



404201

Nº 404.201

Int. Cl.²: C07D // A61K, A01N

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CIANOBENCIMIDAZOLES.

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense nº 161.971 del 12 de Julio de 1.971.

IN.-

404201



1 Esta invención está basada en el descubrimiento
de los solicitantes de que los 1-cianobencimidazoles antes
descritos presentan características inherentes de uso apli-
cado como agentes antihelmínticos, principalmente contra
5 Haemonchus sp., Chabertia sp. y Oesophagostomum sp. y como
ectoparasiticidas, contra una gama relativamente amplia de
insectos parásitos tales como la moscarda del ganado ovino
(Lucilia cuprina), la mosca doméstica (Musca domestica), la
garrapata del ganado vacuno de Nueva Zelanda (Haemaphysalis
10 longicornis), el gorgojo del grano (Tribolium castaneum), el
piojo del ganado vacuno (Damalinia bovis), y los mosquitos
(Anopheles sp.) y (Culex sp.). La actividad fisiológica de
los 1-cianobencimidazoles de esta invención ha sido confir-
mada por técnicas de laboratorio normales. Se considera que
15 las formulaciones que contienen los 1-cianobencimidazoles de
esta invención como ingrediente activo esencial pueden ser
empleados en el tratamiento y control de la helmintiasis y
como ectoparasiticidas.

Los nuevos 1-cianobencimidazoles de esta invención
20 pueden ser preparados fácilmente por cianogenación de los
correspondientes di-(tri o tetra)-cloro-2-trifluormetil(o
ciano)-bencimidazoles. Estos bencimidazoles de partida son
todos ellos compuestos conocidos o bien se encuentran en el
mercado o pueden ser preparados por métodos ya descritos com
25 pletamente en la bibliografía química. La reacción de ciano-

404201



1 genación puede ser efectuada convenientemente tratando el
bencimidazol inicial con una suspensión de un hidruro de
metal alcalino, como hidruro sódico, hidruro potásico e
hidruro cálcico, en un disolvente orgánico adecuado, como
5 dimetilformamida, dimetoxietano, dimetilsulfóxido y dioxano.
Es conveniente emplear una cantidad suficiente de la
suspensión para proporcionar un ligero exceso de la base.
Cuando cesa el intenso desprendimiento de hidrógeno, la mezcla
de reacción puede ser calentada, preferiblemente en atmósfera
10 inerte, durante 30 a 60 minutos a unos 80°C y después se
deja en reposo a la temperatura ambiente durante 6 a 12 horas.
A continuación se añade a la mezcla de reacción una cantidad
equimolecular de un haluro de cianógeno, como cloruro, bromuro
y yoduro, preferiblemente bromuro de cianógeno, y después se
15 puede calentar a unos 80°C durante 3 a 6 horas. Separando el
disolvente de la mezcla enfriada a vacío se obtiene un residuo
sólido oleoso que puede ser purificado por técnicas convencionales
de recristalización.

20 Los expertos en la técnica observarán que en el caso de los
materiales de partida triclorados y en algunos materiales de
partida diclorados, la introducción del sustituyente 1-ciano
destruye la simetría del núcleo de bencimidazol de manera que
el producto de la reacción se obtiene como mezcla de isómeros.
25 Así, por ejemplo, cuando se somete a la reacción de cianogenación
antes descrita el 2-trifluorome

404201



1 til-4,5,7-triclorobencimidazol, se obtiene un mezcla de 1-
 ciano-2-trifluormetil-4,5,7-triclorobencimidazol y 1-cia-
 no-2-trifluormetil-4,6,7-triclorobencimidazol. Naturalmen-
5 te, cuando el bencimidazol inicial está sustituido simétrí-
 camente, como en los tetracloro-, 5,6-dicloro- y 4,7-diclo-
 ro-bencimidazoles, la introducción del grupo 1-ciano no des-
 truye la simetría y solamente se obtiene un producto único.
 Aunque no es necesario para su uso posterior en la aplica-
 ción de la terapia antihelmíntica o como ectoparasiticidas,
10 las mezclas isoméricas pueden ser separadas, si se desea,
 por técnicas cromatográficas convencionales. Convenientemen-
 te la cromatografía se lleva a cabo sobre gel de sílice uti-
 lizando una mezcla de disolventes orgánicos, como cloruro de
 metileno metanólico, como eluyente.

15 Cuando los 1-cianobencimidazoles de esta invención se
 emplean para el tratamiento y control de la helmintiasis, los
 medios específicos empleados para la administración del ben-
 cimidazol al animal no son críticos y son satisfactorios cual-
 quiera de los métodos ahora utilizados o disponibles para el
20 tratamiento de los animales infectados o susceptibles a la
 infección por helmintos. Cuando se desea administrar el ben-
 cimidazol en forma de dosis unitaria sólida seca, habitual-
 mente se emplean cápsulas, bolos o tabletas que contienen la
 cantidad deseada del bencimidazol. Estas formas de dosifica-
25 ción se preparan mezclando íntima y uniformemente el ingre-

404201



1 diente activo con diluyentes, cargas, agentes desintegran-
tes y/o aglutinantes adecuados y finamente divididos, tales
como almidón, lactosa, talco, estearato magnésico, gomas ve-
getales y similares. Estos preparados en forma de dosis uni-
5 taria pueden ser variados ampliamente respecto a su peso
total y contenido de agente antihelmíntico, según factores
tales como el tipo de animal huésped que ha de ser tratado,
la gravedad y el tipo de infección y el peso del huésped.
Para animales grandes como ovejas, cerdos y ganado vacuno,
10 pueden emplearse dosis unitarias de hasta 15 g, conteniendo
de 1 a 12 g de bencimidazol. Sin embargo, habitualmente se
prefiere emplear dosis unitarias con un peso de 5 a 10 g
conteniendo de 0,5 a 8 g de bencimidazol. Los bolos, así co-
mo las tabletas de tamaño menor, contienen varios aglutinan-
15 tes y lubricantes y son formulados por técnicas conocidas.
Las cápsulas se preparan fácilmente mezclando el ingredien-
te activo con un diluyente, como almidón o lactosa, e intro-
duciendo en la cápsula.

20 Con objeto de tratar los animales infectados median-
te una purga, los 1-cianobencimidazoles de esta invención
se mezclan con un agente suspensor tal como bentonita y la
mezcla sólida se agrega al agua inmediatamente antes de la
administración. Alternativamente, pueden emplearse prepara-
dos para purga y listos para usar, como los descritos en la
25 patente estadounidense nº 2.918.403. Los preparados para

404201



1 purga preferidos contienen alrededor de 5 a 50 % en peso
del bencimidazol.

5 Los 1-cianobencimidazoles aquí descritos también
pueden ser administrados como componentes del pienso de los
animales o pueden ser disueltos o suspendidos en el agua
de bebida. Estas composiciones comprenden el bencimidazol
íntimamente dispersado en un vehículo o diluyente inerte.
Por vehículo inerte se entiende aquél que no reacciona con
el bencimidazol y que puede ser administrado con seguridad
10 a los animales. Preferiblemente el vehículo es o puede ser
un ingrediente de la ración del animal.

15 Las composiciones adecuadas comprenden suplementos
alimenticios en los que el ingrediente activo se encuentra
en cantidades relativamente grandes y que son adecuados pa-
ra su adición al pienso, ya sea directamente o después de
una fase intermedia de dilución o mezcla. Los vehículos o
diluyentes típicos adecuados para estas composiciones son,
por ejemplo, granos secos de destilería, harina de maíz,
harinas cítricas, residuos de fermentación, cáscaras de os-
20 tras molidas, salvado de trigo, solubles de melazas, hari-
na de tusas de maíz, pienso de molino de judías comestibles,
sémola de soja, piedra caliza machacada y similares. Los ben-
cimidazoles activos se dispersan íntimamente en el seno del
vehículo por métodos como molienda, agitación, molturación
25 o volteo. Las composiciones que contienen alrededor de 5 a

404201



1 50 % en peso del bencimidazol son especialmente adecuadas como aditivos para piensos.

5 Son ejemplos de suplementos alimenticios típicos que contienen los trihalobencimidazoles y tetrahalobencimidazoles de esta invención dispersados en un vehículo sólido los siguientes:

		<u>Kg</u>
	(A) 1-Ciano-2-trifluormetil-4,5(6),7-tricloro bencimidazol	20
10	Granos secos de destilería de maíz	80
	(B) 1,2-Diciano-4,5,6,7-tetraclorobencimidazol	5
	Triguillo corriente	95
	(C) 1-Ciano-2-trifluormetil-4,7-diclorobencimidazol	35
	Salvado de trigo	65
15	(D) 1-Ciano-2-trifluormetil-5,6-diclorobencimidazol	50
	Granos de destilería de maíz	50

20 Estos y otros suplementos alimenticios similares se preparan mezclando uniformemente el bencimidazol con el vehículo.

25 Estos suplementos se agregan al pienso del animal en una cantidad suficiente para dar en el pienso terminado la concentración de bencimidazol deseada para el tratamiento y control de la helmintiasis. Aunque la concentración deseada de ingredientes activos varía con los factores previamente mencionados así como con el bencimidazol particular em-



1 pleado, los trihalobencimidazoles y tetrahalobencimidazo-
les de esta invención son administrados habitualmente a
concentraciones comprendidas entre 0,5 y 2,0 % en el pien-
so, con objeto de conseguir el resultado antihelmíntico de-
5 seado.

Cuando se emplean como ectoparasiticidas, los 1-cia
nobencimidazoles de esta invención pueden ser incorporados
a las composiciones agrícolas en cualquiera de las formas
habituales, ya sea empleando o no agentes humectantes y di-
10 luyentes inertes. Las composiciones pueden encontrarse en
forma líquida o en forma de polvo fino sólido, estando in-
cluidas las emulsiones en la forma líquida. Estas composi-
ciones pueden ser formuladas de manera que contengan desde
alrededor de 0,001 % hasta alrededor de 50 % del bencimida-
15 zol activo, según la composición haya de ser utilizada como
concentrado o como composición final. Para uso final, las
composiciones se formulan convenientemente de manera que con-
tengan alrededor de 0,001 a 3 % del bencimidazol.

Los diluyentes inertes típicos que pueden ser incor-
20 porados a los trihalobencimidazoles y tetrahalobencimidazo-
les de esta invención son, por ejemplo, arcillas, arenas,
talco, mica, fertilizantes y similares, encontrándose estas
composiciones en forma de polvos finos o de materiales de
mayor tamaño de partícula. Asimismo, el bencimidazol puede
25 ser disuelto en un disolvente no miscible con agua como, por



25 JUL 1972

404201

1 ejemplo, un hidrocarburo de elevado punto de ebullición,
conteniendo preferiblemente agentes emulsionantes y humeo-
tantes, cuyas composiciones actúan como aceites auto-emul-
sionables por adición de agua. Los agentes emulsionantes y
5 humectantes típicos que pueden ser empleados en la formula-
ción de preparados pesticidas líquidos o sólidos que contie-
nen los bencimidazoles de esta invención son, por ejemplo,
compuestos aniónicos como jabones, ésteres sulfúricos gra-
sos y sulfonatos aromáticos grasos; agentes humectantes no
10 iónicos como productos de condensación de ácidos grasos,
alcoholes grasos o fenoles grasos sustituidos con óxido de
etileno o ésteres grasos de azúcares o alcoholes polihídri-
cos o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de
propileno y agentes catiónicos como, por ejemplo, bromuro
15 de cetiltrimetilamonio y similares.

La mejor forma de poner en práctica esta invención,
según el solicitante, es ilustrada en los siguientes ejem-
plos no pretendiéndose incluir ninguna limitación excepto
las indicadas en las reivindicaciones del apéndice.

20

EJEMPLO 1

1-Ciano-2-trifluormetil-4,5(6),7-triclorobencimidazol

25

A 0,425 g de una dispersión de hidruro sódico al
57 % (10,5 milimoles) en 20 ml de dimetilformamida seca se
añaden 2,9 g (10 milimoles) de 2-trifluormetil-4,5,7-tri-
clorobencimidazol. Cuando cede el intenso desprendimiento

404201

23



1 de hidrógeno, la mezcla se calienta a 80°C durante 30 mi-
nutos bajo nitrógeno y después se deja la mezcla en reposo
a la temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de
reacción a la temperatura ambiente se añaden 1,06 g (10 mi-
5 limoles) de bromuro de cianógeno. Se calienta la mezcla de
reacción durante 3 horas a 80°C y después se deja en repo-
so a la temperatura ambiente durante 12 horas. La dimetil-
formamida se separa a vacío y el residuo se purifica por
recristalización en ciclohexano para obtener 1-ciano-2-tri-
10 fluorometil-4,5(6),7-triclorobencimidazol.

EJEMPLO 2

1,2-Diciano-4,5(6),7-triclorobencimidazol

Se añaden 425 mg de una dispersión de hidruro sódico
al 57 % (10,5 milimoles) en 20 ml de dimetilformamida se-
15 ca, bajo nitrógeno, a 2,47 g (10 milimoles) de 2-ciano-4,5,-
7-triclorobencimidazol. Cuando cede el intenso desprendimien-
to de hidrógeno, la mezcla de reacción se calienta a 40°C
durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a la
temperatura ambiente y se deja en reposo durante 8 horas.
20 Se añaden 1,06 g de bromuro de cianógeno. La mezcla de reac-
ción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y
la dimetilformamida se elimina a vacío. El residuo se puri-
fica por recristalización en ciclohexano para obtener 1,2-
diciano-4,5(6),7-triclorobencimidazol.

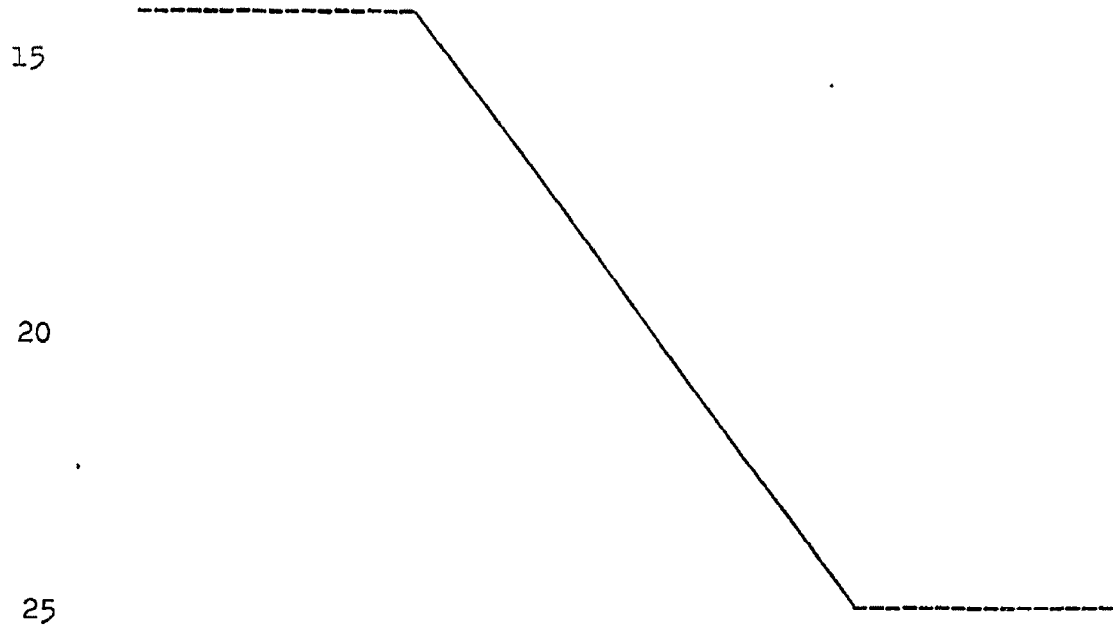
25 Repitiendo el procedimiento de los Ejemplos 1 o 2,

404291



1 empleando cantidades equivalentes de 2-trifluormetil-4,5-
diclorobencimidazol, 2-ciano-4,5,6,7-tetraclorobencimidazol
o 2-trifluormetil-4,7-diclorobencimidazol en lugar de los
bencimidazoles empleados en los ejemplos, se obtiene 1-cia
5 no-2-trifluormetil-4(7),5(6)-diclorobencimidazol, 1,2-dicia-
no-4,5,6,7-tetraclorobencimidazol y 1-ciano-2-trifluormetil-
4,7-diclorobencimidazol. Por lo tanto, es evidente que para
preparar cualquiera de los 1-cianobencimidazoles de esta
invención, solo es necesario someter a cianogenación el co-
10 rrespondiente bencimidazol no sustituido en la posición 1,
siguiendo la técnica descrita.

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



404201

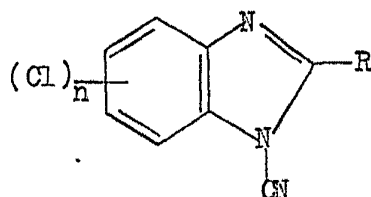


1

REIVINDICACIONES

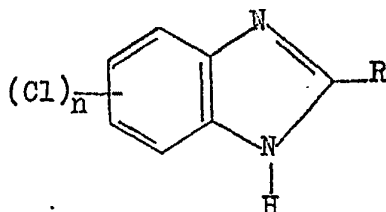
1. Un procedimiento para la preparación de 1-ciano
bencimidazoles de fórmula:

5



donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por trifluormetilo y ciano y n es un número entero de 2 a
4, cuyo procedimiento consiste en tratar un bencimidazol de
fórmula:

10



15

con una dispersión de un hidruro de metal alcalino, en un
disolvente orgánico adecuado y tratar la mezcla de reacción
resultante con un haluro de cianógeno.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que R es trifluormetilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que R es ciano.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en
el que n es 3.



404201



1

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que el bencimidazol de partida es 2-trifluormetil-4,5,7-triclorobencimidazol y el producto es 1-ciano-2-trifluormetil-4,5(6),7-triclorobencimidazol.

5

6. Se reivindica por último como objeto sobre el - que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CIANOBENCIMIDAZO
LES.

10

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

Madrid, 23 de Junio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

