

(11) *Número de Publicação:* PT 89659 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D403/00 A

C07D409/14 B

A61K031/415 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.02.09

(30) *Prioridade:* 1988.02.12 US 155464

(43) *Data de publicação do pedido:*
 1989.10.04

(45) *Data e BPI da concessão:*
 08/93 1993.08.09

(73) *Titular(es):*

JANSSEN PHARMACEUTICA NV.
 TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE

(72) *Inventor(es):*

EDDY JEAN EDGARD FREYEME BE
 ALFONS HERMAN MARGARETHA RAEYMAEKERS BE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
 RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE α -(5(6) (1H-AZOLE-1-ILMETIL)BENZIMIDAZOLEI-CARBAMATOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição da patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2430 Beerse, Bélgica, (inventores: Alfons Herman Margaretha Raeymaekers e Eddy Jean Edgard Freyne, residentes na Bélgica), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE / (5(6) (1H-AZOLE-1-ILMETIL) BENZIMIDAZOLE 7-CARBAMATOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

Antecedentes da Invenção

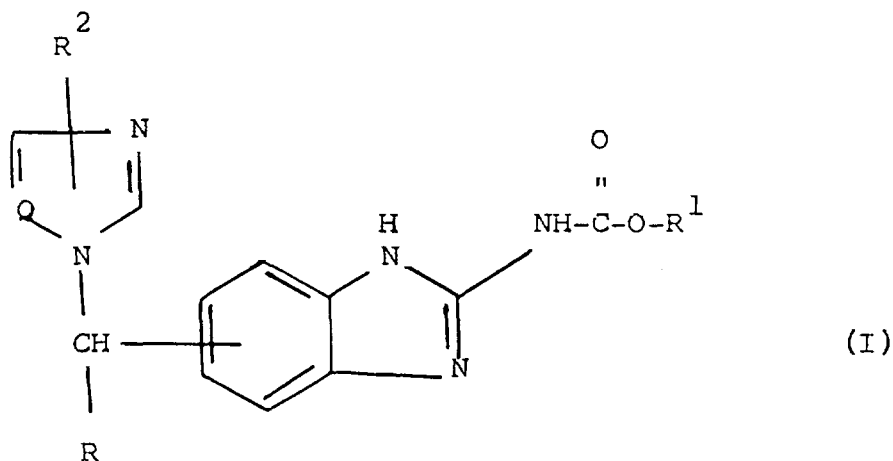
Foi descrito como anti-helmínticos, um grande número de carbamatos de benzimidazole. Como representantes com maior sucesso podem designar-se o mebendazole e flubendazole ambos descritos na Patente U.S. Nº. 3 657 267, albandazole descrito na Patente U.S. Nº. 3 915, 986, oxi-bendazole descrito na Patente Nº 3 682 952 e fenbendazole descrito na Patente U.S. Nº. 3 954 791.

Os carbamatos de benzimidazole da presente invenção diferem deles pelo facto de conterem um radical

benzimidazole que é invariavelmente substituído na posição 5(6) com um radical de 1H-azol-1-metilo e pelo seu espectro anti-helmíntico favorável.

Descrição da forma de realização preferida

A presente invenção refere-se a novos carbamatos de benzimidazole com a fórmula



aos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e às suas formas estereomericamente isómeras, na qual

R é alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, tienilo ou fenilo opcionalmente substituídos com até 3 substituintes cada um independentemente escolhido no grupo consistindo em halogéneo, alquilo C₁₋₆, e alquilo C₁₋₆;

R¹ é alquilo C₁₋₆;

R² é hidrogénio ou alquilo C₁₋₆; e

Q é N ou CH.

Tal como utilizado nas definições anteriores o termo halogéneo refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo; o termo "alquilo C₁₋₆" pretende incluir radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia linear e ramificada com 1 a

6 átomos de carbono por exemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, hexilo, e semelhantes; e cicloalquilo C_{3-6} refere-se a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo.

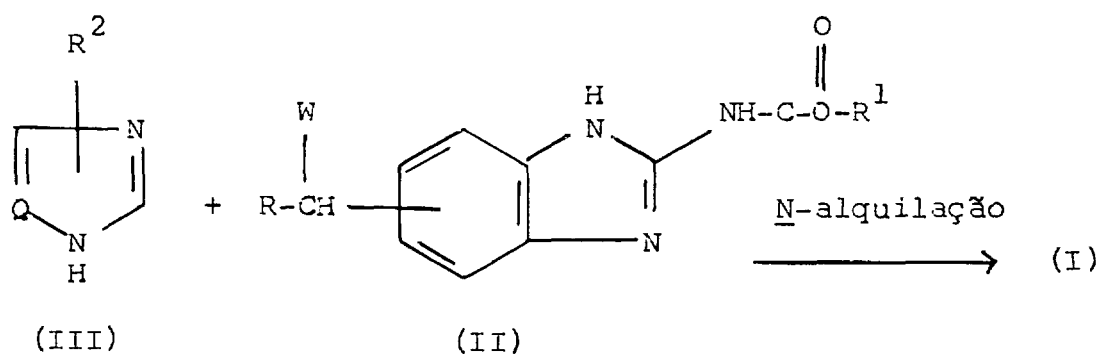
Deve notar-se que o radical 1H-azole-1-ilmetilo na fórmula (I) é substituído na posição 5 ou 6 do anel de benzimidazole.

Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos com a fórmula (I) em que R^1 é alquilo C_{1-4} , em particular metilo ou etilo/ou R^2 é hidrogénio.

Os compostos particulares preferidos da presente invenção são os compostos preferidos com a fórmula (I) em que Q é CH e/ou R é fenilo ou halofenilo.

Os compostos mais preferidos da invenção são escolhidos no grupo consistindo em $\text{[5-(4-fluorofenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos com a fórmula (I) podem ser geralmente preparados N-alquilando um azoto com a fórmula (III) com um carbamato de benzimidazole com a fórmula (II) ou um seu sal de adição de ácido

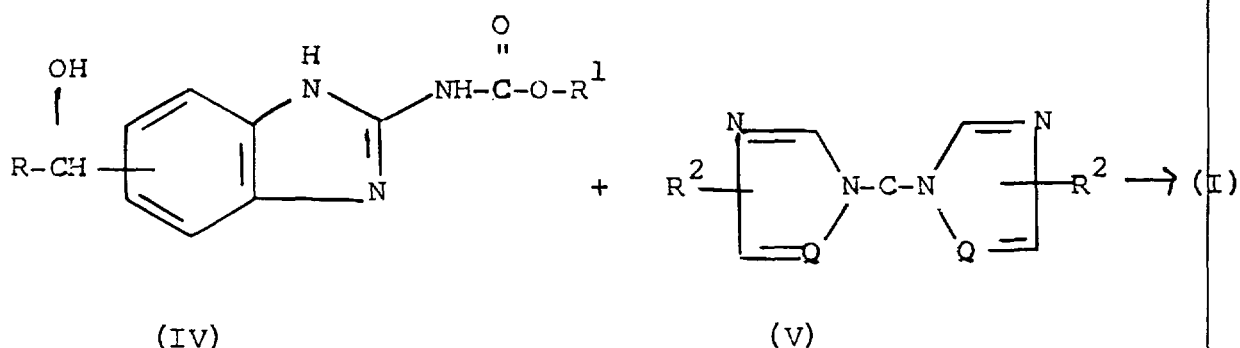


W como utilizado nos esquemas reaccionais anteriores e seguintes é um grupo substituível adequado tal como, por exemplo, halogéneo, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfoniloxi por exemplo metanossulfoniloxi, 4-metilbenzenossulfoniloxi, trifluormetanossulfoniloxi e grupos substituíveis reactivos semelhantes.

A N-alquilação é convenientemente conduzida agitando os reagentes na presença de um solvente adequado tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, metilbenzeno, dimetilbenzeno e semelhantes; uma cetona, por exemplo, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona e semelhantes; um éter, por exemplo, 1,4-dioxano, 1,1'-oxibisectano, tetrahydrofurano e semelhantes: um solvente aprótico polar por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, nitrobenzeno, sulfóxido de dimetilo, 1,3dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-piridinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, acetonitrilo, hexametilfosfortriamida, benzonitrilo e semelhantes, ou uma mistura desses solventes. Pode utilizar-se a adição de uma base adequada como, por exemplo, um carbonato, hidrogeno carbonato, hidróxido, alcóxido, hidreto ou amida de metal alcalino ou de um metal alcalino terroso, por exemplo, carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidreto de sódio, amida de sódio e semelhantes, ou uma base orgânica como, por exemplo, uma amina terciária: por exemplo, N,N-dietiletanamina, N-(1-metiletil)-2-propanamina, 4-etilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno e semelhantes, para absorver o ácido que se forma du-

rante a reacção. Além disso, pode ser vantajoso converter o 1H-azole com a fórmula (III) em primeiro lugar numa sua forma salina adequada tal como, por exemplo, um sal de metal alcalino ou alcalino terroso, fazendo reagir (III) com uma base adequada tal como acima definida e posteriormente utilizada a referida forma salina na reacção com o agente alquilante com a fórmula (II). Nalguns casos a adição de um sal iodeto, preferivelmente iodeto de metal alcalino é adequado. Agitando a temperatura um pouco elevadas pode aumentar a velocidade de recepção; mais particularmente a reacção pode ser conduzida à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Adicionalmente, pode ser vantajoso conduzir a referida reacção de N-alkilação numa amostra inerte tal como, por exemplo, árgon sem oxigénio ou azoto sem oxigénio. Alternativamente, a referida N-alkilação pode ser efectuada aplicando condições conhecidas para as reacções de transferência de fase por catálise.

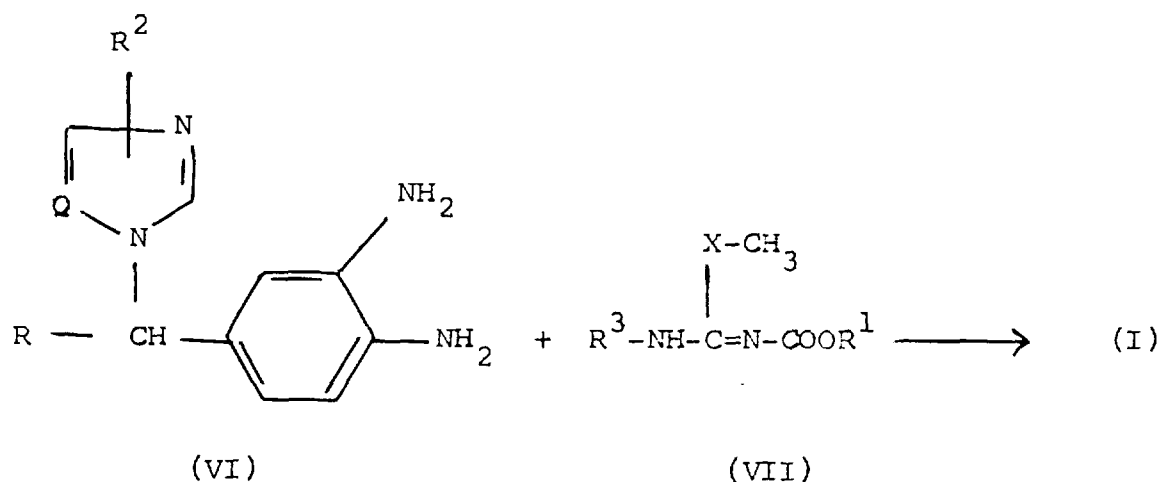
Os compostos com a fórmula (I) podem também ser preparadas fazendo reagir um carbamato de benzimidazole com a fórmula (IV) ou um seu sal de adição de ácido com 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole].



A referida reacção pode ser convenientemente conduzida num solvente adequado tal como, por exemplo, um éter, por exemplo, 1,4-dioxano-tetrahydrofurano, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, di-ou triclorometano, um hidrocarboneto, por exemplo, benzeno, metilbenzeno; uma cetona, por exemplo, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona; um sol-

vente aprótico polar, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e semelhantes, ou uma mistura desses solventes. Para aumentar a velocidade de reacção, pode ser vantajoso aquecer a mistura reaccional, preferivelmente à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser preparados por reacções de fecho de anel de uma benzenodiamina com a fórmula (VI) adequadamente substituída ou um seu sal de adição de ácido, com um derivado de ureia ou isotiureia adequado com a fórmula (VII).



Nas fórmulas (VI) e (VII) os símbolos R, R¹, R² e Q tem a mesma significação anterior da fórmula (I) atrás referida, enquanto X e S ou O e R³ é hidrogénio ou um radical com a fórmula -COOR¹.

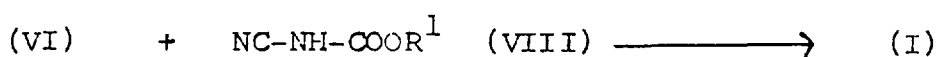
Sem nos comprometermos com qualquer teoria, pense-se que os intermediários com a fórmula (VII) podem ocorrer em formas tautoméricas como se ilustra no seguinte esquema.



Estas formas t automéricas estão naturalmente incluídas na significação da fórmula (VII).

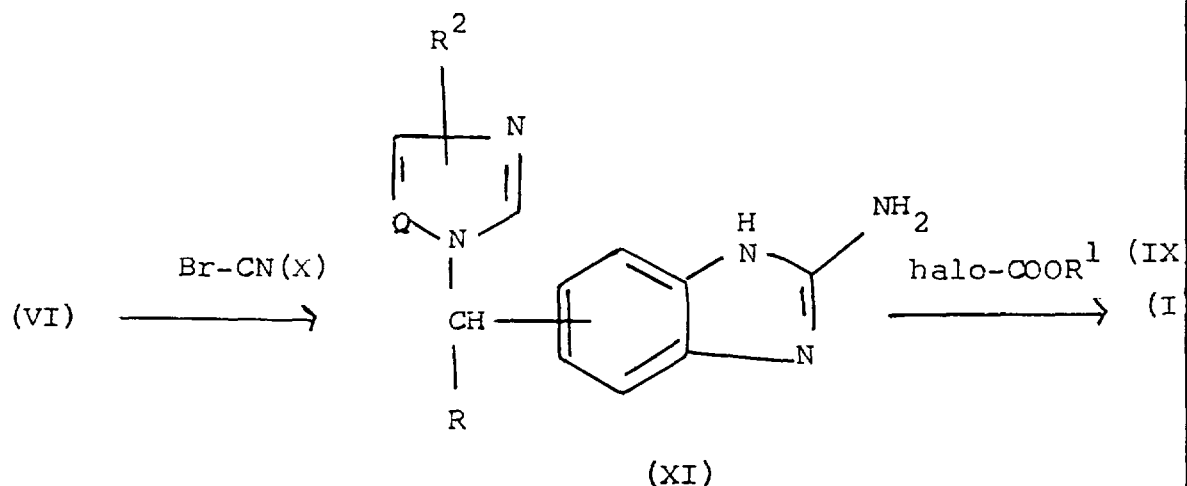
A ciclização de (VI) com (VII) pode ser convenientemente efectuada agitando os reagentes num solvente adequado na presença de um ácido adequado tal como, por exemplo, um ácido carboxílico, por exemplo, ácido fórmico, acético ou propiónico. Temperaturas um pouco elevadas podem ser adequadas para aumentarem a velocidade da reacção e mais preferivelmente a reacção é efectuada à temperatura de refluxo reaccional. Em certos casos pode ser vantajoso efectuar a reacção sob pressão. Os solventes adequados compreendem solventes orgânicos, tal como, por exemplo, alcanóis inferiores por exemplo, metanol, etanol, 2-propanol e álcoois semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo benzeno, metilbenzeno, clorobenzeno, e semelhantes, hidrocarbonetos halogenatos, por exemplo, triclorometano, diclorometano, tricloroetano, tricloroetileno e produtos semelhantes: nitrilos, tal como, por exemplo, acetonitrilo; e outros solventes polares vulgares, como por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e solventes semelhantes. A mistura destes solventes com água podem ser também utilizados por exemplo, misturas de água com alcanóis inferiores.

Os carbamatos de benzimidazole com a fórmula (I) podem ser também preparados fazendo reagir uma benzenodiamina com a fórmula (VI) ou um seu sal de adição de ácido com um cianocarbamato com a fórmula (VIII).



A referida reacção pode ser efectuada de acordo com os procedimentos conhecidos como descrito, por exemplo nas Pat. U.S. N.ºs. 3 682 952 e 3 969 526, fazendo reagir uma benzenodiamina com a fórmula (VI) ou um seu sal de adição de ácido com um cianocarbamato com a fórmula (VIII) num solvente adequado tal como, por exemplo, água; um alcanol inferior, por exemplo, metanol, etanol; uma cetona, por exemplo, 2-propanona; um solvente aprótico polar, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, piridina; uma mistura de solvente, que se pode adicionar um ácido inorgânico, por exemplo, ácido clorídrico. Temperaturas um pouco elevadas podem ser adequadas para aumentarem a velocidade da reacção, mais em particular a reacção pode ser efectuada entre 30 e 100°C. O cianocarbamato (VIII) é preferivelmente preparado localmente fazendo reagir um éster de halo formado adequado (IX), por exemplo o éster de cloroformato, com uma solução aquosa de cianamida ou um seu sal de cálcio na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, um carbonato ou hidróxido de metal alcalino.

Alternativamente, os carbamatos de benzimidazole com a fórmula (I) podem ser preparados fazendo reagir uma benzenodiazina com a fórmula (VI) com brometo de cianogénio (X) e fazendo reagir o 2-aminobenzimidazole (XI) com um éster de haloformato adequado (IX), por exemplo, um éster de cloroformato.



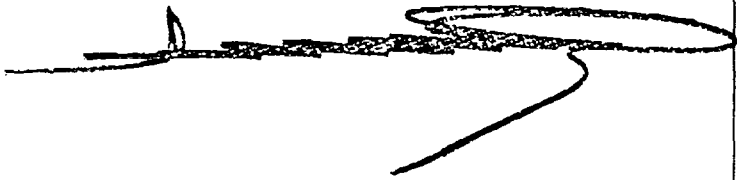


Os carbamatos de benzimidazole com a fórmula (I) podem ser alternativamente preparados segundo procedimentos semelhantes como descrito na literatura para a preparação de carbamatos de benzimidazole semelhantes partindo de benzenodiaminas adequadamente substituídas. Vários desses processos são descritos, por exemplo, em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 40, parte 1, páginas 1-60, J. Wiley & Sons, New York (1981) e as referidas referências e Patentes ali citadas.

Em todas as preparações anteriores e seguintes, os produtos da reacção podem ser isolados da mistura reaccional e, se necessário, serem mais purificados de acordo com processos geralmente conhecidos, como por exemplo, extracções, destilações, cristalizações, trituração e cromatografia.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser convertidos uns nos outros por procedimentos convencionais de transformação de grupos funcionais.

Os compostos com a fórmula (I) podem ser convertidos nos seus formas de sais de adição de ácido não tóxicas terapeuticamente activas por tratamento com ácidos adequados, tal como, por exemplo, ácidos inorgânicos, como por exemplo um ácido de halogéneo, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico e semelhantes, e ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; ou ácidos orgânicos, tal como, por exemplo, ácido acético, ácido propânico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, etanodióico, propanodióico, butanodióico, (Z)-2-butenodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxibutanodióico, 2,3-dihidroxibutanodióico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, 4-metilbenzenossulfónico, ciclohexanossulfónico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino 2-hidroxibenzóico e ácidos semelhantes. Alternativamente, a forma salina pode ser convertida por tratamento com



uma substância alcalina na forma de base livre. Também dentro do âmbito de invenção se encontram os compostos com a fórmula (I) na forma de hidratos ou em formas de adição de solventes.

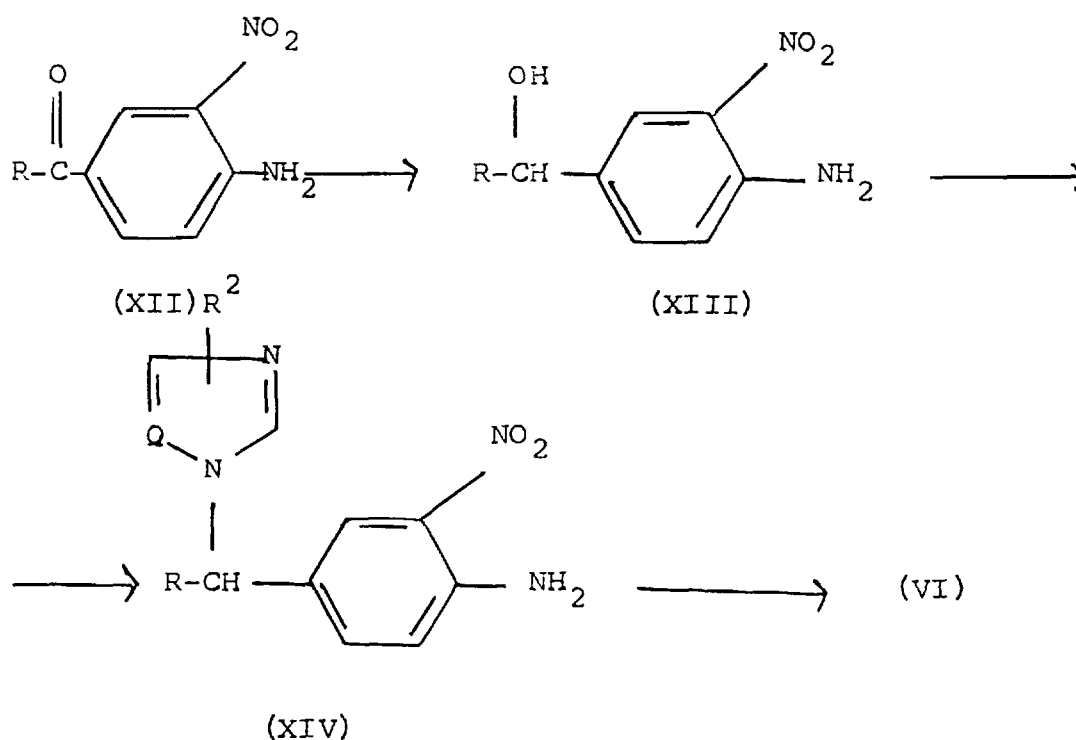
Alguns intermediários e materiais de partida das preparações anteriores são compostos conhecidos que podem ser preparados de acordo com processos conhecidos para a preparação dos referidos compostos ou semelhantes e outros são novos. Vários desses processos da preparação serão descritos a seguir com maior detalhe.

Os intermediários com a fórmula (II) na qual W representa um grupo substituível adequado podem ser obtidos convertendo um álcool com a fórmula (IV) num grupo substituível por procedimentos convencionais conhecidos. Os halogenetos são geralmente preparados por reacção de (IV) com um agente halogenante adequado tal como, por exemplo, cloreto de tionilo, cloreto de sulfurilo, pentaclorofosforano, brometo de hidrogénio, pentabromofosforato, cloreto de fosforilo e semelhantes. Quando o grupo substituível é um iodeto ele é preferivelmente preparados a partir de cloreto ou brometo correspondente pela substituição desse halogéneo com iodo. Outros grupos substituíveis como por exemplo metanossulfonatos 4-metilbenzenossulfonatos podem ser obtidos por reacção do álcool com halogeneto de sulfonilo adequado como tal, por exemplo, cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de 4-metil-benzenossulfonilo respectivamente.

As benzenodiaminas com a fórmula (VI) podem ser por exemplo preparadas a partir de uma cetona adequadamente substituída com a fórmula (XII) de acordo com o seguinte esquema de reacção. Faz-se a redução de uma cetona com a fórmula (XII) com um redutor adequado, por exemplo, borohidreto de sódio num solvente adequado, por exemplo, metanol e faz-se em seguida reagir com 1,1'-carbonilbis

[1H-azole] com a fórmula (V) seguindo os mesmos procedimentos como acima descritos para a preparação de (I) a partir de (IV) e (V).

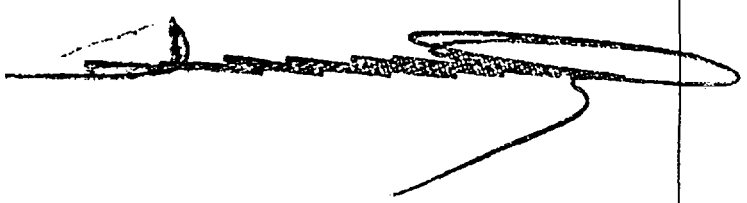
A função nitro no intermediário assim obtido (XIV) é em seguida submetida a uma reação de nitro-para-amina agitando a primeira num meio contendo hidrogênio na presença de uma quantidade adequada de um catalisador tal como, por exemplo, platina em carvão, paládio em carvão, níquel de Raney e semelhantes.



Os materiais de partida e os intermediários para os quais se não apresentam nesta descrição preparações específicas, são geralmente conhecidos e/ou podem ser preparados por processos conhecidos descritos na literatura para a preparação de compostos conhecidos semelhantes.

Todas as referências acima citadas são aqui incorporadas como referência.

Os compostos com a fórmula (I) e alguns dos intermediários desta invenção tem pelo menos um átomo de



carbono assimétrico na sua estrutura. Este centro quiral pode estar presente numa configuração R e S, sendo esta notação R e S em correspondência com as regras descritas em J. Org. Chem., 35, 2849-2867 (1970).

As formas estereoquimicamente puras dos compostos desta invenção podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos. Os diastereoisómeros podem ser separados por processos de separação física como por exemplo técnicas de cristalização e cromatografia selectiva, por exemplo com distribuição e contra-corrente e os seus enantiómeros podem ser separados uns dos outros por cristalização selectiva dos seus sais diastereómericos com ácidos opticamente activos, ou processos semelhantes.

As formas estereoquimicamente puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida adequados, desde que a reacção ocorra estereoespecificamente.

As formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos com a fórmula (I) estão naturalmente incluídas no âmbito da invenção.

Os compostos com a fórmula (I), os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e as suas formas estereoquimicamente isoméricas tem propriedades anti-helmínticas, em particular eles possuem um largo espectro de actividade contra parasitas de animais de sangue quente (homem ou animal), incluindo formas parasíticas maduras e imaturas, como as representadas por exemplo por Nematodos, tais como, Singamus trachea em perús e faisões, Ascaridia e Heterakis em galinhas, Toxocara cati em gatos, Ankylostoma tubaeforme em gatos, Toxocara canis em cães, Toxascaris leonina em cães, Unciparia stenocephala em cães, Ankylostoma caninum em cães, Trichuris vulpis em cães, Trichinella spiralis em porcos e ratazanas, Dictyocaulus filaria em ove-


lhas e Trichositrongyliden em ovelhas; e em particular, Cestodos, tais como, Hymenolepsis diminuta em ratazanas, Taenia pisiformis em cães, Taenia hidatigena em cães, Taenia ovis em cães, Dipylidium caninum em cães, Taenia taeniesformia em gatos, Moniezia em ovelhas, Aniteline sp em ovelhas, Raillietina, Hydatigera taeniaformia e semelhantes. Em particular, verificou-se que os compostos da presente invenção apresentam uma alta actividade contra várias infecções por helmintas do sistema intestinal do homem e de outros animais economicamente importantes como por exemplo ovelhas, vacas, cavalos, porcos e aves acopladas com uma baixa toxicidade sistémica ao hospedeiro.

As propriedades antihelmínticas dos compostos com a fórmula (I) podem ser demonstradas por exemplo no ensaio de "Ratos artificialmente infestados com Hymenolepsis diminuta" e no ensaio de "Cães artificialmente infectados com Taenia pisiformis" ilustrando as propriedades antihelmínticas úteis dos compostos da presente invenção.

Dadas as suas propriedades antihelmínticas úteis os compostos da invenção podem ser formulados em várias composições farmacêuticas para administração. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, combina-se uma quantidade eficaz do composto particular, numa forma de sal de adição de base ou de ácido, como ingrediente activo, em mistura íntima com o veículo farmacêuticamente aceitável, veículo que pode tomar várias formas dependendo da forma de preparação que se pretende para a administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente numa forma de unidade de dosagem, preferivelmente, para administração oral, rectal, percutânea, ou parentérica. Por exemplo, na preparação de composições para as formas de dosagem oral, podem utilizar-se quaisquer meios farmacêuticos, como por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e produtos semelhantes e no caso de preparações orais líquidas como por exemplo suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou veículos sólidos como



amidos, açúcares e no caso de pós, pílulas ou cápsulas e comprimidos. Dada a sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade oral mais vantajosa, caso em que se utilizam obviamente veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o veículo compreenderá habitualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora se possa utilizar por exemplo, outros ingredientes, para melhorar a solubilidade. As soluções injectáveis, por exemplo, podem ser preparadas com um veículo que compreende uma solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. A suspensão injectáveis podem também ser preparadas com veículos líquidos, agentes de suspensão e semelhantes. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende opcionalmente um agente potenciador da penetração e/ou um agente molhante adequado, combinado opcionalmente com aditivos adequados de qualquer natureza numa proporção menor, aditivos que não introduzem um efeito prejudicial significado à pele. Esses aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou serem úteis para as preparações das composições pretendidas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, um penso transdérmico, solução de vasar, polvilhação ou como um unguento. Os sais de adição de ácidos (I) dada a sua maior solubilidade em água em relação à forma de base correspondente, são obviamente mais adequados para a preparação de composições aquosas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em formas de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. As formas de dosagem unitária utilizadas na descrição e reivindicações referem-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo calculado de modo a produzir o efeito terapêutico, pretendido em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos dessas formas de unidade de dosagem são os com-



primidos (incluindo comprimidos fundidos ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pós, bolachas, soluções ou suspensões injectáveis, colheres de chá, colheres de sopa e produtos semelhantes, e seus múltiplos segregados.

No caso em que se criem animais economicamente importantes em grandes quantidades, particularmente galinhas e outras aves, é vantajoso adicionar os compostos com a fórmula (I) directamente à alimentação, tal e qual, ou na forma de uma pré-mistura ou concentrado. Além disso, os compostos com a fórmula (I) podem também ser administrados dissolvidos ou suspensos na água de beber.

Dadas as propriedades antihelmínticas dos compostos com a fórmula (I) é evidente que a presente invenção proporciona composições antihelmínticas compreendendo uma quantidade antihelmíntica eficaz de um composto com a fórmula (I), isolado ou em mistura, com outros ingredientes terapeuticos activos como por exemplo, closantel, em mistura com veículos adequados.

Dada a sua potente actividade no combate de helmínticas os compostos desta invenção constituem meios úteis para a destruição ou prevenção do crescimento de helmíntas e mais particularmente eles podem efectivamente ser utilizados no tratamento de animais que sofram dessas helmíntes. Assim a presente invenção refere um método de destruir e evitar o crescimento de helmíntos em animais de sangue quente que sofram desses helmíntos por administração de uma quantidade antihelmíntica eficaz de um composto com uma fórmula (I), um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica possível.

Os especialistas no tratamento de animais de sangue quente que sofram desses parasitas podem facilmente determinar a quantidade eficaz a partir dos resultados dos

ensaio aqui apresentados, Em geral pensa-se que uma quantidade eficaz está na gama de 1 a 100 mg/kg de peso corpóreo, mais particularmente de entre 2,5 e 25,0 mg/kg de peso corpóreo, preferivelmente numa administração única.

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrarem e não limitarem o âmbito da presente invenção. A menos que se especifique o contrário todas as partes são em peso.

PARTE EXPERIMENTAL

A. Preparação dos Intermediários

Exemplo 1

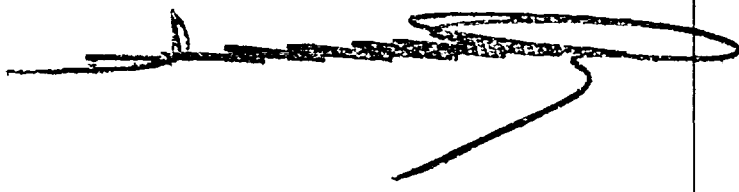
- a) Agitaram-se 9,6 partes de $\text{5-(6)-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo. 3 partes de tetrahidroborato de sódio, 96 partes de metanol, 30 partes de água e 15 partes de solução de hidróxido de sódio 2N, durante 48 horas a 30-35°C. O produto precipitado foi filtrado e lavado com 2-propanona. Após secagem a 50°C, agitou-se o produto em água, que foi previamente acidificada com ácido acético. Filtrou-se e secou-se a 60°C produzindo 3,2 partes de $\text{5-(4-fluorofenil)hidroximetil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo; p.f. 300°C (int. 1).
- b) Agitou-se uma solução de 6,3 partes de $\text{5-(4-fluorofenil)hidroximetil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo em 60 partes de ácido acético, com hidro brometo de hidrogénio saturado durante 3 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional, obtendo-se 9,18 partes (99,9%) de monobromidrato de $\text{5-(bromo(4-fluorofenil)metil-1H-benzimidazol-2-il)}$ carbamato de metilo como resíduo

(int.2).

Exemplo 2

a) A uma solução agitada de 20 partes de (4-amino-3-nitrofenil) (4-fluoro-fenil)metanona em 120 partes de metanol foram adicionados 3,8 partes de tetrahydroborato de sódio. Agitou-se o conjunto durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se 12 partes de ácido acético e agitou-se a mistura durante 15 minutos. Após evaporação, adicionou-se água ao resíduo. Extraíu-se o produto com 2,2'-oxobispropano. Secou-se o extrato, filtrou-se e evaporou-se produzindo-se 20 partes (99%) de 4-amino- α -(4-fluorofenil)-3-nitrobenzenometanol como resíduo (int. 3).

b) A uma solução agitada de 20 partes de 4-amino- α -(4-fluorofenil)-3-nitrobenzenometanol, 0,1 partes de dispersão de hidreto de sódio a 50% e 135 partes de tetrahydrofurano adicionaram-se 16 partes de 1,1'-carbonilbis-[1H-imidazole]. Agitou-se o conjunto e refluxou-se durante 2 horas. Removeu-se o solvente. Adicionou-se água ao resíduo. Separou-se a fase oleosa, dissolveu-se em diclorometano, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura de 65 partes de diclorometano e 45 partes de benzeno. Filtrou-se o precipitado e evaporou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etilo e metanol (90:10 em volume) como eluente. As fracções puras foram recolhidas e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura de 52 partes de diclorometano e 54 partes de benzeno. Filtrou-se o produto e secou-se, obtendo-se 5,1 partes (21,2 %) de 4-[(4-fluorofenil)-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-nitrobenzoamina, p.f. 147,4°C (int.4).



c) Hidrogenou-se uma mistura de 6,24 partes de 4- $\angle$ (4-fluorofenil) (1H-imidazol-1-il)-2-nitrobenzenamina, 1 parte de uma solução de tiofeno em metanol a 4% e 200 partes de metanol, a pressão normal e à temperatura ambiente com 2 partes de catalizador de platina-em-carvão 5 %. Após a quantidade de hidrogénio calculada ter sido absorvida, filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado, obtendo-se 5,6 partes de 4- $\angle$ (4-fluorofenil)-(1H-imidazol-1-metil)-1,2-benzenodiamina como resíduo (int. 5).

Foram preparados da mesma maneira os compostos:

4- $\angle$ (1H-imidazol-1-il)fenilmetil-1,2-benzenodiamina como resíduo (int. 6);

4- $\angle$ (1H-imidazol-1-il)(2-tienil)metil-1,2-benzenodiamina como resíduo (int. 7); e

4- $\angle$ (3-clorofenil)(1H-imidazol-1-il)metil-1,2-benzenodiamina como resíduo (int. 8).

B. Preparação dos Compostos Finais

Exemplo 3

Agitou-se uma solução de 8,3 partes de 4- $\angle$ (3-clorofenil)(1H-imidazol-1-metil)-1,2-benzenodiamina e 4,8 partes de (iminometoximetil)carbamato de metilo em 150 partes de triclorometano e 10 partes de ácido acético, durante 3 dias à temperatura de refluxo. Após arrefecer-se à temperatura ambiente, deitou-se a mistura reaccional em gelo moído. Neutralizou-se o conjunto com hidróxido de amónio. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de diclorometano e metanol (98:2 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura

de 2-propanona e 1,1'-oxibisetano. Filtrou-se o produto e secou-se, obtendo-se 2,9 partes (28,7 %) de $\angle 5-\angle (3\text{-clorofenil})(1\text{H-imidazol-1-il})\text{metil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo: p.f. 168,5°C (composto 1).

Preparou-se de modo semelhante:

$\angle 5-\angle (1\text{H-imidazol-1-il})\text{fenil}\text{metil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo;
p.f. 286,0°C (composto 2);

$\angle 5-\angle (1\text{H-imidazol-1-il})(2\text{-tienil})\text{metil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo;
p.f. 194,7°C (composto 3);

$\angle 5-\angle (4\text{-fluorofenil})(1\text{H-imidazol-1-il})\text{metil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo
p.f. 211,1°C (composto 4) e

$\angle 5-\angle 1-(1\text{H-imidazol-1-il})\text{butil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo;
p.f. 230,4°C (composto 5).

Exemplo 4

Agitou-se uma mistura de 9,18 partes de monobromidrato de $\angle 5-\angle \text{bromo}(4\text{-fluorofenil})\text{metil-1H-benzimidazol-2-il}$ carbamato de metilo, 12,3 partes de 2-metil-1H-imidazole e 56,4 partes de N,N-dimetilformamida, durante 17 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com 300 partes de água. Filtrou-se o produto precipitado e dissolveu-se em diclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano, metanol e metanol, saturado com amoníaco (90:5:5 em volume) como eluente. Recolheu-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo em 27 partes de acetato de etilo. Filtrou-se o produto resultante, lavou-se com 1,1'-oxibisetano e secou-se, obtendo-se 2,6 partes (34,2%) de $\angle 5-\angle (4\text{-fluorofenil})(2-$


-metil-1H-imidazol-1-il)metil7-1H-benzimidazol-2-il7carbamato de metilo, p.f. > 300°C (composto 6).

Prepararam-se de modo semelhante os seguintes compostos:

5-4-fluorofenil(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil7-1H-benzimidazol-2-il7carbamato de metilo:

p.f. 249,9°C (composto 7); e

5-4-fluorofenil(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil7-1H-benzimidazol-2-il7carbamato de metilo;

p.f. > 300°C (decomp.) (composto 8).

Exemplo 5

Adicionou-se a uma solução agitada de 11,5 partes de 1H-1,2,4-triazole em 141 partes de N,N-dimetilformamada, 4,2 partes de dispersão de hidreto de sódio a 50%. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, arrefeceu-se a mistura e adicionaram-se 13,77 partes de monobromidrato de 5-4-bromo(4-fluorofenil)metil7-1H-benzimidazol-2-il7carbamato de metilo. Agitou-se a mistura reacional durante 3 horas à temperatura ambiente. Após a adição de 1,8 partes de ácido acético, evaporou-se a fase de N,N-dimetilformamada em vazio. Retomou-se o resíduo em água. Filtrou-se o produto precipitado resultante, lavou-se com água e 2,2'-oxibispropano e dissolveu-se em diclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano e metanol (93:7 em volume) como eluente. Recolheu-se a segunda fracção e evaporou-se o eluente. Purificou-se ainda o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano e metanol (93:7 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Lavou-se o resíduo com metanol e secou-se, obtendo-se 3,1 partes (28,2 %) de 5-4-fluorofenil(1H-1,2,2-triazol-1-il)metil7-1H-

-1,2,2-triazol-1-il)metil-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo: p.f. 250,0°C (composto 9).

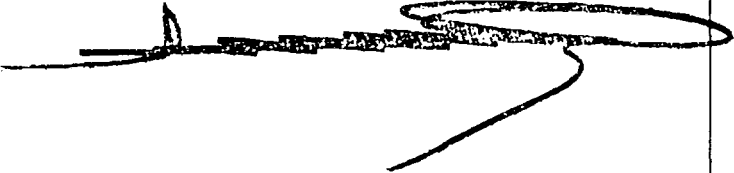
Exemplo 6

Agitou-se uma mistura de 6 partes de 5-(ciclopropil(hidroxi)metil-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo, 4,8 partes de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazole e 178 partes de tetrahidrofurano, durante 17 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional. Lavou-se o resíduo com água e dissolveu-se em triclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo duas vezes por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano, metanol e metanol saturado, com amoníaco. (90:5:5 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 72 partes de acetato de etilo. Filtrou-se o produto resultante e secou-se, obtendo-se 3,2 partes (44,4%) de 5-(ciclopropil(1H-imidazol-1-il)metil-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo, p.f. 217,8°C (composto 10).

Exemplo 7

Agitou-se uma mistura de 5 partes 5-(4-fluorofenil)(1H-imidazol-1-il)metil-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo, 10 partes de solução de ácido clorídrico em 2-propanol e 400 partes de 2-propanona durante a noite à temperatura de refluxo. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, filtrou-se o produto resultante, e secou-se, obtendo-se 5,6 partes (87,1%) de cloridrato de 5-(4-fluorofenil)(1H-imidazol-1-il)metil-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo hemihidrato; p.f. 280,4°C (composto 11).

C. Exemplos Biológicos



A forte actividade antihelmíntica dos compostos com a fórmula (I) é claramente evidenciada pelos dados obtidos nas seguintes experiências, em que os dados são apenas dados para ilustrar as propriedades antihelmínticas úteis de todos os compostos com a fórmula (I) e não para limitar a invenção, em relação ao âmbito dos parasitas susceptíveis nem em relação ao âmbito da fórmula (I).

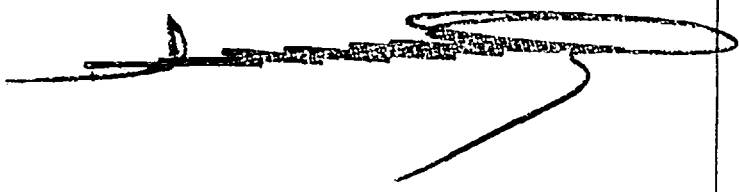
Exemplo 8

Ensaio de "Ratos artificialmente infectados com Hymenolepis diminuta"

Recolheram-se ovos de Hymenolepis diminuta de ténias solitárias adultas em ratos por maceração da proglótidos grávidas num papel de filtro humedecido. Criou-se o escaravelho da farinha Tribolium confusum como hospedeiro intermediário de H. diminuta. Após o jejum de seis dias os escaravelhos foram colocados num papel de filtro para ingerirem os ovos das ténias solitárias. Passados dezassete dias sobre a ingestão, os escaravelhos infectados foram submetidos a eutanásia e macerados para recolher as larvas cisticercóides da cavidade peritoneal.

Infectaram-se oralmente por lavagem ratos jovens com 10 cisticercóides. As larvas desenvolveram-se para ténias adultas em cerca de duas semanas. Antes de um tratamento único com um composto com a fórmula (I), recolheram-se as amostras fecais de ratos para confirmar a infecção.

Passados nove dias da administração oral de um composto com a fórmula (I), os ratos foram autopsiados para contagem de ténias. Calculou-se a eficiência do medicamento comparando o número de ténias dos ratos tratados com o número de ténias dos controlos não tratados.



Por exemplo, os compostos N^{os}. 2 e 4 apresentavam uma actividade de 100% após um tratamento único de 20 mg/kg.

Exemplo 9

Ensaio de "cães infectados artificialmente com Taenia pisiformis

Recolheram-se proglótidos de Taenia pisiformis da matéria fecal de cães infectados. Após maceração e lavagem em água corrente os ovos foram recolhidos fazendo passar a suspensão do proglótidos através de um peneiro com uma abertura de 53 micrómetros. O número de ovos foi contado e administraram-se cerca de 1 000 ovos por gavagem a coelhos jovens.

Após 5 semanas os coelhos estavam infectados na cavidade peritoneal com Cysticercus pisiformis. Após autópsia dos coelhos os cisticerci foram recolhidos e administrados oralmente numa cápsula de gelatina a pequenos cães Beagle. A dose de infecção era de 15 cisticerci.

Dois meses após a infecção artificial os cães foram isolados em gaiolas com piso de rede para se confirmar as infecções por ténias por contaminação fecal.

Após um único tratamento nestes cães com um composto com a fórmula (I) o material fecal foi recolhido todos os dias durante 4 dias. A eliminação de proglótidos e escólices foi registada. Sete dias após a administração oral de um composto com a fórmula (I) os cães foram autopsiados e a eficácia do composto foi determinada com base na presença (ou ausência) de escolices no intestino. Por exemplo, os compostos N^{os} 3 e 4 mostraram 100% de actividade após um único tratamento com 2,5 mg/kg.

D) Exemplos de Composição

As seguintes formulações exemplificam composições típicas farmacêuticas numa forma de dosagem unitária adequada para administração sistêmica e animais de sangue quente de acordo com a presente invenção.

"O ingrediente activo" (I.A.) tal como utilizado nestes exemplos refere-se a um composto com a fórmula (I), um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou uma sua etereoquimicamente forma isomérica.

Exemplo 10 : GOTAS ORAIS

Dissolveram-se 500 g do I.A. em 0,5 l de 2-ácido hidroxipropanóico e 1,5 l de polietileno glicol a 60-80°C. Após arrefecimento para 30-40°C foram adicionados 35 l de polietileno glicol e agitou-se muito bem a mistura.

Adicionou-se em seguida uma solução de 1750 g de sacarina de sódio em 2,5 l de água purificada e enquanto se agitava adicionaram-se 2,5 l de aroma de cacau e polietileno glicol até um volume de 50 l, obtendo-se uma solução para gotas orais, compreendendo 10 mg de I.A. (por ml). A solução resultante foi introduzida em recipientes adequados.

Exemplo 11 - SOLUÇÃO ORAL

Dissolveram-se 9 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 1 parte de 4-hidroxibenzoato de propilo em 4 ml de água purificada ebuliente. Em 31 ml desta solução foram dissolvidos em primeiro lugar 10 g do ácido 2,3-di-hidroxibutanodióico e em seguida 20 g do I.A. A última solução foi combinada com a primeira solução e adicionaram-se a ela 12 l de 1,2,3-propanotriol e 3 l de solução de sorbitol a 70%. Dissolveram-se 40 g de sacarina de sódio em 0,5 l de



água e adicionaram-se 2 ml de essencia de framboesa e 2 ml de essencia de groselha. Combinou-se a última solução com a primeira, adicionou-se água q.b. até um volume de 20 ml obtendo-se uma solução oral compreendendo 5 mg do I.A. por colher de chá (5 ml). A solução resultante foi introduzida em recipientes adequados.

Exemplo 12 : CAPSULAS

Agitaram-se vigorosamente em conjunto 20 g do I.A., 6 g de lamil sulfato de sódio, 56 g de amido, 56 g de lactose, 0,8 g de dióxido de sílico coloidal e 1,2 g de estearato de magnésio. A mistura resultante foi posteriormente introduzida em 1000 cápsulas de gelatina dura adequada, compreendendo 20 mg do I.A.

Exemplo 13 : COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM PELICULA

Preparação do núcleo do comprimido

Misturaram-se bem 100 g do I.A., 570 g de lactose e 200 g de amido e em seguida humidificou-se com uma solução de 5 g de dodecil sulfato de sódio e 10 g de polivinilpirrolidona (kollidon-K 90^(R)) em cerca de 200 ml de água. Peneirou-se a mistura em pó húmido, secou-se e peneirou-se de novo. Adicionaram-se em seguida 100 g de celulose microcristalina (Avicel^(R)) 115 g de óleo vegetal hidrogenado (Sterotex^(R)). Misturou-se bem o conjunto e prensou-se para se obterem comprimidos, obtendo-se 10 000 comprimidos, compreendendo cada um 10 mg do ingrediente activo.

Revestimento

A uma solução de 10 g de metil celulose (Methocel 60HG^(R)) em 75 ml de etanol desnaturado foi adicionada uma solução de 5 g de etil celulose (Ethocel 22 cps^(R)) em 150 ml de diclorometano. Adicionaram-se em seguida 75 ml de diclorometano e 2,5 ml de 1,2,3-propano-triol. Fundiram-se 10 g de polietileno glicol e dissolveram-se em 75 ml de

de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinilpirrolidona e 30 ml de suspensão colorida concentrada (Opaspray K-1-2109^(R)) e hidrogenou-se o conjunto. Os núcleos dos comprimidos foram revestidos com a mistura assim obtida num dispositivo de revestimento.

Exemplo 14 : SOLUÇÃO INJECTÁVEL

Dissolveram-se 18 g de 4-hidroxibenzoato de metilo e 0,2 g de 4-hidroxibenzoato de propilo em cerca de 0,5 l de água ebuliente para injeções. Após arrefecer para cerca de 50°C, adicionaram-se com agitação 4 g de ácido láctico, 0,05 g de propileno glicol e 4 g de I.A. Arrefeceu-se a solução para a temperatura ambiente e suplementou-se com água para injeções q.b. até um volume de 1 l, obtendo-se uma solução de 4 mg do I.A. por ml. Esterilizou-se a solução por filtração (U.S.P. XVII, p 811, Farmacopeia Norte-Americana) e introduziu-se em recipientes esterilizados.

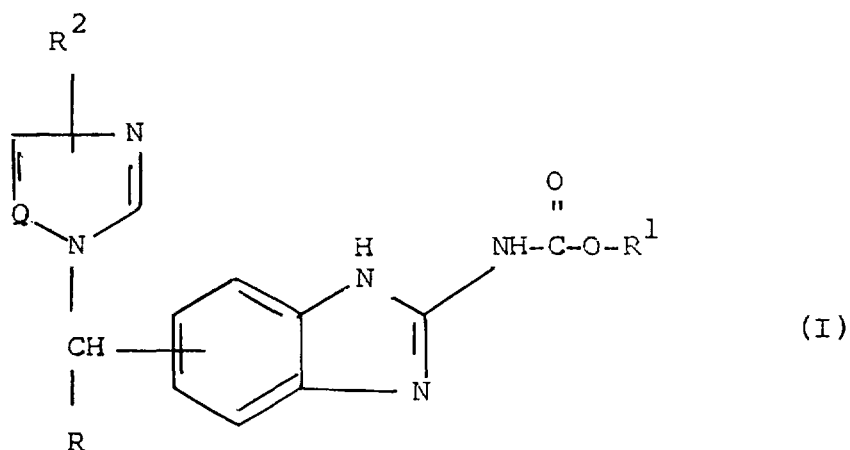
Exemplo 15 : SUPOSITÓRIOS

Dissolveram-se 3g do I.A. numa solução de 3 g de ácido 2,3-dihidroxibutanodióico em 25 ml de polietileno glicol 400. Fundiram-se em conjunto 12 g de um tensio activo (SPAN^(R)) e triglicéridos (Witepsol 555^(R)) q.b. para 300 g. Misturou-se bem a última mistura com a primeira solução. A mistura assim obtida foi vazada em moldes a uma temperatura de 37-38°C para se obterem 100 supositórios contendo cada um 30 mg de ingrediente activo.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula

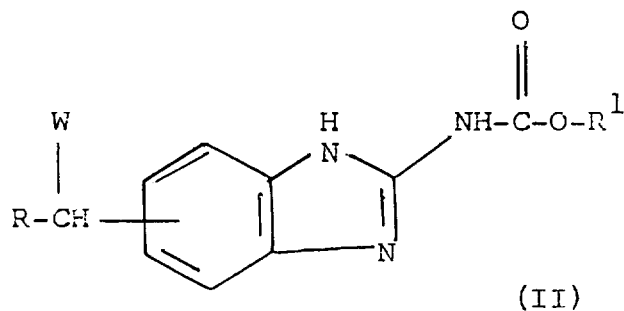


ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou de uma sua forma estereoquimicamente isomérica, na qual R é alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, tienilo ou fenilo opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente escolhido no grupo consistindo em halogênio, alquilo C₁₋₆, e alquilo C₁₋₆, R¹ é alquilo C₁₋₆, R² é hidrogênio ou alquilo C₁₋₆ Q é N ou CH, e em que o radical 1H-azole-1-ilmetilo é substituído na posição 5 ou 6 do anel benzimidazole, caracterizado por

a) N-alquilar-se um azole com a fórmula

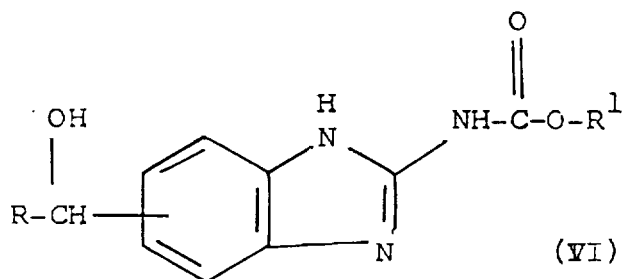


com um carbamato de benzimidazole com a fórmula

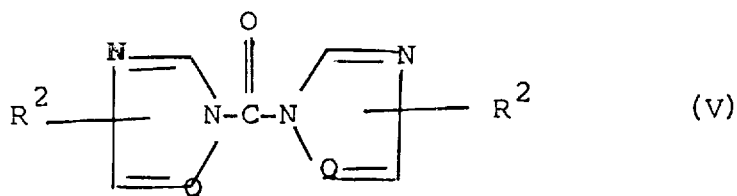


ou com um seu sal de adição de ácido, se desejado, num solvente inerte e na presença de uma base, ou

- b) fazer-se reagir um carbamato de benzimidazole com a fórmula

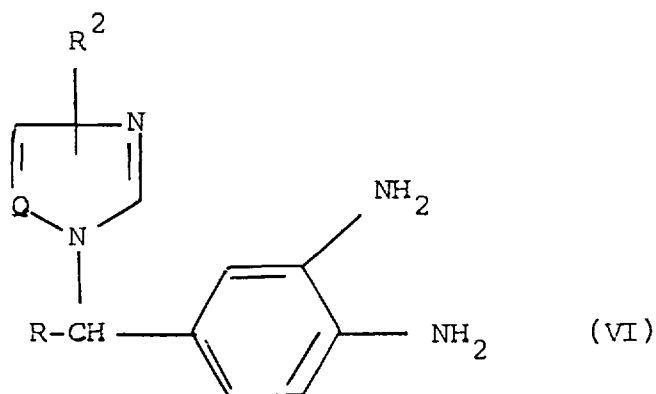


ou um seu sal de adição de ácido, com 1,1'-carbonil-bis[1H-azole] com a fórmula

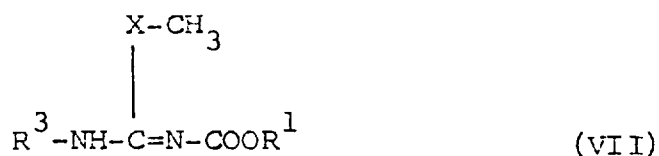


num solvente inerte na reacção, ou

- c) ciclizar-se uma benzenodiamina com a fórmula

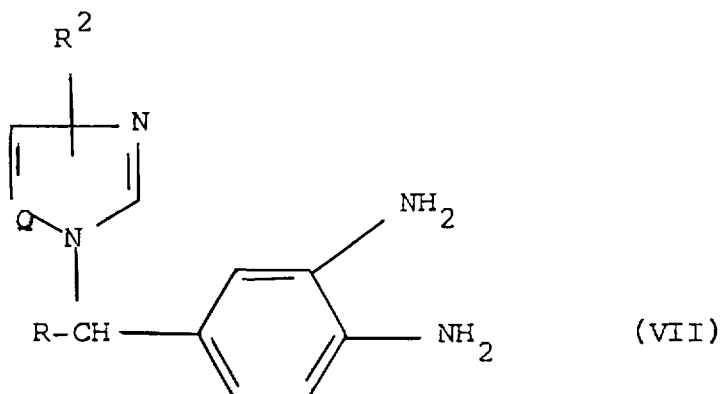


ou um seu sal de adição de ácido, com uma ureia ou isotiourea com a fórmula



num solvente inerte na presença de um ácido, ou

(d) fazer-se reagir uma benzenodiamina com a fórmula



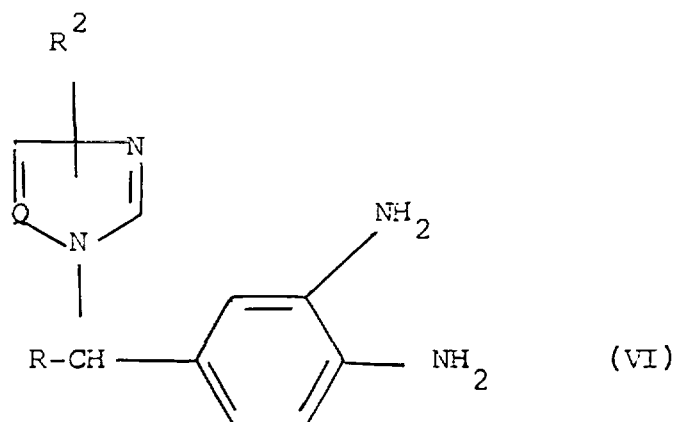
ou um seu sal de adição de ácido, com um cianocarbamato com a fórmula



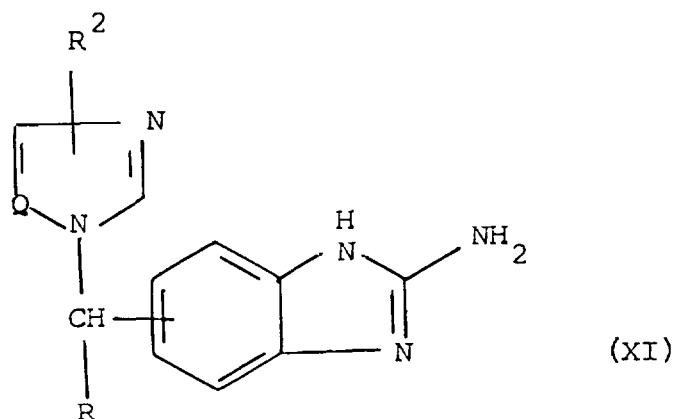
que pode ser formado localmente, fazendo reagir uma cianamida ou o seu sal de cálcio com um éster de haloformato com a fórmula halo-COOR¹ (IX) num solvente

inerte, ou

e) fazer-se reagir uma benzenodiamina com a fórmula



com brometo de cianogénio, e fazer-se reagir o 2-aminobenzimidazole obtido



com um éter de haloformato com a fórmula halo-COOR¹ (IX) num solvente inerte, e se desejado, converter-se os compostos com a fórmula (I) uns nos outros por procedimentos conhecidos de transformação de grupos funcionais, e se ainda desejado converter-se um composto com a fórmula (I) numa forma de sal de adição de ácido não-tóxica terapeuticamente activa por tratamento com um ácido, ou alternativamente, converter-se o sal de adição de ácido numa forma de base livre com uma substância alcalina, e/ou prepararem-se as suas formas estereoisólicas.


- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser metilo ou etilo e R² ser hidrogénio.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Q ser CH e R ser fenilo ou halofenilo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o composto $\text{5-} \text{-(4-fluorofenil)} \text{(1H-imidazol-1-il)metil-1H-benzimidazol-2-il-carbamato de metilo}$.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição anti-helmíntica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade anti-helmíntica eficaz de pelo menos um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um ou mais veículos farmacêuticos.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por R¹ ser metilo ou etilo e R² ser hidrogénio.

- 31 -

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por Q ser CH e R ser fenilo ou halofenilo.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o ingrediente activo ser $\angle 5-\angle$ (4-fluorofenil) (1H-imidazol-1-il)metil $\angle$ -1H-benzimidazol-2-il $\angle$ carbamato de metilo.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentada nos Estados Unidos da América em 12 de Fevereiro de 1988, sob o número de série 155,464.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 1989

o AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL.

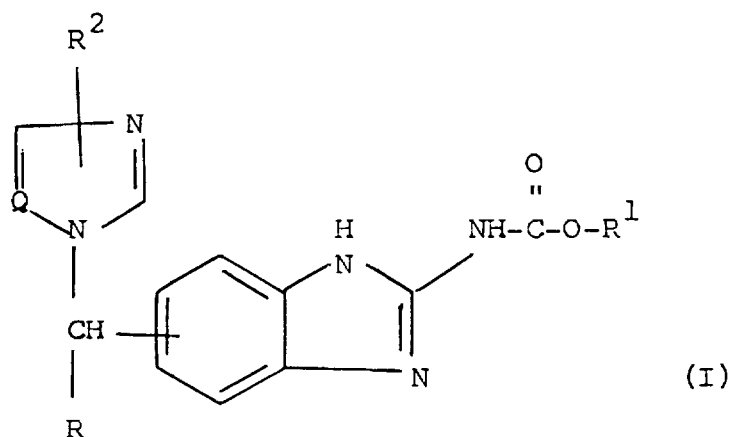


- 32 -

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE $\angle$ (5(6) (1H-AZOLE-1-ILMETIL) BENZIMIDAZOLE)-CARBAMATOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula

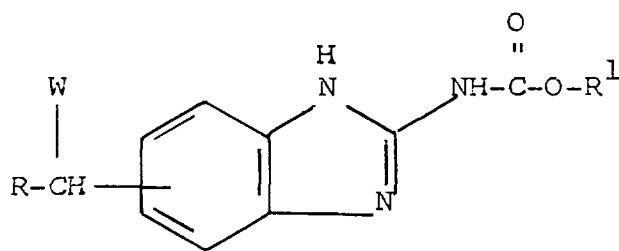


ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável ou de uma sua forma estereoisomérica, que compreende

a) N-alquilar-se um azole com a fórmula



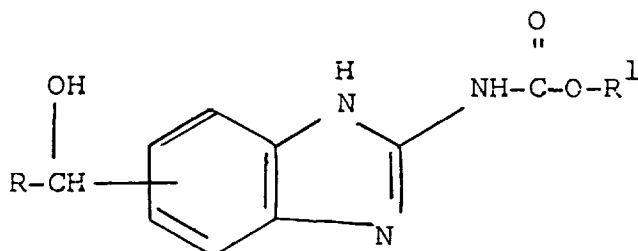
com um carbamato de benzimidazole com a fórmula



(II)

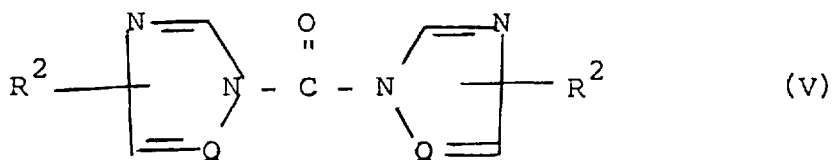
ou com um seu sal de adição de ácido, se desejado, num solvente inerte e na presença de uma base, ou

- b) fazer-se reagir um carbamato de benzimidazole com a fórmula



(VI)

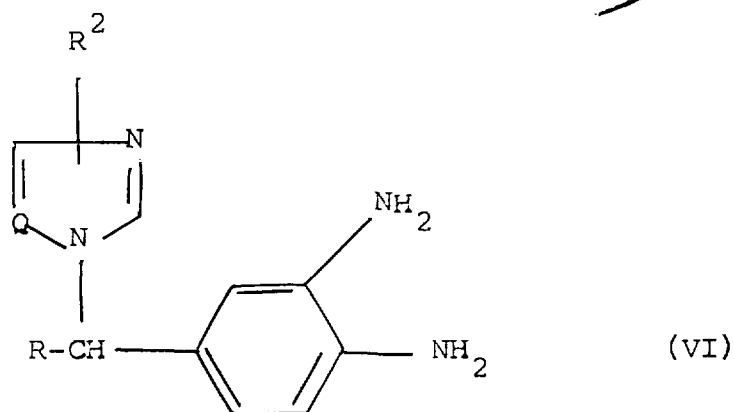
ou um seu sal de adição de ácido, com um 1,1'-carbonylbis[1H-azole] com a fórmula



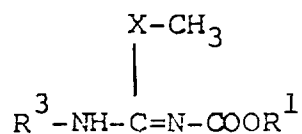
(V)

num solvente inerte na reacção, ou

- c) ciclizar-se uma benzenodiamina com a fórmula

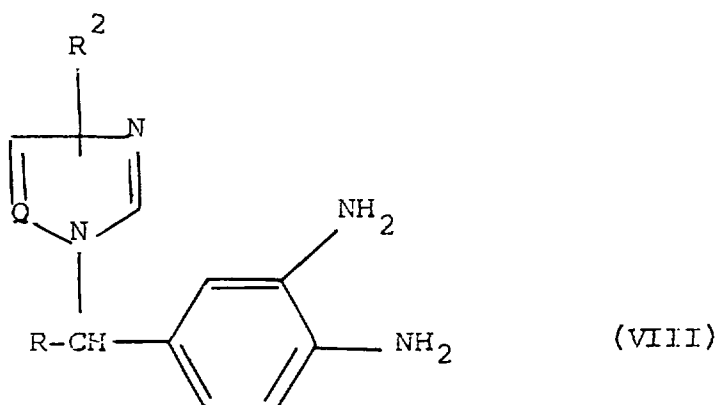


ou um seu sal de adição de ácido, com uma ureia ou isotioureia com a fórmula



num solvente inerte na presença de um ácido ou

d) fazer-se reagir uma benzenodiamina com a fórmula

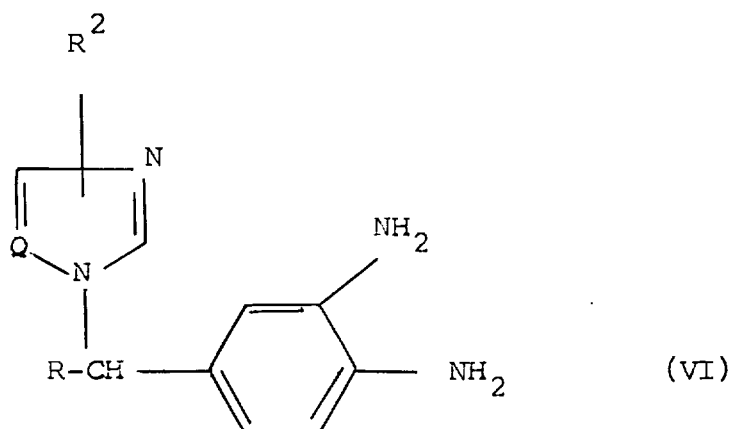


ou de um seu sal de adição de ácido, com um cianocarbamato com a fórmula

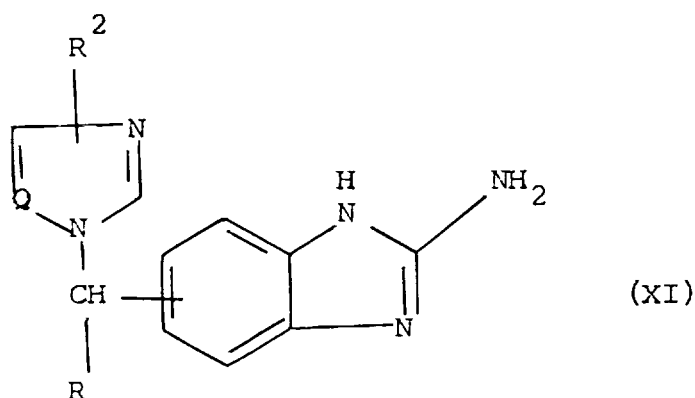


que pode ser formado localmente fazendo reagir uma cianamida ou o seu sal de cálcio com um éster de haloformato com a fórmula Halo-COOR^1 (IX) num solvente inerte, ou

e) fazer-se reagir uma benzenodiamina com a fórmula



com brometo de cianogénio, e fazer-se reagir o 2-aminobenzimidazole obtido



com um éster de haloformato com a fórmula halo-COOR¹ (IX) num solvente inerte e se desejado, converterem-se os compostos com a fórmula (I) uns nos outros por procedimentos conhecidos de transformação de grupos funcionais, e se ainda desejado converter-se um composto com a fórmula (I) numa forma de sal de adição de ácido não-tóxica terapeuticamente activa por tratamento com um ácido ou alternativamente, converter-se o sal de adição de ácido numa forma de base livre com uma substância alcalina e/ou prepararem-se as suas formas estereoquimicamente isómeras.