



1974

Nº 368.717

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>2-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>H</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE 2-(4-TIAZOLIL)BENCIMIDAZOL.

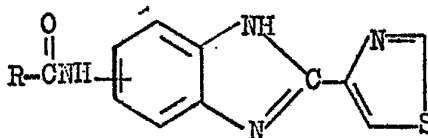
Prioridad: de la solicitud de patente canadien-
se nº 23.745 del 27 junio 1.968.

MGS.-

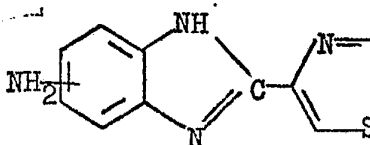


1 RESUMEN DE LA DESCRIPCION

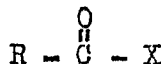
Un procedimiento para la producción de 2-(4-tiazolil)benzimidazolés de fórmula:



10 donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y el grupo R-C(=O)-NH- se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, siendo útiles los compuestos como agentes anti-helmínticos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde el grupo amino se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, con un compuesto de fórmula:

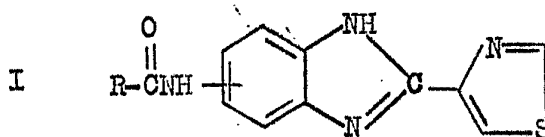


20 donde R es el definido anteriormente y X está seleccionado entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, amino, aciloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, alcoxilo inferior y ariloxi, y recuperar los productos obtenidos. También se procuran las sales de estos compuestos.

25



24



1
5 donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y el grupo R-C(=O)NH- se encuentra en la posición 5(6) de la molécula. En la definición de R, se entiende por alcoxilo inferior los radicales alcoxilo de cadena lineal y ramificada con 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente. Los compuestos preferidos dentro de la fórmula I anterior son aquéllos en los que R es isopropoxi, fenilo o para-fluorfenilo.

10
15 Se ha encontrado que estos productos poseen una marcada actividad antihelmíntica y como tales tienen valor comercial. No obstante, existe la evidente necesidad de un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

20 Como se ha indicado previamente, los compuestos de fórmula I obtenidos por el procedimiento de este invento tienen 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
25 parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis cons-



24 JUN

1 tituye un problema económico común y grave en los ani-
males domésticos como cerdos, ovejas, ganado vacuno,
cabras, perros y ganado aviar. Entre los helmintos, el
grupo de gusanos descrito como nematodos produce una
5 infección extendida y con frecuencia grave en varias es-
pecies de animales. Estas especies de nematodos también
causan infecciones molestas en los seres humanos, espe-
cialmente en los climas tropicales. Los géneros más co-
munes de nematodos que infectan a los animales antes ci-
10 tados son Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia,
Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum,
Chabertia, Trichuris (latiguillo), Ascaris, Capillaria,
Heterakis y Ancylostoma. Algunos de éstos, como Tri-
chostrongylus, Nematodirus y Cooperia, atacan fundamen-
15 talmente 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 pe-
so, graves daños a las paredes del tracto intestinal y,
20 si no son tratadas, con frecuencia producen la muerte
de los animales infectados. Los carbamatos y acilamino-
bencimidazoles producidos por el procedimiento de este
invento poseen una actividad inesperadamente elevada con-
tra estos helmintos.

25 Cuando se emplean como agentes antihelmínticos,

24 JUN



1 pueden ser administrados por vía oral en una forma de
dosis unidad como cápsulas, píldoras, tabletas o como
purga líquida. Normalmente la purga líquida es una sus-
pensión o dispersión acuosa del ingrediente activo, jun-
5 to con un agente de suspensión como bentonita y un agen-
te humectante o excipiente análogo. En general, las pur-
gas contienen también un agente antiespumante. Las cáps-
ulas y píldoras están constituidas por el ingrediente
activo en mezcla con un vehículo como almidón, talco,
10 estearato magnésico o fosfato dicálcico. Cuando el an-
tihelmíntico ha de ser administrado a través de la ali-
mentación del animal, se dispersa íntimamente con el
pienso o se utiliza de otra forma como aderezo que se
agrega al pienso o en forma de gránulos cilíndricos que
15 después se añaden al pienso terminado. Alternativamente,
los compuestos antihelmínticos producidos por el proce-
dimiento de este invento pueden ser administrados a los
animales por inyección intra-ruminal, intramuscular e
intratraqueal, en cuyo caso el bencimidazol se disuelve
20 o se dispersa en un vehículo líquido.

La cantidad óptima de agente activo a emplear para
obtener los mejores resultados dependerá, naturalmente,
del bencimidazol particular empleado, de la especie de
animal en tratamiento y del tipo y gravedad de la infec-
25 ción helmíntica. En general, se obtienen buenos resultados



1 con los compuestos producidos por el procedimiento de es
te invento mediante la administración oral de unos 5 a
125 mg por kg de peso corporal del animal, administrándose
5 se esta dosis total de una sola vez o en dosis divididas
a lo largo de un periodo de tiempo relativamente corto,
por ejemplo de 1 a 2 días. Con los compuestos preferidos
de este invento, se obtiene un excelente control de la
helminthiasis en los animales domésticos por administra-
ción de unos 10 a 70 mg por kg de peso corporal en una
10 sola dosis. Las técnicas para la administración de estos
materiales a los animales son conocidas por los expertos
en veterinaria.

Aunque los agentes antihelmínticos producidos por
el procedimiento de este invento encuentran su aplica-
15 ción fundamental en el tratamiento y/o prevención de la
helminthiasis en los animales domésticos, como ovejas,
ganado vacuno, caballos, perros, cerdos y cabras, también
son eficaces en el tratamiento de la helminthiasis produci-
da en otros animales vivos.

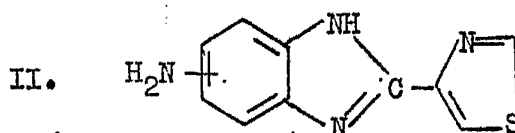
20 Por consiguiente, un objeto del presente invento es
proporcionar un procedimiento para la producción de nue-
vos derivados de bencimidazol.

Otro objeto del presente invento es proporcionar un
nuevo procedimiento para la producción de los compuestos
25 de bencimidazol de fórmula I.



1 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 compuesto de fórmula:

5



10 con un compuesto de fórmula:



donde R es el definido en la fórmula I y X está seleccionado entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, amino, aciloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, alcoxilo inferior y ariloxi y recuperación de los productos obtenidos.

15

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

De acuerdo con el presente invento, ahora se ha encontrado que los bencimidazoles descritos en la anterior fórmula I pueden ser producidos directamente por tratamiento de los compuestos de fórmula II con los reactivos indicados, en las condiciones aquí establecidas.

20

Como puede observarse, el procedimiento de este

25



1 invento consiste generalmente en la acilación del sus-
tituyente amino situado en la posición 5(6) de la molé-
cula de bencimidazol con un reactivo que reacciona para
5 producir los materiales de partida sustituidos con carba-
mato o amida de fórmula I.

En una realización del procedimiento del inven-
to la amina de partida se hace reaccionar con agentes
de la siguiente fórmula:

10



15

donde R es alcoxilo inferior, preferiblemente isopropoxi,
fenilo para-fluorfenilo y X_1 es halógeno (v.g. cloro,
bromo, etc.), alquil(inferior)sulfoniloxi como mesiloxi,
arilsulfoniloxi como tosiloxi y los derivados de los mis-
mos sustituidos pero no reactivos. Los reactivos de este
tipo que pueden ser utilizados son isopropoxicloroformia-
to, cloruro de benzoilo, cloruro de p-fluorbenzoilo, car-
bonato de isopropilmesilo, carbonato de isopropiltosilo
y reactivos equivalentes del tipo anterior.

20

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente ha-
ciendo reaccionar la amina de partida de fórmula II con
una cantidad prácticamente equimolecular del reactivo
de acilación, en un medio que facilite la reacción. De
acuerdo con este invento, se ha encontrado que resulta
25 satisfactorio un medio acuoso, aunque la reacción puede



1969

1 llevarse a cabo en cualquier disolvente inerte como éte-
res, alcoholes, como isopropanol, cetonas, como acetona
y mezclas acuosas de estos productos, así como con otros
reactivos de este tipo.

5 Durante la reacción pueden encontrarse presentes
algunas basesceptoras como bicarbonatos de metales al-
calinos (v.g. bicarbonato sódico), piridina y reactivos
similares, pero esto suele provocar la diacilación (es
decir, acilación del nitrógeno N₁ así como del nitrógeno
10 C₅(6)) cuando en las reacciones se producen ácidos.

De preferencia la reacción se lleva a cabo en
un exceso de disolvente y a temperaturas inferiores a la
temperatura ambiente. Una temperatura preferida para rea-
lizar la reacción oscila entre unos -20° y 50°C, siendo
15 la temperatura óptima de 0° a 25°C aproximadamente.

Al realizar la reacción, es preferible cargar la
amina reaccionante en el disolvente a una temperatura
comprendida entre unos 0° y 5°C, en atmósfera de nitró-
geno, y agregar el reactivo acilante a la mezcla a lo
20 largo de un corto periodo de tiempo, con buena agitación
de la mezcla. Se observará que la suspensión reaccionan-
te pasa lentamente a solución a medida que se desprende
el subproducto ácido cuando la reacción progresa pero que
al final de la reacción, la sal de ácido del producto
25 ha precipitado densamente. En este momento, se añade una



1 base a la mezcla para neutralizar el ácido desprendido.
Las bases que pueden ser utilizadas son las soluciones
de bicarbonatos de metales alcalinos, como bicarbonato
sódico o potásico, carbonatos de metales alcalinos, hi-
dróxidos de metales alcalinos diluïdos, carbonatos, bi-
5 carbonatos e hidróxidos de metales alcalino-térreos así
como bases orgánicas aceptoras como piridina, picolina
y trialquilaminas. Después de la adición de la base, la
suspensión resultante se envejece durante un corto pe-
riodo mientras se mantiene la mezcla a las temperaturas
10 de reacción. A continuación se filtran los sólidos, se
lavan y se recristalizan para recuperar el producto puro.

Una segunda realización del procedimiento de es-
te invento consiste en hacer reaccionar el producto de
partida de fórmula II con un reactivo acilante de la si-
15 guiente fórmula:



donde R es alcoxilo inferior, preferiblemente isopropoxi,
20 fenilo o p-fluorfenilo y X₂ es un grupo alcoxilo infe-
rior o ariloxi que puede estar sustituido además con sus-
tituyentes inertes como grupos alquilo que no interfieran
con el progreso de la reacción para obtener los produc-
tos finales deseados.

25 Los reactivos de este tipo son los carbonatos sim-



1 ples como carbonato de di-isopropilo y carbonato de
isopropilo y fenilo, así como sus equivalentes evi-
dentes. Los reactivos de esta clase también incluyen
5 los anhídridos, amidas y ésteres alquílicos inferio-
res de ácido benzoico y de ácido p-fluorbenzoico, así
como los propios ácidos libres, encontrándose entre los
ésteres los de metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.,
por ejemplo los benzoatos y para-fluorbenzoatos.

Por lo tanto, en esta realización del procedimien-
10 to reivindicado, el amino-bencimidazol de fórmula II
se hace reaccionar con un carbonato para preparar los
compuestos sustituidos con carbamato y con un éster pa-
ra la preparación de los bencimidazoles sustituidos con
un grupo amido de fórmula I.

15 Un procedimiento preferido para llevar a cabo es-
ta reacción consiste en cargar la amina de partida en
un reactor que contiene un importante exceso del reacti-
vo acilante carbonato o éster y calentar a temperatura
elevada hasta que se ha separado por destilación el al-
20 cohol desprendido en la reacción. Un intervalo preferi-
do de exceso de carbonato o éster a emplear es una rela-
ción molar comprendida aproximadamente entre 2:1 y 25:1
en peso de las aminas de partida empleadas.

Al llevar a cabo la reacción, las sustancias reac-
25 cionantes se calientan a una temperatura comprendida en-



1 tre unos 75°C y la temperatura de reflujo del sistema
 (según los materiales de partida utilizados), bajo un
 condensador enfriado con vapor de agua y se mantiene en
 este estado hasta que cesa la destilación del alcohol,
5 lo que indica que la reacción es completa. Después se
 separa a vacío el exceso de carbonato o de éster y el
 residuo se lava con cantidades adicionales de alcohol.
 A continuación se diluye la suspensión con un exceso de
 agua y se agita durante un corto periodo de tiempo para
10 separar todas las trazas de ácido carbónico o de ácido
 carboxílico. El disolvente resultante puede ser recupe-
 rado después por métodos convencionales de filtración y
 recristalización.

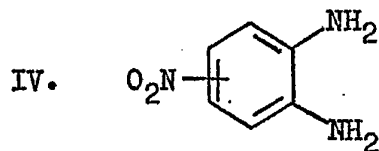
 En todas las reacciones anteriores, debe entenderse
15 se que también se pueden emplear sustancias reaccionan-
 tes y condiciones equivalentes. También debe entenderse
 que aunque las reacciones se han descrito como rea-
 lizadas en forma discontinua, también pueden ser reali-
 zadas en forma continua mediante métodos conocidos por
20 los expertos en la técnica. Además, aunque las reaccio-
 nes se han descrito como realizadas a la presión atmosfé-
 rica, debe entenderse que pueden emplearse a voluntad
 presiones superiores e inferiores a la atmosférica.

 Las sales de adición con ácidos de los compuestos
25 de fórmula I pueden ser preparadas por reacción de es-



1 tos compuestos con los ácidos apropiados. Mediante es-
tos métodos pueden obtenerse las sales orgánicas e inor-
gánicas como hidrocioruro, nitrato, bisulfato, hipofos-
fita, fosfato, dialquilfosfatos, sacarato, ciclamato,
5 metanosulfonato, sulfamato, lactato, malonato, malato,
ascorbato, piruvato, citrato, glicerato, gluconato,
glucuronato, glicerofosfato y etilsulfato. Las sales amí-
nicas también pueden ser preparadas por reacción con la
amina deseada. Si se desea, las sales no tóxicas pueden
10 ser empleadas como agentes antihelmínticos.

Los compuestos amínicos de fórmula II empleados
como productos de partida en el procedimiento de este
invento pueden ser preparados por cualquier método de-
seado. No obstante, un método que ha resultado especial-
15 mente adecuado implica el empleo como compuesto de par-
tida de una fenilendiamina nitrada de fórmula:



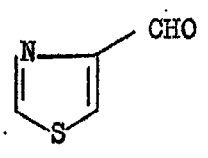
20 donde el grupo nitro se encuentra en la posición 4 ó 5
del anillo. Este compuesto se hace reaccionar con un
derivado de tiazol de fórmula:

25



1

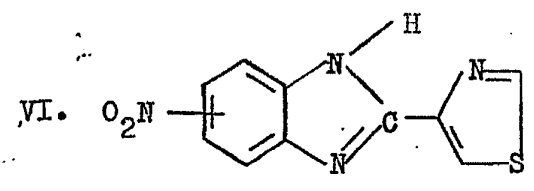
V.



5

para efectuar la ciclación del anillo y producir el benzimidazol intermedio de fórmula:

10



15

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar la fenilendiamina con el tiazolil-4-carboxaldehído en una solución acuosa, en presencia de una sal cúprica como acetato cúprico. La reacción transcurre aproximadamente a la temperatura de reflujo del sistema, hasta que desaparece el color azul de la sal cúprica. A continuación se neutraliza el exceso de sal cuprosa con sulfuro de hidrógeno y el producto sólido se separa de la mezcla.

20

25

Este derivado nitrado es reducido a continuación con hidrógeno en presencia de un catalizador de la reducción, como paladio o platino en carbón vegetal, en



1 un disolvente alcohólico, a una temperatura comprendida
aproximadamente entre -10° y 100°C hasta que cesa la ab-
sorción de hidrógeno, para formar el producto de parti-
da de fórmula II.

5 Naturalmente, debe entenderse que pueden ser uti-
lizados a voluntad otros métodos para la producción de
estos materiales de partida. No obstante, los procedimien-
tos anteriores representan los métodos preferidos. Tampo-
co es necesario aislar o purificar los materiales de par-
10 tida para su empleo posterior.

Los siguientes ejemplos muestran la preparación
de compuestos específicos y son ilustrativos del invento
pero no deben ser considerados como limitativos del mis-
mo.

15

EJEMPLO 1

Preparación de los productos intermedios nitrados

20

Una mezcla de 0,1 moles de para-nitro-orto-fenilen-
diamina y 0,1 moles de tiazolil-4-carboxaldehído se ca-
lienta a reflujo en 250 ml de agua conteniendo un equiva-
lente de acetato cúprico, hasta que se observa la desapa-
rición completa del color azul de la sal de cobre. La sal
cuprosa que se separa se elimina después por filtración
y se suspende de nuevo en 100 ml de agua caliente (75°C).
25 A continuación se introduce debajo de la superficie un



1 exceso de sulfuro de hidrógeno y el sólido resultante se
filtra, se lava con agua y se seca. Por filtración, sepa
ración del sulfuro de cobre y recristalización del pro-
ducto crudo en metanol acuoso al 50 %, se obtiene 2-(4-
5 tiazolil)-5(6)-nitro-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 2

Reducción de la amina

Una solución de 0,1 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-
nitro-bencimidazol del Ejemplo 1 en 750 ml de etanol se
10 reduce a 3 atmósferas de presión y 25°C en presencia de
4,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón, hasta
que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno
(0,3 moles). Después la mezcla de reducción se calienta a
reflujo durante un cuarto de hora y el catalizador se se-
para por filtración. El filtrado se concentra a vacío has-
15 ta formar una papilla lo más espesa posible y después se
envejece a 0-5°C durante 1 hora, se filtra el sólido, se
lava con etanol frío y se seca dando 5(6)-amino-2-(4-tia-
zolil)bencimidazol puro, p.f. 232-233°C.

20

EJEMPLO 3

Preparación de carbamato a través de

haloformiato

A 0,1 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-amino-bencimi-
dazol del Ejemplo 2, suspendidos en 250 ml de agua a 5°C
25 en atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,11 moles de cloro-



1 formiato de isopropilo a lo largo de un periodo de 30
minutos, con buena agitación. La suspensión pasa lenta-
mente a la solución y después de un periodo total de
reacción de 2 horas, la sal del uretano ha precipitado
5 densamente. Entonces se añade una solución saturada de
bicarbonato sódico para neutralizar el cloruro de hidró-
geno y la suspensión se envejece durante 1 hora a 5°C.
Se filtran los sólidos, se lavan con agua y se recrista-
liza en isopropanol caliente dando el 2-(4-tiazolil)-5(6)-
10 isopropoxycarbonilamino-bencimidazol, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 4

Preparación de amida a través de haluro de acilo

Se repite la reacción del Ejemplo 3, a excepción
15 de que se utiliza cloruro de benzoilo en lugar del clo-
roformiato de isopropilo y piridina como base y la reac-
ción se lleva a cabo en acetona. Empleando las mismas
condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tia-
zolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol, p.f. 248-249°C.

EJEMPLO 5

Preparación de amida a través del ácido

Se repite la reacción del Ejemplo 4, a excepción
de que se emplea ácido p-fluorbenzoico como agente de
acilación y xileno a reflujo como disolvente y agente de
25 deshidratación. En estas condiciones se obtiene 2-(4-



1 tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol, p.f.
279-280°C.

EJEMPLO 6

Preparación de amida a través del éster

5 A. Una suspensión de 0,10 moles de 2-(4-tiazolil)-
5(6)-amino-bencimidazol en 100 ml de benzoato de etilo
se calienta a 100°C bajo un condensador enfriado con va-
por de agua hasta que cesa la destilación del etanol
(3 horas). El benzoato de etilo en exceso se separa des-
10 pués a vacío y el residuo se lava tres veces con porcio-
nes de 50 ml de isopropanol. Después la suspensión se
diluye con 150 ml de agua y se agita durante 1 hora más
a 5°C. Los sólidos se filtran, se lavan y después de re-
cristalización en isopropanol caliente se obtiene 2-(4-
15 tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f.
248-249°C.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a excep-
ción de que el agente de acilación es el éster etílico
del ácido p-fluorbenzoico. Empleando las mismas condicio-
20 nes y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-
5(6)-p-fluorbenzoil-amino-bencimidazol, p.f. 279-280°C.

EJEMPLO 7

Preparación de carbamato a través de carbonatos de di- alquilo

25 Una suspensión de 0,05 moles de 2-(4-tiazolil)-5(6)-



1 amino-bencimidazol en 100 ml de carbonato de isopropilo
(p.e. 145°) se calienta a 90°C bajo un condensador en-
friado con vapor de agua hasta que cesa la destilación
de isopropanol (2 horas). El carbonato de isopropilo en
5 exceso se separa después a vacío y el residuo se lava
tres veces con porciones de 50 ml de isopropanol. A con-
tinuación se diluye la suspensión con 100 ml de agua y
se agita durante 1 hora más a 5°C. Se filtran los sólidos,
se lavan y después de recristalización en isopropanol
10 caliente fundido se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxi-
carbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 8

Preparación de carbamatos a través de carbonatos de alquilo y arilo

15 Se repite la reacción del Ejemplo 7, a excepción
de que el reactivo acilante es carbonato de isopropilo y
fenilo. Empleando las mismas condiciones y técnicas de
reacción se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxi-carbo-
nilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 9

Preparación de carbamato a través de carbonatos de al- quilo y tosilo

20 A 0,1 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-amino-bencimi-
dazol del Ejemplo 2 suspendidos en 250 ml de éter a 5°C,
25 en atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,11 moles de carbo-



1 nato de isopropilo y tosilo, a lo largo de 30 minutos
con buena agitación. La suspensión pasa lentamente a
solución y después de un periodo de reacción total de
5 te. Después se añade una solución saturada de carbona-
to sódico para neutralizar el ácido desprendido y la
suspensión se envejece durante 2 horas a 5°C. Se fil-
tran los sólidos, se lavan con agua y se recristalizan
10 en isopropanol caliente dando 2-(4-tiazolil)-5(6)-iso-
propoxycarbonilamino-bencimidazol, p.f. 240-242°C.

Las sales de ácidos y las sales amínicas de los
productos de los ejemplos pueden ser preparados por
reacción de las bases libres con un ácido o una amina
como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el hi-
drocloruro se prepara disolviendo la base (0,1 moles)
15 en un disolvente como agua, (75 ml) u otro disolvente
adecuado y añadiendo 0,11 moles de ácido clorhídrico
concentrado. La temperatura aumenta ligeramente hasta
35°C y se separa rápidamente un sólido. Entonces la
suspensión se enfría a 0°C, se filtra y el sólido se
20 lava con agua y se seca. Otras sales pueden ser prepa-
radas de forma similar o unas a partir de otras por
metátesis con una resina cambiadora de ión.

25

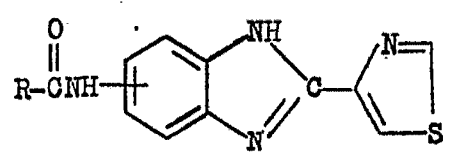


1

REIVINDICACIONES

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

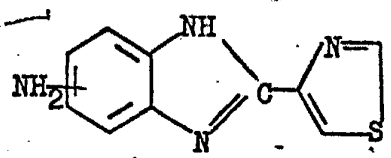
5



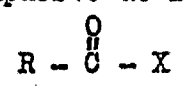
10

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

15



donde el grupo amino se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, con un compuesto de fórmula:



20

donde R es el definido anteriormente y X está seleccionado entre el grupo formado por halógeno, hidróxilo, amino, aciloxi, alcóxilo inferior, ariloxi, arilsulfoniloxi y alquilsulfoniloxi y recuperar los productos obtenidos.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,



en el que X es halógeno, aciloxi, alquil(inferior)sulfo-
niloxi y arilsulfoniloxi y la reacción se lleva a cabo
poniendo en contacto las sustancias reaccionantes a una
temperatura comprendida entre -20° y 50°C aproximadamen-
te.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que las sustancias reaccionantes se emplean en
cantidades prácticamente equimoleculares, en presen-
cia de un disolvente.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que el disolvente está seleccionado entre el
grupo formado por agua, alcoholes, éteres, cetonas, y
mezclas de estos disolventes con agua.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que se agrega una base aceptora a la mezcla an-
tes o después de la reacción inicial para neutralizar
el ácido desprendido, estando seleccionada la base en-
tre el grupo formado por bicarbonatos, carbonatos e
hidróxidos de metales alcalinos, bicarbonatos, carbona-
tos e hidróxidos de metales alcalino-térreos, piridina,
picolina, trialkilaminas y mezclas de estos compues-
tos.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que X es cloro, isopropoxi, mesiloxi o tosiloxi
y la reacción se lleva a cabo entre -10° y 40°C , en un



1971

1

medio acuoso.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que X está seleccionado entre el grupo formado por hidroxilo, amino, alcoxilo inferior y ariloxi.

5

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el amino-bencimidazol con un exceso del reactivo acilante, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 75°C y la temperatura de reflujo del sistema.

10

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que el carbonato, la amida, el ácido o el éster es empleado en un exceso de alrededor de 2:1 a 25:1 sobre la cantidad de amino-bencimidazol.

15

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, en el que la reacción se mantiene hasta que se ha separado por destilación la totalidad del alcohol, amoniaco o agua.

20

11. 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) BENCIMIDAZOL.

25



FEB. 1971

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 junio 1.969

5

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25