrados en emulsión, y luego, después de diluir con agua, se pueden pulverizar sobre cosechas en crecimiento o ya recogidas, para evitar el ataque por hongos, o se pueden añadir al agua potable para animales de granja, para protegerlos contra la helmintiasis u otras enfermedades infecciosas.

25 El polvo humedecible puede contener otro insecticida, fungicida, repelente de pájaros o destructor de roedores, que puede actuar sinérgicamente con los compuestos de la invención.

Las composiciones pueden comprender también un abono mezclado con los compuestos de la invención, para
30

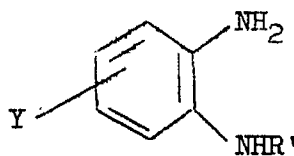
324328



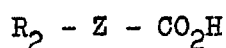
desinfección del suelo o protección de plantas por acción sistémica. La composición puede comprender una composición de aerosol que contenga un impulsor tal como un hidrocarburo fluorado, para obtener un aerosol desinfectante. La composición puede comprender también una pintura, o un barniz o un champú.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por varios caminos, que se describen a continuación:

1. Por reacción de o-diaminas aromáticas, sustituidas de forma adecuada, de fórmula general:



donde R' e Y tienen el significado antes descrito, con ácidos de fórmula general:



o sus anhídridos, amidas, nitrilos, ésteres o haluros. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente, y a temperatura que varía según la naturaleza de los reaccionantes, pero que está generalmente comprendida entre 80 y 300°C. La reacción da buenos rendimientos a presión atmosférica, pero a veces se mejoran usando una presión diferente. Para facilitar la reacción se pueden usar catalizadores, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, polifosfórico o bórico.

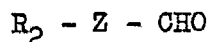
2. Por acción de o-diaminas, según se han defi-

324328

10

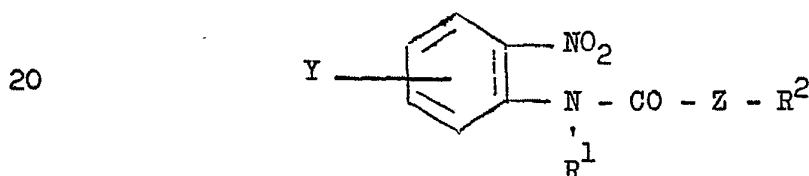


nido en (1), con aldehídos de fórmula general:



La reacción está acompañada o seguida por oxidación con
 5 oxígeno atmosférico o con un portador de oxígeno tal como,
 por ejemplo, compuestos mercurícos o cúpricos. La
 reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente o di-
 luyente. Los complejos metálicos formados entre los com-
 puestos de la invención y los cationes usados, se pueden
 10 tratar, para separar sus constituyentes, por precipita-
 ción de un derivado insoluble del catión, tal como un sul-
 furo, quedando el bencimidazol en solución, o por forma-
 ción de un complejo más fuerte, que retenga al metal en
 solución mientras se precipita el compuesto de la inven-
 15 ción.

3. Por reducción de una o-nitroanilida sustitui-
 da de forma adecuada, de fórmula:

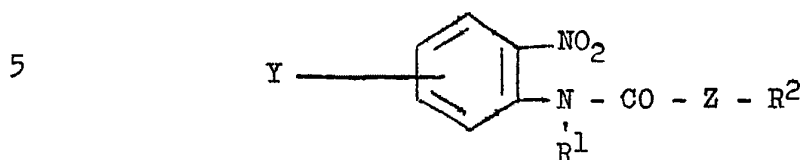


La reducción se puede efectuar mediante aceptores de oxí-
 geno tales como ciertos metales, por ejemplo estaño, cinc,
 25 cadmio o hierro; con sales de metales reductores, tales
 como las de estaño^{II}, hierro^{II} o titanio^{III}; o con hidró-
 geno nascente y/o en presencia de catalizadores de hidro-
 genación. Son catalizadores adecuados el níquel Raney,
 platino finamente dividido, y otros metales de transición,
 30 o sus óxidos.

324328 10



4. Por halogenación de una arilcarbonamidina de fórmula general:



donde el sustituyente R^2 está limitado al tiazolilo o isotiazolilo, sustituidos de la forma antes descrita, o no sustituidos. En una segunda operación, se efectúa una deshidrohalogenación, por acción de una base, lo que produce una ciclación tal que el átomo de carbono del radical carbonamidina ocupa la posición 2 del bencimidazol. Las N-arilcarbonamidinas se pueden usar en estado libre o, preferiblemente, en forma de una sal con un ácido mineral fuerte; en el último caso, la halogenación se consigue fácilmente usando un hipohalogenito alcalino. La reacción se efectúa preferiblemente en solución o en suspensión. Generalmente son convenientes la temperatura y presión ambientes, pero se pueden alterar si es necesario para mejorar el rendimiento. Como bases adecuadas para la deshidrohalogenación se pueden mencionar los hidróxidos y carbonatos alcalinos. Las N-arilcarbonamidinas empleadas en este método de preparación se obtienen por acción de aminas aromáticas y/o sus sales o nitrilos, de fórmula general $R^2 - Z - CN$, efectuándose la reacción en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, un ácido arilsulfónico o un haluro de aluminio o cinc. Las N-arilcarbonamidinas se pueden preparar también por acción de una arilamida metálica sobre un nitrilo de fórmula

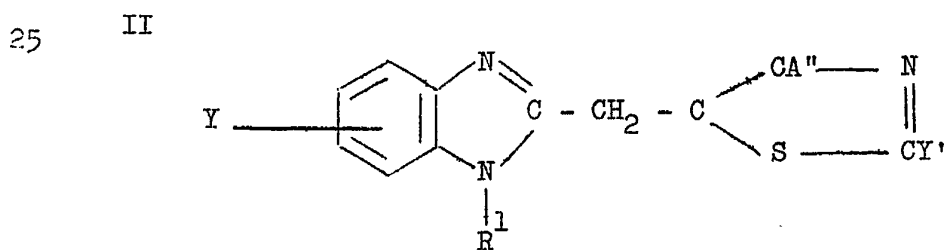
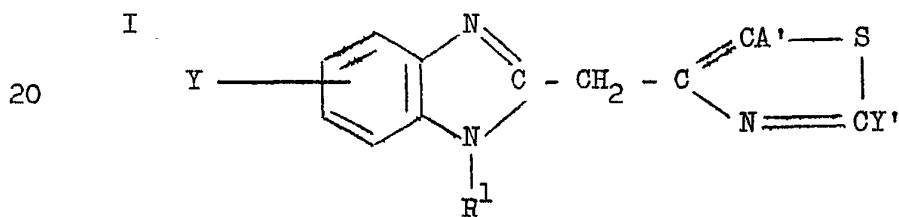
10
15
20
25
30

324328

10 M



presentar también hidrógeno. La reacción se efectúa preferiblemente en solución o suspensión, en un líquido acuoso, u otro. La temperatura puede ser la ambiente, pero, según el caso, también puede ser menor o mayor. La presión puede ser la atmosférica, pero a veces puede ser ventajosa una presión distinta. Una buena agitación facilita la reacción. Una base, preferiblemente una base débil, actúa como aceptador de ácido durante la formación del anillo de tiazol: este aceptor puede formar parte del líquido disolvente o de suspensión, o se puede introducir al final de la reacción. Los derivados de tioamida usados como reaccionantes iniciales se pueden reemplazar por una mezcla que contiene la correspondiente amida y un vehículo de azufre, tal como pentasulfuro de fósforo. Los compuestos preparados por este método poseen las siguientes estructuras:



30

14-IV-66



donde R^1 e Y tienen el significado definido en la descripción de la fórmula general principal, e Y' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, aralcohilo o arilo, o un grupo amino, alcohilamino, hidroxilo, alcoxi o alcoxycarbonilo, según el reaccionante empleado.

La descarboxilación de compuestos que llevan un grupo alcoxycarbonilo en posición 2 del tiazol, se puede obtener quizá por simple calentamiento del correspondiente ácido carboxílico. La descarboxilación puede tener incluso lugar a temperatura ambiente.

6. Por acción de un aldehído de fórmula R^2CHO sobre un bencimidazol de fórmula $B - CH_2 - R^a$, teniendo B y R^2 el significado antes definido, y R^a el significado de las anteriores R^3 , R^4 o R^5 . La reacción se puede efectuar por simple calentamiento de una mezcla de los constituyentes, a de 100 a 250°C. La presencia de un anhídrido tal como anhídrido acético permite generalmente la reducción de la temperatura de condensación. La reacción se puede efectuar en un líquido disolvente o de suspensión, inerte, tal como un ácido orgánico, un alcohol, un hidrocarburo o un éter. Generalmente es adecuada la presión atmosférica, pero se puede usar una presión distinta, por ejemplo una presión mayor, para reducir la duración de la reacción.

Cuando la reacción se efectúa con un bencimidazol no sustituido en posición 1, o en presencia de un anhídrido de ácido orgánico, el compuesto formado lleva el correspondiente radical ácido en posición 1. Se puede obtener el derivado H del derivado ácido, por simple hidrólisis.

324328



7. Por reacción de un aldehído de fórmula R^3CHO sobre un bencimidazol de fórmula $B - CH_2 - R^2$. La reacción se efectúa bajo las condiciones descritas en el método 6.

5 8. Por reacción de un formil-2-bencimidazol, $B-CHO$, con un tiazol de fórmula $R^2 - CH_2 - R^5$. La reacción se efectúa bajo las condiciones descritas en el método 6.

10 9. Los compuestos de la invención en los que R^1 es un sustituyente hidrocarbonado se pueden obtener generalmente partiendo de o-diaminas aromáticas N-sustituídas, siguiendo los métodos 1 y 2; de o-nitroanilinas N-sustituídas, siguiendo el método 4; o de bencimidazoles ya sustituidos en posición 1, siguiendo los métodos 5 y 8. Estos compuestos se pueden preparar también partiendo de
15 bencimidazoles en los que la posición 1 está ocupada por hidrógeno, o preferiblemente a partir de derivados metálicos de tales compuestos, es decir, aquellos compuestos que llevan en posición 1 un metal alcalino, plata, o un grupo halomercurio. Basta con tratar estos compuestos con
20 el haluro del radical hidrocarbonado a introducir. También se puede usar otro éster de un ácido fuerte, tal como el sulfato. Este método de preparación es aplicable en general a compuestos que poseen en la posición 1 un grupo alcohilo, alquenilo, aralcohilo o aralquenilo sustituido
25 de otra forma, o no sustituido.

30 10. Los compuestos de la invención en los que R^1 es un grupo acilo se pueden obtener como se describe en los métodos 5 a 8, partiendo de bencimidazoles ya acilados en posición 1, o por acción de anhídridos o haluros de ácido sobre bencimidazoles sustituidos de forma adecuada

324328

10 M



da, en los que la posición 1 está ocupada por hidrógeno. La reacción se efectúa preferiblemente en un líquido disolvente o de suspensión, inerte, en presencia de un aceptor de ácido tal como una base. Este aceptor puede formar parte del líquido disolvente o de suspensión. También se puede trabajar con derivados metálicos, como se describe en el método 6.

11. Los compuestos de la invención en los que R^1 es un grupo sulfonilo orgánico se pueden obtener como se describe en los métodos 5 a 8, partiendo de bencimidazoles ya sulfonilados en posición 1, o por acción de haluros de sulfonilo orgánico, de fórmula general ASO_2X , donde X representa halógeno y ASO_2- el radical deseado para la posición 1, con bencimidazoles sustituidos de forma adecuada, que lleven un átomo de hidrógeno en la posición 1. La reacción se efectúa como en el método 10. También se puede usar un derivado metálico, como en el método 9.

12. Se pueden obtener sales de los compuestos según la invención por acción de ácidos minerales u orgánicos, fenoles, o mercaptanos, sobre las bases libres de la invención.

13. Las bases libres de la invención se pueden obtener por acción de bases fuertes, en cantidad calculada, sobre las sales cuyo catión constituye un compuesto según la invención.

14. Los compuestos metálicos según la invención se obtienen por acción de óxidos, hidróxidos, alcóxidos, sales, u otros compuestos metálicos, sobre los bencimidazoles que tienen los sustituyentes deseados. Los derivados de metal alcalino se hallan preferiblemente en medio

14-IV-66

324328



anhidro, usando, por ejemplo, metóxidos, etóxidos, hidru
ros o amidas. Los derivados de metales no alcalinos se
pueden obtener partiendo no solo de los bencimidazoles,
sino también partiendo de sus derivados de metal alcalino:
5 la reacción se efectúa en agua u otro disolvente, por el
método, por ejemplo, de permitir la precipitación del de-
rivado formado.

15. Los compuestos en los que R^1 es un grupo
-CHOH - CX₃, donde X representa un átomo de cloro o bromo,
10 y no es necesario que las varias X sean iguales, se pue-
den preparar por acción de trihalógenoacetaldehidos, sus
hidratos o alcoholatos, sobre bencimidazoles sustituidos
de forma adecuada, en los que R^1 es un átomo de hidrógeno.
La reacción se puede efectuar por mezclado de los reacti-
15 vos, en cualquier orden, y en cantidades equivalentes o
con exceso de uno u otro. Se efectúa preferiblemente en
un líquido disolvente o de suspensión, inerte, tal como
un hidrocarburo, éter o compuesto heterocíclico oxigenado,
o un hidrocarburo halogenado. La reacción puede tener lu-
20 gar a temperatura ambiente, pero es preferible usar una
temperatura mayor, tal como, por ejemplo, la temperatura
de reflujo del líquido disolvente o de suspensión. Si se
emplea el hidrato del trihaloacetaldehido, es aconsejable
eliminar agua durante la destilación, por ejemplo por des-
25 tilación aceotrópica.

16. En la invención se incluye un método para
preparar el (tiazolil-4)-acetonitrilo, reactivo usado en
el método 4, consistiendo dicho método en la acción de
una sal de ácido cianhídrico sobre un halógenometil-4-tia-
30 zol. La reacción se efectúa preferiblemente en un líquido



disolvente o de suspensión, tal como, por ejemplo, agua, un alcohol, un glicol, glicerina, piridina o piridinas sustituidas, o dialcoholaminas. Es conveniente usar el agua solo con prudencia, debido a la fácil hidrólisis de los halógenometil-4-tiazoles. Es preferible añadir al agua otro disolvente inmiscible, para mantener al derivado halogenado lejos de la acción de hidrólisis. Generalmente es conveniente trabajar a temperatura superior a la ambiente, tal como, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del líquido disolvente o de suspensión. Generalmente es adecuada la presión atmosférica, pero a veces es conveniente una presión mayor, por ejemplo para reducir la cantidad de disolvente necesario, o para disminuir el tiempo de reacción. Cuando se trabaja con clorometil-4- o bromometil-4-tiazoles, la adición de un yoduro de metal alcalino puede ser aconsejable, para completar la reacción.

Los ejemplos siguientes se presentan a título de ilustración de los métodos detallados, pero no limitan la invención de forma alguna.

Ejemplo 1

A 250 g de ácido polifosfórico se añaden 10,8 g (0,1 moles) de o-feniléndiamina en polvo, y 17,1 g (0,1 moles) de (tiazolil-4)-acetato de etilo. La mezcla se calienta suavemente hasta que se llega a 125°C, y se mantiene esta temperatura durante 1 hora. Después se usa un calentamiento más enérgico, para llegar a 200°C aproximadamente 1 hora después, y esta temperatura se mantiene durante 2 horas. Luego se deja que descienda la tempe-

324328

10 MA



ratura a 100°C, y se añade una mezcla de 500 g de hielo y 200 g de agua. Se añaden 100 ml de amoníaco, y se completa la neutralización con una solución de sosa cáustica de 20° Bé, con buena agitación. La adición se detiene cuando se llega a un pH de 7 a 8, y luego se deja reposar la mezcla durante la noche, en sitio fresco. El precipitado se separa por filtración y se disuelve en 200 ml de acetato de etilo a ebullición: la solución hirviente se trata con carbón descolorante, se filtra y se enfría. El producto, 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol, tiene un punto de fusión de 144 a 145°C.

Se obtiene el mismo compuesto cuando el (tiazolil-4)-acetato de etilo es sustituido por (tiazolil-4)-acetamida, (tiazolil-4)-acetonitrilo o cloruro de (tiazolil-4)-acetilo.

Ejemplo 2

Se disuelven 10,8 g (0,1 moles) de o-feniléndiamina en 200 ml de etanol, y se añaden 12,7 g (0,1 moles) de (tiazolil-4)-acetaldehido. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se calienta a temperatura de reflujo, y se añaden 25 g (0,1 moles) de sulfato cúprico pentahidrato, disueltos en 500 ml de agua. Se mantiene el pH entre 6 y 7, por adición de solución de sosa cáustica. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado verdoso se separa por filtración sobre papel, y se transfiere a 300 ml de acetato de etilo. La mezcla se lleva a temperatura de reflujo, y se hace pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso hasta que ya no se absorbe más; luego se filtra, para separar el sulfuro



cuproso precipitado. El filtrado deposita cristales finos de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol; p.f., 144 a 146°C.

Ejemplo 3

5 Se añaden 134 g de clorometil-4-tiazol y 60 g
(1,2 moles) de polvo de cianuro sódico a 200 ml de N,N-di
metilformamida. La temperatura se mantiene entre 105 y
110°C durante 2 horas, con agitación, y luego se enfría
la mezcla a temperatura ambiente, y se filtra para sepa-
10 rar sales. Luego se separa el disolvente por destilación
bajo presión reducida, se recoge el residuo enfriado en
200 ml de benceno, y luego se filtra, para separar el res-
to de las sales. Después se separa el benceno, por desti-
lación, y el residuo se somete a destilación fraccionada
15 bajo vacío. Se obtiene el (tiazolil-4)-acetonitrilo, con
punto de ebullición de 100 a 105°C, a 3 mm Hg de presión.

Ejemplo 4

 Se agitaron 9,3 g (0,1 moles) de anilina y 12,4
20 g de (4-tiazolil)-acetonitrilo, en 50 ml de tricloroetano,
con 13,3 g (0,1 moles) de polvo de cloruro de aluminio an-
hidro; la reacción exotérmica provocó una elevación de
temperatura hasta aproximadamente 70°C. Cuando dejó de su-
bir la temperatura, la mezcla de reacción se calentó sua-
25 vemente y se trató a reflujo durante 1 hora. Luego se en-
frió la mezcla a temperatura ambiente, y se añadieron,
con agitación, 150 ml de solución 5 N de hidróxido sódico.
Tras dejar reposar, se separó la capa acuosa y se lavó la
capa orgánica con agua fría, y se secó sobre carbonato po-
30 tásico. Al separar el tricloroetano, por destilación a

324328 10



presión reducida, se obtuvo 2-(4-tiazolil)-N-fenilacetamida. El producto crudo se trató con una mezcla de 125 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico N, y se añadió una solución de 0,1 moles de hipoclorito sódico en aproximadamente 50 ml de agua. Después de unos 10 min, se añadió una solución acuosa saturada que contenía 12,7 g (0,12 moles) de carbonato sódico, y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, el 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol se separó por filtración y se recristalizó con acetato de etilo. Punto de fusión, 142 a 143°C.

Ejemplo 5

Una mezcla de 25,3 g (0,1 moles) de 2-(3-bromoacetoni)-bencimidazol, 6,7 g (0,11 moles) de tioformamida y 6 g de yeso finamente pulverizado, en 250 ml de etanol, se agitó durante 1 hora, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 10°C. Luego se elevó gradualmente la temperatura a de 35 a 40°C, a lo largo de 2 horas, se mantuvo en ese nivel durante 1 hora, y luego se elevó al punto de ebullición, durante 15 min. La solución hirviente fue filtrada, y luego se separó el alcohol por destilación a presión reducida. Después se recristalizó el producto dos veces con acetato de etilo, dando 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol, punto de fusión de 143 a 144°C.

Ejemplo 6

Se trataron suavemente a reflujo, durante 5 horas, 14,6 g (0,1 moles) de 2-etilbencimidazol y 9,6 g (0,1 moles) de furfural, en 100 ml de anhídrido acético. Después se separaron por destilación 80 ml de anhídrido

324328



acético, bajo presión normal, y el aceite parduzco que
quedó se trató con 200 ml de ácido clorhídrico N. Se añadió una pequeña cantidad de carbón descolorante, y se filtró la solución. El filtrado, de color naranja, se neutralizó a un pH igual a 7, por adición de amoniaco, y se separó por precipitación un aceite espeso. Este aceite se separó y se recogió en alcohol al 50%, a ebullición; se filtró y se dejó enfriar. Se separó 2-(2-(2-furil)-1-metilvinil)-bencimidazol, en forma de polvo blancuzco; p.f., 173 a 174°C.

Ejemplo 7

Se trataron suavemente a reflujo, durante 3 horas, 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 9,6 g (0,1 moles) de furfural, en 100 ml de anhídrido acético. Tras separar como en el Ejemplo 6, se obtuvo 2-(2-(2-furil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de polvo blanco rosado; p.f., 206 a 207°C.

Ejemplo 8

Se trataron suavemente a reflujo durante 3 horas 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 13,6 g (0,1 moles) de anisaldehído, en 80 ml de anhídrido acético. El líquido parduzco formado se añadió gradualmente, a lo largo de aproximadamente 30 min, a 500 ml de ácido clorhídrico N hirviente, con adición cuidadosa, y se continuó la ebullición durante otras 3 horas. Se añadió una pequeña cantidad de carbón descolorante, y la solución se filtró y se neutralizó con amoniaco. Se obtuvo 2-(2-(4-metoxifenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol,

324328



como polvo blanco anaranjado; p.f., 226 a 227°C.

Ejemplo 9

Se trataron suavemente a reflujo durante 2 horas
5 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y
12,2 g (0,1 moles) de salicilaldehido, en 150 ml de anhí-
drido acético. Después se separaron por destilación 125 ml
de anhídrido, bajo presión normal; se añadieron 500 ml de
ácido clorhídrico N, y la mezcla se trató a reflujo duran
10 te 2 horas. Se añadió una pequeña cantidad de carbón des-
colorante, y la solución se filtró y enfrió, y se añadió
amoníaco hasta que el pH fue igual a 9. Se agitó durante
2 horas a este pH, y luego el precipitado formado se sepa
15 ró, se lavó con agua y se secó dando (2-(2-hidroxifenil)-
1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de polvo gri
sáceo; p.f., 230 a 231°C.

Ejemplo 10

Se efectuó la reacción descrita en el Ejemplo 9,
20 sustituyendo el salicilaldehido por vainillina. Se obtuvo
2-(2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-ben-
cimidazol, en forma de polvo amarillento; p.f., 212 a
213°C.

Ejemplo 11

Se trataron suavemente a reflujo durante 2 horas
21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y
15,1 g (0,1 moles) de p-nitrobenzaldehido, en 125 ml de an
hidrido acético. Luego se separaron 100 ml de anhídrido
30 acético, por destilación a presión normal, y el residuo

324328 10



aceitoso se situó en una estufa de vacío. Se obtuvo 1-acetil-2-(2-(4-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de sólido cristalino verdoso; p.f., 180 a 181°C.

5

Ejemplo 12

Se trataron suavemente a reflujo durante 3 horas 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 15,1 g (0,1 moles) de m-nitrobenzaldehido en 100 ml de anhidrido acético. Se separaron por destilación 80 ml de anhidrido, y el residuo se vertió en 200 ml de agua fría. Se efectuó una rápida agitación, hasta que todo el precipitado grisáceo hubo tomado forma cristalina. Luego se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 1-acetil-2-(2-(3-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de sólido cristalino gris claro; p.f., 236 a 237°C.

10

15

Ejemplo 13

Se trataron a reflujo 39 g (0,1 moles) de 1-acetil-2-(2-(4-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en 2 litros de ácido clorhídrico N, hasta que se disolvió todo. Después se filtró la solución hirviente, y se enfrió el filtrado. El clorhidrato de 2-(2-(4-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol se separó en forma de cristales amarillos, que se separaron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron; p.f., 275 a 276°C.

20

25

Ejemplo 14

Se trataron suavemente a reflujo durante 2 horas 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y

30

14-IV-66

324328

10 MA



14,1 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido en 125 ml de anhidrido acético. El líquido parduzco resultante se añadió gradualmente, en aproximadamente 30 min, a 2 litros de ácido clorhídrico N hirviendo, se continuó la ebullición durante 1 hora, y se añadió una pequeña cantidad de carbón descolorante, y se filtró la solución hirviente. Por enfriamiento, se separó clorhidrato de 2-(2-(4-clorofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de cristales blancuzcos que se separaron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron; p.f., 278 a 280°C.

Ejemplo 15

Se hicieron reaccionar entre sí, durante 1 hora, a 110°C, 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 19,6 g (0,1 moles) de 2,4-dinitrobenzaldehido, en 100 ml de anhidrido acético. El líquido naranja-rojo resultante se añadió gradualmente, en aproximadamente 30 min, a 1 litro de ácido clorhídrico N hirviendo, se continuó la ebullición durante 2 horas, y la solución se filtró, se dejó enfriar y se neutralizó con amoníaco. Se obtuvo 2-(2-(2,4-dinitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de sólido amarillo dorado; p.f., 218°C (con descomposición).

Ejemplo 16

Una mezcla de 2,15 g (0,01 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 1,06 g (0,01 moles) de benzaldehido se calentó en un autoclave de 10 ml, en un baño de aceite a de 190 a 200°C, durante 10 min. Se retiró el autoclave del baño de aceite, y se enfrió en un baño de

324328



10

agua fría. El sólido resultante se recristalizó con etanol acuoso, dando 2-(2-fenil-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de polvo blanco; p.f., 210°C.

5

Ejemplo 17

Se trataron a reflujo durante 1 hora 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 15,3 g (0,15 moles) de anhídrido acético en 200 ml de tricloroetileno. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, hasta que quedó un líquido oleoso de color ámbar, el cual se disolvió en éter, se filtró, y se puso en la nevera a -10°C. Se formaron cristales blancos de 1-acetil-2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol; p.f., 88 a 89°C.

15

Ejemplo 18

Se hicieron reaccionar 34,8 g (0,1 moles) de 2-(2-(4-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol en 250 ml de tolueno, con una solución de 5,4 g (0,1 moles) de metóxido sódico en metanol caliente. Se separó todo el metanol de la mezcla de reacción, separando por destilación todo el azeótropo tolueno/metanol, y luego se añadieron 8,6 g (0,11 moles) de cloruro de acetilo, en un período de aproximadamente 15 min. La mezcla se trató a reflujo durante 1 hora, y luego se separó el tolueno, por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con agua y se secó, dando 1-acetil-2-(2-(4-nitrofenil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de sólido cristalino amarillo verdoso, p.f., 186 a 187°C.

14-IV-66

324328



Ejemplo 19

Se hicieron reaccionar 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol con 14,8 g (0,1 moles) de cloral en 400 ml de agua hirviendo. Después de 15 min, la mezcla se enfrió lentamente, y precipitaron agujas blancas de 1-(1-hidroxi-2,2,2-tricloroetil)-2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol, las cuales se filtraron y secaron; p.f., 116 a 117°C.

10

Ejemplo 20

A una solución de 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol en 100 ml de etanol anhidro se añadieron, con agitación enérgica, 25 ml de ácido clorhídrico concentrado (densidad 1,18). Tras unos pocos minutos solidificó la mezcla, y se añadieron 200 ml de dioxano. El sólido se separó por filtración, se lavó con dioxano, y se secó, dando el diclorhidrato de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol, en forma de agujas blancas; p.f., 206°C.

15

Ejemplo 21

20

Se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso sobre 33,3 g (0,1 moles) de 2-(3-fenil-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol en 100 ml de metanol absoluto, hasta que tuvo lugar un aumento de peso de 4 g. Después de 15 min de agitación, el sólido se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metanol, y se secó, dando el clorhidrato de 2-(2-fenil-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol, en forma de sólido cristalino blanco cremoso; p.f., 266 a 267°C.

25

324328

10 MAR

Ejemplo 22

Una mezcla íntima de 21,5 g (0,1 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol y 13,8 g (0,1 moles) de ácido salicílico se calentó en un baño de aceite a aproximadamente 160°C, con agitación, durante 10 min. El sólido vítreo obtenido se enfrió, para que cristalizase lentamente, dando el monosalicilato de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol; p.f., 98°C.

Ejemplo 23

10

A una solución de 2,96 g (0,01 moles) de 2-(2-(2-furil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol en unos pocos mililitros de etanol absoluto, se añadieron 30 ml de una solución saturada de trinitrofenol (ácido pícrico) en etanol absoluto. El picrato de 2-(2-(2-furil)-1-(4-tiazolil)-vinil)-bencimidazol se separó en forma de cristales dorados-amarillos, que se filtraron y secaron; p.f., 235°C.

Ejemplo 24

20

A una solución de 2,15 g (0,01 moles) de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol en 10 ml de etanol absoluto se añadieron 60 ml de una solución saturada de trinitrofenol (ácido pícroco) en etanol absoluto. El dipicrato de 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol precipitó inmediatamente en forma de cristales amarillos brillantes, que se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron; p.f., 204 a 205°C (con descomposición).

Ejemplo 25

30

A una solución de 4,3 g (0,02 moles) de 2-(4-tia

324328

solilmetil)-bencimidazol en 50 ml de etanol se añadió una
solución de acetato de cobre, en una mezcla de 50 ml de
etanol y 25 ml de agua. Se añadieron gradualmente 20 ml
de solución de hidróxido sódico N, con agitación, y el
precipitado formado se filtró, se lavó y se secó, dando
el derivado cúprico del 2-(4-tiazolilmetil)-bencimidazol,
en forma de sólido verde-aceitunado, que se descompuso an
tes de fundir.



La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Francia el 18 de Marzo de 1.965, bajo el número
P.V. 9668; 8 de Abril de 1.965, número P.V. 12476; 26 de
Abril de 1.965, número P.V. 14576; 29 de Abril de 1.965,
número P.V. 15078; 30 de Abril de 1.965, número P.V. 15370;
22 de Junio de 1.965, número P.V. 21799; 3 de Septiembre
de 1.965, número P.V. 30392; 3 de Septiembre de 1.965, nú
mero P.V. 30393; 16 de Septiembre de 1.965, número P.V.
31613; 30 de Octubre de 1.965, número P.V. 36859; 16 de
Diciembre de 1.965, número P.V. 42490; 16 de Diciembre de
1.965, número P.V. 42491; 5 de Enero de 1.966, número P.V.
44830; 5 de Enero de 1.966, número P.V. 44831 y 7 de Ene-
ro de 1.966, número P.V. 45112, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

N O T A

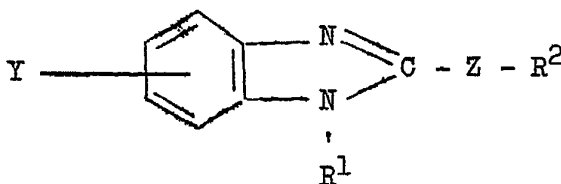
24 Los puntos de invención propia y nueva que se

21-VI-66.



presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones pesticidas que contienen un bencimidazol sustituido de la fórmula



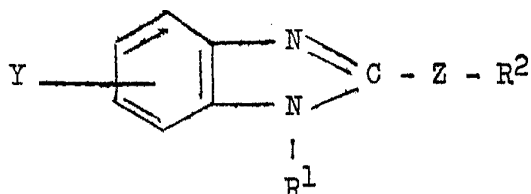
y sus sales, en las cuales Y representa en la fórmula uno o más sustituyentes elegidos de halógeno, nitro, alcoholo, aralcoholo, arilo y alcoholo, aralcoholo o arilo unidos
 10 al anillo por intermedio de un oxígeno o átomo de azufre
 R¹ representa un grupo elegido de entre los grupos hidrógeno, alcoholo, alqueno, aralcoholo, aralqueno, arilo y alcoholo, alqueno, aralcoholo, aralqueno y arilo sustituidos por uno o más de los grupos hidroxilo, alcoxi,
 15 nitro carboxi, alcoxycarbonilo, amino, alcoholamino, acilamino y alcoholtio que está unido al átomo de nitrógeno sea directamente o por intermedio de un grupo -CO- o -SO₂-;
 R² representa un grupo heterocíclico elegido de tiazol, isotiazol, tiadiazol, furano, piridina y tíofero, cuyo
 20 grupo heterocíclico puede ser no sustituido o sustituido por uno o más grupos halógeno, nitro, alcoholo, aralcoholo o arilo, y Z representa un puente hidrocarbonado que comprende un grupo de hidrocarburo etilénico de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido.

25 2.- Mejoras introducidas en la preparación de

324328



bencimidazoles sustituidos de la fórmula



y sus sales, en las cuales Y en la fórmula representa uno o más sustituyentes elegidos de halógeno, nitro, alcoholo, aralcoholo, arilo y alcoholo, aralcoholo o arilo unidos
 5 al anillo mediante un átomo de oxígeno o azufre; R¹ representa un grupo elegido de entre los grupos hidrógeno, alcoholo, alqueno, aralcoholo, aralqueno, arilo y alcoholo, alqueno, aralcoholo, aralqueno y arilo sustituidos por uno o más de los grupos hidroxilo, alcoxi, nitro,
 10 carboxi, alcocarbonilo, amino, alcoholamino, acilamino y alcoholamino, que está unido al átomo de nitrógeno sea directamente o por un grupo -CO- o -SO₂-; R² representa un grupo heterocíclico elegido de tiazol, isotiazol, tiazol, furano, piridina y tiofeno, cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido por uno o más
 15 grupos halógeno, nitro, alcoholo, aralcoholo o arilo; y Z representa un puente hidrocarbonado que comprende un grupo hidrocarburo etilénico de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido.

20 3.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos, como se reivindica en el punto 2, en las cuales R² representa un grupo tiazolilo unido por sus posiciones 4 ó 5, que lleva en la posición 2
 23

27-IV-66



un grupo carboxi, alcoxi, carbonilo hidroxí, amino o alcohilamino.

4.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos como se reivindica en los puntos 2 ó 3, en las cuales Z representa el grupo - C -
 5 " CH - R³

donde R³ es un grupo heterocíclico o un radical fenilo, sustituido o no sustituido.

5.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos como se reivindica en los puntos 2 ó 3, en las cuales Z representa el grupo - C = CH -
 10 " R⁴

donde R⁴ es elegido de hidrógeno, grupos alcoholilo de 1-4 átomos de carbono y radicales arilo no sustituidos o sustituidos por uno o más de los grupos halógeno, nitro, hidroxí, alcoxi y alcoholilo, y grupos bencimidazol que pueden llevar sustituyentes Y como se define en el punto 2.
 15

6.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos como se reivindica en el punto 5, en las cuales R⁴ es un grupo bencimidazol, y R² es un grupo fenilo, no sustituido o sustituido por uno o más de los grupos halógeno, nitro, hidroxí y alcoxi.
 20

7.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos como se reivindica en el punto 2, en las cuales R² es un grupo tiazolilo-2- no sustituido o sustituido por uno o más grupos halógeno, nitro alcoholilo, aralcoholilo o arilo, y donde Z representa el grupo - CH = C - donde R⁵ es un grupo alcoholilo, aralcoholilo o
 25 " R⁵

27 arilo.



324328

8.- Mejoras introducidas en la preparación de bencimidazoles sustituidos como se reivindica en cualquiera de los puntos precedentes, en las cuales la sal es una sal metálica o sal con un ácido, fenol o mercaptano.

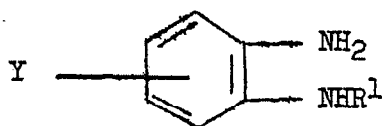
5 9.- Un procedimiento para el tratamiento de plantas, del suelo, la tierra o zonas acuáticas con el propósito de reprimir plagas, que comprende aplicar a ellos un bencimidazol sustituido como se reivindica en uno cualquiera de los precedentes puntos 2-8.

10 10.- Un procedimiento para el tratamiento de materiales inanimados susceptibles de ser atacados por plagas con el propósito de repeler la plaga o reprimir la plaga, que comprende aplicar a ellas un bencimidazol sustituido como se reivindica en uno cualquiera de los puntos precedentes 2-8.

15 11.- Un procedimiento para el tratamiento de sustancias alimenticias o agua que comprende aplicar a ellos un bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera de los precedentes puntos 2-8.

20 12.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones pesticidas caracterizadas porque las composiciones contienen un bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera de los puntos precedentes 2 a 8 junto con un diluyente inerte y/o un agente humectante.

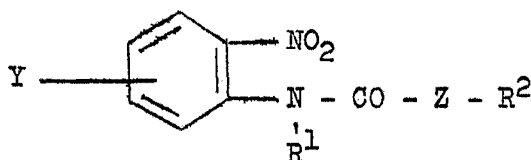
25 13.- Un procedimiento para la preparación de un bencimidazol sustituido como se reivindica en uno cualquiera de los puntos 2 - 8 que comprende hacer reaccionar una ortodiamina aromática de la fórmula



con un compuesto de la fórmula $R^2-Z-COOH$, o un derivado funcional del mismo, donde R^1 , R^2 , Y y Z tienen el significado indicado en el punto 2.

5 14.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 13, en el cual la ortodiamina aromática se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $R^2-Z-CHO$, y el producto es oxidado.

10 15.- Un procedimiento para la preparación de un bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 - 8 que comprende reducir una orto nitranilida de la fórmula



en la que R^1 , R^2 , Y y Z tienen el significado indicado en el punto 2.

25 16.- Un procedimiento para la preparación de un bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 - 8 que comprende halogenar un aril carbonamida de la fórmula

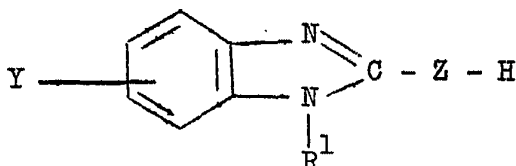
324328

10 M



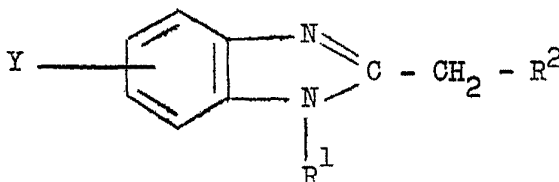
to 2.

18.- Un procedimiento para la preparación de
bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera
de los puntos 2 - 8 que comprende hacer reaccionar un
5 bencimidazol de la fórmula



con un aldehido de la fórmula, $R^2\text{CHO}$, donde R^1 , R^2 , Y y Z
tienen el significado indicado en el punto 2.

19.- Un procedimiento para la preparación de
bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera
10 de los puntos 2 - 8 que comprende hacer reaccionar un
bencimidazol de la fórmula

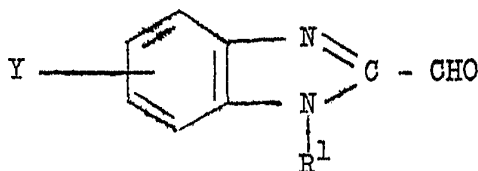


con un aldehido de la fórmula $R^3\text{CHO}$, donde R^1 , R^2 y Y
tienen el significado indicado en el punto 2 y R^3 es un
grupo heterocíclico.

15 20.- Un procedimiento para la preparación de
un bencimidazol sustituido como se reivindica en cual-
quiera de los puntos 2 - 8 que comprende hacer reaccio-
nar un bencimidazol de la fórmula

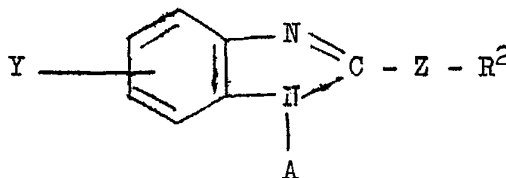
27-IV-66

324328



con un tiazol de la fórmula $R^2-CH_2-R^5$, donde R^1 , R^2 y Y tienen el significado indicado en el punto 2 anterior, y R^5 es un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo.

21.- Un procedimiento para la preparación de un bencimidazol sustituido como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 - 8 que comprende hacer reaccionar un bencimidazol de la fórmula



donde A es un grupo reemplazable tal como hidrógeno, para introducir el sustituyente R^1 .

22.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 21 donde el reaccionante usado es un trihalógeno acetaldehído.

23.- Un procedimiento para la preparación de sales de los bencimidazoles como se reivindican en el punto 2 que comprende hacer reaccionar la correspondiente base libre con el compuesto que forma sal.

24.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 16, en el cual se usa un (tiazolil-4)acetoni-trilo,

324328



preparado por la reacción de una sal de ácido hidrocianico
o un halógeno-metil-4-tiazol.

5 25.- Mejoras introducidas en la preparación de
composiciones antihelminticas caracterizadas porque las
composiciones contiene un bencimidazol sustituido como se
reivindica en cualquiera de los puntos 2 - 8.

26.- Mejoras introducidas en la preparación de
composiciones pesticidas que contienen un bencimidazol
sustituido.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAY. 1966

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

G.D.S.

27-IV-66