

368715

20



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE	<u>D</u> <u>K</u>

No. 368.715

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENCIMIDAZOLES"

Prioridad: de la solicitud de patente canadiense n^o. 23.738 del 27 Junio 1.968.

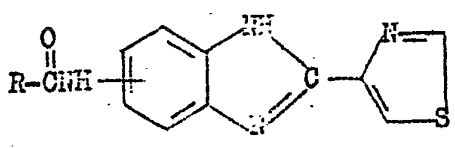
IG.

1

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

Un procedimiento para la producción de 2-(4-tiazolil)-bencimidazoles de fórmula:

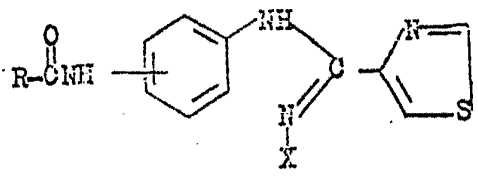
5



10

donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y donde el grupo R-CNH- está situado en la posición 5(6), siendo útiles los compuestos como agentes antihelmínticos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

donde R es el definido anteriormente y X es halógeno, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, con una base o un iniciador de radical libre y recuperar los productos formados. También se procuran las sales de estos productos.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

CAMPO DEL INVENTO

25

Este invento se refiere a procedimientos para la producción de ciertos derivados de benzimidazol 2-susti-



20

1 tuídos que son útiles como agentes antihelmínticos en
 el tratamiento de la helmintiasis. En especial, este
 invento se refiere a un nuevo procedimiento para la pro-
 ducción de bencimidazoles sustituidos en la posición 2
:5 con un grupo 4-tiazolilo y además sustituidos en el
 anillo de bencimidazol con un grupo amida o carbamato
 en la posición 5(6) de dicho anillo.

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

 Los bencimidazoles sustituidos en la posición 2
10 con diversos sustituyentes han sido descritos en la téc-
 nica anterior y se han sugerido diversas aplicaciones
 para los mismos. Algunos de estos compuestos, especial-
 mente los 2-arilbencimidazoles y 2-heterobencimidazoles
 son conocidos por sus propiedades antihelmínticas, mien-
15 tras que otros son útiles como antimetabolitos. No obs-
 tante, persiste una evidente necesidad de procedimien-
 tos adecuados para la producción de estos compuestos.

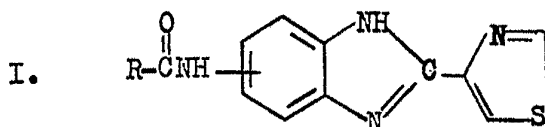
RESUMEN DEL INVENTO

 Los productos obtenidos por el nuevo procedimien-
20 to de este invento son ciertos derivados de bencimidazol
 que pueden ser mejor descritos mediante la siguiente fór-
 mula general:

25



20



1
5
10
15
20
25

donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo. Mediante la expresión alcoxilo inferior en la definición de R, se expresan los radicales alcoxilo de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente. Un grupo alcoxilo inferior preferido es el grupo isopropoxi. El grupo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{NH}-$ está situado en la posición 5(6) de la porción fenólica de la molécula de bencimidazol.

Se ha encontrado que estos productos presentan una pronunciada actividad antihelmíntica y como tales son valiosos comercialmente. Sin embargo, existe una evidente necesidad en la técnica de un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I.

Como se ha indicado previamente, los compuestos de fórmula I, producidos por el procedimiento de este invento, tienen una importante actividad como antihelmínticos, siendo útiles por lo tanto en el tratamiento de la helmintiasis en los animales. La enfermedad o grupo de enfermedades descrita generalmente como helmintiasis es debida a la infestación del organismo animal con gu-



1 sanos parásitos conocidos por helmintos. La helmintia-
sis constituye un problema económico corriente y gra-
ve en los animales domésticos como cerdos, ovejas, ga-
rado vacuno, cabras, perros y ganado aviar. Entre los
5 helmintos, el grupo de gusanos descritos como nematodes
producen una infección extendida y con frecuencia seria
en varias especies de animales. Ciertas especies de ne-
matodes también producen infecciones molestas en los se-
res humanos, especialmente en los climas tropicales.
10 Los géneros más comunes de nematodes que infectan a los
animales antes citados son Haemonchus, Trichostrongylus,
Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesopha-
gostomum, Chabertia, Trichuris (latiguillo), Ascaris,
Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Algunos de estos,
15 tales como Trichostrongylus, Nematodirus y Cooperia,
atacan fundamentalmente al tracto intestinal mientras
que otros, como Haemonchus y Ostertagia, son más comunes
en el estómago. Las infecciones parasitarias conocidas
como helmintiasis producen anemia, desnutrición, debili-
20 dad, pérdida de peso, graves daños a las paredes del
tracto intestinal y, si no son tratadas, con frecuencia
producen la muerte de los animales infectados. Los car-
bamatos y acilamino-bencimidazoles producidos por el pro-
cedimiento de este invento presentan una actividad ines-
25 peradamente elevada contra estos helmintos.



1 Cuando se utilizan como agentes antihelmínticos,
pueden ser administrados por vía oral en forma de dosis
unidad tales como cápsulas, píldoras, tabletas o como pur-
ga líquida. La purga es normalmente una suspensión o dis-
5 persión acuosa del ingrediente activo, junto con un agen-
te de suspensión como bentonita y un agente humectante
o excipiente análogo. En general, las purgas también
contienen un agente antiespumante. Las cápsulas y píldo-
ras contienen el ingrediente activo en mezcla con un
10 vehículo como almidón, talco, estearato magnésico o fos-
fato dicálcico. Cuando el antihelmíntico ha de ser admi-
nistrado mediante la alimentación del animal, se disper-
sa íntimamente en el pienso o bien se utiliza como aue-
rezo en la parte superior del pienso o en forma de grá-
15 nulos cilíndricos que después se añaden al pienso acaba-
do. Alternativamente, los compuestos antihelmínticos pro-
ducidos por el procedimiento de este invento pueden ser
administrados a los animales por inyección intra-ruminal,
intramuscular e intratraqueal, en cuyo caso el bencimidaz-
20 zol se disuelve o dispersa en un vehículo líquido.

 La cantidad óptima de agente activo a emplear pa-
ra obtener los mejores resultados dependerá, naturalmen-
te, del bencimidazol particular empleado, de la especie
de animal en tratamiento y del tipo y gravedad de la
25 infección helmíntica. En general, se obtienen buenos re-



20 APR

1 tados con los compuestos producidos por el procedimien-
to de este invento mediante la administración oral de
unos 5 a 125 mg por kg de peso corporal del animal, ad-
ministrándose esta dosis total de una sola vez o en do-
5. sis divididas a lo largo de un periodo de tiempo relati-
vamente corto, por ejemplo de 1 a 2 días. Con los com-
puestos preferidos de este invento, se obtiene un con-
trol excelente de la helmintiasis en los animales domés-
ticos administrándoles de 10 a 70 mg aproximadamente por
10 kg de peso corporal en una sola dosis. Las técnicas pa-
ra la administración de estos productos a los animales
son conocidas por los expertos en veterinaria.

 Aunque los agentes antihelmínticos producidos por
el procedimiento de este invento encuentran su aplicación
15 fundamental en el tratamiento y/o prevención de la hel-
mintiasis en los animales domésticos, como ovejas, ga-
nado vacuno, caballos, perros, cerdos y cabras, también
son eficaces en el tratamiento de la helmintiasis pro-
ducida en otros animales vivos.

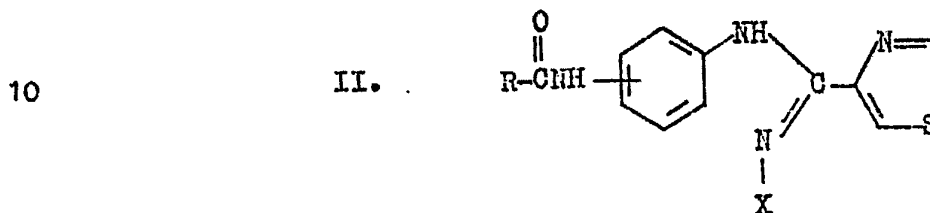
20 Por consiguiente, un objeto del presente invento
es proporcionar un procedimiento para la producción de
nuevos derivados de bencimidazol.

 Otro objeto del presente invento es proporcionar
un nuevo procedimiento para la producción de 2-(4-tia-
25 zolil)bencimidazol sustituido con un grupo amida o car-



1 bamato en la posición 5(6), como se describe en la
fórmula I.

5 Para satisfacer los objetos y ventajas anteriores, este invento proporciona un nuevo procedimiento para la producción de los 2-(4-tiazolil)bencimidazoles de fórmula I por reacción de un derivado de N-amidina de fórmula:



15 donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorofenilo, estando el grupo RCNH- en la posición 5(6) y X es halógeno, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, con una base, o un iniciador de radical libre, para efectuar la ciclación en anillo y recuperar los productos obtenidos. También se procuran las sales de estos compuestos y los métodos para su producción.

20

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

25 De acuerdo con el presente invento, ahora se ha descubierto que los bencimidazoles descritos por la fórmula I pueden ser producidos directamente por tratamiento

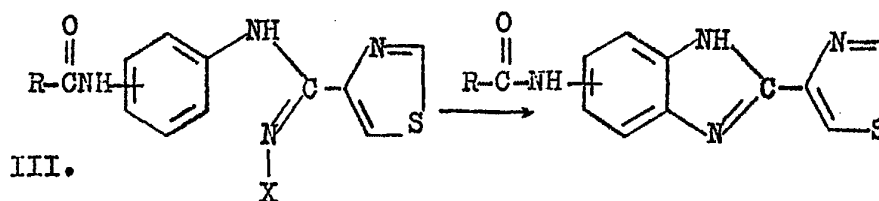


2 U. Adm.

1

de un compuesto de fórmula II con una base o un iniciador de radical libre para efectuar la ciclación en anillo del mismo, representada esquemáticamente por la siguiente ecuación:

5



10

donde R y X son los definidos anteriormente.

Como se ha indicado, el procedimiento del invento puede ser realizado poniendo en contacto un compuesto de fórmula II con un reactivo básico o con un iniciador químico o de radicales libres.

15

Un procedimiento preferido para llevar a cabo la reacción consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula II con un reactivo básico, incluidas las bases inorgánicas como hidróxidos de metales alcalinos, hidróxido amónico, hidróxidos de metales alcalino-terreos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalino-terreos e hidruros de metales alcalinos, así como las bases orgánicas. Son ejemplos ilustrativos de estas sustancias reaccionantes los siguientes: hidróxido sódico, hidróxido potá-

25



1 sico, hidróxido de litio, hidróxido amónico, hidróxido
cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidru-
ro sódico, aminas orgánicas como dimetilamina, trialquil-
aminas, butilamina y metilamina. Es evidente que tam-
5 bien se pueden emplear mezclas de estos productos y
los equivalentes evidentes de los productos citados. En-
tre estas distintas sustancias reaccionantes, son espe-
cialmente preferidos los hidróxidos de metales alcali-
nos y particularmente el hidróxido sódico.

10 En otra realización posible, la ciclación
en anillo puede realizarse poniendo en contacto el com-
puesto de fórmula II con iniciadores químicos o físi-
cos de radicales libres, tales como peróxidos o hidro-
peróxidos o sustancias que formen peróxidos o hidro-
15 peróxidos en las condiciones de la reacción o en presen-
cia de la luz. Las fuentes luminosas adecuadas son los
rayos ultravioletas, incluidos aquellos que tienen una
longitud de onda inferior a unas 3.000 unidades Angs-
trom.

20 Como se ha indicado, los productos de par-
tida de fórmula II pueden contener en el átomo N' de
la porción imidazol de la molécula un grupo reactivo
halogenado tal como cloro, bromo, yodo y fluor o un
radical sulfonilo orgánico como alquilsulfonilo, donde
25 el radical alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono

1 o un arilsulfonilo donde el radical arilo puede ser
fenilo, naftilo o un grupo arilo sustituido. Son ilus-
trativos de este último grupo el tosilo (para-toluen-
sulfonilo) y el para-bromobenzosulfonilo. No obstan-
5 te, el sustituyente N' puede ser cualquier grupo reac-
tivo químicamente equivalente a los citados que actúe
efectuando la reacción.

La cantidad de sustancias a emplear al
efectuar la reacción puede variar dentro de amplios lí-
10 mites, aunque es preferible emplear aproximadamente
unas proporciones estequiométricas. Cuando el cierre
del anillo se realiza con una base, es preferible que
la relación molar de la base al compuesto de partida de
fórmula II oscile entre 1:1 y un exceso de 3: 1 aproxi-
15 madamente.

De preferencia la reacción se lleva a ca-
bo en presencia de un disolvente, aunque también puede
producirse en ausencia de disolvente. La cantidad de
disolvente empleada puede variar entre soluciones con-
20 centradas y soluciones diluídas, a voluntad, según las
sustancias reaccionantes particulares empleadas. Se ha
encontrado que un disolvente especialmente adecuado
para la reacción es el agua y preferiblemente agua
mezclada con disolventes miscibles con ella como al-
25 coholes, acetona, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.



1

La reacción también puede llevarse a cabo en condiciones no acuosas, en cuyo caso puede emplearse un disolvente polar, por ejemplo un alcohol. Además, cuando la reacción se lleva a cabo con una base como hidruro sódico, se ha encontrado conveniente emplear disolventes hidrocarbonados como benceno, xileno y tolueno como disolvente de la reacción. Por lo tanto, la elección del disolvente dependerá de las restantes condiciones y sustancias reaccionantes del proceso.

5

10

De preferencia la reacción transcurre a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del sistema utilizado y la temperatura exacta a emplear dependerá, naturalmente, de los disolventes utilizados en la reacción. En general, un intervalo adecuado para llevar a cabo el procedimiento del presente invento es el comprendido entre 25°C y unos 150°C, siendo preferido el intervalo de 50°C a 120°C.

15

20

La reacción puede efectuarse a la presión atmosférica o a presiones superiores o inferiores a la atmosférica, a voluntad, lo que, naturalmente, dependerá de las restantes condiciones de la reacción. En general, sin embargo, se prefiere realizar la reacción a la presión atmosférica.

25

De preferencia el tiempo de reacción es

20 ABR 1944



1 inferior a 1 hora aproximadamente, aunque pueden con-
seguirse rendimientos máximos cuando se opera con tiem-
pos de reacción de hasta 3 horas. Esta realización del
procedimiento depende evidentemente de los productos
5 de partida y de las condiciones empleadas.

De preferencia la reacción se efectúa
cargando la cantidad requerida del producto de parti-
da en un reactor adecuado en el que se encuentra el di-
solvente deseado y añadiendo la cantidad necesaria de
10 base. Después se calienta la mezcla, preferiblemente a
reflujo, para efectuar la reacción.

Una vez completada la reacción, el produc-
to puede ser recuperado por medios convencionales. Si
se emplea un disolvente, puede ser separado del produc-
to por concentración o por destilación a vacío, filtrando
15 después el producto. La recristalización del produc-
to crudo puede realizarse por métodos convencionales, a
voluntad.

Aunque se ha descrito la reacción como rea-
lizada en forma discontinua, naturalmente debe entender-
se que también se puede realizar en forma continua, si
20 así se desea.

Cuando el proceso se lleva a cabo en pre-
sencia de un iniciador de radical libre, es preferible
efectuar la reacción colocando el material de partida
25



2

1
5
10
15
20
25

en un disolvente adecuado, incluidos los mencionados anteriormente, y calentando a temperatura elevada en presencia del iniciador para efectuar la ciclación. Las temperaturas elevadas adecuadas para llevar a cabo la reacción oscilan entre unos 25º y la temperatura de reflujo del sistema y preferiblemente entre 50º y 100ºC.

Quando se emplea un iniciador químico de radicales libres, como un peróxido o hidroperóxido, el iniciador se encuentra presente en cantidades catalíticas, ya que se ha encontrado que esta cantidad es suficiente para llevar a cabo eficazmente la reacción. Son ejemplos de los iniciadores químicos que pueden ser utilizados en la reacción los peróxidos de dialquilo, los peróxidos de hidrógeno y alquilo, peróxidos de dialcilo y peróxidos inorgánicos. También se ha encontrado que los peróxidos pueden ser generados in situ haciendo pasar continuamente aire u oxígeno molecular a través del sistema. Además, pueden ser empleados en la reacción otros catalizadores de radical libre como peróxidos de metales alcalinos, ácidos peroxigenados inorgánicos como ácido perbórico, persulfúrico y peracético y sus sales, cloruro ferroso, tricloruro de titanio, ozono, catalizadores del tipo azo y productos equivalentes conocidos en la técnica. El producto resultante puede ser



20 APR 1954

1

recuperado después en la forma antes descrita.

5

Aunque los procedimientos de este invento se han descrito como realizados por el método discontinuo y a la presión atmosférica, debe entenderse que las reacciones tambien pueden producirse por métodos continuos y a presiones inferiores o superiores a la atmosférica, con métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica.

10

Las sales de adición con ácidos de los compuestos de fórmula I pueden ser preparadas haciendo reaccionar estos compuestos con ácidos apropiados, como ácido clorhídrico, bromhídrico, pamoico, sulfónico, acético, benzoico y similares, por métodos conocidos. Las sales amínicas también pueden ser preparadas por reacción del compuesto libre con la amina deseada. Si se desea, pueden emplearse como agentes antihelmínticos las sales no tóxicas.

15

20

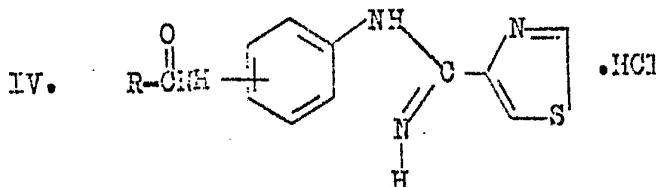
Los compuestos de fórmula II empleados como productos de partida en el procedimiento de este invento pueden ser producidos por cualquier método deseado. Sin embargo, un método que ha resultado ser especialmente adecuado implica el empleo de meta- o para-fenilendiaminas como materiales de partida básicos ya que estos compuestos son fácilmente asequibles y económicos. En este procedimiento, la meta- o para-fenilendia-

25



1 mina es monoacilada inicialmente para formar el carba-
mato o amida deseados. La acilación puede realizarse
poniendo en contacto la diamina con un haloformiato
de alcoxilo inferior, como cloroformiato de alcoxilo
5 inferior para producir el carbamato o con un haluro
de benzoilo o haluro de para-fluorbenzoilo para formar
la amida. La reacción se lleva a cabo por métodos cono-
cidos en condiciones suaves, con lo que se obtiene el
derivado monoacilado. Naturalmente, debe entenderse que
10 pueden emplearse en la forma conocida para efectuar la
reacción de acilación los ácidos, anhídricos y ésteres
correspondientes a los haloformiatos y haluros de acilo
antes mencionados.

15 Esta fenilendiamina N-acilada se hace reac-
cionar después con hidrocioruro de tiazolil-4-carboxa-
midato de metilo, 4-cianotiazol, la amidina de 4-ciano-
tiazol(preparada por reacción del aminoéter con amonia-
co) o un tiazol equivalente para introducir el anillo
tiazólico y formar un compuesto de la siguiente fórmu-
20 la:





20 ABR.

1 donde R es el definido en la fórmula I, que naturalmen-
te es el hidrocloruro del compuesto de fórmula II don-
de X es hidrógeno. La base libre puede ser obtenida
por cualquier método convencional.

5 La formación del compuesto de fórmula II
donde X es halógeno puede ser realizada después por
reacción del compuesto de fórmula IV con un hipohalito
de metal alcalino, por ejemplo hipoclorito sódico, N-
haloamida o N-haloimida, en el caso del derivado N-clo-
10 rado, a la temperatura ambiente. Cuando se emplean otros
halógenos en la formación del derivado de fórmula IV,
debe entenderse naturalmente que pueden emplearse otros
hipohalitos de metales alcalinos para llevar a cabo la
reacción.

15 Cuando se desea producir compuestos de fór-
mula II donde X es alquilsulfonilo o arilsulfonilo como
productos de partida, el anterior compuesto de fórmula
IV se hace reaccionar con un haluro de alquilsulfonilo
o haluro de arilsulfonilo en lugar del hipohalito de me-
20 tal alcalino antes mencionado.

 Naturalmente, debe entenderse que se pue-
den utilizar a voluntad otros métodos para la producción
de los materiales de partida empleados en esta reacción.
No obstante, el método anterior representa un aspecto
25 preferido. Tampoco es necesario que los materiales de



20

1 partida sean aislados y purificados para su empleo en
las etapas posteriores del procedimiento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos
del invento pero no deben ser considerados como limita-
5 tivos. Los Ejemplos 1-3 muestran la producción de los
compuestos intermedios mientras que los Ejemplos 4-9
ilustran el procedimiento de este invento.

EJEMPLO 1

PREPARACION DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

Acilación de aminas con cloroformiato de isopropilo

10 A. Una solución de 0,15 moles de bicarbo-
nato sódico y 100 ml de agua se desoxigena calentándola
a reflujo durante media hora con una corriente de nitró-
geno gaseoso pasando debajo de su superficie. La solución
15 de bicarbonato se enfría a 5°C y en atmósfera de nitróge-
no y se añaden 0,1 moles de para-fenilendiamina de una
sola vez. Cuando la disolución de la diamina es completa,
se añaden gota a gota, a lo largo de un periodo de 1 ho-
ra, 0,105 moles de cloroformiato de isopropilo. La mez-
20 cla de reacción se agita a 0-5°C durante 5 horas y se
filtra. La torta de producto se lava dos veces con por-
ciones de 10 ml de agua fría y se seca al aire. El pro-
ducto crudo se recrystaliza en agua desoxigenada para
25 dar N-isopropoxicarbonil-p-fenilendiamina pura.

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo



20

1 1-A empleando para-fenilendiamina y cloruro de benzoilo como productos de partida. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene N-benzoil-p-fenilendiamina pura.

5 C. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1-A empleando meta-fenilendiamina y cloruro de para-fluorbenzoilo como productos de partida y bicarbonato potásico como base. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene N-para-fluorbenzoil-m-fenilendiamina pura.

10

EJEMPLO 2

Formación de amidina

15 A. Una mezcla de 0,1 moles de hidrocloruro de tiazolil-4-carboximidato de metilo y 0,1 moles de N-isopropoxycarbonil-p-fenilendiamina del Ejemplo 1-A se carga en 50 ml de etanol y se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra el producto cristalino, se lava con etanol y se seca a vacío hasta peso constante. Después de recristalización en metanol y éter, el producto crudo da N-isopropoxycarbonil-N'-(tiazol-4-aminocarbonil)-p-fenilendiamina pura.

20

25

B. Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 2-A pero utilizando como producto de partida la N-benzoil-p-fenilendiamina del Ejemplo 1-B y la amidina de 4-cianotiazol como reactivo tia-



20

1

zólico, se obtiene hidrocioruro de N-benzoil-N'-(tiazol-4-iminocarbonil)-p-fenilendiamina.

5

C. Empleando las mismas condiciones de reacción y las mismas sustancias reaccionantes que en el Ejemplo 2-A pero utilizando la N-para-fluorbenzoil-m-fenilendiamina del Ejemplo 1-C y 4-cianotiazol como productos de partida, se obtiene N-para-fluorbenzoil-N'-(tiazol-4-iminocarbonil)-m-fenilendiamina pura.

10

EJEMPLO 3

Formación de amidina

15

A. Una solución de 0,1 moles de hidrocioruro de N-isopropoxicarbonil-p-fenilendiamina del Ejemplo 2-A en una mezcla de 200 ml de agua y 200 ml de cloruro de metileno se agita a la temperatura ambiente con 3,5l ml de hipoclorito sódico 2,85 M (0,1 moles) durante 1/4 de hora. Se separa la capa orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de cloruro de metileno. Se combinan las soluciones orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se concentra hasta pequeño volumen por destilación. El producto cristalizado mediante la adición de éter de petróleo, se filtra, se lava con éter de petróleo y se seca al aire. Por recristalización del producto crudo en acetato de etilo se obtiene N-isopropoxicarbonil-N'-(tiazol-4-cloriminocarbonil)-p-fenilendiamina pura.

20

25



20

1

hasta peso constante a 50°C y 5 mm de presión. Por recristalización del producto crudo en metanol acuoso al 50% se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

5

EJEMPLO 5

10

Una suspensión de 0,1 moles de la N-benzoil-N'-(tiazol-4-p-toluensulfoniliminocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 3-B en 250 ml de acetona acuosa al 50% se trata con 0,105 moles de hidróxido cálcico en 10 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante un cuarto de hora, se enfría a 25°C y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen inicial por destilación a vacío y después se filtra. El sólido se lava tres veces con porciones de 50 ml de agua y se seca hasta peso constante a 50°C y 5 mm de presión. Por recristalización del producto crudo en metanol acuoso al 50% se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

15

20

EJEMPLO 6

25

Una suspensión de 0,1 moles de la N-para-fluor-benzoil-N'-(tiazol-4-metanosulfoniliminocarbonil)-m-fenilendiamina del Ejemplo 3-C en 300 ml de benceno se trata con 0,105 moles de hidruro sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante media hora, se enfría a

20 Abr


1 25°C y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico diluido.
La mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen
inicial por destilación a vacío, se paga sobre agua
fria y después se filtra. El sólido se lava tres veces
5 con porciones de 50 ml de agua y se seca hasta peso
constante a 50°C y 5 mm de presión. Por recristaliza-
ción del producto crudo en metanol acuoso al 50% se
obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-para-fluorbenzoilamino-ben-
cimidazol puro, p.f. 279-280°C.

10

EJEMPLO 7

15

20

Una suspensión de 0,1 moles de la N-isopropoxycarbonil-N'-(tiazol-4-cloroiminocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 3-A en 250 ml de isopropanol acuoso al 50% se calienta a 60°C en presencia de 0,001 moles de peróxido de benzoilo. La mezcla se calienta a reflujo durante media hora y se enfria a 25°C. Se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen inicial por destilación a vacío y después se filtra. El sólido se lava tres veces con porciones de 50 ml de agua y se
seca hasta peso constante a 50°C y 5 mm de presión.
Por recristalización del producto crudo en metanol acuoso al 50% se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxycarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

25

EJEMPLO 8

Se repite la reacción del Ejemplo 7 a ex-



1 cepción de que el producto de partida es la N-benzoil-
N'-(tiazol-4-p-toluensulfoniliminocarbonil)-p-fenilen-
diamina del Ejemplo 3-B y la reacción se lleva a cabo
a una temperatura de 75°C, en presencia de luz ultra-
5 violeta con una longitud de onda de 2000 unidades Angs-
trom. Empleando las mismas técnicas de recuperación,
se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidaz-
zol puro, p.f. 248-249°C.

EJEMPLO 9

10 Se repite la reacción del Ejemplo 7, a
excepción de que el producto de partida es la N-para-
fluorbenzoil-N'-(tiazol-4-cloroiminocarbonil)-m-fenilen-
diamina del Ejemplo 3-C, la reacción se lleva a cabo
en presencia de 0,001 moles de cloruro ferroso como
15 iniciador de radicales libres y se utiliza metanol acuo-
so como disolvente. Empleando las mismas condiciones y
técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-
para fluorbenzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 279-
280°C.

20 Las sales con ácidos y las sales amónicas
de los productos de los ejemplos se pueden preparar
por reacción de las bases libres con un ácido o una ami-
na. Por ejemplo, el hidrocioruro puede ser preparado
disolviendo la base en un disolvente como acetona y
25 agregando ácido clorhídrico concentrado. El hidrocioru-



1

ro cristaliza y puede ser recuperado por filtración.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

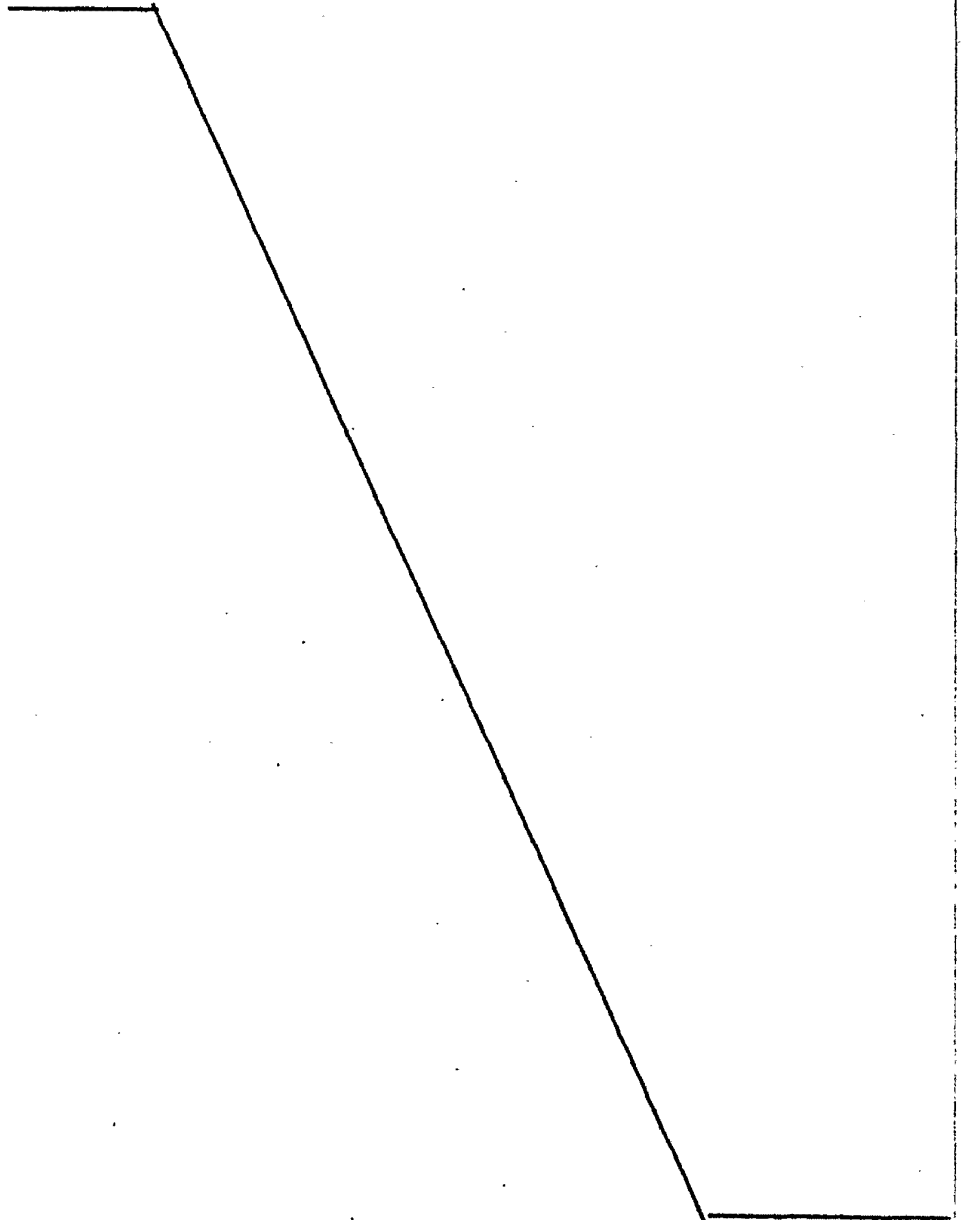
5

10

15

20

25

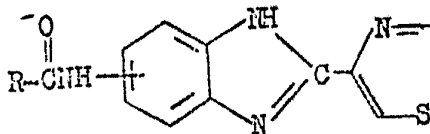




1

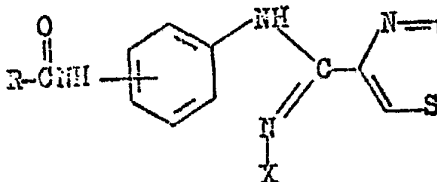
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de 2-(4-tiazolil)-bencimidazoles de fórmula:



10

donde R está seleccionado entre el grupo formado por alcoxilo inferior, fenilo y para-fluorfenilo y en la que el grupo R-CNH- se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20

donde R es el definido anteriormente y X está seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilsulfonylo, y arilsulfonylo, con un miembro seleccionado entre el grupo formado por bases inorgánicas, bases orgánicas e iniciadores de radicales libres.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre el grupo formado por hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcali-

1 nos, hidróxidos de metales alcalino-térreos, carbona-
tos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalino-térreos y aminas orgánicas.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un iniciador de radicales libres seleccionado entre el grupo formado por iniciadores físicos y químicos de radicales libres.

10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por disolventes acuosos y disolventes no acuosos.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por agua, alcoholes, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, mezclas de agua con alcoholes, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y disolventes hidrocarbonados.

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 20°C y 150°C.

8. Un procedimiento según la Reivindicación

