



368716

Núm. 368.716

SECCIÓN TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>
Registra:

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE 2-(4-TIAZOLIL)BENZIMIDAZOLES"

Prioridad: Patente canadiense n.º 23.741 del 27-6-68

AS.

368716

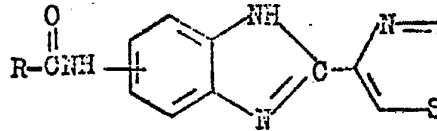


RESUMEN DE LA DESCRIPCION

1

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

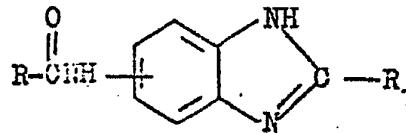
5



10

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

15



donde R es el definido anteriormente y R₁ es acetilo halogenado o alfa-haloepoxi, y recuperar los productos obtenidos.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

20

CAMPO DEL INVENTO

25

Este invento se refiere a procedimientos para la producción de ciertos derivados de 2-tiazolil-bencimidazol que han resultado útiles como agentes antihelmínticos en el tratamiento de la helmintiasis. En especial, este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de bencimidazoles sustituidos en la posición 2 con un grupo 4-tiazolilo y además sustituidos en el anillo de bencimidazol en la posición 5(6) con un grupo amida o carbamato.

30

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

Los bencimidazoles sustituidos en la posición 2

368716 20



1

con diversos sustituyentes han sido descritos en la técnica anterior y se han sugerido diversas aplicaciones para los mismos. Algunos de estos compuestos, especialmente los 2-arilbencimidazoles y 2-heterobencimidazoles, son conocidos por sus propiedades antihelmínticas mientras que otros son útiles como antimetabolitos. No obstante, persiste la necesidad en la técnica de métodos adecuados para la producción de estos compuestos.

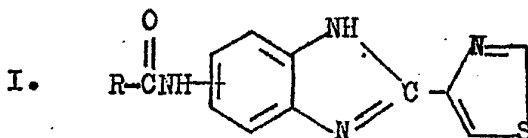
5

RESUMEN DEL INVENTO

10

Los productos obtenidos por el nuevo procedimiento de este invento son ciertos derivados de bencimidazol que pueden ser mejor descritos mediante la siguiente fórmula general:

15



20

donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo. El grupo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ está situado en la posición 5(6) de la molécula de bencimidazol. Por el término alcoxilo inferior en la definición de R se entiende los radicales alcoxilo inferior de cadena lineal y ramificada con 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente. Los compuestos preferidos comprendidos dentro de la fórmula anterior son aquéllos en los que R es isopropoxi, fenilo o para-fluorfenilo.

25

Se ha encontrado que estos productos presentan una marcada actividad antihelmíntica y por lo tanto son valiosos comercialmente. No obstante, existe una evidente necesidad de procedimientos adecuados mediante los cuales puedan prepararse los compuestos de fórmula I.

30

Como se ha indicado previamente, los compuestos

368716²⁰



1
5
10
15
20
25
30

de fórmula I producidos por el procedimiento de este invento poseen una notable actividad como antihelmínticos, siendo por lo tanto útiles 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 gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis constituye un problema económico constante y grave en los animales domésticos, como cerdos, ovejas, ganado vacuno, cabras, perros y ganado aviar. Entre los helmintos, el grupo de gusanos descritos como nematodos produce una infección extendida y con frecuencia grave en las diversas especies de animales. Ciertas especies de nematodos también producen infecciones molestas en los seres humanos, especialmente en los climas tropicales. Los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales antes citados son: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris (latiguillo), Ascaris, Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Algunos de éstos, 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, debilidad, pérdida de peso, daños graves a las paredes del tracto intestinal, y, si no es tratada, con frecuencia produce la muerte de los animales infectados. Los carbamatos y acilamino-bencimidazoles producidos por el procedimiento de este invento presentan una actividad inesperadamente alta contra estos helmintos.

Quando se utilizan como agentes antihelmínticos,



368716

1 pueden ser administrados por vía oral en una forma de dosis
unidad como cápsulas, píldoras, tabletas o como purga líquida.
Normalmente la purga es una suspensión o dispersión
acuosa del ingrediente activo junto con un agente de suspen
5 sión como bentonita y un agente humectante o un excipiente
análogo. En general, las purgas también contienen un agente
antiespumante. Las cápsulas y píldoras contienen el ingre
diente activo en mezcla con un vehículo como almidón, talco
estearato magnésico o fosfato dicálcico. Cuando el antihel
10 mntico ha de ser administrado al animal a través de su ali
mentación, se dispersa íntimamente en el pienso o bien se
utiliza como aderezo agregado sobre el pienso o en forma de
gránulos cilíndricos que después se añaden al pienso termi
nado. Alternativamente, los compuestos antihelmínticos pro
15 ducidos por el procedimiento de este invento pueden ser ad
ministrados a los animales por inyección intra-ruminal, in
tramuscular e intratraqueal, en cuyo caso el bencimidazol se
disuelve o se dispersa en un vehículo líquido.

La cantidad óptima de agente activo a emplear pa
20 ra obtener los mejores resultados dependerá, naturalmente,
del bencimidazol particular utilizado, de la especie de ani
mal en tratamiento y del tipo y gravedad de la infección
helmíntica. En general, se obtienen buenos resultados con
los compuestos producidos por el procedimiento de este in
25 vento mediante la administración oral de unos 5 a 125 mg por
kg de peso corporal del animal, administrándose esta dosis
total de una sola vez o en dosis divididas a lo largo de un
periodo de tiempo relativamente corto, tal como 1-2 días.
Con los compuestos preferidos del invento, se obtiene un ex
30 celente control de la helmintiasis en los animales domésti-

368716



1971

1 cos administrándoles de 10 a 70 mg aproximadamente por kg
de peso corporal en una sola dosis. Las técnicas para la ad-
ministración de estos productos a los animales son conocidas
por los expertos en veterinaria.

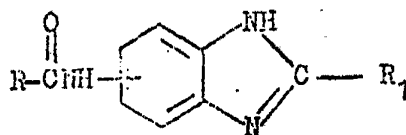
5 Aunque los agentes antihelmínticos producidos por
el procedimiento de este invento encuentran su aplicación
fundamental en el tratamiento y/o prevención de la helmin-
tiasis en animales domésticos, como ovejas, ganado vacuno,
caballos, perros, cerdos y cabras, también son eficaces en
10 el tratamiento de la helmintiasis producida en otros anima-
les vivos.

 Por consiguiente, un objeto del presente invento
es proporcionar un procedimiento para la producción de nue-
vos derivados de bencimidazol que resuelven o mitigan de
15 otra forma los problemas inherentes a los procedimientos de
la técnica anterior.

 Otro objeto del presente invento es proporcionar
un nuevo procedimiento para la producción de 2-(4-tiazolil)
bencimidazoles de fórmula I por ciclación en anillo.

20 Para satisfacer los objetos y ventajas anteriores,
este invento proporciona un nuevo procedimiento para la pro-
ducción de los 2-(4-tiazolil)bencimidazoles de fórmula I,
haciendo reaccionar con tioformamida un compuesto de fórmu-
la:

25



30

donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y
el grupo R-CNH- se encuentra en la posición 5(6) de la molé

368716²⁰



1 cula y R₁ es acetilo halogenado, o alfa-haloepoxi, y recuperando los productos obtenidos.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

5 Como se ha indicado, los materiales de partida para uso en la reacción son aquéllos en los que R₁ es acetilo halogenado ($-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{X}$, donde X es halógeno, v.g. cloro, bromo, yodo o flúor) o alfa-haloepoxi ($-\overset{\text{X}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{CH}_2$ donde X es halógeno, v.g. cloro, bromo, yodo o flúor). De acuerdo con este invento, los productos de fórmula I pueden ser preparados por
10 reacción de estos productos de partida con ciertos agentes oxidantes en determinadas condiciones, como se describe más adelante.

15 Cuando R₁ en el producto de partida de fórmula II es acetilo halogenado, v.g. $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{X}$, donde X es halógeno, la formación del anillo de tiazol para producir los compuestos de fórmula I puede llevarse a cabo por reacción con tioformamida en una relación molar de tioformamida a 2-haloacetilbencimidazol del orden de 1:1 a 4:1, prefiriéndose una relación de 2:1. La tioformamida utilizada puede encontrarse en
20 forma pura o en forma cruda. Además, la tioformamida reaccionante puede ser producida in situ, por ejemplo por reacción de formamida con pentasulfuro de fósforo, si se desea.

25 De preferencia la reacción transcurre en presencia de un disolvente, aunque la cantidad de disolvente utilizado no es crítica. Los disolventes adecuados son los alcoholes, especialmente etanol, agua, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, éter etílico, acetatos de alquilo como acetato de isopropilo y acetato de etilo, dimetilsulfóxido y mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles
30 con el agua.

362716



1
5
10
15
20
25
30

La reacción se lleva a cabo cargando el producto de partida en el disolvente y agregando lentamente la tioformamida a lo largo de un corto periodo de tiempo. Durante la adición, la temperatura de la reacción se mantiene aproximadamente entre -5°C y $+10^{\circ}\text{C}$. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se calienta lentamente hasta alrededor de la temperatura ambiente (es decir, unos 25°C) a lo largo de un periodo de 1 hora y después se mantiene a esta temperatura durante 6 a 48 horas más aproximadamente. Después la mezcla de reacción se apaga preferiblemente sobre un exceso de agua de hielo, se neutraliza con una base, tal como un bicarbonato o carbonato de metal alcalino, y el producto sólido resultante se recupera por filtración.

Quando R_1 en el material de partida de fórmula II es un radical alfa-haloepoxi ($-\overset{\text{X}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2$ donde X es halógeno), los productos de fórmula I también pueden ser preparados por reacción con tioformamida. En esta realización, el producto epoxi de partida se hace reaccionar con una cantidad prácticamente equimolecular de tioformamida y preferiblemente con unos 0,9 a 1,1 moles de tioformamida por mol de producto epoxi de partida. La tioformamida empleada puede estar en forma pura o cruda o puede ser generada in situ si se desea, por ejemplo por reacción de formamida y pentasulfuro de fósforo.

La reacción puede transcurrir en presencia o ausencia de un disolvente y si se emplea un disolvente, puede ser utilizado en cualquier proporción. En general, el disolvente puede ser cualquier disolvente orgánico polar o no polar, no reactivo. Los disolventes que han resultado especialmente adecuados para la reacción, sin embargo, son los

368716



1

5

10

15

20

25

30

alcoholes, especialmente el etanol, o las mezclas de alcoholes y agua.

La reacción se lleva a cabo cargando el producto epoxi de partida y la tioformamida, y si se desea el disolvente, en un matraz de reacción y calentando a una temperatura comprendida entre unos 50°C y el punto de reflujo del disolvente o alrededor de 100°C si la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente. La calefacción se produce hasta que la reacción es completa, lo que en el procedimiento discontinuo requiere del orden de 3 a 18 horas para obtener los rendimientos óptimos. Una vez completado el periodo de calefacción, el producto puede ser recuperado por enfriamiento a unos 0°C y filtración del sólido resultante.

En todas las reacciones anteriores, el producto sólido recuperado puede ser purificado a voluntad, por ejemplo por recristalización en alcohol acuoso para dar un producto puro.

En todas las reacciones anteriores, debe entenderse que se pueden emplear otros productos equivalentes y evidentes. También debe entenderse que aunque las reacciones se han descrito como realizadas en forma discontinua, también pueden realizarse en forma continua, por medios conocidos por los expertos en la técnica. Además, cuando las reacciones se han descrito como realizadas a la presión atmosférica, debe entenderse que pueden emplearse a voluntad presiones superiores o inferiores a la atmosférica, por medios conocidos por los expertos en la técnica.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos de fórmula I pueden ser preparadas por reacción de estos compuestos con los ácidos apropiados. Mediante estos métodos

368716¹⁰



20

1 pueden obtenerse sales orgánicas e inorgánicas, como hidro-
cloruro, nitrato, bisulfato, hipofosfito, fosfato, dialquil
fosfatos, sacarato, ciclamato, metanosulfonato, sulfamato,
5 lactato, malonato, malato, ascorbato, piruvato, citrato,
glicerato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, etilsul-
fato y otras. Las sales amínicas también se pueden preparar
por reacción con la amina deseada. Las sales no tóxicas pue-
den ser utilizadas, si se desea, como agentes antihelmínti-
cos.

10 Los productos de partida a emplear en el procedi-
miento de este invento pueden ser preparados por cualquier
método adecuado. No obstante, un método que ha resultado
ser especialmente adecuado para la preparación de los pro-
ductos de partida del tipo indicado en la fórmula II compren-
15 de el empleo de productos de partida baratos y fácilmente
asequibles que de esta forma contribuyen a aumentar el atrac-
tivo del procedimiento de este invento.

En la formación del compuesto de fórmula II donde
R₁ es acetilo, se emplea inicialmente una orto-nitrofenilen-
20 diamina, en la que el grupo nitro se encuentra en posición
orto con respecto a uno de los grupos amino y en posición
meta o para con respecto al otro grupo amino, como productos
básicos de partida. En este procedimiento, la nitro-fenilen-
diamina es monoacilada inicialmente en el grupo amino meta-
25 o para- para formar el carbamato o amida deseados. La acila-
ción puede realizarse poniendo en contacto la diamina con
un haloformiato, como alcoxi(inferior)cloroformiato, para
producir el carbamato o con haluro de benzoilo o haluro de
para-fluorbenzoilo para formar la amida. La reacción se lle-
30 va a cabo por métodos conocidos, en condiciones suaves para

368716



1

obtener el derivado monoacilado. Naturalmente, debe entenderse que pueden emplearse los ácidos, anhídridos y ésteres correspondientes a los haloformatos y haluros de benzoilo antes mencionados, en la forma conocida, para efectuar la reacción de acilación.

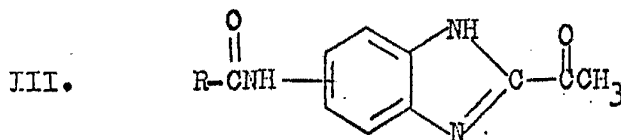
5

Después de la acilación, el grupo orto-nitro resultante se reduce por métodos conocidos en condiciones de hidrogenación suaves para formar la N₄-acil-1,2,4-fenilentríamina o la N₅-acil-1,2,5-fenilentríamina.

10

Los productos de partida en los que R₁ es acetilo pueden ser preparados entonces por reacción de la fenilentríamina deseada con el dietilcetal de piruvato de etilo ca lentando a reflujo en xileno, mientras se separa el etanol azeotrópicamente. Después la mezcla se trata con un ácido y se recupera 2-acetilbencimidazol. Este compuesto tiene la siguiente fórmula:

15



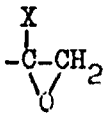
20

donde R es el definido anteriormente.

25

El derivado acetílico halogenado, donde R₁ es -C(=O)CH₂X, puede ser preparado después por reacción del derivado acetilado de fórmula III con un halógeno como bromo o cloro, en presencia de cloruro de aluminio, a una temperatura de unos 0°C y recuperar de allí el derivado halogenado.

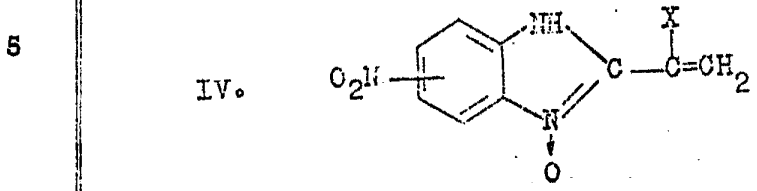
30

El producto de partida epoxidado, donde R₁ es  y X es halógeno, se prepara empleando inicialmente 2,4- o 2,5-dinitro-clorobenceno como producto de partida y haciendo reaccionar éstos con una β-halo-alilamina en eta-

368716 20



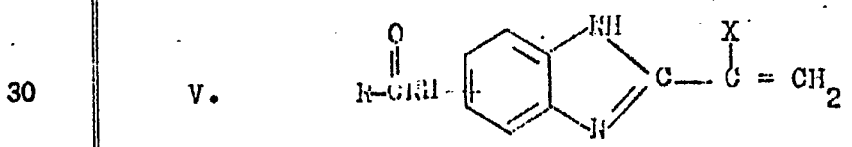
1 nol, aproximadamente en el punto de ebullición de la solu-
ción y en presencia de una base como un acetato de metal al-
calino, para formar un compuesto intermedio de fórmula:



10 El grupo 4- o 5-nitro y el N-óxido son reducidos
después simultáneamente por reacción con un sistema reduc-
tor tal como hierro en polvo y ácido clorhídrico en un di-
solvente alcohólico, alrededor de la temperatura de ebulli-
ción del disolvente. Después de haber añadido todos los in-
gredientes, añadiendo el ácido lentamente, la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante un cierto tiempo, después se alcali-
niza con hidróxido de un metal alcalino diluido (15%) y
15 se filtra en caliente. A continuación se diluye el filtrado
con alcohol adicional y se acidula con ácido sulfúrico para
recuperar la sal aminosulfato de la que puede obtenerse la
base libre por neutralización.

20 Una vez completada la reacción de reducción, la
acilación del grupo amino libre de la posición 5(6) de la
molécula se lleva a cabo por reacción con un haloformiato
para preparar los derivados carbámicos o con un haluro de
benzoilo para preparar las amidas, como se ha descrito an-
tes al tratar de los compuestos 2-acetilados.

25 En este momento, el compuesto acetilado de fórmu-
la:



368716

-13-

20



1

5

10

15

20

25

30

donde R es el definido anteriormente y X es halógeno, es epoxidado por reacción con aproximadamente una cantidad equimolecular de ácido perbenzoico o de un compuesto peroxidado equivalente, alrededor de 0° a 50°C, hasta que una muestra indica que ya no queda oxígeno activo. Esto puede ser determinado por métodos normales de conversión de yoduro sódico en yodo. La mezcla resultante se extrae después con una base diluída y el producto sólido recuperado del extracto por concentración y filtración forma el material de partida de fórmula II, cuando R₁ es $\begin{array}{c} X \\ | \\ -C-CH_2 \end{array}$.

Debe entenderse que los productos intermedios utilizados en el procedimiento de este invento no tienen que ser aislados o purificados para su empleo en las siguientes etapas del proceso. Sin embargo, es evidente que se obtienen productos finales más puros si se emplean productos de partida puros.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento pero no deben ser considerados limitativos del mismo. Los ejemplos 1 a 6 muestran la producción de productos intermedios y los ejemplos 7 a 10 muestran el procedimiento del invento.

EJEMPLO 1

Formación de 2-acetil-bencimidazol

A. En atmósfera de nitrógeno seco, se calienta a reflujo en 1000 ml de xileno seco una mezcla equimolecular (0,1 moles) de N₄-isopropoxicarbonilamino-1,2,4-fenilentríamina y el dietilcetal de piruvato de etilo. El etanol desprendido y el xileno se separan después por destilación a lo largo de un periodo de 3 horas, hasta que el volumen final de la mezcla de reacción es de 100 ml. La mezcla ca-

360716

20 A



1 liente se enfría a 35°C y después se trata con 10 ml de áci
do clorhídrico concentrado. Después de agitar a 35°C duran-
te un cuarto de hora, la mezcla se enfría a 0°C y se filtra.
El producto se lava dos veces con porciones de 25 ml de agua
5 fria, una vez con 25 ml de xileno (0°C) y después se seca
por desecación a vacío hasta peso constante. Se obtiene
2-acetil-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro.

10 B. Se repite la reacción del Ejemplo 1-A, a excep-
ción de que el producto de partida es N₄-benzoil-1,2,4-feni-
lentriamina. Empleando las mismas condiciones y técnicas de
reacción, se obtiene 2-acetil-5(6)-benzoilamino-bencimidazol
puro.

EJEMPLO 2

Bromación de 2-acetilbencimidazol

15 A. Una mezcla de 0,1 moles de 2-acetil-5(6)-iso-
propoxicarbonilamino-bencimidazol del Ejemplo 1-A y 75 ml
de éter anhidro se enfría a 0°C en un baño de hielo y se
añaden 0,1 g de cloruro de aluminio anhidro. Después, a una
temperatura constante de 0°C, se añaden 0,1 moles de bromo,
20 a una velocidad tal que el color rojo desaparece antes de
haber agregado bromo adicional. Cuando ha reaccionado la to-
talidad del bromo, se añaden 100 ml de agua de hielo a lo
largo de 5 a 10 minutos y después se separa el éter aplican-
do un ligero vacío al sistema en dos fases. La suspensión
25 resultante se envejece a 0°C durante media hora y despues
se filtra. El sólido se lava con agua fría hasta liberar el
ácido y después se seca en desecador de vacío hasta peso
constante. El producto crudo seco se recrystaliza en alcohol
isopropílico dando 2-(2-bromoacetil)-5(6)-isopropoxicarboni-
30 lamino-bencimidazol puro.



368716

1 B. Se repite la reacción del Ejemplo 2-A, a excepción de que el producto de partida es el 2-acetil-5(6)-benzoilamino-bencimidazol del Ejemplo 1-B. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene
5 2-(2-bromoacetil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro.

EJEMPLO 3

N-alquilación y cierre del anillo

10 A. A una solución hirviendo, rápidamente agitada, de 0,1 moles de 2,4-dinitroclorobenceno y 100 ml de etanol se añade gota a gota, a lo largo de media hora, una solución preparada a partir de 0,105 moles de 2-cloro-alilamina
15 0,105 moles de acetato sódico, 30 ml de etanol y 50 ml de agua. La mezcla agitada se calienta a reflujo durante 3 horas y después se enfría en un baño de hielo. Después de enfriar a 0°C durante 18 horas, el sólido que se separa se filtra y se recrystaliza en etanol dando 1-óxido de 6-nitro-2-(1-clorovinil)-bencimidazol puro.

20 B. Se repite la reacción del Ejemplo 3-A, a excepción de que el producto de partida es 2,5-dinitroclorobenceno. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción se obtiene 1-óxido de 5-nitro-2-(1-clorovinil)-bencimidazol puro.

EJEMPLO 4

Reducción de nitro y N-óxido

25 A. A una mezcla hirviendo y agitada de 0,1 moles de 1-óxido de 6-nitro-2-(1-clorovinil)-bencimidazol del Ejemplo 3-A, 0,6 moles de hierro en polvo y 40 ml de alcohol etílico al 50%, se añade gota a gota, a lo largo de media hora, una solución de 0,024 moles de ácido clorhídrico concentrado en 10 ml de alcohol etílico al 50%. La mezcla se
30

- 16 -
368716



1 calienta a reflujo durante 2 horas después de haber comple-
tado la adición del ácido. La mezcla caliente se alcaliniza
exactamente mediante la adición de la cantidad calculada de
solución alcohólica de hidróxido potásico al 15% e inmedia-
5 tamente se filtra sin enfriar. El filtrado se diluye con 40
ml de etanol y después se hace fuertemente ácido con ácido
sulfúrico 6 N. La sal sulfato de amina que cristaliza se
filtra, se lava con etanol y se seca. La base amínica cruda
libre, obtenida por neutralización de la sal amínica en agua,
10 se recristaliza en tolueno dando 5(6)-amino-2-(1-clorovinil)-
bencimidazol puro.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 4-A, a ex-
cepción de que el producto de partida es el 1-óxido de
5-nitro-2-(1-clorovinil)-bencimidazol del Ejemplo 3-B. Em-
15 pleando las mismas condiciones y técnicas de reacción se
obtiene 5(6)-amino-2-(1-clorovinil)-bencimidazol puro.

EJEMPLO 5

Acilación de amina

A. A 0,1 moles del 5-amino-2-(1-clorovinil)-benci-
20 midazol del Ejemplo 4-A suspendidos en una solución fría
(5°C) de 0,15 moles de bicarbonato sódico en 200 ml de agua,
se añaden gota a gota, a lo largo de 1 hora a 5°C, 0,10 mo-
les de cloroformiato de isopropilo. Una vez completada la
adición del cloroformiato, la mezcla se agita a 5°C durante
25 3 horas y después se calienta gradualmente hasta 25°C duran-
te otras 3 horas más. Se filtra el sólido. Se lava dos veces
con porciones de 25 ml de agua fría (5°C) y después se seca
al aire. Por recristalización del producto crudo en alcohol
isopropílico, se obtiene 2-(1-clorovinil)-5(6)-isopropoxi-
30 carbonilamino-bencimidazol puro.

368716



20 ABR. 1971

1 B. Se repite la reacción del Ejemplo 5-A, a excep
ción de que el producto de partida es el 6-amino-2-(1-cloro
vinil)-bencimidazol del Ejemplo 4-B y de que se emplea clo
5 ruro de para-fluorbenzoilo como agente acilante. Empleando
las mismas condiciones y técnicas de reacción se obtiene
2-(1-clorovinil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol puro.

EJEMPLO 6

Epoxidación de olefinas

10 A. A una solución fría (5°C) de 0,11 moles de áci
do perbenzoico en 200 ml de cloroformo se añaden 0,1 moles
del 2-(1-clorovinil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimida
zol del Ejemplo 5-A. La mezcla de reacción se calienta a
0-5°C hasta que una parte alícuota separada no indica la pre
15 sencia de oxígeno activo mediante los métodos normales de
conversión de yoduro sódico en yodo. La mezcla de reacción
en cloroformo se extrae después en frío con tres porciones
de 100 ml de una solución preparada a partir de 25 g de car
bonato potásico anhídrido y 5 g de bisulfito sódico en 400 ml
de agua. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato sódico
20 se concentra hasta formar un residuo sólido por destilación
a vacío y el producto impuro se recrystaliza en etanol-éter
para dar 2-(1-cloroepoxietil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-
bencimidazol.

25 B. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a excep
ción de que el producto de partida es el 2-(1-clorovinil)-5
(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol del Ejemplo 5-B. Em
pleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se
obtiene 2-(1-cloroepoxietil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-benci
midazol puro.

30

368716



EJEMPLO 7

Formación del anillo de tiazol a partir de alfaalocetona

1
5
10
13
A. A una mezcla de 0,1 moles del 2-(2-bromoacetil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol del Ejemplo 2-A y 50 ml de etanol absoluto a 0°C, se añaden gota a gota a lo largo de un cuarto de hora, 0,2 moles de tioformamida cruda. La mezcla se calienta lentamente a 25°C a lo largo de 1 hora y se mantiene a esa temperatura durante 48 horas. Después la mezcla de reacción se apaga sobre 200 ml de agua de hielo y la suspensión acuosa resultante se neutraliza con bicarbonato sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca hasta peso constante a 50°C en una estufa de vacío. El producto crudo, recristalizado en metanol acuoso (50%), da 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

20
B. Se repite la reacción del Ejemplo 9-A, a excepción de que el producto de partida es el 2-(2-bromoacetil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol del Ejemplo 2-B, se emplean 0,3 moles de tioformamida y como disolvente de la reacción se utiliza dimetilsulfóxido. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

EJEMPLO 8

A partir de un producto inicial epoxidado

25
30
A. Una mezcla de 0,1 moles del 2-(1-cloroepoxietil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol del Ejemplo 6-A, 0,11 moles de tioformamida cruda y 75 ml de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 14 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a 0°C y después se filtra. El sólido recogido se lava con 25 ml de etanol frío (0°C) se se-

- 19 -
368716

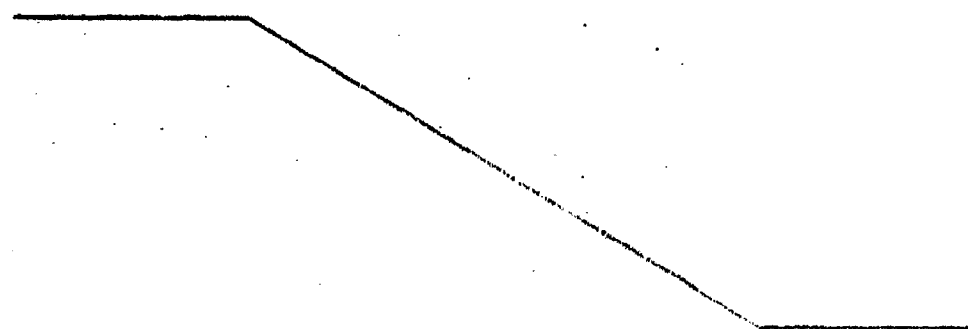


1 ca al aire y después se recristaliza en metanol acuoso al
50% dando 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-benci-
midazol puro, p.f. 240-242°C.

5 B. Se repite la reacción del Ejemplo 1-A, a excep-
ción de que el producto de partida es el 2-(1-cloroepoxie-
til)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol del Ejemplo 6-B
y se emplea como disolvente de la reacción una mezcla 50:50
de agua y metanol. Empleando las mismas condiciones y técni-
cas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorben-
zoilamino-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.

10 Las sales con ácidos y las sales amínicas de los
productos de los ejemplos pueden ser preparadas por reacción
de las bases libres con un ácido o una amina, como se ha
descrito anteriormente. Por ejemplo, el hidrocioruro se pre-
para disolviendo la base (0,1 moles) en un disolvente como
15 agua (75 ml) u otro disolvente adecuado y agregando 0,11 mo-
les de ácido clorhídrico concentrado. La temperatura sube
ligeramente a 25°C y rápidamente se separa un sólido. Enton-
ces se enfría la suspensión a 0°C, se filtra y el sólido se
20 lava con agua y se seca. Pueden prepararse otras sales de
forma similar o bien preparar unas a partir de otras por me-
tátesis con una resina cambiadora de ión.

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



368716

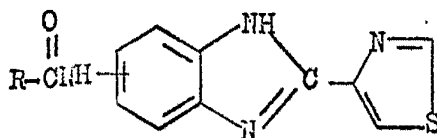
REIVINDICACIONES



1

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

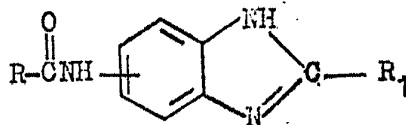
5



donde R está seleccionado entre el grupo formado por alcoxilo inferior, fenilo y para-fluorfenilo, estando situado el grupo R-C(=O)N- en la posición 5(6) de la molécula, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar con tioformamida un bencimidazol de fórmula:

10

15



donde R es el definido anteriormente y R₁ está seleccionado entre el grupo formado por -C(=O)CH₂X y -C(=O)OCH₂, donde X es halógeno, y recuperar los productos obtenidos.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R₁ es -C(=O)CH₂X y X es halógeno cuya reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el bencimidazol de partida con tioformamida, a una temperatura comprendida entre -5º y +10ºC aproximadamente.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la relación molar de tioformamida a bencimidazol oscila entre 1:1 y 4:1.

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo formado por alcohol, agua



1 hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, acetatos de alquilo, éter etílico, dimetilsulfóxido y mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles con ella.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R_1 es $\begin{matrix} X \\ | \\ -C-CH_2 \\ | \\ O \end{matrix}$ y X halógeno y la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el bencimidazol de partida con tioformamida, a una temperatura comprendida entre unos 50°C y 100°C.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente a la temperatura de ebullición de este último.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por alcohol y mezclas de agua y alcoholes.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la tioformamida reaccionante es generada in situ mediante la reacción de formamida y pentasulfuro de fósforo.

30 10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-(4-TIAZOLIL)BENCIMIDAZOLES".

25

30

368716

20 ABR 1969



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de junio de 1969

5 BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30