

100682



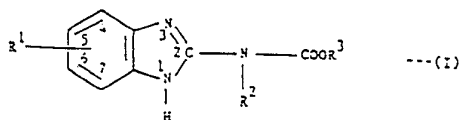
"AGENTES ANTI-HELMÍNTICOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLE E PROCESSO
PARA A SUA PREPARAÇÃO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

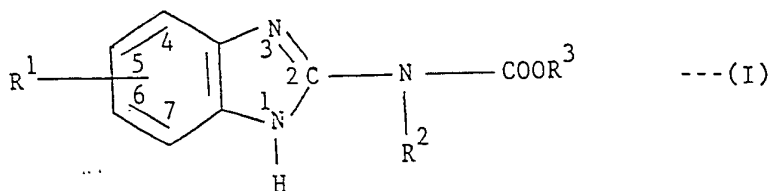
O presente invento diz respeito a um agente anti-hemín-
tico derivado de benzimidazole da fórmula:-



ou um seu sal não tóxico, em que R¹, que se encontra na posição 5
ou 6, é, por exemplo, benzoilo, feniloxi ou feniltio; R² é C₁-C₄
alquilo; e R³ é C₁-C₄ alquilo; e a um processo para a sua prepa-
ração.

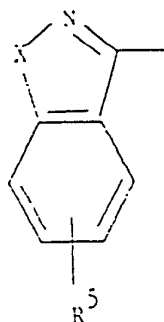
O presente invento relacionado com certos agentes anti-helmínticos derivados do benzimidazole, muito inesperadamente, são tópicamente e parentéricamente activos sendo assim apropriados para administração transdérmica e parentérica (especialmente intramuscular).

Estes derivados do benzimidazole são representados pela fórmula que se segue:-

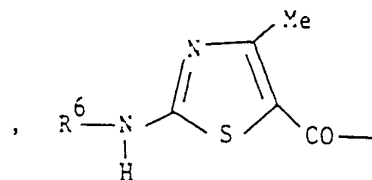
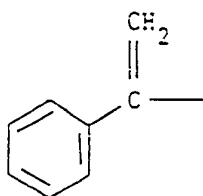
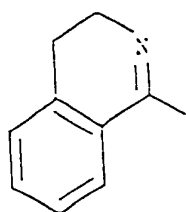


e seus sais não tóxicos,

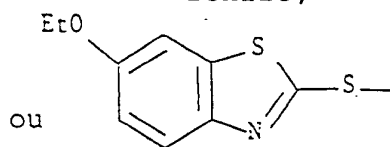
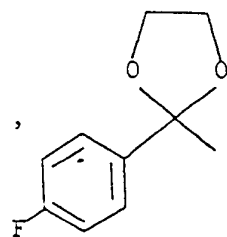
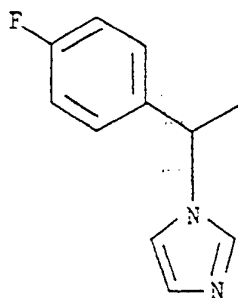
em que R^1 , que se encontra na posição 5 ou 6, é ou (i) benzoilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo ou (C_3-C_7 cicloalquil)carbonilo, os referidos grupos fenilo, e a porção fenilo do referido grupo benzoilo, tendo facultativamente 1 a 3 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo, C_1-C_4 alquilo, halo-(C_1-C_4 alquilo), C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_2-C_4 alcanóilo, nitro, isotiocianato, e ciano; ou (ii) um grupo da fórmula:-



em que X é O, S, SO, SO₂ ou NR⁴ em que R⁴ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, fenilo ou fenil-(C₁-C₄ alquilo), os referidos grupos fenilo sendo substituídos facultativamente por 1 ou 2 substituintes seleccionados cada um deles de entre C₁-C₄ alquilo, halo, hidroxí e C₁-C₄ alcoxi; e R⁵ é H, C₁-C₄ alquilo, halo, hidroxí ou C₁-C₄ alcoxi;



em que R^6 é C_1-C_4
alquilo, alilo ou
fenilo,



R^2 é C_1-C_4 alquilo;
e R^3 é C_1-C_4 alquilo.

Será tomado em consideração que como nos compostos (I) a posição do átomo de hidrogênio no anel de imidazole não pode ser determinada (tautomerismo), então os compostos são correctamente denominados benzimidazoles substituídos em 5(6).

R^1 é de preferência C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo,

benzoilo substituído facultativamente por halo, fenilsulfoniloxi substituído facultativamente por halo, ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

Com maior preferência, R^1 é benzoilo, 4-fluorobenzoilo, 4-fluorofenilsulfoniloxi, n-propiltio, n-propilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo, n-butilo, n-propiloxi, ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

Com a maior preferência, R^1 é n-propiltio ou n-propilsulfinilo.

R^2 é de preferência metilo ou etilo, com a maior preferência metilo.

R^3 é de preferência metilo ou etilo, com a maior preferência metilo.

Os grupos alquilo e alcoxi com 3 ou mais átomos de carbono podem ter cadeia linear ou ramificada. "Halo" significa F, Cl, Br ou I.

Sais de adição de ácido não tóxicos apropriados, apropriados para utilização veterinária, são por exemplo os sais hidrocloreto, hidrobrometo, e sulfato. Estes podem todos eles ser preparados convencionalmente.

Os benzimidazoles da fórmula (I) e os seus sais são em particular anti-helmínticos apropriados para o controlo de doenças parasitárias em animais tanto humanos como não humanos tais como carneiros e gado bovino e animais de estimação domésticos. O composto apresenta actividade contra formas parasitárias maduras e imaturas de, por exemplo, nemátodos, tremátodos e céstodos tal como são representados pelas espécies

Trichostrongylus, Dictyocaulus, Ostertagia, Nematodirus,
Strongyloides, Trichuris, Haemonchus, Cooperia, Dirofilaria,
Toxocara, Trichuris, Fasciola e Monezia.

Controlo eficiente destas espécies é conseguido por introdução no sistema circulatório dos referidos animais de uma quantidade anti-helmínticamente eficaz de um composto (I) ou de um seu sal. No caso destes compostos, verificou-se inesperadamente que este controlo pode ser conseguido por absorção e/ou penetração percutânea a partir de uma formulação líquida ou em creme aplicada directamente à pele do animal. Essas formulações líquidas são conhecidas como "formulações para verter sobre". Essas formulações para verter sobre são caracterizadas pelo facto do ingrediente activo, isto é o composto (I) ou um seu sal, ser dissolvido, emulsificado ou suspenso num solvente ou mistura de solventes apropriados que seja tolerável por parte da pele e não tóxico para o animal, facultativamente com certos ingredientes auxiliares.

A fim de preparar formulações para verter sobre, os compostos da fórmula (I) e os seus sais são formulados de um modo convencional misturando-os com veículos que sejam eficazes para a penetração da pele, sendo então o composto (I) absorvido pelo animal através da pele e transmitido sistémicamente através do animal.

A formulação para verter sobre contem:

1. um solvente ou mistura de solventes da droga não volátil que pode incluir solventes normalmente classificados como facilitadores da penetração transdermica,
e, facultativamente, um ou mais dos seguintes:-

2. um solvente com o papel específico de facilitar a penetração transdermica se esse solvente não estiver já presente realizando a função 1 como o principal solvente da droga;
3. Um agente de distribuição acessório se esta função auxiliar não for realizada adequadamente pelo solvente da droga (1) e por qualquer facilitador da penetração transdermica (2);
4. um solvente volátil. Este solvente volátil pode auxiliar o espalhar e a distribuição dos componentes 1 e 2, ajustar a formulação para um volume de doseamento conveniente, e assegurar a solubilidade e a miscibilidade da formulação em condições de armazenamento extremas;
- e 5. outros adjuvantes, quando necessário; para assegurar a estabilidade química no armazenamento e na utilização, a fim de aumentar a viscosidade da formulação para evitar derramamento, para desencorajar outros animais a lambere a composição dos animais tratados, e para proteger a pele de uma irritação indesejável.

Solventes de droga apropriados (1) são seleccionados para se conseguir uma solubilidade adequada a partir de:-

Óleos para espalhar - óleos de silicone, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicérido de ácido caprílico/cáprico, triglicéridos saturados de ácidos gordos que ocorrem naturalmente, ésteres de ácido gordo (por exemplo oleato de etilo), e ésteres de ácido gordo que correspondem à gordura da glandula uropigial anatina sintética.

Hidrocarbonetos alifáticos- por exemplo óleo de parafina ligeiro.

Solventes hidroxílicos- alcoois menos voláteis (por exemplo hexanol, octanol), propileno glicol, polipropileno glicois,

etileno glicol, dietileno glicol, glicerois e substituintes éter e ou éster destes solventes, (por exemplo Triacetin), alcoois aromáticos tais como álcool benzílico e ésteres de ácido carboxílico (por exemplo benzoato de benzilo), acetato de butilo, carbonato de propileno e lactato de etilo.

Solventes polialcoxilados - Polietileno glicóis, éteres e ou ésteres poliglicólicos por exemplo 2-(2-alcoxi)etoxietanois e 2-(2-alcoxi)etoxietil alcanos.

Óleos vegetais - não incluídos na definição de óleos para espalhar por exemplo óleo de milho, óleo de sésamo, azeite, óleo de pinhão, óleo de semente de linho, óleo de semente de algodão e óleo de noz moída.

Facilitador da penetração- (a) por exemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida e dimetilacetamida;

(b) Pirrolidonas. Em particular 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, e pirrolidonas substituídas em 1 ou 5 e 1,5 por exemplo 1,5-dimetil-2-pirrolidona ou pirrolidonas substituídas com ácido carboxílico; (c) alquilsulfóxidos, ésteres de açúcar e óxidos de fosfina; e (d) azacicloalcan-2-onas.

Quando estes solventes podem ser utilizados em combinações miscíveis, a miscibilidade pode ser conseguida por incorporação de um solvente ternário se requerido, para proporcionar adequada solubilidade da droga.

Agentes para espalhar acessórios (3) compreendendo óleos para espalhar (se estes não forem usados como o principal solvente da droga tal como foi previamente indicado em (1)) ou agentes tensioactivos quando a expressão agente tensioactivo é

usada para cobrir materiais diversamente chamados agentes de humidificação, agentes de emulsificação e agentes de dispersão.

Estes incluem:-

Emulsificadores solúveis na água não iônicos tais como éteres alquilaril poliglicólicos, éter polioxietileno alquilarílico, éteres alquilpoliglicólicos, ésteres e polioxietilénicos, ésteres de ácido gordo mono sorbitan polioxietilénicos, ésteres de ácido gordo mono sorbitan, nonil fenóis etoxilados, isooctilfenol, polietoxietanol e óleo de pimenteiro polietoxilado (Cremophor EL^R). Surfactantes aniônicos incluem sabões, ésteres de sulfato gordos (por exemplo sulfato de na dodecílico), sulfonatos aromáticos gordos (por exemplo alquilbenzenosulfonatos) sulfonatos gordos mais complexos tais como o produto de condensação amida de ácido oleico e n-metiltaurina, o sulfonato de sódio de dioctilsuccinato e o meio éster de dissódio etoxilado nonilfenol de ácido sulfosuccínico. Agentes catiónicos tais como brometo de cetiltrimetilamônio podem também ser utilizados assim como surfactantes anfóliticos tais como betaiminodipropionato de di-Na-N-laurilo ou lecitina. Solventes voláteis apropriados (4) incluem:-

Cetonas tais como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona e ciclohexanona;

alcoois simples (em particular metanol, etanol e [especialmente] álcool isopropílico);

éteres alquílicos lineares ou ramificados (por exemplo éter dibutil diisopropílico), tetrahidrofurano, éteres glicólicos e acetatos de alquilo de cadeia linear ou ramificada (por exemplo acetato de isopropilo) e outros ésteres tal como éster etílico de ácido láctico;

hidrocarbonetos aromáticos tais como xileno, benzeno, tolueno, alquilnaftalenos e clorobenzenos; e

hidrocarbonetos alifáticos tais como parafinas com comprimento de cadeia 6-20 e hidrocarbonetos alifáticos halogenados.

Aditivos auxiliares apropriados (5) incluem:-

Agentes que melhoram a estabilidade - antioxidantes por exemplo ácido ascórbico, hidroxianisole butilado e hidroxitolueno butilado.

Corantes - pigmentos inorgânicos, óxido de ferro (II), dióxido de titânio, azul da Prússia; corantes orgânicos por exemplo corantes à base de alizarina, à base de corante azo ou à base de ftalocianina metálica.

Promotores da adesão - carboximetilcelulose, metilcelulose e outros derivados da celulose e do amido, poliacrilatos, alginatos, gelatinas, goma arábica, polivinilpirrolidona, copolímeros de éter metilvinílico e anidrido maleico, polietileno glicóis, parafinas, óleos e ceras, óleo de pimenteiro hidrogenado, lecitinas e fosfolípidos sintéticos.

Agentes que impedem a absorção oral - tais como aloés amarga.

Emolientes - tais como lanolina.

A droga é dissolvida em formulações típicas que contêm 1-100% dos principais solventes da droga, usualmente não mais do que 70% e idealmente não mais que 20%. O resto da formulação é composto principalmente pelo solvente volátil que pode compreender 0-99% da formulação e de preferência não menos de 30%. Outros agentes facilitadores da penetração transdérmica (0-33%), agentes para espalhar acessórios (0-25%) e adjuvantes (0-5%) são adicionados como seja requerido.

Formulações preferidas para os agentes activos foram seleccionadas a partir de formulações típicas.

Exemplos de algumas formulações típicas são:-

Formulação 1

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
2-(2-Butoxietoxi)etanol	100

Formulação 2

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
2-(2-Butoxietoxi)etanol	5
Propan-2-ol	95

Formulação 3

<u>Ingrediente</u>	<u>% composição</u>
Oleato de etilo	50
Acetato de isopropilo	50

Formulação 4

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
Dimetilsulfóxido	20
Xileno	80

Formulação 5

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
Mistura 2-etilhexanoato/estearil	10
2-etilhexanoato	
Propan-2-ol	90

Formulação 6

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
PEG 300	60
iso-octilfenoxipolietoxietanol	
por exemplo Triton X-100 ^R	10
Propan-2-ol	30

Formulação 7

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
Propileno glicol	50
Hidroxipropil celulose (MW 1×10^6 Dalton)	
por exemplo Klucel HPC HF ^r	0,5
Hidroxianisole butilado	0,02% p/v
Etanol	até 100%

Formulação 8

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
Propileno glicol	5
Eritrosina de sódio	0-0,01% p/v
Metanol	até 100%

Formulação 9

<u>Ingrediente</u>	<u>% Composição</u>
Triacetina	60
Acetato de isopropilo	40

As formulações para verter sobre contêm tipicamente o composto activo (I) ou um seu sal numa quantidade variando entre 0,5% p/vol e 60% p/vol. Uma formulação para veter sobre típica irá conter 1 a 50 mg do ingrediente activo por kg do peso corporal do animal em, digamos, 0,01-1 ml por kg do peso corporal do animal. Tipicamente a formulação é simplesmente vertida sobre o animal. Formulações concentradas são frequentemente referidas como formulações para "salpicar sobre", que são salpicadas sobre o animal.

Os compostos da fórmula (I) são administrados como uma formulação apropriada para a utilização específica encarada e para a espécie particular de animal hospedeiro a ser tratado e para o parasita envolvido. Para utilização como um agente anti-helmíntico os compostos podem ser administrados oralmente sob a forma de uma cápsula, bolus, comprimido ou rega ou como uma formulação para verter sobre, ou alternativamente, podem ser administrados por injeção (por exemplo subcutâneamente, intramuscularmente ou intravenosamente) ou sob a forma de um implante. Essas formulações são preparadas de um modo convencional de acordo com a técnica veterinária padrão. Assim cápsulas, bolus ou comprimidos podem ser preparados misturando o ingrediente activo com um diluente ou veículo finamente dividido apropriado contendo adicionalmente um agente de desintegração e/ou agente de ligação tal como amido, lactose, talco, estearato de magnésio, etc. Regas orais são preparadas dissolvendo ou suspendendo o ingrediente activo num meio apropriado. Formulações injectáveis podem ser

preparadas sob a forma de uma solução estéril que pode conter outras substancias, por exemplo, quantidades suficientes de sais ou de glucose para tornar a solução isotónica com o sangue. Veículos líquidos aceitáveis incluem óleos vegetais tais como óleo de sésamo etc., glicéridos tais como triacetina, etc., ésteres tais como benzoato de benzilo, miristato de isopropilo e derivados de ácido gordo de propileno glicol, etc., assim como solventes orgânicos tais como pirrolidona, glicerol formal, etc. As formulações são preparadas dissolvendo ou suspendendo o ingrediente activo no veículo líquido de modo a que a formulação final contenha de 0,5 a 60% em peso do ingrediente activo. Estas formulações irão variar no que se refere ao peso do composto activo dependendo da espécie do animal hospedeiro a ser tratado, da gravidade e do tipo da infecção e do peso corporal do hospedeiro. Para administração parentérica ou oral, as variações típicas da dose do ingrediente activo são de 1-50 mg por kg do peso corporal do animal. Formulações para verter sobre foram descritas previamente.

Como um processo alternativo os compostos podem ser administrados com a ração do animal e para este fim pode ser preparado um aditivo ou prémistura da ração alimentar concentrada para mistura com a ração animal normal.

Os compostos do invento são agentes antiparasitários muito activos apresentando utilidade não apenas como anti-helmínticos, mas também como ectoparasiticidas, insecticidas, acaricidas, agentes anti-fúngicos e agentes anti-protozoários.

Assim os compostos são eficazes para tratar uma série de condições causadas por endoparasitas incluindo, em particular, a helmintíase que é na maior parte dos casos causada por um grupo de vermes parasitários descritos como nemátodos, céstodos e

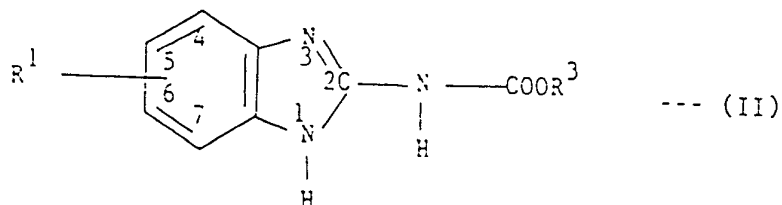
tremátodos e que podem causar grandes perdas económicas em porcos, carneiros, cavalos e gado bovino podendo também afectar animais domésticos e a criação. Os compostos são também eficazes contra outros nemátodos que afectam várias espécies de animais incluindo, por exemplo, Dirofilaria, Toxocara, Dipylidium, Echinococcus, e Taenia em cães e contra vários parasitas que podem infectar os seres humanos incluindo parasitas gastro-intestinais tais como Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris, Enterobius e parasitas que são encontrados noutros tecidos e órgãos tais como vermes filariais e os estadios extra intestinais de Strongyloides e Trichinella.

Os compostos são também importantes para o tratamento de infecções por ectoparasitas incluindo em particular ectoparasitas artrópodes de animais e pássaros tais como carrapatos, ácaros, piolhos, pulgas, mosca varejeira, insectos que picam e larvas dípteras migratórias que podem afectar o gado e os cavalos.

Os compostos são também insecticidas activos contra pragas domésticas tais como baratas, traças, escaravelhos dos tapetes e a mosca doméstica sendo também úteis contra pragas de artropodos de cereais armazenados e de plantas agrícolas tais como aracnídeos, afídeos, lagartas e contra ortópteros migratórios tais como gafanhotos.

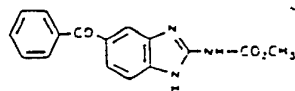
Para utilização como um insecticida e para o tratamento de pragas agrícolas os compostos são aplicados como pulverizações, poeiras, emulsões, etc., de acordo com a técnica agrícola padrão.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela alquilação de compostos da fórmula (II):-

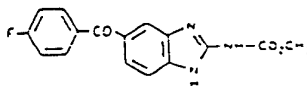


em que R^1 e R^3 são tal como foram definidos para a fórmula (I). A alquilação pode ser realizada de acordo com técnicas convencionais, por exemplo usando um haleto de C_1-C_4 alquilo ou sulfato de di(C_1-C_4 alquilo) e de preferência na presença de uma base: é preferida a utilização de um iodeto de C_1-C_4 alquilo. Bases típicas são carbonato de potássio, carbonato de sódio, trietilamina e n-butillítio. Carbonato de potássio é a base preferida. A reacção é tipicamente realizada num solvente orgânico tal como dimetilformamida a mais ou menos a temperatura ambiente. O solvente preferido quando se utiliza n-butillítio é contudo tetrahydrofurano, e a reacção é então realizada de preferência sob refluxo.

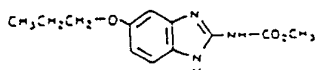
Os materias de partida da fórmula (II) são compostos conhecidos e um certo número deles são conhecidos por nomes não patenteados, como se segue:-



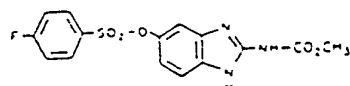
Mebendazole



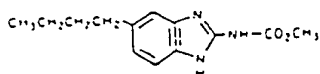
Flubendazole



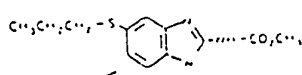
Osibendazole



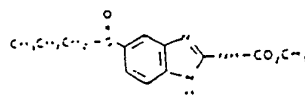
Lucibendazole



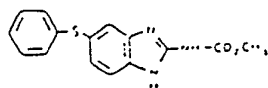
Parbendazole



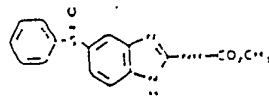
Albendazole



óxido albendazoico (Ricobendazole)



Fenbendazole



Oxfendazole

Para mais detalhes sobre os compostos (II) favor ver também por exemplo as referências que se seguem:-

S. Sharma et. al., Proc. Drug.res., 1983, 27, 85;

O.W. Ostmann et al., Prog. Antimicrob. Anticancer Chemother, 1969, 1, 159;

A.H.M. Raeymaekers, Arzneim-Forsch/Drug.Res., 28(1), 586;

E.A. Averkin.et. al., J. Med. Chem., 18, 1164;

S. Ram et al., Org. Prep. Proced. Int., 1985, 17, 215;

H.D. Brown et. al., JACS, 1961, 83, 1764;

D.R. Hoff et. al., Experientia, 1970, 26, 550;

US-A-3010968, GB 1123317; US-A-3915986; US-A-4002640;
US-A-4435418; US-A-4826841; US-A-4032536; US-A-4512998;
DE-A-3247615; EP-A-0387941; EP-A-0009174; e ZA-7902975.

Os grupos C_1-C_6 alquiltio representados por R^1 podem ser oxidados dando origem a grupos C_1-C_6 alquilsulfinilo e alquilsulfonilo por técnicas convencionais, por exemplo pela utilização de 1 ou mais equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico, como seja apropriado, num solvente apropriado tal como cloreto de metileno.

A utilidade dos compostos como anti-helmínticos quando administrados transdermicamente pode, por exemplo, ser avaliada pela técnica que se segue:-

São utilizados ratos Cobb-Wistar pesando 40-50 g (com 3-4 semanas de idade). Os animais são alimentados com dieta para roedores em cubos normal contendo 60 ppm do imunossupressor acetato de hidrocortisona. A imunossupressão começa uma semana antes da infecção e é mantida até à autopsia. Tanto o alimento como a água são fornecidos ad lib.

A cada rato administram-se oralmente 1.500 larvas infecciosas T.colubriformis. As larvas derivadas de ovinos são preparadas a partir de culturas em caldo imediatamente antes do doseamento e são avaliadas microscópicamente quanto à viabilidade. Apenas são utilizadas larvas dotadas de mobilidade, viáveis. Os parasitas são administrados em 0,25 ml de água.

Uma a três semanas após a infecção os animais são distribuídos ao acaso aos grupos ou de tratamento (geralmente 5 ratos) ou de controlo (geralmente 10 ratos). Soluções dos compostos do teste em veículos apropriados (ver mais abaixo) são

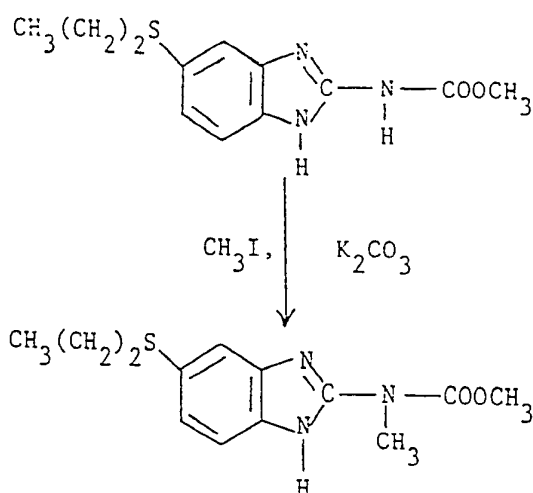
administradas tópicamente por pipetas a superfícies a que se fez a barba (aproximadamente 1 polegada quadrada) do dorso próximo do pescoço. As concentrações da droga no veículo são ajustadas de modo a que cada animal receba a dosagem desejada em $< 0,25$ ml/100 g do peso corporal. Na altura do doseamento o peso do animal varia entre 90 e 110 g. Todos os animais são autopsiados três dias após o doseamento.

Na autópsia o intestino delgado de cada animal é removido e colocado num recipiente de plástico contendo 20 ml de mistura digestiva com pepsina, compreendendo pó de pepsina A 8 g, NaCl 8,5 g, mais 16 ml de HCl concentrado em 1 L de água destilada. Os produtos digeridos são incubados a 37°C durante 4 horas antes da lavagem sobre um crivo 75 μm com uma pulverização com água de elevada pressão. Os vermes retidos no crivo são recolhidos por lavagem para recipientes frescos e corados usando solução de iodo/iodeto de potássio compreendendo iodo 30 g, iodeto de potássio 40 g, mais 30 ml de alcoois metilados em 70 ml de água destilada. O conteúdo de cada recipiente é então diluído até um volume final de 500 ml com água destilada e são retiradas porções alíquotas de 50 ml para contagem dos vermes. A eficácia de cada droga de tratamento é determinada como a redução percentual da carga média de vermes dos controlos não tratados.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos da fórmula (I) e formulações que os contêm.

Exemplo 1

Preparação de 2-(N-metil-N-[metoxycarbonil]amino)-5(6)-n-propiltio-benzimidazole



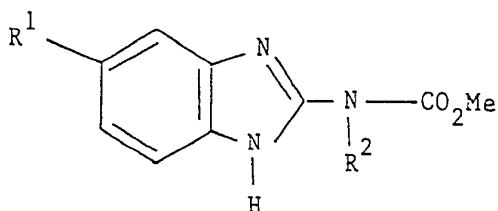
Uma mistura de 5(6)-n-propiltio-benzimidazole-2-carbamato de metilo, também conhecida pelo nome genérico albendazole, (2,12 g, 0,008 M), iodeto de metilo (1,16 g, 0,008 M), carbonato de potássio (1,1 g, 0,008 M) e dimetilformamida (40 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias, e em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi dividida entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi separada e re-extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (MgSO_4) e evaporadas. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica ("Sílica gel 60", merck [Trade Mark], 100 g) fazendo-se a eluição inicialmente com diclorometano e em seguida com diclorometano contendo 0,5% de metanol. A combinação e a evaporação das fracções apropriadas deram origem a 2-(N-metil-N-[metoxycarbonil]amino)-5(6)-n-propiltiobenzimidazole (1,3 g, 58%), p.f. 86-88°C.

Análise

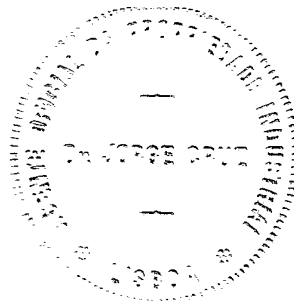
Encontrados: C, 55,97%; H, 6,15%; N, 15,06%; $C_{13}H_{17}N_3O_2S$ requiere:
C, 55,89%; H, 6,13%; N, 15,04%.

Exemplos 2-9

Os compostos que se seguem foram preparados pelo método do Exemplo 1 a partir do material de partida benzimidazole apropriado e iodeto de alquilo.



Exemplo No.	R ¹	R ²	Análise		Elementar	P.F.
			Calculada	Encontrada		
2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{—S(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \end{array}$	-Me	C, 52,87%; H, 5,80%; N, 14,23%	C, 52,54%; H, 5,60%; N, 14,16%	174-177°C	
3	$\begin{array}{c} \text{—OSO}_2\text{—} \\ \\ \text{—C}_6\text{H}_4\text{—} \\ \\ \text{F} \end{array}$	-Me	C, 50,66%; H, 3,72%; N, 11,08%	C, 50,48%; H, 3,61%; N, 11,02%	146-148°C	
4	$\text{—O(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$	-Me	C, 59,30%; H, 6,51%; N, 15,96%	C, 59,13%; H, 6,35%; N, 15,69%	133-134°C	
5	—COPh	-Me	C, 66,01%; H, 4,89%; N, 13,58%	C, 65,78%; H, 4,92%; N, 13,43%	181-182°C	
6	$\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$	-Me	C, 64,35%; H, 7,33%; N, 16,08%	C, 64,35%; H, 7,26%; N, 16,26%	115-116°C	
7	—SPh	-Me	C, 61,32%; H, 4,82%; N, 13,41%	C, 61,29%; H, 4,75%; N, 13,55%	136-138°C	
8	$\text{—S(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$	-Et	C, 57,32%; H, 6,53%; N, 14,32%	C, 57,52%; H, 6,77%; N, 14,40%	82-83°C	
9	$\text{—S(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$	-iPr	C, 58,61%; H, 6,89%; N, 13,67%	C, 58,86%; H, 6,92%; N, 13,36%	Óleo	



Exemplo 10

Uma composição apropriada para administração transdermica é a seguinte:-

O produto do Exemplo 1	0,158 g
2-(2-Butoxietoxi)etanol	0,265 g
2-Pirrolidona	0,311 g
Acetato de isopropilo	0,242 g
	- - - -
	0,976 g

Exemplo 11

Uma composição apropriada para administração sub-cutânea é a seguinte:

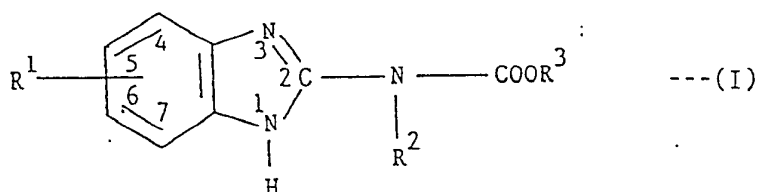
Coomposto do Exemplo 1	0,075 g
Óleo de sésamo	0,333 ml
Benzoato de benzilo	0,333 ml
Oleato de etilo	(Total 1 ml)

Lisboa, 13 de Julho de 1992

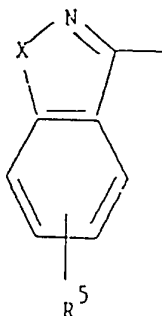
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

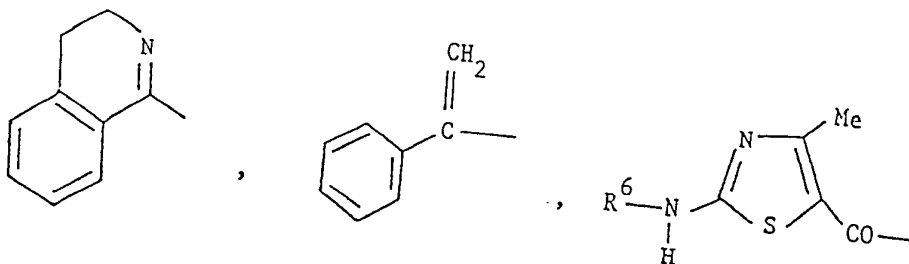
1ª. - Derivado do benzimidazole da fórmula:-



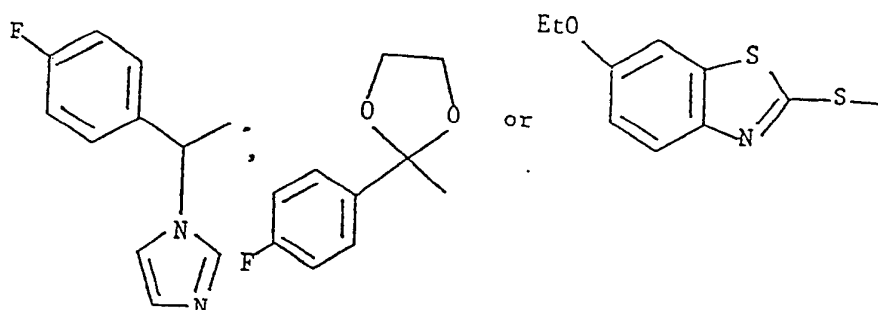
ou um seu sal não tóxico,
em que R¹, que se encontra na posição 5 ou 6, é ou (i) benzoilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo ou (C₃-C₇ cicloalquil)carbonilo, os referidos grupos fenilo, e a porção fenilo do referido grupo benzoilo, tendo facultativamente 1 a 3 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo, C₁-C₄ alquilo, halo-(C₁-C₄ alquilo), C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₂-C₄ alcanóilo, nitro, isotiocianato, e ciano; ou (ii) um grupo da fórmula:-



em que X é O, S, SO, SO₂ ou NR⁴ em que R⁴ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, fenilo ou fenil-(C₁-C₄ alquilo), os referidos grupos fenilo sendo substituídos facultativamente por 1 ou 2 substituintes seleccionados cada um deles de entre C₁-C₄ alquilo, halo, hidroxi e C₁-C₄ alcoxi; e R⁵ é H, C₁-C₄ alquilo, halo, hidroxi ou C₁-C₄ alcoxi;



em que R¹ é C₁-C₄ alquilo, alilo ou fenilo,



R^2 é C_1-C_4 alquilo;
e R^3 é C_1-C_4 alquilo.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo, benzoilo substituído facultativamente por halo, fenilsulfoniloxi substituído facultativamente por halo, ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

3ª. - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^1 ser benzoilo, 4-fluorobenzoilo, 4-fluorofenilsulfoniloxi, n-propiltio, n-propilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo, n-butilo, n-propiloxi ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

4ª. - Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R^1 ser n-propiltio ou n-propilsulfinilo.

5ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por R^2 ser metilo ou etilo.

6ª. - Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por R^2 ser metilo.

7ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por R^3 ser metilo ou etilo.

8ª. - Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R^3 ser metilo.

9ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser n-propiltio ou n-propilsulfinilo, R^2 ser metilo e R^3 ser metilo.

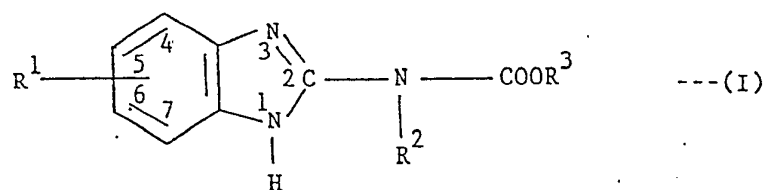
10ª. - Composto da fórmula (I) ou um seu sal não tóxico de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por ser utilizado como um medicamento.

11ª. - Utilização de um composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal não tóxico, caracterizada por o referido composto ser utilizado para a produção de um medicamento para tratar helmintas num animal.

12ª. - Composição anti-helmíntica, caracterizada por compreender um composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um seu sal não tóxico juntamente com um diluente ou veículo.

13ª. - Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por se apresentar sob uma forma apropriada para administração transdérmica, oral ou parentérica.

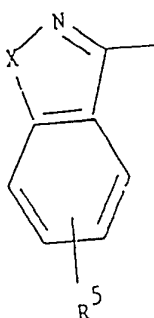
14ª. - Processo para a preparação de um derivado do benzimidazole da fórmula:-



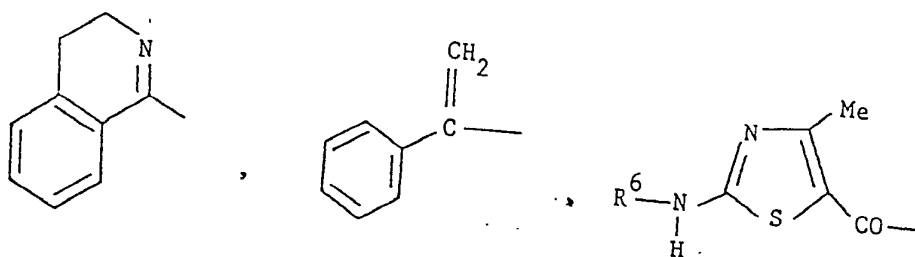
ou um seu sal não tóxico,

em que R¹, que se encontra na posição 5 ou 6, é ou (i) benzoilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆

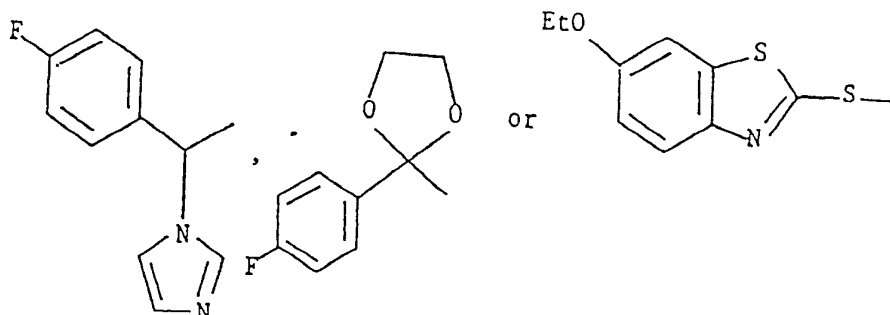
alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo ou (C_3-C_7 cicloalquil)carbonilo, os referidos grupos fenilo, e a porção fenilo do referido grupo benzoilo, tendo facultativamente 1 a 3 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo, C_1-C_4 alquilo, halo- (C_1-C_4) alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_2-C_4 alcanoilo, nitro, isotiocianato, e ciano; ou (ii) um grupo da fórmula:-



em que X é O, S, SO, SO_2 ou NR^4 em que R^4 é hidrogénio, C_1-C_4 alquilo, fenilo ou fenil- (C_1-C_4) alquilo, os referidos grupos fenilo sendo substituídos facultativamente por 1 ou 2 substituintes seleccionados cada um deles de entre C_1-C_4 alquilo, halo, hidroxí e C_1-C_4 alcoxi; e R^5 é H, C_1-C_4 alquilo, halo, hidroxí ou C_1-C_4 alcoxi;

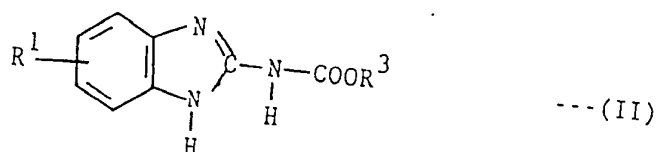


em que R^1 é C_1-C_4 alquilo, alilo ou fenilo,



R^2 é C_1-C_4 alquilo;
e R^3 é C_1-C_4 alquilo;

caracterizado por compreender a alquilação de um composto da fórmula (II):-



em que R^1 e R^3 são tal como foram definidos para a fórmula (I), com um agente de alquilação;
sendo o referido processo seguido por, facultativamente, conversão do produto (I) num sal não tóxico.

15^a. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o agente de alquilação ser um haleto de C_1-C_4 alquilo ou um sulfato de di(C_1-C_4 alquilo), e por a reacção ser realizada na presença de uma base.

16^a. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o agente de alquilação ser um iodeto de C_1-C_4 alquilo e por a base ser carbonato de potássio, carbonato de sódio, trietilamina ou n-butillítio.

17ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado por R^1 ser C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo, benzoilo substituído facultativamente por halo, fenilsulfonilo substituído facultativamente por halo, ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

18ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R^1 ser benzoilo, 4-fluorobenzoilo, 4-fluorofenilsulfonilo, n-propiltio, n-propilsulfinilo, feniltio, fenilsulfinilo, n-butilo, n-propiloxi ou 1,2-benzisoxazol-3-ilo.

19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por R^1 ser n-propiltio ou n-propilsulfinilo, R^2 ser metilo ou etilo e R^3 ser metilo ou etilo.

20ª. - Método para combater helmintas num animal, caracterizado por compreender a aplicação à pele do animal, numa quantidade suficiente para exercer um efeito anti-helmíntico, de uma composição anti-helmíntica compreendendo um composto da fórmula (I) ou um seu sal não de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e um veículo não tóxico eficaz para fazer passar o composto (I) ou o seu sal através da pele do animal.

21ª. - Método para combater helmintas num animal, caracterizado por compreender a administração por via oral ou parentérica ao referido animal de uma quantidade anti-helmíntica eficaz de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

Lisboa, 13 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA