



P.- 60.650

GYURIK-
THEODORIDES
CASE 1

Int. Cl. C02D

MEMORIA DESCRIPTIVA

7345

para solicitar PATENTE DE INVENCION

452

a nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensil
vania 19101, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-PROPILOTIO-2-BENCIMI
DAZOLCARBAMATO DE MIELLO"

**POOR
QUALITY**



11 23

La presente invención se refiere a métodos para la preparación de 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo y composiciones que lo utilizan como un ingrediente activo para combatir infecciones de ciertos parásitos en animales.

El compuesto obtenido mediante el método de la presente invención se incluye en una clase genérica grande de compuestos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 3,574,845. Véase figura I en la columna 1 en donde R es hidrógeno, R' es alquilo inferior, X y X' son oxígeno, Y es hidrógeno y Z es alquiltio inferior. "Alquilo inferior" se define como teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, columna 1, línea final. La especie preferida del grupo genérico de la patente de los Estados Unidos No. 3,574,845, no incluye aun alquiltio inferior. Los compuestos más cercanos en la estructura específicamente descrita en la presente son 5-metiltio-2-carboetoxiaminobencimidazol, columna 2, línea 67, o su congénere oxí, columna 3, línea 36. El primer compuesto difiere del



- 2 -

de esta invención por dos unidades metilénicas en la posición 5 y una en la posición del carboalcoxi, el segundo teniendo un oxígeno en lugar de un azufre.

Se ha encontrado inesperadamente que este nuevo agente antihelmíntico activo es extremadamente activo no sólo contra los parásitos gastrointestinales según es descrito por la patente de referencia, sino también contra infecciones de bronquitis parasitaria en animales. Estos parásitos son de las familias Dictyocaulidae, Metastrongylidae, Protostrongylidae, y Filaroididae, especialmente el género Dictyocaulus que prevalecen en ovejas, reses y caballos. Estas son particularmente resistentes a los agentes antihelmínticos normales. Metastrongylus es importante en cerdos, Protostrongylus en ovejas y cabras, y Filaroides en gatos y perros. Algunas lombrices de los pulmones o de la bronquitis parasitaria han sido reportados como vectores del virus e influenza en cerdos.

En el estudio siguiente en ovejas se muestra la naturaleza inesperada de la actividad del compuesto propiltio de esta invención en comparación con su congénere oxigenado (oxibendazol) y/o su congénere metiltio que se describen ambos en la patente de referencia.

Treinta y un corderos susceptibles se deshelmintizaron utilizando purgas de tiabendazol (66 mg/kg), después purga con levamisol (7.5 mg/kg) para eliminar los nemátodos no deseados. Las cuentas fecales confirmaron la naturale-

11 JUN 1975

- 3 -

za libre de lombrices de los animales de prueba que se mantuvieron en cuartos o cámaras limpios y recibieron alimentación con píldoras de alfalfa y se les suministró agua ad libitum. Cada cordero se infectó oralmente con larvas filariformes como sigue:

Haemonchus	5000/cabeza durante 2 días,
Nematodirus	3500/cabeza durante 2 días,
Dictyocaulus	600/cabeza durante 2 días.

Las larvas infectadas se prepararon de coprocultivos de animales donadores portando infecciones monoespecíficas de los tres parásitos.

A los 24 días, se hicieron cuentas de huevos utilizando el método de Stoll modificado para confirmar la potencia de la infección. Se trataron por método de Baermann las bolas o píldoras fecales para recuperar las larvas de *Dictyocaulus*. Las ovejas infectadas se dividieron en grupos de control y tratadas. Se sacrificaron y trataron mediante los procedimientos helmintológicos normales para dar los siguientes resultados:

11 JUN 1975

CUADRO 1

Corde- ro No.	Peso, kg	Lombrices recuperadas		
		Haemonchus	Nematodirus	Dictyocaulus
<u>CONTROL</u>				
519	16.0	5100	3040	102
536	15.9	9850	5280	297
522	20.6	5140	5320	281
538	16.2	1700	1320	70
516	24.1	3300	5270	138
512	18.9	4630	5090	149
Media		4953	4303	173
<u>5-PROPILOXI-2-BENZAMIDAZOLCARBAMATO DE METILO - 15 mg/kg</u>				
540	15.5	110	2610	137
534	21.9	0	100	284
521	23.4	220	590	60
515	19.3	10	230	277
523	13.8	Murieron 4/27/74 - no se recuperaron lombrices		
Media		85	883	190
% de reducción		98.3	79.5	0
<u>5-METILTIO-2-BENZAMIDAZOLCARBAMATO DE METILO - 5 mg/kg</u>				
513	22.6	3760	5350	109
517	15.6	1100	5850	400
541	13.6	2600	240	300
Media		2487	3813	270
% de reducción		49.8	11.4	0
<u>5-PROPILTIO-2-BENZIMIDAZOLCARBAMATO DE METILO - 2.5 mg/kg</u>				
512	18.0	160	760	80
518	24.2	0	80	2
537	20.1	810	0	107
524	27.3	120	10	11
531	16.4	100	720	189
528	27.6	0	10	115
Media		198	263	84
% de reducción		96.0	93.9	51.4



CUADRO 1 (Continuación)

Corde- ro No:	Peso, kg	Lombrices recuperadas		
		Haemonchus	Nematodirus	Dictyocaulus
<u>5-PROPILTIO-2-BENZAMIDAZOLCARBAMATO DE METILO - 5 mg/kg</u>				
543	20.3	140	1410	63
535	16.8	0	0	58
539	19.1	150	10	12
520	18.7	10	0	21
514	19.5	80	10	0
533	17.0	0	0	19
	Media	63	238	29
	% de reducción	98.7	94.5	83.2.
<u>5-PROPILTIO-2-BENZAMIDAZOLCARBAMATO DE METILO - 10 mg/kg</u>				
529	23.7	10	30	34
526	14.4	0	0	0
511	21.6	0	0	17
525	24.7	0	0	0
542	22.3	10	0	0
	Media	.4	6	10
	% de reducción	99.9	99.9	94.2

Las recuperaciones de lombrices registradas indican que el compuesto de propiloxi, a un nivel de 15 mg/kg, no mostró actividad contra la lombriz pulmonar, Dictyocaulus y mostró una eficacia de 98% y 80% contra Haemonchus y Nematodirus, respectivamente. El compuesto metiltio a un nivel de 5 mg/kg demostró una actividad muy ligera contra las lom-

11 JUN 1976



- 6 -

brices gastrointestinales y ninguna actividad contra la lombriz pulmonar. El ingrediente propiltio activo de esta invención mostró una eficacia extremadamente elevada contra *Haemonchus* y *Nematodirus*, a todas las dosis. Contra la lombriz pulmonar fue activo en un 51.4% a 2.5 mg/kg; 83.2% a 5 mg/kg; y 94.2% a 10 mg/kg.

Los estudios previos en corderos purgados con 10 mg/kg de una suspensión al 5% en solución de carboximetilcelulosa dieron el 100% de eliminación de las *Dictyocaulus filaria*; una purga similar con 5 mg/kg contra *Nematodirus spathiger* en ovejas dió 99.5% de eliminación en comparación con 89% para el tiabendazol normal (50 mg/kg) y 98% para el levamisol (7.5 mg/kg); una purga similar con 5 mg/kg en ovejas contra *Haemonchus contortus* dió una reducción del 100% de egg y 99.7% en la eliminación de lombrices en comparación con el 65.8% y 84.2% para el tiabendazol (50 mg/kg); a 0.05% de dieta contra las etapas migratorias de *Ascaris suum* en ratones, las lesiones medias en el pulmón se redujeron a 1.5 con respecto a los controles infectados de 2.7, sin muertes en los animales tratados con el compuesto propiltio y únicamente tres sobrevivientes de 10 en los controles infectados. En otro estudio para corderos tratados con una purga al 10% del congenero de propiloxi de la técnica anterior a 30 mg/kg no dió efecto sobre *Dictyocaulus* (lombriz pulmonar). Los detalles de estas pruebas se encuentran disponibles al requerimiento de la Oficina de Patentes.

11 JUN 1975

Los datos muestran que el ingrediente activo de esta invención produce una actividad doble contra los helmintos en dos diferentes sitios, el tracto gastrointestinal y los pulmones.

El ingrediente activo 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo, se prepara haciendo reaccionar carbometoxi-cianamida con 4-propiltio-o-fenilendiamina o una sal ácida de adición de la misma usualmente en un solvente miscible, acuoso, en donde los reactivos son solubles, tales como acetona acuosa, agua, piridina-agua, etanol o mezclas de varios solventes miscibles con agua. La reacción se realiza a menudo aproximadamente a la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla solvente utilizada y si es necesario, puede añadirse álcali.

Como una alternativa, la diamina se hace reaccionar con bromuro de cianógeno para dar el intermediario, 2-amino-5-propiltiobencimidazol, que se hace reaccionar después con cloroformiato de metilo para formar el compuesto deseado. Esta es la misma reacción que antes pero se realiza en dos pasos distintos.

El siguiente es un ejemplo específico de la preparación del compuesto de esta invención.

Se calienta a reflujo durante la noche, una mezcla de 6.65 g de 3-cloro-6-nitroacetanilida, 3.2 ml de propilmercaptano, 5.6 g de hidróxido de sodio al 50% y 100 ml de



de agua. La mezcla enfriada se filtra para dar la 2-nitro-5-propiltioanilina deseada, p.f. 69.5-71.5°C después de recristalización en etanol y después en hexano-éter. R.M.N. (CDCl_3) 40%.

La anilina (2.5 g) se hidrogena con 1.9 ml de ácido clorhídrico concentrado, 100 ml de etanol y paladio sobre carbono al 5% para dar clorhidrato de 4-propiltio-o-fenilendiamina.

Una mezcla de 2.5 ml de hidróxido de sodio al 50% en 5 ml de agua, se agrega a una mezcla de 1.9 g de cianamida, 2.2 g de cloroformiato de metilo, 3.5 ml de agua y 3 ml de acetona durante 45 minutos, por debajo de 10°C, el pH se eleva a u 6.5. Se agrega una solución molar equivalente de la diamina en 100 ml de etanol. La mezcla se calienta hasta que se expulsan los solventes fácilmente volátiles, a aproximadamente 85°C, y después se mantiene a esta temperatura con algo de adición de agua durante media hora. El producto, 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo, se separa, se lava para dar un sólido cristalino incoloro, p.f. 208-210°C. R.M.N. y C.L.T. consistentes.

Los métodos de esta invención para tratar animales parasitariamente infectados o expuestos comprenden la administración oral de una cantidad efectiva pero no tóxica de 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo a dichos animales. Los animales más usualmente tratados son cerdos, ove-

11 JUN 1975

jas, reses o caballos pero cualquier animal comercial o domesticado puede ser sometido a estos nuevos métodos. Los animales en cuestión pueden tener ya sea infestaciones gastrointestinales del tipo descrito en la patente de los Estados Unidos No. 3,574,845 o preferiblemente infecciones de lombriz pulmonar o bronquitis parasitaria. En efecto, los nuevos métodos dan una actividad doble contra parásitos gastrointestinales y pulmonares a los mismos niveles de dosis.

La administración puede hacerse por cualquiera de los métodos veterinarios orales comúnmente utilizados para el tratamiento antihelmíntico, tales como por medio del bolo, tabletas, bebidas purgantes, aderezos, etc.. Los animales de bajo peso se tratan con unidades de dosis que varían en no más de unos cuantos miligramos; mientras que a los animales de peso de cuerpo elevado, tales como los rumiantes, tales como las ovejas o las reses, requieren proporcionalmente unidades de dosis mayores, que varían hasta varios gramos. Preferiblemente se administra una sola dosis de una a cinco veces o preferiblemente una o dos veces para librar a los animales o a veces diariamente para cada especie animal.

La cantidad de ingrediente administrada dependerá por lo tanto del peso del huésped, pero estará usualmente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 5 a 15 mg/kg de peso del cuerpo por dosis.

El método puede aplicarse como curativo a animales



infectados o en dosis algo menores profilácticamente a animales potencialmente expuestos a parásitos internos. Muy ventajosamente, los métodos de esta invención comprenden la administración oral para propósitos curativos o profilácticos a animales infectados con o expuestos a la lombriz pulmonar, por ejemplo Dictyocaulidae, preferiblemente en ovejas, reses o caballos.

Además de la infección de bronquitis parasitaria o por lombrices pulmonares según se indica más adelante, el 5-propiltiobencimidazolcarbamato de esta invención tiene propiedades antihelmínticas generales muy útiles, es decir, actividad de amplio espectro contra parásitos gastrointestinales de los animales de sangre caliente, incluyendo las formas parasitarias tanto maduras como inmaduras. En particular, este compuesto tiene alta actividad contra varias infecciones helmínticas del tracto intestinal de animales económicamente importantes, acopladas con toxicidad sistémica baja para el animal huésped.

Por ejemplo, los compuestos descritos son generalmente efectivos para librar a ratones de infecciones por lombrices para propósitos de laboratorio, entre otras: Syphacia obvelata y Aspicularis tetraptera (ascáride del ratón), Nematospiroides dubius (anquilóstomo del ratón), y las etapas migratorias de Ascaris suum.

Otros helmintos susceptibles incluyen Toxocara canis,



encontrado en perros naturalmente infestados. También, son parásitos de este huésped Ancylostoma canium, Trichuris vulpis (lombriz batiente), y Physalaptera spp.

Estos compuestos son eficaces contra parásitos de los cerdos, tales como las etapas migratorias de Ascaris suum, evitando así el desarrollo de neumonía por vermes.

Entre los parásitos gastrointestinales en las ovejas y las reses que son susceptibles se encuentran Haemonchus contortus, Ostertagia spp., Trichostrongylus spp., Nematodirus spp., Trichuris ovis, Cooperia spp., y Strongyloides papillosus, Bunostomum spp., Chabertia sp. y Oesophagostomum spp., son otros parásitos importantes de las ovejas.

En la práctica, el compuesto propiltilio activo se formula usualmente con un vehículo veterinario o alimenticio para animales, no tóxico, para el mismo, para dar las composiciones antihelmínticas de esta invención. El vehículo puede ser una composición alimenticia normal para animales a base de un vehículo alimenticio o un recipiente oralmente ingerible para el ingrediente activo, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o suave; o puede ser un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, del tipo utilizado normalmente en la producción de medicamentos, listo para utilizarse, por ejemplo almidón de maíz, terra alba, lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, gelatina, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, dextrina, agar, pectina o acacia.

Son ilustraciones de vehículos líquidos aceite de



cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí y agua. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardador, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas o veterinarias. De tal manera, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede tabletearse, colocarse en una cápsula de gelatina dura, formularse a la forma de un bloque de sal, como un polvo para uso en una bebida purgante o alimento forzosamente administrado, alimento entero o aderezo mezclado con vehículos normales para alimentos para animales según se indica en la patente de los Estados Unidos No. 3,812,255. La cantidad de vehículo veterinario sólido variará ampliamente pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 3 g para los vehículos no alimenticios. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede colocarse en una cápsula de gelatina suave, en una ampolleta o en una suspensión líquida.

Las composiciones se constituyen muy a menudo en una forma adecuada para administración oral y pueden por lo tanto tomar la forma de un líquido, por ejemplo, una emulsión o solución o suspensión en agua, aceite, tal como aceite de aráquida, u otro líquido.

Las composiciones se constituyen ventajosamente en una forma de dosis unitaria adaptada para el modo de adminis-

11 JUN.



- 13 -

tracción deseado. De tal manera, para la administración oral preferida, la unidad de dosis puede tomar la forma de una suspensión, un aderezo, una tableta, un polvo empacado, un bolo, o un polvo encapsulado. La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosis será tal que se requieren una o más unidades para cada administración terapéutica.

Cuando se utiliza el tableteado, las tabletas resultantes pueden después recubrirse con metacrilato de metilo para formar un revestimiento entérico, es decir, un revestimiento que sea substancialmente insoluble en la secreción gástrica pero substancialmente soluble en los flúidos intestinales.

Las composiciones preparadas de tal manera se administran, usualmente en forma oral, a un huésped infectado o susceptible, de 1 a 5 veces diariamente para actividad anti-helmíntica curativa o profiláctica.

Los ejemplos siguientes ilustran aspectos específicos de la invención que pueden emplearse para formular las composiciones de la invención pero no debe considerarse que limitan el alcance de la invención descrita hasta ahora.

EJEMPLO 1

Bolo típico para reses

5-Propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo	0.15 g
Fosfato de calcio	2.5 g
Almidón de maíz	0.54 g



Talco	0.14 g
Goma arábica	0.15 g
Estearato de magnesio	0.5 g

El fosfato de calcio y los compuestos antihelmínticos se mezclan concienzudamente, y la mezcla se reduce a un tamaño de partícula más fino que 60 mallas. Se agrega aproximadamente la mitad del almidón, como una pasta acuosa, y la mezcla resultante se granula. Los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz de 10 mallas y se secan a 43-54°C durante aproximadamente 8 horas. Los materiales secados se hacen pasar después a través de un tamiz de malla del No. 16. La goma guar y el resto del almidón se agregan y la mezcla se revuelven concienzudamente. Finalmente, se agrega el resto de los ingredientes y la masa total se mezcla concienzudamente y se comprime a la forma de un bolo. El estearato de magnesio, el talco y la goma acacia son de un tamaño de partícula tal que pasa a través de un tamiz de malla del No. 10.

EJEMPLO 2

<u>Bebida purgante para ovejas</u>	<u>Partes en peso</u>
5-Propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo	60
Terra Alba inglesa	35.5
Tragacanto, F.E.U.A. (USP)	3.0
Laurilsulfato de sodio	1.5
Agua	



- 15 -

Los componentes sólidos anteriores se mezclan concienzudamente, dando un polvo dispersable en agua. Este polvo puede mezclarse directamente con agua en concentraciones del orden de 10.5 g de polvo a 5 cc de agua.

EJEMPLO 3

Bebida purgante para ovejas

5-Propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo	2 g
Solución 0.1 N de HCl	Cantidad suficiente para constituir 1 litro.

La descripción de esta invención ha sido limitada a un solo compuesto, 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de metilo. La parte novedosa de la estructura de este compuesto objeto de la invención, que da actividad antihelmíntica mejorada contra helmintos gastrointestinales y actividad singular contra lombrices pulmonares es el grupo propiltio. Otros ésteres de carbamato pueden emplearse en la invención general como conocidos en la técnica, por ejemplo alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propionilo, furilo, bencilo, etc. Otros grupos acilo pueden ser substituyentes del grupo 2-amino, por ejemplo alcanóilo inferior tal como acetilo, propionilo, benzoílo, furoílo, etc. También, puede realizarse N-acilación o alquilación adicional, es decir, en uno o ambos nitrógenos de anillo en las posiciones 1 o 3, pero con poca ventaja adicional.



5 Los métodos y composiciones de esta invención que utilizan 5-propiltio-2-bencimidazolcarbamato de meti lo son también aplicables a rumiantes, especialmente re- ses y ovejas infectados o expuestos a platelmintos (cés- todos). Por ejemplo, a 10 y 15 mg/kg se logró un control completo de Moniezia y Avitellina, en ovejas. En ovejas, a 50 mg/kg se logró eliminación completa de lombrices in- testinales después de la infección artificial con 300 me- tacercarias de Fasciola hepatica.

10 La presente solicitud, que corresponde a la pre sentada en Estados Unidos de América, el 19 de Junio de 1974, bajo el nº 480.646, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus- trial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten te de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Un procedimiento para preparar 5-propiltio-

9-6-76

11 JUN 1975



1o.

7a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-PROPILO-
TIO-2-BENCIMIDAZOLCARBAMATO DE METILO.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

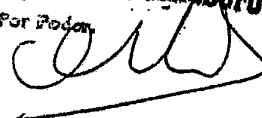
Madrid,

11 JUN. 1975

P.A.

10

Alberto de Elzaburu
For Rodon



9-6-75

