IV.

C. 10074.

321389

321389

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar bencimidazoles con actividad antihelmíntica".

——————:oOo:——————

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

22 DIC 1965

321389

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos químicos. Mas particularmente, se relaciona con derivados de compuestos heterocíclicos. Mas específicamente todavía, se relaciona con bencimidazoles 2-substituidos que tienen un grupo éter unido en su posición 1. Se relaciona además con los métodos para producir estos compuestos. Se relaciona también con el uso de estos compuestos y con las composiciones que los contienen, en el tratamiento y prevención de la helmintiasis.

La infección que se conoce como helmintiasis involucra la infestación con diversas especies de lombrices parásitas del cuerpo del animal, particularmente el tracto gastrointestinal. Una de las finalidades de la presente invención es proveer nuevos compuestos. Otra finalidad es proveer métodos para sintetizar estos compuestos. Otra finalidad de la presente invención es proveer un método para preparar composiciones antihelmínticas que contienen estos compuestos. Otra finalidad de la presente invención es proveer un grupo de 1-éter bencimidazoles substituidos que son eficaces para controlar la helmintiasis. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de la presente invención.

Entre los parásitos helmínticos, los parásitos mas comunes de los animales domésticos son los nematodos de los géneros Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Ascaris, Capillaria, Heterakis y Ancylostoma. Las enfermedades que se puede atribuir a infecciones de esta clase, tales como ascariasis, tricostrongilosis, y parasitismo grueso, son difundidas y serias, y el huesped enfermo sufre por lo general de condiciones tales como desnutrición, anemia y hemorragias. Además, los casos mas avanzados e incontrolados de helmintiasis pueden conducir a postración y muerte.

5606

FD/EM

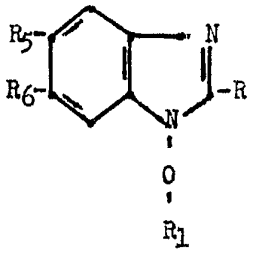
De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado aho-

321389

22 DIC 1965

ra que ciertos 1-éter bencimidazoles, substituidos en la posición 2 con un grupo heteroaromático que contiene nitrógeno, oxígeno y/o azufre como heteroátomo o un radical arilo u ortohalofenilo, y mas particularmente aquellos 1-éter bencimidazoles como tambien hidrógeno, radicales alquilo inferior, halo, fenilo, halofenilo, heterocíclico, éter o tioéter, en las posiciones 5 ó 6, poseen actividad antihelmíntica. Además, estos 1-éteres bencimidazoles son mas solubles en agua que los correspondientes compuestos 1-no substituidos y por consiguiente son mas fácilmente utilizables en portadores acuosos.

Se puede representar mediante la siguiente fórmula a los nuevos compuestos comprendidos dentro del alcance de la presente invención:



(I)

donde R es un radical arilo tal como fenilo o naftilo, un radical ortohaloarilo o un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátmos, en que los heteroátomos son nitrógeno, oxígeno o azufre. Como ilustrativos de los radicales ortohaloarilo, a los cuales se puede encontrar en la posición 2 en estos nuevos compuestos, se puede mencionar el o-fluorofenilo, o-clorofenilo, o-fluoronaftilo y lo similar. Los radicales heteroaromáticos en la posición 2 son aquellos que tienen un heteroátomo en la estructura del anillo, tal como tienilo, furilo, pirrilo, piridilo, cumarinilo o tiacumarinilo, dos heteroátomos en el anillo tales como tiazolilo o isotiazolilo, o tres heteroátomos tales como tiadiazolilo. Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los cuales el substitu-

yente en 2 contiene nitrógeno y azufre como heteroátomos, por ejemplo tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

La definición de R_1 es una particularidad importante de la presente invención. Este símbolo representa un radical alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y lo similar; grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y lo similar; y grupos alquilo inferior substituido tales como carboxialquilo inferior, es decir carboximetilo y carboxietilo, y lo similar, hidroxialquilo inferior en que la fracción molecular alquilo inferior es distinta de metilo, tal como β-hidroxietilo y α-hidroxibutilo, y lo similar, y grupos haloalquilo inferior tales como clorometilo, fluorometilo, β-cloretilo y lo similar. Otros grupos alquilo inferior substituidos, representados por R_1, incluyen ésteres de alquilo inferior de ácidos alcanóicos inferiores tales como carbometoximetilo, carboetoximetilo, β-carbometoxietilo y lo similar, aminoalquilo inferior o acetamido alquilo inferior en que la fracción molecular alquilo inferior es distinta de metilo tal como aminoetilo, acetamidoetilo, y lo similar, sulfonamidoalquilo inferior, en que la fracción molecular alquilo inferior es distinta de metilo tal como metanosulfonamidoetilo, toluenosulfonamidoetilo y lo similar, alquilo inferior aminoalquilo inferior, es decir N-etilaminoetilo, N-metilaminoetilo y lo similar, y dialquilo inferior aminoalquilo inferior, tal como dietilaminoetilo, dimetilaminoetilo y lo similar, siendo distinta de metilo la fracción molecular alquilo inferior que está fijada al átomo de oxigeno en los dos últimos grupos genéricos aminoalquilo substituido. Además, R_1 representa un grupo aralquilo tal como bencilo y fenetilo y lo similar, y grupos aralquilo substituido tales como haloaralquilo, es decir 2-clorobencilo, 4-fluorobencilo, y lo similar, nitroaralquilo tal como 4-nitrobencilo y lo similar, alquilo inferior aralquilo tal como 4-etilbencilo

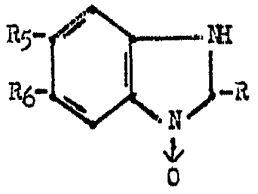
y lo similar, aminoaralquilo o acetamidoaralquilo tal como 4-aminobencilo, 4-acetamidobencilo, 2-aminobencilo y lo similar, y sulfonamido aralquilo tal como metanbsulfonamidobencilo, bencenosulfonamidobencilo y lo similar. Por consiguiente, R_1 representa alquilo inferior, cicloalquilo, carboxialquilo inferior, haloalquilo inferior, carboalcoxilo inferior alquilo, aralquilo, haloaralquilo, nitroaralquilo, alquilo inferior aralquilo, aminoaralquilo, sulfonamidoaralquilo, o $(CH_2)_nX$ en que n es 2 a 5 y X es hidroxilo, amino, alquilo inferior amino, dialquilo inferior amino o sulfonamido.

R_5 y R_6 pueden representar hidrógeno o halo, por ejemplo cloro o flúor. Una de las R_5 y R_6 puede ser alquilo, de preferencia alquilo inferior tal como metilo, etilo, isopropilo y lo similar, fenilo, o un grupo halofenilo que tiene un radical halo, por ejemplo fluoro o cloro, en posición orto, meta o para con respecto al carbono del fenilo que liga al grupo halofenilo con la fracción molecular bencimidazol. Ejemplos de estos grupos halofenilo incluyen p-fluorofenilo, p-clorofenilo, o-fluorofenilo, m-fluorofenilo y lo similar. R_5 y R_6, pero no ambas en cualquier caso determinado, pueden representar también un radical heterocíclico tal como tienilo y lo similar, un grupo alcoxilo inferior o alquilo inferior tio, tal como metoxilo, etoxilo, metiltio, propiltio y lo similar, o un grupo fenoxilo o feniltio. Por consiguiente, R_5 y R_6 representan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo o tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 es hidrógeno.

Como ilustrativos de los nuevos 1-éteres bencimidazoles comprendidos dentro del alcance de la presente invención y a los cuales se puede preparar de acuerdo con los métodos que se describirán mas adelante, se puede mencionar 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimida-

zol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol, 1-etoxi-2-(2'-tiazolil)-5-fluoro bencimidazol, 1-cloro-n-propoxi-2-(2'-furil)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-N-etilaminoetoxi-2-(2'-pirril)-bencimidazol, 1-isopropoxi-2-(4'-tiazolil)-6-clorobencimidazol, 1-hidroxipropoxi-2-/4'-(1',2',5'-tiazolil)/-5-metil bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-pirril)-5-metiltio-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-etoxi-2-(3-tienil)-5-fenil bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-6-fenoxi bencimidazol, 1-n-propoxi-2-(3'-piridil)-5-fluoro bencimidazol, 1-metoxi-2-(3'-tiacumarinil)-benzimidazol, 1-metoxi-2-fenil-5-(p-fluorofenil)-bencimidazol, 1-etoxi-2-(4'-tiazolil)-5-(p-fluorofenil)-bencimidazol, 1-benciloxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-(4'-aminobenciloxi)-2-(2'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol, 1-hidroxietoxi-2-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-N-metilaminoetoxi-2-/4'-(1',2',5'-tiadiazolil)/-bencimidazol, 1-carbometoximetoxi-2-fenil-5-metil bencimidazol, 1-clorometoxi-2-(4'-fluorofenil)-5-fenoxi bencimidazol, 1-(2'-nitrobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, y lo similar.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se ha comprobado ahora que se obtiene los 1-éter bencimidazoles de la fórmula (I) cuando se trata compuestos de la fórmula:



(II)

donde R, R_5 y R_6 están de acuerdo con lo definido mas arriba, en un solvente apropiado con una base y un compuesto de la fórmula R_1-B donde R_1 está de acuerdo con lo definido mas arriba y B es halo, por ejemplo cloro, bromo e iodo o un grupo sulfoniloxilo tal como bencenosulfoniloxilo, toluenosulfoniloxilo, metanosulfoniloxilo y lo similar. Las bases que son útiles en este procedimiento incluyen las

bases inorgánicas fuertes, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, y metóxido de potasio y lo similar, reactivos de Grignard tales como haluros de alquilo inferior magnesio, por ejemplo bromuro de metil magnesio, cloruro de etil magnesio y lo similar, y amidas de metal alcalino tales como amidas de potasio, litio y sodio, y lo similar. El producto que se obtiene después de tratamiento del óxido con la base, es la correspondiente sal, por ejemplo la sal de metal alcalino. Los solventes que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula (I) incluyen alcanoles inferiores tales como metanol, etanol y lo similar, y éteres, por ejemplo dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano y lo similar. Cuando se usa como base una amida o un reactivo de Grignard, se prefiere emplear solventes no hidroxílicos y condiciones anhidras.

Para obtener los 1-éter bencimidazoles a partir de la sal, se usa haluros tales como ioduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, ioduro de etilo, cloruro de β-carboetoxietilo, cloruro de bencilo, etilenclorhidrina, brómuro de n-propilo, y lo similar, o sulfonatos tales como metilbencenosulfonato, etiltoluenosulfonato y lo similar. Se puede llevar a cabo esta etapa de alquilación concurrentemente con la preparación de la sal 1-óxido de bencimidazól o se la puede llevar a cabo por separado después de la separación y aislación de la sal. La temperatura de la reacción de alquilación no es crítica, aunque se la lleva preferentemente a cabo aproximadamente entre 40 y 120 °C, y convenientemente entre aproximadamente 55 y 80 °C. Se prepara aquellos compuestos, que tienen una fracción molecular carboxilo, tratando con ácido la forma de sal así obtenida. Se obtiene los bencimidazoles, que poseen una fracción molecular amino libre, a partir del correspondiente compuesto 1-acetamido, tratando este último con ácido o una base tal como un hidróxido de

22 DIC 1936

metal alcalino aproximadamente entre 60 y 100 ºC. Se puede aislar y purificar el éter de bencimidazol mediante técnicas comunes tales como cristalización y filtración.

Se ha comprobado también, de acuerdo con la presente invención, que se puede preparar los 1-alcoxilo inferior bencimidazoles, definidos mas arriba, tratando los 1-óxidos de bencimidazol de la fórmula II con un sulfato de dialquilo tal como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo y lo similar, de acuerdo con el procedimiento descripto mas arriba. Mediante la presente invención se prepara también los 1-alcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior y benciloxilo bencimidazoles, en un medio neutro a partir de los correspondientes 1-óxidos de bencimidazol cuando se usa como agente alquilante fenildiazometano, un diazoalcano inferior tal como diazometano, diazoetano y lo similar, o un halodiazoalcano inferior tal como 2-cloro-1-diazoetano y lo similar. Se puede disolver el reactivo en un solvente orgánico inerte, tal como éteres, por ejemplo éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y lo similar, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y lo similar, y alcanoles inferiores tales como metanol, etanol, propanol y lo similar. Se trata entonces convenientemente el 1-óxido de bencimidazol con la solución resultante a una temperatura que es de preferencia desde aproximadamente 0 ºC hasta aproximadamente la temperatura ambiente, para que sea producido el 1-éter bencimidazol.

Los agentes alquilantes utilizados como materiales de partida, en la presente invención son ya conocidos, o bien se los puede preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un aminobencilol a partir del correspondiente compuesto nitrobencilo, por reducción con sulfuro de hidrógeno. Se puede preparar los materiales de partida haluro de sulfo-

namidobencilo, tratando aminobencilol con un haluro de sulfonilo en presencia de hidróxido de sodio diluido para obtener el sulfonilaminobencilol, y tratando el producto con cloruro de tionilo. Se prepara los acetamidobencilsulfonatos a partir de aminobencilol con anhídrido acético, tratando el diacetato así formado con hidróxido de sodio diluido, y sulfonando el bencilol resultante. Se obtiene los haluros de acetamibencilo a partir del precedente bencilol, por tratamiento por ejemplo con cloruro de tionilo.

Se puede convertir todos los materiales de partida de la fórmula R_1-B, en que R_1 está de acuerdo con lo definido mas arriba y B es halo, a los correspondientes sulfonatos hidrolizándolos con álcali diluido y tratando el alcohol resultante con un cloruro de sulfonilo en piridina.

Los 1-éter bencimidazoles de la precedente fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o prevención de la helmintiasis en animales domésticos. Para esta finalidad se los puede administrar oralmente con un portador ingerible como uno de los componentes del alimento del animal, en el agua de bebida, en bloques de sal y en formas de dosis unitarias tales como bolos y bebidas. Naturalmente, la cantidad de ingrediente activo que se requiere para un control optimo de la helmintiasis, varía de acuerdo con factores tales como el compuesto particular utilizado, la especie del animal que se desea tratar, la especie del parásito infectante, la severidad de la infección, y que se use el compuesto terapéuticamente o profilacticamente. En general, ciertas clases de los compuestos ilustrados mediante la formula (I) tienen actividades que difieren de las de otras clases. Por ejemplo, los 1-éteres bencimidazoles, que tienen un substituyente tiazolilo en la posición 2, manifiestan por lo general mayor actividad que los 1-éter bencimidazoles que tienen un substituyente diferente en la posición II. En general, se puede administrar oralmen-

te los compuestos, definidos mediante la fórmula (I), a animales domésticos en dosis diarias de aproximadamente 0,1 a 500 mg, y de preferencia 15 a 250 mg, por cada kilogramo de peso del cuerpo. La administración puede tener lugar en una sola dosis o bien dividida en una pluralidad de dosis mas pequeñas a través de un período de 24 hr. Cuando se desea un tratamiento profiláctico, y se administra los compuestos continuamente, se obtiene resultados satisfactorios cuando las dosis diarias de ingestión del animal son aproximadamete 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso del cuerpo.

Estos compuestos, cuando se los prepara bajo la forma de dos unitaria, tal como una cápsula, tableta, bolo, bebida y lo similar, pueden ser mezclados con uno o mas ingredientes oralmente ingeribles e innocuos que incluyen diluyentes, materiales de carga, aglomerantes, lubricantes, agentes desintegradores, agentes de suspensión, agentes humectantes y lo similar. Los agentes de suspensión son particularmente valiosos cuando se desea una bebida y se los deberá utilizar en tal cantidad que permita una suspensión uniforme del ingrediante activo en agua. Son útiles en este sentido los agentes de suspensión tales como acacia, tragacanto, Veegum (silicato coloidal de magnesio-aluminio, R. E. Vanderbilt Co.), carboxipolimetileno, alginas, metil celulosa, hidroxietil celulosa y otros. La cantidad exacta de agente de suspensión que se debe utilizar depende de la concentración de ingrediente antihelmíntico activo y del agente particular de suspensión que se utiliza.

Se puede preparar fácilmente las formas de dosis unitarias mediante técnicas convencionales de formulación y son particularmente útiles cuando se desea realizar la administración en una sola dosis o en dosis divididas a través de un período de 24 hr. Además de los ingredientes mencionados mas arriba, las composiciones sólidas pueden contener también un material que, cuando está asociado con el

ingrediante activo, mantiene al ingrediente activo en forma inerte o inoperativa mientras la composición permanezca en el estómago ácido, pero que libera al ingrediente activo cuando la composición alcanza al intestino. Estas composiciones, debido a que son de carácter entérico, son particularmente útiles para el tratamiento de animales que sufren de una severa infección helmíntica del tracto intestinal. La provisión de esta propiedad entérica puede lograrse, por ejemplo, recubriendo tabletas y bolos en una manera convencional, con uno de los recubrimientos entéricos comunmente empleados, como los que contienen ácidos grasos, resinas, ceras, polímeros sintéticos y lo similar.

La cantidad exacta de ingrediente activo que se debe emplear en las precedentes composiciones puede variar siempre que sea ingerida una cantidad suficiente para proporcionar la dosis necesaria. En general, se puede emplear satisfactoriamente tabletas, bolos y bebidas que contienen aproximadamente 5 a 70 % por peso del ingrediente activo, para suministrar la dosis deseada. Un ejemplo típico de un bolo que se puede utilizar de acuerdo con los principios de la presente invención, es el siguiente:

1-metoxi-2-(4'-tiazolil) bencimidazol	6,0 g
Fosfato dicálcico	1,0 g
Almidón	0,7 g
Goma Guar	0,16 g
Talco	0,11 g
Estearato de magnesio	0,28 g

Se prepara este bolo mezclando completamente el bencimidazol, de dimensiones de partícula mas finas que 60 mallas, con 0,43 g de almidón bajo la forma de una pasta acuosa de almidón. Se granula entonces la mezcla resultante en la manera usual, se la hace pasar a través de un tamiz de malla Nº 10 y se la seca aproximadamente entre 40 y 50 ºC durante aproximadamente 8 hr. Se hace pasar entonces el ma-

22 DIC 1965

321389

terial, así secado, a través de un tamiz de malla Nº 16 después de lo cual se agrega la goma Guar y el resto del almidón, y se mezcla completamente. Se agrega entonces el resto de los ingredientes y se mezcla totalmente la masa completa. Se prepara entonces un bolo de las dimensiones deseadas, en una manera común, mediante compresión.

Las bebidas apropiadas contendrán los siguientes ingredientes en aproximadamente 28,3 g de composición para bebida.

A) 1-metoxi-2-(4'-tiazolil) bencimidazol	4,5	g
Cloruro de benzalconio	0,6	ml
Emulsión antiespumante	0,06	g
Hidroxietil celulosa	0,3	g
Fosfato de sodio monobásico	0,3	ml
Agua, c.s.p.	30,0	mg
B) 1-metoxi-2-(2'-tiazolil) bencimidazol	5,0	g
Cloruro de benzalconio	0,7	ml
Emulsión antiespumante	0,07	g
Hidroxietil celulosa	0,4	g
Fosfato de sodio monobásico	0,4	g
Agua, c.s.p.	33	ml

Se puede variar dentro de límites razonables los niveles de antihelmíntico en estas formas de dosis unitaria, sin alterar las cantidades de los otros ingredientes de la composición.

Se puede administrar los 1-éteres bencimidazoles, definidos mediante la precedente fórmula (I), dispersados en o mezclados con los elementos normales del sustento de los animales, es decir el alimento, el agua de bebida u otros líquidos normalmente consumidos por los animales. Se prefiere este método cuando se desea administrar los componentes activos en forma continuada, ya sea como agente terapéutico o profiláctico, durante un período de varios días

o mas. Sin embargo, en un uso de esta clase, se comprenderá que la presente invención contempla también el empleo de composiciones que contienen a los compuestos activos íntimamente dispersados o mezclados con cualquier otro portador o diluyente que sea inerte con respecto al ingrediente activo, oralmente administrable y tolerable por los animales. Se puede utilizar estas composiciones bajo la forma de polvos, píldoras, suspensiones y lo similar, y son aptas para ser administradas a los animales de manera de proporcionarles la dosis deseada, o para ser empleados como concentrados o suplementos y luego diluirlos con portador o alimento adicional para producirlas composiciones finales. Ejemplos de portadores o diluyentes apropiados para estas composiciones, son portadores sólidos oralmente ingeribles tales como granos secados de destilería, alfalfa, harina de maíz, harina de citrus, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, arcilla de attapulgita, salvado de trigo, melazas solubles, harina de tusas de maíz, substancias vegetales comestibles, harina de soya descascarada y tostada, alimento de harina de soya, miscelio de antibióticos, farro de soya, piedra caliza molida y lo similar. En la preparación de composiciones sólidas, se dispersa o mezcla íntimamente el ingrediente activo a través de todo el alimento u otro portador sólido, mediante métodos tales como molienda, agitación, trituración o revolcado. Eligiendo los diluyentes apropiados y alterando la relación entre portador e ingrediente activo, se podrá preparar composiciones de cualquier concentración deseada.

Cuando se provee los compuestos descriptos, de acuerdo con la precedente fórmula (I), como uno de los constituyentes del alimento, se puede suministrar la dosis necesaria con las composiciones de alimento que contienen aproximadamente 0,001 a 3 % por peso del compuesto activo. Se puede preparar estas composiciones de alimento medicinales, para el uso directo mezclando la cantidad precedente de

321389

12 DIC 1985

ingrediente activo directamente con el alimento. Se puede preparar también los alimentos medicinales mediante el uso de suplementos para alimentos que contienen una mayor concentración del ingrediente activo uniformemente dispersado en un portador comestible sólido, según se mencionó mas arriba. Se puede diluir entonces los suplementos con el alimento, para producir la concentración deseada de ingrediente activo para dicho alimento. Puesto que resulta conveniente, para el fabricante del alimento, utilizar aproximadamente 454 g del suplemento para alimento por cada tonelada de alimento terminado, la concentración preferida del ingrediente activo en el suplemento para alimento será parcialmente función del nivel de ingrediente activo que se desea en el alimento terminado. En general, se puede emplear satisfactoriamente suplementos para alimentos que contienen aproximadamente 5 a 50 % por peso de ingrediente activo, a fin de suministrar la dosis deseada en el alimento terminado.

Ejemplos de suplementos típicos para alimentos, que contienen los compuestos activos dispersados en un portador inerte sólido, son:

	Kilogramos
A) 1-metoxi-2-(4'-tiazolil) bencimidazol	5
Salvado de trigo	95
b) 1-metoxi-2-(2'-tiazolil) bencimidazol	15
Conchas de ostra molidas	40
Harina de citrus	45
C) 1-benciloxi-2-(2'-furil) bencimidazol	25
Harina de maíz	75
D) 1-clorometoxi-2-(2'-tienil)-5-fenil bencimidazol	30
Alimento de harina de soya	70

321389

E) 1-etoxi-2-(4'-tiazolil) bencimidazol 15

Solubles de melaza 85

En la preparación de estos y otros suplementos similares para alimentos, se agrega el ingrediente activo al portador y se mezcla el conjunto de manera de obtenar una dispersión substancialmente uniforme del agente antihelmíntico en el portador.

Se dará los siguientes ejemplos con fines puramente ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO I

1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol

Se agrega 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (0,651 g) a una solución de 0,12 g de hidróxido de sodio en 6 ml de metanol. A la solución clara se agrega 0,465 g de ioduro de metilo y se calienta la mezcla entre 55 y 60 °C durante 5 hr. Se separa el solvente bajo presión reducida. Se diluye el residuo aceitoso con 5 ml de agua y se solidifica por reposo. Se separa por filtración 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, se le lava con agua y se le recristaliza a partir de metanol-agua (1:1); p.f. = 117-118 °C.

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y en lugar de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil) bencimidazol, se usa 1-óxido de 2-fenil bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-fluoronaftil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-isotiazolil)-6-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-[4'-(1',2',5'-tiadiazolil)]-5-metiltio bencimidazol ó 1-óxido de 2-(2'-pirril)-5-feniltio bencimidazol, se obtiene 1-metoxi-2-fenil bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-fluoronaftil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-isotiazolil)-6-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-[4'-(1',2',5'-tiadiazolil)]-5-metiltio bencimidazol ó 1-metoxi-2-(2'-pirril)-5-feniltio bencimidazol, respec-

22 DIC 1965

321389

tivamente.

EJEMPLO II

1-etoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol

Cuando se sigue el procedimiento descripto en el Ejemplo I y se usa bromuro de etilo en vez de ioduro de metilo, se obtiene 1-etoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

En una manera similar, cuando se usa ioduro de propilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo o cloruro de propilo, en lugar de ioduro de metilo en el Ejemplo I, y se calienta la mezcla de reacción hasta 90 ºC en vez de 55 a 60 ºC, se obtiene 1-propoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-etoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol ó 1-propoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO III

1-metoxi-2-(2'-furil)-5-fenil-bencimidazol

A una autoclave de acero inoxidable de 50 ml se agrega una solución de 0,48 g de hidróxido de sodio en 20 ml de metanol, 2,77 g de 1-óxido de 2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol y 1,2 g de bromuro de metilo, y se calienta a 80 ºC durante 8 hr. Se enfría entonces los contenidos y se concentra la mezcla de reacción aproximadamente a 10 ml, y se diluye con 20 ml de agua. Se precipita un aceite el cual se solidifica por reposo. Se le recoge por filtración y se lava la torta con agua. Se recristaliza a partir de etanol el producto, que es 1-metoxi-2-(2'-furil)-5-fenil-bencimidazol.

Cuando en el precedente procedimiento, en lugar de 1-óxido de 2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, se usa 1-óxido de 2-(3'-tiacumarinil)-5-metoxi-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-naftil)-5-metil-bencimidazol ó 1-óxido de 2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, se obtiene 1,5-dimetoxi-2-(3'-tiacumarinil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-naftil)-5-metil bencimidazol ó 1-metoxi-2-(3'-cumari-

nil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, respectivamente.

Cuando en el precedente procedimiento, en lugar de bromuro de metilo, se usa etilenclorhidrina, dibrometano, bromuro de acetamidoetilo, cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de bencen sulfonamidoetilo, cloruro de metilaminoetilo, bromuro de ciclohexilo o bromacetato de etilo, se obtiene 1-hidroxietoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, 1-bfometoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, 1-acetamidoetoxi-2'-furil)-5-fenil bencimidazol, 1-dimetilaminoetoxi-2-(2'-furil)-5-fenilbencimidazol, 1-bencen sulfonamidoetoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, 1-metilaminoetoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, 1-ciclohexaoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol ó 1-carbometoximetoxi-2-(2'-furil)-5-fenil bencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO IV

1,5-dimetoxi-2-(2'-tiazolil)-bencimidazol

A una solución de 0,61 g de hidróxido de potasio en 15 ml de metanol se agrega 2,44 g de 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-5-metoxi bencimidazol. Se agita la mezcla hasta que se forma una solución clara. Se agrega por gotas sulfato de dimetilo (6,16 g). Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 4 hr. Se separa el solvente bajo presión reducida y se diluye el residuo con 20 ml de agua. Se filtra el 1,5-dimetoxi-2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, que se precipita, y se le lava con agua y se le purifica por recristalización a partir de isopropanol-agua (2:1).

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y, en lugar de 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-5-metoxi bencimidazol, se usa 1-óxido de 2-(3'-piridil)-6-fluoro bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol ó 1-óxido de 2-(2'-tienil)-5-fenoxi bencimidazol, se obtiene 1-metoxi-2-(3'-piridil)-6-fluoro bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol ó 1-metoxi-2-(2'-tienil)-5-fenoxi bencimidazol, respectivamente.

22 LIO 1968

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento, o el de los Ejemplos I a III, y se usa sulfonatos en vez de sulfatos o haluros para alquilar a los óxidos de bencimidazol, se obtiene nuevamente los 1-éter bencimidazoles.

EJEMPLO V

1-metoxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol

En 15 ml de metanol se disuelve 1-óxido de 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol (0,80 g). Se agrega un exceso de aproximadamente 20 % de diazometano en 5 ml de éter etílico y se deja reposar la mezcla durante 1 hr a la temperatura ambiente. Se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de isopropanol-acetato de etilo de manera de obtener 1-metoxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol.

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y, en lugar de 1-óxido de 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, se usa 1-óxido de 2-fenil bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-fluoronaftil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-isotiazolil)-6-tienil bencimidazol, 1-óxido de 2-[4'-(1',2',5'-tiazolil)]-5-metiltio bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-pirril)-5-feniltio bencimidazol, 1-óxido de 2-(3'-tiacumarinil)-5-metoxi bencimidazol, 1-óxido de 2-(2'-naftil)-5-metil bencimidazol, 1-óxido de 2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-óxido de 2-(3'-piridil)-6-fluoro bencimidazol, 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol ó 1-óxido de 2-(2'-tienil)-5-fenoxi bencimidazol, se obtiene 1-metoxi-2-fenil bencimidazol, 1-metoxi-2'-(2'-fluoronaftil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-tiazolil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-isotiazolil)-6-(2'-tienil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-[4-(1',2',5'-tiadiazolil)]-5-metiltio bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-pirril)-5-feniltio bencimidazol, 1,5-dimetoxi-2-(3'-tiacumarinil)-

bencimidazol, 1-metoxi-2-(2'-naftil)-5-metil bencimidazol, 1-metoxi-2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-metoxi-2-(3'-piridil)-6-fluoro bencimidazol, 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-5-fenil bencimidazol ó 1-metoxi-2-(2'-tienil)-5-fenoxi bencimidazol, respectivamente.

Cuando en la precedente reacción, en lugar de diazometano, se usa diazoetano, fenildiazometano o 2-cloro-1-diazoetano, se obtiene 1-etoxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, 1-benciloxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol ó 1-β-cloretoxi-2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO VI

1-benciloxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol

A una mezcla de 8 ml de tetrahidrofurano y 0,15 ml de hidróxido de potasio (5N) se agrega 0,7 g de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. Se agrega entonces 1,1 g de ioduro de bencilo y se calienta la mezcla entre 60 y 65 ºC durante aproximadamente 4 hr. Se evapora el solvente y se agrega agua al residuo de manera de cristalizar 1-benciloxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento y, en lugar de ioduro de bencilo, se usa cloruro de 4-bencen sulfonamidobencilo, cloruro de 4-acetamidobencilo, α-cloro-2-xileno, cloruro de 4-fluorobencilo ó bromuro de 4-nitrobencilo, se obtiene 1-(4'-bencen sulfonamidobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-(4'-acetamidobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-(2'-metilbenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, 1-(4'-fluorobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol ó 1-(4'-nitrobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, respectivamente.

Se convierte 0,3 g de 1-(4'-acetamidobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol a 1-(4'-aminobenciloxi)-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, por tratamiento con hidróxido de sodio 0,1 N a 70 ºC du-

321389

rante 1 hr. De la misma manera se convierte otros bencimidazoles, que tienen una fracción molecular acetamido, al correspondiente compuesto amino.

EJEMPLO VII

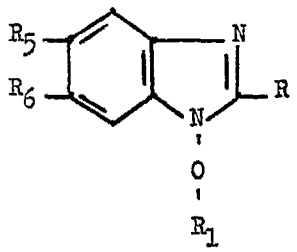
1-carboximetoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol

Se agrega 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (0,651 g) a una solución de 0,24 g de hidróxido de sodio y 4 gotas de agua en 10 ml de metanol. Se agrega 0,28 g de ácido cloracético y se somete la mezcla a reflujo durante 5 hr. Por filtración se recoge la sal sódica insoluble blanca de 1-carboxi-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. Se evapora el filtrado hasta sequedad y se combina el residuo crudo resultante con la sal insoluble filtrada. Se disuelve entonces este material en agua y se le acidifica con ácido acético de manera de obtener cristales en forma de agujas, de 1-carboximetoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol; p.f. = 204-205 °C, con descomposición.

N O T A

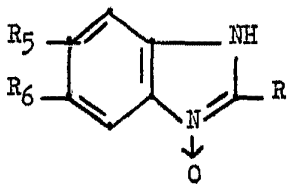
Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar bencimidazoles con actividad antihelmíntica, de fórmula :



donde R es arilo, haloarilo ó un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R_1 es alquilo inferior, cicloalquilo, carboxial-

quilo inferior, haloalquilo inferior, carboalcoxilo inferior alquilo, aralquilo, haloaralquilo, nitroaralquilo, alquilo inferior aralquilo, aminoaralquilo, sulfonamidoaralquilo, ó $(CH_2)_nX$ donde n es 2 a 5 y X es hidroxilo, amino, alquilo inferior amino, dialquilo inferior amino ó sulfonamido; y R_5 y R_6 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo ó tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 es hidrógeno, que comprende tratar un compuesto de la fórmula :

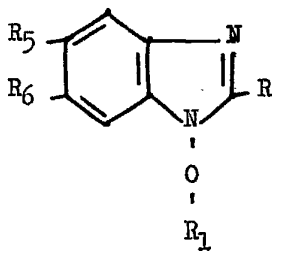


con una base y tratar la sal resultante con un compuesto de la fórmula :

$$R_1\text{-}B$$

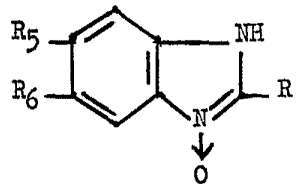
donde R, R_1, y R_5 y R_6 están de acuerdo con lo definido más arriba y B es halo ó un grupo sulfoniloxilo.

2. - Procedimiento para preparar bencimidazoles de fórmula:



donde R es arilo, haloarilo ó un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; R_1 es alquilo inferior, cicloalquilo, carboxialquilo inferior, haloalquilo inferior, carboalcoxilo inferior alquilo, aralquilo, haloaralquilo, nitroaralquilo, alquilo inferior aralquilo, aminoaralquilo, sulfonamidoaralquilo, ó $(CH_2)_nX$ donde n es 2

a 5 y X es hidroxilo, amino, alquilo inferior amino, dialquilo inferior amino ó sulfonamido; y R_6 y R_5 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo ó tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 es hidrógeno, que comprende tratar una sal de un compuesto de la fórmula :

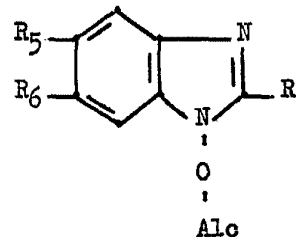


con un compuesto de la fórmula

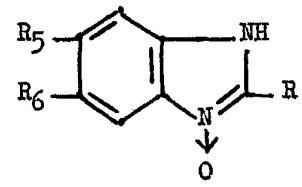
$$R_1\text{-}B$$

donde R, R_1, R_5 y R_6 están de acuerdo con lo definido más arriba, y B es halo ó un grupo sulfoniloxilo.

3. - Procedimiento para preparar bencimidazoles de fórmula:

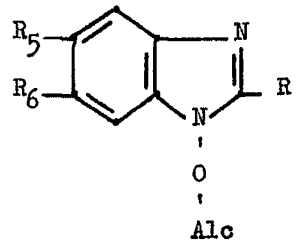


donde R es arilo, haloarilo, ó un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; Alc es alquilo inferior; y R_5 y R_6 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo ó tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 son hidrógeno, q$_u$r conprende tratar un compuesto de la fórmula :

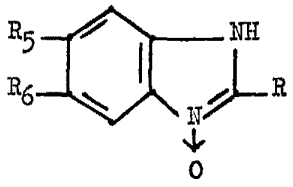


con una base y tratar la sal resultante con un sulfato de dialquilo inferior, donde R, R_5 y R_6 están de acuerdo con lo definido más arriba.

4. - Pfocedimiento para preparar bencimidazoles de fórmula:



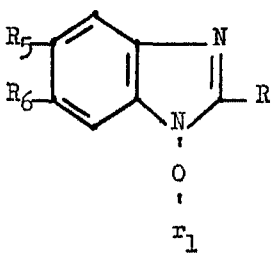
donde R es arilo, haloarilo, ó un radical heteroaromático que contiene 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; Alc es alquilo inferior; y R_5 y R_6 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo ó tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 es hidrógeno, que comprende tratar una sal de un compuesto de la fórmula :



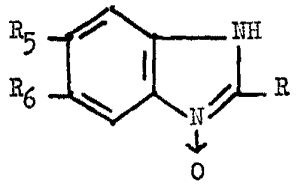
con un sulfato de dialquilo inferior.

5. - Procedimiento para preparar bencimidazoles, y especialmente 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, que comprende tratar una sal de metal alcalino de 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol con ioduro de metilo, bromuro de metilo ó sulfato de dimetilo.

6. - Procedimiento para preparar bencimidazoles de fórmula :



donde R es arilo, halofenilo ó un radical heteroaromático conteniendo 1 a 3 heteroátomos elegidos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; r_1 es alquilo inferior, haloalquilo inferior ó bencilo; y R_5 y R_6 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior tio, fenoxilo, feniltio, halo, fenilo, halofenilo ó tienilo, siempre que, cuando R_5 y R_6 son distintas de halo, por lo menos una de las R_5 y R_6 es hidrógeno, que comprende tratar un compuesto de la fórmula :



donde R, R_5 y R_6 están de acuerdo con lo definido más arriba, con un diazoalcano inferior, un halodiazoalcano inferior ó fenildiazometano.

7. - Procedimiento para preparar bencimidazoles, y especialmente 1-metoxi-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol, que comprende tratar 1-óxido de 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol con diazometano.

8. - Procedimiento para preparar bencimidazoles con actividad antihelmíntica.

Esta memoria consta de veinticuatro páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 22 DIC. 1965

P. A.