



326290

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - con domicilio en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazoles 2-sustituidos"

-----:oOo:-----

Memoria descriptiva

Este invento se refiere en general a nuevos compuestos químicos, y más concretamente, a derivados de compuestos heterocíclicos. Más en particular aún, concierne a complejos de bencimidazoles 2-sustituidos con sales metálicas, y al método para obtener tales compuestos. Asimismo atañe al uso de estos compuestos, y de composiciones

- 2 326290 25



que los contienen, en el tratamiento y la prevención de la helmintiasis.

La infección conocida por helmintiasis comprende la infestación por diversas especies de vermes parásitos del cuerpo animal, en particular del conducto digestivo. Es una enfermedad común, difundida y grave, y los métodos propuestos para su tratamiento y prevención no han sido enteramente satisfactorios. Un objeto del presente invento es proporcionar compuestos originales; otro, la provisión de métodos para sintetizarlos; otro, la provisión de un método para preparar composiciones antihelmínticas que contengan tales compuestos; y otro, la provisión de complejos de bencimidazoles 2-sustituídos con una sal metálica, eficaces para combatir la helmintiasis. Otros objetos del invento se apreciarán en la siguiente descripción del mismo.

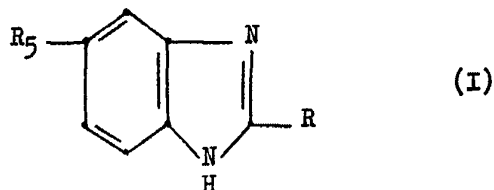
Entre los helmintos parásitos, los más comunes en animales domésticos son nematodos de los géneros Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuria, Ascaris, Capillaria, Heterakis y Ancylostomum. Las enfermedades atribuibles a tales infecciones, como ascaridiasis, trichostrongilosis y parasitismo intenso, están muy difundidas y son muy graves, y el hospedante enfermo padece dolencias como desnutrición, anemia y hemorragias. Además, los casos más avanzados y no combatidos de helmintiasis pueden acarrear postración y muerte.

Conforme al presente invento, se ha comprobado ahora que ciertos bencimidazoles que llevan en la posición 2 un radical arilo, halo-fenilo ó heteroaromático con un heteroátomo, y que pueden estar además sustituidos en la posición 5 del núcleo de bencimidazol con un grupo levialquilo, halo, fenilo, halofenilo, tienilo, levialcoxi, levialquiltio, fenoxi ó feniltio, pueden formar complejos con una sal metálica y dar quelatos dotados de actividad antihelmíntica.

Los compuestos originales, dentro del marco del presente in-



vento, son complejos de un compuesto de fórmula



5

y una sal metálica. En la fórmula (I) anterior, R es un radical ari-
 lo, como fenilo ó naftilo, un radical halofenilo, ó un radical hetero-
 aromático. Los radicales halofenilo que pueden encontrarse en la po-
 sición 2 de estos nuevos complejos son con preferencia radicales o-ha-
 lofenilo, como o-fluorofenilo, o-clorofenilo y análogos. Los radica-
 les heteroaromáticos en la posición 2 comprenden un anillo pentámero
 con menos de dos heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno ó azufre, y
 también los que comprenden un anillo hexámero con menos de dos hetero-
 átomos, como oxígeno ó azufre, en la estructura anular. Ejemplos de
 radicales heterocíclicos de anillo pentámero que pueden encontrarse en
 la posición 2 de los compuestos de fórmula I son tienilo, furilo y pi-
 rriilo. Estos sustitutos pueden estar además sustituidos, p. ej., con
 un grupo halógeno. Los radicales heteroaromáticos de un anillo hexá-
 mero que pueden encontrarse en la posición 2 de los bencimidazoles de
 la fórmula I comprenden cumarinilo y tiacumarinilo. El símbolo R₅ de-
 signa hidrógeno, alquilo, con preferencia levialquilo, como metilo,
 etilo, isopropilo y similares; halo, como cloro ó flúor; fenilo ó ha-
 lofenilo con un radical halo, como fluoro ó cloro en orto, meta ó pa-
ra respecto al carbono fenílico que enlaza el grupo halofenilo a la
 fracción bencimidazol. Ejemplos de tales grupos halofenilo comprenden
 p-fluorofenilo, p-clorofenilo, o-fluorofenilo, m-fluorofenilo y simi-
 lares. R₅ puede representar asimismo un radical heterocíclico, como
 tienilo y análogos; un grupo levialcoxi, como metoxi, etoxi, metiltio,
 propiltio y similares, ó un grupo fenoxi ó feniltio. Entre los susti-

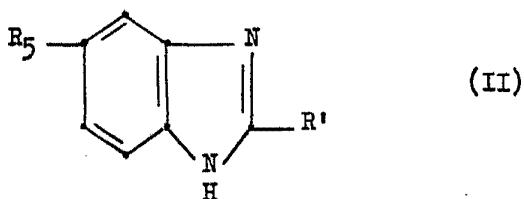
30



tutos que puede haber en la posición 5 del núcleo de benzimidazol, los predilectos son hidrógeno, fenilo, fluoro y parafluorofenilo.

Las composiciones de actividad antihelmíntica de este invento contienen complejos de un compuesto de fórmula

5



10 y una sal metálica, donde R_5 es como queda definido para la fórmula I, y R^1 es un radical arilo, como fenilo ó naftilo; un radical o-halofenilo u o-clorofenilo, ó un radical heteroaromático con menos de dos heteroátomos en la estructura anular, como nitrógeno, oxígeno ó azufre, p. ej., tienilo, furilo, pirrilo, piridilo, cumarinilo y tiacumarinilo.

15 La sal metálica adecuada para preparar los complejos se compone de un anión y un metal como cobre, plomo, cinc, hierro, cobalto, níquel, cromo, manganeso, cadmio, molibdeno, volframio (tungsteno) ó estaño. En consecuencia, son sales útiles para preparar los complejos de este invento las de metales del sistema periódico, grupo Ib, con
20 número atómico 29 (cobre); grupo IIb, con número atómico 30-48 (cinc y cadmio); grupo IVa, número atómico 50-82 (estaño y plomo); grupo VIb, número atómico 24-74 inclusive (cromo, molibdeno y tungsteno); grupo VIIb, número atómico 25 (manganeso), y grupo VIIIb, número atómico 26-28 inclusive (hierro, cobalto y níquel). Los compuestos preferidos
25 son aquellos en que la sal es de un metal de transición con número atómico 26-29 inclusive (hierro, cobalto, níquel y cobre).

Los aniones de la sal metálica no son esenciales para el invento, y pueden variar ampliamente. Como ejemplos, se pueden mencionar aniones inorgánicos, como haluros (fluoruro, cloruro, bromuro y
30 yoduro), nitrato, sulfato, borato, carbonato, estannato, fosfato, ni-



trito, tiocianato, perclorato, permanganato, arseniato, antimonio; y aniones orgánicos tales como los de ácidos carboxílicos, entre ellos los levialifáticos, p. ej., acetato y propionato, ó los de ácidos carboxílicos aromáticos, como benzoato y análogos.

5 Los complejos de este invento contienen 1-4 moles de bencimidazol 2-sustituido por mol de catión metálico; la relación en cualquier complejo específico depende de factores estéricos ó de posición, y del bencimidazol particular, catión y anión presentes en el complejo. Las cantidades relativas de bencimidazol y sal metálica empleadas en la
10 síntesis no parecen influir en la estructura del complejo resultante, siempre que basten para que se forme el complejo buscado. Aunque no interesa limitar por la siguiente exposición las estructuras de los complejos de este invento, se presume que en los mencionados aquí son covalentes coordinados todos los enlaces entre el bencimidazol 2-sus-
15 tituido y el átomo de metal, y que los complejos mismos no están ionizados.

Los entendidos en la materia apreciarán fácilmente que la estructura química concreta de los complejos de bencimidazol 2-sustituido y sal metálica del invento depende de la naturaleza del metal, del
20 bencimidazol 2-sustituido y del anión, aunque todos han de ser del mismo tipo general.

Como ejemplos de los complejos originales de este invento que pueden prepararse de acuerdo con los métodos aquí descritos, se mencionan los siguientes: complejos de sulfato de cobre y 2-(3'-fúril)-bencimidazol, de sulfato de cobre y 2-(2'-tíenil)-5-fenilbencimidazol, de
25 propionato de cobalto y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, de cloruro de cobre y 2-fenilbencimidazol, de bromuro de cinc y 2-(2'-pirril)-5-fluorobencimidazol, de nitrato ferroso y 2-(3'-tiacumarinil)-bencimidazol, de acetato de níquel y 2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de acetato de cobre y 2-(2'-clorofenil)-bencimidazol, de cloruro
30

- 6 326290 23



estannoso y 2-(2'-naftil)-bencimidazol, de cloruro de cobalto y 2-fenilbencimidazol, de nitrato de cobalto y 2-fenil-5-metilbencimidazol, y similares.

Los referidos complejos se pueden preparar por diversos procedimientos, todos los cuales comprenden poner en íntimo contacto una solución de la sal metálica y el bencimidazol ó una sal de adición de éste. En primer lugar, se pueden preparar mezclando una solución acuosa de una sal metálica, como sulfato, acetato, nitrato ó haluro, p.ej., cloruro de metal, con una sal de adición del bencimidazol, como el halohidrato, p. ej., clorhidrato de 2-fenilbencimidazol, en agua. El complejo resultante puede ser recuperado luego por métodos usuales, como filtración, concentración ó análogos.

Tambien es posible preparar los complejos disolviendo el bencimidazol reaccionante en un disolvente orgánico, y agregando la solución formada con la sal metálica en agua u otro disolvente. En este procedimiento, son disolventes útiles algunos alcoholes, p.ej., levialcanoles como metanol, etanol, isopropanol y similares; éteres como el dietílico, el metiletílico, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano y análogos; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno, naftaleno y similares; hidrocarburos halogenados, como tetracloruro de carbono, tricloroetano, cloroformo y análogos; dimetilformamida, dimetilacetamida y otros semejantes. El disolvente orgánico particular no es esencial para el invento; cualquiera de ellos disolverá adecuadamente el bencimidazol y será en sustancia inerte respecto al mismo y a la sal metálica utilizada. La reacción se desarrolla dentro de un amplio margen de temperatura, por lo que ésta no es factor esencial del invento. En general, la reacción se efectúa con preferencia a temperatura ambiente ó similar.

Los complejos precitados se preparan tambien calentando una suspensión acuosa de un bencimidazol definido por la fórmula (II) pre-



cedente con una solución acuosa de una sal metálica apropiada. Son satisfactorias temperaturas de reacción comprendidas entre la ordinaria y unos 150 °C, pero conviene emplear la de reflujo (hacia 100 °C).

5 Debe entenderse que cuando se emplean bencimidazoles 5-sustituidos como productos de partida en cada uno de los procedimientos antedichos, resultan complejos de bencimidazol 5- y 6-sustituidos, en proporciones que dependen en cierto grado de factores estéricos. Aunque se hace referencia en particular a los complejos de bencimidazol 5-sustituidos, también los 6-sustituidos están comprendidos en la fi-
10 nalidad del invento.

Los complejos de bencimidazol y sal metálica antes citados son útiles para tratar y/o prevenir helmintiasis en animales domésticos. Con este fin, se pueden administrar por vía oral añadidos al pienso, en el agua de beber, en bloques de sal, y en formas posológicas
15 tales como bolos y brebajes. La cantidad de ingrediente activo necesaria para dominar del mejor modo la helmintiasis, varía desde luego, según factores tales como complejo particular empleado, especie de parásito infectante, gravedad de la infección, y empleo terapéutico ó profiláctico del complejo.

20 Las dosis del complejo empleado dependen también de la especie animal en tratamiento. Por ejemplo, cuando interesa expulsar nematodos del género Trichostrongylus, para conseguir la máxima eficacia se prefiere dar a bovinos dosis dobles de las utilizadas para ovinos ó equinos. En general, ciertas clases de complejos de este invento
25 tienen actividades distintas de las de otras clases. Por ejemplo, los complejos que llevan en la posición 2 un grupo tienilo son más activos que los que lo tienen de furilo.

Por lo común, los complejos aquí mencionados, cuando se administran por la boca a animales domésticos, a dosis aproximadas de 0,1
30 a 500 mg/kg de peso corporal, son muy eficaces para dominar la helmin-



tiasis sin efecto tóxico intolerable. Cuando estos compuestos se han de emplear como agentes terapéuticos, se obtienen buenos resultados propinando a los animales una dosis diaria de 5 a 500 mg aproximadamente, y mejor 15 a 250 mg/kg de peso corporal. La dosis puede administrarse entera, ó dividida en varias fracciones en un lapso de 24 horas. Si interesa un tratamiento preventivo, y se dan los compuestos continuamente, los resultados son satisfactorios con dosis diarias aproximadas de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de los animales.

Estos complejos, preparados en dosis unitarias como cápsulas, tabletas, pastillas, bolos, brebajes ó similares, pueden mezclarse con uno ó varios ingredientes inocuos por vía oral, como diluentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, suspensivos, humectantes, etc. Los agentes suspensivos son particularmente valiosos cuando interesa una poción, y se deben emplear en cantidad que permita una suspensión uniforme del ingrediente activo en agua. En este sentido, son útiles suspensivos tales como goma arábiga, goma tragacanto, Veegum (R.E.Vanderbilt Co.), Carbopol (B.F.Goodrich Co.), alginas, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros. La cantidad exacta de suspensivo empleada dependerá de la concentración de antihelmíntico activo y del suspensivo precisamente utilizado.

Las formas posológicas unitarias se pueden preparar fácilmente mediante técnicas usuales de formulación, y son útiles sobre todo cuando se han de aplicar una sola dosis entera ó dividida en un lapso de 24 horas. Además de los ingredientes antes mencionados, las composiciones sólidas pueden contener un material que, asociado al componente activo, mantenga éste en forma inerte ó inactiva mientras la composición permanezca en el estómago ácido, y lo deje libre cuando llegue al intestino. Tales composiciones, por su carácter entérico ó enterotrópico, son particularmente útiles para tratar a animales con el conducto intestinal grevemente infectado de helmintiasis. Esta pro-



riedad entérica puede conseguirse revistiendo tabletas y bolos, de manera usual, con una de las capas entéricas comunmente empleadas, como las que contienen ácidos grasos, resinas, ceras, polímeros sintéticos y similares.

5 La cantidad exacta de ingrediente activo que haya de emplearse en las citadas composiciones puede variar, siempre que la ingerida sea suficiente para proporcionar la dosis necesaria. En general, tabletas, bolos y brebajes con un 5 a 70 % en peso de ingrediente activo suministran una dosis satisfactoria. Un típico ejemplo de bolo aplicable conforme a las enseñanzas del invento es el siguiente :

	Cloruro de cobalto y 2-(2'-tienil)-bencimidazol (complejo)	6,0	g
	Fosfato dicálcico	1,0	g
	Almidón	0,7	g
15	Goma guar	0,16	g
	Talco	0,11	g
	Estearato de magnesio	0,028	g

Este bolo se prepara mezclando bien el complejo, en partículas menores de malla 60, con 0,43 g de almidón en pasta acuosa. La 20 mezola resultante se granula del modo usual, se pasa por una criba n° 10, y se seca unas ocho horas a 40-50 °C. El material desecado se pasa luego por una criba n° 16, y se añaden la goma guar y el resto del almidón, removiendo bien el conjunto. A continuación se agregan los demás ingredientes, y se mezcla bien toda la masa. Se prepara 25 despues un bolo del tamaño que convenga, como de ordinario, mediante compresión.

Pociones ó brebajes adecuados contienen en una onza de composición los ingredientes que siguen :

30	A. Complejo de cloruro de cobre y 2-fenilbencimidazol	4,5	g
----	---	-----	---



	Cloruro de benzalconio	0,6	ml
	Emulsión antiespumante	0,06	g
	Hidroxietilcelulosa	0,3	g
	Fosfato monosódico	0,3	ml
5	Agua, c.s. para	30,0	ml
	B. Complejo de sulfato de plomo y 2-(2'-		
	fluorofenil)-bencimidazol	5,0	g
	Cloruro de benzalconio	0,7	ml
	Emulsión antiespumante	0,07	g
10	Hidroxietilcelulosa	0,4	g
	Fosfato monosódico	0,4	ml
	Agua, c.s. para	33,0	ml.

Las concentraciones de antihelmintico en estas formas de dosis unitarias puede variar, dentro de límites razonables, sin alterar las cantidades de los demás ingredientes de las composiciones.

Los complejos precitados se pueden administrar dispersos ó mezclados con los elementos normales del pienso, con el agua de beber ó con otros líquidos normalmente consumidos por los animales, Este método es útil cuando se quieren dar los compuestos activos durante un lapso de varios días ó mayor. La dosis requerida puede administrarse con piensos que contengan no menos de 0,001 a 6 % en peso del compuesto activo.

El presente invento se propone además el empleo de composiciones que contengan los complejos activos íntimamente dispersos ó mezclados con cualquier otro vehículo ó diluyente que sea inerte respecto al ingrediente activo, se pueda propinar por la boca y sea tolerable para los animales. Es posible emplear estas composiciones como concentrados ó suplementos, y diluirlas luego con más vehículo ó pienso para obtener la composición definitiva. En general, para administrar la dosis conveniente en el pienso final, dan resultados sa-



tisfactorios suplementos con 5 a 50 % en peso de ingrediente activo.

Ejemplos de suplementos típicos de pienso con los compuestos activos dispersos en un vehículo inerte sódico son :

- 5 A. Complejo de bromuro ferroso y 2-(2'-pirril)-5-fluorobencimidazol 30 lb
- Salvado de trigo 70 lb
- B. Complejo de sulfato de cinc y 2-(3'-tiacumarinil)-5-fenilbencimidazol 15 lb
- Conchas de ostra molidas 40 lb
- 10 Pulpa de frutas cítricas 45 lb.

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

EJEMPLO 1
=====

15 Complejo de sulfato de cobre y 2-fenilbencimidazol.

A 20 ml de dimetilacetamida se añaden 2 g de 2-fenilbencimidazol. La solución resultante se añade a otra de 2,5 g de sulfato cúprico heptahidratado en 10 ml de agua, con agitación constante. La suspensión así obtenida se filtra, y el sólido remanente, complejo de sulfato de cobre y 2-fenilbencimidazol, se seca lavando con etanol y retirando éste en vacío a temperatura ambiente.

Por igual procedimiento, pero empleando 2-(2'-clorofenil)-5-metilbencimidazol ó 2-(2'-tienil)-5-fluorobencimidazol en vez de 2-fenilbencimidazol, se obtienen los complejos de sulfato de cobre y 2-(2'-clorofenil)-5-metilbencimidazol ó de sulfato de cobre y 2-(2'-tienil)-5-fluorobencimidazol.

Empleando en el procedimiento anterior bromuro plumboso, acetato de cromo ó fluoruro estannoso en vez de sulfato cúprico heptahidratado, se obtienen respectivamente complejos de bromuro plumboso y 2-fenilbencimidazol, de acetato de cromo y 2-fenilbencimidazol, ó de



fluoruro estannoso y 2-fenilbencimidazol.

EJEMPLO 2

=====

Complejo de cloruro de cobalto y 2-fenilbencimidazol.

5 Se añade 0,5 g de cloruro de cobalto hexahidratado a 2 g de 2-fenilbencimidazol en 5 ml de dimetilacetamida. A la solución resultante se agrega benceno (20 ml), se enfría la mezcla, y da complejo de cloruro de cobalto y 2-fenilbencimidazol, p. fus. 268 °C. Este complejo es soluble en agua y en metanol a 25 °C, a razón de 0,024 mg/ml y
10 de 56,0 mg/ml, respectivamente.

Empleando 2-(2'-fúril)-5-fenilbencimidazol, 2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol ó 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol en vez de 2-fenilbencimidazol en el procedimiento anterior, se obtienen respectivamente los complejos de cloruro de cobalto y 2-(2'-fúril)-5-
15 fenilbencimidazol, de cloruro de cobalto y 2-(3'-cumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol ó de cloruro de cobalto y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, respectivamente. Este último quelato funde a 283 °C, y es soluble en agua a razón de 0,044 mg/ml.

Empleando fosfato de cinc en el anterior procedimiento, en
20 lugar de cloruro de cobalto hexahidratado, se obtiene un complejo de fosfato de cinc y 2-fenilbencimidazol.

EJEMPLO 3

=====

Complejo de cloruro de cobre y 2-fenilbencimidazol.

25 Se disuelve 0,1 mol de 2-fenilbencimidazol en 200 ml de agua hirviente y una cantidad equivalente de ácido clorhídrico. A esta solución se añade otra de 0,2 mol de cloruro cúprico. El precipitado que se forma, lavado con agua, da un complejo de cloruro de cobre y 2-fenilbencimidazol.

30 Por el mismo procedimiento, sustituyendo el 2-fenilbencimi-



dazol por 2-(2'-fluorofenil)-5-metilbencimidazol, 2-(2'-naftil)-5-fluorobencimidazol ó 2-(3'-tiacumarinil)-5-fenilbencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de cloruro de cobre y 2-(2'-fluorofenil)-5-metilbencimidazol, de cloruro de cobre y 2-(2'-naftil)-5-fluorobencimidazol, ó de cloruro de cobre y 2-(3'-tiacumarinil)-5-fenilbencimidazol.

Empleando cloruro plúmbico, nitrato cobaltoso ó acetato de níquel en vez de cloruro cuproso en el procedimiento anterior, se obtienen complejos de cloruro plúmbico y 2-fenilbencimidazol, de nitrato cobaltoso y 2-fenilbencimidazol, y de acetato de níquel y 2-fenilbencimidazol, respectivamente.

EJEMPLO 4
=====

Complejo de cloruro de cobre y 2-(3'-tienil)-bencimidazol

Se mezclan 0,2 mol de 2-(3'-tienil)-bencimidazol y 0,3 mol de cloruro de cobre dihidratado, y se añaden 200 ml de agua. La mezcla se tiene dos horas a reflujo; el complejo resultante de cloruro de cobre y 2-(3'-tienil)-bencimidazol se lava con agua, etanol y agua, respectivamente, y se seca a 80 °C en vacío.

Sustituyendo en el anterior procedimiento 2-(3'-tienil)-bencimidazol por 2-(2'-pirril)-5-fluorobencimidazol ó 2-fenil-5-(2''-tienil)-bencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de cloruro de cobre y 2-(2'-pirril)-5-fluorobencimidazol ó de cloruro de cobre y 2-fenil-5-(2''-tienil)-bencimidazol.

Si en el procedimiento anterior se emplea acetato plumboso ó fluoruro estánnico en vez de cloruro cúprico dihidratado, se obtienen respectivamente complejos de acetato de plomo y 2-(3'-tienil)-bencimidazol ó de fluoruro estánnico y 2-(3'-tienil)-bencimidazol.

EJEMPLO 5
=====

Complejo de sulfato de hierro y 2-fenilbencimidazol.

326290



Se mezclan 0,2 mol de 2-fenilbencimidazol y 0,3 mol de sulfato ferroso, y se añaden 130 ml de agua a la mixtura; ésta se somete dos horas a reflujo. La suspensión resultante se enfría, se filtra, y el complejo formado de sulfato de hierro y 2-fenilbencimidazol se lava con agua y se seca a 80 °C en vacío.

Empleando en el anterior procedimiento 2-(3'-naftil)-5-etoxibencimidazol ó 2-(2'-fúril)-5-clorobencimidazol en vez de 2-fenilbencimidazol, se obtienen los complejos de sulfato de hierro-2-(3'-naftil)-5-etoxibencimidazol ó de sulfato de hierro y 2-(2'-fúril)-5-clorobencimidazol, respectivamente.

Si en el procedimiento anterior se sustituye el sulfato ferroso por fosfato de cromo, se obtiene un complejo de fosfato de cromo y 2-fenilbencimidazol.

EJEMPLO 6

=====

Complejo de sulfato de cinc y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol.

Se añade 0,01 mol de 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol a 0,01 mol de sulfato de cinc en 10 ml de agua. Se hierve la mezcla, y precipita un complejo de sulfato de cinc y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol, que se lava con agua y se seca en vacío a 85 °C.

Si en el procedimiento anterior se sustituye el 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol por 2-(3'-tiacumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, 2-(2'-fúril)-5-fenoxibencimidazol ó 2-(3'-cumarinil)-5-etilbencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de sulfato de cinc y 2-(3'-tiacumarinil)-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de sulfato de cinc y 2-(2'-fúril)-5-fenoxibencimidazol, ó de sulfato de cinc y 2-(3'-cumarinil)-5-etilbencimidazol.

Sustituyendo en el anterior procedimiento el sulfato de cinc por cloruro de cadmio ó nitrato de tungsteno, se obtienen respectivamente complejos de cloruro de cadmio y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol



ó de nitrato de tungsteno y 2-(2'-fluorofenil)-bencimidazol.

EJEMPLO 7

=====

Complejo de sulfato de níquel y 2-fenilbencimidazol.

5 Se mezclan 20 g de 2-fenilbencimidazol y 26,3 g de sulfato níqueloso hexahidratado en 200 ml de agua, se calienta quince minutos en baño de vapor, y se hierve durante treinta minutos. Se filtra la mezcla resultante, y el sólido se lava con 100 ml de agua, se seca en vacío a 90 °C durante la noche, y da un complejo de sulfato
10 de níquel y 2-fenilbencimidazol.

Por el mismo procedimiento, empleando 2-fenil-5-feniltiobencimidazol ó 2-(2'-fúril)-5-fenilbencimidazol en vez de 2-fenilbencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de sulfato de níquel y 2-fenil-5-feniltiobencimidazol ó de sulfato de níquel y 2-(2'-fúril)-
15 5-fenilbencimidazol.

Sustituyendo el sulfato níqueloso hexahidratado por sulfato de molibdeno en el procedimiento anterior, se obtiene un complejo de sulfato de molibdeno y 2-fenilbencimidazol.

EJEMPLO 8

=====

Complejo de cloruro de manganeso y 2-fenilbencimidazol.

20 Se mezclan 20 g de 2-fenilbencimidazol y 22 g de cloruro de manganeso tetrahidratado en 200 ml de agua, y se calientan quince minutos a ebullición. La suspensión resultante se filtra, y el sólido
25 se lava con 100 ml de agua. El sólido obtenido es un complejo de cloruro de manganeso y 2-fenilbencimidazol.

Empleando 2-(2'-tienil)-5-etiltiobencimidazol en lugar de 2-fenilbencimidazol en el procedimiento anterior, se obtiene un complejo de cloruro de manganeso y 2-(2'-tienil)-5-etiltiobencimidazol.



EJEMPLO 9

=====

Complejo de nitrito de cobalto y 2-fenilbencimidazol.

Se calientan quince minutos en un baño de vapor 14,5 g de nitrato cobaltoso hexahidratado y 10 g de 2-fenilbencimidazol en 100 ml de agua. El sólido resultante, un complejo de nitrato de cobalto y 2-fenilbencimidazol, se filtra, se lava con agua, y se seca a 100 °C en vacío.

EJEMPLO 10

=====

10 Complejo de nitrato ferroso y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol.

A 30 ml de isopropanol se añaden 2 g de 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, y la solución obtenida se añade a nitrato ferroso en agua, agitando sin cesar. La mezcla resultante se filtra, y el complejo sólido de nitrato ferroso y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol se seca en vacío a temperatura ambiente.

Sustituyendo en el ejemplo anterior el 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol por 2-(2'-naftil)-5-clorobencimidazol, 2-(2'-fluorofenil)-5-(2'-clorofenil)-bencimidazol, 2-(3'-tiacumarinil)-5-fenilbencimidazol, 2-fenil-5-metoxibencimidazol, 2-fenil-5-fenoxibencimidazol, 2-(2'-clorofenil)-5-feniltiobencimidazol ó 2-(3'-fural)-5-etiltiobencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de nitrato ferroso y 2-(2'-naftil)-5-clorobencimidazol, de nitrato ferroso y 2-(2'-fluorofenil)-5-(2'-clorofenil)-bencimidazol, de nitrato ferroso y 2-(3'-tiacumarinil)-5-fenilbencimidazol, de nitrato ferroso y 2-fenil-5-metoxibencimidazol, de nitrato ferroso y 2-fenil-5-fenoxibencimidazol, de nitrato ferroso y 2-(2'-clorofenil)-5-feniltiobencimidazol, ó de nitrato ferroso y 2-(3'-fural)-5-etiltiobencimidazol.

Sustituyendo en el procedimiento anterior el nitrato ferroso por fluoruro cobáltico, cloruro cuproso, sulfato de cinc, acetato fé-

25290



rrico, borato de manganeso, sulfato níqueloso, nitrato de cadmio, sulfato de molibdeno ó bromuro de volframo, se obtienen respectivamente complejos de fluoruro cobáltico y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)bencimidazol, de cloruro cuproso y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de sulfato de cinc y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de acetato férrico y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de borato de manganeso y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de sulfato níqueloso y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de nitrato de cadmio y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, de sulfato de molibdeno y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol, ó de bromuro de volframo y 2-(2'-pirril)-5-(2'-tienil)-bencimidazol.

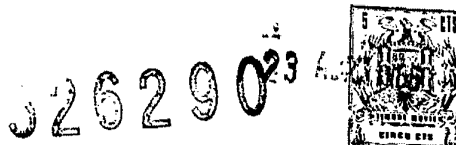
EJEMPLO 11

Complejo de sulfato de cinc y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

A una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico se añaden 10 g de 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol. Luego se añade una solución de sulfato de cinc en agua; se filtra la mezola resultante, se lava el sólido con agua, se seca en vacío a temperatura ambiente, y da un complejo de sulfato de cinc y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

Sustituyendo en el procedimiento anterior el 2-fenil-5-(4'-fluorofenil) por 2-(2'-fúril)-5-etoxibencimidazol, 2-(3'-cumarinil)-5-fenoxibencimidazol, 2-(2'-clorofenil)-5-feniltiobencimidazol, 2-(3'-tienil)-5-etiltiobencimidazol, 2-fenil-5-(3'-tienil)-bencimidazol ó 2-(2'-pirril)-5-clorobencimidazol, se obtienen respectivamente complejos de sulfato de cinc y 2-(2'-fúril)-5-etoxibencimidazol, de sulfato de cinc y 2-(3'-cumarinil)-5-fenoxibencimidazol, de sulfato de cinc y 2-(2'-clorofenil)-5-feniltiobencimidazol, de sulfato de cinc y 2-(3'-tienil)-5-etiltiobencimidazol, de sulfato de cinc y 2-fenil-5-(3'-tienil)-bencimidazol, ó de sulfato de cinc y 2-(2'-pirril)-5-clorobencimidazol.

Reemplazando en el procedimiento anterior 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)



rofenil por 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol, se obtiene un complejo de sulfato de cinc y 2-(4'-cloro-2'-fúril)-bencimidazol.

Si en el mismo procedimiento se sustituye sulfato de cinc por cloruro ferroso, bromuro plúmbico, acetato de manganeso, cloruro cromoso, nitrato de cadmio, cloruro de molibdeno ó nitrato de volframio, se obtienen respectivamente complejos de cloruro ferroso y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de bromuro plúmbico y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de acetato de manganeso y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de cloruro cromoso y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de nitrato de cadmio y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, de cloruro de molibdeno y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol, ó de nitrato de volframio y 2-fenil-5-(4'-fluorofenil)-bencimidazol.

Los siguientes ejemplos 12-17 tienen por objeto exponer métodos de preparación de materiales de partida utilizados en este invento.

EJEMPLO 12
=====

2-(2'-Fúril)-5-fenilbencimidazol.

Una solución de 3-nitro-4-aminobifenilo (5,00 g, 1,0 mol) y cloruro de furcilo recién destilado (3,35 g, 1,1 mol) en piridina (20 ml) se tiene quince minutos a reflujo y se vierte luego en un exceso de agua fría. El precipitado se separa por filtración, se lava con carbonato sódico acuoso a 5 %, y después con agua, hasta neutralidad. Después de secar en vacío, se obtiene un polvo amarillo (7,18 g, 99 %) p. fus. 154-157 °C. La cristalización en etanol da agujas amarillas esponjosas (6,33 g), p. fus. 157-160 °C. Por cromatografía y nueva cristalización de una porción pequeña, el p. fus. se eleva a 161-161,5 °C. Este compuesto (6,13 g) se hidrogena sobre un catalizador de 5 % de paladio en carbón (3 g) en solución etanólica (800 ml) a 70 °C. y 2,8 kg/cm². El material se filtra luego con Supercel, y la solución



5 clara, amarilla pálida, se hace aproximadamente 2n en ácido clorhidri-
co añadiendo 200 ml de este ácido concentrado acuoso. La solución se
calienta tres horas a reflujo, se alcaliniza con un exceso de amoniac-
o acuoso concentrado, y se evapora el etanol en baño de vapor a pre-
10 són reducida. Se separa una goma parda, que por desecación da una
espuma (6,13 g), la cual se somete a cromatografía en cloroformo so-
bre almina. El eluato en cloroformo da una espuma parda pálida
(3,80 g), p. fus. 103-105 C, con efervescencia, seguida de reocrista-
lización parcial a unos 150 C y fusión hacia 180 C. Este producto
15 se funde a unos 180 C durante treinta segundos, y el residuo crista-
lino (3,48 g) se reocrystaliza en 15 ml de acetato de etilo, para ob-
tener un polvo blanquecino, 2-(2'-furyl)-5-fenilbencimidazol (3,11 g,
59 %), p. fus. 188 C.

Este ejemplo ilustra el procedimiento aplicable para prepa-
15 rar materiales de partida del invento. Los otros compuestos inicia-
les de bencimidazol definidos por la fórmula (I) pueden obtenerse si-
guiendo el procedimiento detallado del presente ejemplo, mediante sus-
titución del 3-nitro-4-aminobifenilo por una nitroanilina adecuada-
mente sustituida, ó del cloruro de furoilo con un arilo, halofenilo
20 ó cloruro de ácido carboxílico heteroaromático apropiado.

EJEMPLO 13

=====

2,3,4,5-Tetraclorotetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo.

Se disuelven 125 g de 2-furoato de etilo en 100 ml de tetra-
25 cloruro de carbono, y la solución se enfría a 0 C, agitando, en un
baño de hielo seco. Se añade cloro, manteniendo la temperatura a
0 C \pm 3 C. Al cabo de unos 100 minutos, comienza el desprendi-
miento de humo, y se interrumpe la adición de cloro. La mixtura re-
accionante se concentra, para eliminar cloro, ácido clorhídrico y
30 tetracloruro de carbono. El residuo se destila a 22 mm a través de

26290



una columna corta de Vigreux, y da tres fracciones; la de punto más alto de ebullición (152-162 °C), es 2,3,4,5-tetraclorotetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo impuro.

EJEMPLO 14
=====

5

Cloro-2-furoatos de etilo

La fracción de elevado punto de ebullición obtenida por cloración en el ejemplo 13 se calienta en un destilador provisto de columna de Vigreux calentada. Con el baño a unos 235 °C, se desprende humo, y comienzan la destilación y la pirólisis. Se aumenta la temperatura del baño hasta unos 320 °C por espacio de una hora aproximadamente.

El destilado total se destila de nuevo a 20 mm, y da diversas fracciones, entre ellas las siguientes :

15	<u>Punto de ebul. a 20 mm</u>	<u>Compuesto</u>
	115-122 °C	5-cloro-2-furoato de etilo.
	123-129 °C	4,5-dicloro-2-furoato de etilo.
	129-145 °C	3,5-dicloro-2-furoato y etil-4,5-dicloro-2-furoato de etilo.
20	146-159 °C	tetraclorotetrahidrofurano.

EJEMPLO 15
=====

Ácido 3,5-dicloro-2-furoico

Se reúnen las fracciones obtenidas según el ejemplo 14, que hierven entre 123 y 145 °C a 20 mm, y se disuelven en 250 ml de metanol, añadiendo 250 ml de HOH 2n en metanol. Se forma un precipitado oscuro, y, después de enfriar, se filtra la mezcla de sólidos, y el filtrado se diluye con agua y se concentra, para eliminar el metanol. Las sales precipitadas en agua se añaden a la solución acuosa, y la solución resultante se acidifica con HCl concentrado. Esta mezcla se

30



5 extracta tres veces con éter, y el extracto reunido se extracta con hidróxido de amonio diluido. El extracto alcalino se trata con cloruro de calcio 2n, hasta que una porción del líquido sobrenadante no dé precipitado. Se filtran las sales de calcio, y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado.

Se extracta la mezola con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta obtener un residuo; éste, recristalizado en benceno, da ácido 3,5-dicloro-2-furoico, p. fus. 203-205 °C.

10

EJEMPLO 16

=====

Ácido 4,5-dicloro-2-furoico

15 Las sales de calcio obtenidas según el ejemplo 15 se suspenden en agua y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se extracta con éter, se lava con agua, y se extracta con hidróxido de amonio diluido. La solución alcalina se trata con cloruro de bario 2n, y da un precipitado, que se filtra, se lava con agua, se recristaliza en agua hirviente, se acidifica con ácido clorhídrico y se extracta con éter. Los extractos se desecan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta obtener un residuo. La recristalización en cloroformo da ácido 4,5-dicloro-2-furoico, p. fus. 157-159 °C.

20

EJEMPLO 17

=====

Ácido 4-cloro-2-furoico

25 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 una hora y media sobre un cono de vapor. El cinc remanente se separa por filtración, y el filtrado se diluye con agua. Como no se forma precipitado, esta solución se concentra hasta pequeño volumen, se

30

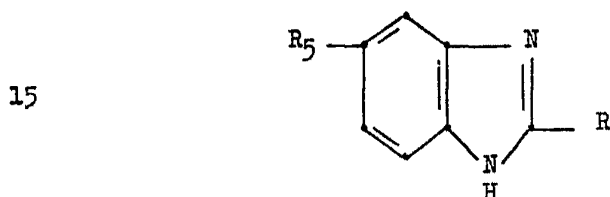


diluye con agua y se neutraliza con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado que se forma al añadir cloruro de bario 2n se separa por filtración, y el filtrado se acidifica y se extracta con éter. El éter se deseca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta obtener un residuo; éste se recristaliza en benceno, y da ácido 4-cloro-2-fu-
 5 roico, p. fus. 148-149 °C.

N O T A
 =====

Se reivindica como objeto de esta patente :

10 1. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazoles 2-sustituídos con sales metálicas, el cual comprende poner en íntimo contacto un bencimidazol de fórmula

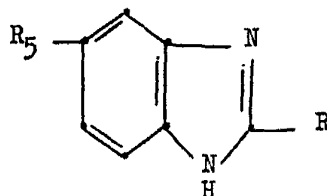


donde R se elige del grupo constituido por arilo, halofenilo, un radical heteroaromático compuesto de un anillo pentámero con menos de 2
 20 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un radical heteroaromático con un anillo hexámero de menos de 2 heteroátomos en la estructura anular, elegidos entre oxígeno y azufre; y R5 se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, halo, fenilo, halofenilo, tienilo, levialcoxilo, levialquiltio, fenoxi y feniltio, con una sal de
 25 un miembro elegido del grupo constituido por un metal del grupo Ib del sistema periódico con número atómico 29, un metal del grupo IIb con número atómico 30-48, un metal del grupo IVa con número atómico 50-82, un metal del grupo VIb con número atómico 24-74 inclusive, un metal del grupo VIIb con número atómico 25, y un metal del grupo VIIIb con número
 30 atómico 26-28 inclusive.



2. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazo-
les 2-sustituidos con sales metálicas, el cual comprende tratar un
bencimidazol de fórmula

5

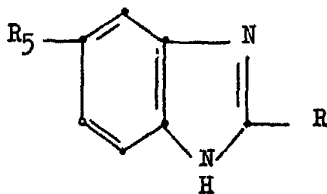


en medio acuoso, donde R se elige de la clase integrada por arilo, ha-
lofenilo y un radical heteroaromático que en su estructura anular tie-
ne menos de dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azu-
fre, y R₅ se elige del grupo compuesto por hidrógeno, levialquilo, ha-
lo, fenilo, halofenilo, tienilo, levialcoxi, levialquiltio, fenoxi y
feniltio, con una sal de un miembro del grupo formado por un metal del
15 grupo Ib del sistema periódico con número atómico 29, un metal del gru-
po IIb con número atómico 30-48, un metal del grupo IVa con número ató-
mico 50-82, un metal del grupo VIa con número atómico 24-74 inclusive,
un metal del grupo VIIb con número atómico 25, y un metal del grupo
VIIb con número atómico 26-28 inclusive.

20

3. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazo-
les 2-sustituidos con sales metálicas, el cual comprende tratar un ben-
cimidazol de fórmula

25

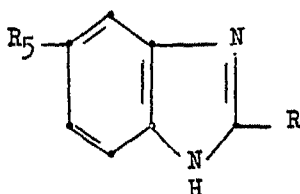


en un disolvente orgánico, donde R se elige de la clase formada por
arilo, halofenilo, un radical heteroaromático compuesto de un anillo
30 pentámero con menos de dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxí-



geno y azufre, y un radical heteroaromático compuesto de un anillo hexámero con menos de dos heteroátomos en la estructura anular, elegidos entre oxígeno y azufre; y R₅ se elige del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, halo, fenilo, halofenilo, tienilo, levialcoxi, levialquiltio, fenoxi y feniltio, con una sal de un miembro del grupo integrado por un metal del grupo Ib del sistema periódico con número atómico 29, un metal del grupo IIb con número atómico 30-48, un metal del grupo IVa con número atómico 50-82, un metal del grupo VIb con número atómico 24-74 inclusive, un metal del grupo VIIb con número atómico 25, y un metal del grupo VIIIb con número atómico 26-28 inclusive.

4. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazoles 2-sustituidos con sales metálicas, el cual comprende tratar una sal ácida de adición de un bencimidazol de fórmula



15

donde R se elige de la clase constituida por arilo, halofenilo, y un radical heteroaromático que tiene en su estructura anular menos de dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y R₅ se elige del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, halo, fenilo, halofenilo, tienilo, levialcoxi, levialquiltio, fenoxi y feniltio, con una sal de un miembro elegido del grupo formado por un metal del grupo Ib del sistema periódico con número atómico 29, un metal del grupo IIb con número atómico 30-48, un metal de grupo IVa con número atómico 50-82, un metal del grupo VIb con número atómico 24-74 inclusive, un metal del grupo VIIb con número atómico 25, y un metal del grupo VIIIb con número atómico 26-28 inclusive, en solución acuosa.

25

30

326290



5. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazo-
les 2-sustituidos con sales metálicas, el cual comprende poner íntima-
mente en contacto 2-fenilimidazol con una sal de un metal de transi-
ción con número atómico 26-29 inclusive.

5 6. - Procedimiento para preparar compuestos de bencimidazo-
les 2-sustituidos.

Esta memoria consta de veinticinco páginas, escritas por una
sola cara.

BARCELONA,

P. A.