

368707



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	D K

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 BENCIMIDAZOLES".

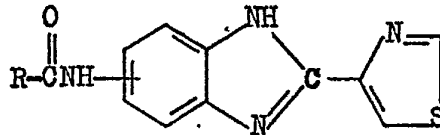
Prioridad: de la solicitud de patente canadiense nº 23.904 del 28 Junio 1.968.

IG.

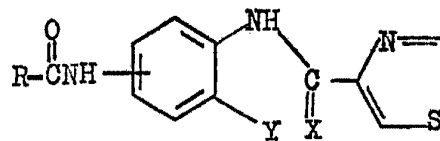


1 RESUMEN DE LA DESCRIPCION

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



10 donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo 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:



20 donde R es el definido anteriormente, X es oxígeno, azufre o imino e Y es un grupo nitro o amino, con (a) un agente reductor ácido, (b) un agente reductor alcalino, (c) un agente reductor catalítico, (d) un agente de amidación neutro o (e) un agente de amidación ácido, con la condición de que Y es nitro cuando se emplean los agentes reductores (a), (b) o (c) e Y es amino cuando se emplean los agentes de amidación (d) o (e), y recuperar los

25 productos obtenidos. También se procuran las sales de los



1 bencimidazoles anteriores.

#### CAMPO DEL INVENTO

Este invento se refiere a procedimientos para la  
producción de ciertos derivados de bencimidazol 2-sus-  
5 tituídos que han resultado útiles como agentes antihel-  
mínticos en el tratamiento de la helmintiasis. En espe-  
cial, este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la producción de bencimidazoles sustituídos en la  
posición 2 por un grupo 4-tiazolilo y sustituídos además  
10 en la posición 5(6) del anillo de bencimidazol con un  
grupo amida o carbamato.

#### DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

Los bencimidazoles sustituídos en la posición 2  
con diversos sustituyentes han sido descritos en la téc-  
15 nica anterior y se han sugerido diversas aplicaciones pa-  
ra los mismos. Algunos de estos compuestos, especialmen-  
te los 2-arilbencimidazoles y los 2-heterobencimidazoles,  
son conocidos por sus propiedades antihelmínticas mien-  
tras que otros son útiles como antimetabolitos. No obs-  
20 tante, persiste una evidente necesidad en la técnica de  
métodos adecuados para la producción de estos compuestos.

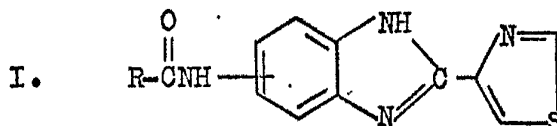
#### RESUMEN DEL INVENTO

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



25

1 fórmula general:



5

donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y el grupo  $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$  se encuentra en la posición 5(6). Por alcoxilo inferior en la definición de R, se entiende los radicales alcoxilo 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.

10

Se ha encontrado que estos productos presentan una marcada actividad antihelmíntica y como tales son de valor comercial. No obstante, existe una 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 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 una infestación del organismo animal con gusa-

20

25

20 JUN



1 nos parásitos conocidos por helmintos. La helmintia-  
sis constituye un problema económico común y grave en  
los animales domésticos como cerdos, ovejas, ganado va-  
cuno, cabras, perros y ganado aviar. Entre los helmin-  
5 tos, el grupo de gusanos descritos como nematodes produ-  
cen una infección extendida y con frecuencia grave en  
diversas especies de animales. Ciertas especies de nema-  
todes también causan infecciones molestas en los seres  
humanos, especialmente en los climas tropicales. Los gé-  
10 neros más comunes de nematodes que infectan a los anima-  
les antes citados son Haemonchus, Trichostrongylus,  
Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesopha-  
gostomum, Chabertia, Trichuris (latiguillo), Ascaris,  
Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Algunos de estos,  
15 como Trichostrongylus, Nematodirus y Cooperia, atacan  
fundamentalmente al tracto intestinal mientras que otros,  
como Haemonchus y Ostertagia, son más comunes en el estó-  
mago. Las infecciones parasitarias conocidas como hel-  
mintiasis producen anemia, desnutrición, debilidad, pér-  
20 dida de peso, graves daños a las paredes del tracto in-  
testinal y, si no son tratadas, con frecuencia producen  
la muerte de los animales infectados. Los carbamatos y  
acilaminobencimidazoles producidos por el procedimiento  
de este invento presentan una actividad inesperadamente  
25 elevada contra estos helmintos.



1                    Cuando se utilizan como agentes antihelmínticos,  
pueden ser administrados por vía oral en una forma de  
dosis unidad como cápsulas, píldoras, tabletas o como  
purga líquida. La purga es normalmente una suspensión  
5                    o dispersión acuosa del ingrediente activo junto con  
un agente de suspensión como bentonita y un agente hu-  
mectante o excipiente análogo. En general las purgas  
también contienen un agente antiespumante. Las cápsulas  
y píldoras contienen el ingrediente activo en mezcla  
10                    con un vehículo como almidón, talco, estearato magnési-  
co o fosfato dicálcico. Cuando el antihelmíntico ha de  
ser administrado en la alimentación del animal, se dis-  
persa íntimamente en el pienso o bien se utiliza como  
aderezo encima del pienso o en forma de gránulos que  
15                    después se agregan al pienso terminado. Alternativamen-  
te, los compuestos antihelmínticos producidos por el  
procedimiento de este invento pueden ser administrados  
a los animales por inyección intra-ruminal, intramus-  
cular e intratraqueal, en cuyo caso el bencimidazol se  
20                    disuelve o dispersa en un vehículo líquido.

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



1           sultados con los compuestos obtenidos por el procedi-  
          miento de este invento 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  
5           dosis divididas a lo largo de un periodo de tiempo re-  
          lativamente corto, por ejemplo de 1 a 2 días. Con los  
          compuestos preferidos de este invento, se obtiene un  
          excelente control de la helmintiasis en los animales  
          domésticos por administración de unos 10 a 70 mg por  
10          kg de peso corporal en una sola dosis. Las técnicas pa-  
          ra la administración de estos productos a los animales  
          son conocidas por los expertos en veterinaria.

          Aunque los agentes antihelmínticos producidos  
          por el procedimiento de este invento encuentran su apli-  
15          cación fundamental en el tratamiento y/o la prevención  
          de la helmintiasis en los animales domésticos, como  
          ovejas, ganado vacuno, caballos, perros, cerdos y ca-  
          bras, también son eficaces en el tratamiento de la hel-  
          mintiasis producida en otros animales vivos.

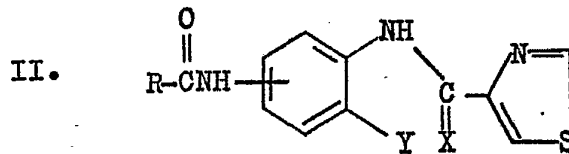
20          Por consiguiente, un objeto del presente invento  
          es proporcionar un procedimiento para la producción de  
          derivados de bencimidazol sustituido..

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



1 anillo:

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:



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, X es oxígeno, azufre o imino e Y es nitro o amino, con un miembro seleccionado entre el grupo  
15 formado por (a) un agente reductor ácido, (b) un agente reductor alcalino, (c) un agente reductor catalítico, (d) un agente de amidación neutro y (e) un agente de amidación ácido, con la condición de que Y es nitro cuando se utilizan los agentes reductores (a), (b) o  
20 (c) e Y es amino cuando se utilizan los agentes de amidación (d) o (e), y recuperar los productos obtenidos.

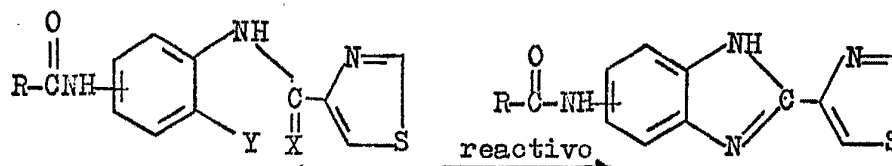
#### DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

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



1 a partir de los compuestos de fórmula II por ciclación  
en anillo de los mismos por tratamiento con los reacti-  
vos aquí descritos. El procedimiento puede ser represen-  
tado esquemáticamente por la siguiente ecuación:

5



10

donde R, X e Y son los descritos anteriormente.

15

Como puede verse, la reacción generalmente com-  
prende el cierre en anillo de la porción imidazolilo de  
la molécula de bencimidazol por reacción de los productos  
iniciales con reactivos apropiados. De acuerdo con este  
invento, el cierre en anillo de los productos de parti-  
da en los que Y es nitro puede ser efectuado por reduc-  
ción ácida, reducción alcalina o reducción catalítica y  
cuando Y es amino, por amidación neutra o amidación áci-  
da.

20

25

Como se ha indicado, el procedimiento del inven-  
to se realiza preferiblemente poniendo en contacto los  
compuestos de fórmula II con las sustancias reaccionan-  
tes indicadas para efectuar la ciclación en anillo de la



1           porción imidazol de la molécula. Como el reactivo de ciclación a utilizar depende del sustituyente Y particular en la molécula, las reacciones serán discutidas a continuación por separado.

5           Cuando el sustituyente Y en el compuesto de fórmula II es nitro, la formación de los productos finales de fórmula II puede realizarse por cierre reductivo del anillo de los derivados nitro de fórmula II por: (a) reducción ácida, (b) reducción alcalina o (c) reducción catalítica.

10           En la reacción de reducción ácida (a), el compuesto de fórmula II, donde Y es nitro, se pone en contacto con un sistema constituido por un metal o una sal metálica reductores y un ácido, preferiblemente un ácido mineral.

15           Son ilustrativos de estos sistemas reductores las mezclas de hierro en polvo y ácido acético, estaño y ácido clorhídrico, cloruro estannoso y ácido clorhídrico y hierro y ácido clorhídrico. Evidentemente, pueden emplearse otros sistemas reductores y mezclas equivalentes con resultados

20           similares.

          La reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto de fórmula II con el sistema reductor a una temperatura de unos 75° a 125°C, preferiblemente entre 90° y 110°C y a la presión atmosférica, aunque, si se de-



1 sea pueden emplearse presiones superiores o inferiores a la atmosférica.

5 Los agentes reductores ácidos empleados en esta reacción se utilizan preferiblemente en proporciones estequiométricas o en exceso sobre la cantidad de material a reaccionar. Es decir, generalmente se requiere un mínimo de unos 3 moles de metal reductor para la reducción de cada mol de compuesto de partida de fórmula II cuando Y es nitro. Una cantidad óptima de metal reductor a emplear es 10 la comprendida aproximadamente entre 3 y 9 moles por mol del compuesto de fórmula II. El ácido mineral también es empleado en una proporción de unos 3 a 9 moles de ácido por mol de producto de partida.

15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en solución acuosa, ya que de esta forma se obtienen los mejores resultados. No obstante, también se han encontrado satisfactorias las mezclas de agua con disolventes como alcoholes. Sin embargo, el uso del agua como disolvente representa el aspecto más preferido de esta parte del invento. En lo que se refiere al uso de un disolvente acuoso, es preferible no utilizar un gran exceso del disolvente ya que los grandes volúmenes del mismo no conducen a la recuperación de cantidades óptimas del producto deseado.

25 La reacción se lleva a cabo agregando el material de partida de fórmula II y el metal reductor, poco a poco,



1 a lo largo de un corto periodo de tiempo, por ejemplo  
de un cuarto de hora a 1 hora, sobre una solución ca-  
liente del ácido apropiado en un sistema acuoso. Una  
vez completada la adición, la suspensión resultante se  
5 calienta durante un corto tiempo, por ejemplo 1 hora,  
y después se enfría, se filtra y el filtrado concentra-  
do se acidula hasta un pH de 2,5 a 5 aproximadamente,  
con objeto de disolver las impurezas presentes en la  
solución. Después se recupera el producto sólido del  
10 filtrado y se purifica por medios conocidos.

La reacción alcalina de cierre del anillo (b) se  
lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto apropia-  
do de fórmula III donde Y es nitro con un agente reduc-  
tor alcalino, en condiciones de suministro de calor.  
15 Los agentes reductores alcalinos empleados son compues-  
tos tales como bisulfitos de metales alcalinos, sulfu-  
ro amónico, sulfuros de metales alcalinos y polvo de  
cinc y un álcali alcohólico como metóxido sódico o me-  
tóxido potásico. También puede emplearse amoniaco como  
20 agente alcalino reductor en condiciones acuosas o bien  
un hidróxido de metal alcalino diluído para efectuar  
la reacción. Los agentes reductores alcalinos equiva-  
lentes pueden emplearse naturalmente en esta etapa del  
proceso, a voluntad.

25 Las cantidades reaccionantes a emplear en la reac-



1 ción varían aproximadamente entre  $3/4$  y 3 moles del  
producto alcalino por mol del compuesto de partida de  
fórmula II, ya que se ha encontrado que con estas can-  
tidades se obtienen los mejores resultados.

5 La reacción se lleva a cabo colocando las sus-  
tancias reaccionantes en un disolvente como formamida,  
dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcoholes o agua o  
mezclas acuosas de formamida, dimetilformamida, dimetil-  
sulfóxido o alcoholes y calentando a una temperatura  
10 comprendida entre unos  $75^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , hasta que la reac-  
ción es completa. Los periodos de reacción son normal-  
mente de media hora a 24 horas. Una vez completado el  
periodo de calefacción, la mezcla se enfría y acidula  
para producir la cristalización del producto sólido y la  
15 recuperación se realiza por los métodos conocidos. La  
acidulación del producto enfriado puede realizarse em-  
pleando ácido clorhídrico o cualquier ácido capaz de  
reducir el pH a 2,5-5 aproximadamente.

20 La reacción de reducción catalítica (c) del com-  
puesto de fórmula II donde Y es nitro puede llevarse a  
cabo poniendo en contacto el material de partida apro-  
piado con hidrógeno y un catalizador, en presencia de  
un disolvente, y calentando a temperaturas comprendidas  
entre unos  $75^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  para efectuar la reducción cata-  
lítica y el cierre en anillo del compuesto.  
25



25

1 El catalizador a utilizar al efectuar la hidrogenación puede ser cualquiera de los catalizadores metálicos como platino o paladio, así como catalizadores del tipo Raney como níquel Raney, cobalto Raney y cobre Raney. Los catalizadores se emplean en cantidades catalíticas efectivas y, cuando sea necesario, pueden estar depositados sobre cualquier soporte adecuado.

5

10 También se prefiere emplear un disolvente en la reacción. Los disolventes preferidos que pueden utilizarse en la reacción son productos tales como alcoholes, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y soluciones acuosas de cualquier disolvente orgánico miscible con el agua. Entre estos diversos disolventes, se prefiere el uso de butanol normal.

15

20 La reacción se lleva a cabo a una presión de hidrógeno del orden de 1 a 3 atmósferas hasta que cesa la absorción de hidrógeno, a la temperatura indicada. Después la mezcla reducida se calienta preferiblemente a reflujo durante 1 hora aproximadamente y se filtra para separar el catalizador y el producto se recupera del filtrado.

25

Quando el sustituyente Y en el compuesto de fórmula II es amino, la formación de los productos finales de fórmula I puede llevarse a cabo por amidación neutra o amidación ácida, ya que se ha encontrado que am-

25 JUN 1952

1            bos tipos de reacciones son satisfactorias para propor-  
            cionar los productos finales deseados.

            En la amidación neutra, el compuesto de fórmu-  
            la II donde Y es amino se calienta en presencia de cual-  
5            quier disolvente orgánico capaz de formar un azeótropo  
            o destilar con el agua y que hierva por encima de unos  
            120°C, cuyo disolvente no debe reaccionar con los pro-  
            ductos de partida de fórmula II. Los disolventes adecua-  
            dos que pueden ser empleados en este aspecto del procedi-  
10           miento son cimenso, dimetilformamida, dimetilsulfóxido,  
            alcoholes de punto de ebullición superior como butanol  
            normal, xileno, tolueno y disolventes de naturaleza si-  
            milar.

            La reacción se lleva a cabo colocando el compues-  
15           to de partida de fórmula II en el disolvente y calentando  
            a una temperatura superior a 120°C o preferiblemente  
            a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La  
            cantidad de disolvente a emplear no es especialmente  
            crítica; ya que se ha observado que el cierre térmico  
20           del anillo puede tener lugar por encima del punto de  
            fusión del compuesto de partido empleado.

            La reacción se lleva a cabo a lo largo de un pe-  
            riodo de 1 a 8 horas aproximadamente o hasta que cesa  
            el desprendimiento de agua. Una vez completada la reac-  
25           ción, la mezcla caliente se enfría, se deja en reposo



1           durante un corto periodo de tiempo y el producto se se-  
para por filtración. La purificación del producto puede  
realizarse por medios convencionales.

5           En la amidación ácida del compuesto de fórmula II  
donde Y es amino, la cantidad requerida de este compues-  
to se pone en contacto con un ácido mineral en condi-  
ciones de aplicación de calor y preferiblemente a la pre-  
sión atmosférica. El ácido mineral se encuentra preferi-  
blemente a una concentración comprendida entre 2 y 6 N,  
10           aproximadamente, y puede ser cualquier ácido mineral co-  
mo clorhídrico, sulfúrico, acético y fosfórico. Tam-  
bién pueden emplearse los derivados anhidros de fósforo  
como  $P_2O_5$  en el procedimiento de este invento.

15           Las sustancias reaccionantes se cargan preferible-  
mente en un matraz de reacción adecuado y se calientan a  
una temperatura comprendida entre unos  $80^{\circ}C$  y  $125^{\circ}C$ , du-  
rante un periodo de tiempo que oscila entre  $1/4$  de hora  
y 4 horas aproximadamente, dependiendo la temperatura de  
calefacción y el tiempo de reacción particulares de los  
20           productos de partida empleados. Una vez completado el  
periodo de calefacción, la mezcla se enfría y neutrali-  
za para recuperar los productos.

25           En todas las reacciones anteriores, debe entender-  
se que pueden emplearse otros productos equivalentes y  
evidentes. También debe entenderse que aunque se han des-  
crito las reacciones anteriores como realizadas en forma



1 discontinua, también pueden realizarse por un procedimien-  
to continuo mediante los métodos conocidos por los exper-  
tos en la técnica. Además, cuando las reacciones se des-  
criben como realizadas a la presión atmosférica, debe en-  
5 tenderse que pueden emplearse presiones superiores e in-  
feriores a la atmosférica, a voluntad.

Las sales de adición con ácido de los compuestos  
de fórmula I pueden ser preparadas haciendo reaccionar  
los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos para  
10 preparar el hidrocloreto, nitrato, bisulfato, hipofosfi-  
to, fosfato, sacarato, ciclamato, sulfamato, lactato, ma-  
lonato, piruvato, glicerato; gluconato y similares por  
métodos conocidos. Las sales amínicas también pueden ser  
preparadas por reacción del compuesto libre con la amina  
15 deseada. Si se desea pueden utilizarse como agentes anti-  
helmínticos las sales no tóxicas.

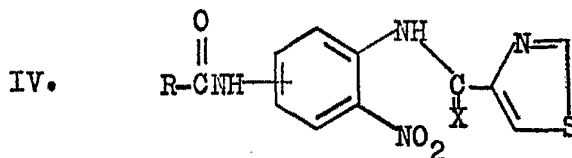
Los compuestos de fórmula II empleados como materia-  
les de partida en el procedimiento de este invento pueden  
ser producidos por cualquier método deseado.

20 Sin embargo, un método que ha resultado ser espe-  
cialmente adecuado implica el empleo de fenilendiaminas  
sustituídas en posición orto como productos básicos de  
partida, ya que estos compuestos son fácilmente asequi-  
bles y económicos. El segundo grupo amino puede encontrarse  
25 en posición meta o para con respecto al primer grupo ami-



1 no. En este procedimiento, la orto-nitro-meta- o para-  
fenilendiamina es inicialmente monoacilada en el grupo  
meta o para con respecto al grupo nitro para formar el  
carbamato o amida deseados. La acilación puede realizar-  
5 se por contacto de la diamina con un haloformiato, tal  
como alcoxi(inferior)cloroformiato para producir el car-  
bamato o con un haluro de benzoilo o un haluro de para-  
fluorbenzoilo para formar la amida. La reacción se lleva  
a cabo por métodos conocidos en condiciones suaves, con  
10 lo que se obtiene el derivado monoacilado. Naturalmente  
debe entenderse que pueden emplearse para efectuar la  
reacción de acilación, por los métodos conocidos, los  
ácidos, anhídridos y ésteres correspondientes a los ha-  
loformiatos y haluros de acilo antes mencionados.

15 Esta nitro-fenilendiamina N-acilada se hace reac-  
cionar después con ácido tiazol-4-carboxílico o con el  
correspondiente derivado tioácido (preparado este últi-  
mo por acción de  $P_2S_5$  sobre el primero), para introducir  
el anillo de tiazol y dar un compuesto de la siguiente  
20 fórmula:



25



1 que es el compuesto de fórmula II cuando X es oxígeno  
o azufre e Y es nitro. La formación del compuesto de  
fórmula II donde Y es amino se efectúa después por hidro-  
5 genación suave del compuesto de fórmula IV, por ejemplo  
con un catalizador de paladio, por métodos conocidos, pa-  
ra reducir el grupo nitro y formar los compuestos de fór-  
mula II donde Y es amino.

Los compuestos de fórmula II donde X es imino e Y  
es nitro pueden ser obtenidos por reacción de la (meta o  
10 para)-amino-orto-nitro-fenilendiamina N-acilada con tia-  
zolidil-4-carboximidato de metilo y aislamiento de la sal  
hidrocloruro. Las aminas donde Y es nitro en la fórmula II  
pueden ser obtenidas después por hidrogenación suave so-  
bre un catalizador de paladio, en la forma antes descrita.

15 Naturalmente debe entenderse que pueden utilizarse  
a voluntad otros métodos para la producción de los mate-  
riales de partida empleados en esta reacción. No obstan-  
te, los métodos anteriores representan un aspecto prefe-  
rido. No es necesario tampoco aislar o purificar los pro-  
20 ductos de partida para obtener los resultados del invento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del inven-  
to pero no deben ser considerados como limitativos del  
mismo.

25 Los Ejemplos 1-3 muestran la preparación de produc-  
tos intermedios mientras que los Ejemplos 4-8 ilustran el



25 JUN

1 procedimiento del invento.

EJEMPLO 1

PREPARACION DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

Acilación de aminas

5 A. A 0,1 moles de 2-nitro-p-fenilendiamina suspen-  
didos en una solución fría (0°C) de 0,15 moles de bicar-  
bonato sódico en 200 ml de agua se añaden gota a gota,  
a lo largo de un periodo de 1 hora a 5°C, 0,1 moles de  
10 cloroformiato de isopropilo. Una vez completada la adi-  
ción de cloroformiato de isopropilo, la mezcla se agita  
a 5°C durante 3 horas y se calienta gradualmente a 25°C  
durante 3 horas más. Se filtra el sólido, se lava dos  
veces con porciones de 25 ml de agua de hielo y se seca  
al aire. Por recristalización del producto crudo en al-  
15 cohol isopropílico, se obtiene 2-nitro-N<sub>4</sub>-isopropoxicar-  
bonil-p-fenilendiamina pura.

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1-A emplean-  
do cloruro de benzoilo como agente de acilación. Se ob-  
tiene 2-nitro-N<sub>4</sub>-benzoil-p-fenilendiamina pura.

20 C. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1-A, a  
excepción de que el producto de partida es 2-nitro-1,5-  
fenilendiamina y el agente acilante es cloruro de para-  
fluorbenzoilo. De esta reacción se obtiene 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-  
25 fluorbenzoil-1,5-fenilendiamina pura.



1

EJEMPLO 2

Amidación

5

A. Se calienta a reflujo una suspensión de 0,1 moles de la 2-nitro-N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-p-fenilendiamina del Ejemplo 1-A y 0,1 moles de ácido tiazol-4-carboxílico en 100 ml de xileno y el agua se separa azeotrópicamente. Cuando cesa el desprendimiento de agua (después de haber recogido alrededor de 0,1 moles), la mezcla se enfría a 25°C y se filtra. El producto se lava con benceno, se seca al aire y después se recrystaliza en etanol dando 2-nitro-N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina pura.

10

15

B. Se repite la reacción del Ejemplo 2-A a excepción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>4</sub>-benzoil-p-fenilendiamina del Ejemplo 1-B y el derivado de tiazol es ácido tiazol-4-tiocarboxílico. Empleando las mismas condiciones de reacción, se recupera 2-nitro-N<sub>4</sub>-benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina pura.

20

25

C. Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 0,1 moles de hidrocioruro de tiazolil-4-carboximidato de metilo y 0,1 moles de la 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-fluorbenzoil-1,5-fenilendiamina del Ejemplo 1-C en 50 ml de etanol. El producto cristalino se neutraliza con amoniacó, se filtra, se lava con agua y después con etanol y se seca a vacío hasta peso constante. Por recrystaliza-



1 ción en metanol/éter, se obtiene 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilendiamina pura.

### EJEMPLO 3

#### AMINAS POR REDUCCION

5 A. Se reducen 0,1 moles de la 2-nitro-N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 2-A en 700 ml de etanol a 45 psig (3,2 kg/cm<sup>2</sup> manométricos) y 25°C, en presencia de 3,8 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón vegetal, hasta que cesa la  
10 absorción de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra hasta formar una suspensión espesa a vacío, a una temperatura lo más baja posible. Se filtra la suspensión y el sólido se lava con 25 ml de etanol frío (0°C) y se seca al aire dando 2-amino-N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina  
15 pura.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 3-A a excepción de que el producto de partida es 2-nitro-N<sub>4</sub>-benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 2-B.  
20 Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción se obtiene 2-amino-N<sub>4</sub>-benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina pura.

C. Se repite la reacción del Ejemplo 3-A a excepción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-  
25



1 fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilen-  
diamina del Ejemplo 2-C. Empleando las mismas condi-  
ciones y técnicas de reacción se obtiene 2-amino-N<sub>5</sub>-p-  
5 fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilen-  
diamina pura.

#### EJEMPLO 4

##### CIERRE REDUCTIVO DEL ANILLO (ACIDO)

10 A. Una mezcla íntima de 0,1 moles de la 2-nitro-  
N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilen-  
diamina del Ejemplo 2-A y 0,4 moles de hierro en polvo  
se añade en porciones, a lo largo de media hora, a una  
solución a ebullición de 0,4 moles de ácido acético en  
50 ml de agua. Una vez completada la adición, la sus-  
15 pensión se hierve durante 1 hora, se enfría a 25°C y  
se diluye con 200 ml de metanol y 50 ml de agua. La mez-  
cla resultante se hierve durante media hora, se filtra  
para separar la materia insoluble y se concentra a va-  
cío hasta un volumen final de 100 ml. El filtrado con-  
centrado se acidula con ácido clorhídrico concentrado  
20 hasta un pH de 2-4, se envejece a 25°C durante media hora  
y se filtra. El sólido recogido se lava con agua para  
eliminar el ácido y se seca al aire hasta peso constan-  
te. Por recristalización del producto impuro en metanol  
acuoso (50 %) se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropo-  
25 xicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.



1           B. Se repite la reacción del Ejemplo 4-A, a excep-  
ción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>4</sub>-ben-  
zoi-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejem-  
5           plo 2-B y los reactivos catalíticos son estaño y ácido  
clorhídrico. Empleando las mismas condiciones y técnicas  
de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoi-amino-  
bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

          C. Se repite la reacción del Ejemplo 4-A, a excep-  
ción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-  
10          fluorbenzoi-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilendia-  
mina del Ejemplo 2-C y el sistema catalizador es cloruro  
estannoso y ácido clorhídrico. Empleando las mismas con-  
diciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazo-  
lil)-5(6)-p-fluorbenzoi-amino-bencimidazol puro, p.f.  
15          279-280°C.

#### EJEMPLO 5

##### CIERRE REDUCTIVO DEL ANILLO (ALCALINO)

          A. A 0,1 moles de la 2-nitro-N<sub>4</sub>-isopropoxicarbonil-  
N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 2-A  
20          en 125 ml de dimetilformamida acuosa se añaden 0,41 moles  
de sulfuro amónico. La mezcla se calienta con agitación  
a 150°C y se mantiene a esa temperatura durante 2 horas.  
Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se apa-  
ga sobre 250 ml de agua (5°C) y se concentra. Después se  
25          añade ácido clorhídrico hasta llegar a un pH final de 3-4.

25 JUN 1954



1 Se filtra el sólido, se lava con agua de hielo para  
eliminar el ácido y se seca al aire. Por recristali-  
zación en alcohol isopropílico, se obtiene 2-(4-tia-  
zolidil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol pu-  
5 ro, p.f. 240-242°C.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 5-A a excep-  
ción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>4</sub>-  
benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina  
del Ejemplo 2-B y el reactivo alcalino es formiato  
10 amónico en formamida junto con 0,17 moles de bisulfito  
sódico. Empleando las mismas condiciones y técnicas de  
reacción, se obtiene 2-(4-tiazolidil)-5(6)-benzoilamino-  
bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

C. Se repite la reacción del Ejemplo 5-A, a excep-  
ción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-  
15 fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilen-  
diamina del Ejemplo 2-C y el reactivo alcalino es pol-  
vo de cinc y amoniaco alcohólico. Empleando las mismas  
condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-  
20 tiazolidil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol puro,  
p.f. 279-280°C.

#### EJEMPLO 6

#### CIERRE REDUCTIVO DEL ANILLO (CATALITICO)

A. Se hidrogenan 0,1 moles de la 2-nitro-N<sub>4</sub>-iso-  
25 propoxicarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina.



1 del Ejemplo 2-A en 250 ml de n-butanol a 100°C y una  
 atmósfera de presión, en presencia de 3,8 g de un catalizador de platino en carbón, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después la mezcla reducida se  
 5 calienta a reflujo durante 1 hora y se filtra para separar el catalizador. Por concentración del filtrado a volumen reducido y enfriamiento durante la noche a 0-5°C se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonylamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

10 B. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a excepción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>4</sub>-benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 2-B, el catalizador es níquel Raney y el disolvente es dimetilformamida. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

15 C. Se repite la reacción del Ejemplo 6-A, a excepción de que el producto de partida es la 2-nitro-N<sub>5</sub>-p-fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilendiamina del Ejemplo 2-C y el disolvente es dimetilsulfóxido. Empleando las mismas condiciones y técnicas de  
 20 reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.

25



1958

1 EJEMPLO 7

CICLACION Y FORMACION DE BENCIMIDAZOL POR AMIDACION

(NEUTRA)

5 A. Se calienta a reflujo una mezcla de 0,1 moles de la 2-amino- $N_4$ -isopropoxycarbonil- $N_1$ -(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 3-A y 100 ml de cimeno y se mantiene a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El agua desprendida se separa en forma continua por destilación azeotrópica y al cabo de 4 horas se han recogido un total de 0,1 moles. La mezcla  
10 caliente se enfría a 25°C, se envejece durante 2 horas y después se filtra. El producto crudo se lava con benceno y se seca al aire hasta peso constante. Por recristalización en una mezcla de metanol/agua (1:1) se  
15 obtiene isopropil-2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxycarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

20 B. Se repite la reacción del Ejemplo 7-A, a excepción de que el producto de partida es la 2-amino- $N_4$ -benzoil- $N_1$ -(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina del Ejemplo 3-B, empleando n-butanol como disolvente para formar el azeótropo. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

25 C. Se repite la reacción del Ejemplo 7-A, a excep-



1 ción de que el producto de partida es la 2-amino-N<sub>5</sub>-  
p-fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-feni-  
lendiamina del Ejemplo 3-C, utilizando xileno como  
disolvente para formar el azeotropo. Empleando las  
5 mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene  
2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol  
puro, p.f. 279-280°C.

#### EJEMPLO 8

#### CICLACION Y FORMACION DE BENCIMIDAZOL POR AMIDACION

#### (ACIDA)

10 A. Una mezcla de 0,1 moles de la 2-amino-N<sub>4</sub>-iso-  
propoxycarbonil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-carbonil)-p-fenilendia-  
mina del Ejemplo 3-A y 100 ml de ácido clorhídrico  
4 N, se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de  
15 enfriar a 25°C, el ácido se neutraliza con amoniaco  
concentrado y la suspensión resultante se enfría a 5°C  
y se filtra. El sólido se lava tres veces con porcio-  
nes de 50 ml de agua se seca al aire y se recristaliza  
en metanol acuoso al 50% para dar 2-(4-tiazolil)-5(6)-  
20 -isopropoxycarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-  
-242°C.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 8-A a ex-  
cepción de que el producto de partida es la 2-amino-  
25 N<sub>4</sub>-benzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-tiocarbonil)-p-fenilendiamina



1960

1 del Ejemplo 3-B y el reactivo ácido es ácido acético 4 N. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoil-amino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

5 C. Se repite la reacción del Ejemplo 8-A, a excepción de que el producto de partida es la 2-amino-N<sub>5</sub>-p-fluorbenzoil-N<sub>1</sub>-(tiazol-4-iminocarbonil)-1,5-fenilendiamina del Ejemplo 3-C y el ácido es ácido sulfúrico 2 N. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol, puro, p.f. 279-280°C.

10 Las sales con ácidos y las sales amónicas de los productos de los ejemplos pueden ser preparadas por reacción de las bases libres con un ácido o una amina. Por ejemplo, el hidrocloruro se prepara disolviendo  
15 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 aumenta ligeramente a 25°C y se separa un sólido rápidamente. La suspensión se enfría a 0°C, se filtra y el sólido  
20 se lava con agua y se seca. Pueden prepararse otras sales de forma similar o unas a partir de otras por metátesis con una resina cambiadora de ión.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

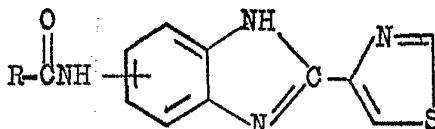


1

### REIVINDICACIONES

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

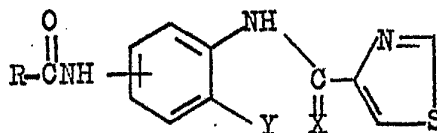
5



10

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

15



20

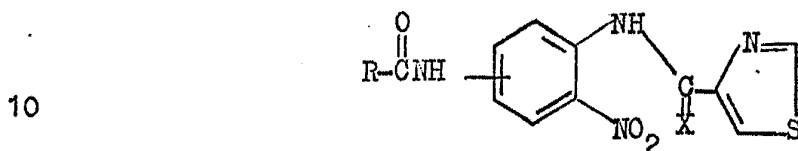
donde R es el definido anteriormente, X está seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre e imino e Y está seleccionado entre el grupo formado por nitro y amino, con un miembro seleccionado entre el grupo formado por (a) un agente reductor ácido, (b) un agente reductor alcalino, (c) un agente reductor catalítico, (d) un agente de amidación neutro y (e) un agente de amidación ácido, con la condición de que

25



1 Y es nitro cuando se emplean los agentes reductores  
(a), (b) y (c) e Y es amino cuando se emplean los  
agentes de amidación (d) y (e), y recuperar los pro-  
ductos obtenidos.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que el material de partida es un compuesto de  
la siguiente fórmula:



donde R y X son los definidos en la Reivindicación 1.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
en el que la reacción se lleva a cabo poniendo en con-  
tacto el compuesto de la Reivindicación 2, con un sis-  
tema reductor ácido constituido por un metal reductor  
y un ácido mineral, a una temperatura de 90° a 110°C  
aproximadamente.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,  
en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de  
un disolvente.

25 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3,  
en el que el sistema reductor está seleccionado entre  
el grupo formado por hierro en polvo y ácido acético,  
estaño y ácido clorhídrico, cloruro estannoso y ácido



1 clorhídrico y hierro y ácido clorhídrico.

5 6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto de dicha Reivindicación 2, con un agente reductor alcalino seleccionado entre el grupo formado por sulfitos de metales alcalinos, sulfuro amónico, sulfuros de metales alcalinos, polvo de cinc y un álcali alcohólico, amoniaco e hidróxidos de metales alcalinos diluídos.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 75° y 150°C, en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo formado por formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcoholes, 15 agua y mezclas acuosas de estos disolventes con agua.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un sistema reductor catalítico constituido por un catalizador e hidrógeno.

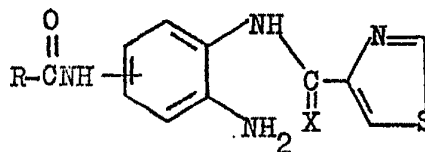
20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que el catalizador está seleccionado entre el grupo formado por platino, paladio, níquel Raney, cobalto Raney y cobre Raney.

25 10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de



1 un disolvente, a una temperatura de 75° a 150°C y bajo una presión de hidrógeno de 1 a 3 atmósferas.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el material de partida es un compuesto de la siguiente fórmula:



10 donde R y X son los definidos en la Reivindicación 1.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico capaz de formar un azeótropo o de destilar con agua en las condiciones de la reacción y con un punto de ebullición superior a unos 120°C.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por cimenos, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcoholes de elevado punto de ebullición e hidrocarburos aromáticos.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 120°C y la temperatura de reflujo del sistema.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 11,



1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
20  
  
  
25

en el que la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto de la Reivindicación 11 con un ácido mineral, a una temperatura comprendida entre 80°C y 125°C aproximadamente.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, en el que el ácido mineral está seleccionado entre el grupo formado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico y sus derivados.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, en el que la concentración del ácido empleado es de 2 a 6 N.

18. 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 BENZIMIDAZOLES".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de Junio 1.969

BERNARDO UNGRIA  
p.p.