

Como divisional de la Patente de Introduccion
No. 362.545 del 15-1-1969.

376066

30 E



SECCION	_____
CLASIFICACION	_____
CLASE	<i>e 07</i>
SUBCLASE	<i>d</i>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN BENCIMIDAZOL 2-SUSTITUIDO"

Prioridad: Patente n.º del

VO.

376066

30



1 La presente invención se refiere en general a
un nuevo método para sintetizar benzimidazoles. Más parti-
cularmente, se refiere a un nuevo método para preparar --
benzimidazoles 2-sustituídos. Más particularmente todavía,
5 se refiere a un método para obtener benzimidazoles 2-sus-
tituídos a partir de N-arilamidinas. Se refiere además a
nuevas N-halo-N'-arilamidinas obtenidas como intermedia-
rios en este procedimiento.

10 En la literatura química han sido descritos di-
versos métodos para sintetizar benzimidazoles sustituidos.
Aunque muchos de ellos tienen una aplicabilidad razonable-
mente general, en el sentido de que se los puede emplear
para producir benzimidazoles que tienen una amplia va-
riedad de sustituyentes en la posición 2 del anillo benzi-
midazol, tienen también ciertas desventajas inherentes. -
15 Por ejemplo, utilizan compuestos costosos y/o relativamen-
te inasequibles como materiales de partida, requieren un
número inadecuadamente elevado de reacciones químicas se-
paradas, o no son satisfactorios en lo que se refiere a --
20 los rendimientos. Por estas razones, continuó la investi-
gación con la finalidad de desarrollar nuevos métodos, --
más directos y más económicos, para producir benzimidazo-
les 2-sustituídos. Es una finalidad de la presente inven-
ción proveer un procedimiento abreviado que se puede lle-
var a cabo en forma sencilla, con reactivos económicos y
25 con buenos rendimientos. Otra finalidad de la presente in-
vención es proveer nuevos compuestos que son intermedia-
rios en la síntesis química. Otras finalidades resultarán
evidentes a través de la siguiente descripción de la pre-
30 sente invención.

376066

30

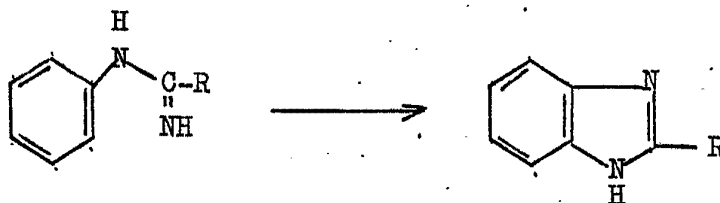


1

De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado ahora que se pueden producir conveniente y fácilmente benzimidazoles 2-sustituídos a partir de N-fenilamidinas mediante un procedimiento que, en sentido general, comprende una ciclización oxidativa de una N-fenilamidina. Esta transformación química global puede ilustrarse de la siguiente manera:

5

10

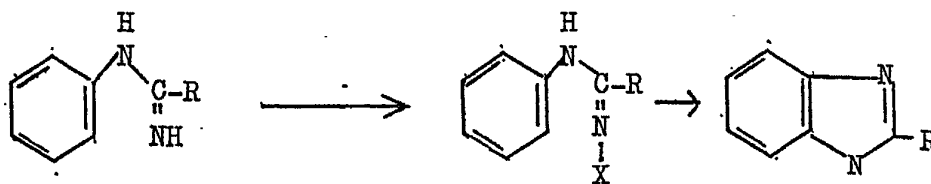


donde R representa un radical arilo, heteroarilo, aralquilo o alquilo, según se describirá en detalle más adelante.

15

Más particularmente, el presente procedimiento comprende la reacción de una N-fenilamidina con un agente halogenante positivo para producir una N-halo-N'-fenilamidina, y el tratamiento de esta última sustancia con una base para producir un benzimidazol 2-sustituído:

20



25

donde R es un radical alquilo, arilo, aralquilo o heteroaromático, y X es halógeno, de preferencia un halógeno que tiene un peso atómico comprendido entre 35 y 80, es decir cloro o bromo.

30

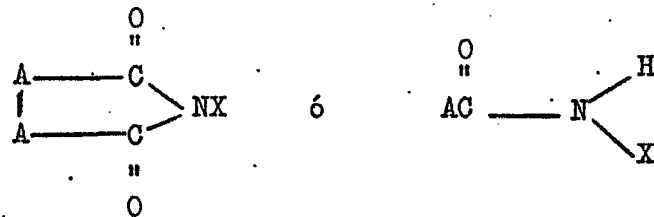
En la primera etapa de la síntesis, se hace reaccionar una N-fenilamidina con un agente clorante o

376066

30 ENE



1 bromante para producir una N-cloro- ó N-bromo-N'-fenilami-
 dina. La halogenación se lleva a cabo haciendo reaccionar
 la amidina con un agente halogenante positivo capaz de ha-
 5 logenar al átomo de nitrógeno de la agrupación amidina. Pa-
 ra esta finalidad son reactivos apropiados las N-haloami-
 das ó N-haloimidias que tienen las fórmulas:



10

donde A es un radical hidrocarburo aromático o alifático -
 que tiene de preferencia 1 a 8 átomos de carbono, y X es -
 cloro o bromo. Ejemplos específicos de este tipo de agente
 halogenante es la N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida,
 15 N-bromacetamida, N-cloracetamida, N-cloropropanida y N-bro-
 moglutarimida. Cuando se usa una N-haloamida o N-haloimi-
 da, y se carga el reactivo amidina como una sal de adición
 de ácido, se empleará una base en cantidad suficiente para
 neutralizar esta sal de adición de ácido de la N-fenilami-
 20 dina. Para esta finalidad resulta apropiado un carbonato o
 hidróxido de metal alcalino. Se puede llevar a cabo la reac-
 ción con la N-haloamida o N-haloimida en un medio acuoso,
 o en un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como -
 benceno, tolueno o similar.

25

Un segundo reactivo halogenante apropiado es --
 cloro o bromo en un medio acuoso, es decir agua de cloro o
 agua de bromo. En este caso, resulta deseable cargar el --
 reactivo amidina como la base libre, para evitar la necesi-
 dad de tener que neutralizar una sal de adición de ácido -
 30 de la misma.

376066

30 E



1

5

10

15

20

25

30

Los agentes halogenantes preferidos son ácidos - hipocloroso e hipobromoso. Se los forma convenientemente - in situ mediante la adición de un hipohalito de metal alcalino o alcalinotérreo, a una solución de la sal de adición de ácido de N-fenilamidina, de manera que se producirá simultáneamente la neutralización de la sal de ácido y la generación del ácido halogenante. Son hipohalitos típicos, -- que se pueden utilizar, el hipoclorito de sodio o potasio, hipobromito de sodio e hipoclorito de calcio. Se puede también preparar mediante métodos conocidos una solución acuosa de ácido hipocloroso o hipobromoso, y utilizar esta solución como agente halogenante después de neutralización de la sal de adición de ácido de N-fenilamidina con una base. Se comprenderá que en medios acuosos de reacción, un hipohalito es el agente halogenante activo cuando se utiliza cualesquiera de los reactivos precedentes, y por esta razón resulta conveniente describir genéricamente la reacción como efectuada por hipohalito.

Para resultados óptimos se utiliza por lo menos aproximadamente 1 mol de agente halogenante en la reacción con la N-fenilamidina, y resulta satisfactorio un exceso molar de hasta aproximadamente 15 %. En las condiciones -- preferidas se emplea un exceso molar de 5 a 10 %. Por lo general se evita un gran exceso de agente halogenante, puesto que aumentaría así la probabilidad de halogenación indeseable en otras porciones de la molécula.

La reacción de N-fenilamidina con agente clorante o bromante, para formar la N-halo-N'-fenilamidina, se lleva convenientemente a cabo en un medio disolvente apropiado a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0

- 6 -
376066 30 B



1 y 40° C, y de preferencia aproximadamente entre 5 y 30° C.
La reacción transcurre rápidamente y queda normalmente com-
pleta o sustancialmente completa en un período de tiempo -
relativamente breve. A las temperaturas preferidas de reac-
5 ción, se obtiene resultados altamente satisfactorios permi-
tiendo que la halogenación transcurra durante aproxima-da--
mente 5 min. hasta aproximadamente 1 hr.

El medio disolvente no es crítico y se puede --
utilizar agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con
10 agua o disolventes inmiscibles con agua. En uno de los as-
pectos de la presente invención, se agrega un disolvente -
orgánico inmiscible con agua a la mezcla acuosa de reacción,
y la N-halo-N'-fenilamidina, que es de preferencia soluble
en disolventes orgánicos, se disuelve en el disolvente orgá-
15 nico a medida que se va produciendo. Aunque esto no es esen-
cial, y aunque se puede recuperar el producto de reacción
a partir de la mezcla acuosa de reacción mediante otras --
técnicas comunes, la presencia del disolvente orgánico du-
rante la reacción de halogenación facilita el aislamiento
y la recuperación del producto deseado. Ejemplos de disol-
20 ventos apropiados que se pueden utilizar para esta finali-
dad son el éter dietílico, éter de petróleo, benceno, to-
luno, xileno, cloroformo, butanol, pentanol, cloruro de me-
tileno y similares. Se aísla y purifica entonces convenien-
25 temente la N-halo-N'-fenilamidina deseada, por separación
del disolvente orgánico y recristalización. Además, en el
caso de agentes halogenantes no acuosos, resulta muy apro-
piado un medio que consiste solamente en disolvente orgáni-
co inmiscible con agua.

30 Se puede agregar también un disolvente orgánico



376066

30

1 miscible con agua, tal como un alcanol inferior, al medio
acuoso de reacción para solubilizar la base amidina y faci-
litar así la manipulación física del medio de reacción. Se
5 prefiere llevar a cabo la reacción en un medio acuoso que
contiene hasta aproximadamente 60 %, y de preferencia 25 a
50 % (en volumen) de un alcanol inferior, por ejemplo meta-
nol o etanol. La N-halo-N'-fenilamidina es sólo ligeramen-
te soluble en estos medios y precipita a medida que se va
formando. Se la puede recuperar mediante técnicas conoci-
10 das, como filtración o centrifugación, o también se la pue-
de convertir directamente sin aislamiento en benzimidazol
2-sustituído.

Se convierte la N-halo-N'-fenilamidina en un --
benzimidazol 2-sustituído por tratamiento con una base. Se
15 emplea por lo menos 1 mol de base por cada mol de compues-
to amidina, aunque un exceso de la base no es perjudicial
y se puede emplear si así fuera conveniente. El cierre del
anillo de la halo-amidina a benzimidazol se lleva a cabo -
poniendo íntimamente en contacto la halo-amidina y la base
20 durante un breve período de tiempo. Como medio de reacción
es conveniente emplear agua, un disolvente orgánico misci-
ble con agua tal como un alcanol inferior, o un medio alco-
hólico acuoso tal como metanol o etanol acuoso. La cicla-
ción de la N-haloamidina a benzimidazol tiene lugar con ra-
25 pidez a la temperatura ambiente o ligeramente superior. --
Sin embargo, para asegurar una ciclación completa, se ca-
lienta de preferencia la mezcla de reacción hasta una tem-
peratura de aproximadamente 40 a 100° C. Bajo estas condi-
ciones preferidas, la reacción queda sustancialmente com-
30 pleta en tiempos de aproximadamente 1 min. a 1 hr. Los ---



376066

1
5
10
15
20
25
30

tiempos de reacción y la temperatura no son críticos para este procedimiento, y se puede llevar a cabo la formación de benzimidazol ya sea a la temperatura ambiente o por debajo de la misma, así como también a temperaturas elevadas. Según es de esperar, el tiempo de reacción disminuye al aumentar la temperatura.

Las bases apropiadas que se pueden utilizar para producir la ciclación de N-halo-N'-fenilamidina a benzimidazol 2-sustituído son hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, bases orgánicas tales como trialkilaminas, hidróxido amónico, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, o un cianuro de metal alcalino. Se puede usar un alcóxido o hidruro de metal alcalino tal como metóxido sódico, o hidruro sódico, pero en estos casos el medio de reacción deberá ser anhidro. La base particular no es crítica y se obtienen excelentes resultados cuando está presente por lo menos una cantidad equimolecular de la base (con respecto a la halo-amidina). Los entendidos en la materia podrán apreciar que se producirá una cierta ciclación con una cantidad de base menor que equimolecular, pero esto conducirá a una reacción incompleta y a una mezcla de productos. Para obtener los mejores resultados se prefiere emplear 10 a 40 % de exceso molar de la base. Al completarse la reacción, se puede recuperar el benzimidazol 2-sustituído sin indebidas dificultades. En general, los benzimidazoles no son altamente solubles en medios acuosos hidroalcohólicos y en la mayoría de los casos se precipitan directamente de estos medios. Por lo tanto se pueden recuperar directamente por filtración, de prefe-

376066 30 EN



1 rencia después de ajustar el pH aproximadamente a 6-8. Cuan
do se usa un disolvente orgánico como medio de reacción, se
puede recuperar directamente el benzimidazol en aquellos ca
5 sos en los cuales es insoluble en el disolvente. Cuando el
producto deseado es soluble, se le aísla mediante destila-
ción del disolvente.

La formación de N-halo-N'-fenilamidina por reac-
ción de N-fenilamidina con un agente halogenante, y la ci-
clación de la halo-amidina a benzimidazol en presencia de
10 por lo menos una cantidad equimolecular de base, son ambas
reacciones extremadamente rápidas y se ha comprobado que es
posible efectuar el procedimiento completo, es decir la ci-
clación oxidativa de la amidina a benzimidazol en una sola
etapa operativa. Se puede llevar esto a cabo ya sea (i) po
15 niendo en contacto la N-fenilamidina con el agente oxidante
halógeno, con lo cual comienza a formarse casi inmediata-
mente la N-haloamidina, y agregando inmediatamente por lo
menos una cantidad equimolecular de base al medio de reac-
ción, o (ii) tratando la N-fenilamidina con el agente oxi-
20 dante que contiene halógeno en presencia de por lo menos --
una cantidad equimolecular de la base. En una u otra modifi-
cación de este aspecto de la presente invención, no se recu-
pera la N-halo-N'-fenilamidina, sino que más bien se cicla in-
mediatamente a benzimidazol. Las condiciones preferidas de
25 reacción son esencialmente las mismas que las descritas más
arriba para la ciclación de la N-haloamidina, es decir ca-
lentamiento aproximadamente a 40-100° C durante períodos de
hasta aproximadamente 1 hr. Se recupera el benzimidazol 2-
sustituído en la forma antes descrita. Se puede practicar
30 este método de forma discontinua, o bien adaptarlo a un pro

376066



1 cedimiento continuo en el cual se mezclan los reactivos en
una vasija, mientras que se hace pasar la mezcla resultan-
te a través de vasijas sucesivas que se mantienen a tempe-
raturas más altas. El régimen de circulación a través de -
5 estas vasijas se ajusta para obtener el tiempo total desea-
do de reacción.

Los procedimientos de ciclación oxidativa de la
presente invención son aplicables en general a la síntesis
de benzimidazoles 2-sustituídos a partir de N-fenilamidinas.
10 Por consiguiente, son útiles para producir:

1) 2-arilbenzimidazoles, en los cuales el radi-
cal arilo puede ser fenilo, naftilo o radicales fenilo y -
naftilo sustituido, ejemplo de los cuales son halofenilto-
lilo, alcoxfenilo, nitrofenilo y halonaftilo, a partir de
15 la correspondiente N-fenil-arilamidina;

2) Benzimidazoles en los cuales el sustituyente
en 2 es un radical heterocíclico, y particularmente un ra-
dical heteroaromático, tal como piridilo, pirimidilo, tie-
nilo, furilo, pirrilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo,
20 isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, quinolinilo o imida-
zolilo, a partir de la correspondiente N-fenilamidina he-
teroaromática;

3) 2-aralquilbenzimidazoles a partir de N-fenil-
aralquilamidinas, siendo ejemplos de grupos aralquilo el -
25 bencilo, fenetilo y fenilpropilo; y

4) 2-alquilbenzimidazoles, y de preferencia 2-
alquil (inferior) benzimidazoles tales como 2-metilo, eti-
lo, propilo, butilo, amilo y similares, a partir de las co-
rrespondientes N-fenilalquilamidinas.

30 El procedimiento de la presente invención es --

376066

30 EN



1 aplicable a la preparación de benzimidazoles 2-sustituídos
que están adicionalmente sustituidos en el anillo de 6 ---
miembros del núcleo benzimidazol, es decir en las posiciones
4, 5, 6 y/o 7 del núcleo. Para producir compuestos de esta
5 clase, se emplea la fenilamidina N-sustituída apropiada co-
mo material de partida para el procedimiento de ciclación -
oxidativa. En lo que se refiere al rendimiento del benzimi-
dazol deseado, se obtiene los mejores resultados cuando el
sustituyente en el radical fenilo de la amidina de partida
10 es tal que no influye apreciablemente en la densidad elec-
trónica del anillo fenilo, por ejemplo alquilo, arilo, haló-
geno. Se produce la ciclación oxidativa, aunque a veces con
menores rendimientos, cuando el anillo fenilo contiene sus-
tituyentes aceptores o dadores de electrones. Por consiguien-
15 te, la naturaleza del sustituyente no es crítica para el -
presente procedimiento.

El procedimiento de ciclación de la presente -
invención se presta particularmente para la síntesis de 2-
arilbenzimidazoles y benzimidazoles 2-heteroaromáticos. Es
20 de particular importancia la síntesis, a partir de las co-
rrespondientes N-fenilamidinas, de benzimidazoles que tie-
nen un anillo heteroaromático de 5 miembros en la posición
2, cuando el heteroanillo contiene por lo menos 2 átomos -
de carbono y cuando los átomos del heteroanillo son azufre,
25 hidrógeno y/u oxígeno. De estos, se prefiere especialmente
la preparación de 2-tiazolilbenzimidazoles, puesto que se
obtienen rendimientos extremadamente elevados de estos pro-
ductos mediante el tratamiento de N-fenil(tiazol-amidina)
con un agente oxidante que contiene halógeno, y poniendo en
30 contacto la N-halo-N'-fenil(tiazol-amidina), con una base.

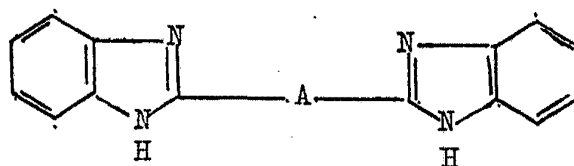
376066

30



1 Son ejemplos representativos de benzimidazoles
2-heteroaromáticos y 2-arilbenzimidazoles, que se pueden -
preparar convenientemente de acuerdo con la presente inven
ción, el 2-(2'-tiazolil)-benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)ben-
5 zimidazol, 2-(4'-isotiazolil)-benzimidazol, 2-(5'-tiazolil)
-5-fenil-benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5,6-dimetil benzimi
dazol, 2-(2'-tiazolil)-5-metoxibenzimidazol, 2- $\overline{3}$ '-(1',2',
5'-tiadiazolil)7-benzimidazol, 2-(2'-futil)-benzimidazol,
10 2-(3'-tienil)-benzimidazol, 2-(2'-pirril)-benzimidazol, 2-
(2'-tiazolil)-benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol,
2-(3'-piridil)-5-fluoro benzimidazol, 2-(1'-pirazolil)-ben
zimidazol, 2-(2'-pirazinil)-benzimidazol, 2-fenilbenzimid
zol, 2-(o-fluorofenil)-benzimidazol y 2-naftil-benzimida--
zol, 2-(fenetil)-5-clorobenzimidazol y 2-(bencil)-5-metil-
15 benzimidazol.

Además, se puede preparar fácilmente mediante -
este procedimiento bibenzimidazoles de la estructura tipo:



25 donde A es fenilo o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, siendo estos compuestos úti-
les por sí mismos como blanqueadores ópticos o como inter-
mediarios para producir estos agentes.

Aunque la precedente descripción de la presente
invención se relaciona con la síntesis de benzimidazoles a
partir de N-fenil (o fenilo sustituido) amidinas, la presen
te invención incluye también la ciclación de otras amidinas
30 N-aromáticas tales como N-piridil y N-naftil amidinas a los

376066

30



1 correspondientes azabenzimidazoles y naftimidazoles.

De acuerdo con otro aspecto de la presente in-
vención, se pueden convertir las N-halo-N'-fenilamidinas,
descritas más arriba, a benzimidazoles 2-sustituídos por
5 exposición a radiación ultravioleta. Se lleva esto a cabo
exponiendo una solución o suspensión de la N-halo-N'-fenil
amidina, en un disolvente orgánico, a irradiación con ra-
diación ultravioleta. La fuente de la radiación no es cri-
tica y puede ser una de las lámparas ultravioletas comer-
10 cialmente disponibles. La irradiación se lleva a cabo en -
un sistema cerrado durante aproximadamente 1/2 a 10 hr.

Los benzimidazoles 2-sustituídos producidos de
acuerdo con el procedimiento descrito más arriba encuentran
una variedad de usos conocidos. Aquellos en los cuales el -
15 sustituyente en 2 es un radical arilo o heteroaromático, son
agentes antihelmínticos activos y resultan útiles para el
tratamiento eficaz y prevención de la helmintiasis en ani-
males domésticos tales como la oveja, cabra, ganado vacu-
no, ganado caballar y porcino. Para esta finalidad, se los
20 administra oralmente a los animales bajo la forma de purga
o bolo, o en la alimentación de los animales a los cuales
se desea tratar. Los 2-alquil y aralquilbenzimidazoles en-
cuentran varios usos, uno de los cuales es como antimetabó-
lito.

25 Se darán ahora los siguientes ejemplos con fines
solamente ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO I

30 Se agregan 35 ml. de éter dietílico a una solu-
ción agitada de 5,0 g (20,8 milimoles) de clorhidrato de N-
fenil(tiazol-4-amidina) en 46 ml. de agua. Se enfría la --

376066

30



1 mezcla resultante hasta una temperatura comprendida entre
0 y 10° C, y se agregan entonces 7,31 ml. de hipoclorito sódico 2,85 N (20,8 milimoles) a lo largo de un período de --
aproximadamente 2 min. Se continúa la agitación durante ---
5 otros 10 min. Se dejan separar las capas de disolvente y se
separa la capa etérea, se lava con agua y se seca sobre cloruro cálcico. Se filtra después y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida para obtener un material sólido oscuro. Se recristaliza esta sustancia a partir de etanol-
10 éter de petróleo para obtener N-cloro-N'-fenil (tiazol-4-amidina) prácticamente pura, p.f. = 96-98° C.

15 Cuando se hace reaccionar N-bromosuccinimida --
con clorhidrato de N-fenil(tiazol-2-amidina) o clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina) en presencia de 20,8 milimoles de carbonato potásico (en solución acuosa) de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba, se obtiene N-bromo-N'-fenil(tiazol-2-amidina) ó N-bromo-N'-fenil(tiazol-4-amidina), respectivamente.

20 De manera similar, se obtiene N-cloro-N'-fenil (1,2,3-tiadiazol-4-amidina), N-cloro-N'-3-metoxifenil(tiazol-4-amidina) y N-cloro-N'-fenil(isotiazol-4-amidina), por tratamiento de clorhidrato de N-fenil-(1,2,3-tiadiazol-4-amidina), clorhidrato de N-3-metoxifenil(tiazol-4-amidina) y clorhidrato de N-fenil(isotiazol-4-amidina), respectivamente, con hipoclorito sódico.

25 EJEMPLO II

30 A una solución agitada de 1,0 g de N-cloro-N'-fenil(tiazol-4-amidina) en 25 ml. de etanol, se agregan 278 mg de hidróxido potásico (pureza 85 %) en 10 ml. de etanol. Se somete la solución resultante a reflujo durante apro



376066

1 ximadamente 1 min. (o hasta que se obtiene un ensayo negati
vo al ioduro potásico-almidón). Se agrega entonces suficien
te cantidad de agua para disolver el cloruro potásico sólido
5 y se ajusta la solución a pH = 6 mediante ácido clorhídrico. Cristaliza 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol. Se recupera
el producto por filtración y se lava con una pequeña cantidad
de etanol frío, p.f. = 298-300°C.

10 Cuando se trata N-bromo-N'-fenil(tiazol-2-amidina) de acuerdo con el procedimiento precedente, con una cantidad equimolar de hidróxido sódico, se obtiene 2-(2'-tiazolil)-benzimidazol, p.f. = 245-246°C.

15 El tratamiento de N-cloro-N'-fenil (1,2,3-tiadiazol-4-amidina), N-cloro-N'-3-metoxifenil(tiazol-4-amidina) y N-cloro-N'-fenil(isotiazol-4-amidina) con hidróxido sódico o hidróxido potásico, etanólicos, mediante el procedimiento precedente, proporciona respectivamente 2-(4'-(1',2',3'-tiadiazolil)-7-benzimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5-metoxibenzimidazol y 2-(4'-isotiazolil)-benzimidazol.

EJEMPLO III

20 A una solución de 4,67 g (19,5 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina) en 22,2 ml. de agua (pH = 4,5) se agregan, con agitación 22 ml. de metanol y 7,23 ml. de hipoclorito sódico 2,7 M (19,5 milimoles). Casi de inmediato cristaliza N-cloro-N'-fenil(tiazol-4-amidina), y la temperatura aumenta desde 27°C hasta aproximadamente 37°C. Se agita la suspensión durante 3 min. y luego se agrega una solución de 0,94 g (23,5 milimoles) de hidróxido sódico en 2 ml. de agua. Se calienta la mezcla a reflujo (77-79°C), tiempo durante el cual se separa 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol sólido. Se continúa el reflujo durante 10

25

30

376066

30



1 min. y se enfría entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente, mientras se la ajusta a pH = 6-7 mediante ácido clorhídrico. Se recupera por filtración el 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol sólido, se lava con agua y se seca bajo presión reducida para obtener 3,52 g del producto, p.f. = 300-302°C.

5

EJEMPLO IV

Se agregan 3,85 ml. de hipoclorito sódico acuoso 2,86 M (11 milimoles) aproximadamente a 10°C, a una solución agitada de 2,64 g (11 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(tiazol-2-amidina) en 20 ml. de agua y 20 ml. de cloruro de metileno, a lo largo de un período de 8 min. Se agita entonces la mezcla de reacción durante 10 min. después de lo cual se dejan separar las capas y se separa la capa de cloruro de metileno. Se extrae la capa acuosa con 3 X 10 ml. de cloruro de metileno. Se combinan los extractos de cloruro de metileno, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad para obtener N-cloro-N'-fenil(tiazol-2-amidina) prácticamente pura.

10

15

EJEMPLO V

A una solución agitada de 10 g (41,6 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina) en 50 ml. de agua y 60 ml. de metanol se agregan 9,7 g (91,6 milimoles) de carbonato sódico en 25 ml. de agua, después de lo cual se agregan 3,0 g de cloro gaseoso a la temperatura ambiente. Se agregan entonces otros 4,4 g (41,6 milimoles) de carbonato sódico y se somete la mezcla a reflujo durante 15 min. Precipita 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol. Se enfría la suspensión, se ajusta a pH = 7 mediante ácido clorhídrico concentrado, y se recupera por filtración el 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol sólido.

20

25

30

30 EN



376066

EJEMPLO VI

A una solución de 1 g (4,96 milimoles) de N-fenil(tiazol)-4-amidina en 10 ml. de agua y 10 ml. de metanol se agrega, con agitación, 1,73 ml. de hipoclorito sódico 2,87 M (4,96 milimoles). Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 20 min. Se enfría entonces hasta la temperatura ambiente y se separa el sólido por filtración. El sólido así obtenido es 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol prácticamente puro.

EJEMPLO VII

A una solución de 10 g (41,7 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina) en 60 ml. de agua y 60 ml. de metanol, se agregan con agitación 14,8 ml. de hipoclorito sódico, 2,88 M seguido de 5,75 g (54,3 milimoles) de carbonato sódico. Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 15 min. y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se ajusta a pH = 8 mediante ácido clorhídrico concentrado. Se recoge en un embudo el 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol sólido, se lava varias veces con agua y se seca a 90-100° C. Se obtienen 8,2 g del producto, p.f. = 296-297°C.

Se obtiene resultados similares usando como base hidróxido de sodio en vez de carbonato de sodio.

EJEMPLO VIII

A 50 ml. de una solución acuosa agitada que contiene 6,65 g (27,7 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(tiazol-2-amidina) se agregan 50 ml. de metanol, seguido de 10,1 ml. de hipoclorito sódico 2,88 M y 2,82 g de bicarbonato sódico en forma de solución acuosa saturada. Se somete esta mezcla de reacción a reflujo durante 45 min., se enfría has

376066³⁰ EN



1 ta la temperatura ambiente, y se recoge por filtración el
2-(2'-tiazolil)-benzimidazol sólido.

EJEMPLO IX

5 A una suspensión de 5,00 g (21,1 milimoles) de
N-cloro-N'-fenil-(tiazol-4-amidina) en 60 ml. de metanol -
acuoso al 50% se agregan 3,5 ml. de hidróxido amónico con
centrado (25,3 milimoles). Se somete la mezcla de reacción
a reflujo durante 15 min., después de lo cual se ajusta a -
pH = 6 mediante ácido clorhídrico. El 2-(4'-tiazolil)-ben-
10 zimidazol está presente en forma de sólido. Se filtra la -
suspensión y se seca bajo presión reducida el 2-(4'-tiazol-
lil)-benzimidazol sólido.

15 Cuando se repite este procedimiento con N-cloro-
N'-fenil(tiazol-2-amidina) y una cantidad equimolecular de
trietilamina (en lugar de hidróxido amónico), se obtiene -
2-(2'-tiazolil)-benzimidazol.

EJEMPLO X

20 Se agrega 1,36 g (21,1 milimoles) de cianuro po-
tásico a una suspensión agitada de 5,00 g (21,1 milimoles)
de N-cloro-N'-fenil(tiazol-4-amidina) en 60 ml. de metanol
acuoso al 50%. Se somete la mezcla a reflujo durante 2 hr.
y luego se enfría hasta la temperatura ambiente. Se recoge
por filtración el 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol sólido, se -
lava con agua y se seca bajo presión reducida para obtener
25 un material prácticamente puro.

EJEMPLO XI

30 A una solución agitada de 10 g de clorhidrato -
de N-fenil-benzamidina en 50 ml. de agua destilada se agre-
gan 60 ml. de éter dietílico. Se enfría la mezcla hasta una
temperatura comprendida entre 0 y 10°C, y a lo largo de 2 a



376066

1 3 min. se agregan 15,1 ml. de hipoclorito sódico 2,85 N.
Después de 10 min. de agitación adicional, se separa la ca-
pa etérea, se lava con agua y se seca sobre CaCl_2 . La fil-
tración y concentración proporciona un sólido que se recris-
5 taliza de cloruro de metileno-éter de petróleo para obtener
N-cloro-N'-fenil-benzamida prácticamente pura, p.f. = 130-
131,5° C.

A una solución caliente (30-40° C) de 500 mg de
N-cloro-N'-fenilbenzamida en 10 ml. de etanol absoluto se
10 agregan con agitación 143 mg de hidróxido potásico (pureza
85 %) en forma de solución en 5 ml. de alcohol absoluto.
Se calienta la mezcla a reflujo durante aproximadamente 30
seg. y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se separa
el sólido por filtración y se concentra el filtrado bajo -
15 presión reducida hasta un sólido cristalino de color cane-
la, p.f. = 288-292° C. Se recristaliza de benceno para ob-
tener 2-fenil-benzimidazol prácticamente puro, p.f. = 296-
297,5° C.

EJEMPLO XII

20 A una solución de 5,6 g de clorhidrato de N-fe-
nil-(2-cloro-benzamida) en 50 ml. de agua y 50 ml. de me-
tanol se agregan 11,8 ml. de hipoclorito sódico 2,8 M. Con
agitación se agregan después 3,8 g. de carbonato sódico. Se
somete esta mezcla de reacción a reflujo durante aproxima-
25 damente 10 min. y se enfría a continuación hasta la temperatu-
ra ambiente. Se recoge por filtración el sólido que se sepa-
ra, se lava con metanol acuoso al 50 %, y luego se seca pa-
ra obtener 2-(2'-clorofenil)-benzimidazol, p.f. = 230-231° C.

EJEMPLO XIII

30 Con 50 ml. de metanol se diluye 50 ml. de agua -



376066

30 E

1 que contiene 3,15 g. (21 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(2-fluorobenzamidina) y se trata con 7,2 ml. de hipoclorito sódico 2,91 M a la temperatura ambiente. Después de --
agitar durante aproximadamente 15 min. se recoge por filtra
5 ción la N-cloro-N'-fenil(2-fluorobenzamidina) así separada, y se la lava con metanol acuoso.

Con agitación se trata con 0,72 g (18 milimoles) de hidróxido sódico una suspensión de 4,00 g (16 milimoles) de N-cloro-N'-fenil(2-fluorobenzamidina) en 60 ml. de meta--
10 nol acuoso al 50 %. Se somete la mezcla de reacción a reflujajo durante 5 min. y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se recupera por filtración el 2-(2'-fluorofenil)-benzimidazol sólido, p.f. = 201-202° C.

EJEMPLO XIV

15 A 65 ml. de solución acuosa que contiene 6 g (20 milimoles) de clorhidrato de N-fenil(naftalen-2-amidina) se agregan con agitación 80 ml. de metanol. A esta solución se agrega una mezcla oxidante que consiste en 1,42 g (20 milimoles) de cloro y 6,36 g (60 milimoles) de carbonato sódico
20 en 25 ml. de agua. Se somete la mezcla de reacción a reflujajo hasta que es negativo el ensayo al ioduro potásico-almidón, luego se enfría hasta la temperatura ambiente, y se recoge por filtración el producto sólido. Se lava el sólido - con metanol acuoso y se seca bajo presión reducida para obtener 2-(2'-naftil)benzimidazol, p.f. = 219-221° C.

EJEMPLO XV

30 Se mezclan 18,6 milimoles de hipoclorito sódico con 5,00 g (18,6 milimoles) de clorhidrato de N(p-metoxifenil)tiazol-4-amidina en 20 ml. de agua y 20 ml. de metanol. Se agrega una solución de 0,94 g de hidróxido sódico en 2 -

376066³⁰ ENE



1 ml. de agua y se somete a reflujo la masa de reacción duran
te 1 hr. A continuación se enfría hasta la temperatura am--
biente y se ajusta a pH = 6-7 mediante ácido clorhídrico --
concentrado. Se recupera por filtración el 2-(4-tiazolil)-5-
5 metoxibenzimidazol sólido y se disuelve en solución de áci-
do clorhídrico. Se trata la solución resultante con carbón
vegetal decolorante, se separa por filtración el carbón ve-
getal y se neutraliza el filtrado con hidróxido sódico acuo
so. El 2-(4-tiazolil)-5-metoxibenzimidazol precipita, y se
10 recupera por filtración.

EJEMPLO XVI

A una solución rápidamente agitada de 60 g de 4-
aminobifenilo y 33,0 g de 4-cianotiazol en 700 ml. de tetra
cloroetano seco, se agregan 39,0 g de cloruro de aluminio.
15 Se calienta la mezcla con agitación a reflujo durante 15 -
min. en baño de aceite (a 140-160°C) y se somete suavemente
a reflujo con agitación durante 35 min. Se enfría entonces
hasta la temperatura ambiente a lo largo de 15 min. y des-
pués hasta -5° C en baño de hielo, con agitación, durante -
20 30 min. Se forma una goma insoluble de color castaño oscu-
ro. Se decanta el líquido que sobrenada frío y se lava el -
residuo con una pequeña cantidad de tetracloreto, disol-
viéndolo luego en 600 ml. de metanol por agitación a la tem-
peratura ambiente durante 30 min. Se filtra la solución me-
25 tanólica y se vierte lentamente sobre una solución enfria-
da con hielo de 300 g. de hidróxido sódico en 4500 ml. de -
agua. Se extrae el sistema trifásico resultante con 3 x 500
ml. de cloruro de metileno. Se lavan con agua los extractos
combinados, se secan sobre carbonato potásico anhidro, se -
30 tratan con "carbón vegetal activado", se filtran y se con--



376068

1 centran bajo presión reducida para obtener aproximadamente
64 g de N-(p-bifenililo)-tiazol-4-amidina. Por recristali-
zación de cloruro de metileno-éter se obtiene amidina prác-
ticamente pura, p.f. = 177-180° C.

5 A una suspensión agitada de 103,5 g de la amidi-
na anterior en 600 ml. de metanol, se agregan 31 ml. de áci-
do clorhídrico concentrado, seguido de 500 ml. de cloruro
de metileno. Se enfría la solución resultante hasta la tem-
peratura ambiente y, a lo largo de un período de 30 min. y
10 con agitación rápida, se agregan 120,5 ml. de hipoclorito
sódico 3,08 molar. Se continúa la agitación a la temperatu-
ra ambiente durante otros 45 min. y luego, bajo reflujo --
suave y con rápida agitación, se agregan en porciones 25 g
de hidróxido potásico sólido a lo largo de 30 min. Después
15 de someter a reflujo durante otros 45 min., se enfría la -
mezcla de reacción, se diluye con 1000 ml. de agua y se neu-
traliza mediante ácido clorhídrico concentrado. Se extrae
la mezcla resultante con 3 x 600 ml. de cloruro de metile-
no. Se combinan los extractos orgánicos y se secan sobre -
20 Na₂SO₄. Se filtra la solución y se concentra bajo presión
reducida para obtener 82 g de 2-(4'-tiazolil)-5-fenilbenzi-
midazol. Por recristalización de acetato de etilo caliente
se obtiene un material prácticamente puro, p.f. = 210-218° C.

EJEMPLO XVII

25 Durante 2 hr. se calienta a la temperatura de re-
flujo una suspensión de 1 g (5 milimoles) de N-fenil(tia-
zol-4-amidina), base libre, y 0,74 g (5,5 milimoles) de N-
clorosuccinimida en 14 ml. de benceno. Durante este período
se disuelven los reactivos y precipita succinimida. Se sepa-
30 ra entonces por filtración la succinimida y se obtiene N-

3760660



1 cloro-N'-fenil(tiazol-4-amidina) por concentración del fil
trado bencénico. Se disuelve en cloruro de metileno la ami
dina así obtenida y se extrae la solución con agua para se
parar la succinimida. Se seca la capa de cloruro de metile
5 no sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta pe
queño volumen. Se agrega lentamente ciclohexano a la solu
ción de cloruro de metileno hasta que comienza la crista
lización de amidina. Se recupera por filtración la N-cloro-
N'-fenil(tiazol-4-amidina) cristalina así obtenida, y se -
10 seca, p.f. = 97-98° C (rendimiento 84 % en dos cosechas).

EJEMPLO XVIII

A una solución de 10 ml. de agua y 10 ml. de me
tanol se agregan 1,34 g (10 milimoles) de clorhidrato de N-
fenil-acetamidina. A esta amidina se agregan 4 ml. de hipo-
15 clorito sódico, 2,7 M y se agita la mezcla a la temperatura
ambiente durante aproximadamente 5 min., tiempo durante el
cual se forma N-cloro-N'-fenilacetamidina. Se agrega enton
ces una solución de 0,47 g de hidróxido sódico en 1,5 ml.
de agua, y se somete la mezcla resultante a reflujo durante
20 15 min. Se enfría entonces la mezcla de reacción hasta la
temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida
hasta pequeño volumen. Se ajusta después a pH = 6-7 median
te ácido clorhídrico. Precipita 2-metilbenzimidazol y se re
cupera por filtración, p.f. = 173-176°C.

25 EJEMPLO XIX

Cuando se lleva a cabo el procedimiento del Ejem
plo. IV, empleando 2,6 g de clorhidrato de N-fenil-fenilace
tamidina como material de partida, se produce N-cloro-N'-fe
nil (fenilacetamidina). Se convierte este material en 2-ben
30 cilbenzimidazol por tratamiento con carbonato sódico acuoso

376066³⁰ EN



1 en metanol acuoso, siguiendo el procedimiento del Ejemplo XIII.

EJEMPLO XX

5 Se agita y se somete a reflujo durante 20 min. una mezcla de 4,1 g (0,02 mol) de 4-amino-4'-clorobifenilo, 2,2 g (0,02 mol) de 4-cianotiazol y 2,7 g (0,02 mol) de cloruro de aluminio anhidro en 50 ml. de tetracloroetano, y luego se deja enfriar. Se decanta el disolvente y se disuelve la goma residual en 60-70 ml. de metanol. Se agrega la solución a 20 g de hidróxido sódico en 300 ml. de agua. La N-(4-clorobifenil)-(tiazol-4-amidina) precipita, y se recupera por filtración, p.f. = 188-191°C.

10 Mediante ácido clorhídrico concentrado se ajusta a pH = 3,5 una suspensión de 1,37 g (0,0043 moles) de N-(4'-clorobifenil)-(tiazol-4-amidina) en 50 ml. de metanol. A la solución resultante se agregan 1,6 ml. (0,043 moles) de hipoclorito sódico 2,8 M. Se deja reposar la mezcla durante 3 min. a la temperatura ambiente, tiempo durante el cual comienza a precipitar N-cloro-N'-(4'-clorobifenilo)-(tiazol-4-amidina). Se agregan 0,3 g de hidróxido sódico en 1 ml. de agua y se somete la mezcla a reflujo durante 10 min., se enfría y se acidula aproximadamente a pH = 4 con ácido clorhídrico. Se calienta a reflujo y se separa por filtración una pequeña cantidad de material gomoso. Al enfriar al filtrado, se deposita 1,35 g de clorhidrato de 5-(4'-clorofenilo)-2-(4'-tiazolil)-benzimidazol, p.f. > 250°C.

EJEMPLO XXI

25 Se agita y se somete a reflujo durante 30 min. una mezcla de 1,1 g (0,07 moles) de p-fluoranilina, 1,1 g (0,07 moles) de 4-cianotiazol y 1,33 g (0,07 moles) de --

376066³⁰ EN



1 cloruro de aluminio anhidro en 11 ml. de tetracloreto. Se
decanta entonces el líquido que sobrenada, se disuelve el -
residuo en 25 ml. de metanol y se agrega la solución metanò
5 lica a 50 ml. de hidróxido sódico 5 N. Se agregan aproxima-
damente 200 ml. de agua y se extrae la mezcla con 3 X 90 ml
de éter. Se combinan los extractos etéreos, se secan y se --
concentran hasta sequedad para obtener un residuo de N-p-
fluorofenil(tiazol-4-amidina), p.f. = 100-102° C. La recris
talización de etanol-agua (1:2) proporciona un material pu-
10 ro, p.f. = 103,5-104,5° C.

Mediante la adición de ácido clorhídrico concen-
trado se ajusta a pH = 4,5 una suspensión de 4,4 g de N-p-
fluorofenil(tiazol-4-amidina) en 25 ml. de metanol y 25 -
ml. de agua. A esta solución se agregan 7,3 ml. (1 equiva-
15 lente) de hipoclorito sódico 2,8 M. Después de 3 min. a la
temperatura ambiente, se agrega una solución de 1 g de hidró
xido sódico en 4 ml. de agua, y se somete la mezcla a refluj
jo durante 10 min. Comienza a precipitar 2-(4'-tiazolil)-5-
fluorobenzimidazol, en forma de un sólido de color claro.
20 Se enfría la mezcla, se filtra, y se seca el sólido para -
obtener 3,5 g. de 5-fluoro-2-(4'-tiazolil)-benzimidazol, -
p.f. = 251-253° C.

EJEMPLO XXII

25 A una suspensión de 6,65 g (50,0 milimoles) de
cloruro de aluminio en 25 ml. de sim-tetracloroetano se --
agregan 5,00 g (45,4 milimoles) de 4-cianotiazol con agita-
ción, seguido por una suspensión de 5,60 g (45,4 milimoles)
de p-nitroanilina en 25 ml. de sim-tetracloroetano. Se some
te la mezcla de reacción a reflujo durante 25 min., después
30 de lo cual se descompone el complejo de aluminio tratando -

376066³⁰ ENH



1 la mezcla de reacción con 13,6 g de hidróxido sódico en 40
ml. de agua con agitación vigorosa a la temperatura ambien
te. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se deco
lora con carbón vegetal activado. A continuación se seca,
5 se filtra y se satura el filtrado con cloruro de hidrógeno.
El clorhidrato de N-(p-nitrofenil)tiazol-4-amidina crista
liza, y se recupera por filtración. Por recristalización -
de etanol funde a 256-260° C.

10 A una mezcla de 4,0 g (14,1 milimoles) de clor-
hidrato de N-(p-nitrofenil)tiazol-4-amidina en 50 ml. de -
agua y 50 ml. de cloruro de metileno, se agregan 4,8 ml. -
de hipoclorito sódico 2,95 M con agitación. Al cabo de 5 -
min. se separa la capa de cloruro de metileno, se lava con
agua y se seca. Se filtra y se concentra hasta sequedad pa
15 ra obtener N-cloro-N'-(p-nitrofenil)tiazol-4-amidina, p.f.
= 157-158° C después de recristalización de benceno.

Se mezcla 1 g (3,53 milimoles) de N-cloro-N'-(p-
nitrofenil)tiazol-4-amidina con 5,2 ml. de solución alcohó
lica 0,68 N de hidróxido potásico con agitación. Se calien
20 ta la mezcla a reflujo durante aproximadamente 10 min. se -
enfria hasta la temperatura ambiente y se filtra. Se lava -
completamente el sólido con agua y se seca al aire para ob
tener 2-(4'-tiazolil)-5-nitrobenzimidazol. Por recristaliza
ción de metanol, el producto funde a 247-249° C. Sobre un -
25 embudo se recoge el producto, juntamente con el cloruro po
tásico precipitado, y se lava con agua para extraer la sal
separándola del benzimidazol crudo.

EJEMPLO XXIII

30 A 10 ml. de tetracloroetano se agregan 1,37 g
(7,78 milimoles) de 4-(p-aminofenil)tiazol y 0,80 g (7,78

376066 30 ENE.



1 milimoles) de 4-cianotiazol. A esta solución agitada se --
agregan, 1,04 g de cloruro de aluminio y se agita la solu-
ción resultante á reflujo durante 1 hr. Se enfría la mez--
5 cla hasta la temperatura ambiente y se decanta el disolven-
te. Se disuelve el residuo en 20 ml. de alcohol metílico y
se agrega esta solución a 100 ml. de NaOH 4 N con agitación.
Se filtra el precipitado resultante de N- \sqrt{p} -(4'-tiazolil)fe-
nil $\sqrt{7}$ -(tiazol-4-amidina), y se lava el sólido con agua para
10 obtener 1,97 g de amidina que, después de doble recristali-
zación de etanol-agua, funde a 157-158° C.

Mediante HCl concentrado se ajusta a pH = 4,5,
4 g de esta amidina en 25 ml. de alcohol metílico y se agre-
gan entonces a la solución 5 ml. de hipoclorito sódico 1 N.
Se agita la mezcla resultante durante 5 min., se agregan en-
15 tonces 60 g de hidróxido sódico y se calienta la mezcla a -
reflujo durante 45 min. Se enfría la mezcla y se concentra
hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo
en cloruro de hidrógeno al 15 % y se neutraliza la mezcla -
con hidróxido amónico concentrado. El 2-(4'-tiazolil)5-(4'-
20 tiazolil)benzimidazol precipita y se recupera por filtra-
ción, p.f. = 135-140° C.

Los nuevos benzimidazoles 5-sustituídos de los
Ejemplos XX a XXIII, cuya síntesis mediante los procedimien-
tos de este invento está descrita en dichos ejemplos, son
25 agentes antihelmínticos útiles.

EJEMPLO XXIV

A) Durante 2 1/4 hr., a una temperatura de 40 a
50° C, se expone a radiación ultravioleta en un tubo de --
cuarzo, una solución de 180 mg (0,78 milimoles) de N-cloro-
30 N'-fenilbenzamidina en 10 ml. de benceno. Al cabo de este

376066

30 ENE



1 tiempo se recoge por filtración el producto sólido y se se
ca para separar el cloruro de hidrógeno residual. Después
de secar el sólido, el residuo consiste en 50 mg. de 2-fe-
nilbenzimidazol.

5 B) A una temperatura de 35 a 45°C se tratan du-
rante 90 min. con radiación ultravioleta, 36 mg. de N-cloro-
N'-fenil(tiazol-4-amidina) en 2 ml. de benceno. El clorhi-
drato de 2-(4'-tiazolil)benzimidazol cristaliza y se recupe-
ra por filtración.

10 EJEMPLO XXV

A una solución agitada de 10 g (41,7 milimoles)
de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina) en 120 ml. de -
metanol acuoso al 50 % se agrega, a la temperatura ambien-
te, 14,5 ml. de hipoclorito sódico 2,88 M (41,7 milimoles)
15 para obtener una suspensión de N-cloro-N'-fenil(tiazol-4-
amidina). Después de aproximadamente 5 min. de agitación -
continuada, se agregan 5,75 g (54,3 milimoles) de carbona-
to sódico en forma de solución saturada y se somete la mez-
cla a reflujo durante 20 min. Se enfría entonces la suspen-
20 sión hasta la temperatura ambiente y se la ajusta a pH = 6
mediante ácido clorhídrico diluido. El 2-(4'-tiazolil)ben-
zimidazol precipita y se recoge por filtración, lavándolo
bien con agua. Se seca bajo presión reducida para obtener
8,2 g. de producto, p.f. = 296-297° C. La recristalización
25 por disolución del producto en ácido clorhídrico diluido -
caliente y el ajuste de la solución caliente a pH = 6 me-
diante hidróxido amónico diluido, proporciona un material
prácticamente puro, p.f. = 301-302° C.

30 Se obtienen resultados similares agregando si-
multáneamente el hipoclorito sódico y el carbonato sódico a

376066 30 EN



1 la solución de amidina, y sometiendo a reflujo durante 20 -
min.

EJEMPLO XXVI

5 A una solución de 100 g (0,908 moles) de 4-cia-
notiazol en 300 ml. de metanol anhidro se agrega, con agi-
tación, una solución de 5,47 g (0,101 moles) de metóxido só-
dico en 100 ml. de metanol. Se agita la solución durante -
17 hr. a la temperatura ambiente, después de lo cual se --
neutraliza el catalizador mediante la adición de 6,08 g. -
10 (0,101 moles) de ácido acético glacial. Se concentra la --
mezcla de reacción bajo presión reducida hasta formar una
masa cristalina y se extrae tiazol-4-carboximidato de meti-
lo con cloruro de metileno. Se cristaliza el clorhidato de
carboximidato en 1 lt. de cloruro de metileno que contiene
15 la base libre, mediante la adición de 99 ml. de cloruro de
hidrógeno metanólico 8,96 N, p.f. = 151-154° C (desc.).

A la temperatura ambiente se agita durante 17 -
hr. una mezcla de 40 g (0,224 moles) de clorhidrato de tia-
zol-4-carboximidato de metilo y 21 g (0,224 moles) de 3-ami-
20 nopiridina en 100 ml. de etanol, durante cuyo tiempo cris-
taliza clorhidrato de N-(3-piridil)-tiazol-4-amidina. Se -
recoge sobre un embudo el producto cristalino, se lava con
etanol y se seca bajo presión reducida. La recrystalización
a partir de metanol-éter proporciona el producto puro, p.f.
25 = 223-225° C.

A una solución agitada de 26,4 g (0,110 moles)
de clorhidrato de N-(3-piridil)-tiazol-4-amidina en 200 ml
de agua que contiene 200 ml. de cloruro de metileno se agre-
gan 38,5 ml. de hipoclorito sódico 2,86 M (0,110 moles) a
30 la temperatura ambiente, a lo largo de 8 min. Después de

376066

30

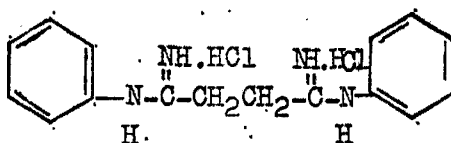


1 agitar durante otros 10 min., se separa la capa orgánica y
 se extrae la capa acuosa mediante 3 porciones de 20 ml. de
 cloruro de metileno. Sobre sulfato sódico se secan los ex-
 tractos de cloruro de metileno combinados, y se concentran
 5 hasta formar clorhidrato de N-cloro-N'-(3-piridil)-tiazol-
 4-amidina cristalino, p.f. = 93-96,5° C.

10 A una suspensión agitada de 2,00 g (8,38 milimo-
 les) de clorhidrato de N-cloro-N'-(3-piridil)-tiazol-4-ami-
 dina en 24 ml. de metanol acuoso al 50 % se agregan 0,98 g.
 (9,22 milimoles) de carbonato sódico en forma de solución
 acuosa saturada. Se somete la mezcla a reflujo hasta que el
 ensayo positivo de halógeno, sobre papel al ioduro potásico
 almidón, resulta negativo (20 min.), después de lo cual se
 enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y se lava
 15 con metanol acuoso frío al 50 %, y luego con agua, para ob-
 tener 0,39 g de 2-(4'-tiazolil)-4-azabenzimidazol, p.f. =
 304-307° C.

EJEMPLO XXVII

20 A) Durante 20 hr. se agita a la temperatura am-
 biente una mezcla de 2,45 g (10 milimoles) de diclorhidra-
 to de succinimidato de etilo y 1,96 g (21 milimoles) de aní-
 lina en 15 ml. de etanol. Se concentra entonces la mezcla -
 bajo presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su
 volumen. El diclorhidrato de etano-1,2-di(N-fenilamidina),
 25 de la fórmula:



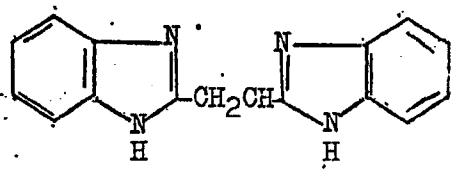
376066 30 ENE 1972



1

precipita, y se recoge por filtración lavándolo con etanol-éter. Se convierte este material en α, β -di(2-benzimidazolil)etano de la fórmula:

5



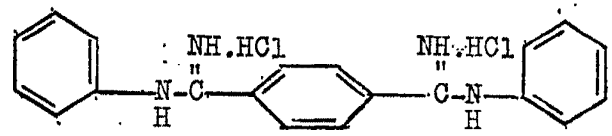
10

por tratamiento sucesivo con hipoclorito sódico y carbonato sódico por el procedimiento del Ejemplo XXV, pero empleando 2 moles de hipoclorito sódico y 2,6 moles de carbonato de sodio por cada mol de diamidina.

15

B) A 50 ml. de etanol se agregan 2,93 g (10 milimoles) de diclorhidrato de terftalimidato de etilo y 1,96 g (21 milimoles) de anilina, agitándose entonces la mezcla durante 10 hr. a la temperatura ambiente. Durante este tiempo precipita diclorhidrato de fenileno-1,4-di(N-fenilamidi na):

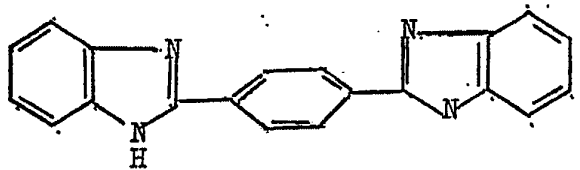
20



25

Se recupera por filtración y se trata con 2 equivalentes molares de hipoclorito sódico y 2,5 equivalentes molares de carbonato sódico, de acuerdo con el método del Ejemplo XXV para obtener 1,4-di(2'-bencimidazolil)benceno:

30





376066

30 EN

EJEMPLO XXVIII

1 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo I, empleando clorhidrato de N-fenil(furan-2-amidina) como material de partida en lugar de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina), se obtiene N-cloro-N'-fenil(furan-2-amidina). El tratamiento de esta última sustancia con hidróxido potásico mediante el procedimiento del Ejemplo II proporciona 2-(2'-furil)-benzimidazol.

EJEMPLO XXIX

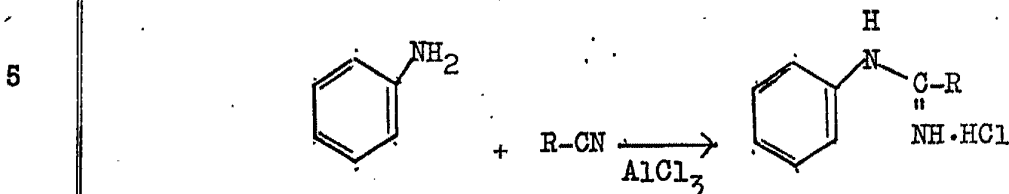
10 Se preparan las N-halo-N'-fenilamidinas, y los benzimidazoles 2-sustituídos indicados en la siguiente tabla, a partir de la N-fenilamidina (o su sal de adición de ácido) apropiada mediante el procedimiento indicado.

Reactivo <u>amidina</u>	N-halo <u>amidina</u>	Bencimidazol <u>2-sustituído</u>	Método del <u>Ejemplo N°</u>
N-fenil(tiofen-3-amidina)	N-cloro-N'-fenil(tiofen-3-amidina)	2-(3'-tienil) bencimidazol	I - II
N-fenil(piridin-3-amidina)	N-bromo-N'-fenil(piridin-3-amidina)	2-(3'-piridil) bencimidazol	III
20 N-fenil(pirrol-2-amidina)	N-bromo-N'-fenil(pirrol-2-amidina)	2-(2'-pirril) bencimidazol	VII
N-fenil-butiramidina	N-cloro-N'-fenilbutiramidina	2-propilbencimidazol	VIII
25 N-fenil-naftamidina	N-cloro-N'-fenilnaftamidina	2-(2'-naftil) bencimidazol	XI

Muchas de las N-fenil amidinas, o sus sales de adición de ácido, utilizadas como materiales de partida en el procedimiento de la presente invención, están descritas en la literatura química. Estas, como también las que no están específicamente descritas en la literatura, pueden ser



1 preparadas convenientemente haciendo reaccionar conjuntamen
te anilina, o una anilina sustituida, en el núcleo con un -
nitrilo en presencia de cloruro de aluminio:



10 donde R puede ser arilo, heteroarilo, aralquilo o alquilo.
Los detalles que se indican más adelante, para producir de
esta manera N-fenil(tiazol-4-amidina), pueden ser aplicados
a la síntesis de otras N-fenil amidinas.

15 Se agregan 3,0 g de 4-cianotiazol (0,0275 moles)
a 2,75 g de anilina a 25°C, y a lo largo de un período de
20 min. se agregan gradualmente a la mezcla, con agitación,
3,65 g (0,0275 moles) de cloruro de aluminio pulverizado.
Se produce una reacción exotérmica y la temperatura de la
mezcla de reacción aumenta hasta aproximadamente 120-130°C.
20 Después de completarse la adición de cloruro de aluminio,
se calienta la mezcla de reacción a 180°C durante 20 min.
Se enfría entonces hasta la temperatura ambiente y se di--
suelve la masa de reacción en 100 ml. de etanol al 75 %.
Mediante solución acuosa de hidróxido sódico, al 25 % se
25 hace fuertemente alcalina la solución resultante, y a conti
nuación se extrae con 3 x 70 ml. de cloroformo. Se combi--
nan los extractos cloroformicos, se lavan con agua y se se
can sobre carbonato potásico. Se filtra la solución cloro-
fórmica y se trata con 1,0 g de carbón vegetal decolorante.
Se separa por filtración el carbón vegetal y se repite una
30 vez más el tratamiento con carbón vegetal. Bajo presión re

376066 30 EN



1 ducida se concentra hasta sequedad la solución resultante
de color amarillo y se disuelve el residuo en 25 ml. de iso
propanol. Se ajusta la solución a pH = 1-1,5 mediante cloru
ro de hidrógeno isopropanólico y aproximadamente a 10° C se
5 agregan lentamente con agitación 500 ml. de éter. Una vez -
completada la adición de éter se agita la mezcla durante 1
hr. y se separa por filtración el sólido resultante. Se la-
va el sólido con pequeñas porciones de éter y éter de petró
leo, y luego se seca bajo presión reducida a 25° C para ob-
10 tener 5,7 g de clorhidrato de N-fenil(tiazol-4-amidina),
p.f. = 255-257° C.

15 Cuando se emplea 2-cianotiazol en el precedente
procedimiento, se obtiene clorhidrato de N-fenil(tiazol-2-
amidina). De forma similar se obtienen los derivados N-fe-
nilamidina de otros compuestos, haciendo reaccionar el apro
piado compuesto ciano con cantidades equimoleculares de --
anilina y cloruro de aluminio, según se describió más arri
ba. Cuando se usa como material de partida una anilina 3-
ó 4-sustituída, en lugar de la propia anilina se producirá
20 la correspondiente fenilamidina N-(3- ó 4-sustituída).

Se preparan los derivados ciano de los compues-
tos que se utilizan para producir los materiales de parti-
da para la presente invención, a partir de los correspon--
dientes derivados de ácido carboxílico mediante el procedi
25 miento del que se da un ejemplo más adelante, a fin de pro
ducir 4-cianotiazol a partir de ácido tiazol-4-carboxílico.

30 A 146 ml. de cloruro de tionilo se agregan con
agitación 60 g de ácido tiazol-4-carboxílico seco. Bajo --
suave reflujo se calienta durante 2 hr. la mezcla de reac-
ción. Se separa entonces bajo presión reducida el cloruro

376066

30



1 de tionilo en exceso, y al residuo aceitoso se agregan len-
tamente 300 ml. de éter de petróleo. Se enfría a 15° C la -
mezcla resultante que contiene cloruro de ácido tiazol-4-
carboxílico precipitado, y se separa por filtración el clo-
5 ruro de ácido deseado. Se lava con éter de petróleo frío y
se seca bajo presión reducida, p.f. = 85° C.

Se agregan aproximadamente 14 g de amoníaco ga-
seoso seco a una solución de 40 g de cloruro de ácido tia-
zol-4-carboxílico en 300 ml. de benceno a lo largo de un -
10 período de 1 hr. Se mantiene la temperatura entre 30 y 35° C.
Se envejece entonces la mezcla de reacción durante 1 hr a
25° C. Se separa por filtración el producto sólido y se se-
ca bajo presión reducida. Se suspende en 130 ml. de agua -
fría para disolver el cloruro de amoníaco. Se filtra la sus-
15 pensión y se lava con agua fría. Se disuelve entonces el -
sólido húmedo en 150 ml. de agua hirviendo, se trata la so-
lución con carbón vegetal decolorante, se filtra mientras
está caliente y se enfría a 5° C. Se recupera por filtración
la tiazol-4-carboxamida cristalina así obtenida, y se seca
20 bajo presión reducida a 40° C, p.f. = 152-153° C.

En un matraz de fondo redondo, provisto de con-
densador corto y un receptor, se mezclan íntimamente 24 g
de tiazol-4-carboxamida y 20 g de pentóxido de fósforo. Se
calienta la mezcla en baño de aceite a una temperatura del
25 baño de 200 a 220° C durante 20 min. Se destila entonces la
mezcla, destilándose el 4-cianotiazol a 100-120° C/20 mm.
Se purifica el producto mediante sublimación (5° C/30 mm),
p.f. = 60-61° C.

En resumen, la Patente de Introducción que se -
30 solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

376066

30 E

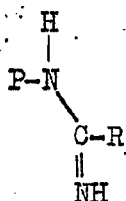


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un bencimidazol 2-sustituído de fórmula

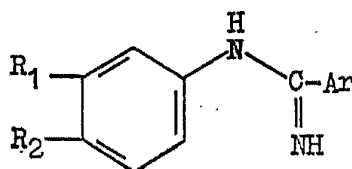


donde BZ representa el núcleo de bencimidazol y R está seleccionado entre el grupo formado por arilo, heteroarilo, aralquilo y alquilo, cuyo procedimiento consiste en tratar una amidina de fórmula

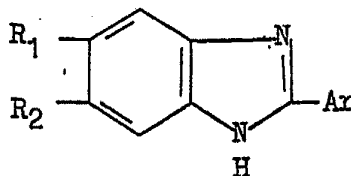


donde R es el definido anteriormente y P representa un radical arilo monocíclico, con un agente de halogenación, en ausencia de cantidades notables de base, para formar una N-halo-N'-fenil(R-amidina) en la que el sustituyente halógeno está seleccionado entre el grupo formado por cloro y bromo y a continuación poner en contacto dicha N-haloamidina con una cantidad equimolecular como mínimo de base.

2. En un procedimiento según la Reivindicación 1 para la ciclación de una amidina de fórmula



a un 2-arilbencimidazol de fórmula

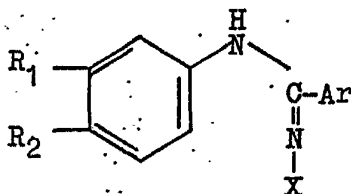


376066

30



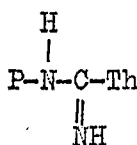
1 donde Ar representa un radical arilo y R₁ y R₂ representan
 un miembro del grupo formado por hidrógeno, alquilo infe-
 rior y alcóxido inferior, el procedimiento que consiste en
 5 tratar dicha amidina con un miembro del grupo formado por
 agentes de cloración y bromación para formar una N-haloami-
 dina de fórmula



10

donde X está seleccionado entre el grupo formado por clo-
 ro y bromo y Ar, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente,
 y poner en íntimo contacto dicha N-haloamidina con una base

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
 la preparación de 2-(tiazolil)bencimidazol a partir de una
 amidina de fórmula



20

donde P representa un radical arilo monocíclico y Th repre-
 senta un anillo de tiazolilo; que consiste en tratar dicha
 amidina con un miembro del grupo formado por agentes de clo-
 ración y bromación, en ausencia de una cantidad importante
 de base, para formar la N-halo-N'-fenil(tiazolamidina) co-
 25 rrespondiente y poner en contacto dicha N-haloamidina con
 una cantidad equimolecular como mínimo de base.

25

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
 la preparación de 2-(4'-tiazolil)bencimidazol que consiste
 en tratar N-fenil(tiazol-4-amidina) con ácido hipocloroso
 para formar N-cloro-N'-fenil(tiazol-4-amidina) y poner en

376066

30



1 contacto dicha N-cloroamidina con una cantidad equimolecu-
lar como mínimo de una base seleccionada entre el grupo for-
mado por hidróxidos y carbonatos de metal alcalino.

5 5. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN BENCIMIDAZOL --
2-SUSTITUIDO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria que consta de treinta y ocho páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 30 de Enero 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30