



1975

Nº 415.482.

Como divisional de la solicitud de patente  
nº 388.211 del 12 de febrero de 1.971.-

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

OBJETO DE LA INVENCIÓN

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC. -

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New  
Jersey, USA.-

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE UN COMPUES-  
TO G-AMIDINO".-

Prioridad: Patente estadounidense n.º 16.957 del 5 marzo 70.



1 La presente invención se refiere a bencimidazoles con un radical heteroarilo en la posición 2 y un radical amino sustituido en las posiciones 5 ó 6. El 5 ó 6 sustituyente es del tipo de carbamato, tionocarbamato, carbonilamino o tiocarbonilamino. La invención también se refiere a procedimientos para la obtención de estos compuestos así como a las composiciones antihelmínticas que los contienen como ingredientes activos esenciales.

5  
10 Los bencimidazoles con un radical heteroarilo en la posición 2 han sido descritos en la técnica anterior como agentes antihelmínticos. La patente estadounidense nº 3.017.415 es ilustrativa de esta técnica anterior. Ciertos 2-heteroaril-5-amino-bencimidazoles han sido descritos análogamente y reivindicados en la literatura de patentes, por ejemplo en la patente belga nº 655.925, publicada el 18 de mayo de 1.965. Aunque estos materiales son agentes antihelmínticos activos, han continuado la búsqueda de sustancias que sean más potentes y que sean efectivas contra los helmintos que no responden o responden débilmente a los compuestos de la técnica anterior. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un grupo de antihelmínticos altamente activos y de amplio espectro.

15  
20  
25 Un objeto de esta invención es proporcionar un grupo de nuevos bencimidazoles. Otro objeto es la provisión de métodos para sintetizar estos compuestos y todavía otro objeto es la provisión de composiciones antihelmínticamente activas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención dispersados íntimamente en un vehículo adecuado. Más específicamente, la invención propor-

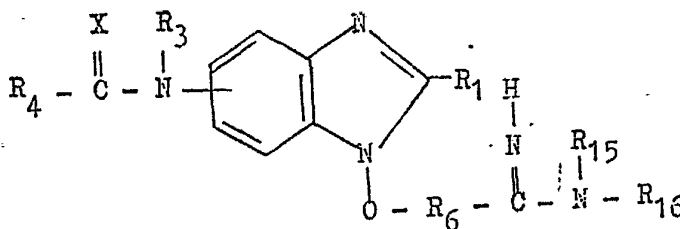
30



1 ciona un grupo de 5-amino sustituido-imidazoles o 6-  
amino sustituido bencimidazoles con un radical heteroa-  
rilo en la posición 2. Estos materiales están también  
sustituídos en la posición 1. La invención también pro-  
5 porciona las sales no tóxicas de adición con ácidos y  
los complejos con metales pesados de dichos bencimida-  
zoles. De acuerdo con esta invención, se ha encontrado  
que el sustituyente amino sustituido de la posición 5 ó 6  
del núcleo del bencimidazol comunica, en muchos casos,  
10 un grado sorprendentemente elevado de actividad antihel-  
míntica en comparación con el compuesto correspondiente-  
mente no sustituido, cuya actividad no era predecible o  
anticipable teniendo en cuenta las enseñanzas de la téc-  
nica anterior. Los compuestos de esta invención, que es-  
15 tán descritos con gran detalle a continuación, se utili-  
zan para tratar la helmintiasis en forma de purgas, pí-  
ldoras, cápsulas o en piensos animales administrables por  
vía oral. También pueden ser administrados al huésped in-  
fectado por inyección intramuscular, intraruminal o  
20 intratraqueal. Además de su alto grado de actividad an-  
tihelmíntica, los nuevos bencimidazoles de esta inven-  
ción poseen también una actividad antifúngica significa-  
tiva y también son activos contra la triquinosis.

25 Los nuevos bencimidazoles de acuerdo con esta -  
invención son los que responden a la siguiente fórmula  
estructural:





10

15

20

25

30

donde el radical  $\begin{matrix} X & R_3 \\ || & | \\ R_4-C & -N- \end{matrix}$  se encuentra en las posiciones 5 ó 6.

En dicha fórmula (I) el símbolo  $R_1$  representa un anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno. El símbolo  $R_3$  en la fórmula anterior representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, amilo, hexilo, n-octilo y similares. El símbolo X en la fórmula anterior representa oxígeno y azufre.

El símbolo  $R_4$  en las fórmulas I anterior representa un radical alcoxi inferior, alquil(inferior)-tioariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, en cuyo caso el 5-sustituyente en el bencimidazol es del tipo de carbamato o tionocarbamato, según la naturaleza del sustituyente X. El símbolo  $R_4$  también puede representar hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior amino) o cicloalquilamino, en cuyo caso el sustituyente en la posición 5 del bencimidazol es del tipo de carbonilamino o tiocarboxilamino, según la naturaleza del



1

sustituyente X.

$R_6$  es alquilo inferior y  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son miembros seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior.

5

En el sentido utilizado anteriormente, los términos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil (inferior)oxi. incluyen los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil(inferior)oxi de cadena lineal y ramificada, conteniendo, salvo indicación en contrario de 1 a 8 átomos de carbono en la porción alquilo, alcoxi o alcanoiloxi, Son típicos de estos grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alcanoil(inferior)oxi, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, amilo, n-hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, n-octiloxi, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, isobutiriloxi y n-hexanoiloxi. El término alquenil(inferior)oxi incluye los grupos alquenil(inferior)oxi de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono en la porción alqueniloxi, tales como por ejemplo, viniloxi, aliloxi, propeniloxi, crotiloxi, isobuteniloxi y octeniloxi. Los derivados haluró de trialquil(inferior)-amonio de los 1-aminoalcoxi(inferior)-benzimidazoles antes descritos comprenden las sales cuaternarias de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. Los términos sal de metal alcalino y sal de metal alcalino-térreo incluyen las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos como, por ejemplo, litio, sodio, potasio, cesio, calcio magnesio, bario y estroncio. Las sales amínicas farmacéuticamente aceptables comprenden las derivadas de -

10

15

20

25

30



1 aminas, como por ejemplo, amoniaco, etanolamina, dieta-  
nolamina, guanidina, orginina, lisina, etilendiamina,  
5 piperazina y morfolina. Las sales típicas de ácidos far-  
maceúticamente aceptables son las derivadas de ácidos or-  
gánicos e inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sul-  
fúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido valérico,  
ácido láctico, ácido caproico, ácido aspártico, ácido glu-  
támico, ácido cítrico y ácido tartárico.

10 Son ejemplos específicos de los sustituyentes  
heteroaromáticos representados por  $R_1$  en la fórmula I, los  
anillos de cinco miembros que contienen nitrógeno, azu-  
fre u oxígeno como único heteroátomo, es decir, furilo,  
tienilo, pirazolilo, imidazolilo y pirrilo; los anillos  
15 de cinco miembros que contienen nitrógeno y azufre como  
tiazolilo, tiadiazolilo e isotiazolilo; y los anillos de  
cinco miembros que contienen nitrógeno y oxígeno como oxa-  
zolilo. Los heterociclos que contienen nitrógeno y azu-  
fre son los sustituyentes preferidos, siendo especial-  
mente interesante el 4'-tiazolilo y el 2'-tiazolilo.

20 El sustituyente presente en las posiciones 5 6 6  
del bencimidazol constituye un punto importante de esta  
invención. Son ejemplos específicos de sustituyentes ade-  
cuados aquellos en los que  $R_4$  es un radical alcoxi infe-  
rior o halo-alcoxi inferior, saturado o insaturado de ca-  
25 dena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos de  
carbono, tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, aliloxi,  
propeniloxi, 2,2,2-trifluoretoxi, amiloxi, n-octiloxi  
y similares; aquellos en los que  $R_4$  es un radical alquil  
(inferior)tio o haloalquil(inferior)tio saturado o insa-  
30 turado, de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a



1 8 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, 2-clo-  
roetiltio, isopropiltio, atiltio, n-hexiltio, y simila-  
res; aquellos en los que  $R_4$  es ariloxi como fenoxi,  
5 halofenoxi, aminofenoxi, toliloxi, naftiloxi y simila-  
res; aquellos en los que  $R_4$  es ariltio como feniltio -  
halofeniltio, aminofeniltio, toliltio, naftiltio y si-  
milares; aquellos en los que  $R_4$  es heteroaril-oxi como  
furiloxi, tiazoliloxi, tieniloxi, pirazinoloxi y simila-  
res; y aquellos en los que  $R_4$  es heteroariltio como fu-  
10 riltio, tiazoliltio, tieniltio, piraziniltio y simila-  
res. Como ya se ha observado, los sustituyentes del tipo  
anterior forman carbamatos o tionocarbamatos en las po-  
siciones 5 ó 6.

15 Los sustituyentes preferidos en  $R_4$  son fenilo,  
p-fluorfenilo o alcoxi inferior de 1 a 8 átomos de carbo-  
no y las realizaciones particulares que son específica-  
mente preferidas son metoxi, etoxi o isopropoxi. Cuando  
este  $R_4$  es empleado con el significado más preferido de  
X, es decir cuando X es oxígeno, se produce el isopro-;  
20 poxicarbonilamino o el alcoxi(inferior)carbonilamino par-  
ticular. Estos últimos son los sustituyentes más prefe-  
ridos en las posiciones 5 ó 6 del bencimidazol.

25 Otras ilustraciones específicas de sustituyentes  
adecuados en las posiciones 5 ó 6 son aquellas en las que  
 $R_4$  es un radical alquilo inferior o haloalquilo inferior  
saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, con  
teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, di-  
clorometilo, etilo, isopropilo, alilo, terc-butilo, ami-  
lo, octilo y similares; aquellas en las que  $R_4$  es cicloal-  
30 quilo como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ada-



1 mantilo y similares; aquellas en las que  $R_4$  es arilo, como  
fenilo, halofenilo, aminofenilo, tolilo, naftilo y similares;  
aquellas en las que  $R_4$  es aralquilo, como bencilo, haloben-  
cilo, fenetilo y similares; aquellas en las que  $R_4$  es hete-  
5 roarilo, furilo, tiazolilo, tienilo, piridilo y similares,  
aquellas en las que  $R_4$  es un radical monoalquil(inferior)ami-  
no o dialquil(inferior)amino, de cadena lineal o ramifica-  
da, conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono en la porción al-  
quilo, tal como metilamino, dietilamino, isopropilamino, me-  
tiletilamino, n-hexilamino y similares, y aquellas en las -  
10 que  $R_4$  es cicloalquilamino como piperazino, piperidino, mor-  
folino, pirrolidino y similares. Como ya se ha observado es-  
tos sustituyentes formarán grupos carbonilamino o tiocar-  
bonilamino en la posición 5.

15 Los 1-C-amidinoalcoxi(inferior)bencimidazoles de esta  
invención pueden ser preparados por tratamiento de un 1-hi-  
droxibencimidazol de partida en la forma antes descrita con  
un haloalquil(inferior)nitrilo, en presencia de una base, -  
para formar el correspondiente 1-cianoalcoxi(inferior)benci-  
20 midazol. Esta reacción se efectúa por técnicas ya descritas.  
El 1-cianoalcoxi(inferior)bencimidazol intermedio puede ser  
tratado después con una solución etanólica de cloruro de hi-  
drógeno, a unos 0°C, para convertir el grupo nitrilo en el  
éster iminoetílico que después puede ser tratado con amonia-  
25 co o con una monoalquil(inferior)amina o dialquil(inferior)  
amina para formar el C-amidinoalcoxi(inferior)bencimidazol  
deseado o un derivado N-alquil(inferior) del mismo.

30 Puede conseguirse una nueva alquilación de los C-amí-  
dinoalcoxi(inferior)bencimidazoles así producidos por alqui-  
lación directa del grupo amidinoalcoxi inferior con un halu-  
ro de alquilo inferior, preferiblemente un ydruo de alquilo



1 inferior. La alquilación se efectúa habitualmente a re  
flujo en un disolvente orgánico adecuado y general-  
mente es completa en unas 8 a 16 horas. Los productos  
5 pueden ser aislados como sal hidroyoduro o converti-  
dos en la base libre por técnicas de neutralización --  
convencionales.

Como se ha indicado previamente los compues-  
tos de la fórmula I anteriores presentan una notable  
actividad como antihelmínticos. La enfermedad o grupo  
10 de enfermedades descritas generalmente como helmintiasis  
es debida a la infección del cuerpo del animal por  
gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmin-  
tiasis constituye un problema económico general y gra-  
ve en los animales domésticos como cerdos, corderos,  
15 ganado vacuno, cabras, perros y ganado aviar. Entre  
los helmintos, el grupo de gusano descrito como nema-  
todes produce una infección extendida y con frecuen-  
cia grave en varias especies de animales. Los géneros  
más comunes de nematodos que infectan a los animales  
20 antes citados son:

Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus,  
Cooperia, Bunostomum, Oeophafostomum, Chabertia, Tri-  
churis (gusano de látigo), Ascaris, Capillaria, Hete-  
rakis y Ancylostoma, Algunos de éstos, como Trichostron-  
25 gylus, Nematodirus y Cooperia, atacan fundamentalmente  
el tracto intestinal mientras que otros como Haemonchus  
y Ostertagia, son más comunes en el estómago. Las in-  
fecciones parasitarias conocidas como helmintiasis con-  
ducen a anemia, mal nutrición, debilidad, pérdida de  
30 peso, graves daños a las paredes del tracto intestinal



1 y si no son tratados, con frecuencia dan lugar a la  
muerte de los animales infectados. Los bencimidazoles  
de nuestra invención poseen una actividad inesperada-  
mente elevada contra estos helmintos. Cuando se utili-  
5 zan como agentes antihelmínticos, pueden ser administra-  
dos oralmente en una forma de dosis unidad tal como  
cápsulas, píldoras, tabletas y como purga líquida. La  
purga es normalmente una suspensión o dispersión acuo-  
sa del ingrediente activo junto con un agente suspen-  
10 sor tales como bentonita y un agente humectante o un  
excipiente similar. Generalmente, las purgas también  
contienen un agente antiespumante. Alternativamente,  
pueden emplearse formulaciones de purga listas para usar  
como las descritas en la patente estadounidense número  
15 2.918.403. Las formulaciones de purga preferidas con-  
tienen alrededor de 5 a 50% en peso del bencimidazol.  
Las cápsulas y píldoras comprenden el ingrediente acti-  
vo en mezcla con un vehículo como almidón, talco, es-  
tearato magnésico o fosfato dicálcico.

20 Cuando se desea administrar el bencimida-  
zol en una forma de dosificación unidad sólida y seca,  
habitualmente se emplean cápsulas, píldoras o tabletas  
conteniendo la cantidad deseada del bencimidazol. Estas  
formas de dosificación son preparadas mezclando íntima  
25 y uniformemente el ingrediente activo con diluyentes,  
cargas, agentes desintegrantes y/o aglutinantes adecua-  
dos finamente divididos como almidón, lactosa, talco,  
estearato magnésico, gomas vegetales y similares. Estas  
30 formulaciones de dosis unidad pueden variar ampliamente



1

en lo relativo a su peso total y contenido de agente antihelmíntico, lo que depende de factores tales como el tipo de animal, huesped que ha de ser tratado, la gravedad y tipo de infección y el peso del huesped.

5

Cuando el antihelmíntico ha de ser administrado a través del pienso del animal, se dispersa íntimamente en el pienso o es utilizado como aderezo o en forma de gránulos cilíndricos que después se agregan al pienso terminado. Alternativamente, los antihelmínticos de nuestra invención pueden ser administrados a los animales por vía parenteral, por ejemplo mediante inyección intrarruminal, intramuscular, intratraqueal o subcutánea, en cuyo caso el bencimidazol es disuelto o dispersado en un vehículo líquido.

10

15

20

25

30

Aunque los agentes antihelmínticos de esta invención encuentran su aplicación fundamental en el tratamiento y/o prevención de la helmintiasis en animales domésticos, como corderos, ganado vacuno, caballos, perros, cerdos y cabras, también son eficaces en el tratamiento de la helmintiasis que aparece en otros animales vivos. La cantidad óptima que ha de ser empleada para obtener los mejores resultados dependerá naturalmente del bencimidazol particular empleado, de la especie de animal que ha de ser tratado y del tipo y gravedad de la infección por helmintos. En general, se obtienen buenos resultados con nuestros nuevos compuestos mediante la administración oral de 5 a 125 mg. aproximadamente por kg. de peso corporal del animal, dándose esta dosis total de una sola vez o en dosis dividida durante



1 un periodo de tiempo relativamente corto, tal como  
1-2 días. Con los compuestos preferidos de la inven-  
ción, se obtiene un excelente control de la helmintia-  
sis en los animales domésticos por administración de  
5 10 a 70 mg. aproximadamente por kg. de peso en una sola  
dosis. Las técnicas para la administración de estos ma-  
teriales a los animales son conocidas por los expertos  
en el campo veterinario.

10 Cuando los compuestos aquí descritos son ad-  
ministrados como componentes del pienso de los anima-  
les o disueltos o suspendidos en el agua de bebida, se  
proporcionan composiciones en las que el bencimidazol  
está íntimamente dispersado en un vehículo o diluyente  
15 inerte. Por vehículo inerte se entiende el que no reac-  
ciona con el bencimidazol y que puede ser administrado  
con seguridad a los animales. Preferiblemente el vehícu-  
lo es, o puede ser, un ingrediente de la ración animal.

20 Las composiciones adecuadas comprenden su-  
plementos alimenticios en los que el ingrediente activo  
se encuentra presente en cantidades relativamente --  
grandes y que son adecuados para la adición al pien-  
so, ya sea directamente o después de una etapa inter-  
media de dilución o mezcla. Los vehículos o diluyentes  
25 típicos adecuados para estas composiciones, son, por  
ejemplo, granos de destilería secos, harina de maiz,  
harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas  
de ostras molidas, salvado de trigo, solubles de -  
melazas, harinas de tusas de maiz, piensos de judías  
30 comestibles, sémola de soja, piedra caliza, tritura-  
da y similares. Los bencimidazoles activos son dispersados



1 íntimamente en el vehículo por métodos como molienda,  
agitación, molturación o volteo. Las composiciones que  
contienen alrededor de 5 a 50 % en peso del bencimidazol  
son especialmente adecuadas como aditivos para  
5 los piensos.

Son ejemplos típicos de suplementos alimenticios que contienen los bencimidazoles de esta invención dispersados en un vehículo sólido los siguientes:

10

(A)	<u>kg.</u>
5(6)-isopropoxi-carbonilamino-2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.	20
granos secos de destilería de maiz	80

15

(B)	
6-benzoilamino-1-[2-(N-formamidino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.	5
triguillo normal.	95

20

(C)	
5-etoxicarbonilamino-1-[2-(guanidino)etoxi]-2-(4'-tiazolil)bencimidazol.	35
salvado de trigo.	65

25

(D)	
sulfonato de 6-(p-fluorbenzoilcarbonilamino)-2-[2-(4'-tiazolil)bencimidazol-1-il]-oxietilo.	50
granos de destilería de maiz.	50.

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



1                    Estos suplementos se agregan al pienso animal  
en cantidad suficiente para dar al pienso acabado la -  
concentración de bencimidazol, deseada para el trata-  
5                    miento y control de la helmintiasis. Aunque la concen-  
tración deseada de ingrediente activo variará con los  
factores previamente mencionados así como con el benci-  
midazol particular empleado, los l-éter y l-éster-ben-  
cimida-zoles de esta invención son administrados habitual-  
10                    mente a concentraciones comprendidas entre 0,5 y 2,0%  
en el pienso, con objeto de conseguir el resultado anti-  
helmíntico deseado.

Los siguientes ejemplos se dan con fines  
ilustrativos y no a título de limitación:

EJEMPLO 1.

15                    6-Etoxicarbonilamino-1-amidinometoxi-2-(4'-tiazolil)  
bencimidazol.

20                    Se agita 1,0 g. del 6-~~et~~oxycarbonilamino-1-cia-  
nometoxi-2-(4'-tiazolil)bencimidazol en 150 ml. de so-  
lución etanólica de cloruro de hidrógeno a 0°C, durante  
16 horas. La mezcla de reacción se diluye con éter y se  
separa el precipitado por filtración para obtener dihi-  
drocloruro de 6-~~et~~oxycarbonilamino-2-(4'-tiazolil)benci-  
midazol-1-~~il~~oxiacetimidato de etilo.

25                    Sin purificar más, se calienta una solución  
etanólica del acetimidato obtenido en el párrafo ante-  
rior en un baño de vapor y a través de la solución se  
hace burbujear amoniaco anhidro durante 1 hora. Se eva-  
pora el disolvente y se recristaliza el residuo en eta-  
30                    nol para obtener 6-~~et~~oxycarbonilamino-1-amidinometoxi-2-  
(4'-tiazolil)bencimidazol en forma de dihidrocloruro.







1           entre el grupo formado por furilo, tianilo, pirazolilo,  
imidazolilo, pirrilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo y oxazolilo.

5           3. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO C-AMIDINO.

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

Madrid, 2 de Junio de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30