

CMM

306414

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 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY (New Jersey),

por:

"Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos".

-----

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a nuevos compuestos químicos, y más concretamente, a derivados de compuestos heterocíclicos. Conciérne sobre todo a bencimid-

**POOR  
QUALITY**

zoles, benzoxazoles y benzotiazoles que en la posición 5 o 6 tienen un radical amino simple o sustituido. También atañe a benzazoles con un radical halo ligado a la posición 5 y/o 6 y especialmente al procedimiento de obtener tales compuestos, y al empleo de estos compuestos y de las composiciones que los contienen para tratar y prevenir la helmintiasis.

La infección conocida por helmintiasis consiste en la infestación con diversas especies de gusanos parásitos del cuerpo humano, y en particular del conducto gastroentérico. Es una enfermedad común, muy difundida y grave, y los métodos conocidos para su tratamiento y prevención no han resultado totalmente satisfactorios. Un objeto del presente invento es proporcionar compuestos nuevos y originales; otro, proporcionar métodos para su síntesis; otro, la provisión de un método para preparar composiciones antihelmínticas que contengan tales compuestos; otro, proporcionar un grupo de bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles sustituidos, útiles para combatir la helmintiasis; otro, proporcionar antihelmínticos especialmente activos contra los ascáridos. Otros objetos más se apreciarán por la siguiente descripción del invento.

Según el presente invento, se ha comprobado que ciertos bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles que en la posición 2 tienen un grupo heterocíclico con nitrógeno, oxígeno y/o azufre, como heteroátomos, y más especialmente los sustituidos también en la posición 5 o 6 del núcleo de benzazol con un radical amino simple o sustituido, como levialquilamino o dilevialquilamino, y más especialmente los sustituidos también en la posición 5

y/o 6 del núcleo de benzazol con un radical halo, poseen actividad antihelmíntica, y que la de algunos de ellos es muy grande contra los ascárides del cerdo.

5 Entre los helmintos parásitos, los más comunes en los animales domésticos son nematodos de los géneros -- Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Hematodirus, Coo-  
peria, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris,  
Ascaris, Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Las enferme-  
10 dades achacables a infecciones tales como ascariasis, tri-  
costrongilosis y parasitismo intenso son muy corrientes y  
graves, y el organismo hospedante suele padecer dolencias  
tales como desnutrición, anemia y hemorragias. Además, ca-  
sos avanzados y descuidados de helmintiasis pueden ocasionar  
postración y muerte.

15 En general, los compuestos de este invento poseen un grado de actividad sorprendente contra el nematodo Ascaris lumbricoides var. Suum. Este ascáride plantea un serio problema en la cría del cerdo, pues la infección puede producir muerte, desmedro u otro daño permanente en el  
20 animal atacado.

El gusano adulto se aloja en el intestino delgado del cerdo. El gran número de huevos depositados cada día se descargan con las heces del animal infectado, y continúan desarrollándose hasta que son ingeridos. Las larvas  
25 se incuban entonces, se abren paso hasta la corriente sanguínea, migran al hígado, los riñones y otros órganos, y vuelven a los intestinos, donde maduran. El hígado y los riñones pueden mostrar notables cambios a consecuencia del paso de las larvas a través de ellos.

30 Los nuevos compuestos, dentro del alcance de este invento, se pueden representar por la fórmula

306414



donde R es un radical heteroaromático con 1-3 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre;

A es oxígeno, azufre o NR<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, levialquilo, aralquilo o acilo; y

5 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son hidrógeno o un radical amino, levialquilamino, dilevialquilamino o halo.

Algunos de estos compuestos nuevos y originales según el invento tienen un amino simple o sustituido en la posición 5 o 6 del núcleo de benzazol. El sustituto amino puede ser un radical levialquilamino, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, o bien un radical dilevialquilamino, como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metiletilamino, etc. Otros compuestos originales según este invento tienen un radical halo en la posición 5 y/o 6 del núcleo de benzazol. Así, los nuevos compuestos pueden ser 5-clorobenzazoles, 5-bromobenzazoles, 5-fluorobenzazoles, 6-fluorobenzazoles, 5,6-diclorobenzazoles, 5,6-difluorobenzazoles, 5-cloro-6-fluorobenzazoles, 5-dimetilaminobenzazoles, 6-dimetilaminobenzazoles, 5-aminobenzazoles o similares.

Además de un sustituto en la posición 5 y/o 6, los benzazoles según este invento tienen un radical heterocíclico en la posición 2 (R en la fórmula I). Se prefiere que éste sea un monociclo pentámero o hexámero heteroaromático con 1-3 heteroátomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Ejemplos de esos radicales heterocíclicos son los que contienen sólo nitrógeno, como pirrilo y piridilo; oxígeno, -

como furilo, o azufre, como tienilo. Los compuestos preferidos del invento son aquellos en que el 2-sustituto contiene como heteroátomos nitrógeno y azufre, por ejemplo, - tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

5                    En la posición 1 del núcleo de bencimidazol puede haber radicales alquilo, aralquilo o acilo, y similares. Entre los radicales alquilo, se prefieren levialquilos, como metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; entre los radicales acilo, alcenoilos tales como acetilo y propionilo, - -  
10                    areoilos como benzilo y toluilo, y aralcanoilos como fenilacétilo. Bencilo es el radical aralquilo preferido en la posición 1.

                  Cuando no están sustituidos los dos átomos de nitrógeno del núcleo de bencimidazol, un experto en la materia comprenderá que el átomo de hidrógeno ligado a uno de los dos fluctuará entre ellos y creará una molécula tautomérica, donde las posiciones 5 y 6 del anillo se hacen - -  
15                    equivalentes. Suelen definirse esos particulares compuestos como 5(6)-fluorobencimidazol o 5(6)-dimetilamino-bencimidazol.  
20                    zol.

                  Como ejemplo de los nuevos bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles sustituidos que comprende el invento, elaborados por los métodos que más adelante se describen, pueden citarse los siguientes: 2-(4'-tiazolil)-5(6)-  
25                    fluorobencimidazol, 2-(4'-isotiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol, 2-(2'-tiazolil)-5(6)-clorobencimidazol, 2-(2'-furil)-5(6)-dimetilaminobencimidazol, 2-(4'-tienil)-5,6-difluorobencimidazol, 2-(2'-pirril)-5(6)-aminobencimidazol, 2-(4'-tiazolil)-5(6)-bromobencimidazol, 2-(4'-1,2,5-tiadiazolil)-  
30                    5-fluorobenzoxazol, 2-(2'-pirril)-5,6-diclorobenzoxazol, 2-(2'-tiazolil)-5-dimetilaminobenzoxazol, 2-(4'-tienil)-5-

metilaminobenzoxazol, 2-(4'-tiazolil)-5-(bromo)-benzoxazol, 1-acetil-2-(3'-piridil)-5-fluorobencimidazol, 2-(4'-isotiazolil)-5(6)-clorobencimidazol, 2-(2'-fúril)-6-fluorobenzotiazol, 1-benzoil-2-(2'-tiazolil)-5-dimetilaminobencimidazol, y sus análogos.

Según el procedimiento de preparación de los compuestos definidos por la fórmula I exterior, y más concretamente de bencimidazoles, tales compuestos se pueden producir por reacción de una g-fenilendiamina adecuadamente sustituida, como 2-amino-4-fluoroanilina, con un ácido carboxílico heterocíclico o un derivado suyo, como haluro, nitrilo, éster o amida, en un ácido inorgánico, como el sulfúrico, el fosfórico o el clorhídrico. La reacción se conduce a temperaturas de unos 120-180°C, durante tres a diez horas; el tiempo y la temperatura mejores dependerán desde luego un cierto grado de las reacciones particulares consideradas. Pueden emplearse benceno, tolueno, xileno y similares como disolventes de uno o varios de los cuerpos en reacción.

Se prefieren cantidades equimoleculares del compuesto heterocíclico y de la diamina, y convienen 5-20 partes en peso de ácido por cada parte del compuesto heterocíclico. Se comprenderá que no son rigurosas las proporciones de ácido. Los bencimidazoles buscados se recuperan enfriando la mezcla reaccionante y diluyéndola con agua. Cuando los bencimidazoles no cristalicen fácilmente después del tratamiento descrito, se precipitarán tratando con una base la mezcla pasmada.

Según otra forma de preparación de los bencimidazoles 5- o 6-sustituídos de este invento, los nuevos compuestos se pueden sintetizar mediante reacción de una ni-

troanilina adecuadamente sustituida con un ácido carboxíli-  
co heterocíclico o su correspondiente éster o haluro, en -  
un disolvente inerte adecuado, como piridina, benceno o si-  
milar. Luego se reduce el grupo nitro de la anilida resul-  
5 tante, y se obtiene el bencimidazol tratando esa anilida -  
con un sistema reductor, como cinc-ácido clorhídrico, cinc  
-ácido acético, hierro-ácido clorhídrico, o sus análogos,  
o por reducción catalítica.

Además, una anilina adecuadamente sustituida, co-  
10 mo 2,3-difluoroanilina, puede hacerse reaccionar con un --  
ácido carboxílico o un derivado suyo, nitrarse y reducirse  
luego, para obtener un segundo sustituto amino. La o-feni-  
lendiamina resultante se puede convertir luego en el benci-  
midazol buscado, como antes se ha descrito.

Alternativamente, los bencimidazoles según este  
15 invento se pueden preparar mediante reacción de una o-feni-  
lendiamina adecuadamente sustituida con un ácido carboxíli-  
co heterocíclico o un derivado suyo, en ácido polifosfóri-  
co, mejor a temperaturas de unos 175-275°C, durante dos a  
20 seis horas.

Los bencimidazoles sustituidos se pueden sinteti-  
zar también por reacción de una o-fenilendiamina con un al-  
dehído heterocíclico, como tiazolil-4-aldehído, furil-2-al-  
dehído y similares, en un medio que contenga nitrobeneno.  
25 Se obtienen buenos resultados calentando la mezcla reaccio-  
nante un breve rato a temperatura de reflujo. Si se quiere  
puede emplearse como disolvente un levialcanol para promo-  
ver la solubilidad de los cuerpos reaccionantes a tempera-  
turas más bajas; estos disolventes se eliminan por destila-  
30 ción mientras se calienta. Los bencimidazoles sustituidos  
cristalizan directamente en muchos casos al enfriar la

solución nitrobencénica. Alternativamente, se pueden cristalizar por adición de éter o petroléter.

Según otra forma de realización del invento, los nuevos bencimidazoles se preparan mediante condensación de un aldehído heterocíclico con una o-fenilendiamina adecuadamente sustituida, con preferencia en un disolvente apropiado, como levialcanol. El producto intermedio es la base de Schiff del aldehído y la amina. Normalmente no se aísla sino que se convierte por vía directa en el bencimidazol. La ciclación de la base de Schiff a bencimidazol se efectúa con un oxidante adecuado, como acetato cúprico, tetraacetato de plomo, acetato mercurico, aire y similares.

Quando se emplea un reactivo metálico pesado para obtener bencimidazol a partir de una o-fenilendiamina, en el procedimiento anterior, se forma una sal gravimetálica insoluble del bencimidazol 2-heterocíclico. Este material se convierte fácilmente en bencimidazol libre, retirando la sal de metal pesado por medio de reactivos apropiados, como sulfuro de hidrógeno, polisulfuro amónico, hidróxi o de amonio y similares.

Según otro procedimiento de preparación de los bencimidazoles según el invento, puede hacerse reaccionar una anilina adecuadamente sustituida con un nitrilo heterocíclico, en presencia de un catalizador apropiado, como  $AlCl_3$ , para formar un N-fenil-amidinderivado del compuesto heterocíclico. Tratando esta última sustancia con hidroxilamina, para producir un N'-fenil-N-hidroxiamidinderivado, y haciendo reaccionar esta última sustancia con un haluro de alquilo o de arilsulfonilo, y después con una base, se obtiene el bencimidazol.

Otro método de preparar los bencimidazoles según

este invento consiste en clorar o bromar la N'-fenilamidi-  
na antes descrita, para producir una N-cloro- o N-bromo-N'  
-fenilamidina. Esta halogenación se consigue haciendo reag  
cionar dicha N'-fenilamidina con un halogenante positivo -  
5 capaz de fijar un halógeno en el átomo de nitrógeno del --  
grupo amidino. Reactivos adecuados para este fin son N-ha-  
loamidas o N-haloimidias, como N-clorosuccinimida, N-bromo-  
acetamida y similares. Cuando se emplea una N-haloamida o  
N-haloimida, hace falta una base en cantidad suficiente pa  
10 ra neutralizar la sal ácida de adición de la N'-fenilamidi  
na. Sirve para el caso un carbonato de hidróxido de metal  
alcalino.

Sin embargo, los halogenantes preferidos son áci  
do hipocloroso y ácido hipobromoso, que se forman bien in  
15 situ añadiendo un hipohalito de metal alcalino o alcalino-  
térreo a una solución de la sal ácida de adición de N'-fe-  
nilamidina, a fin de neutralizar esta última y producir a  
la vez halogenante. Ejemplos de hipohalitos útiles para es  
te objeto son hipocloritos sódico y potásico, hipobromito  
20 sódico e hipobromito cálcico.

La N-halo-N'-fenilamidina resultante de esta ha-  
logenación se convierte en el bencimidazol por tratamiento  
con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino o  
alcalinotérreo, como hidróxido sódico, potásico o cálcico.

Un método de obtener el bencimidazol 1-sustitui-  
do de la fórmula I precedente consiste en convertir el com  
puesto no sustituido en 1 en una sal de metal alcalino, con  
preferencia de sodio, poniendo en contacto dicho compuesto  
con hidruro sódico en un disolvente adecuado. Un pequeño -  
25 exceso molar de hidruro sódico da resultados satisfacto- -  
30 rios, y, si se quiere, pueden emplearse cantidades equimo-

leculares de bencimidazol y de hidruro sódico. La reacción se desarrolla bien calentando los cuerpos reaccionantes a temperaturas algo elevadas, pero basta la ordinaria.

Seguidamente se puede obtener un bencimidazol --  
5 1-sustituído poniendo en contacto la sal alcalinotánica --  
del bencimidazol con un haluro de acilo, como cloruro de benzilo, cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o similares; con un haluro de aralquilo, como cloruro de bencilo, o con un haluro de alquilo, como cloruro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de metilo y análogos.  
10 ro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de metilo y análogos. Normalmente, el haluro de acilo, de aralquilo o de alquilo se añade directamente a una solución o suspensión de la sal de bencimidazol en un disolvente inerte, y la reacción se conduce a una temperatura desde ordinaria o ambiente hasta 100°C; se prefieren las comprendidas entre 50° y  
15 75°C. El disolvente empleado como medio de reacción es con preferencia un hidrocarburo, como benceno, tolueno, xileno petroléter o análogos, solos o mezclados con otros miscibles con ellos, como dimetilformamida.

20 Los benzoxazoles y benzotiazoles 5- o 6-sustituídos según este invento pueden obtenerse de diversos modos. Uno de ellos comprende la reacción de un o-aminofenol u o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un ácido carboxílico heterocíclico o un derivado suyo, como su haluro,   
25 éster, amida o nitrilo. La reacción se efectúa poniendo en íntimo contacto los dos materiales, en cantidades sustancialmente equimoleculares, a temperaturas elevadas. El benzoxazol o el benzotiazol se obtienen mezclando los cuerpos reaccionantes en un disolvente orgánico, o fuera del mismo  
30 pero se prefiere lo primero. Sirve muy bien para ello un hidrocarburo aromático, como benceno, tolueno o xileno. El

procedimiento se desarrolla bien a una temperatura aproximada de 70-120°C. Terminada la formación del benzotiazol o el benzoxazol buscado, el producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos, como el de eliminar el disolvente a presión reducida, y recristalizar o sublimar -  
5 el compuesto que interesa.

Otro método de preparación de los benzoxazoles y benzotiazoles según el invento consiste en la reacción de un o-aminofenol u o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un ácido carboxílico heterocíclico o un derivado suyo,  
10 en un medio que contenga ácido polifosfórico. Este procedimiento es muy satisfactorio para sintetizar los benzotiazoles, y es preferible realizarlo poniendo en íntimo contacto cantidades aproximadamente equimoleculares de los cuerpos reaccionantes en un medio que contenga 5-20 partes en  
15 peso de ácido polifosfórico por cada parte de ácido carboxílico o de sus derivados. La reacción se practica calentando la mezcla a 150-215°C, y mejor a 180-200°C, durante dos a cuatro horas. Los benzotiazoles se aíslan luego enfriando con agua la mezcla reaccionante refrigerada, y neutralizando el ácido con una base como carbonato cálcico, hidróxido o carbonato de metal alcalino, o hidróxido amónico.  
20 Este método se considera menos satisfactorio que el antes descrito para obtener los benzoxazoles, porque éstos resultan menos estables que los correspondientes benzotiazoles en presencia de un ácido inorgánico caliente.

Otro método para sintetizar los benzoxazoles y benzotiazoles según este invento comprende la reacción de un o-aminofenol u o-aminotiofenol adecuadamente sustituido con un aldehído heterocíclico, en un disolvente como levialcanol. Primero se forma la correspondiente benzoxazoli  
30

na o benzotiazolina, que se convierte en benzoxazol o benzotiazol por oxidación con cloruro férrico, tetraacótato de plomo, acetato cúprico, acetato mercurico o similares.

Los bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles sustituidos aquí descritos son útiles para tratar y/o prevenir la helmintiasis en los animales domésticos. Para ello, se pueden administrar por vía bucal, como componentes del pienso, en el agua de beber, en bloques de sal, y en formas unitarias de administración, como bolos o píldoras y brebajes. La cantidad de ingrediente activo requerida para reprimir mejor la helmintiasis varía, desde luego, de acuerdo con factores tales como el compuesto particular empleado, la especie del animal en tratamiento, la del parásito infeccioso, la gravedad de la infección, y el carácter terapéutico o profiláctico de la medicación. En general, las actividades los compuestos citados no son iguales. Por ejemplo, los bencimidazoles parecen ser más activos que los benzoxazoles y benzotiazoles correspondientes. Los compuestos aquí descritos, administrados por la boca a animales domésticos, a dosis diarias de 0,1 a 500 mg/kg de peso del animal, son regularmente muy eficaces contra la helmintiasis sin efecto tóxico intolerable. Cuando los compuestos se han de emplear con fines terapéuticos, se obtienen buenos resultados administrando a los animales una dosis diaria de 5 a 500 mg, con referencia de 15 a 250 mg/kg de peso corporal, de una sola vez, o en fracciones menores, repartidas en 24 horas. Si interesa un tratamiento profiláctico, y los compuestos se dan continuamente, proporcionan resultados satisfactorios dosis diarias de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal.

Los compuestos según este invento, preparados en

unidades tales como cápsulas, tabletas, bolos o píldoras, brebajes o similares, se pueden mezclar con uno o más ingredientes inocuos por vía oral, como diluentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, suspensores, humectantes, etc. Los suspensores son particularmente valiosos si interesa un brebaje, y deben usarse en proporciones que permitan obtener una suspensión uniforme del ingrediente activo en agua. La cantidad exacta aplicable del suspensor dependerá de la concentración del antihelmíntico activo y del suspensor particular utilizado.

Las formas farmacéuticas unitarias se pueden elaborar fácilmente empleando técnicas usuales de formulación y son especialmente útiles cuando han de administrarse en una sola dosis o en fracciones durante 24 horas. Además de los ingredientes ya mencionados, las composiciones sólidas pueden contener un material que, asociado al ingrediente activo, mantenga éste inerte o inactivo mientras la composición esté en el medio ácido del estómago, y lo libere al llegar el medicamento al intestino. Estas composiciones, por su carácter entérico, son particularmente útiles para el tratamiento de animales con helmintiasis grave del conducto intestinal. Tal propiedad entérica se puede lograr, por ejemplo, revistiendo tabletas y píldoras del modo usual con una de las capas corrientemente empleadas al efecto, como las que contienen ácidos grasos, resinas, ceras, polímeros sintéticos, etc.

La cantidad exacta de ingrediente activo utilizable en las mencionadas composiciones puede variar, siempre que baste la ingerida para cubrir la dosis necesaria. En general, esto se logra con tabletas, píldoras y brebajes que contengan entre 5 y 70% en peso de ingrediente activo. He -

aquí un ejemplo típico de píldora o bolo conforme al invento:

5	2-(4'-Tiazolil)-5(6)-fluorobenzimidazol	6,0 g.
	Fosfato dicálcico	1,0 g.
	Almidón	0,7 g.
	Goma guar	0,16 g.
	Talco	0,11 g.
	Estearato de magnesio	0,028 g.

Este bolo se prepara mezclando bien el bencimidazol, en partículas más finas que la del nº 60, con 6,43 g. de almidón, en pasta acuosa. La mezcla resultante se gramu la del modo usual, se pasa por una criba nº 10, y se seca unas ocho horas a 40-50°C. El material secado se pasa luego por una criba nº 16, se añade la goma guar y el resto - del almidón, y se revuelve bien la mezcla. Después se añaden los demás ingredientes, y se mezcla íntimamente todo. Luego se prepara un bolo del tamaño requerido, como de cog tumbre, mediante compresión.

Un brebaje adecuado puede contener en unos 30 ml los ingredientes que siguen:

25	2-(2'-Furil)-5(6)-dimetilamino-bencimidazol	4,5 g.
	Cloruro de benzalconio	0,6 ml
	Emulsión antiespumosa	0,06 g
	Hidroxietilcelulosa	0,3 g.
	Fosfato monosódico	0,3 ml
	Agua, c.s. para	30,0 ml

Las proporciones de antihelmíntico en estas formas de administración pueden variar dentro de límites razonables, sin alterar las de los otros ingredientes de la composición.

Los bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles según el invento se pueden administrar, dispersar o mezclar en los elementos normales del pienso, del agua de beber y de otros líquidos que usualmente tomen los anima-

les. Este método se prefiere cuando interesa aplicar con-  
tinuamente los compuestos activos, con fines terapéuti-  
cos o profilácticos, durante varios días. Sin embargo, en  
esta aplicación, debe entenderse que el invento se propo-  
5 ne también el empleo de composiciones que contengan los -  
compuestos activos íntimamente dispersos o mezclados con  
cualquier otro vehículo o diluyente inerte respecto a él,  
ingerible y tolerado por los animales. Tales composicio-  
nes se pueden utilizar en forma de polvos, glóbulos, sus-  
10 pensiones, etc., para administrar a animales las dosis re-  
queridas, o bien como concentrados o suplementos dilui- -  
bles con más excipiente o alimento para elaborar la compo-  
sición definitiva. Ejemplos de diluentes o vehículos apro-  
piados para tales composiciones son los sólidos ingeri- -  
15 bles por vía bucal, como granos desecados de destilerías,  
alfalfa, harinas de maíz y de frutas cítricas, residuos -  
de fermentación, conchas de ostras trituradas, arcilla de  
Attapulgas, salvado de trigo, fracciones solubles de mela-  
zas,, harina de tusas de maíz, sustancias vegetales come-  
20 tibles, harina de soya mondada y tostada, pienso molido -  
de vainas de soya, micelios antibióticos, farro de soya,  
piedra caliza machacada o similares. Al preparar composi-  
ciones sólidas, el ingrediente activo se dispersa o mez-  
cla íntimamente con todo el pienso u otro excipiente sólido,  
25 por trituración, agitación, molturación o volteo. Eli-  
giendo diluentes adecuados, y variando la relación entre  
vehículo e ingrediente activo, pueden prepararse composi-  
ciones de cualquier concentración que interese.

Como ya se ha dicho, los benzazoles 5- y 6-sus-  
30 tituidos del invento muestran un grado nada común de acti-  
vidad contra ascárides del cerdo tales como Ascaris lum-

bricoides. Cuando se emplean antihelmínticos como los del presente invento para tratar a animales, por ejemplo, a cerdos, y en particular cuando esto tiene por objeto evitar o suprimir la ascaridiasis, los ingredientes activos se administran con preferencia como componentes del pienso. Si se emplean los compuestos definidos por la fórmula I anterior como ingredientes del pienso, la dosis requerida se puede conseguir con piensos compuestos que contengan entre 0,001% y 3% en peso del compuesto activo. Estos piensos medicinados pueden prepararse para uso inmediato mezclando la proporción indicada de ingrediente activo con el pienso. También es posible prepararlos como suplemento de pienso con concentraciones más altas de ingrediente activo dispersas por igual en un excipiente sólido comestible como los precitados. Tales suplementos pueden diluirse luego con pienso, para obtener la concentración adecuada de ingrediente activo en el alimento terminado. Como al fabricante le conviene utilizar alrededor de 1 parte de suplemento de pienso por cada 1000 de pienso terminado, la concentración preferida de ingrediente activo en el primero es en parte función del índice pretendido de ingrediente activo en el segundo. En general, se pueden emplear suplementos de pienso con 5 a 50% en peso de ingrediente activo para conseguir la dosis prevista en el pienso terminado.

A continuación se exponen varios ejemplos de suplementos de pienso con compuestos activos dispersos en un vehículo sólido inerte:

	<u>kg</u>
A. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-fluorobenzimidazol	2,25
Salvado de trigo	42,75

	B. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-dimetilamino-bencimidazol	6,75
	Conchas de ostras trituradas	18
	Harina de frutas cítricas	20,25
5	C. 2-(2'-Furil)-5(6)-clorobencimidazol	11,25
	Harina de maiz	33,75
	D. 2-(2'-Tienil)-5(6)-difluorobencimidazol	13,50
	Pienso molido de vainas de soya	3,50
	E. 2-(4'-Tiazolil)-6-fluorobenzotiazol	6,75
	Fracciones solubles de melazas	38,25

10 Al preparar estos suplementos de piensos y otros similares, el ingrediente activo se añade al vehículo, y se mezcla todo bien, para obtener una dispersión sustancialmente uniforme del antihelmíntico en el excipiente.

15 Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos, sin idea alguna de limitación.

EJEMPLO 1a.- 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-dimetilamino-bencimidazol.

20 Una solución de 4,1 g (0,03 mol) de N,N-dimetil-p-fenilendiamina en 50 ml de tolueno se añade en treinta minutos, a temperatura ambiente, a otra de cloruro de ácido tiazol-4-carboxílico, preparada sometiendo a reflujo — 3,9 g (0,03 mol) de ácido tiazol-4-carboxílico y 3,3 ml de cloruro de tionilo en 50 ml de tolueno. El sólido separado se filtra, se lava con tolueno, y se seca; p.fus. 181-183° C.

25 Una pequeña muestra se convierte en la base libre disolviéndola en agua, añadiendo un exceso de bicarbonato potásico, y extractando la base con éter.

30 A una solución fría de 1,4 g (0,005 mol) de clorhidrato de N-(p-dimetilamino)-4'-tiazolcarboxanilida en 5 ml de ácido sulfúrico, se añade en cuatro a cinco minutos — 0,2 ml (0,0044 mol) de ácido nítrico fumante en 2,5 ml de ácido sulfúrico. Al cabo de diez minutos, se vierte la mez-

ca sobre hielo machacado. El hielo se neutraliza por adición de bicarbonato potásico, y el sólido castaño que se forma, (N-p-dimetilamino-o-nitro)-4'-tiazol-carboxanilida) se filtra, se lava y se seca; p.fus. 209-210°C. Después de recristalizar en alcohol, el material funde a 210,5-211°C.

5 Una solución de 460 mg (0,00157 mol) de N-(p-di  
metilamino-o-nitro)-4'-tiazolcarboxanilida y 0,2 ml (0,002  
mol) de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de metanol  
10 se reduce a temperatura ambiente y 40 psi, con 0,2 g de pa  
ladio al 5% sobre carbón vegetal activado. El carbón se re  
tira por filtración, y el filtrado se concentra hasta se  
quedad a presión reducida. El residuo se disuelve en una  
mezcla de 12 ml de etanol, 11 ml de agua y 1,2 ml de ácido  
15 clorhídrico concentrado, y se tiene la solución cuatro ho  
ras a reflujo. Se neutraliza el exceso de ácido añadiendo  
amoníaco líquido, y comienza a cristalizar un sólido. Se  
pasma la mezcla, y el sólido, de color leonado, [2-(4'-tia  
zolid)-5(6)-dimetilaminobencimidazol], se filtra, se lava  
20 y se seca; p.fus., 231-234°C.

Si en lugar de ácido tiazol-4-carboxílico se em  
plea en este procedimiento ácido isotiazol-4-carboxílico,  
1,2,5-tiadiazol-4-carboxílico, 2-tencico o pirrol-2-carbo  
xílico, se obtienen respectivamente 2-(4'-isotiazol)-5(6)-  
25 dimetilaminobencimidazol, 2-(4'-1,2,5-tiadiazolid)-5(6)-di  
metilaminobencimidazol, 2-(2'-tienil)-5(6)-dimetilaminoben  
cidazol, o 2-(2'-pirril)-5(6)-dimetilaminobencimidazol.

EJEMPLO 2º.- 2-(2'-Furil)-5(6)-fluorobencimidazol.

30 A 50 ml de tolueno seco se añaden 60 g de 2-ni  
tro-4-fluoroanilina y 10 ml de cloruro de furilo. La solu

ción roja se calienta una hora a reflujo. El disolvente se elimina en vacío, se añade benceno al residuo, se evapora, se añade más, y se evapora también. El sólido rojo remanente se filtra, y se lava con n-butanol. El filtrado se diluye con éter, y da alrededor de 1 g de un sólido higroscópico amarillo, que se descompone en pocos minutos al exponerlo al aire; p.fus. 113-117°C.

La anilida así formada se reduce con un catalizador de paladio sobre carbón, se añade a una mezcla de 75 ml de agua, 75 ml de alcohol y éter y 10 ml de HCl, y la solución se tiene cuatro horas a reflujo. La solución roja se trata luego con carbón vegetal, se filtra, y el filtrado se evapora hasta 1/2 volumen y se neutraliza con NH<sub>4</sub>OH concentrado. El sólido leonado remanente por filtración funde a 210-214°C. La recristalización en etanol y agua da el producto deseado, p.fus. 220-221°C.

Empleando en este procedimiento cloruro de ácido tiazol-4-carboxílico en vez de cloruro de furilo, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol.

Con 2-nitro-4-aminoanilina en vez de 2-nitro-4-fluoroanilina en el procedimiento anterior, se forma 2-(2'-furyl)-5(6)-aminobencimidazol.

EJEMPLO 3<sup>a</sup>. 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol.

Una mezcla de 1,0 g (0,07 mol) de p-fluoroanilina, 1,1 g (0,07 mol) de 4-cianotiazol, 1,33 g (0,07 mol) de cloruro de aluminio anhidro y 11 ml de tetracloroetano se agita y somete veinte minutos a reflujo. Se decanta el líquido que sobrenada; se disuelve el residuo en 25 ml de metanol, y se añade luego a 50 ml de una solución 5n de hidróxido sódico. Se añade agua abundante, y se extrae la mezcla con éter. Eliminado el éter, este extracto dejó N-

-4'-fluorofenil-(tiazol-4-amidina), p.fus. 100-102°C. La recristalización en etanol y agua (1:2) da un producto -- que funde a 103,5-104,5°C.

5 Una suspensión de 4,4 g de N-4'-fluorofenil-  
(tiazol-4-amidina) en 25 ml de metanol y 25 ml de agua se  
ajusta a un pH de 4,5 añadiendo ácido clorhídrico concen-  
trado. A la solución se añaden 7,3 ml (un equivalente) de  
hipoclorito sódico 2,8 m. Al cabo de tres minutos a tempe-  
ratura ambiente, se agrega una solución de 1 g de hidróxi-  
10 do sódico en 4 ml de agua, y se tiene la mezcla diez minu-  
tos a reflujo. Aparece un sólido de color claro, [2-(4'-  
tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol], que, después de en-  
friado, se filtra, se lava, se seca, y funde a 251-253°C.

EJEMPLO 42.- 2-(4'-Tiazolil)-5(6)-difluorobencimidazol.

15 Una mezcla de 5,2 g (0,04 mol) de 3,4-difluoro-  
anilina, 4,4 g (0,04 mol) de 4-cianotiazol y 5,4 g (0,04  
mol) de cloruro de aluminio anhidro en 50 ml de tetraclo-  
roeteno se agita y se tiene 25 minutos a reflujo, y se de-  
ja enfriar. Se decanta el disolvente, y el residuo oscuro  
20 se disuelve en 60 ml de metanol y se añade a una solución  
agitada de 40 g de hidróxido sódico en 600 ml de agua. Así  
precipita el producto de reacción, N-3,4-difluorofenil-  
(tiazol-4-amidina), p.fus. 116-118°C.

25 Una mezcla de 1,2 g de N-3,4-difluorofenil-(tia-  
zol-4-amidina) y 15 ml de metanol se ajusta a un pH de --  
4,5 con ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se  
añaden 3,2 ml (un equivalente) de hipoclorito sódico 1,6  
m, y la mezcla se deja reposar tres minutos a temperatura  
ambiente. Se añade una solución de 0,5 g de carbonato só-  
30 dico en 12-15 ml de agua, y la mezcla se tiene diez minu-  
tos a reflujo. Luego se enfría, se le añade más agua, y -

306414

el producto se filtra, se lava, se seca, y da 2-(4'-tiazolil)-5,6-difluorobencimidazol, p.fus. 250°C.

5 Empleado en este procedimiento 4-metilaminobencimidazol en vez de 3,4-difluorobencimidazol, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-5(6)-metilaminobencimidazol.

EJEMPLO 5a.- 2-(4'-Tiazolil)-5-fluorobenzoxazol.

10 Una solución de 2,5 g de 2-amino-4-fluorofenol en 30 ml de piridina se trata con cloruro de ácido tiazol-4-carboxílico, y se calienta media hora en un baño de vapor. La solución se enfría, se vierte en agua, y se extrae con benceno. Por enfriamiento y filtración se obtiene la anilina intermedia, que se suspende en 150 ml de xileno luego se agrega una cantidad igual de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se tiene cinco horas a reflujo, se lava con bicarbonato sódico al 10%, se deseca sobre sulfato de magnesio, se evapora, y da 2-(4'-tiazolil)-5-fluorobenzoxazol.

15 Empleado en este procedimiento 2-amino-4-fluorotiofenol en vez de 2-amino-4-fluorofenol, se obtiene 2-(4'-tiazolil)-5-fluorobencimidazol.

EJEMPLO 6a.- Sales ácidas de adición.

25 Cuando los bencimidazoles descritos se aislan como bases libres, es fácil convertirlos en sales ácidas de adición tratándolas con ácido. Ejemplos típicos de sales que pueden producirse de este modo son las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfatos, nitratos, fosfatos y similares; de ácidos alifáticos, como acetato, trimetilacetato y propionato; de ácidos policarboxílicos, como citrato, oxalato, succinato, etc.; y de otros ácidos orgánicos insolubles.

30

bles, como pamoato, embonato e hidronaftoato. Algunas de estas sales son más o menos solubles que las bases libres. Se ve, pues, que es posible ajustar la solubilidad de un bencimidazol determinado eligiendo juiciosamente una sal.

5 Cuando los bencimidazoles de este invento se emplean en forma de sales como antihelmínticos, conviene que el ácido respectivo empleado sea comestible y no tóxico.

10 Disolviendo 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol en etanol, y añadiendo un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico y éter etílico, al enfriar y filtrar la mezcla se depositan cristales de la sal clorhídrica de adición del bencimidazol.

EJEMPLO 7a.- 1-Benzoil-2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol.

15 A 400 ml de benceno y 175 ml de dimetilformamida se añaden 20 g de 2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol y 3 g de hidróxido sódico, éste en forma de emulsión al 50% en aceite mezclado con 10 ml de benceno. La adición se efectua lentamente, a 60°C, y se agita luego durante 45 minutos. Se agrega despacio cloruro de benzilo (14 g), y la mezcla resultante se calienta 40 minutos más a 60°C. A continuación se enfría hasta unos 10°C, se añaden 15 ml de agua, y se lava luego la mezcla con solución de bicarbonato sódico al 5%. Se filtra la solución, y el filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo, recristalizado en éter etílico, da 1-benzoil-2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol.

20

25

Reemplazando en este procedimiento el cloruro de benzilo por cloruros de metilo, de acetilo o de bencilo, el producto resultante será 1-metil-2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol, 1-acetil-2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluoro-

30

bencimidazol o 1-bencil-2-(4'-tiazolil)-5(6)-fluorobencimidazol, respectivamente.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patentes:

- 5 1) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos y especialmente un compuesto de fórmula

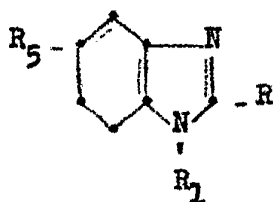


10 en la que R es un radical heteroaromático con 1-3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; A es un miembro del grupo formado por oxígeno, azufre y  $NH_1$ , donde  $R_1$  se elige entre hidrógeno, levialquilo y aralquilo;  $R_5$ ,  $R_6$  son miembros del grupo compuesto por hidrógeno, amino, levialquilamino y dilevialquilamino, y sólo un  $R_5$  o  $R_6$  es hidrógeno, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

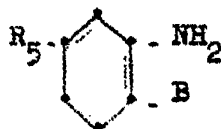


15 en la que  $R_5$  y  $R_6$  son como queda definido, y B es un miembro elegido entre H,  $NO_2$ ,  $NHR_1$ , OH y SH, con un compuesto de fórmula R-D, donde  $R_1$  y R son como ya se ha dicho, y D es un radical del grupo compuesto por carboxilo, carboalcoxilo, carboxamido, ciano y haluro de ácido.

2) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



5 en la que R es tiazolilo; R<sub>1</sub> es un miembro elegido entre -hidrógeno, levialquilo y aralquilo; y R<sub>5</sub> es dilevialquilamino, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



10 en la que R<sub>5</sub> es como queda dicho, y B es un miembro del -- grupo formado por H, NO<sub>2</sub> y NHR<sub>1</sub>, con un compuesto de fórmula la R-D, donde R<sub>1</sub> y R son como queda definido, y D es un radical elegido entre carboxilo, carboalcoxilo, carboxarido, ciano y haluro de ácido.

3) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



15 en la que R es un radical heteroaromático con 1-3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; A se elige entre oxígeno, azufre y NR<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo y aralquilo; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son hidrógeno, y al menos uno de ellos halo, la fase que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



5 donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son como queda indicado, y B es un miembro — del grupo compuesto por H, NO<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, OH y SH, con un compuesto de fórmula R-D, donde R<sub>1</sub> y R tienen el significado ya sabido, y D es un radical del grupo compuesto por carbo-

4) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sus- tituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

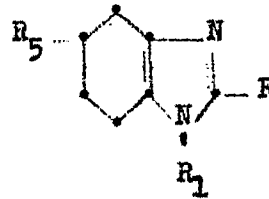


10 en la que A es un radical heteroaromático con 1-3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; A es un miembro elegido entre oxígeno, azufre y NR<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> pertenece al grupo formado por hidrógeno, levialquilo, aral- quilo y acilo; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son miembros del grupo compuesto por hidrógeno, amino, levialquilamino y dilevialquilamino, y - solo un R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> es hidrógeno, la fase que comprende la —  
15 reacción de un compuesto de fórmula



donde A, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como queda definido, con un compuesto de fórmula R-CHO, donde R tiene el significado de antes.

5) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sus- tituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



en la que R es tiazolilo; R<sub>1</sub> es un miembro elegido entre - hidrógeno, levialquilo, aralquilo y acilo; y R<sub>5</sub> es dile- - vialquilamino, la fase que comprende la reacción de un com- - puesto de fórmula



5 donde R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado ya dicho, con un com- - puesto de fórmula R-CHO, donde R es como ya se ha definido.

6) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sus- - tituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

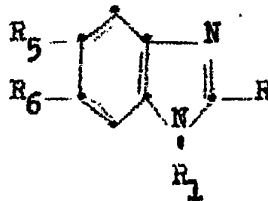


10 en la que R es un radical heteroaromático con 1-3 heteroá- - tonos elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre; A es un - miembro del grupo compuesto por oxígeno, azufre y NR<sub>1</sub>, don- - de R<sub>1</sub> se elige entre hidrógeno, levialquilo, aralquilo y - acilo; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> se eligen entre hidrógeno y halo, y solo es halo un R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub>, la fase que comprende la reacción de un -  
15 compuesto de fórmula



donde A, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como queda definido, y un compuesto - de fórmula R-CHO, donde R tiene el significado antedicho.

7) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

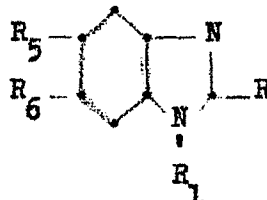


5 en la que R es un radical heteroaromático con 1-3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; R<sub>1</sub> es un miembro del grupo formado por levialquilo, aralquilo y acilo; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son miembros del grupo integrado por hidrógeno, amin, levialquilamino y dilevialquilamino, y solo es hidrógeno un R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub>, el cual comprende tratar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula



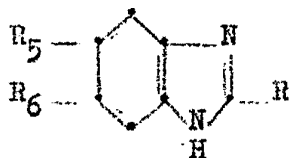
10 donde R, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como ya se ha dicho, con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-halógeno, donde R<sub>1</sub> tiene el significado de antes.

8) Procedimiento para preparar benzazoles 5-sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



15 en la que R es un radical heteroaromático con 1-3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; R<sub>1</sub> es un miembro del grupo formado por levialquilo, aralquilo y acilo; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son miembros del grupo integrado por hidrógeno y halo, y es halo al menos un R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub>; el cual com--

prende tratar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula



5 donde R, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como queda definido, con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-halógeno, donde R<sub>1</sub> tiene el significado de - antes.

9) procedimiento para preparar benzazoles 9-sustituidos.

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

BARCELONA; 17 NOV 1964

P. A.

