

Nº 415.481

Como divisional de la solicitud de patente  
número 388.211 del 12 febrero 1.971.

---

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una...

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.-

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,  
New Jersey, USA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE BENZIMIDAZOLES SUSTITUIDOS.-

Prioridad: Patente estadounidense n.º 16.957 del 5 marzo 70



1                   La presente invención se refiere a bencimidazoles con un radical heteroarilo en la posición 2 y un radical amino sustituido en las posiciones 5 ó 6. El 5 ó  
5                   6 sustituyente es del tipo de carbamato, tionocarbamato, carbonilamino o tiocarbonilamino. La invención también -  
se refiere a procedimientos para la obtención de estos compuestos así como a las composiciones antihelmínticas que los contienen como ingredientes activos esenciales.

10                   Los bencimidazoles con un radical heteroarilo en la posición 2 han sido descritos en la técnica anterior como agentes antihelmínticos. La patente estadounidense nº 3.017.415 es ilustrativa de esta técnica anterior. Cier-  
15                   tos 2-heteroaril-5-amino-bencimidazoles han sido descritos análogamente y reivindicados en la literatura de patentes, por ejemplo en la patente belga nº 655.925, publi-  
cada el 18 de mayo de 1.965. Aunque estos materiales son agentes antihelmínticos activos, han continuado la búsqueda de sustancias que sean más potentes y que sean efec-  
20                   tivas contra los helmintos que no responden o responden débilmente a los compuestos de la técnica anterior. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un grupo de antihelmínticos altamente activos y de amplio espectro.

25                   Un objeto de esta invención es proporcionar un grupo de nuevos bencimidazoles. Otro objeto es la provisión de métodos para sintetizar estos compuestos y todavía otro objeto es la provisión de composiciones antihelmínticamente activas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención dispersados íntimamente en un ve-  
30                   hículo adecuado. Más específicamente, la invención propor-



1 ciona un grupo de 5-amino sustituido-imidazoles o 6-  
amino sustituido bencimidazoles con un radical heteroa-  
rilo en la posición 2. Estos materiales están también  
5 sustituidos en la posición 1. La invención también pro-  
porciona las sales no tóxicas de adición con ácidos y  
los complejos con metales pesados de dichos bencimida-  
zoles. De acuerdo con esta invención, se ha encontrado  
que el sustituyente amino sustituido de la posición 5 ó 6  
10 del núcleo del bencimidazol comunica, en muchos casos,  
un grado sorprendentemente elevado de actividad antihel-  
míntica en comparación con el compuesto correspondiente-  
mente no sustituido, cuya actividad no era predecible o  
anticipable teniendo en cuenta las enseñanzas de la téc-  
nica anterior. Los compuestos de esta invención, que es-  
15 tán descritos con gran detalle a continuación, se utili-  
zan para tratar la helmintiasis en forma de purgas, pí-  
ldoras, cápsulas o en piensos animales administrables por  
vía oral. También pueden ser administrados al huésped in-  
fectado por inyección intramuscular, intrarruminal o  
20 intratraqueal. Además de su alto grado de actividad an-  
tihelmíntica, los nuevos bencimidazoles de esta inven-  
ción poseen también una actividad antifúngica significa-  
tiva y también son activos contra la triquinosis.

25 Los nuevos bencimidazoles de acuerdo con esta -  
invención son los que responden a la siguiente fórmula  
estructural:

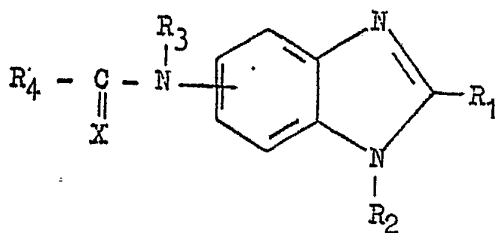
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



1



5

(I)

donde el radical  $R_4 - \overset{\overset{X}{||}}{C} - N - R_3$  se encuentra en las posiciones 5 ó 6.

10

En dicha fórmula (I) el símbolo  $R_1$  representa un anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno. El símbolo  $R_3$  en la fórmula anterior representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, amilo, hexilo, n-octilo y similares. El símbolo X en la fórmula anterior representa oxígeno y azufre.

15

20

El símbolo  $R_4$  en las fórmulas I anterior representa un radical alcoxi inferior, alquil(inferior)-tioariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, en cuyo caso el 5-sustituyente en el bencimidazol es del tipo de carbamato o tionocarbamato, según la naturaleza del sustituyente X. El símbolo  $R_4$  también puede representar hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior amino) o cicloalquilamino, en cuyo caso el sustituyente en la posición 5 del bencimidazol es del tipo de carbonilamino o tiocarboxilamino, según la naturaleza del

25

30



1           sustituyente X.

          R<sub>2</sub> es imidazolilaminoalcoxi inferior y los derivados l-alquílicos inferiores del mismo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilaminoalcoxi inferior y los derivados l-alquílicos inferiores del mismo, tiazolinilaminoalcoxi inferior, tiazinilaminoalcoxi inferior y guanidinoalcoxi inferior.

          En el sentido utilizado anteriormente, los términos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil(inferior)oxi incluyen los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil(inferior)oxi de cadena lineal y ramificada, conteniendo, salvo indicación en contrario de 1 a 8 átomos de carbono en la porción alquilo, alcoxi o alcanoiloxi. Son típicos de estos grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil(inferior)oxi, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, amilo, n-hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, n-octiloxi, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, isobutiriloxi y n-hexanoiloxi. El término alquenil(inferior)oxi incluye los grupos alquenil(inferior)oxi de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono en la porción alqueniloxi, tales como por ejemplo, viniloxi, aliloxi, propeniloxi, crotiloxi, isobuteniloxi y octeniloxi. Los derivados haluro de trialquil(inferior)-amonio de los l-aminoalcoxi(inferior)-bencimidazoles antes descritos comprenden las sales cuaternarias de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. Los términos sal de metal alcalino y sal de metal alcalino-térreo incluyen las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos como, por ejemplo, litio, sodio, potasio, cesio, calcio, magnesio, bario y estroncio. Las sales amínicas farmacéuticamente aceptables comprenden las



1 derivadas de aminas, como por ejemplo, amoniaco, etanola-  
mina, dietanolamina, guanidina, orginina, lisina, etilen-  
diamina, piperazina y morfolina. Las sales típicas de  
5 ácidos farmacéuticamente aceptables son las derivadas de  
ácidos orgánicos e inorgánicos como ácido clorhídrico,  
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido  
valérico, ácido láctico, ácido caproico, ácido aspárti-  
co, ácido glutámico, ácido cítrico y ácido tartárico.

10 Son ejemplos específicos de los sustituyentes  
heteroaromáticos representados por  $R_1$  en la fórmula I, los  
anillos de cinco miembros que contienen nitrógeno, azu-  
fre u oxígeno como único heteroátomo, es decir, furilo,  
tienilo, pirazolilo, imidazolilo y pirrilo; los anillos  
de cinco miembros que contienen nitrógeno y azufre como  
15 tiazolilo, tiadiazolilo e isotiazolilo; y los anillos de  
cinco miembros que contienen nitrógeno y oxígeno como oxa-  
zolilo. Los heterociclos que contienen nitrógeno y azu-  
fre son los sustituyentes preferidos, siendo especial-  
mente interesante el 4'-tiazolilo y el 2'-tiazolilo.

20 El sustituyente presente en las posiciones 5 ó 6  
del bencimidazol constituye un punto importante de esta  
invención. Son ejemplos específicos de sustituyentes ade-  
cuados aquellos en los que  $R_4$  es un radical alcoxi infe-  
rior o halo-alcoxi inferior, saturado o insaturado de ca-  
25 dena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos de  
carbono, tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, aliloxi,  
propeniloxi, 2,2,2-trifluoretoxi, amiloxi, n-octiloxi  
y similares; aquellos en los que  $R_4$  es un radical alquil  
(inferior)tio o haloalquil(inferior)tio saturado o insa-  
30 turado, de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a



1 8 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, 2-clo-  
roetiltio, isopropiltio, atiltio, n-hexiltio, y simila-  
res; aquellos en los que  $R_4$  es ariloxi como fenoxi,  
halofenoxi, aminofenoxi, toliloxi, naftiloxi y simila-  
5 res; aquellos en los que  $R_4$  es ariltio como feniltio -  
halofeniltio, aminofeniltio, toliltio, naftiltio y si-  
milares; aquellos en los que  $R_4$  es heteroaril-oxi como  
furiloxi, tiazoliloxi, tieniloxi, pirazinoloxi y simila-  
res; y aquellos en los que  $R_4$  es heteroariltio como fu-  
10 riltio, tiazoliltio, tieniltio, piraziniltio y simila-  
res. Como ya se ha observado, los sustituyentes del tipo  
anterior forman carbamatos o tionocarbamatos en las po-  
siciones 5 ó 6.

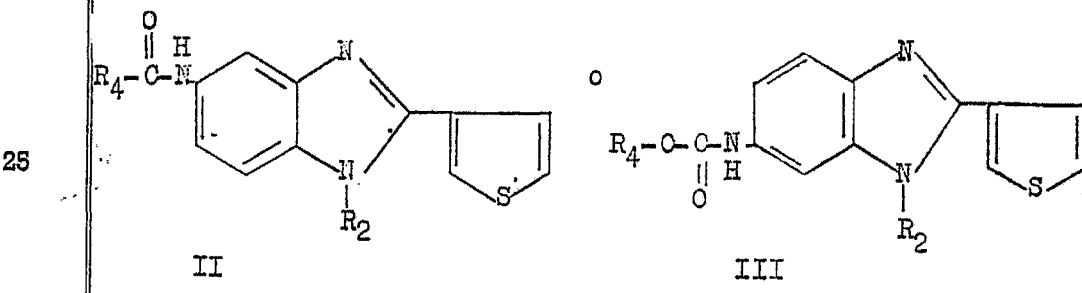
15 Los sustituyentes preferidos en  $R_4$  son fénilo,  
p-fluorfenilo o alcoxi inferior de 1 a 8 átomos de carbo-  
no y las realizaciones particulares que son específica-  
mente preferidas son metoxi, etoxi o isopropoxi. Cuando  
este  $R_4$  es empleado con el significado más preferido de  
X, es decir cuando X es oxígeno, se produce el isopro-;  
20 poxicarbonilamino o el alcoxi(inferior)carbonilamino par-  
ticular. Estos últimos son los sustituyentes más prefe-  
ridos en las posiciones 5 ó 6 del bencimidazol.

25 Otras ilustraciones específicas de sustituyentes  
adecuados en las posiciones 5 ó 6 son aquellas en las que  
 $R_4$  es un radical alquilo inferior o haloalquilo inferior  
saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, con  
teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, di-  
clorometilo, etilo, isopropilo, alilo, terc-butilo, ami-  
lo, octilo y similares; aquellas en las que  $R_4$  es cicloal-  
30 quilo como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ada-



1 mantilo y similares; aquellas en las que  $R_4$  es arilo,  
como fenilo, halofenilo, aminofenilo, toliilo, naftilo,  
y similares; aquellas en las que  $R_4$  es aralquilo, como  
5 bencilo, halobencilo, fenetilo y similares; aquellas en las  
que  $R_4$  es heteroarilo, furilo, tiazolilo, tienilo, piri-  
dilo y similares, aquellas en las que  $R_4$  es un radical -  
monoalquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino, de  
cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos de  
10 carbono en la porción alquilo, tal como metilamino, die-  
tilamino, isopropilamino, metiletilamino, n-hexilamino  
y similares, y aquellas en las que  $R_4$  es cicloalquila-  
mino como piperazino, piperidino, morfolino, pirrolidi-  
no y similares. Como ya se ha observado estos sustituyen-  
tes formarán grupos carbonilamino o tiocarbonilamino en  
15 la posición 5.

Una lectura cuidadosa de todo lo anterior con-  
ducirá a la conclusión de que los compuestos de benci-  
midazol descritos a continuación constituyen la contri-  
bución más importante de esta invención. Las fórmulas  
20 de estos compuestos son:



30 donde  $R_4$  es alcoxi inferior de 1 a 8 átomos de carbono  
especialmente metoxi, etoxi o isopropoxi y  $R_2$  es aminoal



1 coxi inferior, especialmente aminoetoxi, N,N-dimetilami-  
noetoxi o 3,3-diamino-n-propoxi.

5 Los bencimidazoles de esta invención en los  
que el sustituyente en la posición 1 es imidazolilaminoal-  
coxi inferior o un derivado 1-alquil(inferior) del mismo,  
1,4,5,6-tetrahidropirimidinilaminoalcoxi inferior o un  
derivado 1-alquil(inferior) del mismo, tiazolinilamino-  
alcoxi inferior, tiazinilaminoalcoxi inferior y guanidina-  
coxi inferior, pueden ser preparados por tratamiento del  
10 1-aminoalcoxi(inferior)bencimidazol correspondiente con  
2-metiltio-2-imidazolina o un derivado alquil(inferior)  
de la misma, 2-metiltio, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina o  
un derivado 1-alquil(inferior) de la misma, 2-metiltio-  
2-tiazolina, 2-metiltio-2-tiazina o 2-metil-2-tiopseudou-  
15 rea, respectivamente. La reacción se efectúa en un disol-  
vente orgánico adecuado y, convenientemente se lleva a -  
cabo refluendo la mezcla de reacción durante 12 a 24  
horas aproximadamente. Los productos pueden ser recupe-  
rados por evaporación de la mezcla de reacción, seguido  
20 de técnicas de purificación convencionales.

Como se ha indicado previamente, los compuestos  
de la fórmula I anteriores presentan una notable activi-  
dad como antihelmínticos. La enfermedad o grupo de enfer-  
medades descritas generalmente como helmintiasis es debi-  
25 da a la infección del cuerpo del animal por gusanos pa-  
rásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis consti-  
tuye un problema económico general y grave en los animales  
domésticos como cerdos, corderos, ganado vacuno, cabras,  
perros y ganado aviar. Entre los helmintos, el grupo de  
30 gusano descrito como nematodes produce una infección ex-



1 tendida y con frecuencia grave en varias especies de ani-  
males. Los géneros más comunes de nematodes que infectan  
a los animales antes citados son Haemonchus, Trichostron-  
5 gylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum,  
Oeophafostomum, Chabertia. Trichuris (gusano de látigo),  
Ascaris, Capillaria, Heterakis, y Ancylostoma. Algunos de  
estos, como Trichostrongylus, Nematodirus y Cooperia, ata-  
can fundamentalmente el tracto intestinal mientras que -  
10 otros como Haemonchus y Ostertagia, son más comunes en el  
estómago. Las infecciones parasitarias conocidas como  
helminthiasis conducen a anemia, mal nutrición, debilidad,  
pérdida de peso, graves daños a las paredes del tracto in-  
testinal y si no son tratados con frecuencia dan lugar a la  
15 muerte de los animales infectados. Los bencimidazoles  
de nuestra invención poseen una actividad inesperadamente  
elevada contra estos helmintos. Cuando se utilizan como  
agentes antihelmínticos, pueden ser administrados oralmen-  
te en una forma de dosis unidad, tal como cápsulas, píldo-  
20 ras, tabletas y como purga líquida. La purga es normalmen-  
te una suspensión o dispersión acuosa del ingrediente ac-  
tivo junto con un agente suspensor tales como bentonita  
y un agente humectante o un excipiente similar. General-  
mente las purgas también contienen un agente antiespuman-  
te. Alternativamente, pueden emplearse formulaciones de  
25 purga listas para usar, como las descritas en la patente  
estadounidense 2.918.403. Las formulaciones de purga pre-  
feridas contienen alrededor de 5 a 50% en peso del ben-  
cimidazol. Las cápsulas y píldoras comprenden el ingre-  
diente activo en mezcla con un vehículo como almidón,  
30 talco, estearato magnésico o fosfato dicálcico.



1                    Cuando se desea administrar el bencimidazol en  
una forma de dosificación unidad sólida y seca, habitual-  
mente se emplean cápsulas, píldoras o tabletas conteniendo  
la cantidad deseada del bencimidazol. Estas formas  
5                    de dosificación son preparadas mezclando íntima y unifor-  
memente el ingrediente activo con diluyentes, cargas,  
agentes desintegrantes y/o aglutinantes adecuados, fina-  
mente divididos como almidón, lactosa, talco, esteara-  
to magnésico, gomas vegetales y similares. Estas formu-  
10                    laciones de dosis unidad pueden variar ampliamente en lo  
relativo a su peso total y contenido de agente antihel-  
míntico, lo que depende de factores tales como el tipo  
de animal huésped que ha de ser tratado, la gravedad y ti-  
po de infección y el peso del huésped.

15                    Cuando el antihelmíntico ha de ser administrado  
a través del pienso del animal, se dispersa íntimamente  
en el pienso o es utilizado como aderezo o en forma de grá-  
nulos cilíndricos que después se agregan al pienso termi-  
nado. Alternativamente, los antihelmínticos de nuestra  
20                    invención pueden ser administrados a los animales por  
vía parenteral, por ejemplo mediante inyección intrarru-  
minal, intramuscular, intratraqueal o subcutánea, en cuyo  
caso el bencimidazol es disuelto o dispersado en un vehí-  
culo líquido.

25                    Aunque los agentes antihelmínticos de esta inven-  
ción encuentran su aplicación fundamental en el trata-  
miento y/o prevención de la helmintiasis en animales do-  
mésticos, como corderos, ganado vacuno, caballos, perros,  
cerdos y cabras, también son eficaces en el tratamiento  
30                    de la helmintiasis que aparece en otros animales vivos.



1  
  
5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30

La cantidad óptima que ha de ser empleada para obtener los mejores resultados dependerá, naturalmente del bencimidazol particular empleado, de la especie de animal que ha de ser tratado y del tipo y gravedad de la infección por helmintos. En general, se obtienen buenos resultados con nuestros nuevos compuestos mediante la administración oral de 5 a 125 mg. aproximadamente por kg. de peso corporal del animal, dándose esta dosis total de una sola vez o en dosis dividida durante un periodo de tiempo relativamente corto, tal como 1-2 días. Con los compuestos preferidos de la invención, se obtiene un excelente control de la helmintiasis en los animales domésticos por administración de 10 a 70 mg. aproximadamente por kg. de peso en una sola dosis. Las técnicas para la administración de estos materiales a los animales son conocidas por los expertos en el campo veterinario.

Quando los compuestos aquí descritos son administrados como componente del pienso de los animales o disueltos o suspendidos en el agua de bebida, se proporcionan composiciones en las que el bencimidazol está íntimamente dispersado en un vehículo o diluyente inerte. Por vehículo inerte se entiende el que no reacciona con el bencimidazol y que puede ser administrado con seguridad a los animales. Preferiblemente el vehículo es, o puede ser un ingrediente de la ración animal.

Las composiciones adecuadas comprenden suplementos alimenticios en los que el ingrediente activo se encuentra presente en cantidades relativamente grandes y que son adecuados por la adición al pienso, ya sea directamente o después de una etapa intermedia de dilución o --



1

mezcla. Los vehículos o diluyentes típicos, adecuados para estas composiciones, son, por ejemplo, granos de destilería secos, harina de maiz, harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, salvado de trigo, solubles de melazas, harinas de tusas de maiz, piensos de judias comestibles, sémola de soja, piedra caliza triturada y similares, Los bencimidazoles activos son dispersados íntimamente en el vehículo por métodos como molienda, agitación, molturación o volteo. Las composiciones que contienen alrededor de 5 a 50% en peso del bencimidazol son especialmente adecuadas como aditivos para los piensos.

5

10

15

Son ejemplos típicos de suplementos alimenticios que contienen los bencimidazoles de esta invención dispersados en un vehículo sólido los siguientes:

20

(A)	<u>kg.</u>
5(6)-isopropoxi-carbonilamino-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.	20
granos secos de destilería de maiz	80

25

(B)	
6-benzoilamino-1-[2-(N-formamidino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol	5
triguillo normal	95

30

(C)	
5-etoxicarbonilamino-1-[2-(guanidino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.	35
salvado de trigo	65

(D)	
sulfonato de 6-(p-fluorbenzoilcarbonilamino)-2-[2-(4'-tiazolil)bencimi]	



1

kg

dazol-1-il]-oxietilo. 50

granos de destilería de maiz. 50

5

Estos y otros suplementos alimenticios similares se preparan mezclando uniformemente el bencimidazol con el vehículo.

10

Estos suplementos se agregan al pienso animal en cantidad suficiente para dar al pienso acabado la concentración de bencimidazol, deseada para el tratamiento y control de la helmintiasis. Aunque la concentración deseada de ingrediente activo variará con los factores previamente mencionados así como con el bencimidazol particular empleado, los l-éter y l-éster-bencimidazoles de esta invención son administrados habitualmente a concentraciones comprendidas entre 0,5 y 2,0% en el pienso, con objeto de conseguir el resultado anti-helmíntico deseado.

15

20

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos y no a título de limitación.

EJEMPLO 1.

5-Isopropoxicarbonilamino-1-[2-(imidazolin-2-ilamino)-etoxi]-2-(4'tiazolil)bencimidazol

25

30

Una solución de 2,6 g. de 5-isopropoxicarbonilamino-1(β-aminoetoxi)-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y 2,44 g- de hidroyoduro de 2-metiltio-2-imidazolidina en 60 ml. de etanol se calienta a reflujo drante 16 horas. Los disolventes se separan a vacio y el residuo se tritura con una pequeña cantidad de agua. El sólido se separa por filtración y se lava con agua fría. Por recristalización del producto crudo en etanol se obtiene 5-



1 isopropoxicarbonilamino-1-[2-(imidazolin-2-ilamino)etoxi]  
-2-(4'-tiazolil)bencimidazol en forma de sal hidroyo-  
duro.

EJEMPLO 2.

5 5-Isopropoxicarbonilamino-1-[2-(1-metilimidazolin-2-il-  
amino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

Por reacción de 2,6 g de 5-isopropoxicarbonilami-  
no-1-( $\beta$ -aminoetoxi)-2-(4'-tiazolil)bencimidazol y 2,5  
g. de hidroyoduro de 1-metil-2-metiltio-2-imidazolina  
10 en las condiciones del ejemplo 1, se obtiene 5-isopropoxi-  
carbonil-amino-1-[2-(1-metilimidazolin-2-ilamino)etoxi]  
-2-(4'-tiazolin)bencimidazol.

EJEMPLO 3.

15 5-Isopropoxicarbonilamino-1-[2-(1,4,5,6-tetrahidropiri-  
midin-2-ilamino-etoxi]-2-(4'tiazolil)bencimi-  
dazol

Repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 y  
sustituyendo el hidroyoduro de 2-metiltio-2-imidazolina  
20 por una cantidad equivalente de hidroyoduro de 2-metiltio-  
1,4,5,6-tetrahidropirimidina, se obtiene 5-isopropoxicar-  
bonilamino-1-[2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-  
etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol en forma de hidroyo-  
duro.

EJEMPLO 4.

25 5-Isopropoxicarbonilamino-1-[2-(metil-1,4,5,6-tetrahi-  
dropirimidin-2-ilamino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.

Empleando una cantidad equivalente de hidroyo-  
duro de 1-metil-2-metiltio-1,4,5,6-tetrahidropirimidina en  
30 lugar de hidroyoduro de 2-metiltio-2-imidazolina en el  
ejemplo 1, se obtiene 5-isopropoxicarbonilamino-1-[2-(1-me







24 FEB 1973

1

zolilo.

5

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que X es oxígeno y R<sub>2</sub> es imidazolilaminoalcoxi inferior y los derivados 1-alquílicos inferiores del mismo 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilaminoalcoxi inferior y los derivados 1-alquílicos inferiores del mismo, tiazolinilaminoalcoxi inferior y guanidinoalcoxi inferior y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo cuando el grupo R<sub>2</sub> contiene un hidrógeno libre.

10

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que X es oxígeno y R<sub>2</sub> es guanidinoalcoxi inferior, imidazolilaminoalcoxi inferior, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilaminoalcoxi inferior, tiazolinilaminoalcoxi inferior;

15

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es tiazolilo, R<sub>3</sub> es hidrógeno, y R<sub>4</sub> está seleccionado entre alcoxi, inferior, fenilo y p-fluorfenilo.

20

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCIMIDAZOLES  
SUSTITUIDOS.

25

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

Madrid, 2 de Junio de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30