

A.O.

Caso 8116



307948

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

MERCK & CO., Inc. de Nacionalidad norteamericana con domicilio en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue por:

"Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituídos".

=====

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a compuestos químicos nuevos, y más concretamente, a compuestos heterocíclicos originales, sobre todo a bencimidazoles que llevan en la posición 2 un radical halofurilo, y en particular un radical clo-



ro furilo. Más concretamente, tiene por objeto un método para obtener tales compuestos refiriéndose también al uso de éstos y de las composiciones que los contengan, para el tratamiento y la prevención de la helmintiasis.

5 La infección conocida por helmintiasis comprende la infestación del conducto digestivo del cuerpo animal con diversas especies de vermes parásitos. Es una enfermedad común, difundida y grave, que ocasiona grandes pérdidas económicas en la industria de cría de animales domésticos,  
10 y plantea además serios problemas médicos en los seres humanos.

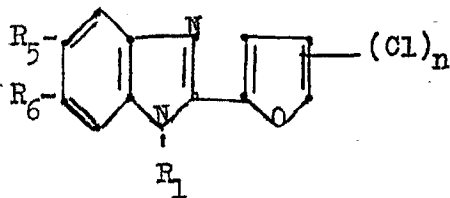
De conformidad con el presente invento, se ha comprobado ahora que ciertos 2-furilbencimidazoles nuevos y originales, y en particular los sustituidos en el radical  
15 furilo con un átomo al menos de cloro, poseen un grado importante de actividad antihelmíntica. La adición de cloro al radical furilo comunica por lo visto una actividad antihelmíntica inesperadamente beneficiosa al bencimidazol final, y se consideran preferibles los compuestos nuevos que  
20 tienen uno a dos átomos de cloro ligados al anillo de furano.

Un objeto del presente invento es la provisión de nuevos 2-furilbencimidazoles con uno o dos clorosustitutos en el radical furilo. Otro objeto es proporcionar métodos de síntesis de tales compuestos; y otro, la provisión de nuevas  
25 composiciones antihelmínticas con 2-(clorofuril)-bencimidazoles como ingredientes activos. Otros objetos se apreciarán por la siguiente descripción del invento.

Los nuevos bencimidazoles obtenidos según el invento tienen la fórmula

307948

30



donde  $R_1$  es hidrógeno, levialquilo, aralquilo o acilo;

$R_5$  y  $R_6$  son hidrógeno, levialquilo, levialquiltio, fenoxi, feniltio, halo, fenilo o halofenilo, siempre que un  $R_5$  o un  $R_6$  sea hidrógeno y

5  $n$  es un número entero menor de 3.

Como ya se ha indicado, estos nuevos 2-(clorofuril)-  
 bencimidazoles tienen uno o dos grupos cloro ligados al fu-  
 rilsustituto. El cloro puede estar unido a las posiciones 3,  
 4 ó 5, o a alguna combinación de ellas. Cuando estos com-  
 10 puestos tienen sólo un cloro en el radical furilo, está li-  
 gado con preferencia a la posición 4 ó 5; si son dos grupos  
 cloro los unidos al radical furilo, ocupan con preferencia  
 las posiciones 3 y 5. Como ejemplos de radicales halofuri-  
 lo que, según el invento, pueden ocupar la posición 2 del  
 15 núcleo de bencimidazol, se mencionan 4-cloro-2-furilo, 5-  
 cloro-2-furilo y 3,5-dicloro-2-furilo.

Los bencimidazoles nuevos según este invento pueden  
 tener asimismo sustitutos en la posición 5 ó 6 del núcleo de  
 bencimidazol. De los sustitutos posibles en las posiciones 5  
 20 ó 6 del bencimidazol, se prefieren levialquilos, como metilo,  
 etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y análogos; levialcoxi-  
 los, como metoxi, etoxi, propoxi y similares, y levialquiltio,  
 como metiltio, etiltio y sus análogos. Otros sustitutos  
 preferidos en las posiciones 5 ó 6 del núcleo de bencimidazol



son fenoxi, feniltio, halo, fenilo y halofenilo. Entre los radicales halo, se prefieren bromo, cloro y flúor; y entre los halofenilo, los radicales clorofenilo y fluorofenilo. El halosustituto en el radical fenilo puede ocupar las posiciones orto, meta o para, si bien se prefiere esta última.

Cuando ambos átomos de nitrógeno del núcleo de bencimidazol están sin sustituir, los entendidos en la materia apreciarán que el átomo de hidrógeno ligado a uno de los dos nitrógenos del anillo producirá resonancia y formará una molécula tautomérica, donde las posiciones 5 y 6 del anillo se hacen equivalentes.

En la posición 1 del núcleo de bencimidazol puede haber radicales alquilo, aralquilo o acilo, y similares. Entre los radicales alquilo, se prefieren grupos levialquilo, como metilo, etilo, n-propilo e insopropilo; entre los radicales acilo, se prefieren grupos levialcanoilo, como acetilo y propionilo, grupos aroilo, como benzoilo, y toluilo, y grupos aralcanoilo, como fenacetilo; y entre los radicales aralquilo, el grupo bencilo es el preferido en la posición 1.

Como ejemplos de los nuevos bencimidazoles sustituidos que entran en la finalidad del invento y se pueden preparar por los métodos descritos más adelante, pueden mencionarse 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, 2-(3',5'-dicloro-2'-fúril)-bencimidazol, 1-benzoil-2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, 1-benzoil-2-(4'-cloro-2'-fúril)-5-fenilbencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-fúril)-5-fluofenilbencimidazol, 2-(3',5'-dicloro-2'-fúril)-5-metoxibencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-fúril)-5-feniltiobencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5-metilbencimidazol, y similares.

307948

30



Los halofurilbencimidazoles según este invento se pueden preparar haciendo reaccionar primero un ácido clorofuroico adecuadamente sustituido, o su éter o haluro, con una o-nitroanilina, en un disolvente apropiado, como piridina, benceno o similares. La nitroanilina formada se puede reducir luego, y el bencimidazol se obtiene por diversos medios. El método de reducción y ciclación dependerá del ácido clorofuroico utilizado como material de partida y del bencimidazol <sup>u</sup> que interese. Empleando ácido 5-cloro-2-furoico o un derivado suyo como material de partida, la N-(5'-cloro-2-furoil)-2-nitroanilina resultante se puede hidrogenar con ayuda de un catalizador suave de reducción como rutenio, sin retirar cloro de la posición 5 en el grupo furilo. Los átomos de cloro adyacentes al de oxígeno en el anillo de furano son inestables, y se necesitan condiciones de hidrogenación moderadas si han de quedar en el bencimidazol final. En consecuencia, cuando se emplea como material de partida un ácido diclorofuroico como el 4,5-diclorofuroico o un derivado suyo, y se quiere obtener el correspondiente diclorofurilbencimidazol, es preferible utilizar rutenio como catalizador de reducción. En cambio, cuando se emplea el mencionado ácido diclorofuroico o su derivado, y como catalizador de reducción platino, o un sistema metal-ácido, por ejemplo, cinc o hierro y ácido clorhídrico, etc. como agentes de reducción y ciclación, se obtiene el monoclorafurilbencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-furil)-bencimidazol.

Los ácidos clorofuroicos reaccionantes se pueden preparar según métodos descritos en la bibliografía, y clorando un éter de ácido furoico, como 2-furoato de etilo, en un disolvente orgánico inerte, con preferencia tetracloruro de



5 carbono, durante una hora, hacia 0°C; destilando la mezcla resultante, mejor a presión reducida; pirolizando el tetracloro-tetrahidrofurano resultante, y fraccionando luego las sales de calcio y de bario de los ácidos por cristalización.

10 Estos nuevos bencimidazoles se pueden sintetizar también tratando e-fenilendiamino con un furil-2-aldehído clorado, como 4-cloro-2-furfural, en un medio de reacción que comprende nitrobenceno. Se obtienen buenos resultados calentando despacio la mezcla reaccionante a temperatura de reflujo (hacia 210°C), y manteniendo ésta durante breve rato. Si se quiere, puede emplearse un disolvente levialcanol para promover la solubilidad de los cuerpos reaccionantes.

15 Otro procedimiento para preparar los bencimidazoles según este invento comprende la condensación de un furil-2-aldehído clorado con una o-fenilendiamina. La reacción se efectúa con preferencia en un disolvente adecuado, como un levialcanol, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o t-butanol. El primer producto formado es la base de Schiff del aldehído y amina. Normalmente, este producto  
20 no se aísla, sino que se convierte directamente en el bencimidazol. La ciclación de la base de Schiff y la oxidación para obtener el bencimidazol se consiguen con un oxidante  
25 adecuado, como acetato cúprico, tetraacetato de plomo, acetato mercuríco, aire o similares.

30 Cuando se emplea un reactivo metal pesado para producir el bencimidazol en el procedimiento descrito, se forma una sal insoluble de metal pesado del bencimidazol. Este material se convierte fácilmente en el bencimidazol li-

307948



bre retirando la sal de metal pesado mediante reactivos útiles para ello, como sulfuro de hidrógeno, polisulfuro de amonio, hidróxido de amonio y similares.

5 Los nuevos bencimidazoles pueden prepararse asimismo tratando una anilina con un ácido clorofuranoico, y nitrando y reduciendo luego la anilida formada. La aminoanilida resultante se puede convertir después en el bencimidazol buscado, como ya se ha expuesto.

10 Según otro procedimiento para preparar los bencimidazoles según el invento, se trata anilina o un derivado sustituido de ella con un cianoderivado de un ácido clorofuranoico, en presencia de un catalizador adecuado, para formar una o'-fenilamidina, que a su vez se clora o broma para producir una N-cloro- o N-bromo- N'-fenilamidina. Luego se hace reaccionar la N'-fenilamidina con un halogenante positivo, capaz de halogenar el átomo de nitrógeno del grupo amidino. Son reactivos adecuados para este fin N-haloamidas o N-haloimidas, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromoacetamida y similares. Con una N-haloimida o N-haloamida, se emplea una base en cantidad suficiente para neutralizar la sal ácida de adición de la N'-fenilamidina. Sirva para el caso un carbonato o hidróxido de metal alcalino.

25 Pero los halogenantes preferidos son los ácidos hipocloroso e hipobromoso. Estos ácidos se forman convenientemente in situ añadiendo un hipohalito de metal alcalino o alcalinotérreo a una solución de la sal ácida de adición de la N'-fenilamidina, y así son simultáneas la neutralización de la sal ácida de adición y la producción del halogenante. Son hipohaluros típicos para este objeto



Los hipocloritos de sodio o potasio y los hipobromitos de sodio o calcio.

5 La N-halo-N'-fenilamidina resultante de la halogenación anterior se convierte en el bencimidazol tratándola con una base, como un hidróxido de metal alcalino o alcali-notérreo, por ejemplo, hidróxido sódico, potásico o cálcico.

10 Los 2-(clorofuril)-bencimidazoles 2-sustituídos según este invento se pueden preparar utilizando como materiales de partida una anilina, nitroanilina u o-fenildiamina apropiadamente sustituida. Con 2-nitro-4-metoxianilina y 2-nitro-4-fenilanilina como cuerpos reaccionantes, se obtienen 2-(clorofuril)-5-metoxibencimidazol y 2-(clorofuril)-5-fenilbencimidazol, respectivamente. Los bencimidazo  
15 les 1-sustituídos de la fórmula I precedente se obtienen convirtiendo el bencimidazol no sustituido en una sal alcalimetálica del mismo, con preferencia en la sódica, y poniendo ésta en contacto con haluro de acilo, de aralquilo o de alquilo.

20 Estos bencimidazoles poseen una gran actividad antihelmíntica, y por ello son útiles en el tratamiento y / o prevención de la helmintiasis en animales domésticos y en las personas. Los compuestos activos se pueden esparcir por el piso o el suelo donde estén los animales, con lo  
25 que se interrumpe el ciclo vital de los helmintos, y se administran por vía oral como ingrediente del pienso o del agua de beber, en bloques de sal, en píldoras o bolos y en brebajes o pociones. La cantidad de bencimidazol aplicable dependerá del tipo de animal en tratamiento, de la gravedad de la infección, y de la especie del parásito infec-  
30



cioso, así como de si los helmintos están en el suelo o in vivo.

5 En general, dosis perorales de 0,1 a 500 mg/Kg de peso corporal de los animales son eficaces para reprimir la helmintiasis sin efectos tóxicos intolerables. Cuando interese un tratamiento profiláctico, y el compuesto se administre con regularidad, se obtienen resultados satisfactorios haciendo ingerir a los animales dosis diarias de 5 a 500 mg/kg de peso corporal.

10 Preparados en dosis unitarias, como cápsulas, tabletas, bolos, brebajes, etc., los 2-furil-bencimidazoles según este invento se pueden mezclar con ingredientes inocuos por ingestión, tales como diluentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, suspensorios, humectantes o similares. Los suspensorios son útiles sobre todo cuando interesa una poción, y deben emplearse en cantidad adecuada para obtener una suspensión uniforme del ingrediente activo en agua. La proporción exacta de suspensor utilizable depende de la concentración del antihelmíntico activo y del suspensor elegido en cada caso. Estas formas farmacéuticas de dosis unidad pueden prepararse fácilmente según técnicas de formulación.

15 La cantidad exacta de ingrediente activo que debe emplearse en las composiciones precitadas puede variar, con tal que se ingiera la que corresponda a la dosis necesaria. En general, esto se logra con tabletas, píldoras y brebajes que contengan de un 5% a un 70% en peso de ingrediente activo.

30 Alternativamente, los bencimidazoles según este invento se pueden administrar dispersos o mezclados con los

307948



5 elementos normales del alimento para animales, o sea con el pienso, el agua de beber y otros líquidos de consumo normal. Este método se prefiere cuando interesa dar los compuestos activos continuamente, con fines terapéuticos o preventivos, durante varios días o por más tiempo. Sin embargo, con tal objeto, debe entenderse que el invento se propone no sólo emplear los ingredientes activos con sustancias nutritivas, incluida el agua, sino también composiciones que contengan los compuestos activos ínti-  
10 mamente dispersos o mezclados con cualquier otro vehículo o diluyente inerte respecto al ingrediente activo, ingerible por vía oral y tolerado por los animales. Tales composiciones se pueden utilizar en forma de polvos, glóbulos, suspensiones y similares, y se adaptan para administrar a los animales las dosis convenientes, o para emplear  
15 las como concentrados o suplementos diluibles luego con más vehículo o con alimentos para obtener la composición definitiva. Ejemplos de vehículos o diluentes adecuados para tales composiciones son los sólidos ingeribles por  
20 vía oral, como granos secos de destilerías, alfalfa, harina de maíz o de frutas cítricas, residuos de fermentación, conchas de ostras trituradas, arcilla de Attapulgus, salvado de trigo, fracciones solubles de melazas, harina de tusas de maíz, sustancias vegetales comestibles, harina  
25 de soja mondada y tostada, pienso molido de vainas de soja, micelios entibióticos, farro de soja, piedra caliza machacada, y otros similares.

30 Cuando los compuestos descritos conforme a la fórmula I anterior se administran como componentes del pienso, las dosis necesarias pueden darse con composiciones

307948



de pienso que contengan de 0,001% a 3% en peso del compuesto activo. Tales composiciones nutritivas medicadas se pueden preparar para consumo directo mezclando dicha proporción de ingrediente activo con el pienso. También se pueden preparar los alimentos medicados empleando suplementos de pienso que contengan concentraciones más elevadas del ingrediente activo, uniformemente disperso en un vehículo sólido comestible, como ya se ha expuesto. Los suplementos del pienso se diluyen luego con éste para obtener la concentración de ingrediente activo que deba contener el pienso. En general, suplementos con un 5% a 50% en peso del ingrediente activo pueden emplearse satisfactoriamente para que el pienso final contenga la dosis que interesa.

Los bencimidazoles aquí descritos se aíslan como bases libres por los procedimientos de síntesis normales, y se convierten fácilmente en sales ácidas de adición tratándolos con ácido. Sales típicas que pueden obtenerse de este modo son las de ácidos inorgánicos, como halohidratos, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfatos, nitros, fosfatos y sus análogos; las de ácidos alifáticos, como acetato, trimetilacetato y propionato; las de ácidos policarboxílicos, como citrato, oxalato, succinato y similares; y las de otros ácidos orgánicos insolubles, como pamoato, embonato e hidroxinaftoato. Algunas de estas sales son más o menos hidrosolubles que las bases libres. Se ve, pues, que la solubilidad de un determinado bencimidazol se puede ajustar en general mediante selección cuidadosa de una sal. Cuando los bencimidazoles según el invento se emplean en forma de sal como antihelmínticos,



conviene que el ácido particular empleado sea comestibles y no tóxico.

Los siguientes ejemplos se exponen como ilustración, sin idea ninguna de limitación.

5 EJEMPLO 1º 2,3,4,5-tetraclorotetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo.

Se disuelve 2-furoato de etilo (125g) en 100 ml. de tetracloruro de carbono, y se enfría la solución a 0ºG, agitando, en un baño de hielo seco. Se añade cloro, y se mantiene la temperatura a 0ºG ( $\pm$  3ºG). Pasados unos cien minutos, comienzan a desprenderse humos, y se detiene la adición de cloro. La mezcla reaccionante se concentra, para eliminar cloro, ácido clorhídrico y tetracloruro de carbono. El residuo se destila a 22 mm a través de una columna corta de Vigreuz, y da tres fracciones; la menos volátil, 2,3,4,5-tetraclorotetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo impuro, hierve a 152-162ºG.

EJEMPLO 2º Cloro-2-furoatos de etilo.

La fracción menos volátil procedente de la cloración en el ejemplo 1º se calienta en un alambique provisto de una columna de Vigreux calentada. A una temperatura de baño próxima a 235ºG, se desprenden humos, y comienzan la destilación y la pirólisis. La temperatura del baño se aumenta hasta unos 320º C durante una hora, poco más o menos.

El destilado total se redestila a 20 mm, y da varias fracciones, entre ellas las siguientes:

<u>P.eb. a 20 mm</u>	<u>C o m p u e s t o</u>
115-122ºG . . .	5-Cloro-2-furoato de etilo
123-129ºG . . .	4,5-Dicloro-2-furoato de etilo
129-145ºG . . .	3,5-Dicloro-2-furoato de etilo y 4,5-dicloro-2-furoato de etilo
146-159ºG . . .	Tetraclorotetrahidrofurano

307948

30



EJEMPLO 3º Acido 3, 5-dicloro-2-furoico.

Las fracciones obtenidas según el ejemplo 2º, y que hierven entre 123 y 145°C/20 mm, se reúnen y se disuelven en 250 ml de metanol, a los que se añaden 250 ml  
5 de KOHN 2n en metanol. Se forma un precipitado oscuro, y después de enfriar la mezcla, se separan por filtración los sólidos; el filtrado se diluye con agua, y se concentra para retirar el metanol. Las sales precipitadas en  
10 agua se agregan a la solución acuosa, y la solución resultante se acidifica con HCl concentrado. Esta mezcla se extrae tres veces con éter, y los extractos reunidos se tratan luego con hidróxido amónico diluido. El extracto alcalino se trata con cloruro cálcico 2n, hasta que una  
15 porción del líquido de encima no precipite. Las sales cálcicas se filtran, y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado.

La mezcla se extrae con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un residuo. Este se recristaliza en benceno  
20 y da ácido 3,5-dicloro-2-furoico, p.fus. 204-205°C.

EJEMPLO 4º Acido 4,5-dicloro-2-furoico.

Las sales cálcicas obtenidas según el ejemplo 3º se suspenden en agua y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se extrae con éter, se lava  
25 con agua, y se extrae con hidróxido amónico diluido. La solución alcalina se trata con cloruro de bario 2n, y da un precipitado; éste se filtra, se lava con agua, se recristaliza en agua hirviendo, se acidifica con ácido clorhídrico, y se extrae con éter. Los extractos se desecan  
30 sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un resi-

307948

30



duo. La recristalización en cloroformo da ácido 4,5-dicloro-2-furoico, p.fus. 157-159°C.

EJEMPLO 5º Acido 4-cloro-2-furoico.

5 Se disuelve 1 g de ácido 4,5-dicloro-2-furoico en 20 ml de ácido acético glacial, 3 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 3 g de polvo de cinc, y la mezcla se calienta hora y media en un cono de vapor. El cinc remanente se separa por filtración, y el filtrado se diluye con agua. Como no se forma precipitado, 10 esta solución se concentra hasta volumen reducido, se diluye con agua, y se neutraliza con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado formado al añadir cloruro de bario 2n se separa por filtración, y el filtrado se acidifica y se extracta con éter. El éter se deseca sobre sulfato 15 de magnesio, y se concentra hasta un residuo, que se recristaliza en benceno y da ácido 4-cloro-2-furoico, p.fus. 148-149°C.

EJEMPLO 6º 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

20 Se calientan a reflujo 20 g de ácido 4-cloro-2-furoico en 25 ml de cloruro de tionilo. La solución se concentra hasta un residuo, y éste se disuelve en benceno. Después de concentrar de nuevo la solución, el residuo se disuelve en benceno y se agrega a una solución de 6,8 g de o-nitroanilina, 50 ml de benceno y 10 ml de piridina. 25 Se produce una reacción exotérmica. Cuando la mezcla está fría, se forma un precipitado, que se disuelve al añadir cloroformo. La solución resultante se lava con agua y con ácido clorhídrico diluido, y se deseca sobre sulfato de magnesio. El producto, N-(4'-cloro-2'-furoil)-2-nitroanilina, es el residuo de concentrar. 30



En 600 ml de alcohol, se hidrogenan 5 g de N-(4'-  
cloro-2'-furoil)-2-nitroanilina sobre 500 mg de rutenio al  
10% adsorbido en carbón. La reducción es rápida, y se de-  
tiene al valor teórico o calculado. Se filtra la solución,  
5 y se añaden 125 ml de ácido clorhídrico concentrado. Esta  
mezcla se calienta en baño de vapor durante 2½ horas, y se  
concentra hasta unos 150 ml; luego se neutraliza con hidró-  
xido amónico concentrado, y se extracta tres veces con ace-  
tato de etilo. Los extractos se desecan sobre sulfato de mag-  
10 nesio, se enfrían, y se concentran hasta un residuo, que,  
triturado con benceno y filtrado, da 2-(4'-cloro-2'-fúril)-  
bencimidazol. La recristalización en benceno da el producto  
buscado, p.fus. 252-255°C.

EJEMPLO 72 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

15 Se disuelven 7,5 g de cloruro de ácido 3,4-dicloro-  
2-furoico en benceno, y se añaden a una solución de 30 g de  
o-nitroanilina en 75 ml de benceno y piridina. Se añade clo-  
roformo, hasta que el precipitado se disuelva; la solución  
resultante se lava con agua y con ácido clorhídrico diluido,  
20 y se deseca. Por concentración, se obtiene N-(3',4'-dicloro-  
2'-furoil)-2-nitroanilina, p.fus. 188-189°C.

Una suspensión de 2,5 g de la nitroanilina antes pre-  
parada en 35 ml de ácido acético glacial, 5 ml de agua y 3,5  
ml de ácido clorhídrico concentrado se trata con 7 g de pol-  
25 vo de cinc. La mezcla se calienta, y se disuelve la nitro-  
anilida suspendida. Calentando durante una hora en baño de  
vapor, el color de la mezcla cambia de amarillo a ambarino,  
y se extingue luego. El cinc se separa por filtración, y se  
lava con ácido acético glacial; el filtrado reunido se con-  
30 centra hasta poco volumen, y se diluye con agua. Se forma un

307948<sub>30</sub>



precipitado denso. La mezcla se trata con hidróxido amónico concentrado, y el nuevo precipitado se extracta con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se trata con carbón vegetal. 5 La evaporación deja pequeños cristales, que se filtran, se recristalizan en acetato de etilo, y dan 2-(4'-cloro-2'-furyl)-bencimidazol, p.fus. 253-255°C.

Empleando en este procedimiento 4-fenil-2-nitroanilina, 4-metil-2-nitroanilina, 4-metoxi-2-nitroanilina, 10 4-(4'-fluorofenil)-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina o 4-feniltio-2-nitroanilina en lugar de o-nitroanilina, se obtienen respectivamente 2-(4'-cloro-2'-furyl)-5-fenilbencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-furyl)-5-metilbencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-furyl)-metoxibencimidazol, 2-(4'-cloro-15 2'-furyl)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(4'-cloro-2'-furyl)-5-clorobencimidazol, y 2-(4'-cloro-2'-furyl)-5-pentiltio-bencimidazol.

Si se disuelve 2-(4'-cloro-2'-furyl)-bencimidazol en etanol, y se añaden en exceso cloruro de hidrógeno en 20 etanol y éter etílico, al enfriar y filtrar la mezcla se obtienen cristales del clorhidrato ácido de adición del bencimidazol.

EJEMPLO 8º 2-(3',5'-dicloro-2'-furyl)-bencimidazol.

A una mezcla de 25 ml de cloruro de tionilo se añaden 25 2,5 g de ácido 3,5-dicloro-2-furoico. La mezcla se tiene una hora a reflujo, y se evapora hasta un residuo, cloruro de ácido 3,5-dicloro-2-furoico. Este se disuelve en benceno; la solución resultante se reevapora, y el residuo se vuelve a disolver en benceno. Esta solución se añade a 30 otra de 1,9 g de o-nitroanilina en benceno-piridina. La mez

307948



5      cla se agita durante dos horas; se añade cloroformo, y la solución se lava, se deseca y se evapora. El residuo se tritura con Skelly Solve B caliente, se filtra, se recristaliza en etanol, y da N-(3',5'-dicloro-2'-furoil)-2-nitroanilina, p.fus. 168-170°C.

10      La anilina se reduce sobre rutenio absorbido al 10% en carbón. Luego se filtra la solución, se concentra hasta 100 ml, y se añaden 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita suavemente durante la noche, se concentra para retirar el alcohol, se recristaliza en amoníaco, y se extracta con acetato de etilo. Esta mezcla se deseca. se trata con carbón vegetal, y se concentra hasta un residuo, que se disuelve en benceno. La solución se diluye con éter de petróleo, y se forman  
15      cristales. Luego se filtra el producto, se lava, se recristaliza en benceno, y da 2-(3',5'-dicloro-2'-fúril)-bencimidazol, p.fus. 215-219°C.

EJEMPLO 9º 2-(5'-Cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

20      A una mezcla de benceno y cloruro de tionilo se añaden 7,2 g de ácido 5-cloro-2-fumóico. Esta solución se somete alrededor de una hora a reflujo, y se evapora hasta un residuo, que se disuelve en benceno. La solución resultante se añade a otra de 6,8 g de o-nitroanilina en benceno-piridina. Después de calentar a 50°C,  
25      se forma un precipitado. Se añade cloroformo a la mezcla y la solución así obtenida se lava con agua y con ácido clorhídrico diluido, se deseca, y se concentra hasta un residuo; éste se hierve en Skelly Solve B, y se filtra. La recristalización en etanol da N-(5'-cloro-2'-furoil)-  
30      2-nitroanilina, p.fus. 145-146°C.



La nitroanilida obtenida, en 600 ml de etanol, se trata con hidrógeno sobre 500 mg de rutenio absorbido al 10% en carbón. La solución resultante se filtra, y se añaden 125 ml de ácido clorhídrico. Después de 2½ horas de reflujo, se concentra la solución hasta unos 150 ml, se neutraliza con hidróxido de amonio, y se extracta con acetato de etilo. La mezcla se deseca luego, se trata con carbón vegetal, y se concentra hasta un residuo; éste se tritura con benceno, se filtra, y da el bencimidazol buscado. La recristalización en benceno da 2-(5'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, p.fus. 235-236°C.

Empleando 4-metil-2-nitroanilina, 4-metiltio-2-nitroanilina, 4-fenil-2-nitroanilina, 4-fenoxi-2-nitroanilina, 4-(4'-clorofenil)-2-nitroanilina o 4-fluoro-2-nitroanilina en lugar de *o*-nitroanilina, se obtiene 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5(6)-metilbencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5(6)-metiltiobencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol-5(6)-fenilbencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5(6)-fenoxibencimidazol, 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5(6)-(4'-clorofenil)-bencimidazol, o 2-(5'-cloro-2'-fúril)-5(6)-fluorobencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO 10 2-(3',4'-dicloro-2'-fúril)-bencimidazol.

Se suspenden 5 g de ácido 3,4-diclorofuroico en 50 ml de benceno y 15 ml de cloruro de tionilo, y se someten a reflujo durante hora y media; la mezcla se evapora hasta un residuo, y éste se disuelve en benceno. La solución obtenida se añade a otra de 4 g de *o*-nitroanilina en 30 ml de benceno-piridina. Esta mezcla reaccionante se agita luego, hasta que aparece un color amarillo, y se

307948

30



diluye con cloroformo hasta que se disuelva todo el material sólido. Seguidamente se lava con agua, con ácido clorhídrico diluído, y con agua, se deseca y se concentra. La recristalización en benceno da N-(3',4'-dicloro-2-furoil)-2-nitroanilina, p.fus. 188-189°C.

Esta nitroanilida se reduce en 300 ml de etanol sobre 300 mg de rutenio al 10% en carbón. El producto se filtra, y se concentra hasta 100 ml. Se añade ácido clorhídrico concentrado, y se tiene la mezcla unas tres horas a reflujo. La mezcla resultante se concentra, se acidifica con ácido clorhídrico diluído, se extracta con acetato de etilo, y se evapora hasta un residuo. Este se recristaliza en benceno, y da 2-(3',4'-dicloro-2'-fúril)-bencimidazol, p. fus. 227-229°C.

EJEMPLO 11 1-Benzoil-2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

Se tratan a 60°C con 3,0 g de hidruro sódico 20 g de 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol en una mezcla de 400 ml de benceno y 175 ml de dimetilformamida. El hidruro sódico se emplea como emulsión al 50% en aceite mezclada con 10 ml de benceno; la adición es lenta, y la mezcla se calienta unos 45 minutos a 60°C, agitando, una vez terminada la adición de hidruro sódico. Luego se añaden despacio 14 g de cloruro de benzpilo, a 60°C. La mezcla resultante se calienta por espacio de 40 minutos, manteniendo la temperatura a 60°C. Luego se enfría a unos 10°C; se añaden 15 ml de agua, y se lava toda la mezcla con solución de bicarbonato sódico al 5%. La solución en disolvente orgánico se filtra, para retirar cualquier material sólido, y la capa bencénica se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo, recristalizado en éter etílico, da 1-benzoil-2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.



Empleando en este procedimiento cloruro de metilo, cloruro de bencilo o cloruro de acetilo en vez de cloruro de benzilo, el producto resultante será 1-metil-2-(4'-cloro-2'-fural)-bencimidazol, 1-bencil-2-(4'-cloro-2'-fural)-bencimidazol, o 1-acetil-2-(4'-cloro-2'-fural)-bencimidazol, respectivamente.

Si se emplea 2-(4'-cloro-2'-fural)-5-fenilbencimidazol en vez de 2-(4'-cloro-2'-fural)-bencimidazol en el procedimiento anterior, se obtiene 1-benzil-2-(4'-cloro-2'-fural)-5-fenilbencimidazol.

EJEMPLO 12 2-(4'-cloro-2'-fural)-5-fenilbencimidazol.

Se suspenden 30 g de 3-nitro-4-aminobifenilo en 300 ml de benceno y 50 ml de piridina. Se agita la mezcla, y se añade una solución de 25 g de cloruro de 4-cloro-2-furoilo en benceno. La mezcla reaccionante se templea en el cono de vapor durante unos tres minutos, y se agita y se deja en reposo durante la noche. Se añade cloroformo, y la solución resultante se lava con agua, con ácido clorhídrico, con agua, con bicarbonato sódico al 10%, y con agua, sucesivamente. Luego se deseca, se concentra hasta un residuo, y éste se disuelve en benceno y Skelly Solve B. La evaporación del disolvente deja N-(4'-cloro-2'-furoil)-3-nitro-4-aminobifenilo.

Esta nitroanilida, en etanol absoluto, se reduce con hidrógeno a temperatura ambiente y 2'8 Kg/cm<sup>2</sup> de presión con paladio al 5% adsorbido en carbón, como catalizador. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra hasta menor volumen, se filtra, y se diluye con 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se calienta en el cono de vapor durante dos horas, se enfría, y se neutraliza



5 con 500 ml de hidróxido sódico concentrado. La mezcla se diluye luego con agua, se enfría, y el sólido resultante se disuelve en etanol. El volumen de la solución se aumenta en 50% añadiendo ácido clorhídrico concentrado, y se tiene dos horas a reflujo; se enfría, se neutraliza con hidróxido de amonio y se diluye con agua, para obtener 2-(4'-cloro-2'-furyl)-5-fenilbencimidazol.

10 EJEMPLO 13 2-(4'-clorofuryl)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

15 A una solución de 0,7 g de 4-fluorobifenilo en 10 ml de ácido acético glacial, se añaden 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se enfría a 30°C, y se agrega 0,7 g de ácido nítrico fumante. La mezcla reaccionante se vierte en agua de hielo, y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava, se deseca y se concentra, y deja un residuo; éste se cromatografía sobre 40 g de alúmina, y la fracción eluida con una solución al 20% de éter de petróleo y benceno se recoge. Se concentra el eluato, y el residuo, recristalizado en una mezcla hidroalcohólica, da 4-fluoro-4'-nitrobifenilo.

25 Una solución de 2,5g de 4-fluoro-4'-nitrobifenilo en 50 ml de metanol se reduce a 2'8 K/cm<sup>2</sup> y temperatura ambiente con 0'5 g de paladio al 5% absorbido en carbono, como catalizador. Este se separa por filtración; el filtrado, concentrado hasta sequedad a presión reducida, deja como residuo 4-fluoro-4'-aminobifenilo.

30 Una mezcla de 2,27 g de 4-fluoro-4'-aminobifenilo, 1,3 g de 2-ciano-4-clorofurano y 1,6 g de cloruro de aluminio anhidro en 30 ml de tetracloroetano seco, se



agita y se calienta a reflujo durante quince minutos. La mezcla se enfría y se vierte en una solución fría de 10 g de hidróxido sódico en 150 ml de agua. Se separan las capas, y se extrae la acuosa con cloruro de metileno. Las 5 fases orgánicas reunidas se lavan, se desecan y se concentran, y el residuo se disuelve en metanol. La solución se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se deseca, y se evapora hasta un residuo. La recristalización en una mezcla de etanol y agua da N-4-fluorobifenil-(4'-clorofuran)-2-amidina. 10

Una suspensión de esta amidina en metanol se disuelve a un pH de 3,5-4 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se añade hipoclorito sódico. Al cabo de tres minutos a temperatura ambiente, se agrega hidróxido sódico, y la mezcla se tiene diez minutos a reflujo. La solución se enfría, se ajusta a un pH de 2 por adición de ácido clorhídrico concentrado, y da 2-(4'-clorofuril)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol cristalino. 15

EJEMPLO 14 2-(5'-Cloro-2'-furil)-bencimidazol.

A 10 g de β-fenilendiamina en 100 ml de etanol, se añaden 9 g de 5-clorofurfural en 100 ml de etanol. La mezcla se agita alrededor de una hora a temperatura ambiente, y luego se añaden a gotas 20 g de acetato cúprico monohidratado en 200 ml de agua, agitando rápidamente. Terminada 25 la adición, la mezcla reaccionante se calienta a reflujo suave durante unos treinta minutos; después se enfría, y la sal de cobre se recupera por filtración y se lava con agua. A continuación se suspende la sal en 250 ml de etanol de 90°, y se satura con sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de cobre insoluble se separa por filtración, y el 30



filtrado se concentra casi hasta sequedad. El residuo se disuelve el etanol, y la solución se evapora, para obtener 2-(5'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

EJEMPLO 15 2-(4'-Cloro-2'-fúril)-5-fluoro-bencimidazol.

5 Una mezcla de 1 g de 4-fluoroanilina, 1 g de 4-cloro-2-cianofurano, 1,3 g de cloruro de aluminio anhidro y 12 ml de tetracloroetano se agita y calienta a reflujo durante veinte minutos. Los sólidos resultantes se disuelven en 30 ml de metanol, y la solución se añade a 50 ml de hidróxido sódico 5n. Se añade agua, y la mezcla se extrae con éter. Por evaporación se obtiene N-4-fluorotenil-(4'-clorofuran-2-amidina).

15 Una suspensión de la amidina en 25 ml de etanol y 25 ml de agua se prepara y ajusta a un pH de 4,5 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. A la solución se añaden 7,5 ml de hipoclorito sódico 2,8m. Se deja la mezcla reaccionante tres minutos en reposo a temperatura ambiente, y se añade hidróxido sódico. La mezcla se somete diez minutos a reflujo, y el sólido resultante, 2-(4'-cloro-2'-fúril)-5-fluoro-bencimidazol, se filtra, se lava y se seca.

25 Los cuerpos reaccionantes de los anteriores ejemplos no descritos específicamente en la bibliografía se obtienen fácilmente aplicando procedimientos que los expertos conocen. Por ejemplo, puede prepararse una levialcoxi-nitroanilina apropiada a partir de nitrofenol, alquilando la sal sódica del fenol, reduciendo el grupo nitro a amino, y nitrando luego para introducir el o-nitrosustituto.

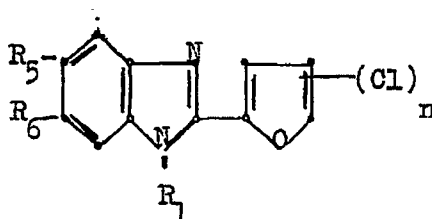


Los clorofurilnitrilos reaccionantes se preparan mediante reacción de los correspondientes cloruros de ácido con amoniaco y conversión de la amida resultante en el nitrilo, tratando la amida con oxiclорuro forforoso a unos 110°C, durante unos quince minutos.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente

1º Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituídos y más concretamente un compuesto de fórmula

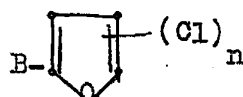


10 donde R<sub>1</sub> se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, aralquilo y acilo; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se eligen del grupo compuesto por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquilitio, fenoxi, feniltio, halo, fenilo y halofenilo, siempre que un R<sub>5</sub> ó R<sub>6</sub> sea hidrógeno; y n es un número entero menor de 3, que comprende la fase de tratar un compuesto de

15 fórmula



con un compuesto de fórmula



307948

30

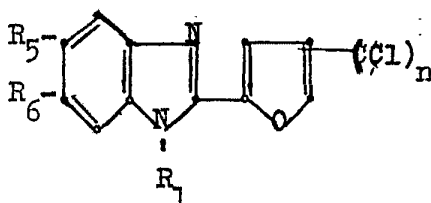


donde  $n$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son como queda definido; A se elige entre H y  $\text{NO}_2$ ; y B es un miembro del grupo formado por carboxilo, carboalcoxilo y haluro de acilo.

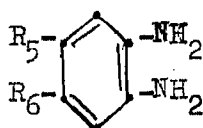
5 2<sup>a</sup> - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, que comprende la fase de tratar o-nitroanilina con cloruro de ácido 4-cloro-2-furoico.

10 3<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente 2-(3',5'-dicloro-2'-fúril)-bencimidazol, que comprende la fase de tratar o-nitroanilina con cloruro de ácido 3,5-dicloro-2-furoico.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente un compuesto de fórmula



15 donde  $R_1$  se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, aralquilo y acilo;  $R_5$  y  $R_6$  se eligen del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquilitio, fenoxi, feniltio, halo, fenilo y halofenilo, siempre a que un  $R_5$  ó  $R_6$  sea hidrógeno; y  $n$  es un número entero menor de 3, que comprende la fase de hacer reaccionar un compues-  
20 to de fórmula



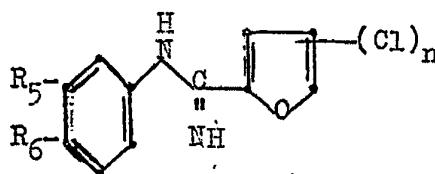
con un compuesto de fórmula



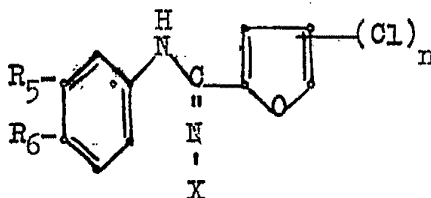
donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n tienen los significados antedichos.

5 5ª - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente 2-(4'-cloro-2'-furyl)-bencimidazol, que comprende la fase de hacer reaccionar o-fenilendiamina con 4-cloro-2-furfural.

6ª - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente 2-(cloro-2'-furyl)-bencimidazoles, el cual comprende tratar una amidina de fórmula



10 con un halogenante, para obtener una N-haloamidina de fórmula



15 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se eligen del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquiltio, fenoxi, feniltio, halo, fenilo y halofenilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> ó R<sub>6</sub> sea hidrógeno; X se elige entre cloro y bromo; y n es un número entero menor de 3; y tratar esta N-haloamidina con una base.

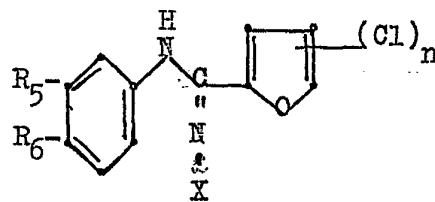
7ª - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-substituidos, y más concretamente 2-(4'-cloro-2'-furyl)-

307948



bencimidazol, el cual comprende tratar N'-fenil-(4-cloro-furan-2-amidina) con hipoclorito sódico, para producir N-cloro-N'-fenil-(4-clorofuran-2-amidina), y tratar la N-cloroamidina con una base.

5 8ª - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituídos, y más concretamente 2-(cloro-2'-furil)-bencimidazol, el cual comprende tratar con una base una N-haloamidina de fórmula



10 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquiltio, fenoxi, fenilitio, halo, fenilo y halofenilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> ó R<sub>6</sub> sea hidrógeno; X se elige entre cloro y bromo; y n es un número entero menor de 3.

15 9ª - Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituídos, y más concretamente 2-(4'-cloro-2-furil)-bencimidazol, el cual comprende tratar N-cloro-N'-fenil-(4-cloro-furan-2-amidina) con una base.

10ª.- Procedimiento para preparar bencimidazoles 2-sustituídos.

Esta memoria consta de 27 páginas escritas por una sola cara.

Barcelona 80 Dic 1964

P.A.