

MG.

282132



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

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en Rahway, New Jersey, Estados Unidos.

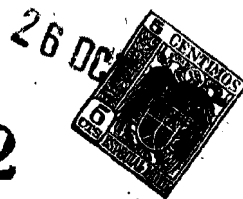
por:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles".

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de compuestos útiles contra la helmintiasis, y más concretamente a la obtención de nuevos bencimidazoles, sobre todo de los 1-acilbencimidazoles con un radical o-halofenilo en

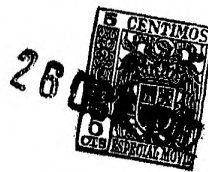


la posición 2 del núcleo. También concierne a compuestos antihelmínticos con un 2-(o-halofenil)-bencimidazol como ingrediente activo.

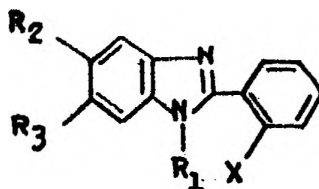
5 La infección conocida por helmintiasis implica la infestación del organismo animal, y particularmente del conducto gastroentérico, con diversas especies de vermes parásitos. Es una enfermedad muy difundida y grave, y los métodos hasta ahora disponibles para su tratamiento y prevención no han sido enteramente satisfactorios. Un objeto de este invento es proporcionar un grupo de bencimidazoles substituidos eficaces para combatir la helmintiasis y exentos de muchos de los inconvenientes propios de los antihelmínticos conocidos.

15 De conformidad con el presente invento, se ha comprobado que un grupo de bencimidazoles en los cuales el núcleo del anillo bencimidazólico lleva en posición 2 un radical o-halofenilo, en el que el halógeno tiene un peso atómico de 19 a 35,5 inclusive, poseen una notable actividad antihelmíntica, y se pueden emplear con provecho para tratar y/o prevenir la helmintiasis. Un objeto del invento es proporcionar composiciones antihelmínticas que contengan tales compuestos, y otro, proveer un método para combatir la helmintiasis con estas substancias. Otro objeto del invento es proporcionar nuevos l-acilbencimidazoles substituidos en la posición 2 con un radical o-fluorofenilo u o-clorofenilo. También se propone el invento proveer métodos para sintetizar estos compuestos, Otros fines del invento se apreciarán por la siguiente descripción del mismo.

30 Los compuestos que, de conformidad con el in-



vento, han demostrado poseer una notable actividad antihelmíntica, pueden representarse por la fórmula I:



5

10

donde R₁ puede ser hidrógeno o grupos levialquilo o levialquenilo; R₂ y R₃, hidrógeno, levialquilo o levialcoxilo; y X, un halógeno de peso molecular entre 19 y 35,5 inclusive, como fluor o cloro. El invento comprende tambien las sales ácidas de adición de estos bencimidazoles cuando R₁ es hidrógeno.

15

20

25

La posición N-1 de los bencimidazoles (R₁ en la fórmula I) ya mencionada puede substituirse con hidrógeno, un grupo alquilo ligero, como metilo, etilo, propilo o isopropilo, o un radical levialquénilo del tipo representado por alilo o metalilo. Es preferible que los radicales alquilo y alqueno contengan menos de 6 átomos de carbono. Si se quiere, el anillo hexámero del núcleo de bencimidazol puede substituirse tambien con grupos levialquilo o levialcoxilo en las posiciones 5 y/o 6. Cuando haya substitutos en el anillo hexámero del núcleo bencimidazólico, los preferidos son grupos metilo o metoxilo, aunque se pueden emplear desde luego radicales metilo, etilo, propilo, metoxilo, etoxilo y otros alquilas o alcoxilos ligeros. Sin embargo, en los compuestos preferidos, R₂ y R₃ de la fórmula I representan hidrógeno.

30

Como representativos de los compuestos de bencimidazol substituidos en 2 que han resultado ser antihelmínticos activos y caen dentro de, marco de este

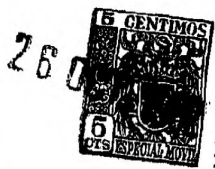


- 4 - 282132

invento, pueden mencionarse: 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(o-clorofenil)-bencimidazol, N-metil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, N-metil-2-(o-clorofenil)-5-metoxi-bencimidazol, N-alil-2-(o-fluorofenil)-5-etoxi-bencimidazol, N-propil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, N-alil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol, 2-(o-fluorofenil)-5-metil-bencimidazol, 2-(o-clorofenil)-5-etoxi-bencimidazol, y similares.

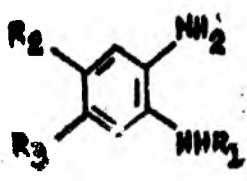
Los bencimidazoles substituidos en posición 2 aquí descritos se aislan como bases libres por los métodos normales de síntesis, y se convierten facilmente en sales ácidas de adición por tratamiento con ácido. Sales típicas obtenibles de este modo son sales ácidas minerales, como halohidratos, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfatos, nitratos, fosfatos; sales ácidas alifáticas como acetato, trimetilacetato, t-butilacetato o propionato; sales de ácidos policarboxílicos, como citrato, oxalato, succinato y similares; y sales de otros ácidos inorgánicos insolubles, como embonato e hidroxinaftoato. Algunas de estas sales son mucho más hidrosolubles que las bases libres, y así sucede con los halohidratos. Como la solubilidad puede reducirse tambien por formación de una sal apropiada, se verá que la solubilidad de un compuesto particular puede ajustarse en general eligiendo juiciosamente una sal. Cuando se emplean los compuestos de este invento en forma de sales como antihelmínticos, conviene desde luego que el ácido empleado no sea tóxico, sino apropiado para su ingestión.

El 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol y el 2-(o-clorofenil)-bencimidazol representan los compuestos preferidos del invento. Estas sustancias y los otros 2-(o-



- 5 - 282132

fluorofenil)-bencimidazoles de la fórmula I anterior se preparan mediante reacción de o-fluorobenzaldehido o ácido o-fluorobenzoico, o de un derivado del segundo, como o-fluorobenzamida u o-fluorobenzoato de levialquilo con un compuesto de estructura general representada por la fórmula II:



10 donde R₁ puede ser hidrógeno, levialquilo o levialquenilo, y R₂, R₃, hidrógeno, alquilo o alcoxilo ligeros.

Alternativamente, los N-alquil y N-alquenil-2-(o-halofenil)-bencimidazoles se pueden obtener mediante alquilación o alquenilación de un 2-(o-halofenil)-bencimidazol. Si se quiere, el anillo hexámero del núcleo bencimidazólico se puede substituir tambien con grupos levialquilo o levialcoxilo en las posiciones 5 y/o 6. Primero se prepara una sal alcalimetálica del 2-(o-halofenil)-bencimidazol, por ejemplo, poniendo un hidruro de metal alcalino, como hidruro sódico, lítico o potásico, en íntimo contacto con el 2-(o-halofenil)-bencimidazol. Para formar los derivados N-alquilo o N-alquenilo, se hace reaccionar la sal alcalimética del 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol o del 2-(o-clorofenil)-bencimidazol con un alquilante, como cloruro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de alilo o cloruro de cinamilo, en un disolvente adecuado, como benceno y/o dimetilformamida.

Los 2-(o-fluorofenil)-bencimidazoles y 2-(o-clorofenil)-bencimidazoles aquí descritos poseen actividad antihelmíntica en alto grado, y son eficaces para el tra-



282132

5 tamiento y/o la prevención de la helmintiasis, afecciones parasitarias que ocasionan infección muy difundida y con frecuencia grave en animales domésticos tales como cerdos, caballos, bovinos, ovinos y cabras. Para tratar a estos animales, los citados compuestos se pueden mezclar con un excipiente o vehículo comestible, no tóxico, a fin de formar un suplemento alimenticio que se incorpora luego al pienso del animal a la concentración deseada, o se administra en unidades que, para animales domésticos grandes, adoptan la forma de bolos o de brebaje. Alternativamente, es posible añadir al agua de beber de los animales sales hidrosolubles o un polvo dispersable y humectable que contengan el agente antihelmíntico.

15 El margen posológico preferido para tratar una infección por vermes dependerá en gran parte del 2-(o-halofenil)-bencimidazol empleado en particular, de la gravedad de la infección, y de la respectiva especie animal. En general, los 2-(o-clorofenil)- y 2-(o-fluorofenil)-bencimidazoles muestran actividad antihelmíntica cuando se administran a los animales a una dosis diaria aproximada de 20 50 a 300 mg/kg de peso corporal. Es preferible emplear de 100 a 200 mg/kg de peso al día. Los compuestos se pueden administrar en una sola dosis o en varias tomas. Con los compuestos según este invento se consiguen resultados muy satisfactorios en la eliminación de vermes administrando a los animales las dosis anteriores de compuestos un solo día. Si se quiere, el tratamiento puede prolongarse por varios días, y reducirse entonces la dosis diaria óptima. En caso de emplear los compuestos al principio como 25 profilácticos, para prevenir la helmintiasis, el margen 30

- 7 - 282132



posológico preferido será naturalmente menor que el terapéutico, del orden de 10 a 70 mg/kg de peso corporal. Los 2-(o-clorofenil)-bencimidazoles se pueden incorporar a los piensos, y este método de administración se prefiere cuando los compuestos se han de usar como preventivos, para lo cual se añaden a los piensos a concentraciones tales que el animal consuma de ellos a diario unos 10 a 70 mg/kg de peso corporal.

Los medios empleados para administrar estos bencimidazoles a los animales no son rigurosos, y resultan satisfactorios todos los actualmente aplicados o disponibles para tratar a los animales infectados por parásitos o propensos a ello. Cuando estas sustancias se emplean con fines terapéuticos para reprimir una infección declarada, se administran convenientemente en unidades tales como cápsulas, bolos, tabletas, o como brebaje líquido. Se observará que todos estos métodos implican administración peroral, por ser la mejor para tratar el estómago o el conducto intestinal infestados de vermes.

Quando se han de administrar 2-(o-clorofenil)- o 2-(o-fluorofenil)-bencimidazoles en dosis unitarias, suelen emplearse cápsulas, bolos o brebajes con la proporción deseada de antihelmíntico distribuida en un excipiente farmacéutico adecuado. Se preparan mezclando intimamente y por igual el ingrediente activo con diluentes apropiados finamente divididos, suspensores, cargas, desintegradores y/o aglutinantes, como almidón, lactosa, talco, estearato magnésico, gomas vegetales y análogos. Estas fórmulas unitarias pueden variar ampliamente en cuanto a peso total y proporción de antihelmíntico, según factores tales como tipo de animal infestado, margen de dosis,

- 8 - 282132

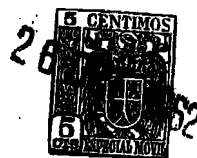


5 gravedad y caracter de la parasitosis, Para animales grandes, como ovinos, cerdos o bobinos, pueden emplearse bolos hasta de 15 g. de peso, aunque se prefieren de 2 a 10 g. con 1 a 5 g. de antihelmíntico.. Estos bolos, como las tabletas de menor tamaño, contienen aglomerantes y lubricantes, y se confeccionan según técnicas conocidas en el ramo. Se preparan fácilmente cápsulas mezclando la sustancia activa con un diluyente como almidón o lactosa, y llenando aquellas con la mezcla.

10 Para tratar a los animales infectados con un brebaje, los 2-(o-halofenil)-bencimidazoles se mezclan con un suspensor como bentonita, y al producto sólido se añade agua en el momento de administrarlo. Los brebajes preferidos conforme a este invento contienen 5-50% en peso del compuesto de 2-(o-halofenil)-bencimidazol.

15 Los 2-(o-halofenil)-bencimidazoles aquí descritos se pueden administrar también como componentes del pienso de los animales, o bien disueltos o suspendidos en el agua de beber. Según el invento, se proveen nuevos piensos y suplementos de piensos con compuestos de la fórmula I anterior como ingrediente antihelmíntico activo. Tales composiciones comprenden los bencimidazoles íntimamente dispersos o mezclados en un vehículo o diluyente inertes, es decir, que no reaccionen con el 2-(o-halofenil)-bencimidazol respectivo y puedan administrarse sin riesgo a los animales. El vehículo o diluyente se prefiere apropiado para formar parte de la reacción alimenticia.

20 En las composiciones suplementarias del pienso, el ingrediente activo está en una proporción relativamente grande. Estos suplementos se pueden agregar al



pienso directamente o previa una dilución o mixtura intermedia. Ejemplos de vehículos o diluentes adecuados para tales composiciones son los ingeribles sólidos tales como granos secos de destilerías, harina de maiz o de frutos agrios, residuos de fermentación, conchas trituradas de ostras, arcilla de Attapulguis, salvado de trigo, melazas solubles, harina de carozos de maiz, comestibles vegetales, harina de soja descascarada y tostada, pienso molido de soja, micelios de antibióticos, moyuelo de soja, oal machacada y análogos.

Los antihelmínticos se dispersan o mezolan intimamente por todo el vehículo inerte, mediante frotamiento, agitación, molturación o volteo. Empleando diluentes apropiados y alterando la relación entre vehículo y sustancia activa, pueden prepararse composiciones de cualquier concentración que interese. Para añadir a piensos sirven particularmente las fórmulas que contengan aproximadamente 5-50% en peso, y mejor 10-30% en peso de ingrediente activo, el cual se dispersa o mezcla normalmente por igual en el diluyente, pero en algunos casos puede ser sorbido en el vehículo.

Son ejemplos de suplementos típicos de piensos con 2-(o-halofenil)-bencimidazol disperso en un excipiente sólido:

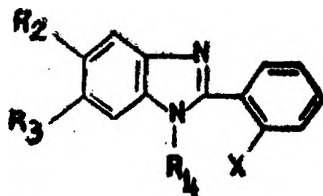
	Kg.
A. 2-(o-clorofenil)bencimidazol	9,07
Granos secos de maiz de destilerías	36,28
B. 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, clorhidrato	2,26
Granzas corrientes de trigo	43,09
C. 2-(o-clorofenil)-5-metoxi-bencimidazol	15,87
Salvado de trigo	29,48
D. N-metil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol	22,68
Granos de maiz de destilerías	22,68

Estos y otros suplementos similares de piensos se preparan mezclando por igual el 2-(o-halofenil)-



bencimidazol adecuado con el excipiente o los excipientes, y se agregan al pienso terminado en cantidad que dé la concentración final necesaria para reprimir o tratar la helmintiasis por medio de la ración de comida. Aunque el índice preferido en piensos depende del compuesto particular empleado, los compuestos antihelmínticos de este invento se suministran normalmente en proporción de 0,10-2,0% con el pienso. Un método ventajoso de dar los compuestos de este invento a animales cuyos piensos se preparan en bolas, como los ovinos, consiste en incorporarlos directamente a ellas. Por ejemplo, 2-(o-clorofenil)-bencimidazol se incorpora fácilmente a bolas convenientemente nutritivas de alfalfa (durante su confección) en proporciones de 1,1 a 11 gr/kg. de bolas o pelotillas para uso terapéutico, y menores para uso profiláctico, y estas bolas se dan a los animales infestados de vermes. También se pueden incorporar los 2-(o-halofenil)-bencimidazoles a lamaderos o bloques de sal en cualquier concentración (son convenientes las de 5-25% en peso). Los animales grandes, como ovinos, bobinos y cabras, reciben entonces los antihelmínticos con su ración de sal.

De conformidad con otro aspecto de este invento, se ha descubierto que son también antihelmínticos muy activos N-acil-2-(o-halofenil)-bencimidazoles nuevos en los que el radical halógeno tiene un peso atómico de 19 a 35,5 inclusive. Tales compuestos se pueden representar por la fórmula III:





donde X es un halógeno de peso atómico entre 19 y 35,5 inclusive (o sea, fluor o cloro); R₂, R₃, hidrógeno, levialquilo o levialcozilo, y R₄, un radical acilo.

Estos nuevos N-acil-bencimidazoles se preparan del 2-(o-halofenil)-bencimidazol inicial formando una sal alcalimetalica del mismo y haciéndola reaccionar con un haluro de acilo. La sal se obtiene por reacción del bencimidazol con un hidruro de metal alcalino, como los de sodio o potasio. Este compuesto se trata luego, sin aislamiento, con un haluro de acilo o un haluro de levialcanoilo, como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de butiroilo o cloruro de benzoilo, para formar el correspondiente N-acil-2-(o-halofenil)-bencimidazol. De este modo se obtienen nuevos acil-bencimidazoles, como N-acetil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol, N-benzoil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, N-propionil-2-(o-fluorofenil)-5-metoxi-bencimidazol, y N-acetil-2-(o-clorofenil)-5-metil-bencimidazol, todos ellos antihelmínticos muy enérgicos. Cuando se emplean para tratar o prevenir esta enfermedad, se formulan y administran en forma de bolos, cápsulas, brebajes, o mezclados con el pienso, como se ha descrito con detalle respecto a los bencimidazoles de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósito de ilustración, y no de limitación.

EJEMPLO 1º.-

Los N-acil-2-(o-clorofenil)-bencimidazoles se obtienen haciendo reaccionar juntos una sal alcalimetalica de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol y un haluro de acilo apropiado, De este modo se produce N-acetil-2-(o-clorofenil)-

282132



bencimidazol como sigue:

5 A) Se añade una muestra de 2,1 g. de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol a una mezcla de 50 ml. de tolueno y 15 ml. de dimetilformamida, en un matraz redondo. Luego se seca la suspensión mediante destilación azeotrópica de una pequeña cantidad del tolueno, y se añade a ella una suspensión de 0,7 g. de hidruro sódico al 52% en 5 ml. de tolueno. Se calienta la mezcla a 60°C (desprendimiento de hidrógeno), y se agita una hora a 60°C. A continuación se agrega a gotas una porción de 1 g. de cloruro de acetilo; 10 rápidamente se desvanece el color amarillo de la sal sódica. Después de otra hora de agitación, se enfría la solución, se añade un pequeño volumen de agua, y se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío, para obtener un residuo de 1-acetil-15 2-(o-clorofenil)-bencimidazol. Este producto se purifica más recristalizando en un pequeño volumen de acetato de etilo, o en una mezcla de éter y petroléter.

20 B) Se forma 1-benzoil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol haciendo reaccionar 0,05 m. de cloruro de benzoilo y 0,05 m. de la sal sódica de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol, por el método de A).

25 C) Por contacto íntimo de la sal sódica de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol con cloruro de propionilo bromuro de benzoilo, cloruro de p-clorobenzoilo y cloruro de isobutiroilo, según el procedimiento descrito para formar 1-acetil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol, se obtienen respectivamente los N-propionil-, benzoil-, p-clorobenzoil- 30 e isobutiroil-2-(o-clorofenil)-bencimidazoles. En algunos casos, una sola recristalización no da material substancial-



282132

mente puro. Tales compuestos se purifican más por cromatografía sobre alúmina neutra y elución del N-acil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol con éter o acetato de etilo.

EJEMPLO 2º.- 1-Propionil-2-(o-clorofenil)-5-metoxi-bencimidazol.

5 En un matraz de fondo redondo se añaden 2,1 g. de 2-(o-clorofenil)-5-metoxi-bencimidazol a una mezcla de 50 ml. de tolueno y 15 ml. de dimetilformamida. La suspensión se seca luego por destilación azeotrópica de una pequeña cantidad del tolueno. Se agrega a esta solución una
10 suspensión de 0,7 g. de hidruro sódico al 52% en 5 ml. de tolueno; se agita la mezcla una hora a 60°C, y se añade después a gotas 1 g. de cloruro de propionilo. Pronto desaparece el color amarillo de la sal sódica. Después de agitar una hora más, se enfría la solución, se añade un pequeño
15 volumen de agua, y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío, para obtener 1-propionil-2-(o-clorofenil)-5-metoxi-bencimidazol. Este producto se purifica más mediante recristalización en una pequeña solución de acetato de etilo.

20 EJEMPLO 3º.-

Se obtienen N-acil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazoles haciendo reaccionar una sal alcalimetálica de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol con un haluro de acilo apropiado. Así se produce N-acetil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol
25 como sigue:

A 9,7 g. de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol en 100 ml. de dimetilformamida seca se añaden 2,3 g. de una emulsión de hidruro sódico al 52% en aceite mineral. Se agita la mezcla unos 20 minutos a temperatura ambiente, y



se calienta con cuidado diez minutos a unos 50°C. Se enfría a temperatura ambiente, y a la solución enfriada se agregan despacio 1,6 g. de cloruro de acetilo en 10 ml. de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta luego
5 20 minutos a unos 80°C, se enfría, se diluye con 200 ml. de agua, y se extracta con tres porciones de 100 ml. de éter. Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran, y el éter se elimina en vacío, para recoger 1-acetil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol.

10 Poniendo la sal sódica de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol en íntimo contacto con bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de hexanoilo y cloruro de benzoilo, según el método expuesto antes para formar N-acetil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, se obtienen respectivamente
15 los N-acetil-, N-propionil-, N-hexanoil- y N-benzoil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazoles. Los compuestos se purifican por recristalización o por cromatografía sobre alúmina neutra.

EJEMPLO 4º.-

20 Con 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, administrado por vía oral a ratones infectados con Nematospiroides dubius, se evitó el desarrollo larvario del nematodo a dosis de 31, 62, 125, 250 y 500 mg/kg. El 2-(o-clorofenil)-bencimidazol impidió este desarrollo larvario a dosis de
25 62, 250 y 500 mg/kg.

EJEMPLO 5º.-

Se preparan bolos de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol o de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol de la composición siguiente, para administración oral a animales domésticos:
30

26 OCT 1966
CENTIMOS

- 15 -
282132

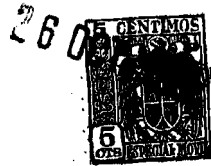
	(A) g.	(B) g.
2-(o-Halofenil)-bencimidazol	1,0	2,0
Fosfato dicálcico	3,0	1,0
Almidón	0,535	0,702
Goma Guar	0,15	0,16
Talco	0,14	0,11
Estearato de magnesio	0,04	0,028

5 A) Para preparar (A), se mezcla bien el
fosfato dicálcico con el 2-(o- halofenil)-bencimidazol, y se
reduce la mezcla a partículas que pasan por el tamiz de 60
mallas. Se añade a la mezcla 0,330 g. de almidón en pasta
acuosa, y la mezcla resultante se granula del modo habitual,
10 Se pasan luego los gránulos por una criba núm. 10, y se secan
durante unas ocho horas a 43-55°C; el material secado se
pasa luego por una criba núm. 16. Se añaden la goma Guar
y el resto del almidón, y se revuelve bien la mezcla. Se-
guidamente se agregan los demás ingredientes, y todo se
mezcla bien y se comprime.

15 B) La preparación (B) se hace mezclando
bien en fosfato dicálcico con el 2-(o-halofenil)-bencimida-
zol y reduciendo la mezcla a partículas que pasen por el
tamiz de 60 mallas. Se añade a la mezcla 0,430 g. de almi-
dón en pasta acuosa, y la mezcla resultante se granula luego
20 como de costumbre. Se pasan los gránulos por una criba núm.
10 y se secan a 43-55°C durante unas ocho horas, y el mate-
rial secado se pasa despues por una criba núm. 16, Se añaden
la goma Guar y el resto del almidón, y se revuelve bien la
mezcla, Se agregan por último los demás ingredientes, y el
25 conjunto se mezcla bien y se comprime.

EJEMPLO 6º.-

A continuación se expone el modo de preparar
una tableta de la composición siguiente:



- 16 - 282132

	mg.
N-metil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol	125
Fosfato dicálcico	250
Almidón	125
Goma Guar (60 mallas)	17
Talco (60 mallas)	14
Estearato de magnesio (60 mallas)	5

5 Se mezclan bien el fosfato dicálcico, el N-metil-2-(o-fluorofenil)-bencimidazol y 50 mg. de almidón, y la mezcla se reduce a partículas que pasen por el tamiz de 60 mallas. Se agregan a la mezcla 45 mg. de almidón en pasta acuosa, y se granula todo como de costumbre. Luego se pasan los gránulos por una criba núm. 10, y se secan durante unas ocho horas a 43-55°C. El material secado se pasa 10 despues por una criba núm. 16. Se agregan la goma Guar y el resto del almidón, y la mezcla se revuelve bien. Por último, se añaden los demás ingredientes, y la masa se revuelve y comprime.

15 De manera análoga se preparan tabletas que contiene 2-(o-clorofenil)-bencimidazol como antihelmínticos activo.

EJEMPLO 7º.-

20 Según métodos corrientes de formulación, se preparan brebajes de la composición siguiente:

20	A. 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol	2,3 g.
	Emulsión AF antiespumante	0,06 g.
	Hidroxietilcelulosa	0,3 g.
	Fosfato monosódico	0,3 g.
	Cloruro de benzalconio (sol. 12,8%)	0,6 ml.
	Agua, c.s. para	30,0 ml.
25	B. N-Benzoil-2-(o-clorofenil)-bencimidazol	4,0 g.
	Emulsión AF antiespumante	0,06 g.
	Hidroxietilcelulosa	0,3 g.
	Fosfato monosódico	0,3 g.
	Cloruro de benzalconio (sol. 12,8%)	0,6 ml.
	Agua, c.s. para	30,0 ml.



C. Tambien se pueden preparar brebajes en cantidad, para subdividirlos antes del uso. Sirven los siguientes vehiculos:

- | | | |
|---|--|----------|
| 5 | 1. Cloruro de benzalconio (sol. 12,8%) | 40 ml. |
| | Emulsión AF antiespumante | 4 g. |
| | Hidroxietilcelulosa | 20 g. |
| | Agua destilada, c.s. para | 2000 ml. |
| | 2. Cloruro de benzalconio (sol. 12,8%) | 0,5 ml. |
| | Emulsión AF antiespumante | 4 g. |
| | Hidroxietilcelulosa | 20 g. |
| | Agua destilada, c.s. para | 2000 ml. |

10 Los compuestos de la fórmula I anterior se agregan a los vehiculos en concentraciones del orden del 15-40 g/100 ml.

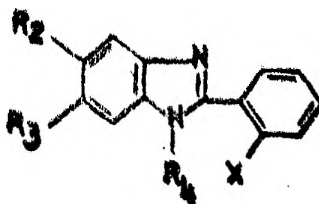
El cloruro de benzalconio empleado en los vehiculos de brebajes es una mezcla de cloruros de dimetilbencilamonio de C₈-C₁₈.

15

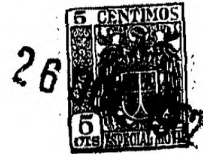
N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

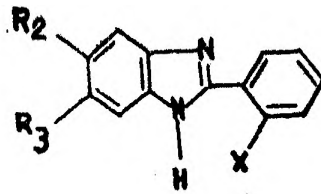
- 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles, y especialmente para preparar un 2-(-halofenil)-N-acil-bencimidazol de fórmula estructural
- 20



25 donde R₂, R₃ se toman de la clase integrada por hidrógeno, levialquilos y levialcoxilos; R₄, de la clase compuesta por grupos aroilo y levialcanoilo, y X es un halógeno de peso atómico entre 19 y 35,5 inclusive, el cual comprende la reacción de una sal alcalimetálica de un compuesto de estructura



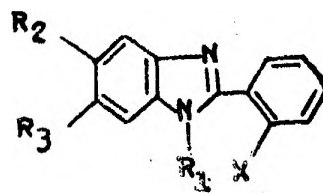
282132



5 donde R_2 , R_3 , R_4 tienen la significación ya indicada, con un acilante de la clase que comprende haluros de aroilo y de levialcanoilo.

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles, y especialmente para producir N-benzoil-
10 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol, que comprende la reacción de la sal sódica de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol con cloruro de benzoilo.

3.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles, aplicables a la prevención y el tratamiento
15 de la helmintiasis en los animales, el cual comprende dispersar íntimamente un compuesto de fórmula



20 y sales ácidas de adición del mismo, en un vehículo administrable por vía oral, donde R_1 se elige del grupo consistente en hidrógeno, levialquilos y levialquenilos; R_2 , R_3 del grupo compuesto por hidrógeno, levialquilos levialoxilos, y X es un halógeno de peso atómico entre 19 y 35,5 inclusive.

4.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles de aplicación antihelmíntica que comprende mezclar íntimamente 2-(o-halofenil)-bencimidazol, donde el radical halógeno tiene un peso atómico de 19 a 35,5 inclusive,

26 OCT

282132



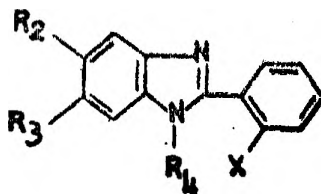
con un vehículo comestible no tóxico.

5.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles de aplicación antihelmíntica que comprende dispersar una proporción quimioterápica de 2-(o-clorofenil)-bencimidazol en un brebaje líquido.

6.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles de aplicación antihelmíntica que comprende dispersar una proporción quimioterápica de 2-(o-fluorofenil)-bencimidazol en un brebaje líquido.

7.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles utilizables como antihelmínticos que comprende distribuir como antihelmíntico activo en un pienso para animales 2-(o-halofenil)-bencimidazol a una concentración suficiente para asegurar una dosis diaria no mayor de unos 5 mg. de dicho bencimidazol por kilogramo de peso del animal, teniendo radical halógeno del producto un peso atómico de 19 a 35,5 inclusive.

8.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles, aplicables a la prevención y el tratamiento de la helmintiasis en los animales, el cual comprende dispersar íntimamente un compuesto de fórmula



en un vehículo administrable por vía oral, en cuyo compuesto R_2 , R_3 se eligen del grupo integrado por hidrógeno, levialquilos y levialcoxilos; R_4 es un grupo acilo, y X un halógeno de peso atómico entre 19 y 35,5 inclusive.

9.- Procedimiento para la obtención de compuestos de bencimidazoles.

Esta memoria consta de veinte páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

JOSÉ M. S. S. S.
P. A.

