

Descrição da patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, (inventores: Alfons Herman Margaretha Raeymalkers, Eddy Jean Edgard Freyne e Gustaaf Maria Boeck, residentes na Bélgica), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE /-5(6) (BENZISOXA-, BENZISOTIA- OU INDAZOL-3-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL/ CARBAMATOS E DE COMPOSIÇÕES ANTELMÍNTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

Antecedentes da Invenção

Tem sido descritos diversos benzimidazol-carbamatos como compostos antelmínticos. Como compostos representativos mais bem sucedidos é possível designar o mebendazol e o flubendazol, encontrando-se ambos descritos na Patente Norte Americana Nº 3 657 267, o albendazol que se encontra descrito na Patente Norte Americana Nº 3 915 986, o oxibendazol que se encontra descrito na Patente Norte Ame-

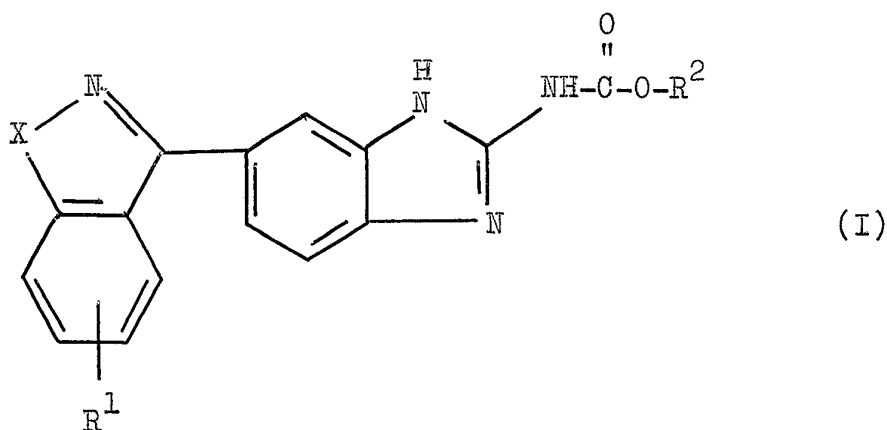
GSP .  
.  
.

ricana Nº 3 682 952 e o fenbendazol que se encontra descrito na Patente Norte Americana Nº 3 954 791.

Os benzimidazol-carbamatos da presente invenção diferem daqueles pelo facto de conterem um radical benzimidazol o qual é invariavelmente substituído na posição 5(6) com um radical benzisoxa-, benzisotia-, ou indazol-, e em particular por apresentarem um espectro antelmintico altamente favorável.

### Descrição da Presente Invenção

A presente invenção refere-se a novos benzimidazol-carbamatos de fórmula geral



aos seus sais de substituição de metal ou por adição de ácido e às suas formas estereoquimicamente isoméricas, em que

$R^1$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxil ou alquil ( $C_1-C_4$ )-oxi;

$R^2$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); e

X representa O, S, SO, SO<sub>2</sub> ou NR<sup>3</sup>, representando R<sup>3</sup> o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ou aril-alquilo ( $C_1-C_4$ );

em que o radical arilo representa fenilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados individual e independentemente entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidróxi ou alcoxi ( $C_1-C_4$ ).

Tal como utilizado nas definições anteriores o termo "halo ou halogéneo" significa genericamente fluor, cloro, bromo e iodo e o termo "alquilo ( $C_1-C_4$ )" significa radicais hidrocarbonetos saturados de cadeia linear e de cadeia ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metilo; etilo; propilo; 1-metil-etilo; 1,1-dimetil-etilo; 2-metil-propilo; butilo e semelhantes.

Os compostos de fórmula (I) podem ocorrer em formas tautoméricas as quais são consideradas englobadas no âmbito da presente invenção.

Os compostos preferenciais no âmbito da presente invenção são os compostos de fórmula (I) em que o radical  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo;  $R^2$  representa um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); e X representa O, S ou  $NR^3$ , sendo  $R^3$  o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) ou arilo.

Os compostos particularmente preferenciais abrangidos no âmbito da presente invenção são os compostos preferenciais em que  $R^1$  representa o átomo de hidrogénio ou de fluor e/ou  $R^2$  representa o grupo metilo ou etilo e/ou X representa O, S ou  $NR^3$ , em que  $R^3$  representa o átomo de hidrogénio ou o grupo metilo ou fenilo.

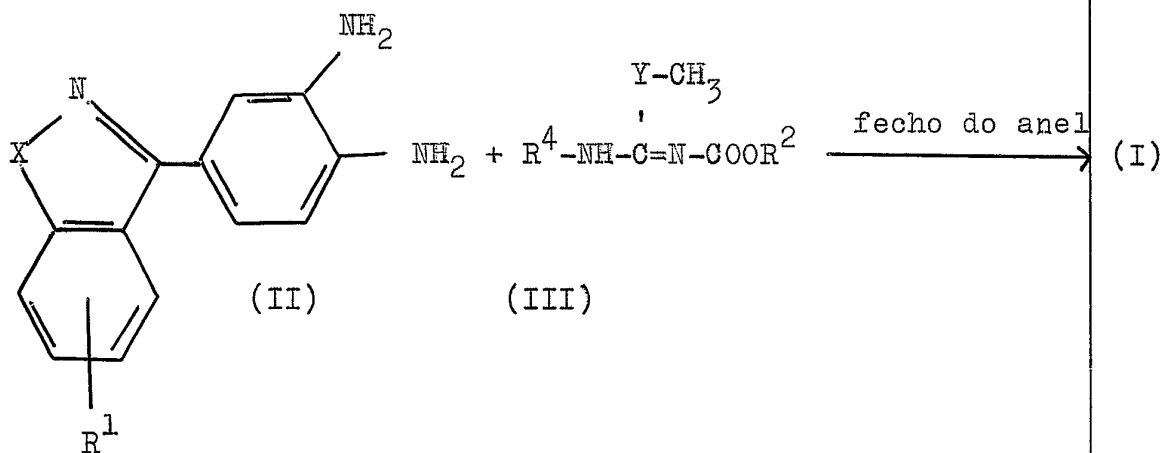
Os compostos mais preferenciais do âmbito da presente invenção são os compostos preferenciais em que  $R^1$  representa o átomo de hidrogénio,  $R^2$  representa o grupo metilo e X representa O ou S.

Os compostos de preferência máxima de acordo com a presente invenção são seleccionados entre o grupo constituído por  $\left[5-(1,2\text{-benzisoazol-3-il})-1H\text{-benzimidazol-2-il}\right]$  carbamato de metilo e seus sais por substituição de metal ou por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Os sais por substituição de metal e por adição de ácido anteriormente referidos englobam em particular as formas de sal por substituição de metal e por adição de ácido não tóxicas farmacêuticamente aceitáveis e terapeuticamente activas que é possível preparar com os compostos de fórmula (I). Os sais por adição de ácido podem ser obtidos convenientemente tratando a forma de base com ácidos apropriados tais como, por exemplo, os ácidos inorgânicos como por exemplo um ácido halogenídrico, por exemplo o ácido clorídrico, bromídrico e semelhantes, e ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou os ácidos orgânicos tais como, por exemplo, o ácido acético, hidroxí-acético, propanoico, 2-hidroxí-propanoico, 2-oxo-propanoico, etano-dióico, propano-dióico, butano-dióico, (Z)-2-butano-dióico, (E)-2-butano-dióico, 2-hidroxí-butano-dióico, 2,3-di-hidroxí-butano-dióico, 2-hidroxí-1,2,3-propano-tricarboxílico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, benzeno-sulfónico, 4-metil-benzeno-sulfónico, ciclo-hexano-sulfâmico, 2-hidroxí-benzóico, 4-amino-2-hidroxí-benzóico e ácidos semelhantes. Os sais por substituição de metal anteriormente referidos englobam as formas de sal por substituição de metal não tóxicas e terapeuticamente activas ou complexos de metal que é possível preparar com os compostos de fórmula (I), o termo "metal" também significa amónio. É possível obter essas formas tratando convenientemente os compostos de fórmula (I) com bases inorgânicas ou sais apropriados, por exemplo, com amónia ou com bases derivadas de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, por exemplo, óxidos ou hidróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos tais como o hidróxido de sódio, o hidróxido de cálcio, o óxido de cálcio e seme-

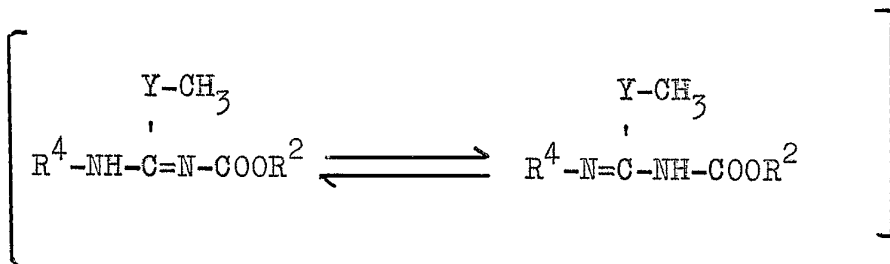
lhantes, Inversamente é possível converter a forma de sal por tratamento com um composto alcalino de modo a proporcionar a forma de base livre, ou com um ácido de modo a proporcionar a forma ácida livre. O termo "sal" engloba também os hidratos e as formas por adição de solvente que é possível preparar com os compostos de fórmula (I). Os exemplos dessas formas são, por exemplo, os hidratos, os alcoolatos e semelhantes.

De um modo geral é possível preparar compostos de fórmula (I) fazendo o fecho do anel de uma benzeno-diamina apropriadamente substituída de fórmula (II) ou de um seu sal por adição de ácido, com um derivado apropriado de isoureia ou de isotioureia de fórmula (III).



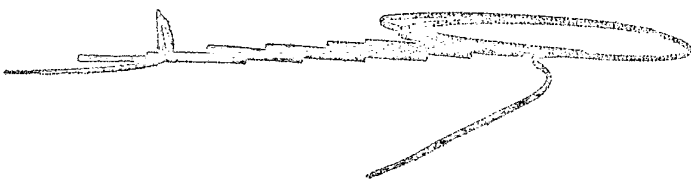
Nas fórmulas (II) e (III) os símbolos X, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> possuem as mesmas significações anteriormente definidas para a fórmula (I), ao passo que Y representa S ou O e R<sup>4</sup> representa o átomo de hidrogénio ou um radical de fórmula -COOR<sup>2</sup>.

Sem que haja limitações impostas por qualquer teoria, admite-se que os intermediários de fórmula (III) possam ocorrer em formas tautoméricas, constituindo o esquema que se segue uma tentativa de ilustração.

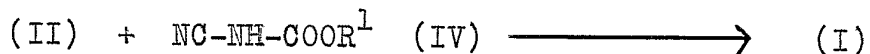


Como é evidente pretende-se englobar essas formas tautoméricas no âmbito da significação atribuída à fórmula (III).

A ciclização de (II) com (III) pode efectuar-se convenientemente agitando os reagentes num solvente adequado de preferência na presença de um ácido apropriado, tanto orgânico como inorgânico, Os ácidos orgânicos englobam, por exemplo, por exemplo, ácidos carboxílicos, por exemplo o ácido fórmico, acético ou propiónico. As temperaturas ligeiramente elevadas podem ser apropriadas para aumentar a velocidade da reacção efectuando-se esta mais preferencialmente à temperatura de refluxo da mistura de reacção. Em alguns casos pode ser vantajoso efectuar a reacção sob pressão. Os solventes adequados englobam os solventes orgânicos tais como, por exemplo, os alcanóis inferiores, por exemplo o metanol, o etanol, o 2-propanol e alcoóis semelhantes; os hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo o benzeno, o metil-benzeno e semelhantes; os hidrocarbonetos halogenados, por exemplo o tricloro-metano, o dicloro-metano, o tricloro-etano, o tricloro-etileno, o cloro-benzeno e semelhantes; os éteres tais como o tetra-hidrofurano; as cetonas tais como a 2-propanona, a 3-metil-2-butanona; os ésteres tais como o acetato de etilo; os nitrilos, por exemplo o acetonitrilo e semelhantes; e outros solventes apróticos polares comuns tais como o N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida e solventes semelhantes. Também é possível utilizar misturas desses solventes com água, por exemplo, misturas de água com alcanóis inferiores.

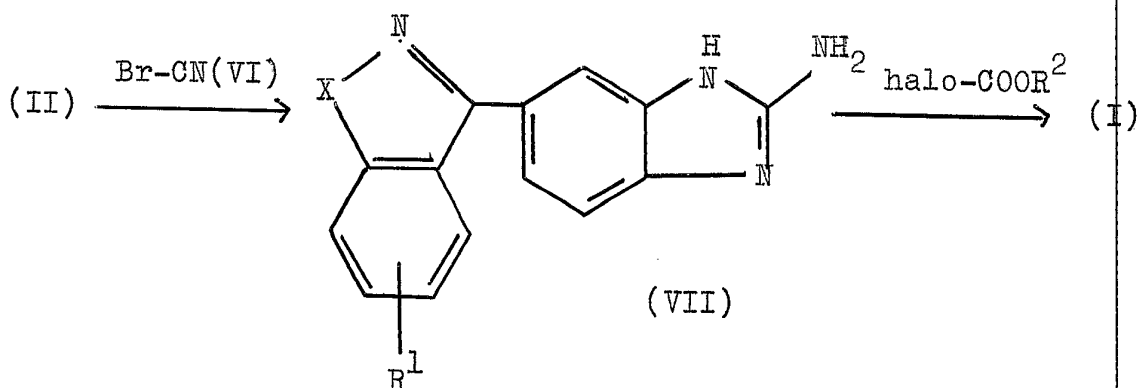


Também é possível preparar os benzimidazol-carbamatos da fórmula (I) fazendo reagir uma benzeno-diamina de fórmula (II) ou um seu sal por adição de ácido com um ciano-carbamato de fórmula (IV)



Essa reacção pode ser efectuada utilizando procedimentos conhecidos na especialidade, por exemplo, descritos nas Patentes Norte Americanas N<sup>os</sup> 3 682 952 e 3 969 526, fazendo reagir uma benzeno-diaminas de fórmula (II) ou um seu sal por substituição de metal ou por adição de ácido com um ciano-carbamato de fórmula (IV) num solvente adequado tal como, por exemplo, a água; um alcanol inferior, por exemplo o metanol, o etanol; uma cetona, por exemplo a 2-propanona; um solvente aprótico polar, por exemplo a N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, piridina; ou uma mistura desses solventes, opcionalmente na presença de um ácido tal como, por exemplo, um ácido mineral, por exemplo o ácido clorídrico. As temperaturas ligeiramente elevadas podem ser apropriadas para aumentar a velocidade da reacção, efectuando-se essa reacção mais particularmente a uma temperatura compreendida entre 30 e 100°C. Em alguns casos considera-se apropriado preparar o ciano-carbamato de fórmula (IV) in situ, fazendo reagir um ester halo-formato apropriado apropriado (V), por exemplo um ester cloro-formato com uma solução aquosa de cianamida ou do seu sal de cálcio, na presença de uma base apropriada tal como, por exemplo, um carbonato ou um hidróxido de metal alcalino.

Em alternativa é possível preparar os benzimidazol-carbamatos de fórmula (I) fazendo reagir uma benzeno-diamina de fórmula (II) com um brometo de cianogéneo (VI) e fazendo reagir o 2-amino-benzimidazol assim obtido de fórmula (VII) com um ester halo-formato apropriado de fórmula (V), por exemplo, um ester cloro-formato.

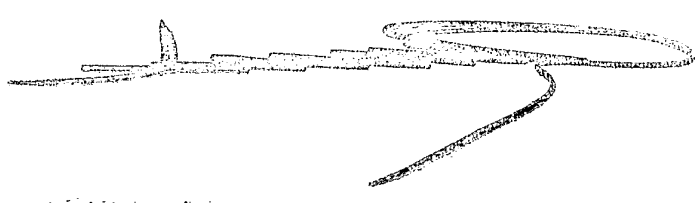


Em alternativa é possível preparar os benzimidazol-carbamatos de fórmula (I) utilizando procedimentos identicos aos que se encontram descritos na literatura para a preparação de benzimidazol-carbamatos afins, partindo de benzeno-diaminas apropriadamente substituidas. Encontram-se descritos diversos desses procedimentos, por exemplo, em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 40. parte 1, páginas 1-60, J. Wiley & Sons, New York (1981) e também nas referências e Patentes agora indicadas.

Pelo que já se disse e nas preparações que se seguem, os produtos de reacção podem ser isolados da mistura de reacção e, se necessário, purificados de acordo com metodologias geralmente conhecidas na especialidade tais como, por exemplo, a extracção, a destilação, a cristalização, a trituração e a cromatografia.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser convertidos uns nos outros utilizando procedimentos conhecidos na especialidade para a transformação de grupos funcionais.

Os compostos de fórmula (I) em que X representa S podem ser convertidos nos correspondentes compostos de fórmula (I) em que X representa SO ou SO<sub>2</sub>, através de uma reacção de oxidação apropriada, por exemplo, fazendo reagir os primeiros compostos com um agente de oxidação adequada tal como, por exemplo, o clorato de sódio, o permanganato de potássio, o periodato de potássio, um pe-

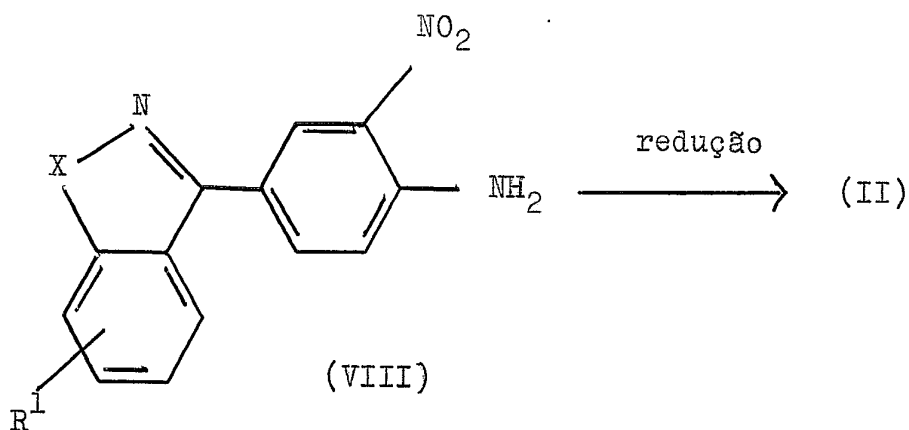


róxido, por exemplo o ácido 3-cloro-benzeno-carbo-peróxido, peróxido de hidrogénio e semelhantes, num solvente adequado tal como um éter, por exemplo, o tetra-hidrofurano, o 1,1-oxi-bis-etano. um hidrocarboneto, por exemplo, o benzeno, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, o dicloro-metano e semelhantes. No caso de se desejar um derivado sulfóxido efectua-se a referida reacção de oxidação preferencialmente a temperaturas inferiores utilizando aproximadamente um equivalente do agente oxidante, ao passo que no caso de se desejar um derivado sulfonilico efectuar-se-à essa reacção de oxidação à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada com um excesso de agente oxidante,

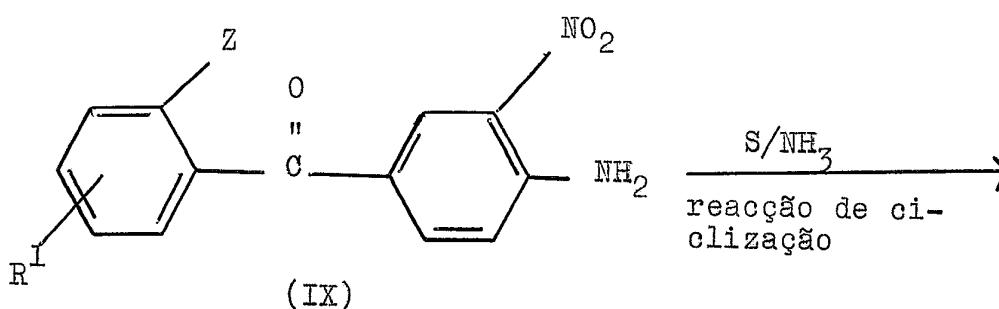
Alguns intermediários e materiais de partida nas preparações anteriores são compostos conhecidos que podem ser preparados utilizando metodologias conhecidas na especialidade para a preparação desses compostos ou de compostos identicos, e há outros que são novos. Mais adiante descrever-se-á com maior pormenor diversos desses métodos de preparação.

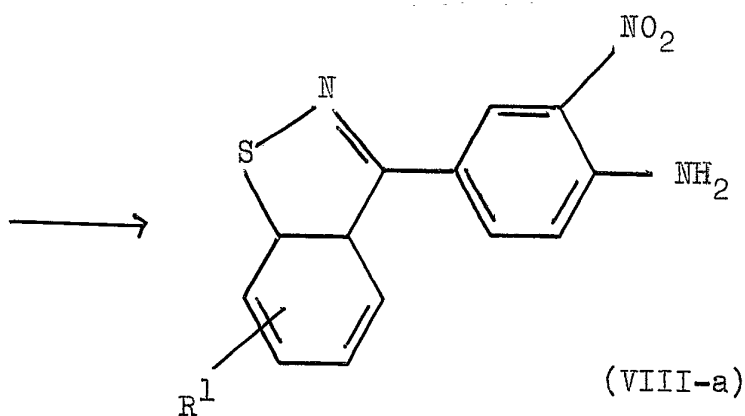
Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados a partir dos correspondentes intermediários substituidos por nitro de fórmula (VIII) utilizando procedimentos conhecidos na especialidade para a redução de nitro para amina tais como, por exemplo, a hidrogenação catalítica num solvente adequado, por exemplo o metanol ou o etanol, na presença de hidrogénio e de um catalisador apropriado, por exemplo, platina-em-carvão, paládio-em-carvão, níquel de Raney e semelhantes. Em alguns casos pode ser útil adicional à mistura de reacção um veneno catalítico apropriado tal como o tiofeno. Em alternativa, também é possível reduzir esse grupo nitro para proporcionar um grupo amino por reacção com um agente redutor tal como, por exemplo, o sulfato de sódio, o ditionato de sódio e semelhantes. Pode efectuar-se essa reacção agitando os rea-

gentes num solvente adequado tal como, por exemplo, a água, um álcool, por exemplo o metanol, o etanol ou uma mistura desses solventes.



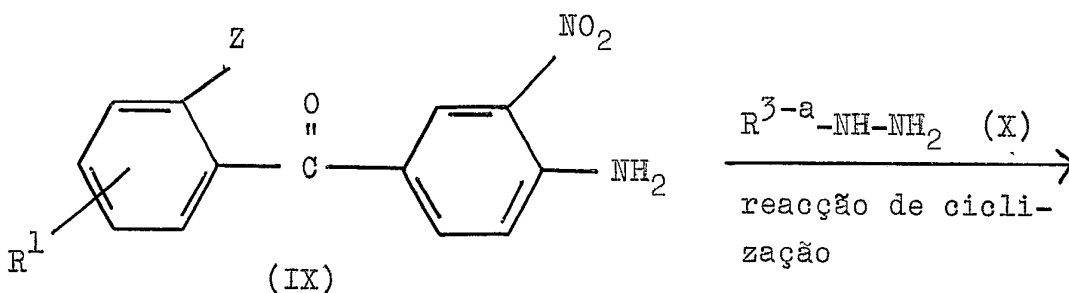
Os intermediários de fórmula (VIII) em que X representa S, sendo esses compostos representados pela fórmula (VIII-a), podem ser preparados fazendo reagir um derivado de benzoilo substituído adequadamente de fórmula (IX) com enxofre e com amônia num solvente inerte à reacção tal como, por exemplo, um éter, por exemplo o 1,1'-oxi-bis-metano, o 2-metoxi-etanol e semelhantes, opcionalmente sob pressão.

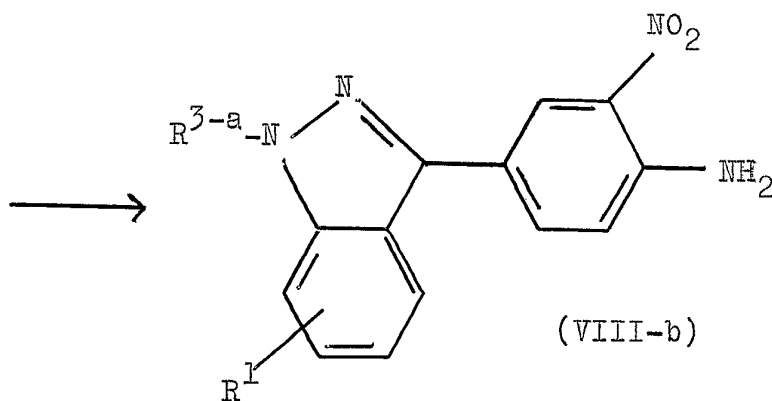




Na fórmula (IX) o símbolo Z representa um grupo removível apropriado, tal como, por exemplo, os átomos de halogéneo, por exemplo, fluor ou cloro; ou um grupo nitro.

Os intermediários de fórmula (VIII), em que X representa um grupo  $\text{NR}^{\text{3-a}}$ , representando  $\text{R}^{\text{3-a}}$  hidrogénio ou um grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), sendo esses intermediários representados pela fórmula (VIII-b), podem ser obtidos fazendo reagir o intermediário de benzoilo de fórmula (IX) com um derivado de hidrazina apropriado  $\text{R}^{\text{3-a}}\text{-NH-NH}_2$  (X) ou com um seu sal por adição de ácido.

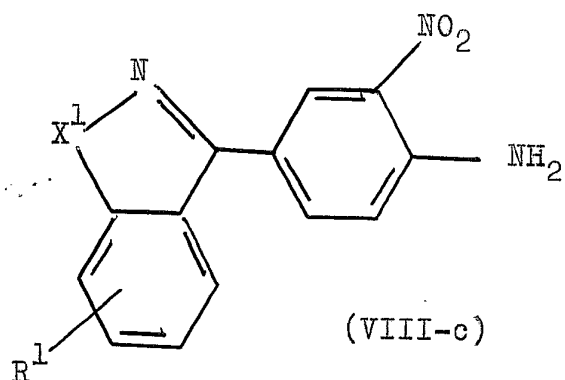
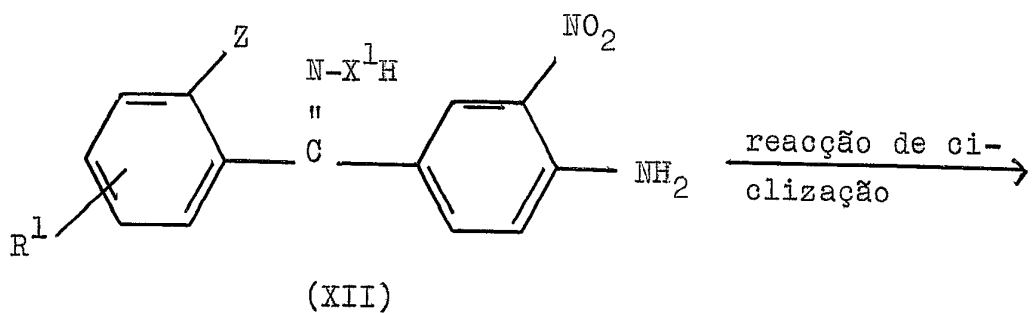




Essa reacção pode ser efectuada num sol-  
vente adequado inerte à reacção, opcionalmente na presença  
de uma base adequada. Os solventes adequados são, por exem-  
plo, a água, os alcanóis, por exemplo o metanol, o etanol,  
o 1-butanol e semelhantes. As bases apropriadas são prefe-  
rencialmente as aminas tais como a N,N-dietil-etanamina,  
a 4-etil-morfolina, a piridina e semelhantes.

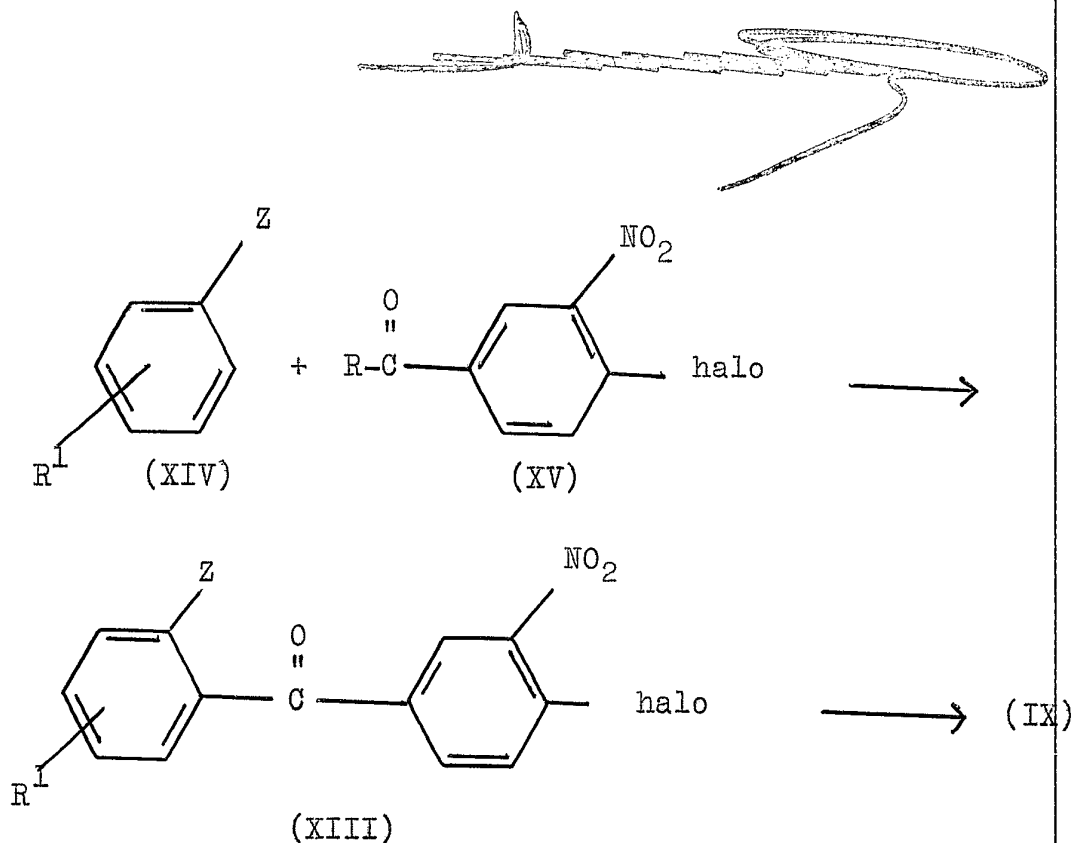
Os intermediários de benzoilo de fórm-  
mula (IX) também podem ser tratados com hidroxil-amina ou  
com um derivado de hidrazina apropriado  $R^{3-b}-NH-NH_2$  ou com  
um seu sal por adição de ácido para proporcionar um inter-  
mediário de fórmula (XII) em que X representa O ou  $NR^{3-b}$ ,  
sendo X representado por  $X^1$ , representando  $R^{3-b}$  arilo ou  
aril-alquilo ( $C_1-C_4$ ). A referida reacção pode ser efectuada  
com ou sem um solvente adequado inerte à reacção e opcional-  
mente na presença de uma base. Os solventes adequados são,  
por exemplo, a água, os alcanóis, por exemplo o metanol, o  
etanol, o 1-butanol e semelhantes, As bases apropriadas  
são preferencialmente as aminas tais como a N,N-dietil-  
-etanamina, a 4-etil-morfolina, a piridina e semelhantes.

Os intermediários assim preparados de  
fórmula (XII) podem ser facilmente ciclizados para proporcio-  
nar intermediários de fórmula (VIII) em que X representa  
O ou  $NR^{3-b}$ , sendo  $R^{3-b}$  arilo ou aril-alquilo ( $C_1-C_4$ ), sendo  
esses intermediários representados pela fórmula (VIII-c).



A referida reacção de ciclização pode ser efectuada convenientemente por tratamento com uma base apropriada, de preferência num solvente adequado inerte à reacção tal como, por exemplo, a água; os hidrocarbonetos, por exemplo, o benzeno, o dicloro-metano e semelhantes; os alcanóis inferiores, por exemplo o metanol, o etanol e semelhantes; os solventes apróticos dipolares, por exemplo, a N,N-dimetil-formamida, a N,N-dimetil-acetamida, o dimetil-sulfóxido e semelhantes; ou misturas desses solventes. As bases apropriadas são, por exemplo, os hidróxidos, os alcóxidos ou os hidretos, por exemplo, o hidróxido de sódio, o metóxido de sódio, o hidreto de sódio e bases semelhantes.

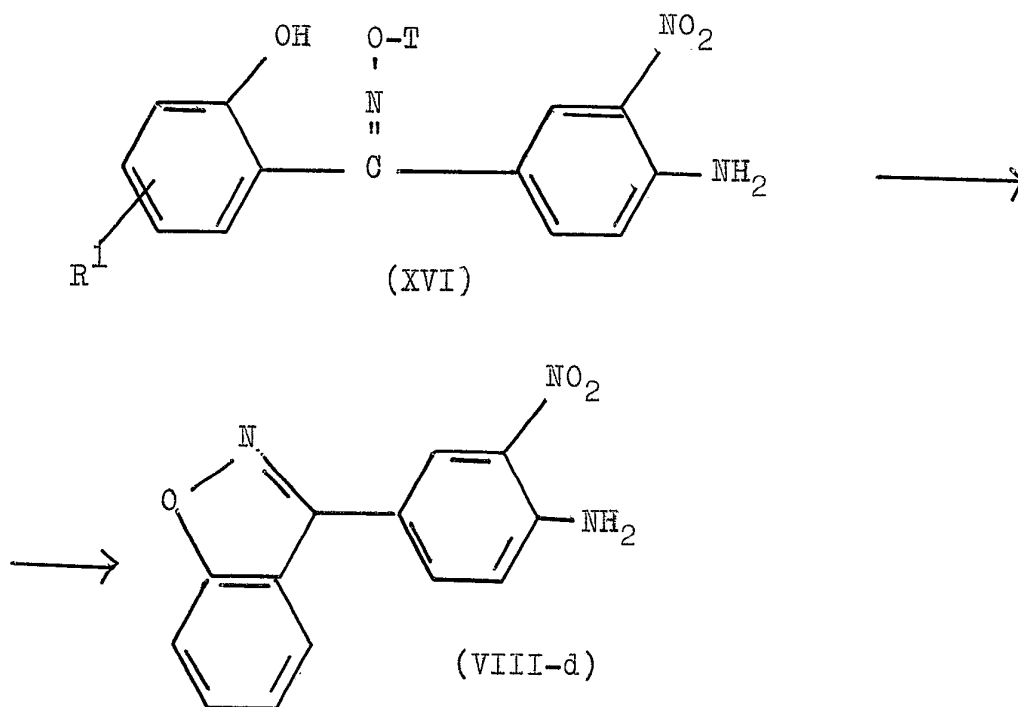
É possível obter os intermediários de fórmula (IX) através de uma reacção de substituição nucleofílica aromática do grupo halo do intermediário de fórmula (XIII).



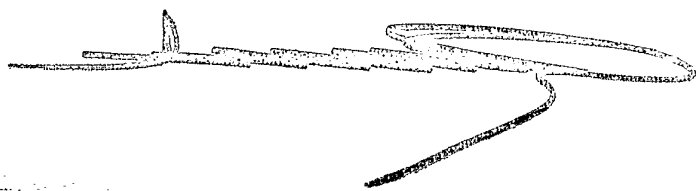
Nas definições o termo "halo" significa genericamente fluor, cloro, bromo e iodo. Pode efectuar-se a reacção de substituição nucleofílica com amónia num solvente inerte à reacção tal como, por exemplo, um hidrocarboneto, por exemplo o pentano, o benzeno; um hidrocarboneto halogenado tal como o dicloro-metano e semelhantes; um álcool, por exemplo o metanol, o etanol e semelhantes; um solvente aprótico dipolar, por exemplo, a N,N-dimetil-formamida, a N,N-dimetil-acetamida, o dimetil-sulfóxido e semelhantes. Por sua vez é possível obter os intermediários de fórmula (XIII) a partir de uma reacção de acilação do tipo Friedel-Crafts de um derivado benzílico de fórmula (XIV) com um halogeneto de acilo, com um ácido carboxílico ou com um anidrido de fórmula (XV). A referida reacção de Friedel-Crafts pode ser efectuada agitando a mistura de reacção opcionalmente na presença de um solvente inerte a reacção e na presença de um catalisador tal como, por exemplo, um ácido de Lewis, por exemplo o cloreto férrico, o brometo férrico, o tricloreto de alumínio e semelhantes. Os solventes adequados são, por exemplo, um hidrocarboneto, por exemplo o pentano, o hexano, o nitrobenzeno, o dicloro-metano, o tetracloreto de alumínio e semelhan-

tes.

Também é possível preparar os intermediários de fórmula (VIII) em que X representa O, sendo esses intermediários representados pela fórmula (VIII-d), ciclizando um derivado de oxima activada de fórmula (XVI), em que T representa um resíduo acilo e mais particularmente representa (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou aril)-carbonilo, por exemplo propionilo e semelhantes; (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou aril)-oxi-carbonilo por exemplo metoxi-carbonilo e semelhantes; (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, por exemplo metano-sulfonilo, benzeno-sulfonilo e semelhantes; N-acil-amino-carbonilo, por exemplo tricloro-metil-carbonil-amino-carbonilo e semelhantes.

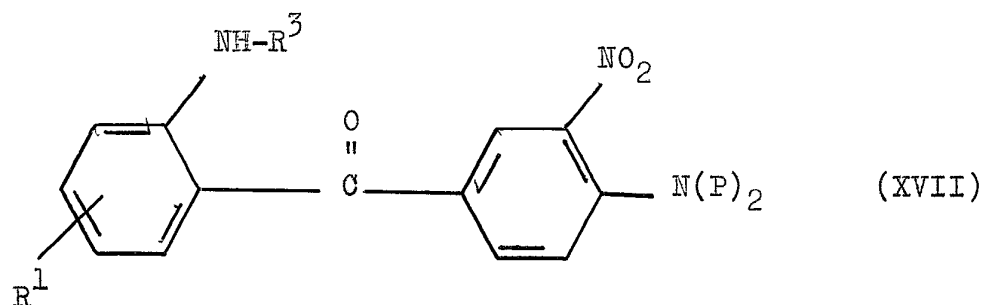


A referida reacção de ciclização do derivado de oxima activada de fórmula (XVI) pode ser efectuada convenientemente por tratamento com uma base apropriada, de preferência num solvente apropriado inerte à reacção. Contudo, em alguns casos pode ser vantajoso não adicionar uma base à mistura de reacção e remover por des-

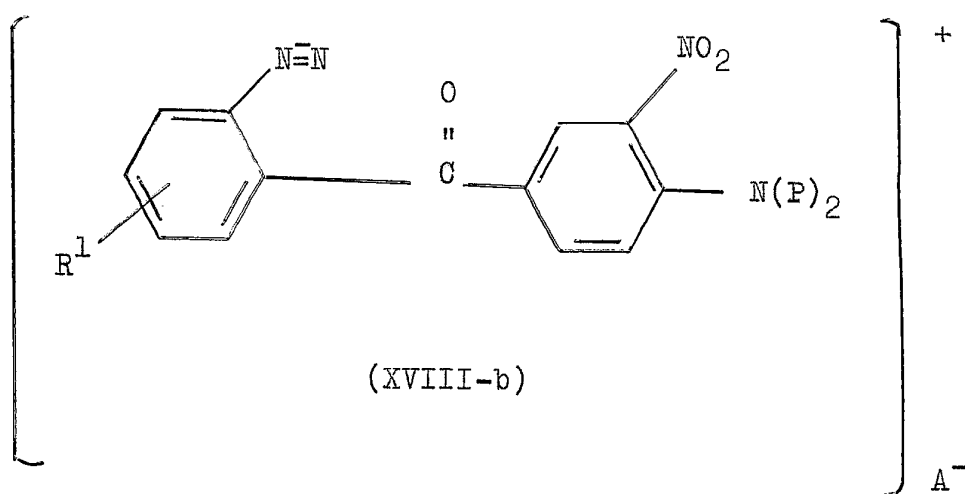
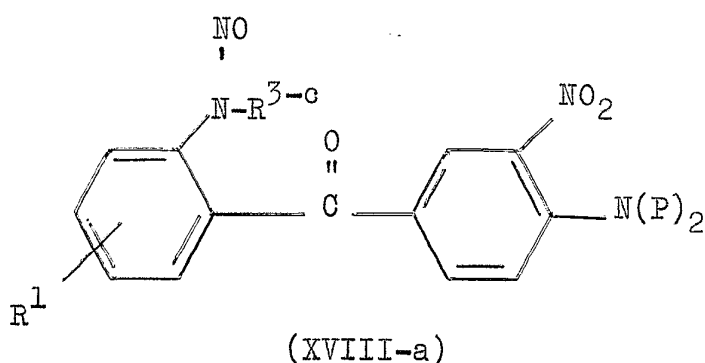


tilação o ácido libertado durante a reacção. Em alternativa também se pode efectuar essa ciclização aquecendo o derivado de óxima de fórmula (XVI) no vácuo sem um solvente. As bases apropriadas são, por exemplo, os carbonatos de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos e também as aminas, por exemplo, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, o hidrogeno-carbonato de sódio, N,N-dietil--etanamina, piridina e bases semelhantes, Os solventes adequados para essa ciclização são, por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo o benzeno, o metilbenzeno e semelhantes; os éteres, por exemplo o 1,1'-oxibis-etano, tetra-hidroburano, 1,4-dioxano e semelhantes; os solventes apróticos dipolares, por exemplo, a N,N-dimetil-formamida, a N,N-dimetil-acetamida e semelhantes; os hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, o tricloro-metano, o tetracloro-metano e solventes semelhantes.

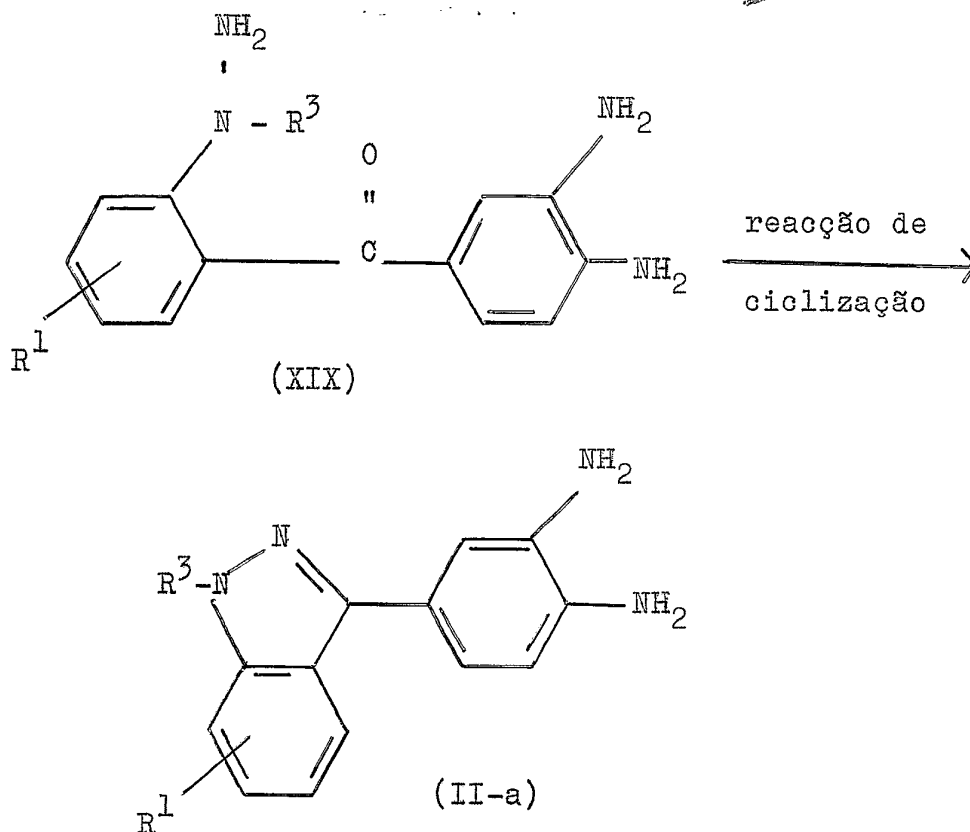
Os intermediários de fórmula (II), em que X representa  $NR^3$  e  $R^3$  representa hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ou aril-alquilo ( $C_1-C_4$ ), sendo esses intermediários representados pela fórmula (II-a), também podem ser preparados fazendo uma série de conversões a partir de uma anilina de fórmula



De preferência trata-se a anilina de fórmula (XVII) com um nitrito de metal alcalino, por exemplo, o nitrito de sódio, num meio ácido aquoso obtendo assim o composto N-nitroso correspondente de fórmula (XVIII-a) ou, no caso de  $R^3$  representar o átomo de hidrogénio, o sal de diazónio de fórmula (XVIII-b).

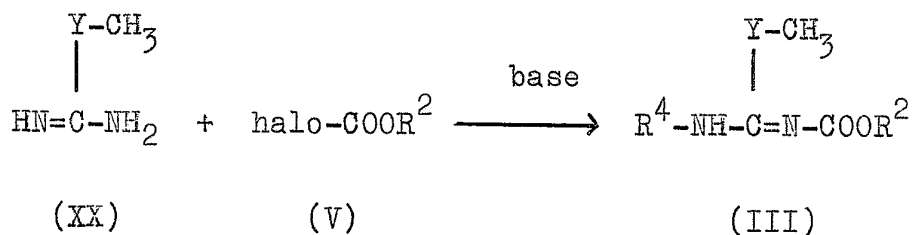


Na fórmula (XVIII-a) o símbolo  $R^3-O$  possui a mesma significação de  $R^3$  com a condição de se excluir o hidrogénio e na fórmula (XVIII-b)  $A^-$  representa a base conjugada do ácido do meio ácido aquoso anteriormente referido. O composto N-nitroso de fórmula (XVIII-a) ou o sal de diazónio de fórmula (XVIII-b) é tratado com um agente redutor apropriado tal como, por exemplo, o hidrogénio na presença de um catalisador metálico de hidrogenação, por meio por exemplo o níquel de Raney ou o cobalto de Raney; ou com um sulfito, por exemplo, o sulfito de sódio proporcionando assim o correspondente derivado de hidrazina de fórmula (XIX), o qual sofrerá na maioria dos casos espontaneamente, ou no caso de ser necessário por acréscimo de temperatura, uma ciclização de modo a proporcionar um composto de fórmula (II-a).



Nas fórmulas (XVII), (XVIII) e (XIX) o símbolo P representa um grupo protector adequado o qual é facilmente removível por hidrogenação. Obtem-se o intermediário desprotegido de fórmula (XIX) utilizando este grupo protector para a hidrogenação das fórmulas (XVIII-a) ou (XVIII-b). De outro modo, obtem-se os derivados N-protegidos de fórmula (XIX) os quais podem ser protegidos, ou podem ser convertidos tal como para o intermediário N-protegido de fórmula (II-a), o qual é desprotegido posteriormente.

Os derivados de isoureia ou de isotiureia de fórmula (III) podem ser preparados fazendo reagir uma iso(tio)ureia de fórmula (XX) ou um seu sal de adição de ácido, com um ester haloformato apropriado de fórmula (V), por exemplo, um ester cloroformato, na presença de uma base, conforme se ilustra no esquema seguinte: representando Y e R<sup>4</sup> conforme anteriormente definido.



As bases adequadas para os objectivos deste procedimento englobam os alcóxidos metálicos, os hidróxidos metálicos, os carbonatos, os hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos ou bases orgânicas, por exemplo, o metóxido de sódio, o hidróxido de sódio, o carbonato de sódio, o hidrogeno-carbonato, de sódio, a N,N-dietil-etanamina e semelhantes.

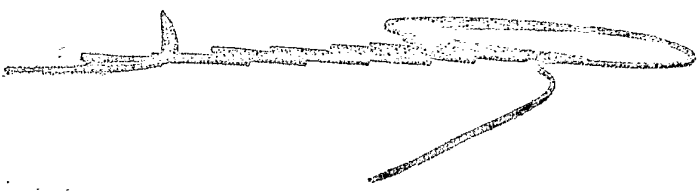
Em alguns casos os compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários da presente invenção podem possuir na sua estrutura um átomo de carbono assimétrico, por exemplo, no caso em que R<sup>2</sup> representa um grupo alquilo de cadeia ramificada. O centro quiral pode estar presente numa configuração R e S, estando esta notação em termos de R e S em correspondencia com as regras descritas em "J. Org. Chem., 35, 2849-2867 (1970)". Estas formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I), encontram-se naturalmente englobadas no âmbito da presente invenção.

É possível obter as formas puras estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção através da aplicação de procedimentos conhecidos na especialidade. É possível separar os diastereoisómeros utilizando métodos de separação físicas tais como a cristalização e as técnicas cromatográficas, por exemplo, a distribuição em contra-corrente, e é possível separar os enantiómeros uns dos outros por cristalização selectiva dos seus sais diastereoméricos com ácidos opticamente activos, ou utilizando métodos identicos.

Também é possível obter formas puras e estereoquimicamente isoméricas a partir das correspondentes formas puras estereoquimicamente isoméricas dos materiais de partida apropriados, desde que a reacção ocorra estereoespecificamente.


Os compostos de fórmula (I), os seus sais por adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoquimicamente isoméricas possuem propriedades antelmínticas, referindo-se em particular que possuem um amplo espectro de actividade contra parasitas dos animais de sangue quente (seres humanos ou animais), incluindo as formas parasiticas maduras ou imaturas, conforme representado por exemplo pelos nematóides tais como *Syngamus trachea* nos perús e faisões. *Ascaridia* e *Heterakis* nas galinhas, *Toxocara cati* nos gatos, *Ankylostoma tubaeformis* nos gatos, *Toxocara canis* nos cães, *Toxascaris leonina* nos cães, *Uncinaria stenocephala* nos cães, *Ankylostoma caninum* nos cães, *Trichuris vulpis* nos cães, *Trichinella spiralis* nos porcos e ratazanas, *Haemonchus contortus* nas ovelhas, *Dictyocaulus filaria* nas ovelhas e *Trichostrongylides* nas ovelhas. Descobriu-se também que alguns compostos da presente invenção são activos contra Cestóides, tais como *Taenia pisiformis* nos cães, *Taenia hydatigene* nos cães, *Taenia ovis* nos cães, *Dipylidium caninum* nos cães, *Taenia taeniaeformis* nos gatos, *Moniezia* nas ovelhas, *Anitellina* sp nas ovelhas, *Raillietina*, *Hydatigera taeniaeformis* e semelhantes. Em particular descobriu-se que os compostos da presente invenção possuem actividade intensa contra diversas infecções de natureza helmíntica localizados no tracto intestinal dos seres humanos e as quais são também economicamente importantes no caso de animais tais como as ovelhas, o gado bovino, o gado equídeo, os suínos e em avicultura, encontrando-se associadas a uma fraça toxicidade sistémica do hospedeiro.

As propriedades antelmínticas dos compostos de fórmula (I) podem ser demonstrados, por exemplo,



através do teste designado por "Taenia pisiformis em cães infectados artificialmente" e através do teste designado por "Heterakis gallinarium nas galinhas" os quais ilustram as valiosas propriedades antelmínticas dos compostos da presente invenção.

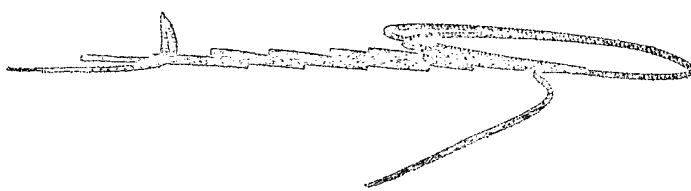
Dadas as suas úteis propriedades antelmínticas, é possível formular os compostos da presente invenção em formas farmacêuticas diversas para efeitos de administração. Para se preparar as composições farmacêuticas da presente invenção combina-se uma quantidade eficaz do composto particular, na forma de sal por adição de base ou por adição de ácido, o qual constitui o ingrediente activo, intimamente com um veículo farmacêuticamente aceitável, podendo esse veículo assumir uma ampla variedade de formas consoante o tipo de preparação desejada para administração. Desejavelmente as composições farmacêuticas apresentam-se numa forma de dosagem unitária adequada preferencialmente para administração oral, rectal, percutânea ou para injeção parenteral. Por exemplo, no caso de se preparar composições numa forma para dosagem oral que pode utilizar-se quaisquer dos meios farmacêuticos habituais tais como, por exemplo, a água, os glicóis, os óleos, os álcoois e semelhantes no caso de se pretender preparações líquidas orais tais como as suspensões, os xaropes, os elixires e as soluções; ou pode utilizar-se veículos sólidos tais como os amidos, os açúcares, o caulino, lubrificantes, ligantes, agentes desintegradores e semelhantes no caso de se pretender pós, pílulas, cápsulas e pastilhas. Devido à sua facilidade de administração as pastilhas e as cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, utilizando-se nesse caso, como é evidente, veículos farmacêuticos sólidos. Para as composições parenterais o veículo será normalmente constituído por água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora possam ser incorporados outros ingredientes, por exemplo para auxiliar a solubilidade. É possível preparar soluções injectáveis utili-



zando por exemplo um veículo constituído por uma solução salina, uma solução de glicose ou uma mistura de uma solução e de uma solução glicose. Também é possível preparar suspensões injectáveis utilizando-se nesse caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão apropriados e semelhantes. No caso de se pretender preparar composições adequadas para administração percutânea o veículo incorporará opcionalmente um agente para melhorar a penetração e/ou um agente humectante adequado, combinado opcionalmente com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores desde que esses aditivos não introduzam um efeito prejudicial significativo para a pele. Esses aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para auxiliar a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas por diversas vias, por exemplo, como emplastro transdermal, na forma de um penso, por aplicação superficial ou ainda como unguento.

Torna-se especialmente vantajoso formular as composições farmaceuticas anteriormente referidas numa forma unitária de dosagem para facilitar de administração e por razões de uniformidade de dosagem. O termo "forma unitária de dosagem" tal como utilizado na memória descritiva e reivindicações anexas refere-se a unidade fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de ingredientes activo calculada para proporcionar o efeito terapeutico desejado em associação com o veículo farmaceutico necessário. Os exemplos dessas formas unitárias de dosagens são as pastilhas (incluindo as pastilhas entalhadas ou revestidas), as cápsulas, as pílulas, os sacos de pó, as bolachas, as soluções ou suspensões injectáveis, as colheres de chá, as colheres de sopa e semelhantes, e seus multiplos segregados.

No caso de se proceder à criação intensiva de animais economicamente importantes, particularmente quando se trata de avicultura ou criação de outras aves,

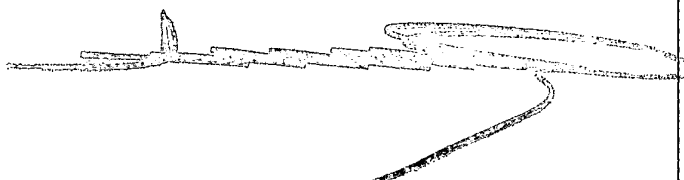


torna-se vantajoso adicionar os compostos de fórmula (I) directamente aos alimentos, tal qual, ou utilizando um concentrado ou uma mistura prévia. Adicionalmente, também é possível proceder à administração dos compostos de fórmula (I) dissolvidos ou em suspensão na água de beber.

Dadas as propriedades antelmínticas dos compostos de fórmula (I) é evidente que a presente invenção proporciona composições antelmínticas constituídas por uma quantidade eficaz antelmíntica de um composto activo de fórmula (I), quer este se encontre isolado ou misturado com outros ingredientes terapêuticos activos tais como o closantel, em mistura com veículos adequados.

Dada a sua poderosa actividade para combater helmintas, os compostos da presente invenção constituem instrumentos úteis para destruir ou evitar o desenvolvimento de helmintas e mais particularmente podem ser utilizados com eficácia para o tratamento de pacientes que sofram de infestações provocada por esses helmintas. Em consequência a presente invenção proporciona um método para destruir ou evitar o desenvolvimento de helmintas em animais de sangue quente que sofram de moléstias provocadas por esses helmintas através da administração de uma quantidade eficaz anti-helmíntica de um composto de fórmula (I), de um seu sal por adição de ácido farmacologicamente aceitável ou de uma sua forma estereoquimicamente isomérica possível.

Os especialistas no tratamento de animais de sangue quente que sofram de moléstias provocadas por esses parasitas poderão determinar facilmente a quantidade eficaz a partir dos resultados dos testes agora apresentados. Faz-se observar que, de um modo geral, se considera eficaz uma quantidade compreendida entre 1 e 100 mg/kg de peso do corpo, mais particularmente compreendida entre 2,5 e 25 mg/kg de peso do corpo, preferencialmente numa administração única.



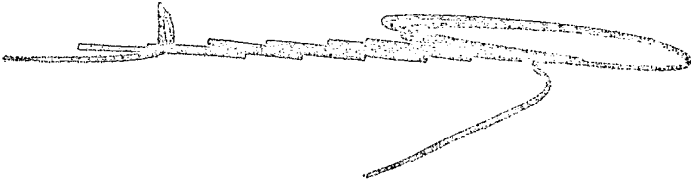
Os exemplos que se seguem pretendem ilustrar e não limitar o âmbito da presente invenção. Salvo quando especificado de outro modo todas as partes são em peso.

### Parte Experimental

#### A. Preparação dos Intermediários

##### Exemplo 1

- a) A uma mistura agitada de 465 partes de 1,3-difluoro-benzeno e de 133,3 partes de tricloreto de alumínio adicionou-se gota a gota uma mistura de 110,1 partes de cloreto de 4-cloro-3-nitro-benzoilo e de 116 partes de tricloreto de alumínio à temperatura de 70°C. Depois de se ter agitado durante 2 horas à temperatura de refluxo verteu-se a mistura de reacção em gelo/água. Adicionou-se-lhe 127 partes de ácido clorídrico aquoso e extraíu-se o produto com tricloro-metano. Secou-se o extracto. filtrou-se e evaporou-se. Agitou-se o resíduo em 2,2'-oxi-bis-propano. Filtrou-se o produto e secou-se para proporcionar 130 partes (87,4%) de (4-cloro-3-nitro-fenil)-(2,4-difluoro-fenil)metanona; p.f. 90,5°C (intermediário 1).
- b) Durante 4 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 30 partes do intermediário 1 e de 165 partes de dimetil-sulfóxido e depois agitou-se durante 2 horas à temperatura de 50°C enquanto se fazia borbulhar amónia através dela. Verteu-se a mistura de reacção em 600 partes de gelo/água. Filtrou-se o precipitado e fez-se a cristalização a partir de ácido acético. Filtrou-se o produto lavou-se com 2,2'-oxi-bis-propano e secou-se para proporcionar 23,3 partes (83,7%), de (4-amino-3-nitro-fenil)-(2,4-difluoro-fenil) metanona (inter-

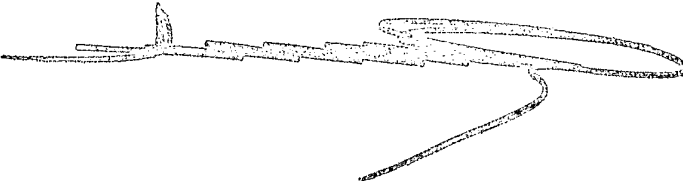


mediário 2).

- c) Durante 2 horas agitou-se à temperatura de refluxo uma mistura de 23,3 partes do intermediário 2, de 29,2 partes de monoclórídato de hidróxi-amina e de 196 partes de piridina. Evaporou-se a mistura de reacção e agitou-se o resíduo em 250 ml de HCl a 5%. Extraíu-se o produto com uma mistura de tricloro-metano e de metanol (9:1). Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar 24 partes (97,4%) de (E+Z) (4-amino-3-nitro-fenil)-(2,4-difluoro-fenil)metanona, óxima (intermediário 3).
- d) Auma mistura agitada de 3.12 partes de uma dispersão de hidreto de sódio em óleo mineral (50%) e de 47 partes de N,N-dimetil-formamida adicionou-se gota a gota uma mistura de 24 partes do intermediário 3 e de 94 partes de N,N-dimetil-formamida a uma temperatura de 25°C (arrefecimento com gelo). Agitou-se tudo durante 1 hora à temperatura ambiente e depois verteu-se em gelo/água. Após acidificação com ácido clorídrico aquoso filtrou-se o sólido, lavou-se com água e agitou-se em acetonitrilo. Filtrou-se o produto, lavou-se com 2,2'-oxi-bis-propano e secou-se para proporcionar 17,7 partes (79,0%) de 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-2-nitro-benzenamina; p.f. 238,9°C (intermediário 4).

Por um processo identico também se preparou:

4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-2-nitro-jenzenamina (intermediário 5) e 2-nitro-4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)benzenamina (intermediário 6).



### Exemplo 2

Durante 40 horas agitou-se à temperatura de refluxo uma mistura de 10,4 partes de (4-amino-3-nitro-fenil)-(2-fluoro-fenil)metanona, de 14,03 partes de metil-hidrazina e de 79 partes de etanol. Após o arrefecimento filtrou-se o produto precipitado, lavou-se com 2,2'-oxi-bis-propano e secou-se para proporcionar 5,5 partes (51,3%) de 4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-2-nitro-benzenamina; p.f. 230,6°C (intermediário 7).

Por um processo identico também se preparou:

4-(1H-indazol-3-il)-2-nitro-benzenamina (intermediário 8).

### Exemplo 3

Durante 20 horas agitou-se à temperatura de 160°C em autoclave uma mistura de 10,4 partes de (4-amino-3-nitro-fenil)-(2-fluoro-fenil)metanona, de 1,3 partes de enxofre, de 40 partes de amónia e de 194 partes de 2-metoxi-etanol. Evaporou-se a mistura de reacção e agitou-se o resíduo em dicloro-metano. Filtrou-se o produto e secou-se para proporcionar 3,1 partes (28,6%) de 4-(1,2-benz-isotiazol-3-il)-2-nitro-benzenamina (intermediário 9).

### Exemplo 4

Durante 2 horas agitou-se à temperatura ambiente e depois durante 1,25 horas à temperatura de refluxo uma mistura de 7.65 partes do intermediário 5, de 24,1 partes de ditionato de sódio, de 158 partes de etanol e de 100 partes de água. Evaporou-se o solvente e adicionou-se ao resíduo água e carbonato de sódio. Extraíu-se o produto com uma mistura de tricloro-metano e de metanol (90:10). Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se para

proporcionar 4,6 partes (68,1%) de 4-(1,2-benz-isoxazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 10).

Por um processo identico também se preparou:

4-(6-fluoro-1,2-benz-isoxazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 11) e

4-(1,2-benz-isotiazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 12).

#### Exemplo 5

Hidrogenou-se à temperatura de 50°C e à pressão normal uma mistura de 4 partes do intermediário 6, de 2 partes de uma solução de tiofeno em metanol a 4% de 119 partes de metanol e de 89 partes de tetra-hidrofurano, utilizando 2 partes de catalisador constituído por 10% de paládio-em-carvão. Após a absorção da quantidade calculada de hidrogénio filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado. Evaporou-se o resíduo conjuntamente com metil-benzeno para proporcionar 3,6 partes (99,9%) de 4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 13).

Por um processo identico também se preparou:

4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 14) e

4-(1H-indazol-3-il)-1,2-benzeno-diamina (intermediário 15).

#### B. Preparação dos Compostos Finais

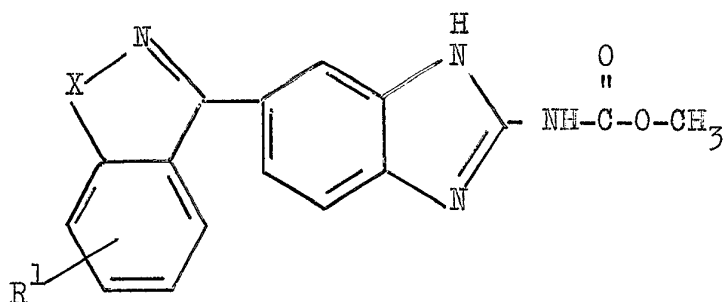
##### Exemplo 6

Durante 30 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 4,5 partes do intermediário 10, de 6 partes de (a-amino-a-metoxi-metil)-carbamato de metilo, de 4,4 par-

tes de ácido acético e de 298 partes de tricloro-metano. Filtrou-se o produto precipitado, lavou-se sucessivamente com metanol, água, metanol e 2,2'-oxi-bis-propano e depois secou-se para proporcionar 4,5 partes (73,0%) de [5-(1,2-benz-isoxazol-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-carbamato de metilo; p.f. > 300°C (composto 1).

Por um processo identico também se fez a preparação dos compostos indicados no Quadro 1.

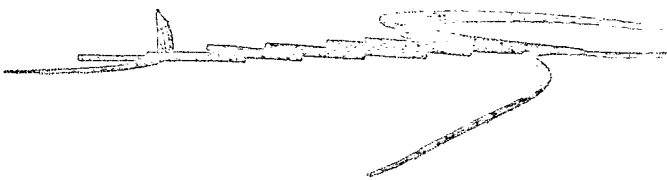
Quadro 1



Comp. Nº	X	R <sup>1</sup>	p.f. (°C)
1	O	H	>300
2	O	6-F	>300
3	N-CH <sub>3</sub>	H	289.6
4	N-H	H	267.5
5	S	H	>300
6	N-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	decomp.

Dados de análise elemental (carbono, hidrogénio, azoto)

Comp. Nº	Valor teórico	C Valor exp.	Dif.	Valor teórico	H Valor Exp.	Dif.	Valor teórico	N Valor Exp.	Dif.
1	62.34	62.19	-0.15	3.92	3.84	-0.08	18.17	18.25	+0.08
2	58.9	58.55	-0.35	3.40	3.32	-0.08	17.17	17.30	+0.13
3	63.54	63.00	-0.54	4.71	4.62	-0.09	21.79	21.57	-0.22
4	62.54	61.65	-0.89	4.26	4.20	-0.06	22.79	22.35	-0.44
5	59.25	58.22	-1.03	3.73	3.56	-0.17	17.27	16.91	-0.36
6	68.92	67.57	-1.35	4.47	4.34	-0.13	18.27	17.91	-0.36



### C. Exemplos Biológicos

Evidenciou-se claramente uma forte atividade antelmíntica dos compostos de fórmula (I) através dos dados obtidos nas experiências que se seguem, sendo esses dados apresentados apenas com o objectivo de ilustrar as propriedades antelmínticas úteis de todos os compostos de fórmula (I) e não com o objectivo de limitar a presente invenção nem relativamente ao âmbito dos parasitas visados nem relativamente ao âmbito da fórmula (I).

#### Exemplo 7: Taenia pisiformis em cães infectados

A partir de material fecal de cães infectados procedeu-se à recolha de proglotis de *Taenia pisiformis*. Após maceração e lavagem em água corrente procedeu-se à recolha dos ovos fazendo passar a suspensão de proglotis através de um crivo de malha correspondente a 53 micra. Procedeu-se à contagem do número de ovos e administrou-se 1000 ovos a coelhos jovens por alimentação forçada.

Decorridas 5 semanas os coelhos possuíam *Cysticercus pisiformis* infecciosa na cavidade peritoneal. Após a autopsia dos coelhos procedeu-se à recolha dos cisticercos e fez-se a sua administração oral em cápsulas de gelatina a cães jovens da espécie Beagle. A dose infecciosa foi de aproximadamente 15 cisticercos.

Decorridos 2 meses após a infecção artificial de cães estes foram introduzidos em gaiolas isoladas possuindo um fundo de rede para permitir confirmar a infecção provocada pelas ténias através do exame fecal.



Após um tratamento simples destes cães, com um composto de fórmula (I) procedeu-se à recolha do material fecal diariamente após o 4º dia. Registou-se a eliminação proglotis e dos escolex. Decorridos 7 dias após a administração oral de um composto de fórmula (I) procedeu-se à autópsia dos cães e determinou-se a eficácia do composto tomando como base a presença (ou a ausência) dos escolex no intestino.

Por exemplo, o composto Nº 1 demonstrou 100% de actividade após um tratamento simples com 2,5 mg/kg.

Exemplo 8: Heterakis gallinarum nas Galinhas.


Infectou-se oralmente galinhas do tipo Hisex com a idade de 4 semanas e de uma linha híbrida utilizando 600 ovos de Heterakis gallinae. Os ovos foram misturados com o alimento normal das galinhas e administrados durante 2 dias consecutivos.

Decorridas 5 semanas após a infecção as galinhas foram tratadas oralmente com o composto ensaiado utilizando-se uma cápsula de gelatina para diversos níveis de dosagem. Procedeu-se à contagem dos nematóides expelidos pelas fezes em cada dia após o tratamento e durante 5 dias consecutivos. No fim da experiência procedeu-se à autópsia dos animais. Procedeu-se à contagem dos nematóides remanescentes e à sua identificação. A eficácia percentual baseia-se na proporção seguinte:

$$\frac{\text{números de parasitas expelidos} \times 100}{\text{número de parasitas expelidos} + \text{número de parasitas da autópsia}}$$

número de parasitas expelidos + número de parasitas da autópsia.

Por exemplo, os compostos nºs 3 e 4 demonstraram 100% de eficácia após um tratamento simples na



proporção de 10 mg/kg.

#### D) Exemplos de Composição

As formulações que se seguem exemplificam composições farmacêuticas típicas numa forma unitária de dosagem adequada para administração sistémica ou tópica aos animais de sangue quente, de acordo com a presente invenção.

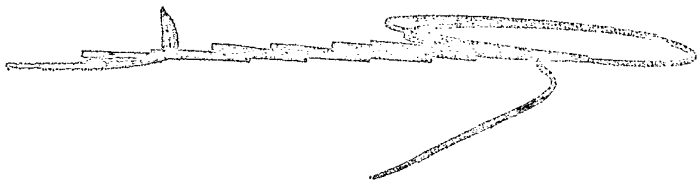
O termo "ingrediente activo" (I.A.), usado ao longo dos exemplos, refere-se a um composto de fórmula (I), a um seu sal por adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou a uma sua forma estereoquimicamente isomérica.

#### Exemplo 9: Gotas Oraís

Dissolveu-se 500 g de I.A. em 0,5 litros de ácido 2-hidroxi-propanóico e adicionou-se 1,5 litros de polietileno-glicol a uma temperatura entre 60 e 80°C. Após o arrefecimento para uma temperatura compreendida entre 30 e 40°C adicionou-se 35 litros de polietileno-glicol e agitou-se bem a mistura. Depois adicionou-se-lhe uma solução de 1750 g de sacarina de sódio em 2,5 litros de água purificada e enquanto se agitava adicionou-se-lhe 2,5 litros de aroma de cacau e polietileno-glicol q.s. até ao volume de 50 litros, para proporcionar uma solução de gotas orais contendo 10 mg de I.A. por mililitro. Com a solução resultante procedeu-se ao enchimento de recipientes adequados.

#### Exemplo 10: Solução Oral

Dissolveu-se 9 g de 4-hidroxi-benzoato de metilo e 1 parte de 4-hidroxi-benzoato de propilo em 4 litros de água purificada em ebulição. Em 3 litros desta



solução dissolveu-se primeiro 10 g de ácido 2,3-di-hidroxi-butano-dióico e depois 20 g de I.A.. Combinou-se esta última solução com a parte restante da primeira solução e adicionou-se 12 litros de 1,2,3-propano-triol e 3 litros de uma solução de sorbitol a 70%. Dissolveu-se 40 g de sacarina de sódio em 0,5 litros de água e adicionou-se 2 ml de essência de framboesa e 2 ml de essência de groselha. Combinou-se esta última solução com a primeira, adicionou-se água q.s. até ao volume de 20 litros para proporcionar uma solução oral contendo 5 mg de I.A. por colher de chá (5 ml). Com a solução resultante procedeu-se ao enchimento de recipientes adequados.

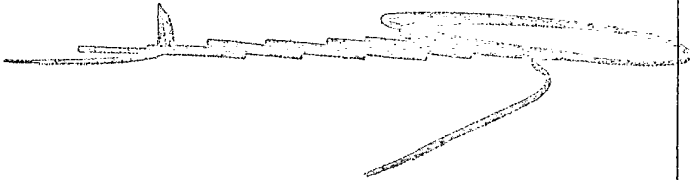
#### Exemplo 11: Cápsulas

Agitou-se em conjunto e vigorosamente 20 g de I.A., 6 g de lauril-sulfato de sódio, 56 g de amido, 56 g de lactose, 0,8 g de dióxido de silício coloidal e 1,2 g de estearato de magnésio. Com a mistura resultante procedeu-se depois ao enchimento de 1000 cápsulas adequadas de gelatina dura contendo cada cápsula 20 mg de I. A..

#### Exemplo 12: Pastilhas Revestidas por Película

##### Preparação do Núcleo da Pastilha

Mistura-se bem 100 g de I.A., 570 g de lactose e 200 g de amido e depois humidifica-se com uma solução de 5 g de dodecil-sulfato de sódio e 1g g de polivinil-pirrolidona (kollidon-k 90<sup>0</sup>) em cerca de 200 ml de água. Mistura-se o pó húmido e criva-se e depois seca-se e criva-se novamente. A seguir adiciona-se-lhe 100 g de celulose micro-cristalina (Avicel<sup>0</sup>) e 15 g de óleo vegetal hidrogenado (Sterotex<sup>0</sup>). Mistura-se tudo muito bem e comprime-se em pastilhas para proporcionar 10 000 pastilhas contendo cada uma delas 10 mg de ingrediente activo.



### Revestimento

A uma solução de 10 g de metil-celulose (Methocel 60 HG<sup>0</sup>) em 75 ml de etanol desnaturado adiciona-se uma solução de 5 g de etil-celulose (Ethocel 22 cps<sup>0</sup>) em 150 ml de dicloro-metano. Depois adiciona-se 75 ml de dicloro-metano e 2,5 ml de 1,2,3-propano-triol. Funde-se 10 g de polietileno-glicol e dissolve-se em 75 ml de dicloro-metano. Adiciona-se esta última solução à primeira e depois adiciona-se-lhe 2,5 g de octadecanoato de magnésio, 5 g de polivinil-pirrolidona e 30 ml de uma suspensão corante concentrada (Opaspray k-1-2109<sup>0</sup>) e procede-se à homogeneização do conjunto. Os núcleos das pastilhas foram revestidos com a mistura assim obtida, num aparelho para revestimento.

### Exemplo 13: Solução Injectável

Dissolveu-se 1,8 g de 4-hidroxi-benzoato de metilo e 0,2 g de 4-hidroxi-benzoato de propilo em cerca de 0,5 litros de água para injeções em ebulição. Após o arrefecimento para uma temperatura próxima de 50<sup>0</sup>C adicionou-se, sob agitação, 4 g de ácido láctico, 0,05 g de propileno-glicol e 4 g de I.A.

Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água para injeções q.s. até ao volume de 1 litro, para proporcionar uma solução de 4 mg de I.A. por mililitro. Esterilizou-se a solução por filtração (U.S.P. XVII p. 811) e procedeu-se ao enchimento de recipientes esterilizados.

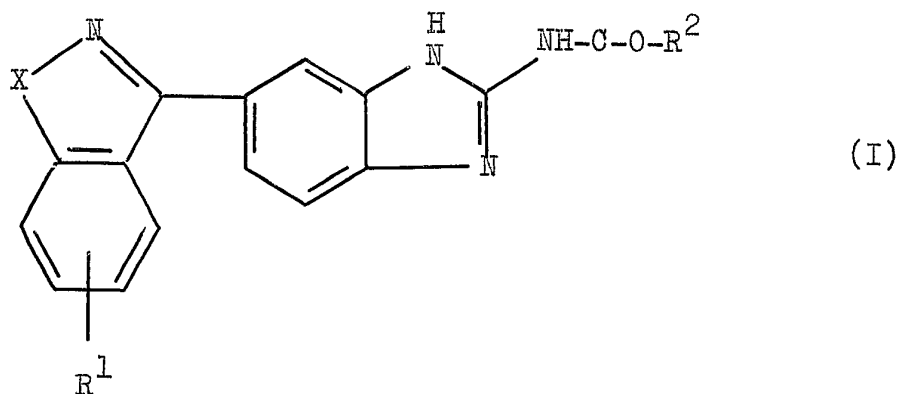
### Exemplo 14: Supositórios

Dissolveu-se 3 g de I.A. numa solução de 3 g de ácido 2,3-di-hidroxi-butano-dióico em 25 ml de polietileno-glicol 400. Fundiu-se conjuntamente 12 g de agente tensio-activo (SPAN<sup>0</sup>) e triglicéridos (Witepsol 555<sup>0</sup>) q.s.

até prefazer 300 g. Adicionou-se esta última mistura à primeira solução. Verteu-se a mistura assim obtida em moldes a uma temperatura compreendida entre 37 e 38°C para proporcionar 100 supositórios contendo cada um 30 mg de ingrediente activo.

### REIVINDICAÇÕES

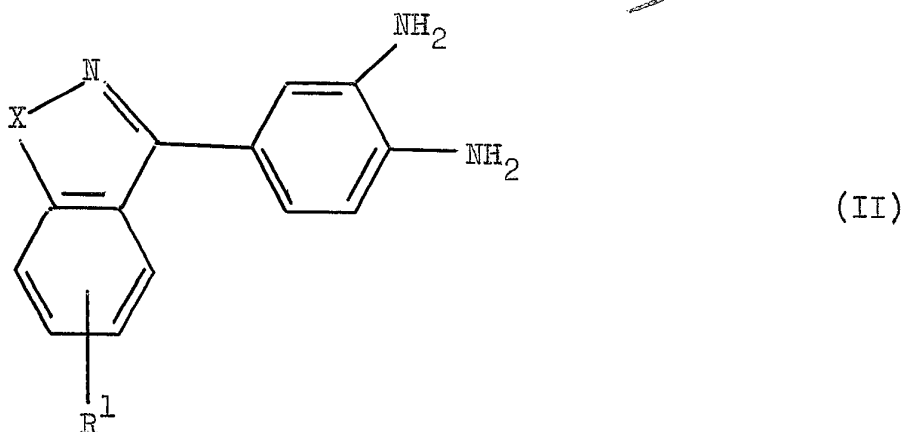
Processo para a preparação de um composto de fórmula



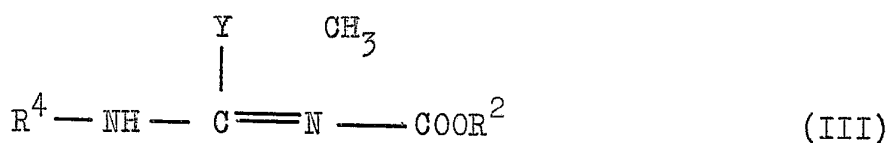
dos seus sais de substituição metálica ou de adição de ácido, farmacologicamente aceitáveis e das suas formas estereoquimicamente isoméricas, na qual

$R^1$  é hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_4$ ), halogénico, hidroxilado, ou alquilo (oxi) ( $C_1-C_4$ );  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ); e X é O, S, SO, SO<sub>2</sub> ou NR<sup>3</sup>, sendo R<sup>3</sup> hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ou aril-alquilo ( $C_1-C_4$ ); em que arilo é fenilo eventualmente substituído com 1 ou 2 substituintes, cada um independentemente seleccionado entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), halogénico, hidroxilado ou alcoxilado ( $C_1-C_4$ ), caracterizado por

a) se ciclizar uma benzeno-diamina de fórmula geral

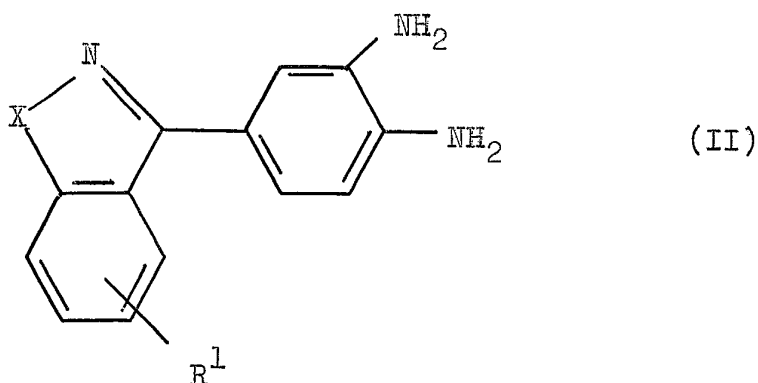


em que X é O, S ou NR<sup>3</sup> sendo R<sup>3</sup> hidrogénio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, ou aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou um seu sal de substituição metálica ou de adição de ácido, com uma ureia ou iso-tio-ureia de fórmula



em que Y é S ou O e R<sup>4</sup> é hidrogénio ou um radical de fórmula-COOR<sup>2</sup> tendo R<sup>2</sup> a mesma significação que anteriormente, num solvente inerte à reacção:

b) se fazer reagir uma benzenodiamina de fórmula

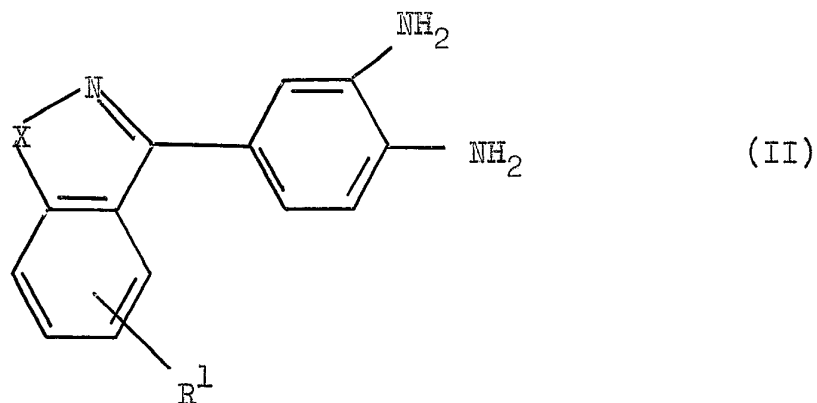


ou um seu sal de adição de ácido, com um ciano carbamato da fórmula

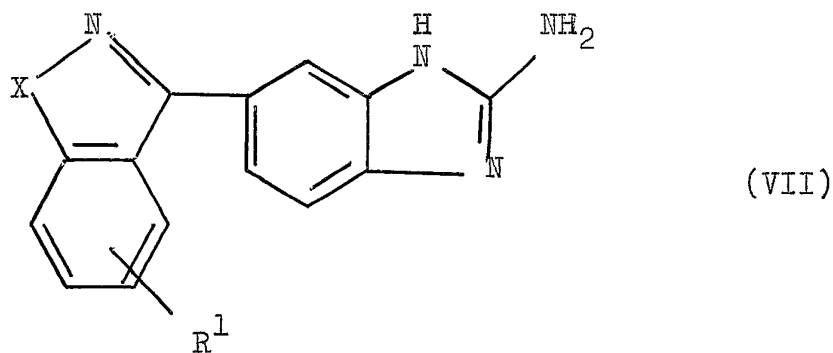


num solvente inerte à reacção

c) se fazer reagir uma benzeno-diamina de fórmula



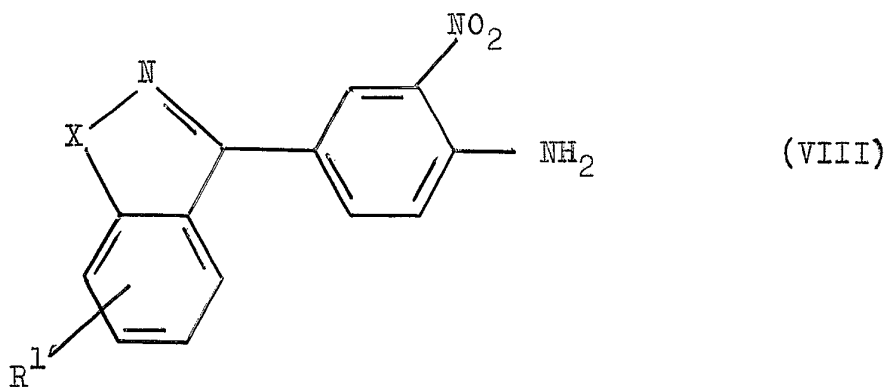
com brometo de cianogéneo e se fazer reagir o 2-aminobenzimidazol assim obtido de fórmula



com um ester de haloformato de fórmula halo-COOR<sup>1</sup> (V) num solvente inerte à reacção ou se converter eventualmente os compostos de fórmula (I) uns nos outros seguindo procedimentos de transformação de grupos conhecidos na especialidade, e, se desejado, se converter os compostos de fórmula I numa forma de sal de adição de ácido não tóxica terapêuticamente activa por tratamento com um ácido adequado ou, inversamente, se converter o sal de substituição metálica ou de adição de ácido numa forma de base livre com alcali; e/ou se preparar as suas formas estereoquimicamente isoméricas.

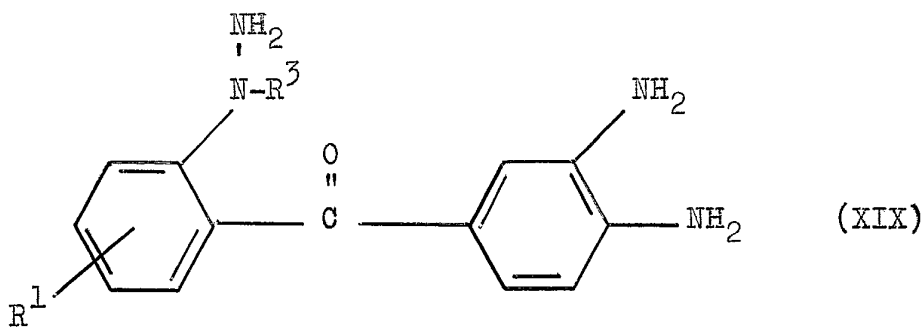
Processo para a preparação de um composto de fórmula (II), de acordo com a reivindicação anterior, caracterizado por

a) se reduzir um derivado nitrofenilo de fórmula

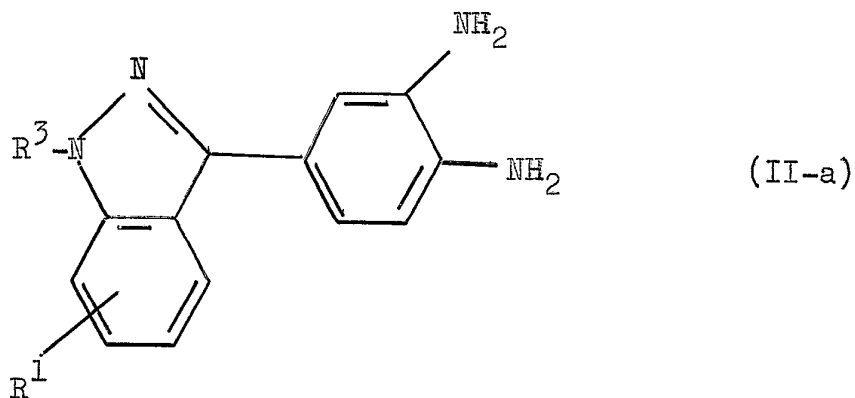


ou

b) se ciclizar um intermediário de fórmula



para proporcionar um intermediário de fórmula (II) em que X representa o grupo  $\text{NR}^3$  e  $\text{R}^3$  representa hidrogénio, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), arilo ou aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), sendo esse intermediário representado pela fórmula



e por opcionalmente se preparar sais ou estereoisó-  
meros dos compostos da fórmula (II).

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindica-  
ção 1, caracterizado por se obterem compostos de fórmula I  
em que  $R^1$  é hidrogénio, ou halogéneo;  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ );  
e X é O, S ou  $NR^3$ , sendo  $R^3$  hidrogénio, alquilo ( $C_1-C_4$ ) ou  
arilo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindica-  
ção 2, caracterizado por se obterem compostos de fórmula I  
em que  $R^1$  é hidrogénio ou fluor;  $R^2$  é metilo ou etilo e X  
é O, S,  $NR^3$ , sendo  $R^3$  hidrogénio, metilo ou fenilo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindica-  
ção 3, caracterizado por se obterem compostos de fórmula  
I em que  $R^1$  é hidrogénio,  $R^2$  é metilo e X é O ou S.

- 39 -

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto obtido ser  $\left[ \begin{array}{c} \text{5} \\ \text{---} \\ \text{1,2-} \\ \text{-benzisoxazol-3-il)-1H-benzimidazol-2-il} \end{array} \right] / \text{carbamato de metilo}$ .

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição antelmíntica caracterizada por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade antelmíntica de pelo menos um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações 1 a 5 em associação com um ou mais veículos farmacêuticos.

- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se misturar o veículo intimamente com o ingrediente activo.

A requerente declara que a prioridade do pedido britânico apresentado em 15 de Março de 1989, sob o número de série 324,270.

Lisboa, 14 de Março de 1990  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

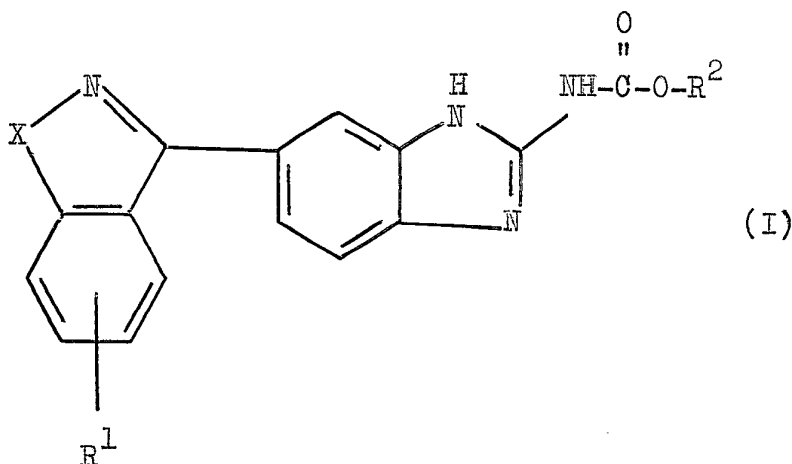


- 40 -

RESUMO

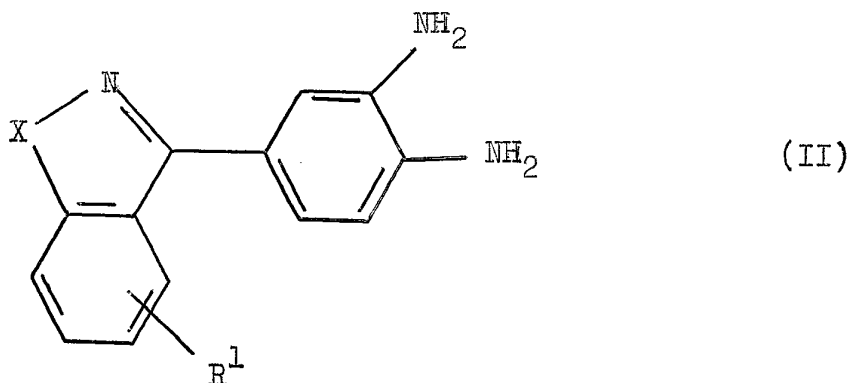
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  $\angle$ 5(6) (BENZISOXA-, BENZISOTIA- OU INDAZOL-3-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL/ CARBAMATOS E DE COMPOSIÇÕES ANTELMINTICAS QUE OS CONTEM"

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

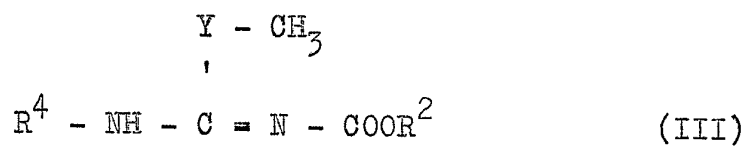
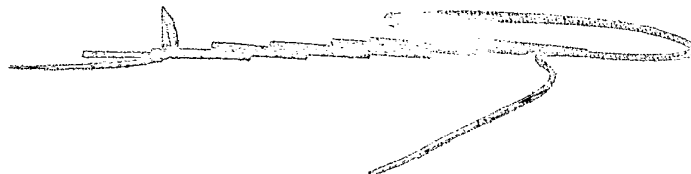


e dos seus sais de substituição metálica ou de adição de ácido farmacologicamente aceitável e das suas formas estereoquimicamente isoméricas, que compreende nomeadamente

a) ciclizar-se uma benzeno-diamina de fórmula geral

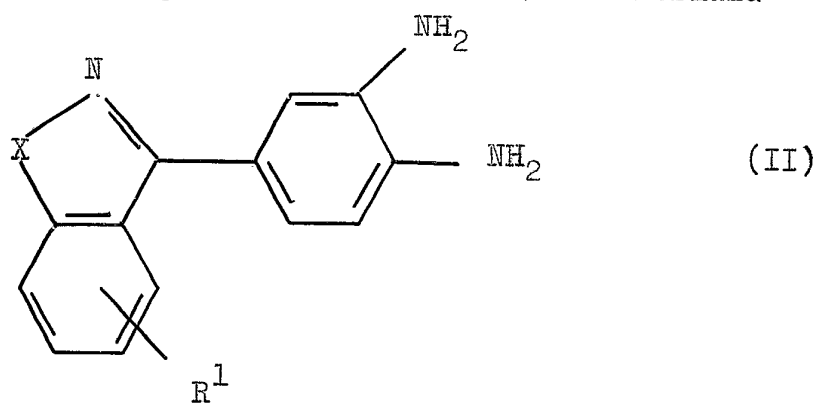


ou um seu sal de substituição metálica ou de adição de ácido, com uma ureia ou iso-tio-ureia de fórmula



num solvente inerte à reacção ou

b) fazer-se reagir uma benzenodiamina de fórmula



ou um seu sal de adição de ácido, com um ciano carbamato de fórmula



num solvente inerte à reacção.