

ESPAÑA

19	ES	11	456093	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			18.2.77		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E 07 D // A 61 K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-TIA ZOLINIL-BENCIMIDAZOLES 5(6)-SUSTITUIDOS.

71	SOLICITANTE (S)
	ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

72	INVENTOR (ES)
	Charles Johnson Paget, James Wesley Chamberlin y James Howard Wikel estadounidenses, los cuales han cedido sus derechos a ka Cía. solici citante.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Patente Invención n° 456.093

1 La incidencia de las enfermedades víricas del sistema
respiratorio superior es inmensa. Se ha estimado que en Es-
tados Unidos solamente aparecen anualmente casi mil millones
5 de casos. Los estudios realizados en Inglaterra (Tyrell, y
Bynoe, Lancet 1 (76) 1966) indican que el 74% de las perso-
nas con resfriados están infectadas con rinovirus. Debido
a que ya se han identificado más de 80 cepas de rinovirus,
no es factible el desarrollo de una vacuna práctica contra
10 los renovirus. En este caso, la quimioterapia parece ser la
solución más conveniente.

La capacidad de los compuestos químicos de suprimir el
crecimiento de los virus in vitro es fácilmente puesta de ma-
nifiesto utilizando el ensayo de supresión de las placas de
15 virus similar al descrito por Siminoff, Applied Microbiology,
9 (1), 66 (1961).

Se describen ciertos compuestos de tiazolinilbencimida-
zol en las siguientes referencias:

20 La patente estadounidense 3.749.717 describe los 1-tia-
zolinil-2-(heterociclo)bencimidazoles útiles como agentes
antihelmínticos y antiinflamatorios.

La patente estadounidense n° 3.825.537 describe los
1-tiazolinil-2-aminobencimidazoles útiles como agentes antihel-
mínticos y antiinflamatorios.

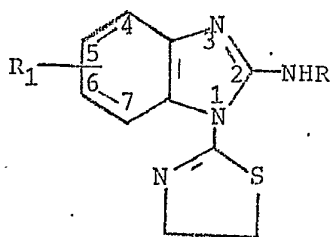
25 La patente estadounidense n° 3.833.574 describe un mé-
todo de preparación de 1-tiazolinilbencimidazolin-2-onas que
son agentes antiinflamatorios.

30 La patente alemana OLS 2,446,266 describe los 1-
tiazolinil-2-fenilbencimidazoles útiles como agentes antihel-
mínticos.

1 No se conoce ninguna referencia en la técnica anterior
relativa a la actividad antivírica de los tiazolinilbencimi-
dazoles.

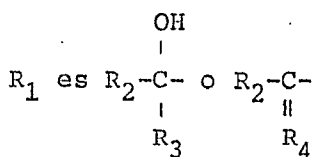
5 El objeto de esta invención es proporcionar un método
de supresión del crecimiento de virus, especialmente rinovirus,
poliovirus, virus de Coxackie, ecovirus, virus Mengo y gripe.
Otro objeto es proporcionar nuevos compuestos de tiazolinil-
bencimidazol que son útiles para suprimir el crecimiento de
dichos virus.

10 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de los compuestos de bencimidazol, farmacológica-
mente útiles, de fórmula general:



donde

20 R es hidrógeno o acilo C₁-C₄;



donde

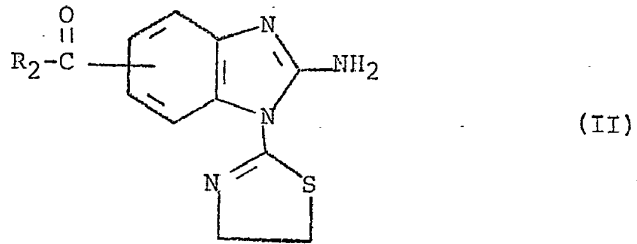
25 R₂ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloal-
quil (C₃-C₆)metilo, cicloalquil (C₃-C₆) etilo,
tienilo o fenilo;

R₃ es alquilo C₁-C₇;

R₄ es alquilideno C₁-C₇ y

30 R₁ se encuentra en la posición 5 o 6,

1 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto tautómero de bencimidazol de fórmula general:



10 donde R_2 es el definido anteriormente, con un haluro de alquil-
(C_1-C_7)magnesio o un alquil (C_1-C_7)litio, seguido de hidrólisis

para formar los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es R_2-C- ,
OH
|
 R_3

15 seguido opcionalmente de deshidratación para formar los com-
puestos de fórmula (I) donde R_1 es R_2-C- y/o seguido de acila-
||
 R_4

ción para obtener los compuestos de fórmula (I) donde R es
acilo C_1-C_4 .

20 Un grupo preferido de compuestos son los compuestos
de fórmula (I) donde

R es hidrógeno y

R_2 es fenilo.

25 Son ilustrativos de los compuestos de tiazolinilbencimi-
dazol preferidos incluidos dentro de la fórmula (I) los si-
guientes:

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-metilbencil)benci-
midazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-metilenbencil)bencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-etilidenbencil)bencimidazol,

30 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-n-hexilbencil)ben-

- 1 cimidazol,
1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-n-hexilidenbencil)bencimidazol,
1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-hidroxi-α-(2,4-dimetil-3-pentil)bencil)bencimidazol,
5 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-(α-(2,4-dimetil-3-pentiliden)-bencil)bencimidazol.

10 El término "bencimidazol tautómero" se refiere a un reactivo bencimidazólico que puede estar sustituido en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de hidrógeno. El reactivo bencimidazólico, no sustituido sobre el nitrógeno y llevando un sustituyente en la posición 5 del radical bencénico, presenta una forma tautómera correspondiente con la que está en equilibrio, donde el sustituyente reside alternativamente
15 en la posición 6. La mezcla de isómeros puede ser indicada numerando las posiciones alternativas como 5(6).

Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos utilizados en esta memoria. El término "alquilo C₁-C₃" se refiere a los radicales alifáticos lineales y ramificados de 1 a 3 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "alquilo C₁-C₃" incluye dentro de su
20 definición los términos "alquilo C₁-C₂". El término "alquilo C₁-C₇" se refiere a los radicales alifáticos lineales y ramificados, de 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isoheptilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, t-butilo y neopentilo.

25 El término "tienilo" se refiere al radical tiofeno unido en las posiciones 2 o 3.

30 El término "acilo C₁-C₄" se refiere a los radicales

1 acilo alifáticos, de cadena lineal y ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, como formilo, acetilo, propionilo, butirilo y 2-metilpropionilo.

5 El término "alquiliden C_1-C_7 " se refiere a los radicales lineales y ramificados de 1 a 7 átomos de carbono, como metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, isobutilideno, 3-metil-2-butilideno, 2,4-dimetil-3-pentilideno y n-hexilideno.

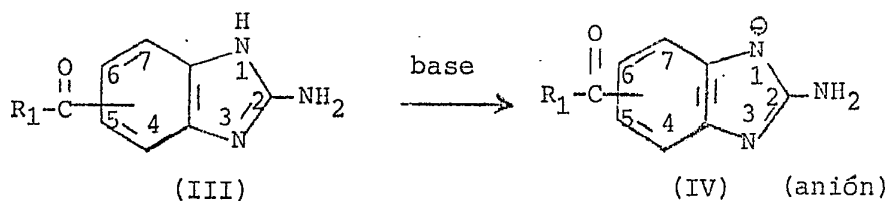
10 El término "cicloalquil C_3-C_6 " se refiere a los anillos alicíclicos saturados de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquil (C_3-C_6)metilo" se refiere a un radical metilo sustituido con anillos alicíclicos saturados de 3 a 6 átomos de carbono, como los ilustrados anteriormente en el término "cicloalquilo C_3-C_6 ". El término "1-cicloalquil (C_3-C_6)etilo" se refiere a los radicales étilo sustituidos en el átomo de carbono de la posición 1 con anillos alicíclicos saturados de 3 a 6 átomos de carbono, como los descritos anteriormente.

20 En el procedimiento anterior, los agentes deshidratantes adecuados son los ácidos fuertes como el ácido p-toluen-sulfónico, el ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico o ácido trifluormetanosulfónico. El haluro de alquil (C_1-C_7)magnesio es un reactivo de Grignard apropiado
25 seguido de hidrólisis. El alquil (C_1-C_7)litio también da lugar a un producto como el reactivo de Grignard. Los disolventes preferidos para el proceso de alquilación son los disolventes orgánicos inertes como tetrahidrofurano; compuestos aromáticos como benceno o tolueno y éteres como el éter di-
30 étílico. Los disolventes preferidos para el proceso de deshi-

1 dratación son los alcanos como el hexano; los compuestos arom-
máticos como el benceno o el tolueno y los alcanos clorados
como el cloruro de metileno o el cloroformo. El intervalo
de temperaturas habitualmente empleado para la reacción es
5 desde unos 25°C hasta la temperatura de reflujo del disol-
vente.

Los materiales de partida de fórmula (II) pueden ser
preparados convirtiendo primero un reactivo bencimidazólico
apropiadamente sustituido de fórmula (III) en su sal (IV)

10



15

empleando una base tal como hidruros metálicos, v.g. hidruro
sódico o hidruro potásico; una amida metálica, v.g. sodami-
da; alcóxidos de metales alcalinos, v.g. metóxido sódico,
etóxido potásico o butóxido sódico y bases similares. La
formación del anión puede realizarse en diversos disolventes
aproticos tales como hidrocarburos aromáticos, v.g. benceno,
20 tolueno o xileno o éteres como éter etílico, glima o tetra-
hidrofurano, a una temperatura comprendida aproximadamente
entre 0°C y 150°C, durante periodos de tiempo de 1 a 24 ho-
ras aproximadamente. Es conveniente un ligero exceso de la
base; así, la relación molar del reactivo bencimidazólico a
25 la base puede oscilar entre 1:1 y 1:2 aproximadamente.

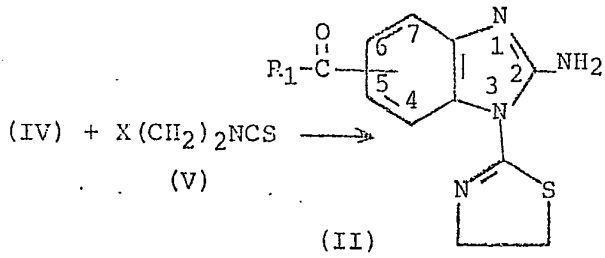
25

El anion bencimidazólico (IV) se hace reaccionar con
un haloetilisotiocianato alifático (V) para dar una tiourea
intermedia in situ, que experimenta una alquilación intramo-
30 lecular sobre el átomo de azufre para formar un 1-tiazolinil-
bencimidazol representado por la fórmula (II).

30

1

5



10

La relación molar del reactivo bencimidazólico (III) al haloetilisotiocianato (V) puede oscilar entre 1:1 y 1:1,5 y el tiempo de reacción puede variar aproximadamente entre 1 y 24 horas, a temperaturas de unos 25 a unos 150°C. Los métodos y condiciones para la preparación de los 1-tiazolinilbencimidazoles son análogos a los descritos en las patentes estadounidenses 3.749.717 y 3.825.537.

15

Los tiazolinilbencimidazoles son aislados por métodos convencionales como filtración y concentración del filtrado para inducir la cristalización. Alternativamente, la mezcla de reacción puede ser evaporada a sequedad y el residuo tratado con un disolvente adecuado tal como acetona o metanol, para separar y eliminar cualquier materia insoluble. La solución que contiene el producto se concentra para cristalizar el producto o se evapora para dar un segundo residuo, que se recristaliza en metanol por ejemplo. El bencimidazol se recupera por filtración o centrifugación.

20

25

La reacción del anion tautómero (IV) con el haloetilisotiocianato generalmente forma una mezcla 1:1 de los isómeros 5(6) del tiazolinilbencimidazol. Los isómeros 5(6) pueden separarse por cristalización fraccionada por cromatografía en columna. Habitualmente el isómero 6 cristaliza primero de una solución de la mezcla.

30

Los compuestos de tiazolinilbencimidazol donde R es

1 acilo C₁-C₄ pueden ser preparados por reacción de los 1-tia-
zolinil-2-amino-5(6)-sustituído -bencimidazol, preparados
como se ha descrito antes, con los anhídridos de los ácidos
acético, propiónico o butírico o con el anhídrido mixto del
5 ácido fórmico y ácido acético, propiónico o butírico o, cuan-
do R es formilo, por reacción con el anhídrido mixto de áci-
do fórmico y ácido acético.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los
compuestos de fórmula (I). El término "m/e" utilizado para
10 caracterizar los productos se refiere a la relación masa a
carga de los iones que aparecen en los espectros de masas de
los productos. En general, los valores corresponden a los pe-
sos moleculares de los picos principales.

EJEMPLO 1

15 Se agregan 4 g (12,4 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-
amino-6-benzoilbencimidazol a 1000 ml de tetrahidrofurano ba-
jo nitrógeno, a una temperatura de -10°C. A la solución se
añaden gota a gota, bajo nitrógeno, 50 ml (1,6 M) de n-butil-
litio en hexano. La temperatura asciende a -5°C. La tempera-
20 tura de la solución se mantiene entre -5 y -10°C durante una
hora. Se deja calentar la solución a 25°C y se mantiene a esa
temperatura durante 3 horas. La solución se vierte en 1 litro
de agua, se evapora, se lava con tetrahidrofurano y se filtra
para dar, como sólido blanco, 4,56 g de 1-(tiazolin-2-il)-2-
25 amino-6-(α-hidroxi-α-n-butilbencil)bencimidazol, p.f. 206-
209°C.

EJEMPLO 2

30 Se disuelven 2 g (5,26 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-
2-amino-6-(α-hidroxi-α-n-butilbencil)bencimidazol en 250 ml
de cloroformo. A la solución se añaden 1,3 g de ácido p-to-

1 luensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante hora
y media. Se enfría la mezcla a 25°C, se lava dos veces con
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca y se
5 evapora para dar 900 mg de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(α -n-
butilidenbencil)bencimidazol, p.f. 177-179°C.

EJEMPLO 3

10 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 emplean-
do 5,0 g (15,5 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-ben-
zoilbencimidazol, 500 ml de tetrahidrofurano y 50 ml (2,1 M
en éter dietílico) de bromuro de isopropilmagnesio, se obtie-
nen 1,24 g de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(α -hidroxi- α -isopro-
pilbencil)bencimidazol, p.f. 212-215°C.

EJEMPLO 4

15 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 utili-
zando 1,2 g de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(α -hidroxi- α -iso-
propilbencil)bencimidazol, 250 ml de cloroformo y 1,3 g de
ácido p-toluensulfónico, se obtienen 280 mg de 1-(tiazolin-
2-il)-2-amino-6-(α -isopropilidenbencil)bencimidazol, p.f.
242-245°C (desc.).

EJEMPLO 5

20 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 utili-
zando 2,0 g (6,22 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-
benzoilbencimidazol, 23 ml (1,25 M en benceno) de etil-litio
y 500 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 2,5 g de 1-(tiazolin-
25 lin-2-il)-2-amino-6-(α -hidroxi- α -etilbencil)bencimidazol,
p.f. 206-208°C, m/e 352.

EJEMPLO 6

30 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 utili-
zando 1 g de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(α -hidroxi- α -etilber-
cil)bencimidazol, 0,7 g de ácido p-toluensulfónico y 100 ml

1 de cloroformo, se obtienen 700 mg de producto crudo. El pro-
ducto crudo se recristaliza en acetato de etilo para dar
300 mg de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(α -etilidenbencil)ben-
cimidazol, p.f. 186-187°C que después resolidifica y funde
5 a 211°C, m/e 352.

Métodos de ensayo

En unos matraces Falcon de 25 cc, se cultivan a 37°C
unas células de riñón de mono verde africano (BSC-1) o célu-
las Hela (5-3), en medio 199 con un 5 % de suero bovino fe-
tal inactivado (SBF), penicilina (150 unidades 1 ml) y estrept-
10 tomicina (150 mcg/ml). Cuando se forman monocapas confluen-
tes, se separa el medio de desarrollo sobrenadante y se añaa-
de a cada matraz 0,3 ml de una dilución apropiada de virus
(eco, Mengo, Coxsackie, polio o rinovirus). Después de absor-
15 ber durante una hora a la temperatura ambiente, la lámina
de células infectadas con virus se cubre con un medio
que comprende una parte de Ionagar n° 2 al 1 % y 1 parte de
medio 199 de doble concentración con SBF, penicilina y estrept-
20 tomicina, que contiene droga a concentraciones de 100, 50,
25, 12, 6, 3 y 0 microgramos por mililitro (mcg/ml). El ma-
traz que no contiene droga sirve como control para el ensa-
yo. Las soluciones de reserva de compuestos de tiazolinin-
o de bencimidazol de fórmula (I) se preparan en di-
metilsulfóxido a una concentración de 10^4 mcg/ml. Los matra-
25 ces se incuban durante 72 horas a 37°C para los virus de la
polio, Coxsackie, eco y Mengo y durante 120 horas a 32°C pa-
ra el rinovirus. Los virus de la gripe, Ann Arbor, Maryland
B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8a y Taylor C (tipos A,
B), se incuban durante 72 horas a 37°C utilizando células
30 RCMD (células de riñón canino. Madin-Darby). Se observan pla

1

5

10

15

20

25

30

cas en las zonas donde el virus infecta y se reproduce en las células. Se agrega a cada matraz una solución de 10 % de formalina y 2 % de acetato sódico para inactivar al virus y fijar la lámina de células en la superficie del matraz. Las placas de virus, independientemente de su tamaño, se cuentan después de teñir con violeta cristal las zonas de células circundantes. El número de placas se compara con el número de control a cada concentración de la droga. La actividad del compuesto de ensayo se expresa como porcentaje de la reducción de placas o porcentaje de inhibición. Alternativamente, la concentración de droga indicada por el símbolo I_{50} que inhibe la formación de placas en un 50 % puede ser utilizada como medida de actividad.

Los resultados del ensayo se expresan en función de la inhibición del virus de la polio tipo I, porque este virus es fácil de cultivar y se obtienen resultados concordantes. Sin embargo, la actividad de los compuestos de fórmula (I) fué confirmada contra otros cultivos víricos tales como Coxsackie (A9, A21, B5), ecovirus (cepas 1-4), Mengo, rinovirus (25 cepas), polio (tipos I, II y III) y virus de la gripe tales como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8A y Taylor C (tipos A, B). Los resultados de los ensayos para diversos compuestos de tiazolinil- o bencimidazol se encuentran en la siguiente Tabla I. En la tabla, la columna 1 da el número de los ejemplos químicos anteriores, la columna 2 da el isómero en la posición 5(6) y las columnas 3-10 indican el porcentaje de reducción de placas de virus a unas diluciones de la droga desde 0,75 a 100 microgramos por mililitro (mcg/ml).

TABLA I

Reducción de placas de la polio I por los 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-sustituidos-bencimidazoles

Ej. n°	Isómero**	Concentración de la droga (mcg/ml)*							Porcentaje de reducción de placas
		100	50	25	12	6	3	1,5	
5	6	tóxico	tóxico	lig. tóxico***	86	43	19	0	0
1	6	tóxico	tóxico	tóxico	tóxico	74	26	7	0
3	6	tóxico	tóxico	moderadamente tóxico	87	0	0	0	0
4	6	tóxico	tóxico	moderadamente tóxico	moderadamente tóxico	moderadamente tóxico	100	78	22
2	6	33	0	0	0	0	0	0	0

* Concentración de la droga en microgramos por mililitro

** El número 5 o 6 indica el isómero respectivo

*** lig. tóxico es ligeramente tóxico

1

5

10

15

20

25

30

**POOR
QUALITY**

1

TABLA I

Reducción de placas de la polio I por los 1-(tiazolin-2-il)-

Ej. n°	Isómero**	Concentración de la dr			
		100	50	25	12
5	6	tóxico	tóxico	lig.tóxico***	8
1	6	tóxico	tóxico	tóxico	tóxi
3	6	tóxico	tóxico	moderadamente tóxico	87
4	6	tóxico	tóxico	moderadamente tóxico	moder tó
2	6	33	0	0	0

10

* Concentración de la droga en microgramos por mililitro

** El número 5 o 6 indica el isómero respectivo

*** lig. tóxico es ligeramante tóxico

15

20

25

30

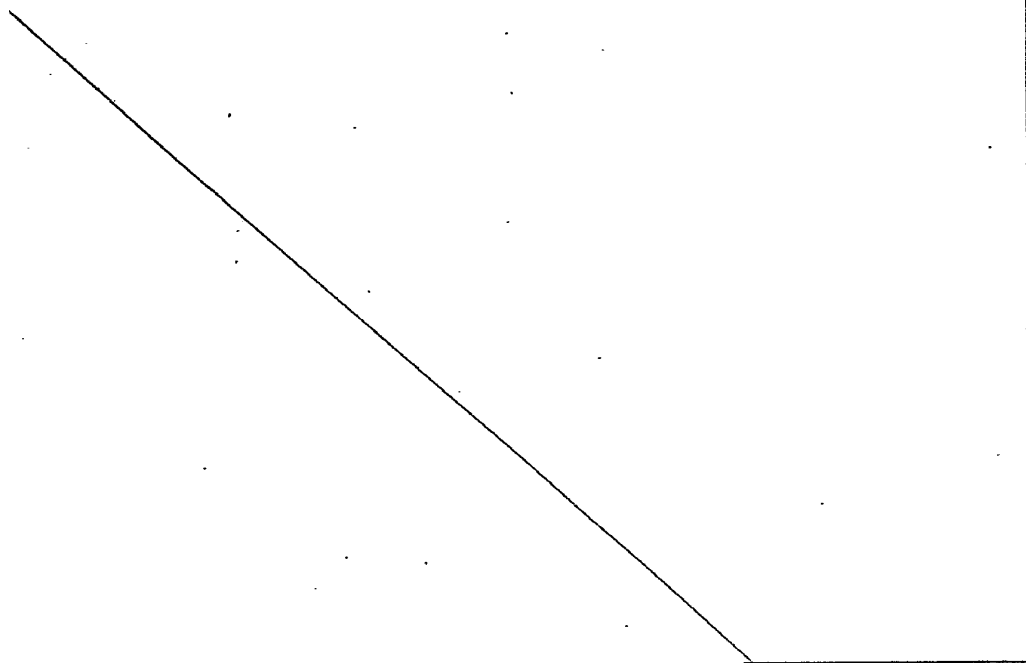
TABLA I

(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-sustituídos-bencimidazoles

tración de la droga (mcg/ml)*

	25	12	6	3	1,5	0,75
lig.tóxico***	86	43	19	0	0	0
tóxico	tóxico	74	26	7	0	0
moderadamente tóxico	87	0	0	0	0	0
moderadamente tóxico	moderadamente tóxico	100	100	78	22	0
	0	0	0	0	0	0

Porcentaje de reducción de placas



1 Los compuestos de 1-tiazolinilbencimidazol fueron en-
sayados como compuestos puros y como mezclas de isómeros. Ambos
isómeros inhiben el crecimiento del virus, siendo generalmen-
te el isómero 6 más activo que el isómero 5.

5 Los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I)
son capaces de suprimir el crecimiento de varios virus cuan-
do se agregan a un medio en el que está creciendo el virus.
Los compuestos de fórmula (I), por lo tanto, pueden ser utili-
zados en solución acuosa, preferiblemente con un agente ten-
soactivo, para descontaminar las superficies sobre las que hay
10 virus de la polio, Coxsackie, rinovirus y virus de la gripe,
encontrándose entre estas superficies el material de vidrio
de los hospitales, las superficies de trabajo de los hospi-
tales y zonas similares utilizadas para la preparación de ali-
mentos.

15 Además, los compuestos pueden ser administrados por
vía oral a los animales de sangre caliente y a los seres hu-
manos a una dosis de 1 a 300 mg/kg de peso corporal del ani-
mal. La administración puede ser repetida periódicamente cuan-
do sea necesario. De acuerdo con la práctica general, el com-
puesto antivírico puede ser administrado cada 4 o 6 horas.

20 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se uti-
lizan en combinación con uno o más coadyuvantes adecuados pa-
ra la vía particular de administración. Así, en el caso de la
administración oral, el compuesto se modifica con diluyentes
25 o vehículos farmacéuticos como lactosa, sacarosa, almidón en
polvo, celulosa, talco, estearato magnésico, óxido magnésico,
sulfato cálcico, polvo de goma arábiga, gelatina, alginato só-
dico, benzoato sódico y ácido esteárico. Estas composiciones
30 pueden ser formuladas como tabletas o encerradas en cápsulas

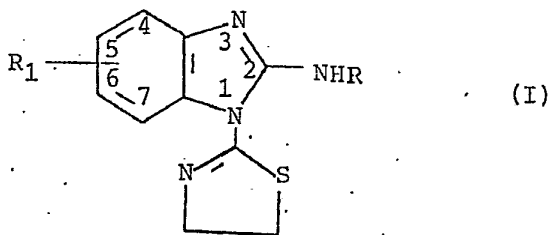
1 para comodidad de administración. Además, los compuestos pueden ser administrados parenteralmente.

5 Los compuestos también pueden mezclarse con un líquido y administrarse como gotas nasales o pulverización intranasal.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1-tiazolinil-bencimidazoles 5(6)-sustituídos de fórmula general:

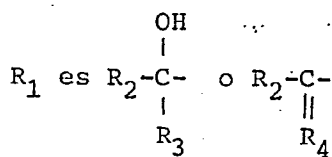


15

donde

R es hidrógeno o acilo C₁-C₄;

20



donde

25

R₂ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil (C₃-C₆)metilo, cicloalquil (C₃-C₆)etilo, tienilo o fenilo;

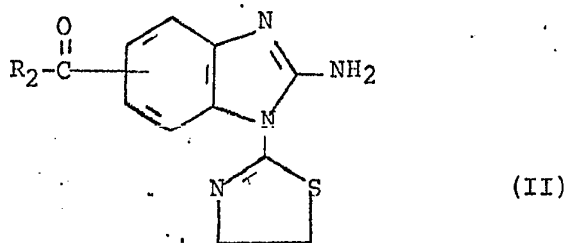
R₃ es alquilo C₁-C₇;

R₄ es alquilideno C₁-C₇ y

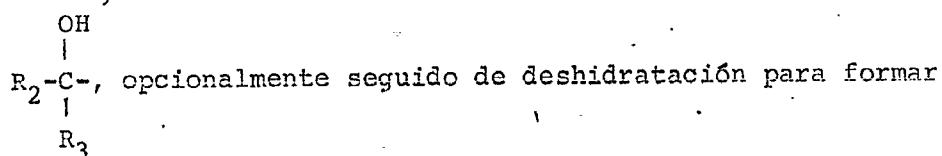
30

R₁ se encuentra en la posición 5 o 6, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un com-

1 puesto de fórmula general:



donde R_2 es el definido anteriormente, con un haluro de
alquil (C_1-C_7)magnesio o alquil (C_1-C_7)litio, seguido de hidró-
lisis para formar los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es



15 los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es R_2-C- y/o seguido
de acilación para obtener los compuestos de fórmula (I) don-
de R es acilo C_1-C_4 .

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde
R es hidrógeno y R_2 es fenilo.

20 3. 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 NUEVOS DERIVADOS
DE 1-TIAZOLINIL-BENCIMIDAZOLES 5(6)-SUSTITUIDOS.

25

30

1

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

5

Madrid, 18 de Febrero 1.977
BERNARDO UNGRIA

P.B.



10

15

20

25



30