



330712

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domicilia-
da en 126 East Lincol Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.)

por :

"Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituidos".

====:oO:=====

Memoria descriptiva

**POOR
QUALITY**



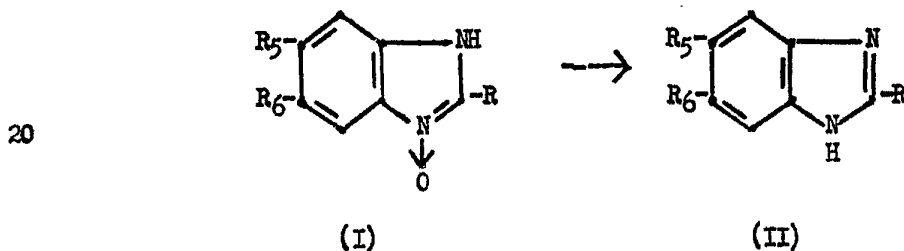
AGO. 1963 330712²

Merek & Company Incorporated
Caso 9891

La presente invención se relaciona con procedimientos para preparar bencimidazoles 2-substituidos. Mas particularmente se relaciona con procedimientos para preparar bencimidazoles 2-substituidos a partir de correspondientes 1-óxidos de bencimidazol. Aún mas específicamente, la presente invención se relaciona con métodos para reducir 1-óxidos de 2-aryl ó 2-halofenil bencimidazol, o de bencimidazol 2-heteroaromático para obtener bencimidazoles 2-substituidos.

Una finalidad de la presente invención es preparar bencimidazoles 2-substituidos mediante nuevos métodos. Otra finalidad es proveer medios para reducir 1-óxidos de bencimidazol 2-substituido. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado ahora que se puede convertir mediante reducción 1-óxidos de bencimidazol 2-substituido al correspondiente compuesto 1-no substituido. Se puede ilustrar el procedimiento de la siguiente manera:



25 en las precedentes fórmulas, R puede ser un radical arilo tal como fenilo y naftilo, un radical halofenilo o un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátomos, en que los heteroátomos son nitrógeno, oxígeno o azufre. Los radicales halofenilo en la posición 2 de los bencimidazoles son radicales o-halofenilo tales como o-clorofenilo y o-fluorofenilo. Los radicales heteroaromáticos representados por R, en las precedentes fórmulas, son aquellos que tienen un heteroátomo en la estructura del anillo tal como tieni-

5975

MA/EM 30

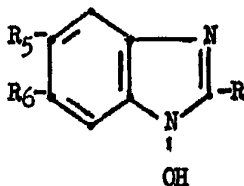


17 AG

le, furilo, pirrilo, piridilo, cumarinilo o tiacumarinilo; dos heteroátomos en el anillo tales como tiazolilo, o isotiazolilo; o tres heteroátomos tales como triadiazolilo.

5 R₅ y R₆ son hidrógeno o una de las R₅ y R₆ es alquilo, de preferencia alquilo inferior tal como metilo, etilo, isopropilo y lo similar; halo, por ejemplo cloro o flúor; fenilo, o un grupo halofenilo que tiene un radical halo, por ejemplo fluoro o cloro, situados en relación orto, meta o para con respecto al carbono del fenilo que liga el grupo halofenilo a la fracción molecular benzimidazol. Ejemplos de grupos halofenilo de esta clase incluyen p-fluorofenilo, p-clorofenilo, o-fluorofenilo, m-fluorofenilo, y lo similar. R₅ y R₆, pero no ambas al mismo tiempo, representan también un radical heterocíclico tal como tienilo y lo similar, un grupo alcoxilo inferior o alquilo inferior tipo, tal como metoxilo, etoxilo, metiltio, propiltio y lo similar, o un grupo fenoxilo o feniltio.

Se comprenderá que, cuando se hace referencia en esta descripción y en las reivindicaciones a una expresión del tipo "1-óxido de benzimidazol" o a una fórmula que lo ilustra, esta expresión o fórmula incluye dentro de su significado y alcance su forma tautomérica, a saber el correspondiente 1-hidroxil benzimidazol. Estos compuestos tienen la fórmula:



donde R, R₅ y R₆ están de acuerdo con lo definido mas arriba.

De acuerdo con uno de los aspectos de la presente invención, se puede tratar un 1-óxido de benzimidazol 2-substituido, que tiene la precedente fórmula (I) con un hidrógeno en pre-

30



5 sencia de un catalizador de hidrogenación metal tal como níquel de Raney, paladio o rutenio para producir el correspondiente compuesto 1-no substituido definido de acuerdo con (II) mas arriba. Se opera esta reacción en presencia de un solvente orgánico inerte que puede ser un alcohol inferior tal como metanol, etanol e isopropanol; ácidos alcanóicos inferiores tales como ácido acético; hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol distilénico, éter dimetílico de glicol etilénico; y lo similar. Sin embargo, no se deberá utilizar solventes fuertemente ácidos cuando el níquel de Raney es el catalizador de hidrogenación. Se prefiere operar el procedimiento a una temperatura de aproximadamente 0 a 70 °C, de preferencia desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 40 °C. En cualquier caso, esta temperatura no es crítica para el éxito de la reacción. Se lleva convenientemente a cabo y con éxito el procedimiento durante aproximadamente 10 min a 5 hr bajo estas condiciones. Aunque se puede utilizar presión superatmosférica durante la hidrogenación, si así fuera conveniente, esto no es necesario y de preferencia se lleva a cabo la reacción a la presión atmosférica. Se puede separar el producto mediante técnicas comunes tales como filtración y purificarlo mediante lavado con solventes tales como los mencionados mas arriba. Se recupera entonces el producto mediante cristalización.

10

15

20

Otro método para preparar los benzimidazoles 2-substituidos de acuerdo con la presente invención involucra tratar el óxido de benzimidazol, definido mas arriba, con fosfinas trisubstituidas, de preferencia en ausencia de oxígeno. Las fosfinas trisubstituidas útiles en este sentido incluyen tri-alquilo inferior fosfinas tales como trietil fosfina, tributil fosfina, y lo similar; y triaril fosfinas tales como trifenil fosfina. Se puede lle-

25

30



var a cabo el procedimiento a una temperatura comprendida en la gamma desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente utilizado y no es crítica para el éxito de la reacción. Ejemplos de algunos de los solventes que encuentran uso en este procedimiento incluyen alcoholes tales como alcanoles inferiores, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol; polioles tales como glicol; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, y lo similar; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dimetilico de glicol trietilénico. Puede estar presente en la mezcla de reacción 1 mol de fosfina trisustituída por cada mol de 1-óxido de benzimidazol 2-sustituído, aunque se prefiere que estén presentes 1 a 1,5 moles de fosfina por cada mol de óxido. Se puede continuar la reacción durante hasta aproximadamente 10 hr o mas. Se puede separar el producto benzimidazol 2-sustituído con respecto a la mezcla de reacción mediante métodos comunes tales como evaporación, disolución del residuo en un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, tratando la solución resultante con carbón vegetal para separar impurezas y ajustando el pH del filtrado hasta 4,5-5 para precipitar el producto.

Otro método para preparar los benzimidazoles 2-sustituídos descriptos mas arriba, a partir de los correspondientes 1-óxidos de benzimidazol 2-sustituído, involucra tratar el óxido con un fosfito tribustituído tal como tri-alquilo inferior fosfito, por ejemplo tributil fosfito y trimetil fosfito, o un triaril fosfito tal como trifenilfosfito. Como en el caso de la reacción en que se utiliza fosfinas trisustituídas, se prefiere llevar a cabo este procedimiento en ausencia de oxígeno. Son deseables temperaturas de aproximadamente 40 a 120 °C y de preferencia aproximadamente 60 a 80 °C. Solventes tales como los men-



5 cionados mas arriba como ; útiles para reducir los óxidos (I) con fosfinas trisubstituidas, son igualmente operables en el procedimiento en que se utiliza fosfitos trisubstituidos. Cuando se lleva a cabo la reacción, la relación molar entre fosfito y 1-óxido de benzimidazol 2-substituido es de preferencia 1:1 a 1,5:1. Se obtiene el producto, purificado, a partir de la mezcla de reacción en la misma manera que se obtiene el producto en la reacción con fosfina descripta mas arriba.

10 De acuerdo con la presente invención, otro procedimiento para preparar benzimidazoles 2-substituidos definidos por la presente fórmula(II), involucra tratar 1-óxidos de benzimidazol 2-substituido con trihaluro de fósforo (PX_3), pentahaluro de fósforo ((PX_5)), oxihaluro de fósforo (POX_3), o haluro de tionilo (SOX_2), y tratar subsiguientemente el producto resultante con una
15 base. Estos reactivos pueden contener átomos de halógeno (X) tales como bromo y cloro. Por consiguiente, son útiles como reactivos en este procedimiento compuestos tales como pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo y oxibromuro de fósforo. De preferencia se opera esta reacción
20 en solventes tales como hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, tetracloruro de carbono y lo similar, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno. La reacción avanza a temperaturas desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta
25 aproximadamente 100 °C, pero se prefiere temperaturas de aproximadamente 40 a 70 °C. Las bases que son útiles al convertir el intermedio al benzimidazol 2-substituido incluyen hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, carbonatos de metal alcalino y lo similar. Se puede obtener entonces el producto de la
30 reacción mediante técnicas comunes tales como mediante extracción



con solventes inmiscibles con agua, por ejemplo éteres, acetato de etilo y lo similar, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos y lo similar.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se obtiene los benzimidazoles 2-substituidos a partir de los correspondientes 1-óxidos de benzimidazol 2-substituido por tratamiento con un oxalato tal como oxalato ferroso, manganeso o cuproso de preferencia a una temperatura de aproximadamente 200 a 280 °C durante hasta aproximadamente 1 hr. Se prefiere utilizar por lo menos aproximadamente 1 mol de oxalato por cada mol de 1-óxido de benzimidazol. Se purifica entonces el producto resultante mediante disolución en ácidos minerales fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, tratando la solución con carbón vegetal, filtrándola y neutralizándola al filtrado.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se convierte 1-óxidos de benzimidazol 2-substituido a benzimidazoles 2-substituidos por tratamiento de los primeros con un sistema reductor metal-ácido. Estos sistemas incluyen el uso de metales tales como hierro, cinc y estaño y ácidos tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y lo similar. Se obtiene el producto cuando se calienta la mezcla de reacción, de preferencia desde aproximadamente 60 °C hasta el punto de ebullición del ácido utilizado. La reacción deberá avanzar durante aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 4 hr para obtener rendimientos significativos del benzimidazol 2-substituido. Se recupera el producto mediante técnicas similares a las de los procedimientos de recuperación mencionados mas arriba.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se obtiene los compuestos descritos mas arriba, de acuerdo con la precedente fórmula (II), tratandb los 1-óxidos de benzimida-



zol (I) con sulfuros tales como sulfuro de amonio, sulfuro de sodio
o sulfuro de potasio, en solvente. Se puede llevar a cabo el proce-
dimiento a cualquier temperatura conveniente, aunque se prefiere
temperaturas de aproximadamente 80 a 100 °C. Los solventes que son
5 útiles en la reacción incluyen solventes hidrocarbonados tales co-
mo benceno, tolueno y xileno. Se recupera el producto mediante de-
cantación, evaporación y otras técnicas comunes que son conocidas
para los entendidos en esta materia.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se
10 prepara bencimidazoles 2-sustituidos tratando los correspondientes
óxidos con hidruros tales como hidruro de litio aluminio, borhi-
druro de litio o hidruros de litio tri-alcóxido terciario aluminio,
por ejemplo hidruro de litio tri-butoxido terciario aluminio. Se
lleva a cabo la reacción bajo condiciones anhidras en solventes ta-
les como piridina, éteres por ejemplo éter etílico, éter dimetili-
15 co de glicol dietilénico, éter metilético, tetrahidrofurano, y
lo similar. La temperatura es de preferencia del orden de aproxi-
madamente 0 a 50 °C, aunque las temperaturas que se extienden un
poco mas allá de esta gama no serán perjudiciales para la reacción.
20 Se recupera el producto enfriando la mezcla de reacción, extractán-
dola con solventes orgánicos, por ejemplo hidrocarburos halogena-
dos, y evaporando los solventes.

Los bencimidazoles 2-sustituidos (II), descritos mas
arriba, son altamente activos contra helmintiasis, que es una in-
25 fección que involucra infestación del cuerpo de un animal por di-
versas especies de lombrices parásitas. Cuando se los utiliza co-
mo agentes antihelmínticos, se puede administrar oralmente estos
bencimidazoles, a los animales, bajo la forma de una bebida o bo-
lo, o en mezcla con el alimento de los animales.



de ninguna manera limitativos.

EJEMPLO I

Se agita una solución de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (1,0 g) en 25 ml de metanol, a la temperatura ambiente en hidrógeno a la presión atmosférica sobre níquel de Raney. Después de aproximadamente 2 hr de absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración y se le lava con metanol. Se concentra el filtrado y los lavados, combinados, mediante evaporación bajo presión reducida para obtener 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol; p.f. = 298-299 °C.

Cuando se utiliza paladio o rutenio en lugar de níquel de Raney en el procedimiento precedente, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO II

Se agrega tributilfosfina (4,05 g) a 25 °C bajo nitrógeno, a una solución de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (4,2 g) en 60 ml de isopropanol. Se envejece la mezcla de reacción a 50-55 °C durante 6 hr para completar la reacción. Mediante evaporación bajo presión reducida se separa el isopropanol y óxido de tributil fosfina que se obtiene. Se disuelve el residuo en 30 ml de ácido clorhídrico 2N, se le trata con carbón vegetal y se le filtra. Al filtrado claro se le neutraliza hasta pH = 4,5-5,0 mediante la adición de hidróxido de amonio diluido y se filtra el 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol precipitado, se le lava con agua y se le seca; p.f. = 297-298 °C.

Cuando se utiliza trietilfosfina o trifenil fosfina en lugar de tributilfosfina en el procedimiento precedente, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO III

Se agrega tristilfosfito (1,65 g) a la temperatura am-



biente bajo nitrógeno, a una solución de 2,1 g de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol en 30 ml de etanol. Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 8 hr, y se separa entonces el solvente mediante evaporación bajo presión reducida. Se obtiene 2-(4'-tiazolil)bencimidazol disolviendo el residuo en 20 ml de ácido clorhídrico 2N, tratando la solución con carbón vegetal, filtrándola y neutralizando el filtrado con hidróxido de amonio diluido. Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se utiliza tributilfosfito o trifenilfosfito en lugar de trietilfosfito, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO IV

Se agrega tricloruro de fósforo (25 ml) y 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (15 g) a 200 ml de cloroformo. Se agita bien la mezcla, se la calienta bajo reflujo durante 30 min, se la enfría hasta la temperatura ambiente y se la vierte sobre hielo. Se agrega solución de hidróxido de sodio (20 %) para llevar el pH de la mezcla hasta 11. Se separa la fase orgánica y se extrae la capa acuosa dos veces con cloruro de metileno. Se combina los extractos y se los evapora bajo presión reducida para obtener 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

Cuando en el procedimiento precedente se utiliza tribromuro de fósforo, óxido de fósforo, óxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo en lugar de tricloruro de fósforo, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se utiliza hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio o carbonato de potasio en lugar de hidróxido de sodio, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.



Durante 25 min se calienta hasta 280 °C una mezcla de 1-
óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (2,0 g), oxalato ferroso (1,0
g) y plomo granulado (0,3 g). Se disuelve el producto de reacción
en 20 ml de ácido clorhídrico 2N, se le trata con carbón vegetal y
se le filtra. Al filtrado claro se le neutraliza hasta $\text{pH} = 4-4,5$
con hidróxido de amonio diluido y se filtra el 2-(4'-tiazolil)-ben-
cimidazol precipitado, se le lava con agua y se le seca.

Quando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se
utiliza oxalato manganeso o cuproso en lugar de oxalato ferroso,
se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO VI

Se calienta hasta 100 °C una solución de 1-óxido de 2-
(4'-tiazolil)-bencimidazol (1,0 g) en 10 ml de ácido acético gla-
cial. A través de un período de 20 min se agrega por porciones,
con agitación, 3,0 g de polvo de hierro. Se envejece la mezcla a
100 °C durante otra hora. Se separa el solvente mediante evapora-
ción y se disuelve el residuo en 15 ml de ácido clorhídrico 2N,
se le trata con hidróxido de amonio diluido para llevar el pH de
la mezcla hasta 4-4,5 y el 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol se preci-
pita.

Quando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se
utiliza cinc y ácido sulfúrico o estaño y ácido clorhídrico en lu-
gar de hierro y ácido acético, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-
bencimidazol.

EJEMPLO VII

Se agrega sulfuro de amonio (1,5 g) a una mezcla vigoroso-
mente agitada de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (2,0 g),
tolueno (15 ml) y agua (15 ml). Se calienta la mezcla bajo refluj-
o durante 15 min. Se separa la fase acuosa y se aísla el 2-(4'-
tiazolil)-bencimidazol con respecto a la fase orgánica mediante e-

330712



vaporación del solvente bajo presión reducida.

Cuando en el procedimiento precedente se utiliza sulfuro de sodio o sulfuro de potasio en lugar de sulfuro de amonio, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

5 Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se utiliza benceno o xileno en lugar de tolueno, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO VIII

10 A una solución de 0,5 g de hidruro de litio aluminio en 20 ml de éter anhidro se agrega 1,0 g de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. Se calienta la mezcla de reacción hasta 30-35 °C durante 4 hr, se la enfría hasta 0 °C y se la vierte en 50 ml de agua enfriada con hielo. Se aísla el producto, 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, tratando la mezcla con cloruro de metileno y evaporando el
15 solvente.

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y se utiliza borohidruro de litio o hidruro de litio tri-butoxilo terciario aluminio en lugar de hidruro de litio aluminio, se obtiene también 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

20 Cuando se lleva a cabo los procedimientos de los Ejemplos I a VIII y se utiliza 1-óxido de 2-(2'-fural)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-isotiazolil)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-[4'-(1',2',5'-tiazolil)]-5-metiltio-bencimidazol, 1-óxido de 2-fenil-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-5-fluoro-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-fural)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-pirril)-6-feniltio-bencimidazol, 1-óxido de 2-(3'-tiacumarinil)-5-metoxi-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-naftil)-5-metil-bencimidazol, 1-óxido de 2-(3'-cumarinil)-6-
25 (4'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-tienil)-bencimida-

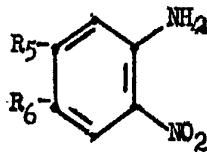
30



zol, 1-óxido de 2-(3'-piridil)-5-fenil-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-5-fenil-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-5-fenoxi-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-clorofenil)-6-cloro-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-5-etoxi-bencimidazol ó 1-óxido de 2-fenil-5-(2'-clorofenil)-bencimidazol en lugar de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, se obtiene 2-(2'-fural)-bencimidazol, 2-(4'-isotiazolil)-5-(2'-tiazil)-bencimidazol, 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 2-[4-(1',2',5'-tiodiazolil)]-5-metiltio-bencimidazol, 2-fenil-bencimidazol, 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5-fluoro-bencimidazol, 2-(2'-fural)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(2'-pirril)-6-feniltio-bencimidazol, 2-(3'-tiacumarinil)-5-gatoxi-bencimidazol, 2-(2'-naftil)-5-metil-bencimidazol, 2-(3'-cumarinil)-6-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(2'-pienil)-bencimidazol, 2-(3'-piridil)-5-fenil-bencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5-fenil-bencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5-fenoxi-bencimidazol, 2-(2'-clorofenil)-6-cloro-bencimidazol, 2-(2'-tiazolil)-5-etoxi-bencimidazol, ó 2-fenil-5-(2'-clorofenil)-bencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO IX

A 50 ml de tolueno seco se agrega 60 g de un compuesto de la fórmula:



donde R₅ y R₆ son hidrógeno, alquilo inferior, halo, fenilo, halo-fenilo, tienilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo o feniltio, y 10 ml de un compuesto de la fórmula:

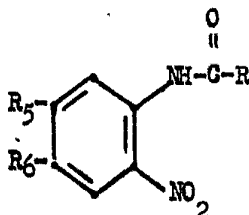


donde R es tiazolilo, fenilo, naftilo, halofenilo, tienilo, pirrilo, furilo, piridilo, cumarinilo, tiacumarinilo, isotiazolilo o tiazolilo. Se calienta la solución a reflujo durante 1 hr. Se sepa-

330712



ra al solvente bajo presión reducida, se agrega benceno al residuo, luego se le evapora, y se agrega y evapora una vez mas. Se filtra el sólido restante y se le lava con n-butanol. Al filtrado se le diluye con éter para obtener un compuesto de la fórmula:



donde R, R₅ y R₆ están de acuerdo con lo definido mas arriba.

EJEMPLO X

A una solución de 24,92 g de N-(o-nitrofenil)-tiazol-4-carboxamida en 350 ml de cloruro de metileno se agrega 27,6 g de dihidrato de sulfhidrato de sodio en 200 ml de agua, a través de 2 hr a 5 °C. Se agrega entonces cloruro de calcio (10,0 g) en 20 ml de agua y se agita vigorosamente la mezcla a 5 °C durante 6 hr y a la temperatura ambiente durante 18 hr. Después de la adición de 10 g de cloruro de amonio y 1 hr de agitación, se filtra el sólido y se le lava con agua. Se le disuelve entonces en 200 ml de agua por adición de ácido clorhídrico al 10 % hasta que se logra pH = 1,2. Se separa por filtración las impurezas insolubles y se ajusta el pH del filtrado claro a pH = 7 mediante la adición de hidróxido de amonio 6N. Se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le seca bajo presión reducida. Se obtiene 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, substancialmente puro, mediante recristalización del material crudo a partir de etanol; p.f. = 237-238 °C.

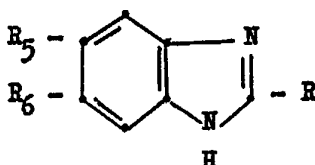
Quando se lleva a cabo el precedente procedimiento utilizando cualesquiera de los productos del precedente Ejemplo IX, se obtiene 1-óxidos de bencimidazol correspondientemente sustituidos.



Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituidos, y especialmente un bencimidazol de la fórmula :

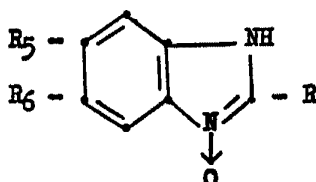
5



10

donde R es arilo, halofenilo ó un radical heteroaromático, que contiene 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R₅ y R₆ son hidrógeno, alquilo inferior, halo, fenilo, halofenilo, tienilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo ó feniltio, en que por lo menos una de las R₅ y R₆ es hidrógeno, que comprende reducir un compuesto de la fórmula

15



20

donde R, R₅ y R₆ están de acuerdo con lo definido más arriba.

2. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación metal en un solvente.

25

3. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de catalizador níquel de Raney, paladio ó rutenio en un solvente.

4. - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituidos y especialmente 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, que comprende tra-

30

330712

17 AGO

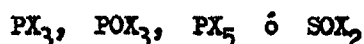


tar 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol con hidrógeno en presencia de catalizador de Niquel de Raney en metanol.

5. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con una fosfina trisustituida ó un fosfito trisustituido en un solvente.

6. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con una tri-alquilo inferior fosfina, trifenilfosfina, tri-alquilo inferior fosfito ó trifenilfosfito en un solvente.

7. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo en un solvente con un compuesto de la fórmula



donde X es cloro ó bromo, y tratando el compuesto resultante con una base.

8. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con oxalato ferroso, manganoso ó cuproso.

9. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con un sistema reductor metal-ácido.

10. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con sulfuro de amonio, sulfuro de sodio ó sulfuro de potasio, en un solvente.

11. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reducción se lleva a cabo con hidruro de litio, aluminio, borohidruro de litio tri-alcoxilo terciario aluminio, en un solvente anhidro.

12. - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituidos.

Esta memoria consta de dieciséis páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 17 AGO. 1900

P. A.

