



Nº 368.718

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-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)BENCIMIDAZOLES.

Prioridad: de la solicitud de patente canadien
se nº 23.746 del 27 junio 1.968.

MGS.-

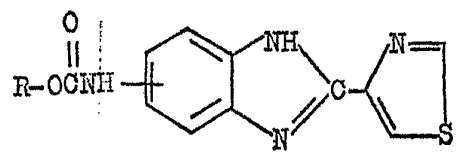


1

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

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

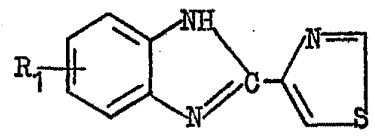
5



donde R es alquilo inferior y el grupo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, siendo útiles los compuestos como agentes antihelmínticos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10

15



donde el grupo R_1 se encuentra en la posición 5(6) de la molécula y está seleccionado entre el grupo formado por $-\text{NHCOX}$, $-\text{NCO}$ y $-\text{NHCONH}_2$, donde X es halógeno, con un alcohol, alcóxido de metal alcalino o derivado orto-éster y recuperar los productos obtenidos. También se procuran las sales de estos productos.

20

ANTECEDENTES DEL INVENTO

CAMPO DEL INVENTO

25

Este invento se refiere a procedimientos para la



24

1 producción de ciertos derivados de bencimidazol 2-sus-
tituídos que han resultado útiles como agentes antihel-
mínticos en el tratamiento de la helmintiasis. En es-
pecial, este invento se refiere a un nuevo procedimien-
5 to para la producción de 2-(4-tiazolil)bencimidazoles
sustituídos en el anillo de bencimidazol con un grupo
carbamato en la posición 5(6) de dicho anillo.

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

10 Los bencimidazoles sustituidos en la posición 2
con diversos sustituyentes han sido descritos en la téc-
nica anterior y se han sugerido varias aplicaciones pa-
ra los mismos. Algunos de estos compuestos, especialmen-
te 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 en la técnica la necesidad de procedimien-
tos adecuados para la producción de estos compuestos.

RESUMEN DEL INVENTO

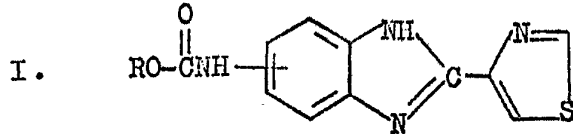
20 Los productos obtenidos por el nuevo procedimien-
to de este invento son ciertos derivados de bencimida-
zol que pueden ser descritos mejor mediante la siguien-
te fórmula general:

25

24 JUN 1954



1



5

donde R es alquilo inferior y el grupo RO-C(=O)-NH- se encuentra en la posición 5(6) de la molécula. En la definición de R, se entiende por alquilo inferior los radicales alquilo de cadena lineal y ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente. Un grupo alquilo inferior preferido es el isopropilo.

10

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.

15

Como se ha indicado previamente, los compuestos de fórmula I producidos por el procedimiento de este invento tienen una notable 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 gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis constituye un problema económico común y grave en los ani-

20

25

24 JUN 1952



1 males domésticos, como cerdos, ovejas, ganado vacuno,
cabras, perros y ganado aviar. Entre los helmintos, el
grupo de gusanos descritos como nematodes produce una
infección extendida y con frecuencia grave en varias es-
5 pecies de animales. Ciertas especies de nematodes tam-
bién causan infecciones molestas en los seres humanos,
especialmente en los climas tropicales. Los géneros más
comunes de nematodes que infectan a los animales antes
citados son: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia,
10 Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophazostomum,
Chabertia, Trichuris (latiguillo), Ascaris, Capillaria,
Heterakis y Ancylostoma. Algunos de éstos, como Trichos-
trongylus, Nematodirus y Cooperia atacan fundamentalmen-
te al tracto intestinal mientras que otros, como Haemon-
15 chus y Ostertagia, son más comunes en el estómago. Las
infecciones parasitarias conocidas como helmintiasis
producen anemia, desnutrición, debilidad, pérdida de
peso, graves daños a las paredes del tracto intestinal
y, si no son tratadas, con frecuencia producen la muer-
te de los animales infectados. Los bencimidazoles susti-
20 tuídos con carbamato producidos mediante el procedimien-
to de este invento poseen una actividad inesperadamente
elevada contra estos helmintos.

25 Cuando se utilizan como agentes antihelmínticos,
pueden ser administrados oralmente en una forma de do-



1 sis unidad como cápsulas, píldoras, tabletas o como pur-
ga líquida. La purga es normalmente una suspensión o dis-
persión acuosa del ingrediente activo junto con un agen-
te de suspensión como bentonita y un agente humectante
5 o excipiente similar. En general, las purgas también con-
tienen un agente antiespumante. Las cápsulas y píldoras
están constituidas por el ingrediente activo en mezcla
con un vehículo como almidón, talco, estearato magnésico
o fosfato dicálcico. Cuando el antihelmíntico ha de ser
10 administrado en el alimento del animal, se dispersa ín-
timamente en el pienso o bien se utiliza como aderezo
que se agrega al pienso o en forma de gránulos esféri-
cos que después se añaden al pienso terminado. Alterna-
tivamente, los compuestos antihelmínticos producidos me-
15 diante el procedimiento de este invento pueden ser admi-
nistrados a los animales por inyección intra-ruminal,
intramuscular e intratraqueal, en cuyo caso el bencimidazol
se disuelve o dispersa en un vehículo líquido.

20 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 in-
fección helmíntica. En general, se obtienen buenos re-
sultados con los compuestos producidos mediante el proce-
25 dimiento de este invento por administración oral de



JUN 1969

1 unos 5 a 125 mg por kg de peso corporal del animal, ad-
 ministrándose esta dosis total de una sola vez o en do-
 sis divididas a lo largo de un periodo de tiempo rela-
 tivamente corto, por ejemplo de 1 a 2 días. Con los com-
5 puestos preferidos del invento, se obtiene un excelente
 control de la helmintiasis en los animales domésticos
 por administración de unos 10 a 70 mg por kg de peso
 corporal en una sola dosis. Las técnicas para la adminis-
 tración de estos materiales a los animales son conocidas
10 por los expertos en veterinaria.

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

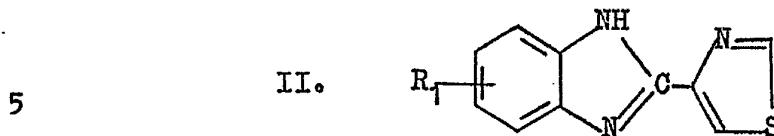
 Por consiguiente, un objeto del presente invento
 es proporcionar un procedimiento para la producción de
20 nuevos derivados de bencimidazol.

 Otro objeto del presente invento es proporcionar
 un nuevo procedimiento para la producción de los compues-
 tos de bencimidazol de fórmula I...

 Para satisfacer los objetos y ventajas anterio-
25 res, este invento proporciona un nuevo procedimiento pa-



1 ra la producción de los 2-(4-tiazolil)bencimidazoles de
fórmula I, por reacción de un compuesto de fórmula:



con un alcohol de fórmula:



10 donde R₁ es un haluro de carbamilo, isocianato o un
grupo carbamida y R es alquilo inferior y las sales me-
tálicas alcalinas y los orto-ésteres alcohólicos deriva-
dos del mismo y recuperación de los productos obtenidos.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

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

20 Como puede observarse, el procedimiento de este
invento consiste generalmente en hacer reaccionar el
sustituyente situado en la posición 5(6) de la molécula
de bencimidazol con un reactivo alcohólico que reaccio-
na produciendo los compuestos de partida sustituidos
con un grupo carbamato de fórmula I.

25 En el procedimiento de este invento, se observará



1 que el bencimidazol de partida contiene en la posi-
ción 5(6) un grupo reactivo que reaccionará con el
reactivo alcohólico específico, en las condiciones es-
tablecidas más adelante. El grupo reactivo contenido
5 en la posición 5(6) de la molécula de bencimidazol
puede ser un grupo haluro de carbamilo ($-\text{NHCO}-\text{X}$, donde
X es un halógeno como cloro, bromo, yodo o flúor, pero
preferiblemente cloro), un grupo isocianato ($-\text{NCO}$) o
un grupo carbamida ($-\text{NHCO}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NH}_2$), ya que se ha encontrado
10 que cualquiera de estos sustituyentes activos reaccionen
de acuerdo con el presente procedimiento con el reacti-
vo alcohólico para formar el producto deseado de fór-
mula I. Naturalmente, debe entenderse que también pue-
den utilizarse a voluntad otros reactivos R_1 análogos,
15 distintos a los indicados anteriormente, que también
actúen de forma similar y éstos están incluidos dentro
de los límites de este invento.

El producto de partida se hace reaccionar con
un alcohol de fórmula ROH donde R es alquilo inferior y
preferiblemente isopropilo, representando el alcohol
20 isopropílico un reactivo preferido de este tipo. No obs-
tante, también se considera el empleo de los alcóxidos
de metales alcalinos derivados de estos alcoholes como
reactivos alcohólicos, así como el empleo de sus orto-
25 ésteres, por ejemplo el orto-éster de alcohol isopropí-



1 lico, ortoformiato de tri-isopropilo.

En la reacción del compuesto de fórmula II don-
de R₁ es el grupo haluro de carbamilo, preferiblemente
cloruro de carbamilo, se ha encontrado que la reacción
5 transcurre satisfactoriamente poniendo en contacto pro-
porciones equimoleculares del haluro de carbamilo y
del alcohol en un disolvente y calentando a temperatu-
ra elevada durante un corto periodo para efectuar la
reacción. Es preferible que esta temperatura elevada os-
10 cile entre unos 0° y 100°C o todavía mejor entre unos
0° y el punto de ebullición del disolvente empleado en
la reacción. La reacción será completa en un periodo
que oscila entre unos 5 minutos y 2 horas.

De preferencia la reacción se lleva a cabo em-
15 pleando el alcohol o los alcóxidos de metales alcalinos
derivados del mismo, como alcóxidos de sodio o potasio
como reactivo y en presencia de cualquier disolvente iner-
te no reactivo, como hidrocarburos aromáticos, hidrocar-
buros alifáticos, cetonas, éteres y similares. Los di-
20 solventes preferidos son benceno, tolueno, xileno, te-
tralina, acetona, dioxano y dimetilsulfóxido.

La reacción puede transcurrir en presencia o au-
sencia de un aceptor del ácido desprendido. En este as-
pecto, el aceptor debe ser tal que actúe como aceptor
25 del ácido mineral generado durante la reacción. Las ba-



JUN 1969

1 sesceptoras que pueden ser utilizadas son las bases
orgánicas como piridina, picolina y triálquilaminas,
así como bases inorgánicas como hidróxidos de metales
alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, bicarbona-
5 tos de metales alcalinos e hidróxidos, carbonatos y
bicarbonatos de metales alcalino-térreos. No obstante,
se ha encontrado que la reacción transcurre satisfac-
toriamente en ausencia de estos productos básicos acep-
tores.

10 Al efectuar la reacción, es preferible cargar el
haluro de carbamilo de partida en el disolvente y agre-
gar al mismo el alcohol a lo largo de un corto periodo,
durante cuyo tiempo se observa una reacción exotérmica
suave. Después la mezcla se calienta a reflujo durante
15 un corto periodo de tiempo y a continuación se enfría
a unos 0°C para obtener la precipitación completa. A
continuación se filtra la suspensión, se lava y se seca
para dar el carbamato deseado.

20 Cuando el producto de partida contiene como gru-
po R₁ un grupo isocianato (-NCO), se prefiere cargar el
producto de partida en un disolvente a baja temperatu-
ra (alrededor de -10° a 20°C) para obtener la disolu-
ción. Los disolventes preferidos son los alcoholes y
todavía mejor el alcohol que ha de reaccionar con el iso-
25 cianato, ya que con ésto se evitan posteriores problemas



UN 1969

1 de separación.

5 Naturalmente, puede emplearse cualquier vehículo inerte no reactivo, como hidrocarburos aromáticos y alifáticos, éteres, cetonas, etc., aunque el uso de alcoholes como disolvente representa un aspecto preferido. Después de obtener la solución a una temperatura de unos -10° a 20°C, el exceso adicional del alcohol deseado se añade lentamente a lo largo de un corto periodo de tiempo, por ejemplo entre unos 15 minutos y 24 horas. Una vez completada la adición, se separa el medio de refrigeración y la suspensión se agita durante cierto periodo de tiempo aproximadamente a la temperatura ambiente. Después se filtran los sólidos precipitados, se lavan y se secan para dar un producto puro.

15 Cuando el sustituyente R₁ en el material de partida de fórmula II es un grupo carbamido, la reacción puede efectuarse empleando el alcohol libre, los alcóxidos de metales alcalinos derivados del mismo o los ortésteres derivados del mismo, aunque se utilizan condiciones de reacción ligeramente diferentes con los distintos reactivos alcohólicos.

20 Cuando el alcohol libre o el alcóxido de metal alcalino se emplea como sustancia reaccionante, se prefiere cargar el derivado carbamido en un disolvente in-

25



1 te, que puede ser cualquier vehículo inerte incluidos
los alcoholes, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos
alifáticos, éteres, cetonas, dimetilsulfóxido y simila-
res, aunque se prefieren los disolventes alcohólicos
5 que son iguales al alcohol reaccionante, ya que con
ello se reducen los gastos y los problemas de recupera-
ción. Así, cuando se hace reaccionar el producto de par-
tida con alcohol isopropílico, es preferible emplear
este mismo alcohol isopropílico como disolvente.

10 Al llevar a cabo esta reacción, el producto de
partida se carga en el disolvente, preferiblemente en
un autoclave y se calienta a una temperatura de unos
90° a 200°C, bajo una presión de 1 a 10 atmósferas apro-
ximadamente, manteniendo esta temperatura durante un pe-
15 riodo de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas aproxima-
damente, variando el tiempo de reacción en función de la
temperatura y de la presión. Una vez completado este pe-
riodo de reacción, la mezcla se enfría a la temperatu-
ra ambiente aproximadamente y la suspensión se filtra,
20 se lava y se seca para dar el producto deseado.

25 Cuando se realiza la reacción con el orto-éster,
un procedimiento preferido de efectuar el proceso con-
siste en cargar el producto de partida carbamido en un
exceso del orto-éster deseado. No es necesario emplear



1969

1 un medio disolvente en este procedimiento. No obstante,
si se desea emplear un disolvente, puede utilizarse
cualquier vehículo inerte de elevado punto de ebullición,
como los hidrocarburos aromáticos con inclusión
5 de benceno, tolueno, xileno, etc., tetralina, dioxano
y similares.

Después de combinar las sustancias reaccionantes,
la mezcla se calienta a unos 100-180°C o a la temperatura
de reflujo del sistema, durante un periodo de tiempo
10 comprendido entre 1 y 12 horas aproximadamente y a
continuación el exceso de formiato se separa a vacío
quedando un residuo que, por recristalización, forma el
producto de uretano puro.

En todas las reacciones anteriores, debe entenderse
15 que también se pueden emplear sustancias reaccionantes
y condiciones equivalentes. También debe entenderse
que aunque las reacciones se han descrito como
efectuadas en forma discontinua, también pueden ser rea-
lizadas en forma continua por métodos conocidos por los
20 expertos en la técnica. Además, aunque las reacciones
se describen como realizadas a la presión atmosférica,
pueden emplearse a voluntad presiones superiores o inferiores
a la atmosférica.

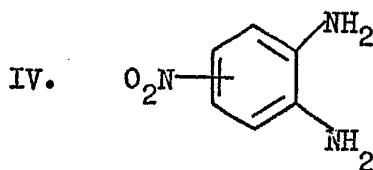
Las sales de adición con ácidos de los compuestos
25 de fórmula I pueden ser preparadas por reacción de



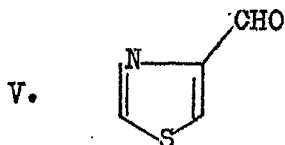
4 JUN 1962

1 estos compuestos con ácidos apropiados. Mediante estos
 métodos pueden obtenerse sales orgánicas e inorgánicas
 como hidrocioruro, nitrato, bisulfato, hipofosfato, fos-
5 fato, dialquifosfatos, sacarato, ciclamato, metanosul-
 fonato, sulfamato, lactato, malonato, malato, ascorbato,
 piruvatos, citrato, glicerato, gluconato, glucuronato,
 glicerofosfato y etilsulfato. Las sales amínicas también
 pueden ser preparadas por reacción con la amina deseada.
 Si se desea pueden emplearse las sales no tóxicas como
10 agentes antihelmínticos.

 Los compuestos de fórmula II empleados como mate-
 riales de partida en el procedimiento de este invento
 pueden ser preparados por cualquier método deseado. No
 obstante, un método que ha resultado especialmente ade-
15 cuado implica el empleo como compuesto de partida de una
 nitro-fenilendianina de fórmula:



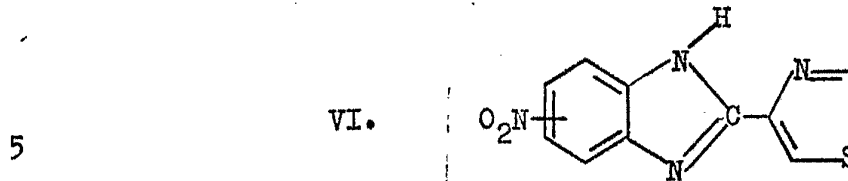
20 donde el grupo nitro se encuentra en la posición 4 ó 5
 del anillo. Este compuesto se hace reaccionar con un
 derivado de tiazol de fórmula:





JUN 1958

1 para efectuar la ciclación en anillo y producir el
bencimidazol intermedio de fórmula:



10 Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccio-
nar la fenilendiamina con el tiazolil-4-carboxaldehido
en una solución acuosa, en presencia de una sal cúpri-
ca, como acetato cúprico. La reacción se lleva a cabo
aproximadamente a la temperatura de reflujo del siste-
ma, hasta que desaparece el color azul de la sal cúpri-
ca. A continuación, el exceso de sal cuprosa se neutra-
liza con sulfuro de hidrógeno y el producto sólido se
15 recupera de la mezcla.

Este derivado nitrado es reducido después con
hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción,
como paladio o platino en carbón vegetal, en un disol-
vente alcohólico, entre unos -10° y 100°C , hasta que
20 cesa la absorción de hidrógeno para formar el produc-
to de partida de fórmula II.

Para obtener el producto de partida de fórmu-
la II en el que R_1 es un haluro de carbamilo, el amino-
derivado obtenido en la forma anterior puede reaccio-
nar con fosgeno u otro haluro de carbamilo por adición
25



1 del haluro al derivado amínico para efectuar la reac-
ción a unos 25-50°C, en un disolvente inerte. El pro-
ducto puede ser recuperado después de completarse la
reacción en forma de producto sólido, por concentra-
5 ción de la solución y filtración.

En la preparación del derivado isocianato en
el que R₁ es -NCO, la amina reacciona con fosgeno o
con otro haluro de carbamilo, como en el caso ante-
rior. Sin embargo, en esta reacción, una vez comple-
10 tada la adición del haluro, la mezcla se calienta a
reflujo durante un periodo adicional, por ejemplo de
1 a 5 horas aproximadamente y después se concentra a
vacío hasta formar una suspensión espesa. De esta sus-
pensión puede recuperarse el isocianato intermedio por
15 filtración.

Este derivado de isocianato puede obtenerse
también por carbonilación del nitro-bencimidazol por
reacción con monóxido de carbono en presencia de un
catalizador de cobalto-carbonilo por métodos convencio-
nales.
20

El derivado carbamido se prepara por reacción
de la amina con urea, en presencia de ácido clorhídri-
co aproximadamente 2 N, poniendo en contacto los pro-
ductos a la temperatura de reflujo del sistema. Una
25 vez completada la reacción, la mezcla se filtra para



24

1 separar el carbamilo y el filtrado se enfría a unos
00C para precipitar la urea. Después se filtra la sus-
pensión resultante, se lava y se seca para dar el deri-
vado de urea.

5 Este último también puede prepararse tratando
el isocianato o el cloruro de carbamilo con amoniaco,
por métodos conocidos. Naturalmente debe entenderse que
pueden utilizarse a voluntad otros métodos para la pro-
ducción de estos materiales de partida. No obstante,
10 los citados representan los procedimientos preferidos.
Tampoco es necesario aislar o purificar los materiales
de partida para su empleo posterior.

15 Los siguientes ejemplos que muestran la prepa-
ración de compuestos específicos son ilustrativos del
invento pero no deben ser considerados limitativos del
mismo.

EJEMPLO 1

Preparación de productos intermedios

nitrados

20 Una mezcla de 0,1 moles de 4(5)-nitro-orto-fe-
nilendiamina y 0,1 moles de tiazolil-4-carboxaldehido
se calienta a reflujo en 250 ml de agua que contiene un
equivalente de acetato cúprico, hasta que se observa la
completa desaparición del color azul de la sal de cobre.
25 La sal cuprosa que se separa se elimina después por fil-



1960

1 tración y se suspende de nuevo en 100 ml de agua ca-
liente (75°C). Entonces se introduce debajo de la su-
perficie un exceso de sulfuro de hidrógeno y el sólido
resultante se filtra, se lava con agua y se seca.
5 Por filtración, separación del sulfuro de cobre y re-
cristalización del producto crudo en metanol acuoso
al 50 % se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-nitro-bencimidazol,
p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 2

10 Reducción a amina

Una solución de 0,1 moles del 2-(4-tiazolil)-
5(6)-nitrobencimidazol del Ejemplo 1 en 750 ml de etanol
se reduce a 3 atmósferas de presión y 25°C en pre-
sencia de 4,5 g de catalizador de paladio al 5 % en
15 carbón, hasta que se ha absorbido la cantidad teórica
de hidrógeno (0,3 moles). Entonces la mezcla de reduc-
ción se calienta a reflujo durante un cuarto de hora y
el catalizador se separa por filtración. El filtrado se
concentra a vacío hasta formar una suspensión lo más
20 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-tiazolil)bencimidazol,
p.f. 232-233°C.

25



1

EJEMPLO 3

Preparación de cloruro de carbamilo intermedio

5

Se hacen burbujear 0,05 moles de fosgeno a través de 0,05 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-amino-bencimidazol del Ejemplo 2 en 100 ml de benceno a 40°C. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno.

10

Una vez completada la adición, la solución se neutraliza y concentra a vacío y el 2-(4-tiazolil)-5(6)-clorocarbonilamino-bencimidazol sólido se recupera por filtración y recristalización.

EJEMPLO 4

Preparación del isocianato intermedio

15

Se repite la reacción del Ejemplo 3, a excepción de que después de completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se concentra a vacío hasta una suspensión espesa. Por filtración, lavado y secado se obtiene el producto intermedio, 2-(4-tiazolil)-5(6)-isocianato-bencimidazol.

20

EJEMPLO 5

Preparación de la carbamida intermedia

25

A 0,5 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-amino-bencimidazol del Ejemplo 2 en 250 ml de HCl 2 N, se añaden 0,5 moles de urea y la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla se fil-



1 tra en caliente para separar el carbanilato y el fil-
trado se enfría lentamente a unos 5°C para precipitar
la urea. La suspensión resultante se filtra, se lava
y se seca para dar el 2-(4-tiazolil)-5(6)-carbami-do-
5 bencimidazol.

EJEMPLO 6

Preparación a partir de cloruro de car- bamilo

10 A. A 0,1 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-cloro-
carbonilamino-bencimidazol del Ejemplo 3 en 500 ml de
benceno se añaden 0,1 moles de isopropanol, a lo lar-
go de un periodo de 15 minutos. Durante la adición, se
observa una reacción suavemente exotérmica. La mezcla
se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se
15 enfría a 0°C para completar la precipitación. Se fil-
tra la suspensión, se lava con un poco de benceno y se
seca para dar el uretano crudo, p.f. 238-241°C. Por re-
cristalización en isopropanol caliente se eleva el pun-
to de fusión del 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbo-
nilamino-bencimidazol a 240-242°C.

20 B. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a ex-
cepción de que se lleva a cabo en xileno y se añaden
0,05 moles de piridina como aceptor básico del cloruro
de hidrógeno desprendido. Las técnicas de recuperación
25 son las mismas, a excepción de que el sólido se lava



1 con agua para separar la sal. Por recristalización se
recupera 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino -
bencimidazol puro, p.f. 242-244°C.

5 C. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a ex-
cepción de que la reacción se lleva a cabo con isopro-
póxido sódico como reactivo alcohólico, añadiendo 0,05
moles de carbonato sódico como base aceptora del cloruro
de hidrógeno generado y la temperatura de reacción es de
90°C. Después de lavar con agua y recristalizar, se ob-
10 tiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-benci-
midazol puro, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 7

Preparación a partir de isocianato

15 A. A 0,05 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-isocia-
nato-bencimidazol del Ejemplo 4 en 25 ml de isopropanol
a 0°C se añaden 100 ml de isopropanol adicional,
lentamente a lo largo de 1 hora, sobre un baño de hie-
lo. Se retira el hielo y la suspensión se agita durante
20 toda la noche a la temperatura ambiente. Se filtran los
sólidos, se lavan con un poco de isopropanol y se secan
para dar el uretano crudo, p.f. 237-240°C. Por recris-
talización en isopropanol caliente se eleva el punto de
fusión del 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-
25 bencimidazol a 240-242°C.



1 B. Se repite la reacción del Ejemplo 7, a excep-
ción de que se emplea benceno como disolvente, la reac-
ción transcurre a 20°C y el isopropanol se añade a lo
largo de un periodo de hora y media. Se recupera 2-(4-
5 tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol pu-
ro, p.f. 240-242°C.

EJEMPLO 8

Preparación a partir de carbanida

10 A. A 0,33 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-carba-
mido-bencimidazol del Ejemplo 5 se añaden 275 ml de or-
toformiato de tri-isopropilo. La mezcla se refluja a
unos 175°C durante 4 horas y después se separa el exce-
so de formiato a vacío, quedando un residuo que por re-
15 cristalización en isopropanol caliente da el uretano,
2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimida-
zol, p.f. 240-242°C.

20 B. Se repite la reacción del Ejemplo 8, a excep-
ción de que se emplean 200 ml de xileno como disolven-
te y el ortoformiato se añade a la solución y la reac-
ción se realiza calentando a reflujo durante 6 horas.
Después de eliminar el disolvente y el formiato en ex-
ceso, se recuperan 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicar-
bonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

25



1

EJEMPLO 9

Preparación a partir de carbamato

A. Una suspensión de 0,33 moles del 2-(4-tiazolil)-5(6)-carbamido-bencimidazol del Ejemplo 5 en 200 ml de isopropanol se calienta a 100°C en un autoclave, durante 8 horas a 5 atmósferas. La mezcla se enfría a 25°C y la suspensión se filtra, se lava y se seca dando el uretano crudo, p.f. 237-241°C. Por recristalización en isopropanol caliente se obtiene el producto puro, 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol, p.f. 240-242°C.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 9, a excepción de que se realiza a 90°C y 10 atmósferas durante 10 horas. Empleando las mismas condiciones y técnicas de recuperación se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol, p.f. 240-242°C.

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 hidrocloreuro se prepara disolviendo la base (0,1 moles) en un disolvente como agua (75 ml) u otro disolvente adecuado y agregando 0,11 moles de ácido clorhídrico concentrado. La temperatura sube ligeramente a 35°C y se separa un sólido rápidamente. Después se enfría la sus-

25



1 pensión a 0°C, se filtra y el sólido se lava con agua
y se seca. Otras sales pueden prepararse de forma aná-
loga o unas a partir de otras por metátesis con una
resina cambiadora de ión.

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

10

15

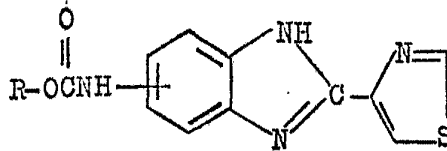
20

25

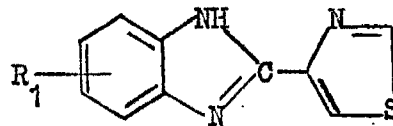


1 REIVINDICACIONES

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



10 donde R es alquilo inferior y el grupo R-O-C(=O)-NH- se encuentra en la posición 5(6) de la molécula, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde R_1 está seleccionado entre el grupo formado por $-\text{NHCOX}$, $-\text{NCO}$ y $-\text{NHCONH}_2$ y X es halógeno, con un alcohol, alcóxido de metales alcalinos u orto-éster derivado del mismo y recuperar los productos obtenidos.

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R_1 es $-\text{NHCOX}$ y X es halógeno y la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto las sustancias reaccionantes a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C aproximadamente.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,



1 en el que las sustancias reaccionantes se emplean en
cantidades prácticamente equimoleculares.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que se emplea en la reacción un disolvente selec-
5 cionado entre el grupo formado por hidrocarburos aromá-
ticos, hidrocarburos alifáticos, cetonas, éteres y di-
metilsulfóxido.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
en el que se emplea en la reacción una base aceptora,
estando seleccionada la base entre el grupo formado por
10 piridina, picolina, trialquilaminas, hidróxidos de me-
tales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, bicar-
bonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales al-
calino-térreos, carbonatos de metales alcalino-térreos
y bicarbonatos de metales alcalino-térreos.
15

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que el reactivo alcohólico es alcohol isopropíli-
co y la reacción se lleva a cabo entre 0° y 20°C .

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que R_1 es $-\text{NCO}$ y el reactivo alcohólico es un
20 alcohol libre de fórmula R-OH donde R es alquilo infe-
rior.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7,
en el que el proceso se realiza en presencia de un di-
solvente, a una temperatura comprendida entre -10° y
25



1 20°C.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que el disolvente y el reactivo alcohólico son el mismo producto.

5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R_1 es $-NHCONH_2$ y la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 100° y 180°C aproximadamente, con un orto-éster del alcohol como reactivo alcohólico.

10 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que el proceso se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo formado por hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos y dioxano.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, en el que el reactivo alcohólico es orto-formiato de tri-isopropilo.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que el reactivo alcohólico es un alcohol libre de fórmula $R-OH$ donde R es alquilo inferior y la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90° y 200°C aproximadamente, bajo presión.

25 14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, a una presión de 1 a 10 atmósferas aproximadamente.



1

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el reactivo alcohólico es alcohol isopropílico.

16. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

5

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-(4-TIAZOLIL)BENZIMIDAZOLES.

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

10

Madrid, 24 Junio 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25