



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-01
SUBCLASE D K

No. 368.785

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 candiense nº.23.905 del 28 de Junio 1.968.

FB.



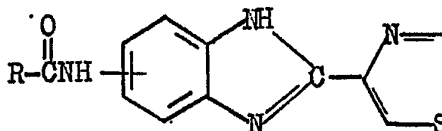
25

1

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

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

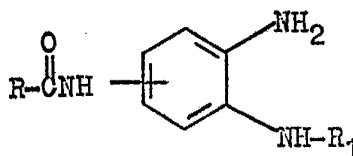
5



10

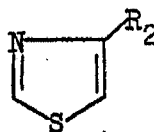
donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfenilo y el grupo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ está situado en la posición 5(6) del anillo, siendo los compuestos útiles como agentes anti-helmínticos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una fenilendiamina de fórmula:

15



donde R es el definido anteriormente y R₁ es hidrógeno o hidroximetilo, con un compuesto de tiazol de fórmula:

20



25

donde R₂ es -CHO, -CN, -COOH, $\overset{\text{OR}_3}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOR}_3$, -COX, -CONH₂, un grupo orto-éster o un grupo $-\overset{\text{OR}_3}{\parallel}{\text{C}} = \text{NH.HX}$, donde R₃ es alquilo inferior y X es halógeno, con la condición de que cuando R₁ es hidroximetilo, R₂ es -COOH, y recuperación



25

1 de los productos obtenidos.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

CAMPO DEL INVENTO

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

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

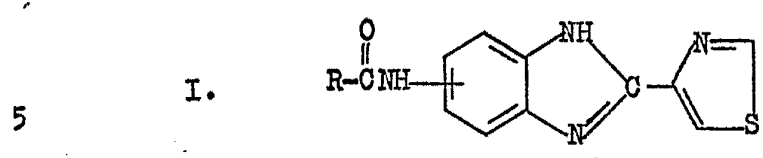
15 Los bencimidazoles sustituídos en la posición 2 con diversos sustituyentes han sido descritos en la técnica anterior y han sido sugeridos para diversas aplicaciones. Algunos de estos compuestos, especialmente los 2-heterobencimidazoles son conocidos por sus propiedades antihelmínticas, mientras que otros son útiles como antimetabolitos. No obstante, continúa existiendo una evidente necesidad en la técnica de procedimientos para la obtención de estos compuestos.

RESUMEN DEL INVENTO

25 Los productos obtenidos por el nuevo procedimiento de este invento son ciertos derivados de bencimidazol



1 que pueden ser descritos mejor mediante la siguiente
 fórmula general:



donde R es alcoxilo inferior, fenilo o para-fluorfeni-
 lo y el sustituyente R-C(=O)-NH- está situado en la posición
 5(6) de la molécula de bencimidazol.

10 En la definición de R, se entiende por alcoxilo
 inferior un radical alcoxilo de cadena lineal o ramifica-
 da, conteniendo de 1 a 10 átomos de carbono aproxima-
 damente. Los compuestos preferidos son aquéllos en los que
 R es isopropoxi, fenilo y para-fluorfenilo.

15 Se ha encontrado que estos productos poseen una
 pronunciada actividad antihelmíntica y como tales son
 valiosos comercialmente. No obstante, continúa existien-
 do una evidente necesidad de procedimientos de prepara-
 ción de los compuestos de fórmula I.

20 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos
 de fórmula I producidos por el procedimiento de este in-
 vento presentan una notable actividad como antihelmínti-
 cos, siendo útiles en el tratamiento de la helmintiasis
 en los animales. La enfermedad o grupo de enfermedades
 25 descrita generalmente como helmintiasis es debida a la



1 infestación del organismo animal por gusanos parásitos
conocidos como helmintos. La helmintiasis constituye un
problema económico constante y grave en los animales
domésticos como cerdos, corderos, ganado vacuno, cabras,
5 perros y ganado aviar. Entre los helmintos, el grupo de
gusanos conocido por nematodos produce una infección ex-
tendida y con frecuencia grave en varias especies de
animales. Ciertas especies de nematodos también producen
molestas infecciones en los seres humanos, especialmen-
10 te en los climas tropicales. Los géneros más corrientes
de nematodos que infectan a los animales antes citados
son Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodi-
rus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia,
Trichuris (latiguillo), Ascaris, Capillaria, Heterakis
15 y Ancylostoma. Algunos de éstos, como Trichostrongylus,
Nematodirus y Cooperia, atacan fundamentalmente al trac-
to intestinal mientras que otros, como Haemonchus y
Ostertagia, son más comunes en el estómago. Las infec-
ciones parasitarias conocidas como helmintiasis produ-
cen anemia, desnutrición, debilidad, pérdida de peso,
20 graves daños a las paredes del tracto intestinal y, si
no son tratadas, con frecuencia producen la muerte de los
animales infectados. Los carbamatos y acilamino-benci-
midazoles producidos por el procedimiento de este inven-
25 to presentan una actividad inesperadamente elevada con-



201

1 tra estos helmintos.

5 Cuando se utilizan como agentes antihelmínticos, pueden ser administrados por vía oral en una forma de dosis unidad tal como cápsulas, píldoras, tabletas o como purga líquida. La purga es normalmente una suspensión o dispersión acuosa del ingrediente activo junto con un agente de suspensión como bentonita y un agente humectante o un excipiente similar. En general, las purgas también contienen un agente antiespumante. Las cápsulas y píldoras contienen el ingrediente activo en
10 mezcla con un vehículo como almidón, talco, estearato magnésico o fosfato dicálcico. Cuando el antihelmíntico va a ser administrado en la alimentación del animal, se dispersa íntimamente en el pienso o bien se utiliza como aderezo o en forma de gránulos cilíndricos que después se agregan al pienso terminado. Alternativamente, los compuestos antihelmínticos producidos por el procedimiento de este invento pueden ser administrados a los animales mediante inyección intra-ruminal, intramuscular e intratraqueal, en cuyo caso el bencimidazol se disuelve o dispersa en un vehículo líquido.

15 La cantidad óptima de agente activo a emplear para obtener los mejores resultados dependerá, naturalmente, del bencimidazol particular empleado, de la es-

25



25 JUN

1 pecie de animal en tratamiento y del tipo y gravedad
de la infección helmíntica. En general, se obtienen
buenos resultados con los compuestos producidos por
el procedimiento de este invento por administración
5 oral de unos 5 a 125 mg por kg de peso corporal del
animal, administrándose esta dosis total de una sola
vez o en dosis divididas durante un periodo de tiempo
relativamente corto, tal como 1 ó 2 días. Con los com
puestos preferidos de este invento, se obtiene un ex-
10 celente control de la helmintiasis en los animales do-
mésticos administrándoles de 10 a 70 mg aproximadamen-
te por kg de peso corporal en una sola dosis. Las téc-
nicas para la administración de estos productos a los
animales son conocidas por los expertos en veterina-
15 ria.

Aunque los agentes antihelmínticos producidos por
el procedimiento de este invento encuentran su princi-
pal aplicación en el tratamiento y/o prevención de la
helmintiasis en los animales domésticos, como ovejas,
20 ganado vacuno, caballos, perros, cerdos y cabras, tam-
bién son eficaces en el tratamiento de la helmintiasis
producida en otros animales vivos.

Por consiguiente, un objeto del presente invento
es proporcionar un procedimiento para la producción de
25



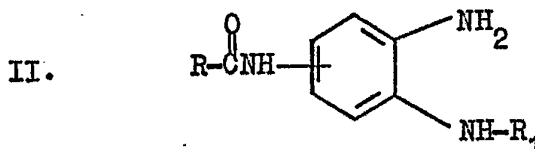
25

1 los derivados de bencimidazol de fórmula I.

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

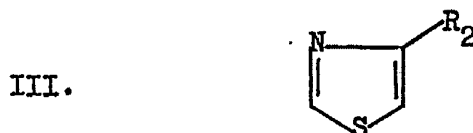
Para cumplir los objetos y ventajas citados, este invento proporciona un nuevo procedimiento para la producción de 2-(4-tiazolil)bencimidazoles de fórmula I por reacción de una fenilendiamina de fórmula:

10



15

donde R es el definido en la fórmula I y R₁ es hidrógeno o hidroximetilo, con un derivado de tiazol de fórmula:



20

donde R₂ es -CHO, -CN, -COOR₃, -COX, -CONH₂, un orto-éster o $-\overset{\text{OR}_3}{\text{C}} = \text{NH.HX}$, donde R₃ es alquilo inferior y X es halógeno, con la condición de que cuando R₁ es hidroximetilo, R₂ es -COOH.

25



25

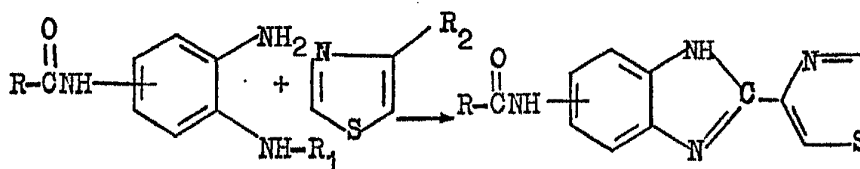
1

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

5

De acuerdo con el presente invento, se ha encontrado ahora que los bencimidazoles descritos por la fórmula I pueden ser producidos directamente por reacción de una diamina de fórmula II con un compuesto de tiazol de fórmula III. El procedimiento puede ser representado esquemáticamente por la siguiente ecuación:

10



IV.

donde R, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente.

15

Como puede verse, la reacción consiste generalmente en la simultánea adición de tiazol y cierre del anillo de la porción imidazol de la molécula de bencimidazol, dependiendo el curso particular de la reacción de los productos de partida empleados y de las condiciones en las que se realiza la reacción.

20

Como se ha indicado, el procedimiento de este invento se lleva a cabo preferiblemente poniendo en contacto un compuesto de fenilendiamina de fórmula II con un compuesto de tiazol de fórmula III, en las condiciones de reacción establecidas anteriormente. En el procedimiento en el que el compuesto de tiazol es la sal

25

25 JUN 1954



1 tiazolil-4-carboximidato y bajo ciertas condiciones de
reacción, 4-tiazol-carboxaldehido, es necesaria una eta-
pa posterior de calefacción u oxidación para completar
la reacción. Esto se pondrá en evidencia en la descrip-
5 ción que sigue:

Como se ha indicado, el curso particular de la
reacción de este invento dependerá de la naturaleza del
compuesto de tiazolilo y de las condiciones de reacción,
de forma que en ciertos casos la reacción será completa
10 en una sola etapa mientras que en otros casos requerirá
dos etapas. De acuerdo con este invento, el tiazol reac-
cionante puede estar sustituido en la posición 4 con for-
milo, ciano, carboxilo, carboalcoxi, carboxamido, un gru-
po orto-éster como alquil(inferior)-ortoformilo, un gru-
15 po sal de carboximidato o cualquier grupo equivalente que
reaccione con la amina de partida, como se indica en es-
ta memoria.

De acuerdo con este invento, la reacción de la fe-
nilendiamina sustituida deseada de fórmula II cuando R_1
20 es hidrógeno con el compuesto de tiazol de fórmula III,
donde R_2 es -CHO, puede realizarse por uno de dos caminos,
de los cuales se cree que ambos son nuevos y representan
las realizaciones preferidas del presente invento. En el
primer caso, la orto-fenilendiamina de partida, adecuada-
mente sustituida en la posición 4 con un grupo amida o
25



25 JUN 1964

1 carbamato, se hace reaccionar con tiazolil-4-carboxal-
dehido en presencia de sal cúprica, para formar el com-
puesto de fórmula I en una sola etapa.

5 En esta reacción, las sales cúpricas para llevar
a cabo la reacción son productos tales como acetato cú-
prico, cloruro cúprico, nitrato cúprico, benzoato cú-
prico y reactivos similares. El uso de acetato cúprico
como agente efectivo representa un aspecto preferido.
Naturalmente, también pueden emplearse otros productos
10 equivalentes.

La reacción se lleva a cabo introduciendo la fe-
nilendiamina sustituida con amida o carbamato y el
4-tiazolilcarboxaldehido en un disolvente que contiene
la sal metálica y calentando a la temperatura de reflu-
15 jo del disolvente hasta que ha desaparecido el color
de la sal. En el caso del acetato cúprico, la calefac-
ción se prosigue hasta que desaparece el color azul de
la sal cúprica. La sal que se separa se elimina des-
pués por filtración y se suspende de nuevo en agua ca-
20 liente (75°C). Entonces se introduce en la solución un
exceso de sulfuro de hidrógeno o de un reactivo básico
equivalente para la neutralización de la sal y el sólido
resultante se filtra y se recupera por medios conven-
cionales. El disolvente empleado en la reacción puede
25 ser utilizado en cualquier cantidad deseada y puede



25 JUN 1960

1 ser agua, un alcohol, una mezcla de agua y alcohol,
ácido acético o un medio similar.

Los productos que toman parte en la reacción de-
ben ser empleados en cantidades equivalentes, aunque
5 puede utilizarse un exceso de la sal de cobre. Aunque
la reacción se lleva a cabo preferiblemente a la tem-
peratura de reflujo del sistema empleado, debe enten-
derse que la reacción también puede realizarse a una
temperatura comprendida entre 50° y 150°C, determinan-
10 do la temperatura particular empleada la velocidad de
la reacción.

Mediante esta reacción, se produce el compuesto
de bencimidazol 2-sustituído deseado de fórmula I en
una sola etapa, sin necesidad de aislamiento de los pro-
15 ductos intermedios.

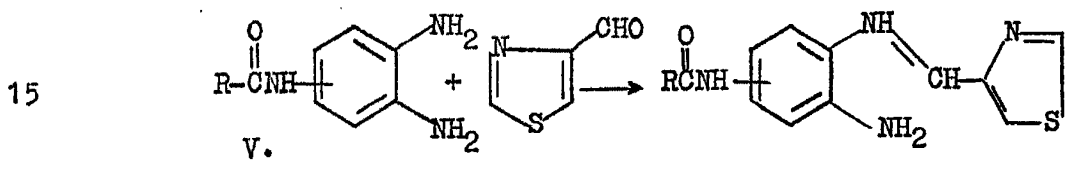
Un segundo procedimiento mediante el cual puede
llevarse a cabo la reacción de este invento consiste
en la reacción de la orto-fenilendiamina sustituida
con amida o carbamato de fórmula II con el tiazolil-
20 4-carboxaldehído de fórmula III, en condiciones tales
que se forma una base intermedia que después puede ser
ciclada con o sin aislamiento mediante la adición de
amina y deshidrogenación, para formar los compuestos
deseados de fórmula I. En esta reacción, la orto-feni-
25



25 JUN 1969

1 lëndiamina y el tiazolil-4-carboxaldehido reaccionan
inicialmente en condiciones de condensación con apli-
cación de calor para dar un producto de condensación
intermedio y este producto intermedio es sometido des-
5 pués a ciclación mediante la adición de amina en presen-
cia de un agente oxidante con posterior deshidrogena-
ción para formar los productos preferidos de fórmula I.
Esta última reacción puede llevarse a cabo en una co-
rriente de aire como agente oxidante o en presencia de
10 un agente oxidante ácido.

La primera etapa de esta reacción puede ser repre-
sentada esquemáticamente como sigue:



donde R es el definido en la fórmula I.

En este aspecto del procedimiento, la orto-feni-
lëndiamina y el tiazol-4-carboxaldehido se hacen reaccio-
20 nar preferiblemente en cantidades prácticamente equiva-
lentes, en presencia de un disolvente, a una temperatura
comprendida entre unos 50° y 150°C o, todavía mejor, en
el punto de ebullición del disolvente. La reacción trans-
curre durante un corto periodo de tiempo y después se en-
25

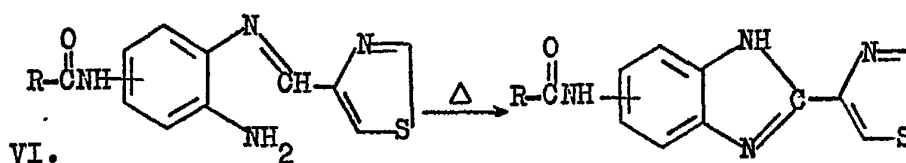


25 JUN

1 fría y se recupera el producto por filtración. El disol-
 vente empleado en el sistema es preferiblemente un al-
 5 cokol, como etanol, aunque pueden utilizarse otros disol-
 ventos.

5 En la segunda etapa de esta realización, este com-
 puesto intermedio es ciclado con adición de amina y des-
 hidrogenación en presencia de calor y de un catalizador
 de oxidación para formar el producto deseado de fórmu-
 la I, mediante la siguiente ecuación:

10



15

donde R es el definido en la fórmula I.

20

En esta reacción, el producto de partida se ca-
 lienta a una temperatura de 75-100°C, en presencia o en
 ausencia de un disolvente, en presencia de un agente oxi-
 dante adecuado, para formar el producto indicado en la
 ecuación anterior. Debe entenderse que esta reacción pue-
 de llevarse a cabo con o sin aislamiento del producto in-
 termedio.

25

El agente oxidante empleado en la reacción es pre-
 feriblemente una corriente de aire, aunque pueden utili-
 zarse agentes de oxidación o deshidrogenación ácidos, co-



25

1 mo tetraacetato de plomo, acetato cúprico, persulfatos,
ácido peryódico, benzoquinona, cloranil, N-bromosucci-
nimida, peróxido de benzoilo, cloruro de sulfurilo y
5 reactivos similares. Evidentemente, también pueden em-
plearse otros reactivos equivalentes. Con estos últimos
reactivos, debe emplearse alrededor de 1 a 2 equivalen-
tes de reactivo oxidante por equivalente de producto de
partida para obtener resultados óptimos.

10 Los disolventes empleados en esta reacción son pro-
ductos como agua, alcoholes como metanol, etanol y al-
cohol isopropílico y mezclas de agua y alcoholes, aun-
que también se consideran los disolventes polares como
dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, ácido acé-
15 tico, hidrocarburos halogenados alifáticos o aromáticos,
hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y di-
solventes similares. También pueden mencionarse las solu-
ciones acuosas o hidroalcohólicas ácidas diluídas, ta-
les como soluciones acuosas o alcánicas de ácido clor-
20 hídrico, ácido acético y sistemas análogos. La cantidad
de disolvente no es un aspecto crítico del invento, ya
que el cierre del anillo a bencimidazol puede conseguir-
se sin un disolvente, en presencia de un agente oxidante
adecuado o empleando todo el disolvente deseado.

25 Cuando se lleva a cabo esta reacción, se ha encon-



1 trado conveniente emplear diferentes disolventes cuando se utilizan agentes oxidantes específicos. Por ejemplo, cuando se emplea aire como agente de oxidación o de deshidrogenación, es preferible utilizar un alcohol
5 como alcohol isopropílico para llevar a cabo la reacción. Cuando se emplea un producto como cloranil, un disolvente preferido es un hidrocarburo como xileno o tolueno. Cuando se utiliza N-bromosuccinimida, un disolvente preferido es un hidrocarburo halogenado como
10 tetracloruro de carbono o cloroformo. Cuando se utiliza peróxido de benzoilo como agente de deshidrogenación, se prefieren como disolventes los hidrocarburos halogenados como cloroformo. Cuando se emplea cloruro de sulfurilo como agente de deshidrogenación, los disolventes
15 preferidos son benceno y los hidrocarburos aromáticos análogos.

 Las reacciones anteriores se llevan a cabo preferiblemente colocando el material de partida en el disolvente con el agente de deshidrogenación y calentando,
20 preferiblemente a reflujo, durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, alrededor de 15 minutos a 6 horas en el caso de las reacciones discontinuas) para efectuar la reacción. Con los agentes de oxidación ácidos citados, la reacción es completa en un periodo comprendido entre
25 unos 10 minutos y 1 hora. A continuación la solución re-



1 sultante se concentra, se enfría y se recupera el pro-
ducto por medios convencionales.

5 En otra realización posible de la reacción ante-
rior, la orto-fenilendiamina básica y el tiazolil-4-car-
boxaldehído reaccionantes pueden ser convertidos direc-
tamente en el bencimidazol de fórmula I sin formación del
10 producto intermedio de condensación. Esta realización se
lleva a cabo calentando a reflujo las sustancias reaccio-
nantes en un sistema disolvente, como alcohol o ácido
acético o alternativamente, calentando el hidrocioruro
de la fenilendiamina con el tiazolil-4-carboxaldehído, a
una temperatura de unos 120-150°C. Se ha encontrado que
cualquiera de estos caminos da lugar a la producción di-
recta del compuesto deseado de fórmula I.

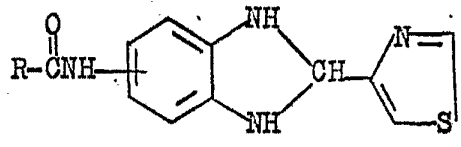
15 En una tercera realización, pueden calentarse unas
cantidades equimoleculares de la fenilendiamina donde R₁
es hidrógeno y de 4-tiazolcarboxaldehído, a una tempera-
tura comprendida entre unos 50°C y el punto de reflujo
del sistema, en presencia de los catalizadores de cobre
20 antes mencionados y en presencia de un disolvente, por
ejemplo una mezcla de agua y alcohol, para producir la
formación de anillo y la deshidrogenación y formar una
bencimidazolina intermedia de la siguiente fórmula:

25



25 JUN 1950

1



5

donde R es el definido anteriormente.

10

Esta reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte, por ejemplo bajo una corriente de nitrógeno, y empleando solamente alrededor de la mitad de los equivalentes de sal de cobre en lugar de un exceso molar como se ha hecho anteriormente.

15

Una vez completada esta reacción y después de separar la sal de cobre, la bencimidazolina cruda es sometida a oxidación/deshidrogenación a una temperatura comprendida entre unos 50° y 100°C, por destilación atmosférica en presencia de un agente oxidante como aire (que se hace burbujear a través de la mezcla de reacción) o cantidades catalíticas de agentes tales como sales cúpricas, persulfatos, ácido peryódico, peróxido de benzoilo u otros agentes oxidantes del tipo antes mencionado. Es beneficioso llevar a cabo la reacción mientras se destila simultáneamente, ya que la concentración también contribuye al aislamiento del producto, que es insoluble en el concentrado acuoso final. La suspensión resultante puede ser recuperada por filtración, secado y recristalización

20

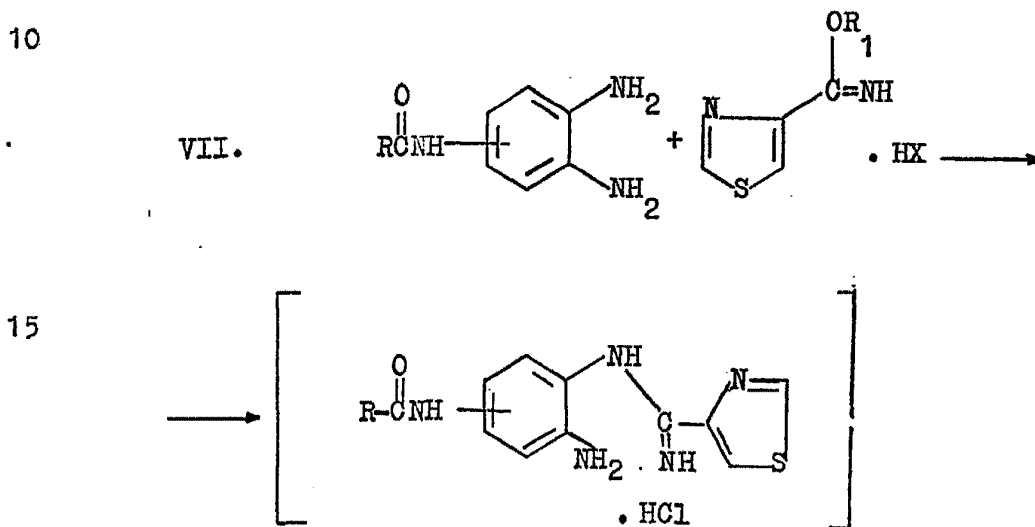
25



25 JUN

1 si es necesario.

Un segundo aspecto básico del procedimiento de este invento reside en la reacción de la fenilendiamina sustituida con amida o carbamato, donde R₁ es hidrógeno, con un hidrohalaro de tiazolil-4-carboximidato de alquilo inferior para formar un producto intermedio de la reacción de condensación que cuando se calienta se cicla para formar el producto de fórmula I. Esta reacción puede ser descrita por la siguiente ecuación:



20 donde R y R₁ son los indicados anteriormente.

En esta reacción, la orto-fenilendiamina sustituida y la sal de tiazolil-4-carboximidato de alquilo, preferiblemente el hidrocloreuro, se hacen reaccionar en presencia de un disolvente a temperatura elevada para producir el hidrocloreuro intermedio indicado en la ecuación

25



25

1 anterior. Calentando posteriormente, se desprende amoniac-
co del producto intermedio y se produce la ciclación y eli-
minación del amoniaco desprendido y del cloruro de hidró-
geno en forma de cloruro amónico. Naturalmente, este pro-
5 ceso se realiza en una sola etapa.

El tiazol de partida proporciona la acidez neces-
ria para la reacción como sal de carboximidato y los
mejores resultados se obtienen cuando se emplean alrede-
dor de 1 a 3 moles de tiazolil-4-carboximidato por mol de
10 fenilendiamina. De preferencia la reacción se lleva a ca-
bo en presencia de un disolvente, aunque la cantidad de
disolvente empleado no es crítica. Asimismo, aunque se
prefiere un disolvente, debe entenderse que la reacción
puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente, a tempe-
15 raturas del orden de unos 120°C.

Cuando se emplea un disolvente en la reacción, es
preferible realizarla a una temperatura comprendida entre
50° y 150°C y durante un periodo de tiempo de 1 a 24 ho-
ras aproximadamente. Los disolventes preferidos para uso
20 en el procedimiento son los hidrocarburos halogenados co-
mo cloroformo y tetracloruro de carbono, alcoholes como
alcohol etílico y alcohol isopropílico e hidrocarburos co-
mo tolueno y xileno. No obstante, debe entenderse que la
reacción puede realizarse empleando disolventes equiva-
25 lentes.



25

1 La reacción se lleva a cabo cargando los materia-
les de partida en el disolvente y calentando durante el
periodo necesario para que la reacción sea completa. Des-
pués se enfría la mezcla, se separan los sólidos y se re-
5 cuperan por medios convencionales.

 En otra característica posible del invento, cuando
R₁ en el compuesto III es -CN, -COOH, -COOR, -CONH o un
orto-éster como -C(OR₄)₃, donde R₄ es alquilo inferior,
los productos pueden ser obtenidos por reacción del com-
10 puesto de orto-fenilendiamina y el tiazol sustituido, en
presencia de un equivalente de ácido fuerte y en ausen-
cia de disolvente, a una temperatura de 150-200°C o calen-
tando las sustancias reaccionantes en un medio acuoso áci-
do a una temperatura de 150-200°C. Se ha encontrado que
15 esta reacción da lugar a la producción directa de los com-
puestos preferidos de fórmula I.

 Esta reacción puede llevarse a cabo empleando can-
tidades equivalentes de los productos y en presencia de
cualquier ácido fuerte. Los ácidos preferidos son los áci-
20 dos minerales, tales como clorhídrico, sulfúrico y acéti-
co.

 La reacción se lleva a cabo cargando las sustancias
reaccionantes en la solución ácida, preferiblemente una
solución del ácido fuerte en un medio acuoso, y calentan-
25 do a una temperatura de 150-200°C hasta que la reacción

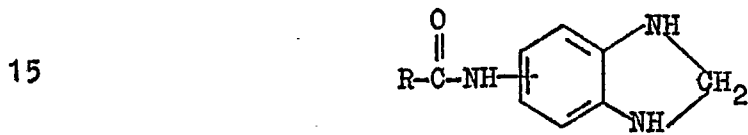


25 JUN 1960

1 es completa. Una vez completada la reacción, la solución
se enfría y el producto se recupera por los métodos con-
vencionales.

5 Todavía en otra realización del invento para la
producción del compuesto de fórmula I, el producto de
partida de fórmula II, donde R₁ es hidroximetilo, puede
reaccionar con ácido tiazol-4-carboxílico. En esta reali-
zación, el derivado hidroximetílico se produce in situ
a partir del 2,3-dihidrobencimidazol correspondiente pa-
10 ra uso en la reacción.

En la puesta en práctica de esta reacción, el 2,3-
dihidrobencimidazol sustituido con amida o carbamato de
'fórmula:



se introduce en un disolvente orgánico capaz de desti-
lar azeotrópicamente con el agua, que hierva a una tempe-
20 ratura superior a unos 120°C y no reaccione con los pro-
ductos de partida. Los disolventes de este tipo son ci-
meno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcoholes de
elevado punto de ebullición como n-butanol, xileno, y
similares. A la mezcla disolvente se añade una cantidad
25 catalítica (de 0,0001 a 0,5 moles) de un ácido mineral



1 como cloruro de hidrógeno y la mezcla se calienta a unos
50-75°C, preferiblemente a 60-65°C, durante 2 a 5 horas,
con lo que se forma el derivado hidroximetílico en la
solución de disolvente.

5 A continuación se agrega al reactor una cantidad
equimolecular del ácido tiazolcarboxílico y la mezcla se
calienta a ebullición o por lo menos hasta por encima de
unos 120°C. Después de hervir durante corto tiempo, la
mezcla se concentra mediante destilación lenta a lo largo
10 de un periodo de 2 a 6 horas y después se enfría. Después
de enfriar puede recuperarse el sólido resultante por
filtración.

15 En otra posible alternativa, la reacción anterior
puede llevarse a cabo en un disolvente de bajo punto de
ebullición, como benceno. En este caso, se añade a la
mezcla, al final del primer periodo de calefacción, un
volumen igual de un ácido mineral acuoso (2-6 N), como
ácido clorhídrico, junto con el ácido 4-tiazolcarboxíli-
co y toda la mezcla se calienta a reflujo hasta que se
20 ha eliminado la totalidad del benceno por destilación
azeotrópica. Entonces se realiza el aislamiento del pro-
ducto en la forma antes descrita.

25 Aunque las reacciones anteriores han sido descri-
tas como realizadas a la presión atmosférica, debe enten-



1 derse que estas reacciones también pueden transcurrir
a presiones inferiores o superiores a la atmosférica,
a voluntad, ya que es evidente que las reacciones pue-
den ser alteradas de esta forma introduciendo los cam-
5 bios equivalentes en la temperatura de reacción. No obs-
tante, el uso de la presión atmosférica representa una
realización preferida del invento. También debe obser-
varse que aunque todas las reacciones citadas se reali-
zan en forma discontinua, pueden convertirse en una ope-
10 ración continua por los medios convencionales. Por lo
tanto, se pretende que en la descripción de los procedi-
mientos de este invento queden incluídas las reacciones
realizadas en condiciones continuas.

15 Las sales de adición con ácidos de los compuestos
de fórmula I pueden ser preparadas haciendo reaccionar
estos compuestos con los ácidos apropiados. Mediante es-
tos métodos pueden prepararse sales orgánicas e inorgá-
nicas, tales como hidrocioruro, nitrato, bisulfato, hi-
20 pofosfito, fosfato, dialquilfosfatos, sacarato, ciclamato,
metanosulfonato, sulfamato, lactato, malonato, malato,
ascorbato, piruvatos, citrato, glicerato, gluconato,
glucuronato, glicerofosfato, etilsulfato y otras. Las
sales amínicas también pueden ser preparadas por reac-
25 ción con la amina deseada. Si se desea, las sales no tó-



25

1 xicas pueden ser utilizadas como agentes antihelmínticos.

5 Los compuestos de fenilendiamina de fórmula II, empleados como productos de partida en el procedimiento de este invento, pueden ser producidos por cualquier método deseado. No obstante, un método que ha resultado ser especialmente adecuado implica el empleo de fenilendiaminas conteniendo un grupo nitro en posición orto con respecto a un sustituyente amino y en posición meta o para con respecto al otro sustituyente amino, como productos básicos de partida ya que estos compuestos son fácilmente asequibles y económicos. En este proceso, la meta- o para-fenilendiamina orto-nitrada es monoacilada inicialmente en el grupo meta-amino o para-amino para formar el carbamato o la amida. La acilación puede realizarse poniendo en contacto la diamina con un haloformiato, por ejemplo haloformiato de alcoxilo inferior, para producir el carbamato o con haluro de benzoylo o haluro de para-fluorbenzoylo para formar la amida. La reacción se lleva a cabo por métodos conocidos en condiciones suaves, con lo que se obtiene el derivado monoacilado. Naturalmente, debe entenderse que los ácidos, anhídridos y ésteres correspondientes a los haloformiatos antes mencionados y los haluros de acilo pueden ser empleados de la forma habitual para efectuar la

10

15

20

25



25

1 reacción de acilación.

Esta orto-nitrofenilendiamina N-acilada se reduce después en condiciones suaves, por ejemplo con un catalizador de paladio en carbón y bajo hidrógeno a presión, para producir el compuesto de fórmula II donde R_1 es hidrógeno. Este producto puede reaccionar después con los derivados de tiazol de fórmula III, todos los cuales son muy conocidos en la técnica.

10 Como se ha indicado, el compuesto de fórmula II, cuando R_1 es hidroximetilo, se produce in situ a partir del 2,3-dihidrobencimidazol sustituido con amida o carbamato. El dihidro-derivado se prepara por reacción de la fenilendiamina de fórmula II, cuando R_1 es hidrógeno, con formaldehído (en forma de paraformaldehído) en presencia de una sal de cobre como agente oxidante y en presencia de un disolvente de agua/alcohol, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre unos 65° y 75°C. Una vez completada la reacción, el producto sólido se recupera por filtración.

20 Pueden utilizarse a voluntad otros métodos para la producción de los materiales de partida empleados en esta reacción, aunque los citados anteriormente representan los caminos preferidos. También debe entenderse que no es necesario aislar o purificar los materiales de partida para su uso en las etapas postero-

25



25

1 res del proceso. No obstante, es evidente que el uso
de productos de partida más puros dará lugar a pro-
ductos finales más puros.

5 Los siguientes ejemplos ilustran con detalle
el invento pero no deben ser considerados como limita-
tivos del mismo.

EJEMPLO 1

Preparación de fenilendiaminas intermedias

10 A. Se reducen 0,1 moles de 2-nitro-N₄-isopro-
poxicarbonil-p-fenilendiamina en 700 ml de etanol a
45 psig (3,2 kg/cm² manométricos) y 25°C, en presen-
cia de 3,8 g de catalizador de paladio al 5 % en car-
bón vegetal, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.
Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se con-
15 centra a vacío, a una temperatura lo más baja posible,
hasta formar una papilla espesa. Esta papilla se fil-
tra en atmósfera de nitrógeno, se lava la torta de
producto con 25 ml de etanol frío (0°C) y después se
seca en corriente de nitrógeno gaseoso hasta peso cons-
tante. La N₄-isopropoxicarbonil-1,2,4-fenilentriamina
20 obtenida es de excelente calidad y no es necesaria nin-
guna purificación posterior.

25 B. Empleando las condiciones de reacción y las
sustancias reaccionantes del Ejemplo 1-A pero utilizan-
do como material de partida 2-nitro-N₄-benzoil-p-feni-



1 lëndiamina, se obtiene N_4 -benzoil-1,2,4-fenilentriam-
mina.

5 C. Empleando las condiciones de reacción y las
sustancias reaccionantes del Ejemplo 1-A, pero utili-
zando como material de partida 2-nitro- N_5 -p-fluorben-
zoil-1,5-fenilendiamina, se obtiene N_5 -p-fluorbenzoil-
1,2,5-fenilentriamina.

EJEMPLO 2

10 A. Se agregan 0,1 moles de tiazolil-4-carbo-
xaldehído en 50 ml de etanol a una solución de 0,1 mo-
les de N_4 -isopropoxicarbonil-1,2,4-fenilentriamina del
Ejemplo 1-A en 50 ml de etanol hirviendo. La mezcla
se lleva a ebullición durante 5 a 10 minutos, se en-
fría a 0°C y el producto se separa por filtración. Por
15 recristalización en etanol se obtiene N_4 -isopropoxi-
carbonil- N_1 -(4-tiazolilmetilen)-1,2,4-fenilentriamina.

20 B. Empleando como material de partida en el
Ejemplo 2-A la N_4 -benzoil-1,2,4-fenilentriamina del
Ejemplo 1-B y manteniendo las mismas condiciones de
reacción, se obtiene N_4 -benzoil- N_1 -(4-tiazolilmeti-
len)-1,2,4-fenilentriamina.

25 C. Empleando en el Ejemplo 2-A como amina de
partida la N_5 -p-fluorbenzoil-1,2,5-fenilentriamina
del Ejemplo 1-C, se obtiene N_5 -p-fluorbenzoil- N_1 -(4-
tiazolilmetilen)-1,2,5-fenilentriamina.



1

EJEMPLO 3

Formación de dihidrobencimidazol

A. Una mezcla de 0,1 moles de la N_4 -isopropoxi-
xicarbonil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-A,
5 0,1 moles de formaldehido (como paraldehido), 0,05 mo-
les de acetato cúprico y 200 ml de etanol acuoso al
50 %, se calienta a 65-75°C durante 4 horas en atmós-
fera de nitrógeno. La sal cúprica de bencimidazol se
separa por filtración y el filtrado se concentra has-
10 ta aproximadamente la mitad de su volumen original
por destilación a menos de 25°C a presión reducida.
El sólido se separa por filtración y se seca, todo
ello en atmósfera de nitrógeno seco. El producto,
5(6)-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidrobencimidazol
15 crudo, se utiliza sin posterior purificación.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 4-A a
excepción de que la amina de partida es la N_4 -benzoil-
1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-B. Utilizando las
mismas condiciones y técnicas allí empleadas, se ob-
20 tiene 5(6)-benzoilamino-2,3-dihidrobencimidazol.

EJEMPLO 4

Reacción directa de diamina y tiazol-4-carboxaldehido

A. Una mezcla de 0,1 moles de N_4 -isopropoxi-
carbonil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-A y 0,1
25 moles de tiazolil-4-carboxaldehido se calienta a re-



25

1 flujo en 250 ml de agua conteniendo un equivalente
de acetato cúprico, hasta que se observa la desapari-
ción completa del color azul de la sal de cobre. La
sal cuprosa que se separa se elimina después por fil-
5 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.
Por filtración, separación del sulfuro de cobre y re-
10 cristalización del producto crudo en metanol acuoso
al 50 %, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicar-
bonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

B. Empleando como amina de partida en el
Ejemplo 4-A la N₄-benzoil-1,2,4-fenilentriamina del
15 Ejemplo 1-B y utilizando las mismas condiciones y téc-
nicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-ben-
zoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

C. Sustituyendo la amina de partida del Ejem-
plo 4-A por la N₅-p-fluorbenzoil-1,2,5-fenilentriami-
na del Ejemplo 1-C y empleando las mismas condiciones
20 y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-
p-fluorbenzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.

EJEMPLO 5

Ciclación mediante adición de amina y deshidrogenación

25 A. Una solución de 0,1 moles de N₄-isopropoxi-



1 carbonil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-1,2,4-fenilentriamina
del Ejemplo 2-A en 200 ml de alcohol isopropílico se
calienta a reflujo durante media hora, en corriente de
aire. La solución se concentra por destilación hasta
5 un volumen final de unos 100 ml y se enfría a 0°C du-
rante 2 horas. El sólido que cristaliza se filtra, se
lava con 25 ml de alcohol isopropílico frío y se seca
al aire. Por recristalización del producto crudo en
10 metanol acuoso al 50 % se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-
isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-
242°C.

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 5-A
empleando la N₄-benzoil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-1,2,4-
fenilentriamina del Ejemplo 2-B como amina de parti-
15 da. Se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-benci-
midazol puro, p.f. 248-249°C.

C. Se repite el procedimiento del Ejemplo 5-A
empleando la N₅-p-fluorbenzoil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-
1,2,5-fenilentriamina del Ejemplo 2-C como amina de
20 partida. Se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoil-
amino-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.

EJEMPLO 6

Ciclación por oxidación ácida

A. Se añade de una sola vez un equivalente de
25 tetraacetato de plomo a una solución de 0,1 moles de



1 N₄-isopropoxycarbonil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-1,2,4-
fenilentriamina del Ejemplo 2-A en 100 ml de ácido acé-
tico glacial. La reacción es exotérmica y se completa
en algunos minutos. Después de un cuarto de hora, la mez
5 cla de reacción se apaga sobre 250 ml de agua de hielo y
el sólido precipitado se filtra, se lava con agua para
eliminar el ácido y se seca. Por recristalización en al-
cohol isopropílico del producto crudo se obtiene 2-(4-
tiazolil)-5(6)-isopropoxycarbonilamino-bencimidazol pu-
10 ro, p.f. 240-242°C.

B. Se repite el Ejemplo 6-A pero empleando
N₄-benzoil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-1,2,4-fenilentriami-
na del Ejemplo 2-B como amina de partida, N-bromosuc-
cimida como agente oxidante y tetracloruro de carbono
15 como disolvente. Después de recristalización se obtie-
ne 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro,
p.f. 248-249°C.

C. Se repite el Ejemplo 6-A a excepción de
que se emplea N₅-p-fluorbenzoil-N₁-(4-tiazolilmetilen)-
20 1,2,5-fenilentriamina del Ejemplo 2-C como amina de
partida, cloruro de sulfurilo como agente oxidante y
benceno como disolvente. Mediante esta reacción se ob-
tiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimida-
zol, p.f. 279-280°C.

25



1

EJEMPLO 7

A través del compuesto intermedio dihidro

5 A. Una mezcla de 0,1 moles de N₄-isopropoxi-
carbonil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-A y 0,1 mo-
les de 4-tiazolcarboxaldehido se calienta a reflujo en
atmósfera de nitrógeno en 250 ml de etanol acuoso al
50 % conteniendo 0,5 equivalentes de acetato cúprico,
durante 2 horas. La sal cúprica del bencimidazol se se-
para por filtración y el filtrado, que contiene dihidro-
10 bencimidazol, se concentra hasta la mitad de su volumen
original por destilación a la presión atmosférica y con
una intensa corriente de aire burbujeando por debajo de
la superficie. La suspensión resultante se filtra, el
sólido recogido se lava bien con agua y después se seca.
15 Por recristalización en metanol acuoso al 50 % se obtie-
ne 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimi-
dazol 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 N₄-benzoil-
1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-B. Empleando 0,001
equivalentes de peróxido de benzoilo como agente oxidan-
te, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimi-
dazol puro, p.f. 248-249°C.

25



25 JUN

1

EJEMPLO 8

A partir de diamina y sal de carboximidato con ciclación

5

10

A. Una mezcla equimolecular (0,1 moles) de N_4 -isopropoxicarbonil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-A e hidrocloreuro de tiazolil-4-carboximidato de metilo en 250 ml de cloroformo se calienta a reflujo durante 16 horas. Se enfría la mezcla a 25°C y el sólido se filtra, se lava con cloroformo y se seca al aire hasta peso constante. Por recristalización del producto crudo en agua/metanol (1:1) se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

15

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 8-A a excepción de que la amina de partida es la N_4 -benzoil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-B y el disolvente es alcohol etílico. Se obtiene de esta reacción, después de recristalizar, 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

20

25

C. Se repite el procedimiento del Ejemplo 8-A a excepción de que la amina de partida es la N_5 -p-fluorbenzoil-1,2,5-fenilentriamina del Ejemplo 1-C y el disolvente es tolueno. Se obtiene de esta reacción, por recristalización, 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.



1

EJEMPLO 9

A partir de diamina y tiazol sustituido

5

A. Se calienta a 175°C, durante 6 horas, una mezcla equimolecular (0,1 moles) de la N₄-isopropoxicarbonil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-A, 4-cianotiazol y ácido clorhídrico. La mezcla se enfría a 25°C y el sólido se filtra, se lava con agua y se seca al aire hasta peso constante. Por recristalización del producto crudo en agua/metanol (1:1) se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

10

15

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 9-A a excepción de que la amina de partida es la N₄-benzoil-1,2,4-fenilentriamina del Ejemplo 1-C, el tiazol reaccionante es ácido 4-tiazolcarboxílico y el ácido es ácido sulfúrico. Mediante esta reacción, por recristalización, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol puro, p.f. 248-249°C.

20

25

C. Se repite el procedimiento del Ejemplo 9-A a excepción de que el producto de partida es la N₅-p-fluorbenzoil-1,2,5-fenilentriamina del Ejemplo 1-C y el tiazol reaccionante es cloruro de 4-tiazolilo. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-p-fluorbenzoil-bencimidazol puro, p.f. 279-280°C.



1
5
10
15
20
25

EJEMPLO 10

A través del producto intermedio hidroximetílico

A. Se calienta a 60-65°C, durante 3 horas, una suspensión de 0,1 moles de 5(6)-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidrobencimidazol del Ejemplo 3-A, 0,1 moles de H₂O, 0,001 moles de cloruro de hidrógeno y 200 ml de cimenó. Al compuesto hidroximetílico formado se añaden 0,1 moles de ácido tiazol-4-carboxílico y toda la mezcla se calienta a ebullición y después se concentra mediante destilación lenta durante 4 horas hasta un volumen final de 50-75 ml. Después de enfriar a 20°C, el sólido se separa por filtración, se seca y después se recristaliza en metanol acuoso (50 %) dando 2-(4-tiazolil)-5(6)-isopropoxicarbonilamino-bencimidazol puro, p.f. 240-242°C.

B. Se repite la reacción del Ejemplo 10-A a excepción de que el producto de partida es el 5(6)-benzoilamino-2,3-dihidrobencimidazol del Ejemplo 3-B y el disolvente es dimetilformamida. Empleando las mismas condiciones y técnicas de reacción, se obtiene 2-(4-tiazolil)-5(6)-benzoilamino-bencimidazol, p.f. 248-249°C.

Las sales de ácido y las sales amónicas de los productos de los ejemplos pueden obtenerse por reacción de las bases libres con un ácido o una amina como se ha



1 descrito anteriormente. Por ejemplo, el hidrocioruro
se prepara disolviendo la base (0,1 moles) en un di-
solvente como agua (75 ml) u otro disolvente adecua-
do y añadiendo 0,11 moles de ácido clorhídrico concen-
5 trado a la solución. La temperatura asciende ligeramen-
te a 35°C y rápidamente se separa un sólido. La suspen-
sión se enfría después a 0°C, se filtra y el sólido se
lava con agua y se seca. Otras sales pueden prepararse
de forma similar o unas a partir de otras por metáte-
10 sis con una resina cambiadora de ión.

 En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita, recaerá sobre las siguientes:

15

20

25

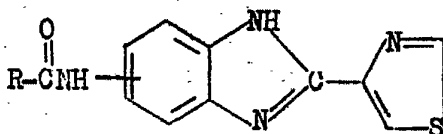


1

REIVINDICACIONES

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

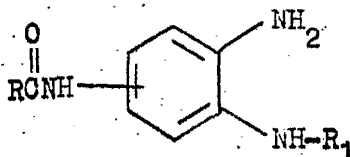
5



10

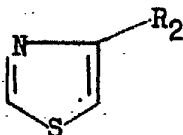
donde R está seleccionado entre el grupo formado por alcoxilo inferior, fenilo y para-fluorfenilo y el grupo R-C(=O)-NH- está situado en la posición 5(6), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una fenilendiamina de fórmula:

15



con un tiazol de fórmula:

20



25

donde R es el descrito anteriormente, R₁ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno e hidroximetilo y R₂ está seleccionado entre el grupo formado por



27

1

5

10

15

20

25

-CHO, -CN, -COOH, -COOR₃, -COX, -CONH₂, un grupo orto-éster y un grupo $\overset{\text{OR}_3}{\text{C}} = \text{NH.HX}$, donde R₃ es alquilo inferior y X es halógeno, con la condición de que cuando R es hidroximetilo, R₂ es -COOH, y recuperar los productos obtenidos.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el tiazol de partida es tiazolil-4-carboxal- denido y la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal cúprica y/o un agente oxidante.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la sal cúprica es acetato cúprico.

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

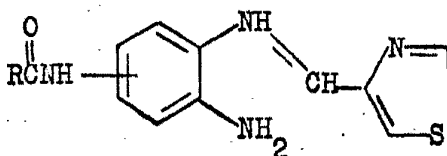
5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por agua y mezclas de alcoholes y agua.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del sistema.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de acetato cúprico y agua a la temperatura de ebullición del sistema y se introduce sulfuro de hidrógeno para neutralizar la sal cuprosa formada durante la reacción.



1 8. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que los productos de partida se hacen reaccionar
calentando a una temperatura comprendida entre 50° y
150°C, en presencia de un disolvente, para dar un pro-
5 ducto intermedio de fórmula:



10 donde R es el definido en la Reivindicación 1 y des-
pués se calienta este producto intermedio en presencia
de un agente oxidante.

15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
en el que la operación de calentar la mezcla de reac-
ción se realiza en presencia de un disolvente a una tem-
peratura comprendida entre unos 75°C y la temperatura
de reflujo del sistema, en presencia del agente oxidan-
te.

20 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9,
en el que el disolvente está seleccionado entre el gru-
po formado por agua, alcoholes, dimetilsulfóxido, dime-
tilformamida, piridina, ácido acético, hidrocarburos
aromáticos, hidrocarburos halogenados y mezclas de és-
25 tos.

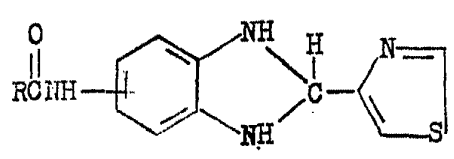


1 11. Un procedimiento según la Reivindicación 9,
en el que el agente oxidante está seleccionado entre el
grupo formado por aire, tetraacetato de plomo, acetato
cúprico, persulfatos de metales alcalinos, ácido peryó-
5 dico, benzoquinona, cloranil, N-bromosuccinimida, peró-
xicos orgánicos y haluros de sulfurilo.

 12. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que la fenilendiamina y el tiazol de partida se
hacen reaccionar calentándolos a una temperatura de
10 120 a 160°C, en presencia de un disolvente y un ácido
para obtener directamente los productos de la Reivin-
dicación 1.

 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12,
en el que el disolvente es un alcohol y el ácido es
15 ácido acético.

 14. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que se emplea alrededor de 0,5 equivalentes de la
sal de cobre para preparar inicialmente un producto in-
20 termedio de fórmula:



 cuyo producto intermedio se calienta después con un
25 agente oxidante para efectuar la deshidrogenación y



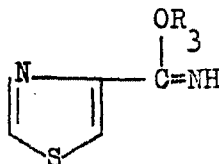
1 obtener los productos de la Reivindicación 1.

5 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, en el que el agente oxidante está seleccionado entre el grupo formado por aire, acetato cúprico, persulfatos, ácido peryódico, peróxido de benzoilo, tetraacetato de plomo, benzoquinona, cloranil, N-bromosuccinimida y cloruro de sulfurilo.

10 16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, en el que la oxidación se realiza a una temperatura comprendida entre unos 50° y 100°C, con destilación continua.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el tiazol de partida es un compuesto de fórmula:

15



donde R₃ es alquilo inferior.

20

18. Un procedimiento según la Reivindicación 17, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50° y 150°C para obtener directamente el producto de la Reivindicación 1.

25

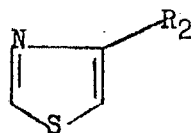
19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que la reacción se lleva a cabo en pre-



1 sencia de un disolvente seleccionado entre el grupo
formado por alcoholes, hidrocarburos halogenados e
hidrocarburos aromáticos.

5 20. Un procedimiento según la Reivindica-
ción 17, en el que R_2 es metilo y la reacción se lle-
va a cabo en presencia de cloroformo a la temperatura
de reflujo del sistema.

10 21. Un procedimiento según la Reivindica-
ción 1, en el que el tiazol de partida es un compues-
to de fórmula:



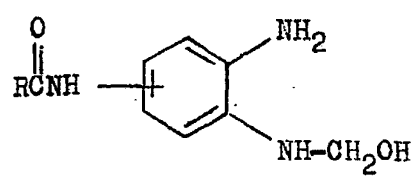
15 donde R_2 está seleccionado entre el grupo formado por
-CN, -COOH, -COOR₃, -CONH₂, -COX y -C(OR₃)₃, donde R₃
es alquilo inferior y X es halógeno y la reacción se
lleva a cabo en presencia de un ácido mineral, a una
temperatura comprendida entre 150° y 200°C aproxima-
damente.

20 22. Un procedimiento según la Reivindica-
ción 21, en el que la reacción se lleva a cabo en un
sistema acuoso.

25 23. Un procedimiento según la Reivindica-
ción 1, en el que la amina es un compuesto de fórmula:

27 FEB 1954

1



5

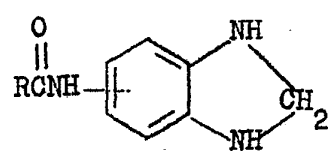
donde R es el definido en la Reivindicación 1 y el tiazol reaccionante es ácido tiazolil-4-carboxílico.

10

24. Un procedimiento según la Reivindicación 23 , en el que la reacción se lleva a cabo hirviendo las sustancias reaccionantes en un medio orgánico con lenta destilación.

15

25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, en el que la amina hidroximetilada de partida se produce in situ mediante la reacción de un 2,3-dihidrobencimidazol de fórmula:



20

donde R es el definido en la Reivindicación 1, con un ácido mineral como catalizador en una mezcla de agua y un disolvente orgánico capaz de formar un azeótropo para la destilación del agua.

25

26. Se reivindica por último como objeto so-



1 bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-(4-
TIAZOLIL) - BENZIMIDAZOLES".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de cuaren-
ta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de Junio de 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25