



18 ES	11 NUMERO	19 A1
	21 451262	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	- 6 SET. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
---	---	---

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD // A61K	---

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL 2-(4-TIAZOLIL) BENCIMIDAZOL CON EL ACIDO 4,4'-METILENBIS (3-HIDROXI-2-NAFTOICO)"

71 SOLICITANTE (R)
DOCTOR ANDREU, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BARCELONA - Moragas, 15

72 INVENTOR (ES)
Dr. Angel Lázaro Porta y Dr. Antonio Ibañez Paniello

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
MARCELINO CURELL SUÑOL

2491-41

451,262

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de DOCTOR ANDREU, S.A. entidad de nacionalidad española domiciliada en Barcelona, calle Moragas, 15 por "Procedimiento para la preparación de derivados del 2-(4-tiazolil) bencimidazol con el ácido 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoico)". Inventores: Dr. Angel Lázaro Porta y Dr. Antonio Ibáñez Paniello. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

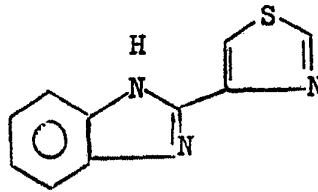
El objeto de la presente invención, conforme indica su enunciado, es un procedimiento para la obtención de derivados del 2-(4-tiazolil) bencimidazol con el ácido 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoico). - - - - -

5.

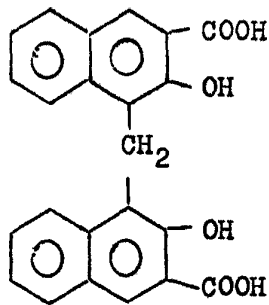
El 2-(4-tiazolil) bencimidazol o tiabendazol es un compuesto con acción antihelmíntica. Para mejorar su tolerancia orgánica se han obtenido los derivados que se describen en la presente memoria con los que se pretende limitar su absorción intestinal. - - - - -

10.

El procedimiento según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar el 2-(4-tiazolil) bencimidazol o tiabendazol de la estructura siguiente: - - - - -



5. con el ácido 4,4'-metilénbis (3-hidroxi-2-naftoico), cuya estructura es: -----



10. en un medio polar, tal como dimetilformamida, piridina, dimetilacetamida, etc. a temperatura ambiente o bien a temperaturas próximas al punto de ebullición de los solventes empleados. El producto formado puede separarse del medio de reacción bien por eliminación total del disolvente al vacío y posterior recristalización de la sal obtenida o bien por
15. concentración del disolvente con lo que el producto se separa en forma cristalina, con o sin posterior recristalización del mismo. -----

20. A fin de aclarar la comprensión del procedimiento según la invención, a continuación se describen unos ejemplos de realización del mismo, los cuales deben considerarse meramente ilustrativos y desprovistos de todo carácter limitativo con respecto a la protección legal que se solicita. -----

EJEMPLO 1

Preparación del 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazoli) bencimidazol, con dos moléculas de dimetilformamida de cristalización.

5. Se disuelven 19,4 g (0,05 mol) de ácido 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoico) en dimetilformamida (350 ml). Aparte, se prepara otra disolución de 2-(4-tiazolil) bencimidazol (10,1 g; 0,05 mol) en dimetilformamida caliente (160 ml; 80°C). Se calienta la primera disolución a 60°C
10. y se le añade, lentamente y con agitación, la disolución segunda. Finalizada la adición se concentra al vacío la disolución hasta un volumen aproximado de 150 ml y se deja en reposo en el congelador (24 h). El sólido formado se separa por filtración al vacío, se lava con éter etílico y se
15. seca al vacío (50°C) durante 2 horas. Resultan así 27,1 g de 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, p.f. 165° (desc.) que cristaliza con 2 moléculas de dimetilformamida. - - - - -

Análisis

20. Calculado para $C_{23}H_{16}O_6 \cdot C_{10}H_7N_3S \cdot 2C_3H_7NO$: C, 63,6; H, 5,1; N, 9,5; S, 4,4; ácido, 52,8; base, 27,3. - - - - -
- Hallado: C, 63,4; H, 4,8; N, 10,0; S, 4,7; ácido, 53,5; base, 27,1. - - - - -
25. Espectro infrarrojo (pastilla de KBr): ν , 1670, 1447, 1405, 1372, 1356, 1300, 1252, 1225, 1200, 745, 737 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

Preparación del 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol.

5. Se calientan, durante 0,5 horas, 10,0 g (0,013 mol) de 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, con dos moléculas de dimetilformamida a 160-170°C aplicando simultáneamente vacío (0,5 mm de mercurio) con objeto de eliminar la dimetilformamida. Resulta así un producto sólido (7,9 g) que se caracteriza como 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, p.f. > 300°C (desc.). - - - - -
- 10.

Análisis

Calculado para $C_{23}H_{16}O_6 \cdot C_{10}H_7N_3S$: C, 67,2; H, 3,9; N, 7,1; S, 5,4; ácido, 65,9; base, 34,1. - - - - -

15. Hallado: C, 66,9; H, 3,9; N, 7,3; S, 5,8; ácido, 64,6; base, 34,2. - - - - -

Espectro infrarrojo (pastilla de KBr): ν , 1650, 1448, 1422, 1240, 1200, 1089, 1008, 936, 892, 792, 781, 732, 645, 602, 472, 428 cm^{-1} . - - - - -

EJEMPLO 3

20. Preparación del 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, con dos moléculas de piridina de cristalización.

Se disuelve en piridina hirviendo 4,4'-metilenbis

- (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol con dos moléculas de dimetilformamida de cristalización (7,0 g; 0,0095 mol), la disolución resultante se filtra y se deja enfriar en reposo durante 15 horas. El sólido formado se separa por filtración al vacío y se lava con éter etílico resultando así 5,3 g de 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, p.f. 145° (desc.) y que cristaliza con dos moléculas de piridina. - - - - -
- 5.

Análisis

10. Calculado para $C_{23}H_{16}O_6 \cdot C_{10}H_7N_3S \cdot 2C_5H_5N$: C, 69,1; H, 4,4; N, 9,4; S, 4,3; ácido, 51,9; base, 80,7. - - - - -
- Hallado: C, 69,4; H, 4,3; N, 9,4; S, 4,3; ácido, 54,7; base, 78,1. - - - - -
15. Espectro infrarrojo (pastilla de KBr): ν , 1650, 1446, 1378, 1352, 1325, 1060, 824, 808, 745 cm^{-1} . - - - - -

EJEMPLO 4

Preparación del 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, con dos moléculas de dimetilacetamida de cristalización.

20. Se disuelven 54,5 g (0,092 mol) de 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol en dimetilacetamida (180 ml) caliente (100°C). La disolución resultante se filtra y se deja en reposo durante media hora. El sólido formado se separa por filtración al vacío, se la-

va con éter etílico, y se seca al vacío a 50°C resultando así 46,6 g de 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 2-(4-tiazolil) bencimidazol, p.f. 155° (desc.) y que cristaliza con dos moléculas de dimetilacetamida. - - - - -

5. Análisis

Calculado para $C_{23}H_{16}O_6 \cdot C_{10}H_7N_3S \cdot 2C_4H_9NO$: C, 64,5; H, 5,4; N, 9,2; S, 4,2; ácido, 50,8; base, 26,3. - - - - -

Hallado: C, 64,5; H, 5,5; N, 9,4; S, 4,2; ácido, 46,8; base, 26,0. - - - - -

10. Espectro infrarrojo (pastilla de KBr): ν , 1620, 1510, 1447, 1350, 1227, 1010, 820, 810, 765, 752, 610, 598, 534 cm^{-1} . -

Descritas convenientemente las características de la invención se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad, que es la que se resume y concreta en la siguiente.-

15.

N O T A

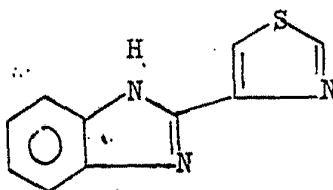
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

20.

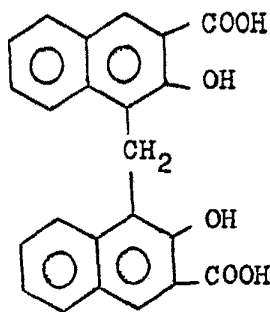
R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del 2-(4-tiazolil) bencimidazol con el ácido 4,4'-metilenbis (3-

-hidroxi-2-naftoico), caracterizado porque se hace reaccionar el 2-(4-tiazolil) bencimidazol o tiabendazol de la estructura siguiente: - - - - -



5. con el ácido 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoico) cuya estructura es: - - - - -



10. 2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque se emplea como medio de reacción un disolvente polar. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura ambiente. - - - - -

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas próximas a las de ebullición de los disolventes empleados.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2

y 3 ó 4, caracterizado porque el producto final se aísla por eliminación total del disolvente mediante temperatura y vacío sin posterior recristalización. - - - - -

5. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3 ó 4, caracterizado porque el producto final se aísla por eliminación total del disolvente mediante temperatura y vacío con posterior recristalización. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3 ó 4, caracterizado porque el producto final se aísla por concentración del disolvente utilizado en la reacción.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el producto final se obtiene por recristalización en el disolvente adecuado. - - - - -

15. 9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL 2-(4-TIAZOLIL) BENZIMIDAZOL CON EL ACIDO 4,4'-METILENBIS (3-HIDROXI-2-NAFTOICO)". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID - 6 SET. 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL

