



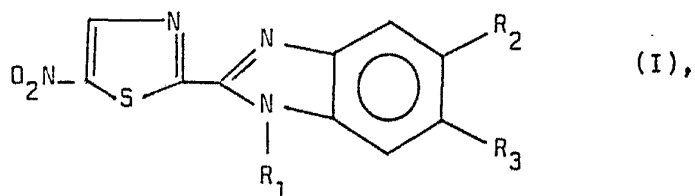
Int. Cl.² C07D//A61K

405439

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(5-NITRO-
2-TIAZOLIL)-BENCIMIDAZOLES".

-----ooo000ooo-----

Objeto del invento es un procedimiento para la prepara-
ción de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazoles de la fórmula
general I



5

en que

R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a
5 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un

405439



grupo 2-feniletilo, un grupo hidroxialcohilo con 2 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar esterificado, el grupo

po $-Alc-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$, en que Alc significa un grupo alcohileno con

2 a 5 átomos de carbono y R_4 y R_5 son grupos alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono; y

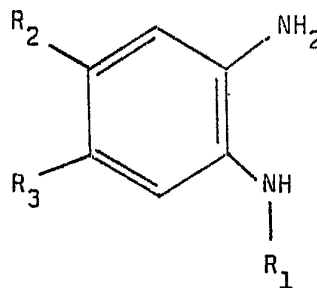
R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro.

En el caso en que R_1 signifique el grupo $-Alc-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$,

dentro de la fórmula general I se deben entender también las sales de los correspondientes compuestos con ácidos fisiológicamente compatibles, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, o ácido benzoico.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar:

a) haciendo reaccionar una diamina de la fórmula general II



(II),

en que

R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un

405439



derivado activado del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico o del ácido propiamente dicho; o

b) haciendo reaccionar una diamina de la fórmula II con 5-nitrotiazol-2-aldehído con simultánea o subsiguiente oxidación.

5 La reacción de acuerdo con a) se puede llevar a cabo a aproximadamente 0-100°C con o sin un disolvente, tal como por ejemplo ácido clorhídrico alcohólico. En calidad de derivados activados del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico entran en consideración preferiblemente los ésteres de ácido imino-carboxílico o el nitrilo. La reacción de acuerdo con b) se lleva a
10 cabo a aproximadamente 0-100°C con simultánea o subsiguiente utilización de un agente oxidante, tal como por ejemplo oxígeno del aire, óxido de mercurio divalente, tetraacetato de plomo o nitrobenzeno.

15 Los bencimidazoles, que en posición 2 contienen un nitro-heterociclo de anillo de 5 miembros, son conocidos en cuanto a su efecto contra bacterias y protozoos (véase memoria de patente alemana 1.138.058, J. Med. Chem. 9 /1966 /7751 y 788) pero no obstante no muestran ningún efecto contra hongos; así
20 por ejemplo, el 2-(5-nitro-2-furil)-bencimidazol (J. Med. Chem. 9/1966 /7788) es activo "in vitro" contra Staphylococcus aureus y especies de Trichomonas, pero es inactivo contra Candida albicans y Dermatofitos. En contraposición con esto, sin embargo, la clase de compuestos aquí descrita muestra un buen efecto
25 contra hongos, especialmente contra Candida albicans y Dermatofitos, tales como Trichophyton mentagrophytes y Trichophyton rubrum, y además de ello también un buen efecto contra Sta

405439



phylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis y Trichomonas vaginalis (véase Tabla 1).

TABLA 1

5	en la fórmula I			CIM *) (µg/ml) contra		
	R ₁	R ₂	R ₃	Cand. alb.	Trich. ment.	Trich. rubr.
	H	H	H	3,1	6,3	1,6
	H	CH ₃	H	1,6	-	25
	H	Cl	H	0,8	1,6	0,8
	2-(5-nitro-2-furil)- bencimidazol			inactivo	inactivo	inactivo
10	(Sustancia comparativa)					

*) CIM = Concentración inhibitorie mínima

Por causa del espectro de efectos antifúngicos, los nuevos compuestos pueden ser empleados como fungicidas en la medicina humana y veterinaria, por ejemplo para la terapia tó-
 15 pica de micosis. Para el uso terapéutico, las sustancias acti-
 vas pueden ser transformadas, con las sustancias aditivas habitua-
 les en la farmacia galénica, en las formas de administración .
 usuales, tales como por ejemplo en soluciones, polvos para es-
 polvorear, cremas, aerosoles, pomadas, etc. El contenido de las
 20 sustancias activas asciende a aproximadamente a 0,1 hasta 10%.

EJEMPLO 1

1 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carbo-

405439



ximídico (J. Med. Chem. 12 /1969 303) es puesto en ebullición bajo reflujo durante 1 hora con 540 mg de orto-feniléndiamina en 7,5 ml de metanol con adición de 0,4 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. Se filtran con succión los cristales y se obtienen 900 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión 270-271°C (después de recristalización en piridina).

EJEMPLO 2

500 mg de 5-nitrotiazol-2-aldehido (J. Med. Chem. 12 /1969 374) son puestos en ebullición bajo reflujo durante 20 horas con 342 mg de orto-feniléndiamina en etanol con introducción de aire. Después del enfriamiento se filtran con succión los cristales separados y se obtienen de este modo 300 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión: 270-271°C (después de recristalización en piridina).

EJEMPLO 3

500 mg de 5-nitrotiazol-2-aldehido son calentados durante 30 minutos en etanol con 342 mg de orto-feniléndiamina. Después del enfriamiento de la solución, los cristales separados son filtrados con succión y son agitados a 60°C durante 15 minutos en 20 ml de ácido acético con 1,4 g de acetato de plomo tetraivalente. Después del enfriamiento se añaden 100 ml de agua y se filtran con succión los cristales separados. Después de recristalización en piridina se obtienen 220 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión 270-271°C.

405439



EJEMPLO 4

5 A partir de 7 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico, 4,25 g de 4-metil-orto-feniléndiamina y 53 ml de ácido clorhídrico metanólico 1 N en 100 ml de metanol se obtienen, después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente, 3,34 g de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5-metilbencimidazol de punto de fusión 232-233°C (después de recristalización en dimetilformamida/metanol 1:5).

EJEMPLO 5

10 2 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico son puestos en ebullición a reflujo con 1,4 g de 4,5-dimetil-ortofenilendiamina y 10,7 ml de ácido clorhídrico metanólico 1,4 N en 30 ml de metanol. Luego se vierte la mezcla en agua, se filtran con succión los cristales y se recristaliza en
15 metanol con adición de carbón. Se obtienen 202 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5,6-dimetil-bencimidazol de punto de fusión: 296-298°C.

EJEMPLO 6

20 8 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico y 5,65 g de 4-cloro-orto-feniléndiamina son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 3. Se obtienen 2,1 g de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5-cloro-bencimidazol de punto de fusión: 238,5 - 239,5°C.

EJEMPLO 7

25 1,2 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 5-ni

405439



5 2-tiazol-2-carboximídico y 710 mg de 4-cloro-orto-feniléndia-
mina son puestos en ebullición a reflujo durante 5 horas en 8
ml de etanol. Se concentra por evaporación hasta sequedad y se
recristaliza el residuo en piridina/agua (1:1); de este modo
se obtienen 500 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5-cloro-bencimi-
dazol de punto de fusión: 238-240°C.

EJEMPLO 8

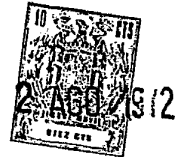
10 500 mg de 2-ciano-5-nitrotiazol (J. Med. Chem. 12
[1969] 303) y 458 mg de 4-cloro-orto-feniléndiamina son di-
sueltos en 3 ml de éter absoluto y son dejados reposar a la tem-
peratura ambiente durante 20 horas. Se pone en ebullición a re-
flujo durante 20 horas más y se filtra con succión el 2-(5-ni-
tro-2-tiazolil)-5-cloro-bencimidazol (100 mg).

EJEMPLO 9

15 2 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carbo-
ximídico y 1,76 g de 4,5-dicloro-orto-feniléndiamina son deja-
dos reposar a la temperatura ambiente durante 21 horas con 30
ml de metanol y con 7,15 ml de ácido clorhídrico metanólico 1,4
N. Se filtran con succión los cristales y se recristaliza en
20 dimetilformamida/agua (1:1). De este modo se obtienen 500 mg de
2-(5-nitro-2-tiazolil)-5,6-diclorobencimidazol. El compuesto
se descompone a una temperatura superior a 300°C sin fundir.

EJEMPLO 10

600 mg de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-car



boximídico y 450 mg de 4-metoxi-orto-feniléndiamina son dejados
reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas con 10 ml de
metanol y 4,5 ml de ácido clorhídrico metanólico 1 N. Se fil-
tran con succión los cristales y después de recristalización en
5 metanol se obtienen 100 mg de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5-metoxi-
bencimidazol de punto de fusión: 225-228°C.

EJEMPLO 11

1,9 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carbo
ximídico y 1,8 g de clorhidrato de N-metil-orto-feniléndiamina
10 son dejados reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente
en 30 ml de metanol y luego son puestos en ebullición a reflujo
durante 1 hora. Se concentra por evaporación, se disuelve el re-
siduo en tolueno y se le filtra sobre 10 g de gel de sílice (de-
sactivado con 3% de agua). El filtrado es concentrado por evapo-
15 ración y el residuo es recristalizado en etanol/dimetilformami-
da (1:1). Se obtienen 75 mg de 1-metil-2-(5-nitro-2-tiazolil)-
bencimidazol de punto de fusión: 250-253°C.

EJEMPLO 12

2 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxi
20 mídico y 1,5 g de N-(2-hidroxi-etil)-orto-feniléndiamina son
mezclados con 50 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico me-
tanólico 1 N y son puestos en ebullición a reflujo durante 1 ho-
ra. Luego se vierte en agua, se filtran con succión los crista-
les y se purifican por sublimación en vacío (200°C /0,01 Torr).
25 El sublimado es recristalizado en dimetilformamida/metanol

405439



(1:1). De este modo se obtienen 72 mg de 1-(2-hidroxiethyl)-2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión: 232-237°C.

EJEMPLO 13

5 1 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico y 1,1 g de N¹-(2-hidroxiethyl)-4-trifluorometil-orto-feniléndiamina son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas con 25 ml de metanol y 7,5 ml de ácido clorhídrico meta-nólico 1 N. Se filtran con succión los cristales, se disuelven en éter, se filtra y se concentra por evaporación la fase en
10 éter. El residuo es recristalizado en dimetilformamida/agua (1:1) y proporciona 120 mg de 1-(2-hidroxiethyl)-2-(5-nitro-2-tiazolil)-5(6)-trifluorometil-bencimidazol de punto de fusión: 215-222°C. Los dos isómeros posibles no fueron separados.

EJEMPLO 14

15 500 mg de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico y 710 mg de tri-clorhidrato de N-(2-dimetilaminoethyl)-orto-feniléndiamina son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas en 5 ml de etanol. Luego se filtran con succión los cristales y se recristaliza dos veces en agua. De
20 este modo se obtienen 550 mg de clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoethyl)-2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol, que se descompone intensamente por encima de 255°C sin fundir.

EJEMPLO 15

2 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico

405439



ximídico y 1,8 g de 2-amino-difenilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora en 50 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico metanólico 1 N. Se añade agua, se filtran con succión los cristales y después de disolverlos en etanol se les trata con carbón. Los cristales que quedan como residuo después de concentrar por evaporación en etanol son recristalizados en piridina/agua (1:1) y en piridina/etanol (1:1). De este modo se obtienen 220 mg de 1-fenil-2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión 241-242°C.

10 EJEMPLO 16

1,5 g de éster etílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboximídico y 1,6 g de N-(2-feniletil)-orto-feniléndiamina son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas con 25 ml de metanol y 11,3 ml de ácido clorhídrico metanólico 1 N. Se concentra por evaporación la solución y se filtra el residuo con tolueno sobre 10 g de gel de sílice (desactivado con 3% de agua). Después de concentrar por evaporación la fracción en tolueno, se recristaliza en etanol y de este modo se obtienen 70 mg de 1-(2-feniletil)-2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol de punto de fusión: 181-186°C.

15

20

EJEMPLO 17

Pomada para la administración externa con la siguiente composición:

1,00 % de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazol

25

5,00 % de cera de abejas, blanca, D. A. B. 6

405439



- 5,00 % de grasa de lana (lanolina), anhidra, D. A. B. 6
- 20,00 % de vaselina, blanca, D. A. B. 6
- 25,00 % de Amphocerin K "Dehydag"
- 13,98 % de parafina, líquida, D. A. B. 6
- 5 30,00 % de agua, desalificada
- 0,02 % de Chypre, número 64/66, Haarmann y Reimer.

EJEMPLO 18

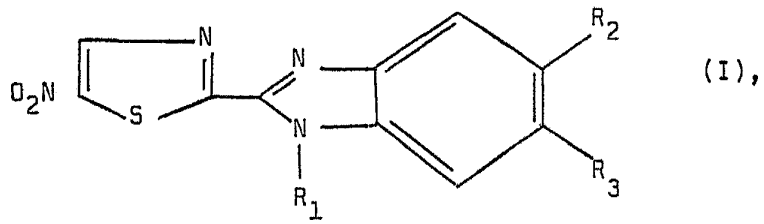
Pomada para la administración externa con la siguiente composición:

- 10 0,50 % de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-5-cloro-bencimidazol
- 5,00 % de cera de abejas, blanca, D. A. B. 6
- 5,00 % de grasa de lana (lanolina), anhidra, D. A. B. 6
- 20,00 % de vaselina, blanca, D. A. B. 6
- 25,00 % de Amphocerin K "Dehydag"
- 15 14,48 % de parafina, líquida, D. A. B. 6
- 30,00 % de agua, desalificada
- 0,02 % de Chypre número 64 66, Haarmann y Reimer.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

- 20 1.- 1.-Procedimiento para la preparación de 2-(5-nitro-2-tiazolil)-bencimidazoles de la fórmula general I

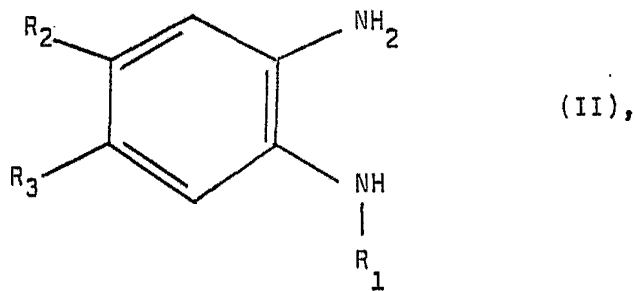


5 en que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo 2-feniletilo, un grupo hidroxialcoholo con 2 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar esterificado, el grupo

10 $\text{Alc-N} \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$, en que Alc es un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono y R_4 y R_5 son grupos alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono; y R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro, caracterizado porque

15

a) se hace reaccionar una diamina de la fórmula general II



20 en que

R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un derivado activado del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico o del ácido propiamente dicho; o b) se hace reaccionar una diamina de la fórmula

405439



972

II con 5-nitrotiazol-2-aldehido con oxidación simultánea o subsiguiente.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(5-NITRO-2-TIAZOLIL)-BENCIMIDAZOLES".

5

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, [2 AGO. 1972

Juando