

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE BENCIMIDAZOLES  
CON ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA  
POTENCIAL

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS  
(FARMACIA: QUIMICA FARMACEUTICA)  
PRESENTA

MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

México, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1990

30570  
3  
2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	Página
Introducción -----	1
Generalidades -----	4
PARTE I. Diseño y Síntesis de Análogos de Meben-	
dazol -----	10
A. Síntesis de 2-Aminobencimidazol ---	12
A.1 Síntesis de 2-Amino-5,6-dicloroben-	
cimidazol -----	12
A.2 Síntesis de 2-Amino-5(6)-cloroben-	
cimidazol -----	16
A.3 Método alternativo para la obten-	
ción de 2-Amino-5,6-diclorobenci-	
midazol y 2-Amino-5(6)-clorobenci-	
midazol -----	19
B. Síntesis de los derivados <u>3-12</u> ----	23
B.1 Síntesis de los acetilbencimidazo-	
les <u>3-6</u> -----	23
B.2 Síntesis de los 1-metoxicarbonil-	
bencimidazoles <u>7-10</u> -----	30
B.3 Síntesis de los 2-metoxicarbamoil-	
bencimidazoles <u>11-12</u> -----	35

PARTE II. Diseño y Síntesis de Análogos de Tri-	
clabendazol -----	37
A. Síntesis de 2-Mercaptobencimidazo-	
les -----	42
B. Síntesis de 2-Metiltiobencimidazo-	
les <u>32-33</u> -----	43
C. Síntesis de 2-Metilsulfinilbencimi-	
dazoles <u>34-36</u> -----	44
 PARTE III. Ensayos Preliminares de Actividad	
Biológica -----	45
 PARTE IV. Conclusiones -----	49
 PARTE V. Parte Experimental -----	51
 PARTE VI. Espectros -----	83
 Bibliografía -----	117

**SINTESIS DE BENCIMIDAZOLES CON  
ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA  
POTENCIAL**

## RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de los siguientes derivados del bencimidazol (los números indican el derivado del bencimidazol).

1-acetil-2-amino (3); 1-acetil-2-amino-5(6)-cloro (4-5); 1-acetil-2-amino-5,6-dicloro (6); 2-amino-1-metoxicarbonil (7); 2-amino-5(6)-cloro-1-metoxicarbonil (8-9); 2-amino-5,6-dicloro-1-metoxicarbonil (10); 2-metoxicarbamoil (11); 5-cloro-2-metoxicarbamoil (12); 2-amino-5,6-dicloro (17); 2-amino-5(6)-cloro (18); 2-amino (30); 2-metiltio (31); 5(6)-cloro-2-metiltio (32); 5,6-dicloro-2-metiltio (33); 2-metilsulfinil (34); 5(6)-cloro-2-metilsulfinil (35); 5,6-dicloro-2-metilsulfinil (36); 2-mercapto (37); 5(6)-cloro-2-mercapto (38) y 5,6-dicloro-2-mercapto (39).

La estructura de los compuestos preparados se determinó por métodos espectroscópicos y espectrométricos. Para los compuestos 4-5 y 8-9 se discuten los espectros de  $C_{13}$ . Para 17 se describe un nuevo método de síntesis por cloración de 30 con  $H_2O_2$  y  $HCl$ .

Ensayos preliminares como fasciolicidas de los compuestos 3-10, 18, 31-36 y 39, mostraron que 3, 4, 33-36 tuvieron una eficacia "in vitro" del 100%; la mezcla 8-9 mostro una efectividad "in vivo" de 90% en conejos de 60% en borregos. En esta misma prueba 10 resulto inactivo.

## ABSTRACT

In this thesis is described the synthesis of the following benzimidazole derivatives (underlined numbers apply to the benzimidazole derivative): 1-acetyl-2-amino (3); 1-acetyl-2-amino-5(6)-chloro (4-5); 1-acetyl-2-amino-5,6-dichloro (6); 2-amino-2-methoxycarbonyl (7); 2-amino-5(6)-chloro-1-methoxycarbonyl (8-9); 2-amino-5,6-dichloro-1-methoxycarbonyl (10); 2-methoxycarbamoyl (11); 5-chloro-2-methoxycarbamoyl (12); 2-amino-5,6-dichloro (17); 2-amino-5(6)-chloro (18); 2-amino (30); 2-methylthio (31); 5(6)-chloro-2-methylthio (32); 5,6-dichloro-2-methylthio (33); 2-methylsulfinyl (34); 5(6)-chloro-2-methylsulfinyl (35); 5,6-dichloro-2-methylsulfinyl (36); 2-mercapto (37); 5(6)-chloro-2-mercapto (38) and 5,6-dichloro-2-mercapto (39).

Structural elucidation of these compounds were made from the spectroscopic data. The  $^{13}\text{C}$  spectra of 4-5 and 8-9 are discussed. For 17 a new method of synthesis is described, which consists in the treatment of 30 with  $\text{H}_2\text{O}_2$  and  $\text{HCl}$ .

Preliminary bioassay against *Fasciola hepatica* were carried out with 3-10, 18, 31-36 y 39. Compounds 3, 4, 33 and 36 had 100% efficacy "in vitro". The mixture of 8-9 showed "in vivo" efficacy of 90% in rabbits and 60% in lambs. In this test 10 was inactive.

## INTRODUCCION

Las infestaciones causadas por helmintos (nemátodos, céstodos y tremátodos), en el hombre como en los animales, son más comunes que cualquier otra enfermedad, tanto en los países desarrollados, como en los del tercer mundo. Cerca del 20% de todos los humanos y animales del mundo están infestados por gusanos, siendo los países del tercer mundo los más afectados, al igual que los que poseen climas tropicales.

Si bien es tan grande la población afectada, frecuentemente no se da la importancia debida a este tipo de infestación, por lo que hay millones de humanos y animales padeciendo helmintiasis con la consecuente pérdida de productividad humana y disminución de los beneficios que el reino animal nos proporciona.

Desde tiempos remotos los chinos y los egipcios tenían remedios para estas enfermedades y todavía, a 3500 años de ellos, el tratamiento de estas infestaciones dista mucho de ser satisfactoria para el hombre y muchos menos para los animales.

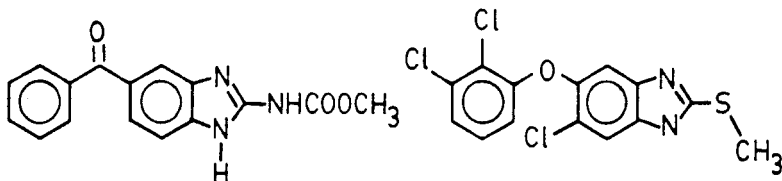
En algunas regiones la importancia de la helmintiasis no ha sido propiamente considerada ya que pocas de estas enfermedades son verdaderamente amenazantes para la vida, habiendo casos en que las relaciones huesped-parásito pueden perdurar muchos años.



En las últimas décadas las principales compañías farmacéuticas han disminuido sus programas de investigación en medicina tropical debido a que la creación de compuestos nuevos, escalamiento y desarrollo industrial, son demasiado costosos; por esto, se ha optado por investigar las áreas mejor retribuidas enfocando la atención en las llamadas enfermedades de la civilización<sup>(3)</sup>.

No obstante, la investigación acerca de fármacos que pueden ayudar al control de las enfermedades parasitarias sigue siendo de gran interés, correspondiendo a los países que más las sufren, poner mayor interés en el desarrollo de nuevos fármacos en la medida de sus posibilidades económicas y científicas se lo permitan.

Si consideramos los diversos compuestos antihelmínticos que han surgido a través del tiempo, encontraremos que el mebendazol (1) y el triclabendazol (2) han alcanzado un gran éxito y reconocimiento en el mercado internacional.



1

2

El mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro, de gran uso, tanto en medicina humana como veterinaria, por otro lado, el triclabendazol es un potente fasciolicida muy empleado en la actualidad en medicina veterinaria.

Dada la gran actividad y seguridad de uso que tiene el mebendazol, así como el alto costo del triclabendazol y las grandes cantidades de éste que se requieren en los tratamientos, se emprendió en nuestros laboratorios un proyecto de investigación en colaboración con el "Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias" (INIFAP). Como parte de ese proyecto, esta tesis tiene los siguientes objetivos:

1. Diseño y síntesis de análogos del mebendazol con posible actividad antihelmíntica.
2. Diseño y síntesis de análogos del triclabendazol con posible actividad fasciolicida.

## GENERALIDADES

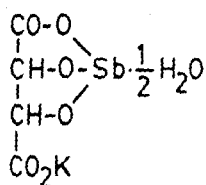
Para el tratamiento de las helmintiasis se han empleado, a través del tiempo, muchos compuestos con gran diversidad en sus estructuras moleculares<sup>(1)</sup>. Dentro de los que más se han utilizado se encuentran (Fig. 1): (pág.

) compuestos con antimonio (tartar emético); compuestos tricíclicos con cadenas de dialquilamino (lucantona e hicantona); dihidroisoquinolinas (prazicuantel); hidrocarburos halogenados ( $\text{CCl}_4$ , hexacloroetano); fenoles y bisfenoles halogenados (hexaclorofeno); salicilanilidas halogenadas (oxiclozanida); fenoxialcanos (dianfenetide); bencimidazoles (tiabendazol); piperazinas (dietilcarbamazina) e imidazoles (metronidazol).

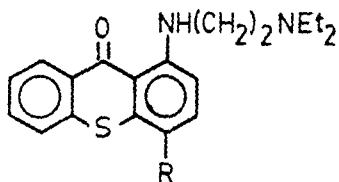
La necesidad de un antihelmíntico con un alto rango de acción antiparasitaria, alto grado de eficacia, buen margen de seguridad y versatilidad en la administración apuntó las investigaciones hacia derivados de bencimidazol<sup>(2)</sup>.

El bencimidazol, es uno de los compuestos más viejos y conocidos, su núcleo ha sido reconocido como base para la construcción de moléculas que poseen un amplio espectro de actividad biológica.

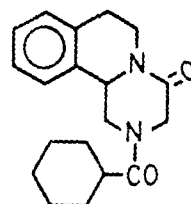
La polifuncionalidad asociada con el núcleo del bencimidazol, la facilidad para llevar a cabo varias reacciones orgánicas y su asociación con biomoléculas ha estimulado a algunos laboratorios del mundo a explorar sus diversas ru-



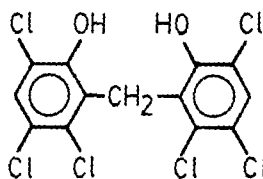
Tartar emético



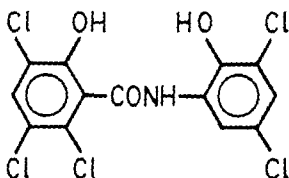
R=Me, Lucantona

R=CH<sub>2</sub>OH, Hicantona

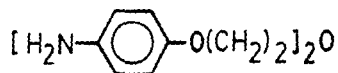
Praziquantel

Tetracloruro  
de carbonoHexacloro-  
etano

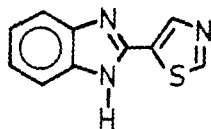
Hexaclorofeno



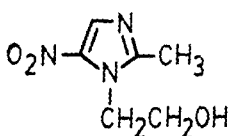
Oxiclosanida



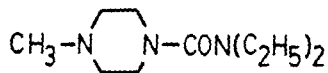
Dianfenetide



Tiabendazol



Metronidazol



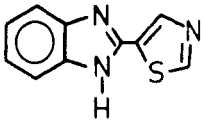
Diethylcarbamazepina

Figura 1. Clases de antihelmínticos.

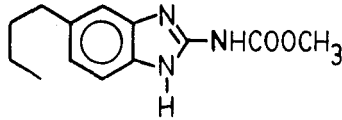
tas sintéticas. Esto no solo ha llevado al descubrimiento de varios aspectos fascinantes de la química de los bencimidazoles, sino también ha conducido a la síntesis de una gran variedad de derivados del bencimidazol, algunos de los cuales se ha demostrado que exhiben poderosa actividad farmacológica<sup>(3)</sup>; antihelmíntica, microbiana, pesticida, anti-neoplásica, etc. Entre todas, la antihelmíntica es el área que más se ha estudiado y la investigación se ha dirigido hacia el diseño y síntesis de fármacos de uso humano y veterinario.

En 1961 se preparó el tiabendazol por primera vez, por el grupo Merck<sup>(45)</sup>. La desventaja del tiabendazol es que es inactivado rápidamente por el metabolismo de fase 1 mediante hidroxilación en la posición 5; el metabolito 5-hidroxi-tiabendazol<sup>(4)</sup>, puede existir ya sea libre o conjugado como glucoronido o sulfato<sup>(4)</sup>. Basados en esta característica surgieron otros bencimidazoles con la posición 5 substituida y sin el grupo tiazolil en la posición 2; en su lugar, un grupo metilcarbamato (Fig. 2). Estos cambios han dado compuestos en los que se ha modificado drásticamente la velocidad de eliminación<sup>(5)</sup>, así se obtuvieron fármacos efectivos a bajas dosis y con amplios espectros de actividad antihelmíntica<sup>(6)</sup>.

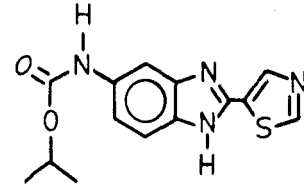
Todos estos bencimidazoles, excepto el mebendazol, presentan el mismo modo de acción farmacológico<sup>(2,7,8)</sup> que es la inhibición de la fumarato reductasa bloqueando la



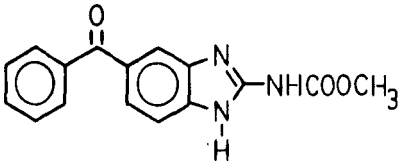
Tiabendazol (45)



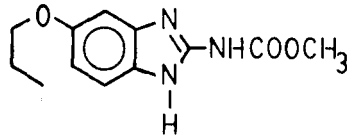
Parbendazol (46)



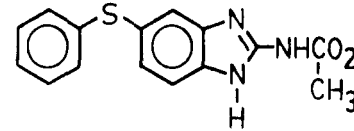
Cambendazol (47)



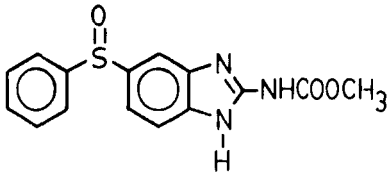
Mebendazol (48)



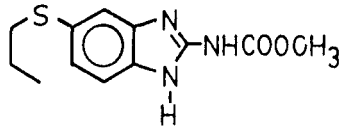
Oxibendazol (49)



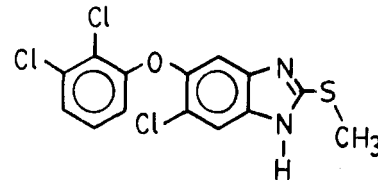
Fenbendazol (50)



Oxfendazol (51)



Albendazol (52)



Triclabendazol (30)

Figura 2. Antihelmínticos derivados del bencimidazol.

formación de enlaces de alta energía (ATP), resultando en la parálisis muscular y consecuente muerte del parásito.

Para el mebendazol el principal mecanismo propuesto es la inhibición del transporte de la glucosa, induce la desaparición de los microtubulos citoplasmáticos (2,9), coincidiendo con un bloqueo en el transporte de secreciones granulares y disminución del movimiento de otras sustancias subcelulares como la glucosa. En ausencia de glucosa y sin reservas de glucógeno la capacidad de producir ATP disminuye y por tanto el parásito muere.

Los bencimidazoles pueden tener más de un sitio de acción ya sea inhibición de la fumarato reductasa, inhibición de la captación de glucosa o desacoplamiento del transporte electrónico; no importa cual de estos sea, todos estos sitios de acción quedan dentro de un proceso elemental: el metabolismo energético.

Hasta la fecha no se conoce como influyen las diferencias en la estructura de los bencimidazoles en el modo de acción, pero se sabe que simples modificaciones estructurales a menudo resultan en diferentes modos de acción y por consiguiente en espectro antihelmíntico.

El trabajo realizado en esta tesis se presenta en cuatro partes o secciones, las cuales se enlistan a continuación:

- I. Diseño y Síntesis de Análogos de Mebendazol.
- II. Diseño y Síntesis de Análogos de Triclabendazol.
- III. Ensayos Preliminares de Actividad Biológica.
- IV. Conclusiones
- V. Experimental
- IV. Espectros



## PARTE I

## DISEÑO Y SINTESIS DE ANALOGOS DE MEBENDAZOL

## Introducción.

Tomando como modelo la molécula del mebendazol (1), compuesto antihelmíntico de amplio espectro<sup>(10-13)</sup>, se diseñó la serie de compuestos 3-16 (Tabla 1), los cuales guardan algunas de las características estructurales del mebendazol. En esta tesis se realizó la síntesis de los compuestos 3-12.

Tabla 1. Análogos de Mebendazol diseñados.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<u>3</u>	-COCH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>4</u>	-COCH <sub>3</sub>	H	Cl	H
<u>5</u>	-COCH <sub>3</sub>	H	H	Cl
<u>6</u>	-COCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl
<u>7</u>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>8</u>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
<u>9</u>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
<u>10</u>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl
<u>11</u>	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
<u>12</u>	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H
<u>13</u>	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl
<u>14</u>	H	-COCH <sub>3</sub>	H	H
<u>15</u>	H	-COCH <sub>3</sub>	Cl	H
<u>16</u>	H	-COCH <sub>3</sub>	Cl	Cl

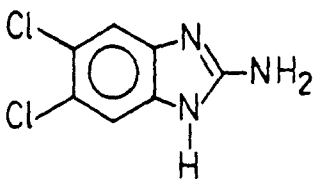
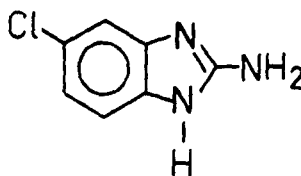
En estos compuestos se conserva el núcleo de 2-amino-bencimidazol, se sustituyen las posiciones 5 y/o 6 por cloros, la posición 1 por un radical acetilo o metoxicarbonilo y la posición 2 por un metoxicarbamoilo; también se dejaron sin sustituyentes las posiciones 5 y 6 con el objeto de contar con una serie de compuestos que permitan hacer correlaciones cuantitativas de estructura actividad biológica, posteriormente.

Se eligió cloro como sustituyente en 5 y 6 porque se ha observado que los compuestos clorados, en algunos derivados de bencimidazol<sup>(14)</sup>, algunos más simples como hexacloroetano y otros como el hexaclorofeno tienen actividad anti-helmíntica, particularmente contra fasciola hepática<sup>(1,2)</sup>. Se eligió el radical metoxicarbamoilo como sustituyente en 2 y metoxicarbonilo en 1 ya que en los compuestos con este tipo de sustituyentes presentan mayor tiempo de vida media, es decir sus velocidades de absorción y eliminación son menores que cuando se tiene otro sustituyente; por ejemplo, el grupo tiazolil en el tiabendazol. Se eligió el radical acetilo como sustituyente para observar que efectos pudiera mostrar en cuanto a actividad biológica un cambio tan sutil como la disminución de un átomo de oxígeno.

La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo en dos pasos; primeramente se obtuvieron los 2-aminobencimidazoles, y posteriormente éstos se emplearon para obtener los compuestos 3-12.

### A. Síntesis de 2-Aminobencimidazoles.

Debido a que en la síntesis de los compuestos análogos al mebendazol fue necesario emplear 2-Amino-5,6-diclorobencimidazol (17) y 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (18) como materia prima, se procedió a la síntesis de estos compuestos por métodos tradicionales y además por un método implementado en nuestro laboratorio.

1718

#### A.1 Síntesis de 2-Amino-5,6-diclorobencimidazol (17).

Para la síntesis del compuesto 17 se siguió el esquema de reacción 1 (pág. 15). Se partió de 1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexaclorociclohexano (19) (lindano comercial) el cual por una deshidrohalogenación con potasa alcohólica a reflujo por 3.5 horas dió el 1,2,4-Triclorobenceno (20)<sup>(15)</sup> como un líquido amarillo pálido en un 76% de rendimiento. Este líquido se purificó por destilación de bulbo a bulbo dando un líquido incoloro el cual se identificó por RMN protónica, coincidiendo las señales con un sistema ABC que integra

para 3H como se esperaba.

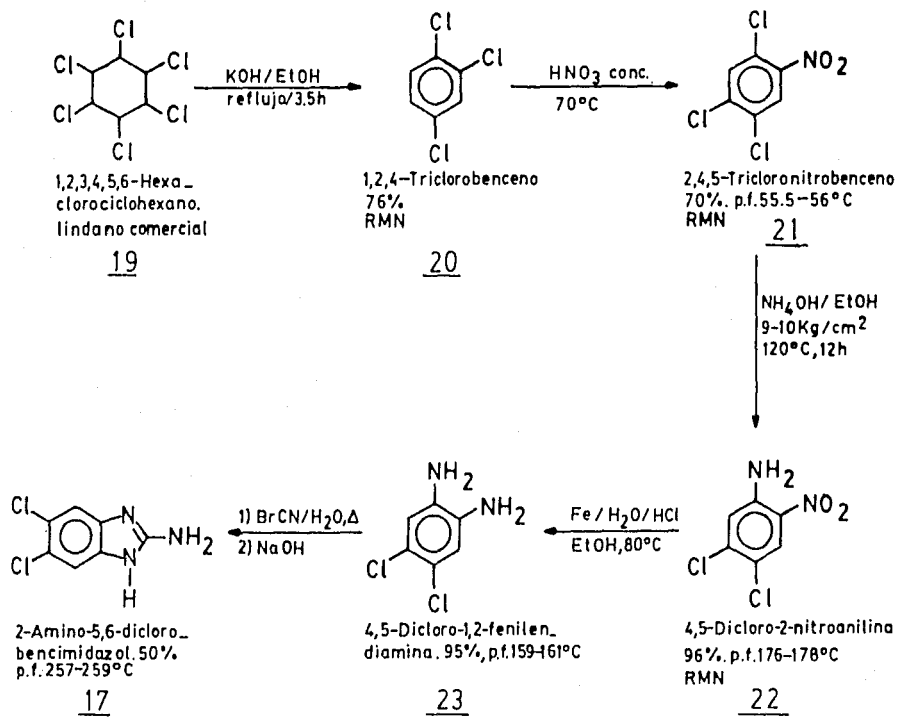
El 1,2,4-Tricloro-5-nitrobenceno (21) se preparó por nitración de 20 con mezcla sulfonítrica<sup>(15)</sup> a 70°C, el rendimiento de la reacción fué de 70%. El producto crudo se purificó en metanol dando un sólido en forma de agujas color amarillo paja con punto de fusión de 55-56°C. El espectro de RMN presentó 2 señales a 7.3 ppm y 7.1 ppm que integran para 1 protón cada una.

El producto 21 anterior, disuelto en etanol, se trató con hidróxido de amonio concentrado bajo presión y temperatura por 12 horas<sup>(16)</sup> para dar 4,5-Dicloro-2-nitroanilina (22) mezclado con materia prima y tal vez producto de sustitución en la posición 4. La purificación se logró por recristalización sucesiva de tolueno y tolueno-metanol. El producto puro fué un sólido anaranjado con pf. 176-178°C; la RMN coincidió con el reportado en la literatura<sup>(17)</sup>.

La reducción del grupo nitro en 22 se realizó con Fe/HCl en etanol-agua a 80°C<sup>(18)</sup> dando la 4,5-Dicloro-1,2-fenilendiamina (23) con 95% de rendimiento crudo.

Después se probó otro método de reducción con mejores resultados en cuanto a pureza del producto final. Este método consistió en tratar el compuesto nitrado 22 con cloruro estanoso dihidratado en etanol a reflujo<sup>(19)</sup>, el producto 23 puro fundió a 159-161°C, coincidiendo con el reportado en la literatura<sup>(38)</sup>.

El cierre del anillo se realizó agregando bromuro de cianógeno a una suspensión de 23 en agua a 80°C y posterior tratamiento con solución de hidróxido de sodio<sup>(20)</sup>. El 2-Amino-5,6-diclorobencimidazol (17) se obtuvo con un 50% de rendimiento, se purificó por recristalización de metanol-agua con carbón activado, el pf. fue de 257-259°C. El espectro (No. 1) de IR presentó las bandas características de amina primaria a 3480 y 3350  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro (No. 2) de RMN protónica presentó una señal amplia de 4.9 ppm que integra para 3H y desaparece con agua deuterada, correspondiente al  $\text{NH}_2$  libre y  $\text{NH}$  del anillo. El espectro (No. 3) de masas presentó un  $\text{M}^+$  de  $m/z$  201 (100%) de abundancia.



Esquema 1. Método normal de síntesis de 2-Amino-5,6-diclorobenzimidazol (17).

## A.2 Síntesis de 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (18).

Para la síntesis del compuesto 18 se siguió el esquema de reacción 2 (pág. 18). Se partió de la 4-Cloroanilina (24), la cual se acetiló con anhídrido acético a 80°C<sup>(21)</sup> para proteger el grupo amino. La acetanilida 25 se obtuvo con un rendimiento de 97,4%. El producto crudo se sometió a nitración usando mezcla sulfonítrica por 30 minutos a 25°C<sup>(22)</sup>. La 4-Cloro-2-nitroacetanilida (26) se obtuvo como un sólido amarillo con rendimiento de 96% y un punto de fusión de 99-101°C, que coincide con el reportado en la literatura<sup>(20)</sup>.

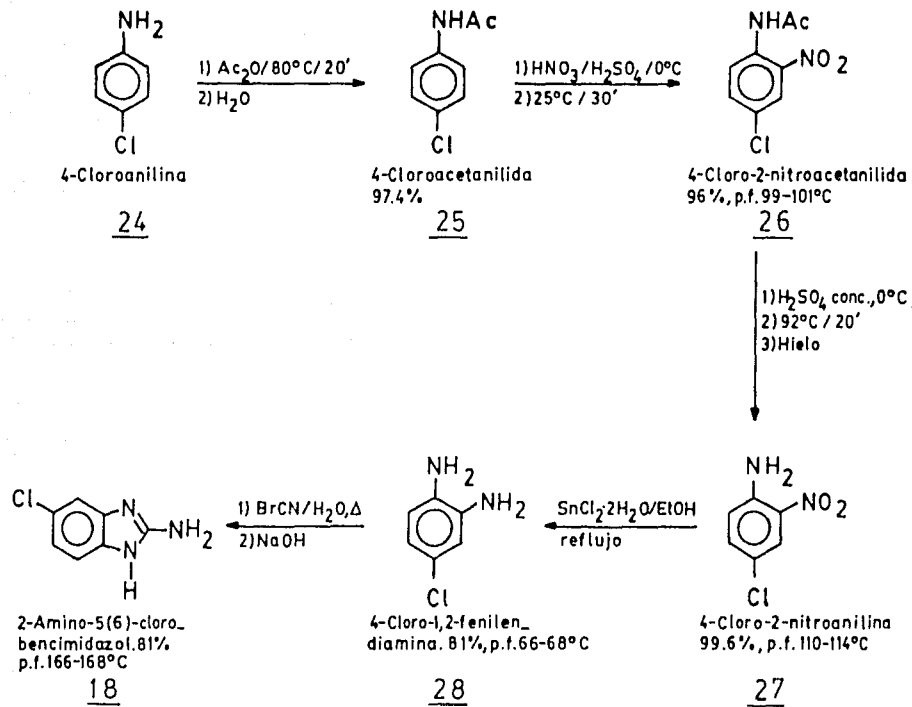
El siguiente paso fue la hidrólisis de 26<sup>(22)</sup>, la cual se hizo con ácido sulfúrico a 92°C por 30 min. Después de agregar hielo a la mezcla de reacción se obtuvo la 4-Cloro-2-nitroanilina (27) como un sólido color naranja con un rendimiento de 99,6% y un punto de fusión de 100-114°C (Lit<sup>(39)</sup> 116°C).

La reducción del grupo nitro en 27 se realizó empleando una técnica recientemente reportada<sup>(19)</sup>, la cual usa cloruro estanoso dihidratado como reductor en etanol a reflujo. La 4-Cloro-1,2-fenilendiamina (28) se obtuvo con un 81% de rendimiento y fue un sólido blanco que oscurece rápidamente, el punto de fusión fue de 66-68°C.

El tratamiento de (28) en suspensión acuosa a 80°C con bromuro de cianógeno y sosa<sup>(20)</sup> dió el 2-Amino-5-

clorobencimidazol (18) con 81% de rendimiento crudo. El producto se purificó por recrystalización de agua y decoloración con carbón activado. El espectro (No. 4) de IR mostró la banda de amina primaria a 3450 y 3350  $\text{cm}^{-1}$ . El Espectro (No. 4) de RMN mostró una señal amplia que integra para 2 protones a 6.4 ppm correspondiente al grupo amino. El espectro (No. 6) de masas dió un  $M^+$  de  $m/z$  de 167 (100% de abundancia).





Esquema 2. Método normal de síntesis de 2-Amino-5(6)-clorobenzimidazol (18).

A.3 Método alternativo para la obtención de 2-Amino-5,6-diclorobencimidazol y 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (17 y 18).

Este método surgió cuando al reproducir una técnica reportada en la literatura<sup>(20)</sup>, para la obtención de 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (18), se encontró que 18 se obtenía con un rendimiento de 50%, además un subproducto en igual proporción, el cual se separó, no sin problemas, y se identificó, resultando ser (17), ya que fundió a 257-259°C<sup>(37)</sup>. Los espectros de IR y RMN fueron iguales a los del compuesto correspondientes sintetizado por el método tradicional.

Tras repetidos intentos por mejorar los rendimientos de 18 por este método, se encontró que variando las proporciones de los reactivos se puede hacer más selectiva la reacción hacia el producto monoclorado o hacia el diclorado (ver Esquema de reacción 3, pág. 21).

El método parte de 2-Aminobencimidazol (30) el cual se preparó con un 53% de rendimiento haciendo reaccionar o-fenilendiamina (29) en suspensión acuosa con bromuro de cianógeno a 80°C y posterior tratamiento con hidróxido de sodio<sup>(20)</sup>. También se preparó usando bromuro de cianógeno recién preparado<sup>(23,44)</sup> y el rendimiento fué de 91%. El producto recristalizado de agua fundió a 227.5-228°C, coincidiendo con el p.f. reportado en la literatura<sup>(40)</sup>,

(229-231°C).

Cuando (30) se trató con ácido clorhídrico al 18.39% y 1 equivalente de peróxido de hidrógeno<sup>(20)</sup> dió 50% de compuesto monoclorado (18) y 50% de diclorado (17); sin embargo, cuando se trató con ácido clorhídrico al 18.39% y 2 equivalentes de agua oxigenada se obtuvo 83% de compuesto diclorado (17) y 12.58% de compuesto monoclorado (18). Por otro lado, cuando el 2-Aminobencimidazol se trató con ácido clorhídrico al 12% y un equivalente de agua oxigenada se obtuvo 95.32% de compuesto monoclorado (18).

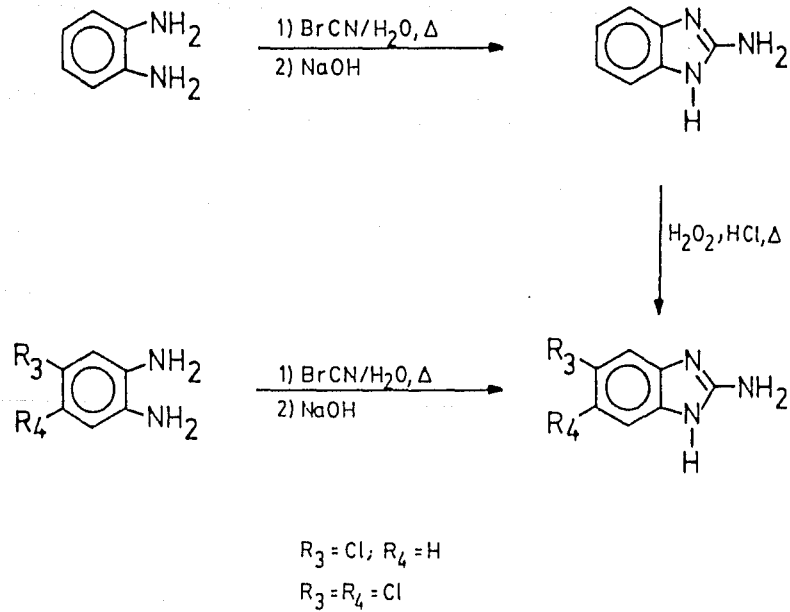
Los productos se identificaron por sus puntos de fusión y sus espectros de IR y RMN coincidiendo con los de los respectivos 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol y 2-Amino-5,6-diclorobencimidazol sintetizados por los métodos antes descritos.

El método improvisado proporciona un camino más corto y fácil para la obtención de las materias primas para la síntesis de los análogos de Mebendazol.

La separación de la mezcla se basó en la mayor solubilidad que tiene el compuesto monoclorado en agua ya que éste cristalizó solo con enfriamiento prolongado,

Como podemos apreciar en el Esquema de reacción 4 (pág. 22), se realizó la síntesis de 17 y 18 por dos métodos, ya sea a partir de o-fenilendiamina vía 2-aminobencimidazol o bien partiendo de la o-fenilendiamina adecuadamente sustituida.





Esquema 4. Métodos estudiados para la síntesis de 2-Aminobencimidazoles.

## B. Síntesis de los derivados 3-12.

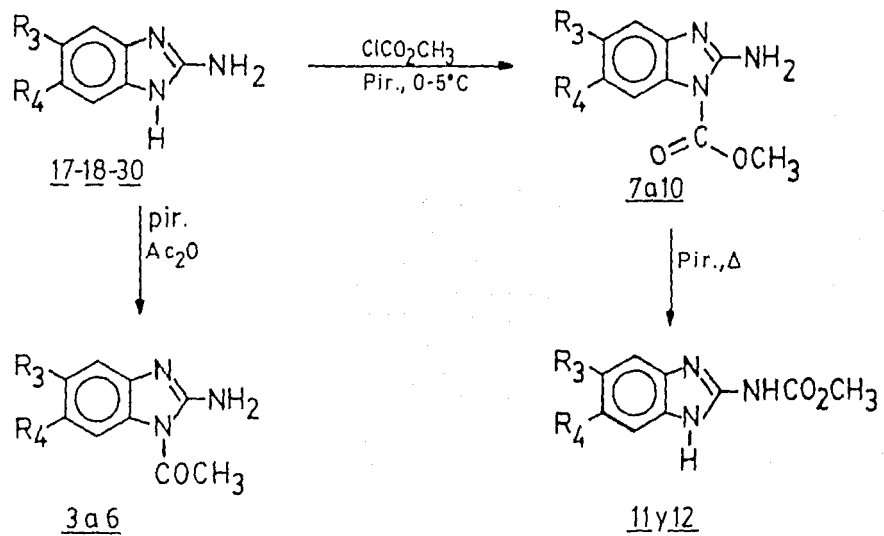
La síntesis de los compuestos 3-12 se realizó a partir del 2-aminobencimidazol adecuadamente sustituido y tratamiento con anhídrido acético o cloroformiato de metilo, según se muestra en el esquema de reacción 5 (pág. 24).

### B.1 Síntesis de los 1-acetilbencimidazoles 3-6.

Para la preparación de los compuestos 3-6 se trató el correspondiente 2-aminobencimidazol, disuelto en piridina-acetona para el caso de 3 y en piridina para 4, 5 y 6, con anhídrido acético a  $-5^{\circ}\text{C}$ <sup>(24)</sup>. En cada caso, la mezcla de reacción se vertió sobre agua precipitando el compuesto acetilado. El acetilderivado 3 se obtuvo como un solo compuesto con un 82% de rendimiento. Los compuestos 4 y 5 se obtuvieron como mezcla con un rendimiento de 73.6% y 6 fué un solo compuesto con 79.16% de rendimiento.

La purificación del compuesto 3 se llevó a cabo por recristalizaciones sucesivas de cloroformo-éter isopropílico e isopropanol. El producto puro se obtuvo como un polvo blanco con p.f. de  $318-320^{\circ}\text{C}$ . El espectro (No. 8) de IR Mostró las bandas de amina primaria a  $3410$ ,  $3320\text{ cm}^{-1}$  y la del carbonilo a  $1710\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro (No. 12) de RMN presentó una señal a 2.75 ppm que integra para 3H y dos multipletes asimétricos uno a 7.15 y otro a 7.45 que integra para 2H cada uno y



Esquema 5. Métodos de síntesis de los derivados 3-12.

entre ellos un singulete amplio que integra para 2H que desaparece con agua deuterada, correspondiente al  $\text{NH}_2$ ; lo cual indica que la sustitución se llevó a cabo en la posición 1. El espectro (No. 15) de masas muestra un  $M^+$  de  $m/z$  de 175 con 30% de abundancia.

La mezcla de reacción cruda obtenida en la preparación de 4 y 5 se purificó por recristalización de isopropanol, dando un polvo blanco el cual fundió a 301-304°C. El espectro (No. 7) de IR presentó las bandas de amina primaria a 3440, 3305  $\text{cm}^{-1}$  y la del carbonilo a 1760  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro (No. 11) de RMN protónica presentó una señal simple a 2.7 ppm que integró para 3H para el  $\text{CH}_3$  del acetilo y un conjunto de señales entre 6.85 ppm y 7.6 ppm que integró para 5H, correspondiendo a los tres tipos de protones aromáticos más los dos del  $\text{-NH}_2$ , dicha señal se simplificó al intercambio con agua deuterada.

Considerando que la materia prima 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol puede existir como mezcla tautomérica, es factible obtener el par de isómeros 4-5 por acetilación del N-1 ó N-3 en cualquiera de los dos tautómeros. Para saber cual de los dos isómeros se obtuvo en mayor proporción se sometió el producto a un experimento de resonancia magnética de  $^{13}\text{C}$  acoplado y desacoplado, en donde la multiplicidad de las señales obtenidas permitió la asignación de los diferentes tipos de carbonos. Así, el espectro



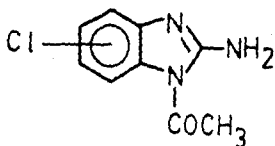
(No. 51) normal de  $^{13}\text{C}$  y APT (No. 52) mostraron 9 señales que se pueden asignar, 5 a carbonos cuaternarios, 3 a metinos y una a un metilo. El espectro (No. 53) acoplado  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  permitió calcular las constantes de acoplamiento a dos y tres ligaduras (Tabla 2).

Para poder correlacionar los datos obtenidos con la estructura 4 o 5, éstos se compararon con los datos teóricos calculados para estos compuestos a partir de 1-acetilbencimidazol.

En la Tabla 3 se tabulan los desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ ) reportados en la literatura<sup>(31)</sup> para el 1-Acetilbencimidazol a los cuales se les sumó el efecto de protección y desprotección que sufre un anillo de benceno por sustitución con un cloro<sup>(32,33)</sup>, de esta forma se obtuvieron los desplazamientos tabulados para el compuesto 4 en todos los carbonos del anillo bencénico. Para el carbono en la posición 2, en vez de cloro se sumo el efecto producido al introducir un  $\text{NH}_2$  al benceno.

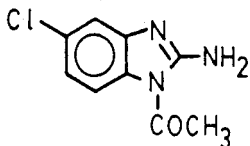
Los desplazamientos calculados para el compuesto 5 se realizaron de manera semejante a los anteriores y están tabulados en la Tabla 4.

Con esta información se aprecia claramente que los datos obtenidos para el compuesto sintetizado concuerdan más con los calculados para el isómero de la Tabla 3 siendo muy significativa la concordancia en los desplazamientos tanto teóricos como experimentales para los car-



Cn	$\delta$ ppm Experimentales	Constantes de acoplamiento en Hz		Multiplicidad
		$^1J_{^{13}\text{C}-^1\text{H}}$	$^3J_{^{13}\text{C}-^1\text{H}}$	
2	155.7			singulete
3a	144.85		7	singulete do- blete
4	115.14	166	5	doble de dobles
5	128.55		4	singulete doblete
6	119.18	167	5	doble de dobles
7	114.69	166.1		doblete
7a	129.27		6	singulete tripleto
-CO	171.64	6		singulete
-CH <sub>3</sub>	26.78	129.9		cuarteto

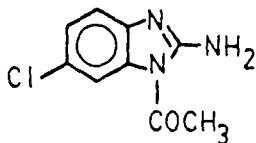
Tabla 2. Señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de reacción para obtener 4-5.



Cn	$\delta$ ppm (31) 1-Acetil bencimidazol	$\delta$ ppm Calculados para 1-Acetil-2-amino-5- clorobencimidazol
2	141.2	159.0
3a	143.6	144.9
4	120.2	120.6
5	124.7	130.9
6	125.5	125.9
7	115.1	116.4
7a	131.2	129.3
CO	166.9	
CH <sub>3</sub>	23.3	

Nota: El desplazamiento para C<sub>2</sub> se obtuvo sumando el desplazamiento para el 1-Acetil bencimidazol más el efecto producido por un NH<sub>2</sub> en un anillo de benceno.

Tabla 3. Desplazamientos calculados para 1-Acetil-2-amino-5-clorobencimidazol.



Cn	$\delta$ ppm (31) 1-Acetilbenci- midazol	$\delta$ ppm Calculados para 1-Acetil-2-amino-6-clorobencimidazol
2	141.2	159.0
3a	143.6	141.7
4	120.2	121.5
5	124.7	125.1
6	125.5	131.7
7	115.1	115.5
7a	131.2	132.5
CO	166.9	
CH <sub>3</sub>	23.3	

Tabla 4. Desplazamientos calculados para 1-Acetil-2-amino-6-clorobencimidazol.

bonos 3a y 7a, lo cual prueba que el isómero obtenido tiene el cloro en la posición 5 tratándose entonces del compuesto 4.

El espectro (No. 14) de masas dió un  $M^+$  de  $m/z$  243 con 20% de abundancia.

El compuesto 6 se purificó por recristalización en isopropanol, su punto de fusión fué de 291-292°C. El espectro (No. 9) de IR mostró la banda de amina primaria 3400, 3310  $\text{cm}^{-1}$  y la de carbonilo a 1700  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro (No. 10 y 10a) de RMN dió una señal simple a 2.7 ppm que correspondió al  $\text{CH}_3$ , dos señales simples que integran cada una para 1H, una a 7.37 ppm y otra a 7.7 ppm que corresponden a dos tipos de protones aromáticos; una señal en 7.6 ppm que integró para 2H y desapareció con agua deuterada, ésta correspondió al  $\text{NH}_2$  de la amina primaria en la posición 2, por lo que se confirma la acetilación en 1. Le espectrometría de masas dió un  $M^+$  de  $m/z$  243 con 20% de abundancia.

## B.2 Síntesis de los derivados 7-10.

Los compuestos 7-10 se obtuvieron por tratamiento de los 2-aminobencimidazoles correspondientes disueltos en piridina o en piridina y acetona a  $-5^\circ\text{C}$  con cloroformato de metilo<sup>(24,26)</sup> por 15 minutos. Después de verter la mezcla de reacción sobre agua helada se obtuvieron los productos de sustitución en 1 con rendimientos de 82.9% (7), 81.2% (8 y 9) y 82.4% para (10).

El compuesto 7 se purificó por recristalización de tolueno con carbón activado, fundió a 169-170°C. Su espectro (No. 18) de IR presentó a 3420, 3305  $\text{cm}^{-1}$  las bandas de amina primaria y el carbonilo a 1730  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro (No. 21) de RMN dió una señal simple que integra para 3H a 3.95 ppm, propias para un  $\text{CH}_3$  unido a oxígeno; dos multipletes asimétricos uno a 7.05 ppm que integra para 5H y que se simplifica con agua deuterada, correspondiente a los protones de  $\text{NH}_2$  y a 3 aromáticos (4,5 y 7) y uno a 7.65 ppm, correspondiente al protón en 7. Este patrón de señales demostró la sustitución en 1.

El producto de reacción para obtener 8 y 9 se purificó por lavados sucesivos con tolueno frío, su punto de fusión fué de 171-172°C. El espectro (No. 17) de IR mostró a 3420, 3280  $\text{cm}^{-1}$  las bandas características de amina primaria y la banda a 1735  $\text{cm}^{-1}$  carbonilo.

El espectro (No. 20) de RMN protónica presentó una señal a 4 ppm que integra para 3H la cual correspondió a los protones del  $-\text{OCH}_3$ , y un conjunto de señales entre 6.75 y 7.45 ppm que integra para 5H correspondiendo a los protones aromáticos más los del  $-\text{NH}_2$ ; la señal a 7.2 ppm desapareció con agua deuterada (espectro No. 20a).

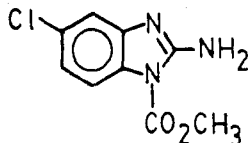
Igual que en el caso de la acetilación de 4-5, la sustitución en este tipo de reacción también puede ser factible tanto en el N-1 como en el N-3 y dependiendo en cual de los dos se lleve a cabo la sustitución, el cloro quedará en la posición 5 o en la 6.

Experimentos de resonancia magnética de carbono  $^{13}\text{C}$ , demostraron que se obtuvo la mezcla de isómeros en proporción casi 1:1 ya que los espectros  $^{13}\text{C}$  desacoplados espectro (No. 54) y el espectro de APT (No. 55) mostraron 16 señales: 9 carbonos cuaternarios, 6 metinos y 1 metilo.

Utilizando los desplazamientos teóricos calculados con anterioridad para el 1-Acetil-5-clorobencimidazol, para el 1-Acetil-6-clorobencimidazol (Tablas 3 y 4) y los desplazamientos experimentales encontrados para el 1-Acetil-5-clorobencimidazol<sup>(31)</sup> (Tabla 2) como modelos; tomando en cuenta la multiplicidad de las señales y las constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  a tres ligaduras espectro (No. 56) se logró la asignación de las señales para los carbonos de cada isómero.

En las Tablas 5 y 6 se tabulan los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ , así como las multiplicidades para los isómeros 8 y 9.

Los singuletes a 151.20 ppm y 151.22 ppm pueden asignarse al carbono carbonílico de cualquiera de los dos isómeros indistintamente. Los singuletes a 154.11 y 154.62 corresponden al C-2 de los isómeros 1 y 2 o viceversa. Los dos cuartetos entre 51.61 ppm y 57.64 ppm con  $J = 149-150$  Hz corresponden a los carbonos de los metoxilos ya sea del isómero 8 o del 9.

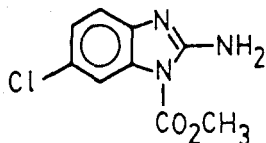


2-Amino-5-cloro-1-metoxicarbonilbencimidazol (8)

Cn	$\delta$ ppm Experimentales	Constantes de acoplamiento en Hz		Multiplicidad
		$^1J_{^{13}C-^1H}$	$^3J_{^{13}C-^1H}$	
2	154.113 ó 154.62			singulete
3a	144.32		6	singulete doblete
4	114.94	166.15	5-6	doble de dobles
5	128.32		4	singulete doblete
6	119.3	166.7	4-5	doble de dobles
7	114.57	142		doblete
7a	129.035		5	singulete triplete
-CO	151.2 ó 151.22			singulete
-CH <sub>3</sub>	54.58 ó 54.67	149-150		singulete

Tabla 5. Señales del espectro de RMN de  $^{13}C$  asignadas  
al compuesto 8.





2-Amino-6-cloro-1-metoxicarbonilbencimidazol (9)

Cn	$\delta$ ppm experimentales	Constantes de acoplamiento en Hz		Multiplicidad
		$^1J_{\text{C}-^1\text{H}}$	$^3J_{\text{C}-^1\text{H}}$	
2	154.113 ó 154.62			singulete
3a	141.85		7	singulete triplete
4	116.24	165.19		doblete
5	123.96	165.19	5	doble de dobles
6	123.68		5	singulete doblete
7	113.61	171.0	4-5	doble de dobles
7a	130.86		3-4	singulete doblete
-CO	151.2 ó 151.22			singulete
-CH <sub>3</sub>	54.58 ó 54.67	149-150		singulete

Tabla 6. Señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  asignadas al compuesto 9.

para 11 y 12, respectivamente.

Se sabe que estos compuestos pasan primero por la sustitución de 1 y después in situ, se transponen con calor a la posición 2. Se ha reportado<sup>(26)</sup> también, que los compuestos sustituidos en 2 se pueden sintetizar aislando primeramente el compuesto sustituido en 1 y por tratamiento con calor el grupo metoxicarbonilo pasa a la posición 2. Este procedimiento en nuestras manos no funcionó; sin embargo, el descrito inicialmente dió los resultados ya mencionados, excepto para el compuesto 13.

Los espectros de IR y RMN de los compuestos 11 y 12 prueban que el radical metoxicarbonilo se encuentra en el nitrógeno de la posición 2. El IR ya no muestra la banda de amina primaria, solo se observó a  $3300\text{ cm}^{-1}$  las bandas para aminas secundarias, también se observó que la banda de carbonilo se desplazó a  $1700\text{ cm}^{-1}$ . El espectro (No. 27) de RMN del compuesto 11 ahora sí mostró el sistema A2B2 a 7.08 y 7.4 ppm, para los dos tipos de protones aromáticos; para el compuesto 12, espectro (No. 26) se observaron dos dobletes uno de 6.95 ppm que integra para 1H y otro 7.3 ppm que integraba para 2H, correspondiente a los protones aromáticos.

Nuevamente la semejanza de los desplazamientos teóricos y experimentales de los carbonos 3a y 7a fue muy significativa para las asignaciones de las señales para cada uno de los isómeros.

El compuesto 10 se purificó por lavados con isopropanol y tolueno fríos, el punto de fusión fué de 186-189°C. El espectro (No. 16) de IR dió las bandas correspondientes a amina primaria a 3420, 3310  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro (No. 19) de RMN mostró dos tipos diferentes de protones aromáticos mediante dos singuletes, uno a 7.35 ppm y otro a 7.7 ppm además de la señal amplia a 7.5 ppm que integra para 2H y que desapareció con agua deuterada, correspondiente a amina primaria, corroborando la sustitución en 1.

### B.3 Síntesis de los derivados 11 y 12.

Los compuestos 11 y 12 se sintetizaron tratando los 2-aminobencimidazoles propiamente sustituidos, disueltos en piridina a 15°C, con cloroformiato de metilo por 5 minutos y después a reflujo por 30 min.<sup>(26)</sup> (Esquema 5, pág.24). Después de agregar agua, en cada caso precipitó un sólido blanco el cual se purificó por tratamiento ácido-base. Los rendimientos fueron de 48.95% para el compuesto 11 y 46.85% para el compuesto 12; el compuesto 13 no se pudo obtener por este método. Los productos fundieron a temperaturas más altas que sus correspondientes análogos sustituidos en 1, siendo los puntos de fusión de 305-307°C y 295-304°C

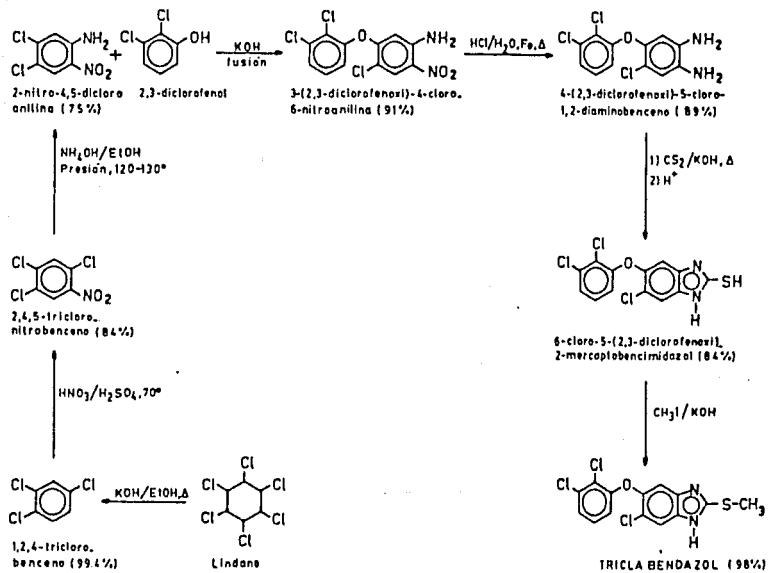
## PARTE II

## DISEÑO Y SINTESIS DE ANALOGOS DE TRICLABENDAZOL

## Introducción.

El triclabendazol (pág. 2), 6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltiobencimidazol, es un poderoso antihelmíntico de la familia de los bencimidazoles. Este fármaco, de creación más o menos reciente (Fasinex, Ciba Geigi, 1978), ha demostrado ser efectivo contra *Fasciola hepática*, tanto en edad adulta como larvaria en borregos, cabras y bovinos. Se ha encontrado que el triclabendazol tiene una efectividad de 97% contra fasciolas de 6 semanas a dosis de 5 a 10 mg/Kg de peso, frente a fasciolas de doce semanas a dosis de 2.5 a 5 mg/Kg de peso con una eficacia en 87% y contra fasciolas de dos semanas a dosis de 7.5-10 mg/Kg de peso (27,28,29). El triclabendazol también es efectivo contra *Fasciola magna*.

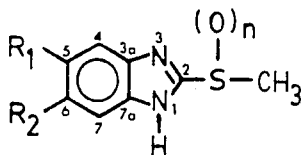
La síntesis de este potente fasciolicida se encuentra descrita en la patente Belga No. 865870 de 1978<sup>(30)</sup>. A continuación se presenta el esquema No. 6 de la síntesis total de este compuesto, la cual nos sirvió de guía para la síntesis de los análogos.



Esquema 6. Método de síntesis de triclabendazol (30).

La fasciolosis es la enfermedad que provoca el 60% de las pérdidas en la ganadería de nuestro país, dado el alto costo de los compuestos que la combaten surge la necesidad de encontrar nuevos fasciolicidas, es por eso que se diseñó y sintetizó la serie de compuestos 31-36 (Tabla 7), los cuales conservan algunas de las características de la estructura del triclabendazol.

Tabla 7. Análogos de Triclabendazol preparados.



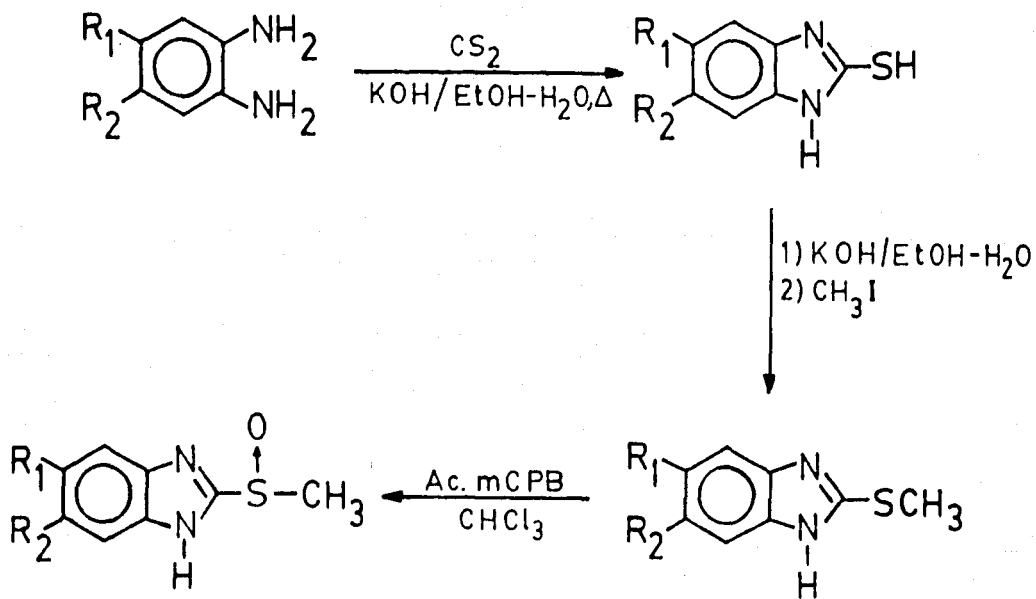
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
<u>31</u>	H	H	0
<u>32</u>	Cl	H	0
<u>33</u>	Cl	Cl	0
<u>34</u>	H	H	1
<u>35</u>	Cl	H	1
<u>36</u>	Cl	Cl	1

Estos compuestos conservan el núcleo del bencimidazol y el 2-metiltio, se modificaron las posiciones 5 y 6 con el propósito de tener estructuras más simples que tengan bloqueadas estas posiciones para evitar la oxidación biológica; para esto, se prepararon derivados clorados en 5 y/o 6, además se dejó sin sustituir con el propósito de completar la serie. Se oxidó el azufre a sulfóxido debido a que se ha observado que compuestos de este tipo presentan actividad antihelmíntica por ejemplo el metabolito del albendazol y el fenbendazol<sup>(28)</sup>. Estos hechos son interesantes ya que se sabe que el metabolito primario del triclabendazol es un sulfóxido<sup>(29)</sup>.

Se espera que los cambios sutiles en esta familia de compuestos permitan tener la información suficiente para realizar estudios cuantitativos de estructura-actividad biológica, posteriormente.

Los compuestos 31-36 se sintetizaron en tres pasos; primeramente se obtuvieron los 2-mercaptobencimidazoles 37-39 que se sometieron a metilación en un segundo paso; por último, se realizó la oxidación del azufre en 31-33 para dar 34-36, según se aprecia en el esquema de reacción

7, pág. 41.



Esquema 7. Método de síntesis de los análogos de triclabendazol.



#### A. Síntesis de 2-Mercaptobencimidazoles.

El tratamiento de la o-fenilendiamina, adecuadamente sustituida, con disulfuro de carbono y potasa etanólica en caliente<sup>(30)</sup> dió una sal la cual se neutralizó con ácido acético acuoso, precipitando los correspondientes productos crudos 37 y 38. El compuesto 39 se preparó con tiofosgeno<sup>(23)</sup> a  $-30^{\circ}$ - $0^{\circ}$ C y posterior tratamiento con bicarbonato de sodio.

Los compuestos se purificaron por recristalización de etanol para el (37) y por tratamiento con sosa y ácido clorhídrico para los compuestos 38 y 39.

El 2-Mercaptobencimidazol (37) se obtuvo con un rendimiento de 95%. Su espectro (No. 32) de RMN coincidió con el reportado en la literatura<sup>(41)</sup>.

El 5(6)-Cloro-2-mercaptobencimidazol (38) se obtuvo con un rendimiento de 99.5%, fundió a  $308-310^{\circ}$ C. El espectro (No. 28) de IR presentó una pequeña banda a  $2025\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al -SH. El espectro (No. 31) de RMN mostró tres señales muy juntas a 7.15, 7.2 y 7.25 ppm que integran para 3H y una banda ancha a 5.2 ppm que desapareció con agua deuterada e integró para 2H, correspondiendo al -NH y al SH.

El 5,6-Dicloro-2-mercaptobencimidazol (39) se obtuvo con un 80% de rendimiento. El punto de fusión fué mayor de  $320^{\circ}$ C. El espectro (No. 29) de IR casi no mostró la banda a  $2550\text{ cm}^{-1}$  para el SH. El espectro (No. 30) de

RMN mostró una sola señal a 6.95 ppm que integró para 2H y que correspondió a los 2 protones aromáticos equivalentes.

B. Síntesis de 2-Metiltiobencimidazoles (31-33).

El tratamiento de los 2-Mercaptobencimidazoles anteriores con potasa etanólica y yoduro de metilo a  $-3-10^{\circ}\text{C}$ , con posterior calentamiento a  $50^{\circ}$  por una hora y a  $25^{\circ}\text{C}$  por 15 horas<sup>(30)</sup>, llevó a la formación de los 2-metiltiobencimidazol correspondientes. Para su aislamiento, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y el precipitado formado en cada uno se separó por filtración al vacío y lavó varias veces con agua. La pureza y rendimiento de los productos de estas reacciones fueron altos: 98.7%, 87.7% y 93.9% de rendimiento para 31, 32 y 33, respectivamente. Los compuestos 31 y 32 no necesitaron purificación, el compuesto 33 se paso por una columna de sílica gel eluyendo con cloroformo.

Los puntos de fusión fueron de  $201-203^{\circ}\text{C}$  para 31,  $168-170^{\circ}\text{C}$  para 32 y  $229-230^{\circ}\text{C}$  para el compuesto 33.

La presencia del grupo metilo se comprobó por RMN (espectros 36-38) por las señales a 2.7 ppm, 2.75 ppm y 2.75 ppm para 31, 32 y 33, respectivamente. La espectrometría de masas (No. 39, 40, 41) presentó en todos un fragmento correspondiente a la pérdida de un metilo (M-15).

C. Síntesis de 2-Metilsulfinilbencimidazoles 34-36.

Para la preparación de los compuestos 34-36, los 2-Metiltiobencimidazoles anteriores se disolvieron en cloroformo y trataron con ácido m-cloroperbenzoico por 24 horas a 25°C<sup>(30)</sup>. Los productos obtenidos se separaron por neutralización con bicarbonato de sodio acuoso y evaporación del disolvente. Los productos se purificaron por recristalización de acetato de etilo-éter isopropilo para 34-35 y de cloroformo-éter isopropílico para 36. Los rendimientos de los productos purificados fueron 87.2% y 44.11% para 34 y 35, respectivamente. Para 36 se obtuvo un 87% de rendimiento de producto crudo.

Los puntos de fusión fueron 105-108°C, 153-154°C y 246-248°C para los compuestos 34, 35 y 36, respectivamente. Los espectros (Nos. 42-44) de IR mostraron claramente la presencia del grupo sulfinilo por la banda ancha e intensa que apareció a 1055 cm<sup>-1</sup>, 1050 cm<sup>-1</sup> y 1040 cm<sup>-1</sup> para 34, 35 y 36, respectivamente. También en los espectros (Nos. 45-47) de RMN se presentó el desplazamiento de la señal del metilo de 2.7 ppm en los metiltio a 3.25 para 34 y 3.1 ppm para 35 y 36 debido a la presencia de oxígeno unido al azufre.

## PARTE III

## ENSAYOS PRELIMINARES DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

De los 14 compuestos sintetizados, 12 se sometieron a estudios de actividad biológica "in vitro" contra Fasciola hepática. Estas pruebas se realizaron en el INIFAP bajo la dirección del Dr. Froylán Ibarra. Para la realización del estudio se cultivaron previamente metacercarias por el método de Jenkins<sup>(34)</sup>.

Una prueba preliminar "in vitro", a concentraciones de 50 g/ml mostró que todos los compuestos fueron activos, por lo que se decidió bajar la dosis.

La técnica empleada para esta prueba fue la modificación hecha por Sánchez-Ibarra<sup>(35)</sup> al método de Dixon. La dosis empleada fue de 9.09 µg/ml, algunos de los compuestos probados no estuvieron completamente solubilizados en la disolución preparada, pero aún así se probaron.

Los resultados de esta prueba se muestran en la Tabla 8 en la cual se puede observar que los compuestos 3, 4, 33-36 fueron activos en un 100% y que los compuestos 4, 34, aún en suspensión, fueron activos. Es importante señalar que el compuesto 34 además de matar a todas las metacercarias también las destruyó, cosa que no ocurrió con el fármaco patrón, que en este caso fue el diamfenetide acetilado, ampliamente usado como fasciolí-

Tabla No. 8 . Actividad fasciolicida "in vitro".

Compuesto <sup>a</sup>	% de eficacia	Solubilidad en agua
<u>3</u>	100	+
<u>4</u>	100	-
<u>6</u>	16	+
<u>7</u>	33.3	-
<u>8-9</u>	16	-
<u>10</u>	20	-
<u>18</u>	0	+
<u>31</u>	20	-
<u>32</u>	20	-
<u>33</u>	100	-
<u>34</u> <sup>b</sup>	100	+
<u>35</u>	100	+
<u>36</u>	100	+
<u>39</u>	0	+
Diamfenetide acetilado	100	-
Acetona	20	-
Metanol	10	+
Blanco	10	+

a) Las dosis empleadas fueron de 9.09 µg/ml.

b) Además de matar, destruye a las fasciolas.

cida y también como antihelmíntico en general. A los disolventes empleados en la preparación de las muestras también se les probó su actividad fasciolicida siendo de 10% para el metanol y 20% para la acetona.

También se han hecho algunas pruebas preliminares "in vivo", en conejos y ovinos de dos de los compuestos sintetizados.

El compuesto 2-Amino-5(6)-cloro-1-metoxycarbonilbencimidazol 8 que como ya se discutió resultó ser una mezcla de isómeros fué probado como fasciolicida en conejos en el trabajo de tesis de Jaime Esquivel Peña<sup>(36)</sup>; las dosis usadas fueron de 20, 10 y 5 mg/Kg de peso, las cuales se administraron por vía oral, encontrándose que el producto tuvo un % de eficacia de 90.5, 85.1 y 70.3 respectivamente.

Paralelamente en uno de los trabajos de investigación realizados por el INIFAP se encontró que este mismo compuesto en ovinos pelibuey presentó porcentajes de reducción de 53% y 90.6% a una dosis oral de 5 mg/Kg de peso. El mismo compuesto a diferentes dosis: 2.5, 5 y 10 mg/Kg de peso presentó eficacias de 24.8%, 46% y 62%.

Cabe señalar que con estos datos si bien no se puede obtener información precisa dado que son ensayos preliminares donde la forma farmacéutica ideal no se tiene, son muy importantes desde el punto de vista de actividad biológica, ya que sugiere un posible camino en el diseño de antihelmínticos.

Por otro lado, una prueba preliminar "in vivo" en ovinos realizada por el INIFAP mostró que el compuesto 3-Amino-5,6-dicloro-1-metoxicarbonilbencimidazol 10 fué muy poco activo a dosis de 5, 10 y 25 mg/Kg de peso.

Posteriormente se realizarán más pruebas "in vitro" e "in vivo", las cuales podrán dar mejor información sobre la actividad de estos compuestos.

## V. CONCLUSIONES

Se prepararon los compuestos 3-12 (pág. 23) análogos al mebendazol de los cuales solo 11 está reportado en la literatura<sup>(14)</sup>. De éstos, 4-5 y 8-9 se obtuvieron como mezclas de isómeros, siendo el 4 el compuesto mayoritario para el primer par; y en el segundo caso la proporción fue de 1:1. La elucidación de la posición de los sustituyentes en cada isómero se logró por medio de los datos de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

En la preparación de las materias primas se encontró un método alternativo más rápido y fácil para la síntesis de 17 y 18 (pág. 12).

El método empleado para la síntesis de 11 y 12 no es el más adecuado ya que el compuesto 13 no se logró obtener por esta vía, además es difícil saber cuando ha terminado la reacción ya que la materia prima y el producto tienen prácticamente el mismo  $R_f$  en los sistemas de eluyentes probados. Otra desventaja de este método son sus bajos rendimientos.

Se prepararon los compuestos 31-36 (pág. 37) análogos al triclabendazol de los cuales solo 31 se encuentra reportado en la literatura<sup>(53)</sup>. Los compuestos 38 y 39 (pág. 42) también son nuevos.

La estructura de los productos terminales así como la de los intermedios se elucidó por técnicas espectroscópicas.



De 14 compuestos que se sometieron a pruebas biológicas "in vitro", 6 resultaron activos con 100% de eficacia como fasciolicidas; de éstos, 2 corresponden a la serie de análogos al mebendazol y 4 a la serie de análogos del triclabendazol, lo que sugiere que los análogos al triclabendazol poseen las características estructurales necesarias para la actividad fasciolicida; no siendo así para los derivados de mebendazol. Aunque el mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro, no se usa como fasciolicida, por lo que es necesario probar la actividad biológica de sus derivados contra otros helmintos.

## PARTE IV

### PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Mod. 337, en película o en pastilla de bromuro de potasio. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390 usando deuterio-cloroformo, dimetilsulfóxido o acetona deuterada como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm ( $\delta$ ). Los símbolos de las señales son: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto y m = multiplete; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz. Los puntos de fusión (PF) se determinaron en un aparato Büchi Mod. 530 y no están corregidos.

Para concentrar se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi RE 111, con vacío de la mesa de laboratorio y condensador de hielo seco.

Cromatografía en placa fina y columna. Para la cromatografía en capa fina se usaron placas de vidrio recubiertas con gel de sílice GF<sub>254</sub> de la Casa Merck. Los compuestos orgánicos se revelaron con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo. Como eluyentes se usaron los siguientes sistemas.

- I. Cloroformo-Hexano-Acetato de etilo, 50:35:15.
- II. Cloroformo-Metanol, 80:20; 5 ml con 2 gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$ .
- III. Cloroformo-Metanol, 95:5; " " " " " " "
- IV. Cloroformo-Metanol, 93:7; " " " " " " "
- V. Hexano-Acetato de etilo, 70:30.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice 60 (0.063-06 mm) y sobre alúmina neutra, ambas de la Casa Merck.

1,2,4-Triclorobenceno (20).

En un matraz de bola de 3 l, provisto de agitación magnética y un condensador eficiente en posición de reflujo, se colocaron 100 g (0.3438 mol) de 1,2,3,4,5,6-hexa-clorociclohexano (lindano comercial)\* y 1547 ml de potasa alcohólica 1N. Se calentó poco a poco hasta llegar al reflujo y se mantuvo así por 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y luego se separó el  $\text{KCl}$  por filtración al vacío, lavando con etanol. El filtrado se disolvió en éter, la solución etérea se lavó con agua y secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Por concentración en el rotavapor se obtuvo un líquido denso color paja, el cual se destiló fraccionadamente a presión reducida ( $\sim 4$  mm Hg) recolectán dose la fracción de 68 - 75°C. Se obtuvieron 47.52g(76.17%) de un líquido incoloro, el cual muestra ser un solo compuesto por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.8, sistema V). RMN  $\delta$  (ppm) 7.3 (m, 3H, aromáticos).

En otras veces que se realizó esta preparación los resultados fueron similares.

\*Se agradece a los laboratorios Armstrong la donación del lindano utilizado en este trabajo.

1,2,4-Tricloro-5-nitrobenzono (21).

Una mezcla de 27.2 g (0.15 mol) de 20 en 43.53 ml de  $H_2SO_4$  conc. se calentó a  $40^\circ C$  y trató, gota a gota y con agitación vigorosa, con 10.91 ml de  $HNO_3$  conc. La mezcla se calentó a  $80^\circ C$  durante 30 min, enfrió y virtió sobre 200 g de hielo en donde se formó un precipitado amarillo el cual se trituró con  $NaHCO_3$ , luego se separó por filtración al vacío y lavó con agua fría. El producto seco pesó 23.8 g (70.1%), por cromatografía en placa fina muestra una mancha principal ( $R_f$  0.72, sistema I). Recristalizando de metanol se obtiene un producto puro en forma de agujas amarillas con pf  $55.5-56^\circ C$  Lit<sup>(42)</sup>  $49-55^\circ C$ . RMN  $\delta$  (ppm) 7.65 (s, 1H, aromático en 3), 8.0 (s, 1H, aromático en 6).

4,5-Dicloro-2-nitroanilina (22).

A una solución de 7 g (0.03 mol) de 21 en 11.66 ml de etanol se le adicionaron 26.6 ml de  $NH_4OH$  al 32%. La mezcla, contenida en un reactor de acero inoxidable para altas presiones, se calentó por medio de un baño de aceite a  $120^\circ C$  alcanzando una presión de  $9-10 \text{ Kg/cm}^2$ . Estas condiciones se mantuvieron por un lapso de 10 h, después se enfrió y el producto amarillo se separó por filtración al vacío, el residuo se lavó con agua fría varias veces y dejó secar al aire. El producto crudo de color amarillo

pesó 6.14 g (96%), por cromatografía en placa fina muestra varias manchas siendo la principal la de  $R_f$  0.41 (sistema I). El producto crudo se purificó por cristalizaciones sucesivas en tolueno y tolueno-metanol. El producto puro presenta un color naranja y un punto de fusión de 176-178°C (Lit.<sup>(43)</sup> 177-179°C). RMN  $\delta$  (ppm) 7.0 (s, ancho,  $\text{NH}_2$ ), 7.25 (s, 1H, aromático en 6), 8.2 (s, 1H, aromático en 3).

#### 4,5-Dicloro-1,2-fenilendiamina (23).

Una suspensión de 6 g (0.0289 mol) de 22, 90 ml de metanol y 14.21 g (0.254 mol) de hierro en polvo se calentó a reflujo y trató con 0.9 ml de HCl conc. Después de 3.5 h de reacción se filtró en caliente con succión y el residuo se lavó con etanol caliente. El filtrado se concentró en el rotavapor y el sólido café rojizo formado se suspendió en agua, alcalinizándolo con solución de NaOH al 20%. El sólido café se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y secó al aire para dar 4.87 g (94.9%) de producto crudo, por cromatografía en placa fina muestra una mancha principal ( $R_f$  0.55, sistema II). El producto crudo se purificó por recristalización en agua con carbón activado, dando cristales blancos con pf. 159-161°C (Lit.<sup>(38)</sup> 159-162°C).

2-Amino-5,6-diclorobencimidazol (17).

Método A. Empleando bromuro de cianógeno.

Una suspensión de 1 g (0.0056 mol) de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina 23 en 12 ml de agua se calentó a 50°C y trató, poco a poco y con agitación vigorosa, con 0.5981 g (0.0056 mol) de bromuro de cianógeno. Después de 2 h de reacción en las mismas condiciones se dejó en reposo por 2 horas más y filtró al vacío. El filtrado se trató con 0.225 g (0.0056 mol) de NaOH formándose un sólido amarillo, la mezcla se enfrió en baño de hielo, filtró al vacío y el sólido se lavó varias veces con agua helada. El producto crudo húmedo se recristalizó de metanol-agua dando 0.570 g (50%) de cristales color café claro, una mancha principal por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.41, sistema II).

Una muestra analítica se logró por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloroformo-metanol 80:20. Los cristales blancos obtenidos fundieron a 257-259°C.

Método B. Empleando cianamida<sup>(25)</sup>.

Una solución de 0.1044 g (0.00248 mol) de cianamida en agua (0.1044 ml) se goteó a una solución hirviente de 0.4 g (0.0022 mol) de 23 en 0.22 ml de HCl al 29%. La mezcla se mantuvo a 100°C por 1.5 h; posteriormente, se adicionaron 0.035 g (0.00083 mol) más de cianamida y siguió calentando por 15 h. más. Con precaución se adicio-

nó 0.094 (0.0024 mol) de sosa en 1 ml de agua y continuó el calentamiento hasta que cesó el desprendimiento de amoniaco ( 2 h). Una cromatoplaqa de la mezcla de reacción muestra una pequeña cantidad del producto esperado y otras manchas que contaminan mucho al producto. Esta reacción se desechó.

Método C. Empleando 2-aminobencimidazol y agua oxigenada.

Una solución de 10 g (0.0781 mol) de 2-aminobencimidazol (30) en 130 ml de HCl al 18.39% se trató con 20 ml (6.0 g, 0.1764 mol) de agua oxigenada al 30%, gota a gota y con agitación vigorosa. La solución se agitó 1 h a 25°C y después a 50°C, apareciendo un sólido blanco a los pocos minutos, el cual se separó por filtración al vacío y lavó con agua helada. El producto crudo pesó 14.88 g (83.03%) y corresponde esencialmente al compuesto diclorado en forma de clorhidrato. El filtrado se concentró sobre plancha tibia dando, al enfriarse 1.91 g (12.58%) de un sólido blando rico en el compuesto monoclorado en 5 (6). El compuesto diclorado se neutralizó con 20 ml de NH<sub>4</sub>OH conc. y recristalizó de metanol-agua dando agujas blancas con pf 257-259°C, por cromatografía en placa fina se presentó como una sola mancha con Rf de 0.41 (sistema II). IR (cm<sup>-1</sup>) espectro 1, 3480 (-NH<sub>2</sub>), 3350 (NH), 3080 (C=C), 1645 (N=C), 1560, 1460, 1280. RMN espectro 2, δ (ppm) 4.9 (s, amplio, 3H, NH<sub>2</sub>, NH), 7.2 (s, 2H, aromático en (4) y (7)). EM espectro 3 M+ de m/z 201 (100%).



4-Cloroacetanilida (25).

En un matraz de bola de 250 ml provisto de un condensador en posición de reflujo y sobre este una trampa anhidra, termómetro, embudo de adición de presiones igualadas y agitación magnética se colocaron 89.04 g (0.69 mol) de 4-cloroanilida 24 y se le gotearon 75.6 g (70 ml, 0.74 mol) de anhídrido acético a una velocidad que no permitió la ebullición (20 min), la temperatura subió hasta 70-80°C. Se agitó unos minutos y la suspensión se vertió sobre 200 g de hielo. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta desaparición de ácido acético y secó en una estufa a 80°C dando 115.3 g (97.4%) de un polvo blanco que resultó ser puro cromatográficamente ( $R_f$  0.11, sistema I). Este producto se empleó como tal en la siguiente reacción.

4-Cloro-2-nitroacetanilida (26).

Una mezcla enfriada a 0°C de 792 ml de  $H_2SO_4$ - $HNO_3$  concentrados (1:1) se agitó vigorosamente y trató con 129.8 g (0.76 mol) de 25 en pequeñas porciones, terminada la adición se dejó con agitación por 30 min a 25°C. La mezcla se vertió sobre 1000 g de hielo con agitación. El sólido amarillo que se formó se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta pH neutro y secó al aire dan

do 158.45 g (96%) de producto crudo, una mancha principal por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.35, sistema I). El producto se recrystalizó de etanol dando agujas amarillas con pf 99-101°C (Lit<sup>(22)</sup> 100-101°C).

4-Cloro-2-nitroanilina (27).

75 g (0.349 mol) de la 4-cloro-2-nitroacetanilida anterior 26 se disolvieron en frío en 375 ml de  $H_2SO_4$  conc. La solución se calentó a 92°C por 20 min, se dejó enfriar y vertió sobre 2 l de agua-hielo. Se formó un sólido anaranjado que se separó por filtración al vacío y lavó con agua hasta pH neutro. El producto crudo bien drenado se recrystalizó de agua-etanol, obteniéndose 60.1 g (99.6%) de agujas anaranjadas, una sola mancha por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.59, sistema I), Pf. 110-114°C (Lit<sup>(22)</sup> 116°C).

4-Cloro-1,2-fenilendiamina (28).

Método A. Con Zinc en polvo.

Una solución de 50 g (0.289 mol) de 27 en 150 ml de etanol y 30 ml de NaOH al 20%, se calentó a 65°C y trató con 94.45 g (1.156 mol) de zinc en polvo adicionado en pequeñas porciones para mantener un reflujo controlado. Después de la adición se reflujo por 1 h más y filtró al

vacío en caliente, lavando el residuo con etanol caliente. El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se disolvió en éter anhidro. A la solución etérea enfriada en baño de hielo se le pasó una corriente de HCl gas formándose un sólido morado que pesó 30.596 g (56.68%), una mancha por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.53, sistema II).

Método B. Con cloruro estanoso.

Una mezcla de 20 g (0.1159 mol) de 27, 500 ml de etanol y 156 g (0.69 mol) de cloruro estanoso dihidratado, se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 2.5 horas; terminada la reacción el color naranja de la solución inicial desapareció totalmente. A la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente por destilación simple hasta un volumen de aproximadamente 200 ml, el residuo se alcalinizó con solución de NaOH al 20% hasta pH=8 formándose un sólido blanco al cual se le hicieron extracciones repetidas con acetato de etilo; el extracto orgánico se lavó con agua salina, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en el rotavapor dando 16.16 g (97.8%) de un producto blanco rosado que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.53, sistema II). El producto crudo se purificó por recristalización de benceno-ligroína dando 13.4 g de un producto blanco que al contacto con el aire toma una coloración

Método B. Con bromuro de cianógeno recién generado (44).

Una solución tibia a 30°C de 7.66 g (0.1562 moles) de cianuro de sodio en 22.54 ml de agua se adicionó en un lapso de 20 minutos a 25 g (8.03 ml, 0.157 moles) de bromo, bajo agitación y cuidando que la temperatura permaneciera entre 30 y 35°C. Terminada la adición se dejó reaccionar por 15 min más y se agitó con un ultraturrax por 30 min, esta mezcla tal cual se adicionó en pequeñas porciones a una suspensión agitada y a 70-80°C de 30.96 g de clorhidrato de 4-cloro-1,2-fenilendiamina (20.47 g de 4-cloro-1,2-fenilendiamina, 0.143 moles) más 24.129 g de bicarbonato de sodio en 250 ml de agua. Después de 30 min de reacción se adicionaron a la mezcla 5.74 g (0.143 moles) de hidróxido de sodio al 50% y se mantuvo así por 10 min más, formándose un sólido amarillo oscuro el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua y secó al aire. Se obtuvieron 14.95 g (62.34%) de un sólido bastante sucio, cuya mancha principal en cromatografía en placa fina dió un  $R_f = 0.34$  (sistema II). El producto crudo se logró purificar tres sucesivas recristalizaciones con agua y carbón activado dando 3.44 g (23.01%) de un sólido blanco puro que fundió a 168-169°C.

Método C. Con 2-aminobencimidazol y agua oxigenada.

A una solución agitada a 10 g (75.1 m moles) de 2-aminobencimidazol en 100 ml de solución de HCl al 12% se

le agregaron 3.0 g (10 ml, 85.28 m moles) de agua oxigenada en solución al 30%. La solución amarilla clara se agitó 30 minutos a 25°C, después se concentró directamente sobre una plancha de calentamiento a 50°C, hasta un volumen de 10 ml formándose una miel, la cual se redisolvió con 20 ml de agua y neutralizó con hidróxido de amonio, la mezcla se enfrió por tiempo prolongado y el sólido aceitoso se maceró con agua helada, filtró, lavó y secó dando 11.95 g (95.32%) de un producto que en cromatografía en capa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.34, sistema II). La purificación del producto crudo se logró por recristalización de agua con enfriamientos prolongados dando un polvo blanco el cual fundió a 168-169°C.

#### 2-Aminobencimidazol (30).

Método A. Con bromuro de cianógeno comercial.

Una suspensión de 5.63 g (52 mmoles) de o-fenilendiamina (29) en 62 ml de agua, se calentó y agitó a 70°C, a esta temperatura se le agregaron 5.51 g (52 mmoles) de bromuro de cianógeno y se dejó reaccionar así por 35 min más.

rosada. El producto puro fundió a 66-69°C.

2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (18).

Método A. Con bromuro de cianógeno comercial.

Una suspensión de 11.5 g (0.08 mol) de 4-cloro-1,2-fenilendiamina en 100 ml de agua se calentó con baño de aceite a 70-80°C y trató con 9.33 g (0.08 mol) de bromuro de cianógeno adicionado en pequeñas porciones. Después de 30 min de reacción a 70-80°C se enfrió a 60°C y trató con 3.2 g (0.08 mol) de NaOH al 50%. Se volvió a calentar a 70°C y mantuvo así por 10 min, formándose un sólido amarillo. La mezcla se enfrió en baño de hielo por 2 h y filtró al vacío, lavando el residuo de agua helada. El producto crudo color amarillo se secó en una estufa a 80°C y peso 10.88 g (80.46%), presentó una mancha principal por cromatografía en placa fina ( $R_f$  0.34, sistema II). El producto crudo se recrystalizó 2 veces de agua con carbón activado, dando 5.51 g de un sólido blanco con pf 168-196°C (Lit<sup>(20)</sup> 167-168°C). IR espectro 4 ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3450 (-NH<sub>2</sub>), 3350 (-NH), 3150 (C=C), 1630 (N=C), 1580 (-C-N), 1430, 1230. RMN espectro 5  $\delta$  (ppm) 6.3 (S, amplio, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.85, 7.05, 7.15 (M, 3H, aromáticos en 4,5 (6), 7), 11 (S, amplio, 1H, NH). EM espectro 6 M+ de m/z 167 (100%).

Un sólido amarillo apreció después de agregar 3.08 g (52 mmoles) de hidróxido de sodio en solución al 50% y mantenerse en agitación a 60°C por 15 minutos. La mezcla se enfrió y filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces en agua helada y secó al aire dando 4.0 g (57.68%) de un producto que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f = 0.26$ , sistema II). La purificación del producto crudo se logró por recristalización en agua dando 3.71 g (92%) de un sólido cristalino beige oscuro el cual fundió a 228-229°C, el cual coincidió con el reportado en la literatura<sup>(25)</sup>.

Método B. Con bromuro de cianógeno recién generado<sup>(44)</sup>.

Una solución a 30°C de 33.9 g (693 mmoles) de cianuro de sodio en 100 ml de agua se adicionó en un lapso de 1 hora a 99.6 g (32 ml, 620 mmoles) de bromo bajo agitación y cuidando que la temperatura permaneciera entre 30 y 35°C. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó con el ultraturrax por 30 min. Esta mezcla, tal cual, se adicionó en pequeñas porciones a una suspensión agitada a 70-80°C, de 60 g (550 mmoles) de o-fenilendiamina (29) en 600 ml de agua.

Después de 30 minutos de reacción, la mezcla se filtró por gravedad separando un sólido café oscuro, el filtrado se alcalinizó a pH = 8-9 con una solución de 22.19 g (500 mmoles) de hidróxido de sodio al 50%. La suspensión for-

1-Acetil-2-aminobencimidazol (3).

Una solución de 1 g (7.5 mmoles) de 2-aminobencimidazol 30 en 3 ml de piridina y 5 ml de acetona, se enfrió en baño de hielo sal a 5°C y trató con 0.85 g (0.88 ml, 8.25 mmoles) de anhídrido acético gota a gota y en agitación vigorosa. Después de 1 hora a 4°C, la mezcla de reacción se vertió sobre 20 ml de agua helada, precipitando un sólido amarillo claro, y filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces en agua helada y secó al aire, dando 1.08 g (82%) de un sólido que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f=0.61$ , sistema III). La purificación del producto se logró por recristalización con cloroformo-éter isopropílico y carbón activado, luego con isopropanol, filtración y secado. El polvo blanco purificado dió un pf de 318-320°C. IR espectro 8 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3419 ( $-\text{NH}_2$ ), 1710 (CO.), 1620 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ), 1600 ( $-\text{N}-\text{C}-$ ), 1360, 1310. RMN espectro 12  $\delta$  (ppm) 2.75 (s, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 7.15 (m, 2H, arom. en 4 y 7), 7.2 (s, amplio, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7.45 (m, 2H, arom. en 5 y 6). EM (Espectro 15),  $M+$  de  $m/z$  175 (30%),  $M+1$  de  $m/z$  176 (3%),  $M+2$  de  $m/z$  177 (1%).

1-Acetil-5(6)-clorc-2-aminobencimidazol (4).

Una solución de 1 g (5.96 mmoles) de 2-amino-5(6)-clorobencimidazol en 3 ml de piridina anh. se enfrió a -5°C y trató con 0.6753 g (0.62 ml, 6.5 mmoles) de anhí-



mada se filtró y el residuo se lavó varias veces con agua fría y secó al aire dando 51.04 g (69%) de un sólido café oscuro que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f=0.26$ , sistema II). La purificación del producto crudo se logró por recristalización en agua con carbón activado. Se obtuvieron 41.23 g (80.7%) de producto puro el cual fundió a 228-229°C.

Método C. Con cianamida<sup>(25)</sup>.

Una solución acuosa al 30% de 54.1 g (0.5 mol) de o-fenilendiamina (29) se calentó a reflujo y trató en caliente con 30.22 g (0.7195 mol) de cianamida disuelta en 13.1 ml de agua, la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo por 4 horas. Un sólido amarillo precipitó después de tratar la mezcla de reacción con 28.78 g (0.7195 mol) de soda disuelta en 20.8 ml de agua. Después de enfriar, el sólido se separó por succión, lavó con agua y secó al aire dando 43.20 g (64.89%) de un sólido que en cromatografía en capa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.26, sistema II). El producto crudo se purificó por cristalización con isopropanol (1 g/4 ml) dando un sólido amarillento el cual fundió a 226-229°C.

druido acético, gota a gota y con agitación vigorosa, cuidando que la temperatura no pasará de 5°C. La mezcla se dejó reaccionar así por 15 minutos más.

Un sólido blanco apareció después de la adición de 10 ml de agua fría. La mezcla se filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces con agua fría y secó al aire dando 0.92 g (73%) de un producto que en cromatografía en placa fina presenta una sola mancha principal ( $R_f$  0.57, sistema III). El producto fundió a 301-304°C. IR espectro 7 ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3500 ( $\text{NH}_2$ ), 3100 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1720 ( $-\text{CO}$ ), 1660 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ), 1600 ( $-\text{N}-\text{c}$ ). RMN espectro 11  $\delta$  (ppm) 2.2 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 7.0 (dd,  $J=9\text{Hz}$  y  $J=3\text{Hz}$ , 1H aromático en 5); 7.2 (s, 1H, aromático en 7); 7.45 (s ancho, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.6 (dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ , 1H, aromático en 4). EM espectro 14,  $M^+$  de  $m/z$  209 (25%),  $M+1$  de  $m/z$  210 (1%),  $M+2$  de  $m/z$  211 (8%).

#### 1-Acetil-2-amino-5,6-diclorobencimidazol (6).

Una solución de 1 g (4.9 mmoles) de 2-amino-5,6-diclorobencimidazol en 5 ml de piridina anh. se enfrió en baño de hielo sal a -5°C y trató con 0.55 g (.51 ml, 5.4 mmoles) de anhídrido acético, gota a gota y agitación vigorosa, procurando que la temperatura no pasara de 3°C. Después de 15 minutos de agitación, precipitó un sólido blanco con ligero color rosa por adición de 15 ml de agua helada. La mezcla se filtró al vacío, el residuo se lavó repetidas

veces con agua helada y secó al aire dando 0.95 g (76.16%) de un sólido que en cromatografía en placa fina muestra una mancha principal ( $R_f$  0.53, sistema III). La purificación fué en isopropanol, en polvo blanco purificado dió un pf 291-292°C. IR espectro 9 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3400 ( $-\text{NH}_2$ ), 1700 ( $-\text{CO}-$ ), 1650 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ), 1440 (N-C), 1360 (O- $\text{CH}_3$ ), 1300. RMN espectro 10  $\delta$  (ppm) 2.7 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 7.37 (s, 1H, aromático en 7), 7.6 (s, amplio, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.7 (s, 1H, aromático en 4). EM espectro 13  $M^+$  de  $m/z$  243 (20%),  $M^+$  de  $m/z$  245 (13%).

#### 2-Amino-1-metoxicarbonilbencimidazol (7).

Una solución de 5 g (37.55 mmoles) de 2-Aminobencimidazol (30) en 10 ml de piridina y 20 ml de acetona se enfrió en baño de hielo sal a 3°C y trató con 7.091 g (5.8 ml, 75.10 mmoles) de cloroformiato de metilo, gota a gota y una agitación vigorosa, procurando que la temperatura no pasará a 4°C. Después de 15 min de agitación se precipitó un sólido amarillo por adición de 30 ml de agua y neutralización con  $\text{NaHCO}_3$ , la mezcla se filtró al vacío, el residuo se lavó repetidas veces con agua helada y secó al aire dando 5.89 g (82.95%) de un sólido que por cromatografía en capa fina muestra una mancha principal ( $R_f$  0.70, sistema II). La purificación del producto crudo se hizo por recristalización de tolueno con carbón activado. El producto tiene un pf de 169-170°C. IR espec-

tro 18 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3420 ( $-\text{NH}_2$ ), 1730 ( $-\text{CO}-$ ), 1650 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ), 1600 ( $-\text{N}-\text{C}-$ ), 1340, 1250, 1210. RMN espectro 21  $\delta$  (ppm): 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7.05 (m, 4H, aromático en 4 y 7 y  $\text{NH}_2$ ), 7.5 (dd, 2H, aromático en 5 y 6).

2-Amino-5(6)-cloro-1-metoxicarbonilbencimidazol (8-9).

Una solución de 8.07 g (48.1 mmol) de 2-Amino-5(6)-clorobencimidazol (18) en 40 ml de piridina seca, se enfrió a  $-3^{\circ}\text{C}$  en baño de hielo-sal y trató con 9.03 g (7.4 ml, 96.3 mmol) de cloroformiato de metilo, gota a gota y con agitación vigorosa, evitando que la temperatura pasara de  $5^{\circ}\text{C}$ . después de 15 minutos de agitación se precipitó un sólido beige al vertir la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua.

La suspensión se filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces con agua fría y secó al aire dando 8.91 g (81.29%) de un sólido que en cromatografía en capa fina dió una mancha principal ( $R_f$  0.56, sistema III). La purificación del producto crudo se logró por agitación en isopropanol frío, filtración y secado. El polvo blanco purificado dió un punto de fusión de  $171-172^{\circ}\text{C}$ . IR espectro  $17\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ : 3420 ( $-\text{NH}_2$ ); 3240-3100 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 2980 ( $-\text{CH}-$ ); 1735 ( $-\text{CO}-$ ); 1640 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ); 1600 ( $-\text{N}-\text{C}-$ ); 1455, 1340, 1210. RMN espectro  $20\ \delta\text{ (ppm)}$ , 3.99 (s, ancho, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 6.85 (dd,  $J=9\text{Hz}$  y  $J=3\text{Hz}$ , 1H, aromático en 5 y/o 6); 7.08 (s, dobleteado, 1H, aromático en 7); 7.2 (s, ancho, 4H,  $\text{NH}_2$ ); 7.45 (dd,  $J=9\text{Hz}$  y  $1\text{Hz}$ , 1H aromático en 4). EM espectro  $23\ \text{M}^+$  de  $m/z$  225 de (71%),  $\text{M}^+$  de  $m/z$  226 (8%),  $\text{M}+2$  de  $m/z$  (22%).

2-Amino-5,6-dicloro-1-metoxicarbonilbencimidazol (10).

Una solución de 5 g (24.7 mmol) de 2'amino-5,6-diclorobencimidazol 17 en 20 ml de piridina anhidra se enfrió en baño de hielo-sal  $-4^{\circ}\text{C}$  y trató con 4.65 g (3.8 ml, 49.2 mmol) de cloroformiato de metilo, gota a gota y agitación vigorosa, procurando que la temperatura no pasara de  $4^{\circ}\text{C}$ . Después de 15 minutos de agitación se precipitó un sólido blanco por adición de 20 ml de agua helada, se filtró, se cedió al aire dando 5.3 g (82.4%) de un sólido que en cromatografía en placa fina mostró una mancha principal ( $R_f$  0.74, sistema II). La purificación del producto crudo se logró por agitación en isopropanol frío, luego en tolueno frío, filtración y secado. El polvo blanco purificado dió un pf de  $186-189^{\circ}\text{C}$ . IR espectro  $16\text{ cm}^{-1}$ : 3420 ( $-\text{NH}_2-$ ); 1740 ( $-\text{CO}-$ ); 1640 ( $-\text{N}=\text{C}-$ ); 1450 ( $-\text{N}-\text{C}$ ); 1330, 1210, 1100. RMN espectro  $19\ \delta$  (ppm) 4.05 (S, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 7.35 (S, 1H, aromático en 7); 7.5 (S, amplio, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7.7 (S, 1H, aromático en 4). EM espectro  $22\ \text{M}^+$  de  $m/z$  259 (63%),  $\text{M}+1$  de  $m/z$  260 (7%),  $\text{M}+2$  de  $m/z$  261 (40%).

N-(2-Bencimidazolil)carbamato de metilo (11).

Una solución de 1 g (7.518 mmol) de 2-aminobencimidazol (30) en 6 ml de piridina seca, se enfrió a  $-5^{\circ}\text{C}$  en baño de hielo-sal y trató con 1.065 g (0.8714 ml, 11.27 mmol) de cloroformiato de metilo, gota a gota y con agitación vigorosa, tratando de que la temperatura no pasara de  $5^{\circ}$ . Después de 15 minutos a esta temperatura, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 30 minutos formándose una solución café rojiza; la cual ya fría, precipita un sólido beige por adición de 18 ml de agua. La suspensión se filtró al vacío y el residuo se lavó con etanol-agua frío (1:1) dando 700 mg (48.95%) de un sólido que en cromatografía en capa fina mostró una mancha principal ( $R_f$  0.60, sistema II). La purificación del producto crudo se logró por tratamiento con solución de HCl al 10%, filtración y posterior neutralización con NaOH al 10%; la suspensión se centrifugó, el sólido asentado se lavó con agua, filtró al vacío y secó en la estufa por 4 horas a  $70-80^{\circ}\text{C}$ . El producto puro dió un punto de fusión de  $305-307^{\circ}\text{C}$ . IR(espectro 25)( $\text{cm}^{-1}$ ) 3300 (-NH-); 2980 (-CH<sub>3</sub>); 1700 (-CO-); 1620 (-N=C-); 1580 (-N-C-); 1440, 1300, 1280. RMN espectro 27  $\delta$  (ppm) 3.8 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 7.08 (A2B2, 4, aromáticos).

N-[5(6)-Cloro-2-bencimidazolil]carbamato de metilo (12).

Una solución de 0.5 g (2.985 mmol) de 2-amino-5(6)-clorobencimidazol (18) en 3 ml de piridina seca, se enfrió a  $-3^{\circ}\text{C}$  en baño de hielo-sal y trató con 0.564 g (0.461 ml, 0.59 mmol) de cloroformiato de metilo, gota a gota y con agitación, evitando que la temperatura pasara a  $5^{\circ}\text{C}$ . Se dejó a esta temperatura por 15 minutos más y después se calentó a reflujo por 30 minutos. Posteriormente un sólido beige precipitó tras la adición de 5 ml de agua, la suspensión se filtró al vacío, el residuo se lavó con agua y secó al aire dando 300 mg (46.85%) de un sólido que en cromatografía en capa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.56, sistema II). El producto crudo se purificó por tratamiento con solución de HCl al 10%, filtración y neutralización con NaOH al 10%, la suspensión se centrifugó, el sólido se lavó con agua, filtró al vacío y secó al aire dando un polvo blanco que fundió a  $295-304^{\circ}\text{C}$ . IR espectro  $24$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (-NH-); 2950 ( $\text{CH}_3$ ); 1700 (-CO-); 1640 (-N=C-); 1580 (-N-C-); 1450, 1280. RMN espectro  $26$   $\delta$  (ppm) 3.7 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.95 (dd,  $J=9\text{Hz}$  y  $1=3\text{Hz}$ , 1H, aromático en 5 ó 6); 7.3 (d, 2H, aromático en 4 y 7); 11.5 (s, amplio, 2H, -NH- secundarias).



2-Mercaptobencimidazol (37).

Una mezcla de 32.4 g (0.3 mol) de o-fenilendiamina, 19 g de hidróxido de potasio, 26 g (21 ml, 0.34 mol) de disulfuro de carbono en 300 ml de etanol al 95% y 45 ml de agua se calentó a reflujo por 3 horas, cuando ya no hubo materia prima se agregaron 2 g de carbón activado y se hirvió por 5 minutos más. La mezcla se filtró por gravedad y lavó varias veces con etanol caliente. El filtrado se diluyó con 300 ml de agua, se neutralizó con 25 ml de ácido acético al 50% y precipitó un sólido blanco el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua y secó al aire dando 42.7 g (95%) de un producto que por cromatografía en capa fina presentó una sola mancha ( $R_f$  0.75, sistema IV). El pf del producto fue de 300-303°C. RMN espectro 32 ó (ppm) 7.2 (s, 4H, aromáticos); 10.5 (s, ancho, 2H, 2-NH-de forma tautomérica tiona).

5(6)-Cloro-2-mercaptobencimidazol (38).

Una solución de 8 g (56 mmol) de 4-cloro-1,2-fenilendiamina (28) y 3.518 g (62.72 mmol) de hidróxido de potasio en 85 ml de etanol al 60% se trató con 4.82 g (5.59 ml, 91.6 mmol) de disulfuro de carbono y se mantuvo a reflujo con agitación durante 2.5 horas. Un sólido amarillo precipitó después de vertir la mezcla sobre 100 ml de agua y neutralizar en frío con solución acuosa de ácido acético al 20%. Se dejó reposar unos 20 minutos y la suspensión resultante se filtró al vacío, lavo varias veces con agua y secó al aire dando 10.3 g (99.5%) de un polvo amarillo claro que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.23, sistema I). La purificación del producto crudo se logró por recristalización en etanol y posterior disolución en hidróxido de sodio al 10%, filtración y neutralización con ácido acético al 20%, filtración y secado y presentó un IR.

El producto puro fundió a 308-310°C, en IR espectro 28 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3100 (C=C), 2530 (SH); 1610 (C=N); 1500, 1460, 1320, 1080, 1850, 660. En RMN espectro 31 (disuelto en acetona  $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 5.4 (s, ancho desaparece con agua deuterada, 2H, -NH, -S-H), 7.2 (t, 3H, aromáticos en 4, 6 y 7).

5,6-Dicloro-2-mercaptobencimidazol (39).

Una solución de 3.5 g (19.7 mmol) del compuesto 23 en acetona se enfrió en baño de hielo-sal a  $-3^{\circ}\text{C}$  y trató con 2.57 g (1.50 ml, 22.3 mmol) de tiosfogeno, evitando que la temperatura subiera de  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de 15 minutos de reacción se precipitó un sólido café ladrillo por la adición de 3.31 g de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró, el residuo se lavó con agua fría y secó al aire dando 3.5 g (80.8%) de un sólido que en cromatografía en capa fina presentó una mancha ( $R_f$  0.49, sistema II). La purificación del producto crudo se logró por disolución en hidróxido de sodio al 20%, filtración y acidulación a pH de 5 con ácido acético, filtración y secado dando 3.14 g de un sólido amarillo claro el cual fundió a  $320^{\circ}\text{C}$  y dió en IR espectro  $29$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3100 (C=C); 2250 muy tenue (SH); 1610 (-C=N-); 1460, 1320, 850, 660. En RMN espectro  $30$   $\sigma$  (ppm) 6.95 (s, 2H, aromáticos en 4 y 7).

2-Metiltiobencimidazol (31).

Una solución de 10 g (66 mmol) de 2-mercaptobencimidazol (37) 11.12 g (198 mmol) de hidróxido de potasio en 12 ml de agua y 100 ml de etanol, se enfrió en baño de hielo-sal a  $-4^{\circ}\text{C}$  y trató con 9.43 g (4.24 ml, 96 mmol) de yoduro de metilo, gota a gota y con agitación vigorosa, evitando que la temperatura pasará de  $10^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se dejó reaccionar así por 15 minutos, luego 30 minutos a temperatura ambiente, 60 minutos a  $50^{\circ}\text{C}$  y 15 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción, la mezcla se virtió sobre 100 ml de agua helada. Un sólido blanco precipitó después de neutralizar la mezcla con solución de ácido clorhídrico al 10%. La suspensión formada se separó al vacío y el residuo se lavó varias veces con agua helada y secó al aire dando 10.78 g (98.7%) de un producto que en cromatografía en capa fina presentó una sola mancha ( $R_f$  0.37, sistema III) con punto de fusión de  $201-203^{\circ}\text{C}$ . IR espectro  $35\text{ (cm}^{-1}\text{)}$  2800-2890 (-S-CH<sub>3</sub>); 1620 (-N=C-); 1590 (-N-C-); 1440; 740. RMN espectro  $36\text{ }\delta\text{ (ppm)}$  2.7 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 7.05 y 7.04 (m, A2B2, J=9Hz, J=4.5Hz, 2H aromático en 4 y 7, 2H aromático en 5 y 6); 9.35 (s, amplio, 1H, -NH-). EM espectro 41 M+ de m/z 164 (100%), M+1 de m/z 165 (11%), M+2 de m/z 166 (4%).

5(6)-Cloro-2-metiltiobencimidazol (32).

Una solución de 5 g (27.07 mmol) de 5(6)-cloro-2-mercaptopbencimidazol (38), 4.67 g (81.32 mmol) de hidróxido de potasio y 5 ml de agua en 150 ml de etanol, se enfrió a 0°C en un baño de hielo-sal y trató con 3.84 g (1.73 ml, 27.07 mmol) de yoduro de metilo, gota a gota y con agitación vigorosa, cuidando que la temperatura no pasará de 15°C. Después de la adición se dejó reaccionar así por 15 minutos, luego 30 minutos a temperatura ambiente, 60 minutos a 60°C y 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 60 ml de agua fría, un sólido blanco precipitó después de neutralizar la mezcla con solución de ácido clorhídrico al 10%. La suspensión se filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces con agua fría y secó al aire dando 4.71 g (87.7%) de un sólido blanco que en cromatografía en placa fina dió una sola mancha ( $R_f$  0.45, sistema III) con un punto de fusión de 168-170°C. IR espectro 34 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3080 (C=C); 2740-2980 (-C-H-); 1640 (-C=N-); 1620 (-C-N-); 1450 (S-CH<sub>3</sub>). RMN espectro 37  $\delta$  (ppm) 2.75 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>); 7.0, 7.25 y 7.4 (m, 4H, NH, aromático en 4, 5(6) y 7). EM espectro 40 M+ de m/z 198 (72%), M+1 de m/z 199 (14%), M+2 de m/z 200 (26%).

5,6-Dicloro-2-metiltiobencimidazol (33).

Una mezcla de 1 g (4.56 mmol) de 5,6-dicloro-2-mercaptobencimidazol (39), 0.76 g (13.6 mmol) de hidróxido de potasio, 3 ml de agua y 5 ml de etanol, se enfrió en baño de hielo-sal a 0°C y trató con 0.64 g (0.29 ml, 4.56 mmol) de yoduro de metilo, gota a gota y con agitación, procurando que la temperatura no pasará de 10°C. Se dejó así 5 minutos, luego una hora a 50°C y 18 horas a 25°C. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de agua helada y neutralizó con solución de ácido clorhídrico al 10%, precipitando un sólido blanco. La mezcla se filtró al vacío, el residuo se lavó varias veces con agua helada y secó al aire dando 1 g (93.9%) de un sólido que en cromatografía en placa fina mostró una mancha principal ( $R_f$  0.3, sistema III). La purificación del producto crudo se logró por cromatografía en columna, sobre alúmina neutra eluyendo con cloroformo; se obtuvieron 0.430 g de un sólido beige el cual se recristalizó de etanol y dió un punto de fusión de 229-230°C. IR espectro 33 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1620 (-C=N-); 1580 (-C-N-); 1410 y 1315 (-S-CH<sub>3</sub>). RMN espectro 38  $\delta$  (ppm) 2.75 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>); 7.92 (s, 3H, aromático en 4 y 7); 12.75 (s, ancho, 1H, -NH-). EM espectro 39, M+ de  $m/z$  232 (61%), M+1 de  $m/z$  233 (16%), M+2 de  $m/z$  234 (41%).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

2-Metilsulfinilbencimidazol (34).

Una suspensión de 2 g (12 mmol) de (31) en 50 ml de cloroformo, se enfrió en baño de hielo-sal a 0°C y trató con una solución de 2.66 g (13 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en cloroformo (50 ml), gota a gota y con agitación vigorosa, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 15 horas. Al término de la reacción, la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta pH de 7-8 y después con agua, la fase clorofórmica se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvieron 2.49 g de un sólido amarillo paja que en cromatografía dió una mancha principal ( $R_f$  0.32, sistema III). El producto crudo se purificó recristalizándolo de acetato de etilo-éter isopropílico, dando 1.91 g (87.2%) de un sólido blanco brillante que fundió a 105-108°C. IR espectro 44 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1055 (-SO-CH<sub>3</sub>). RMN espectro 47  $\delta$  (ppm) 3.25 (s, 3H, -SO-CH<sub>3</sub>); 7.3 (m, 2H, aromático en 5 y 6); 7.75 (m, 2H, aromático en 4 y 7); 11.4 (s, amplio, 1H, -NH-). EM espectro 50, M+ de m/z 180 (52%), M+1 de m/z 181 (5%), M+2 de m/z 182 (2%).

5(6)-Cloro-2-metilsulfinilbencimidazol (35).

Una suspensión de 0.5 g (2.5 mmol) de (32) en 20 ml de cloroformo, se enfrió en baño de hielo-sal a 0°C y trató con una solución de 0.65 (3.7 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en 11.5 ml de cloroformo, gota a gota y con agitación, se dejó reaccionar a temperatura ambiente 24 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta pH de 7-8 y después con agua, la fase clorofórmica se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvieron 0.68 g (125%) de un sólido blanco que en cromatografía en placa fina presentó una mancha principal ( $R_f$  0.25, sistema III). El producto crudo se purificó recristalizándolo de acetato de etilo-éter isopropílico dando 0.24 g de un sólido blanco que fundió a 153-154°C. IR espectro 43 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3050 (C=C); 2800-3000 (C-H-); 1620 (-C=N-); 1580 (-C-N); 1050 (-SO-CH<sub>3</sub>). RMN espectro 46  $\delta$  (ppm) 3.05 (s, 3H, -SO-CH<sub>3</sub>); 6.5 (s, ancho, 1H, -NH-); 7.2, 7.5, 7.55 (m, 3H, aromático en 4,5(6), y 7). EM espectro 49, M+ de m/z 214 (38%), M+1 de m/z 215 (4%), M+2 de m/z 216 (14%).

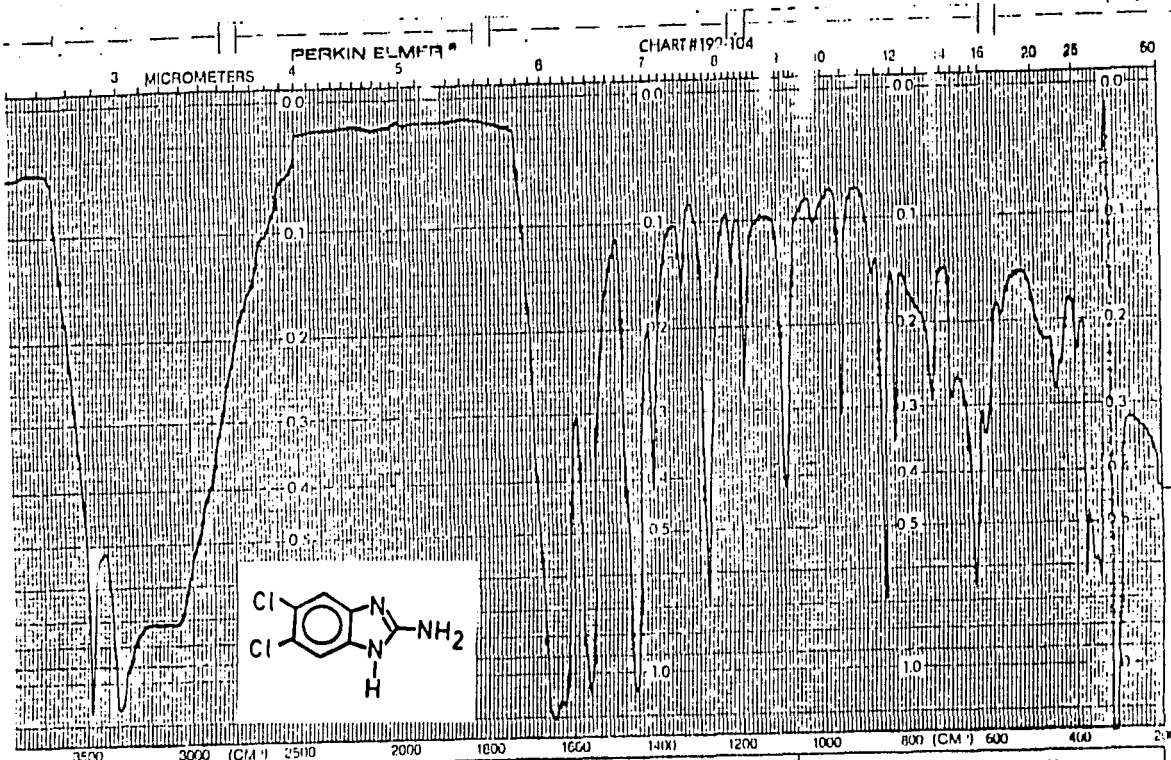


5,6-Dicloro-2-metilsulfinilbencimidazol (36).

Una suspensión de 0.120 g (0.51 mmol) de 33 en 5 ml de agua se enfrió en baño de hielo-sal a 0°C y trató con una solución de 0.114 g (0.59 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico en cloroformo, gota a gota y con agitación vigorosa. La reacción se dejó a temperatura ambiente por espacio de 15 horas, la solución clara formada se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta pH de 7-8 y después con agua, la fase clorofórmica se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvieron 0.11 g (87%) de un sólido amarillento que en cromatografía en placa fina dió una mancha principal ( $R_f$  0.36, sistema III). El producto crudo se purificó recristalizándolo de cloroformo-éter isopropílico dando un sólido blanco el cual dió un punto de fusión de 246-248°C. IR espectro 42 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3050 (C=C); 2800-3000 (C-H); 1620 (C=N-); 1580 (C-N-); 1040 (-SO-CH<sub>3</sub>). RMN espectro 45  $\delta$  (ppm) 3.1 (s, 3H, -SO-CH<sub>3</sub>); 7.92 (s, 3H, aromático en 4 y 7); 12.5 (s, ancho, 1H, -NH-). EM espectro 48, M<sup>+</sup> de  $m/z$  248 (33%), M+1 de  $m/z$  249 (3%), M+2 de  $m/z$  250 (23%).

## **PARTE V**

### **ESPECTROS**



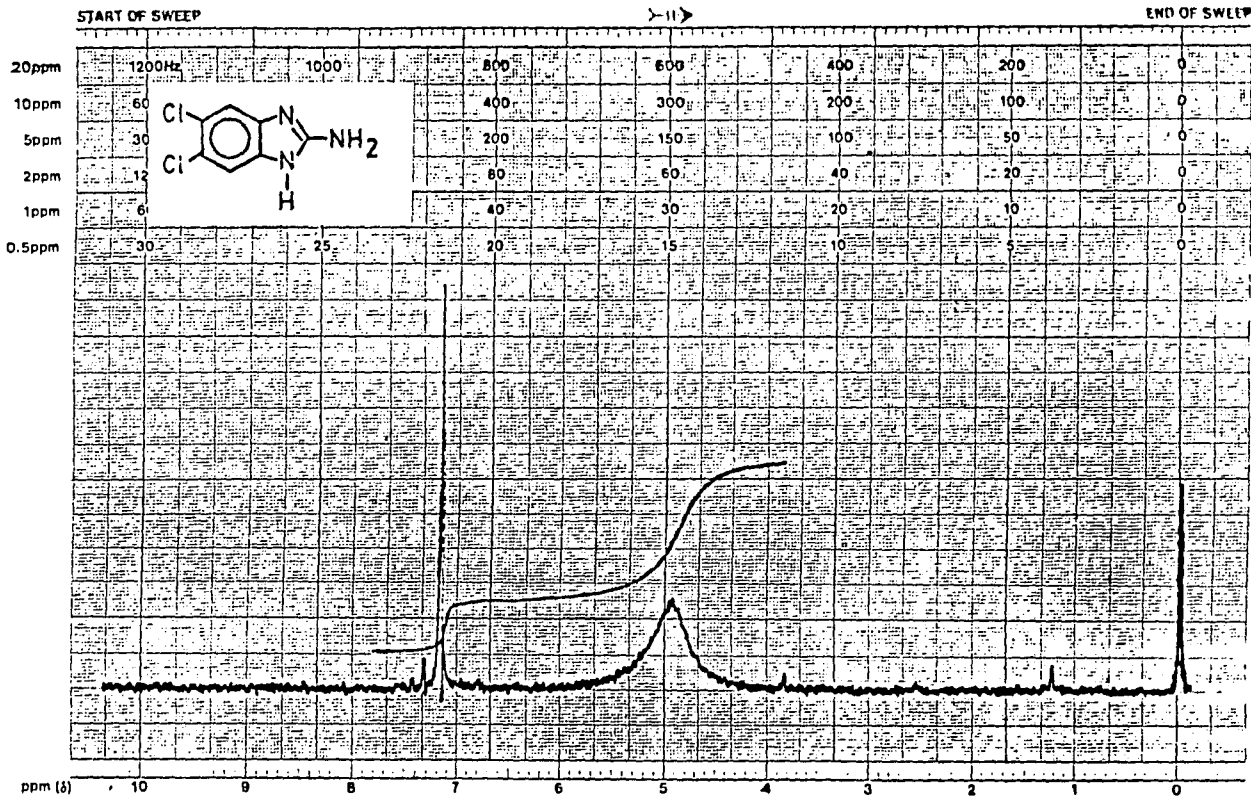
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION	EXPANSION	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE <u>12</u>
WAVELENGTH	WAVELENGTH	SLIT PROGRAM <u>d</u>	OPERATOR <u>Harrah</u> DATE <u>8-12-58</u>
SAMPLE <u>200g</u>	REMARKS <u>part 1/1</u>	SOLVENT <u>KBr</u>	CELL PATH
CONC. <u>Alcon Hhoc Cayce</u>		CONCENTRATION	REFERENCE <u>a/c</u>

Espectro 1

PRINTED IN U.S.A.

varian instrument division

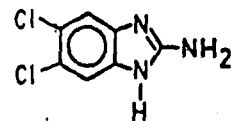
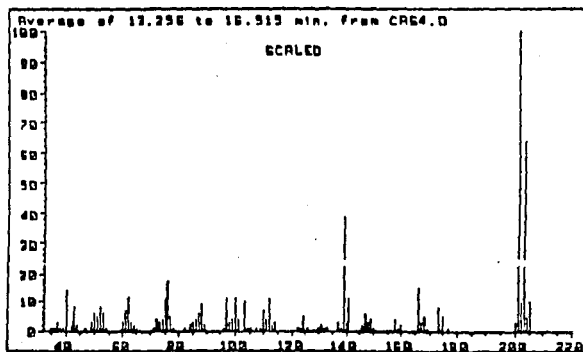
palo alto, california



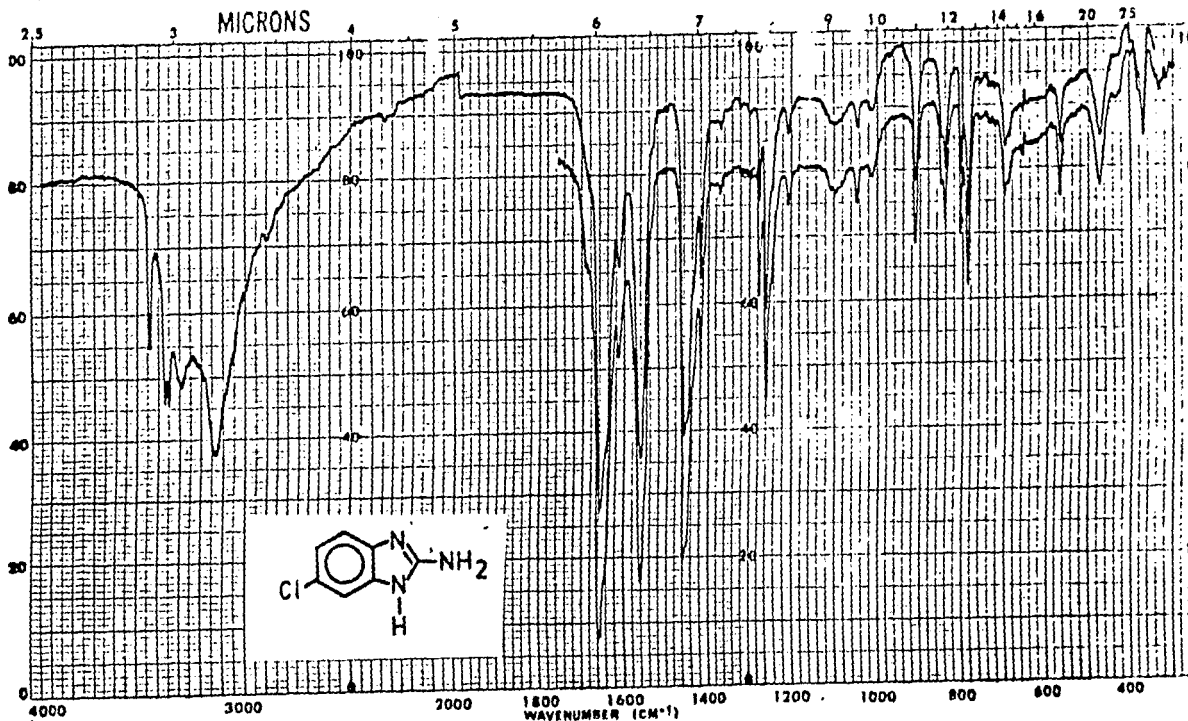
LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 50.0 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: 2AB-2 OPERATOR \_\_\_\_\_  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.1 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS Nc1nc(Cl)c(Cl)cn1 DATE 12-X-52  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.25 mG END OF SWEEP 5 ppm SAMPLE TEMP. \_\_\_\_\_ °C SOLVENT CHCl3 SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
Mej pro solvent DMS

Espectro 2

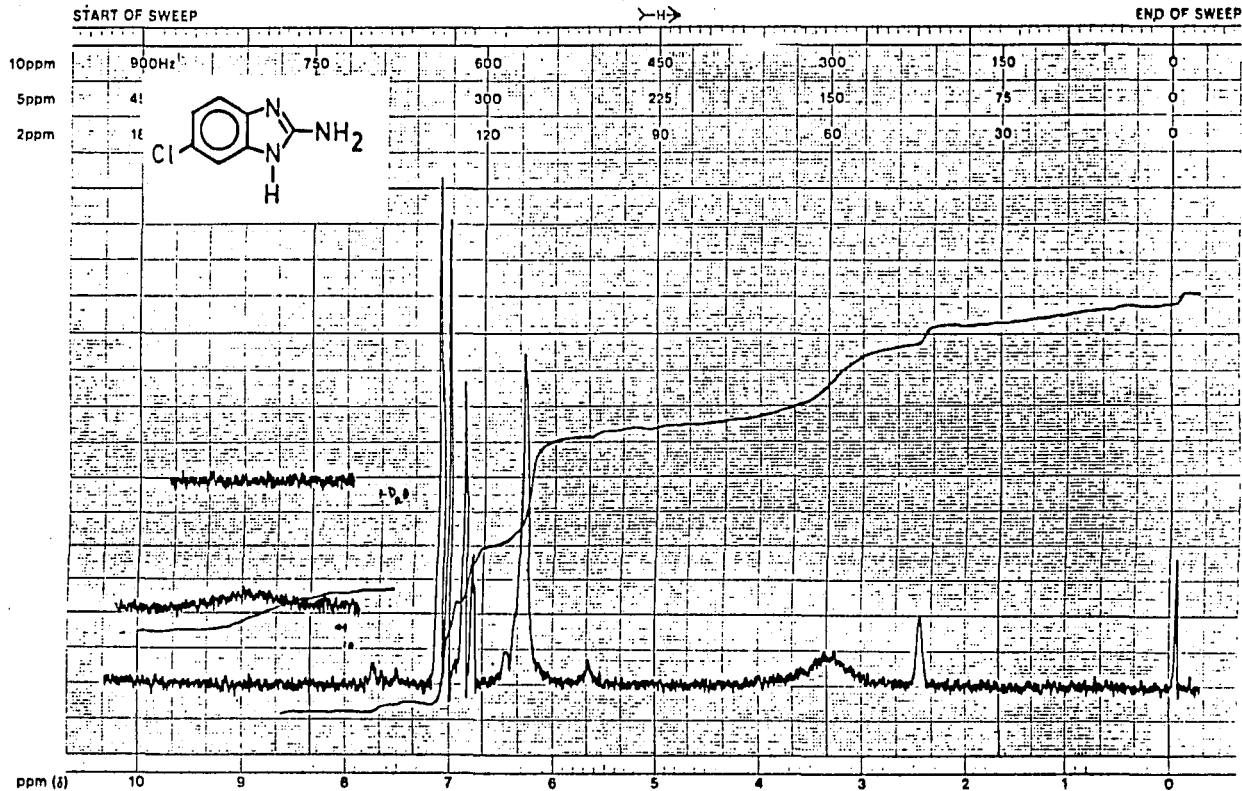
EM-360 60 MHz NMR S' EC RO-1ETER



Espectro 3



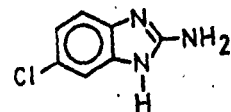
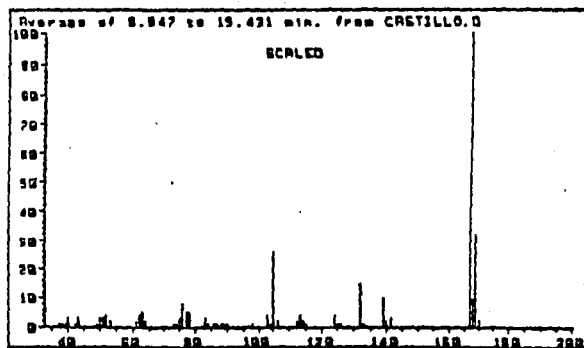
SAMPLE	LAB 44	SOLVENT	KBr	SCAN	12	SINGLE B.		REMARKS	post. liq.
		CONC.		SLIT	1	T.D. SPEED.			
		CELL PATH		OPERATOR	SM	ORD. EXP.			
		REFERENCE	OR	DATE	7/11/58	T.CONST			
ORIGIN	Alvin H <sub>2</sub>	PERKIN ELMER		No. 5102-1000		REF. No.	20518		



LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 4.5 1000    SWEEP TIME 5 min    NUCLEUS <sup>1</sup>H    SAMPLE: 5-chloro-1H-benzotriazole    OPERATOR Alyson

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 0.05 sec    SWEEP WIDTH 10 ppm    ZERO REF. TMS    DATE 20 June 91

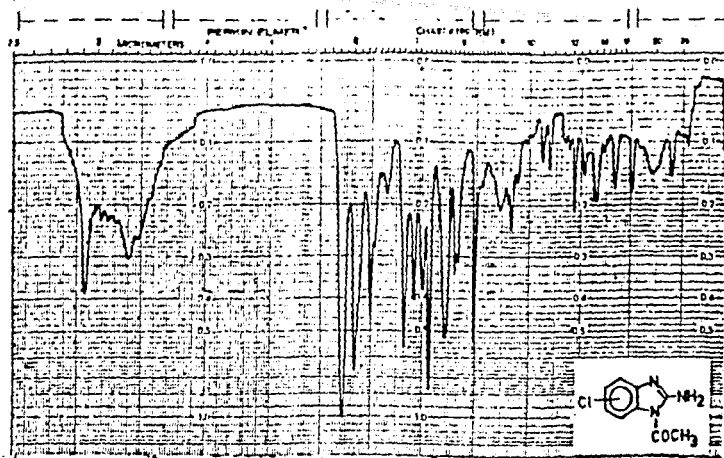
DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm    RF POWER 0.05 mG    END OF SWEEP 0 ppm    SAMPLE TEMP. 1 °C    SOLVENT: DMSO    SPECTRUM NO. 11 010



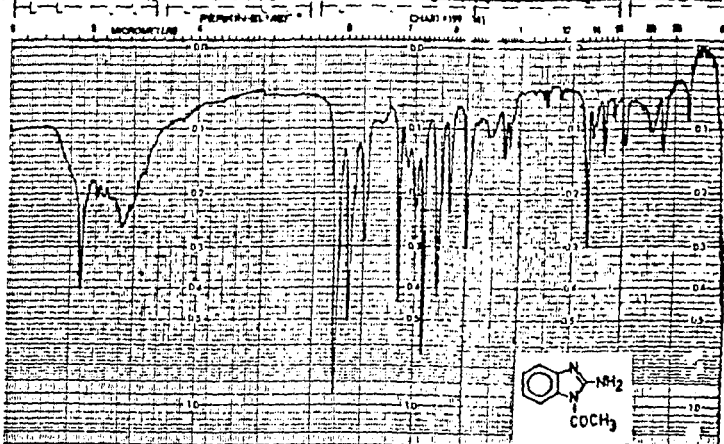
Espectro 6



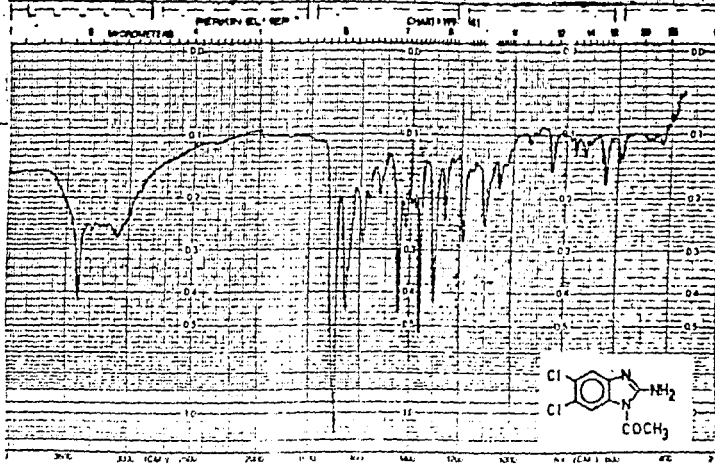
Espectro 7



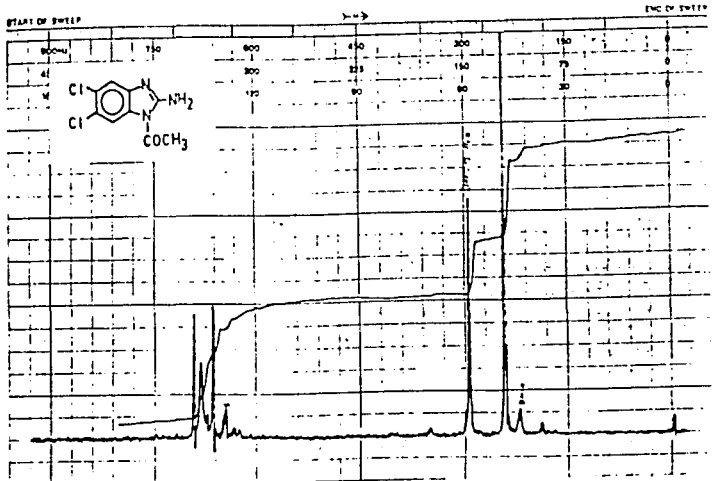
Espectro 8



Espectro 9

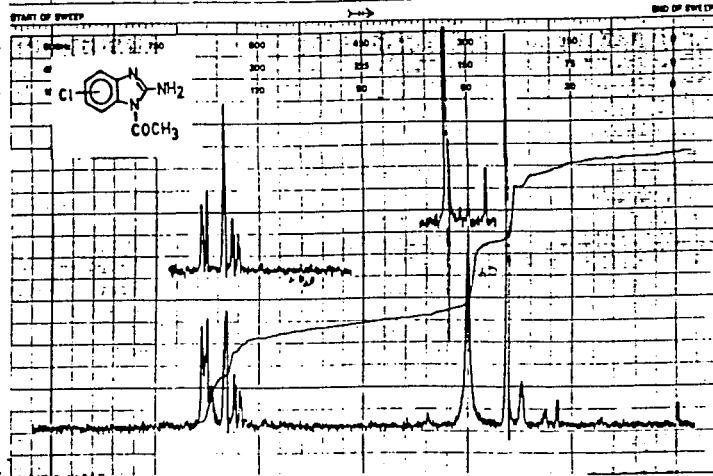


varian instrument division



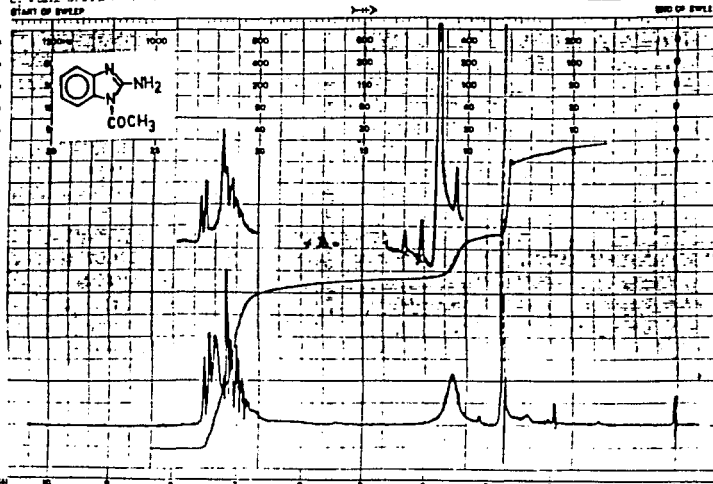
Espectro 10

varian instrument division

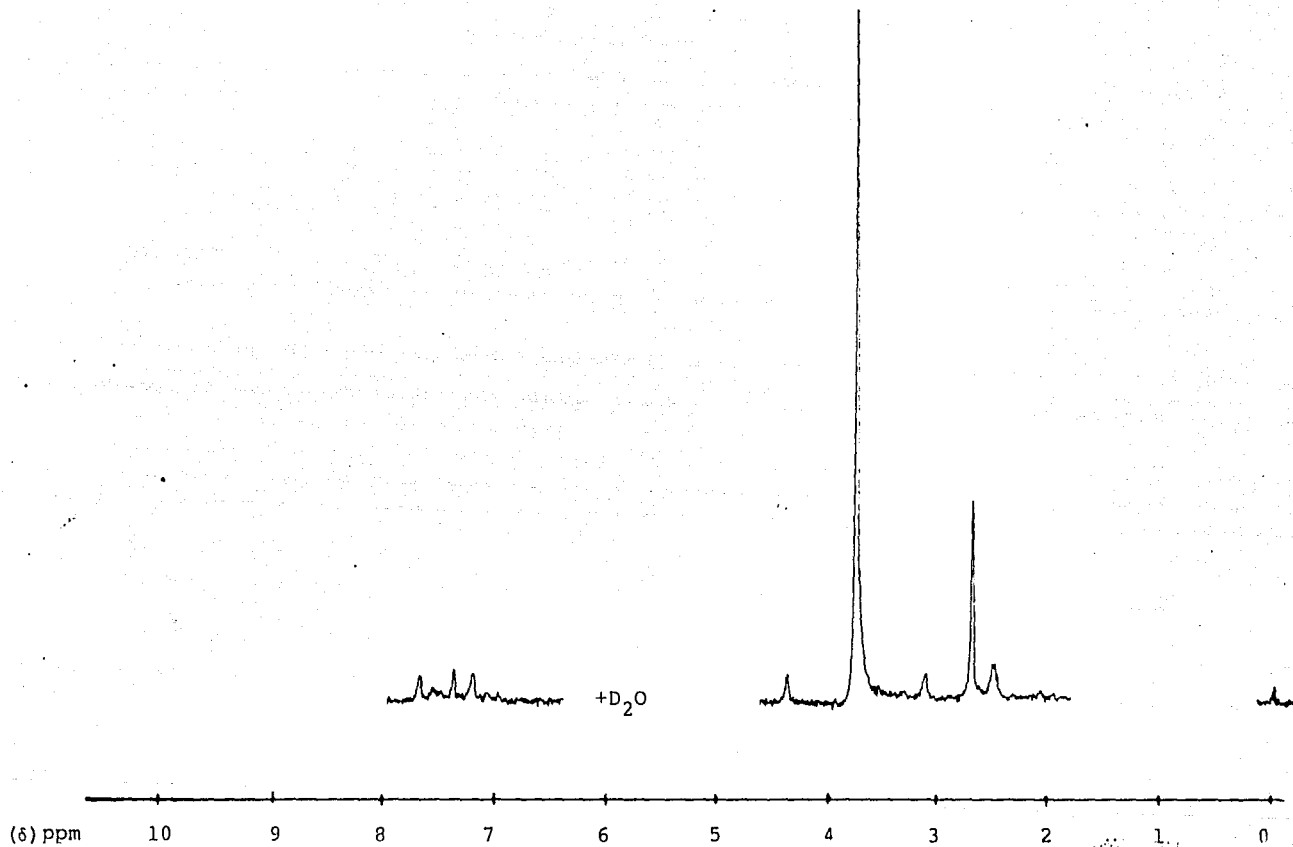


Espectro 11

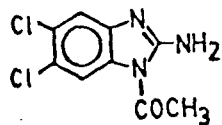
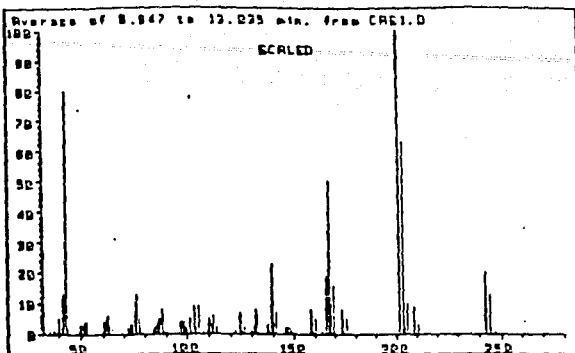
varian instrument division



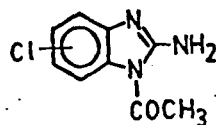
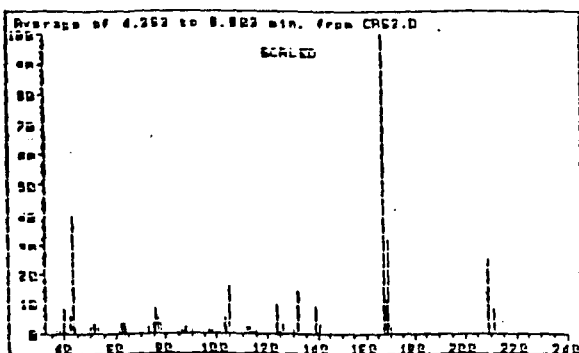
Espectro 12



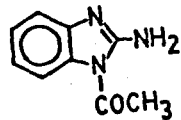
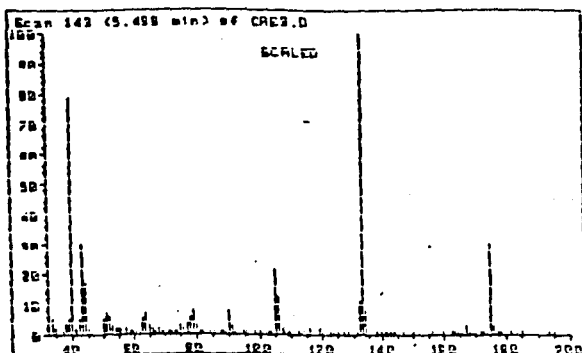
Espectro 10a



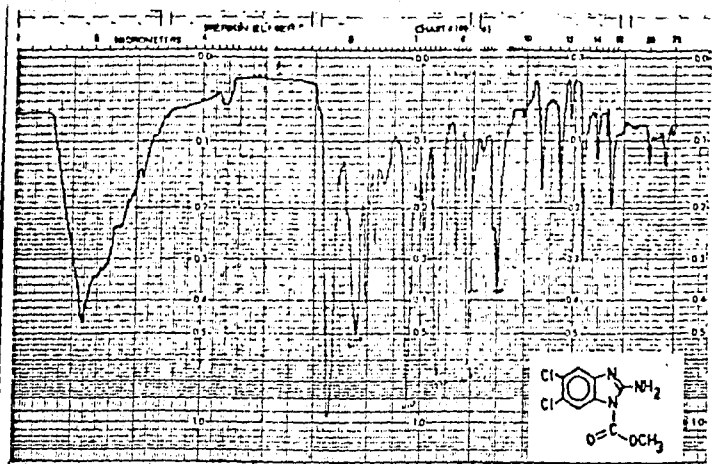
Espectro 13



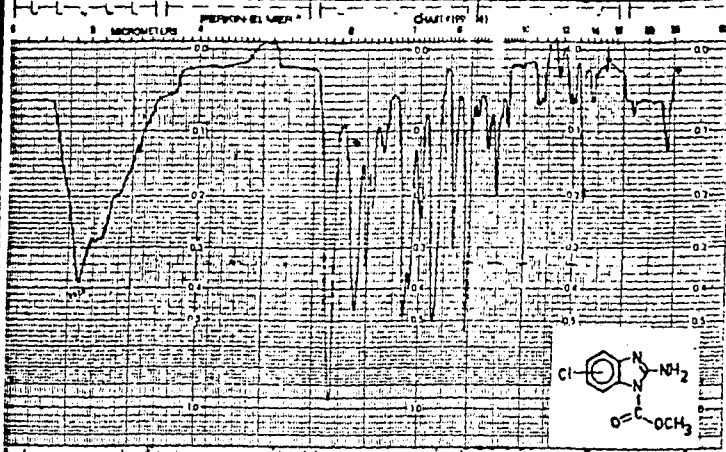
Espectro 14



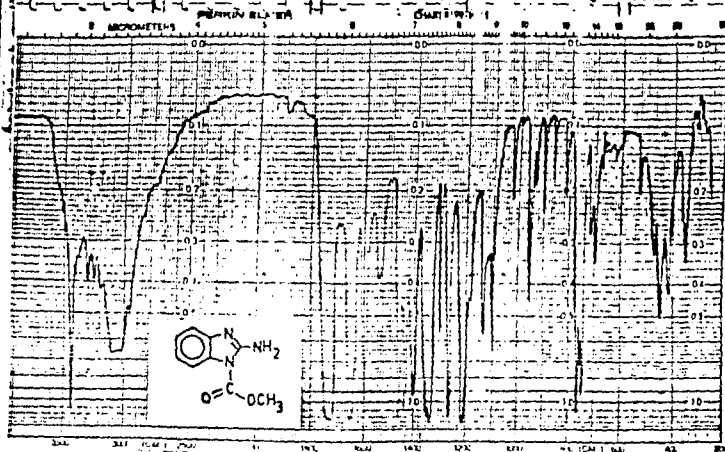
Espectro 15



Espectro 16

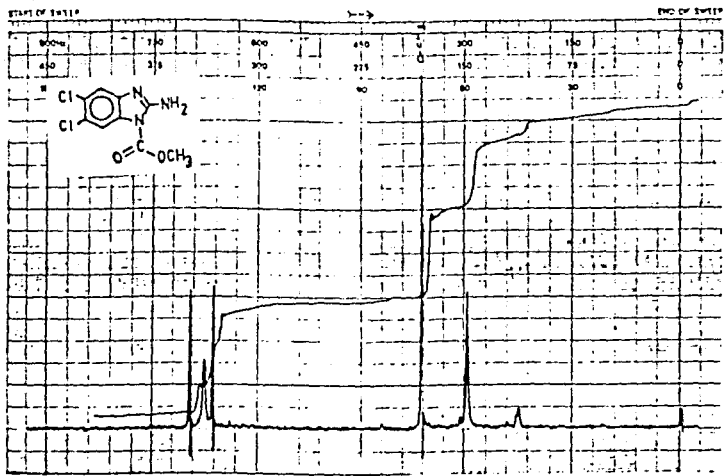


Espectro 17



Espectro 18

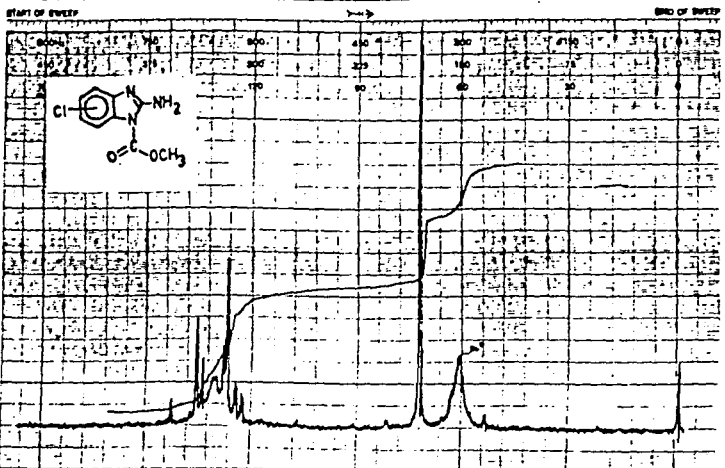
Varian Instrument Division



EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 19

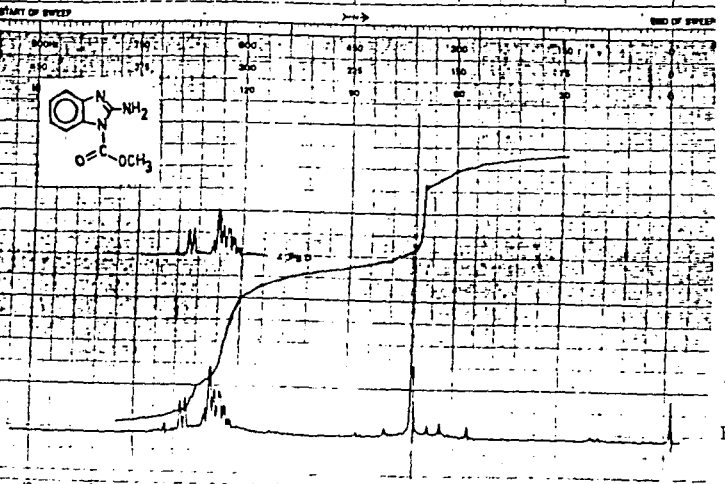
Varian Instrument Division



EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

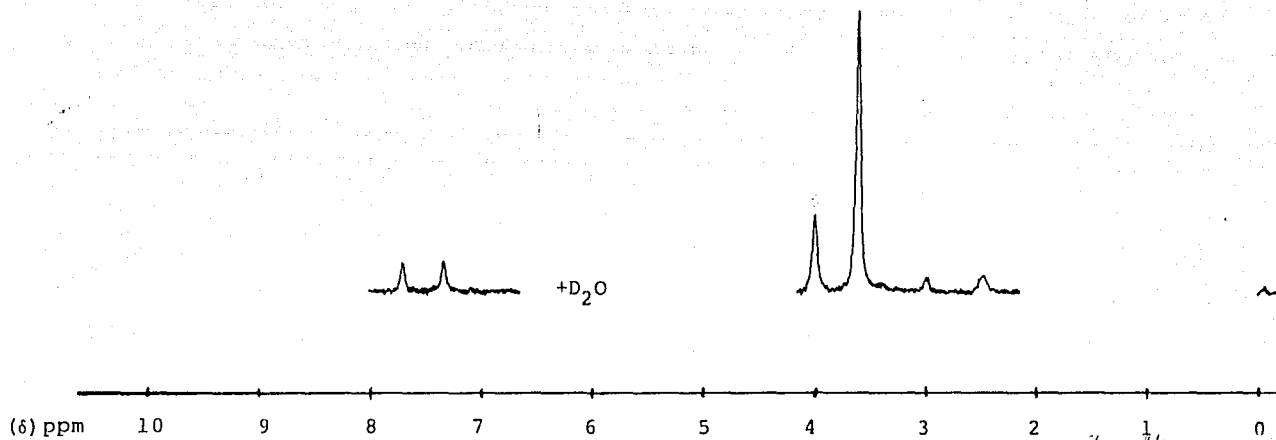
Espectro 20

Varian Instrument Division



EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 21



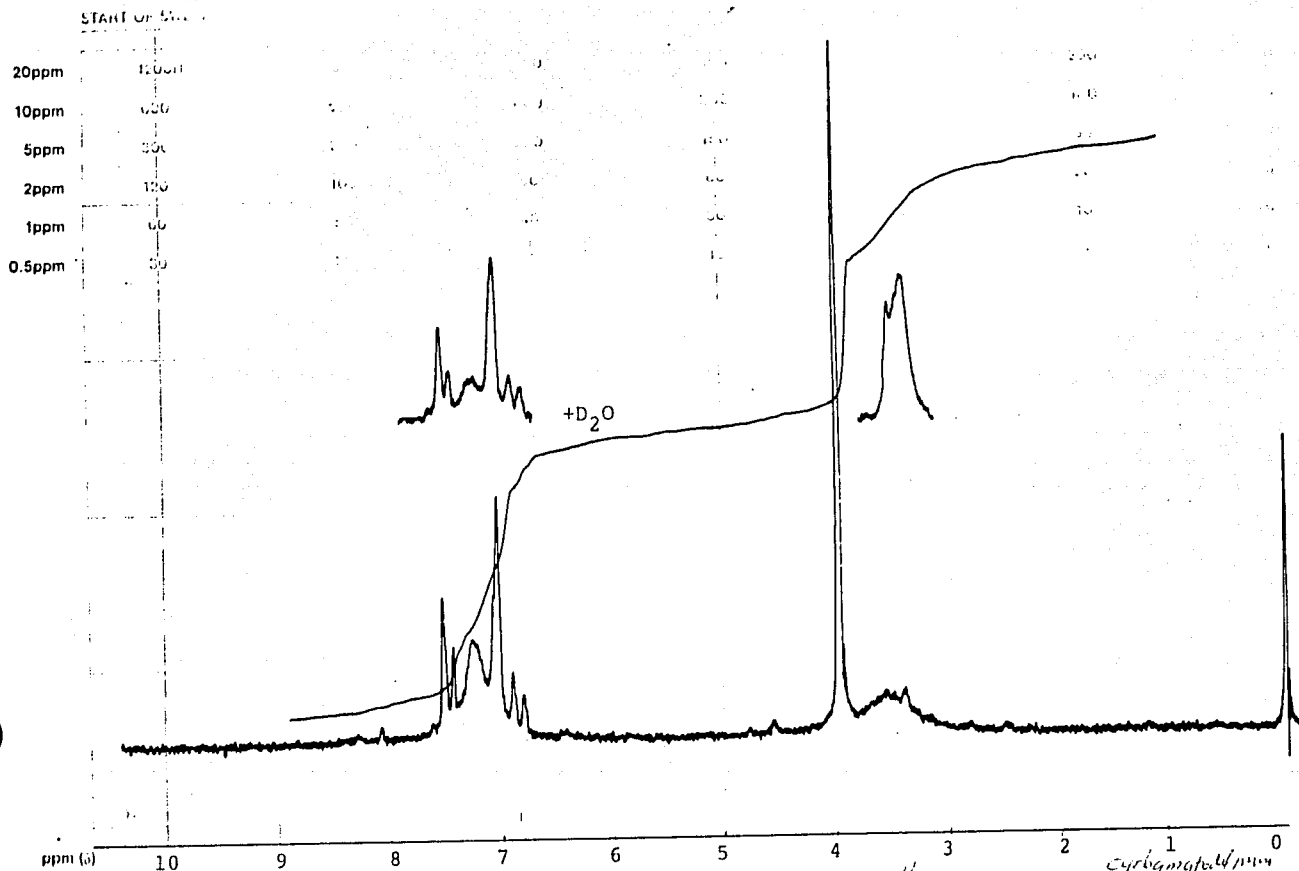
Espectro 19a

alcali  
1 H<sub>2</sub>O  
2-11  
+D<sub>2</sub>O  
2-11



varian instrument division

palo alto, california

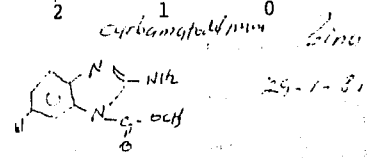


LOCK POS. 46.00 5 H

LOCK POWER 0.1 10

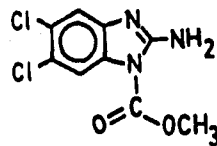
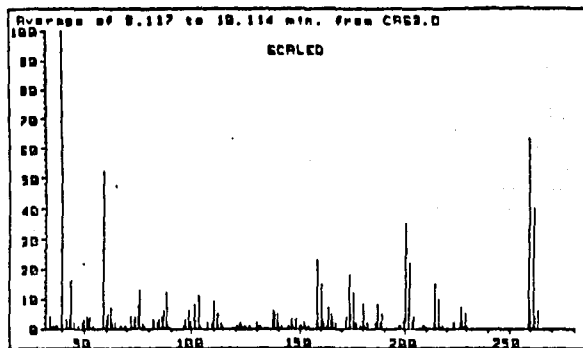
DECOUPLE PCS. 100

DECOUPLING POWER 0.15

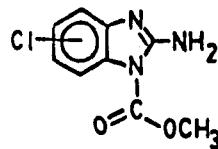
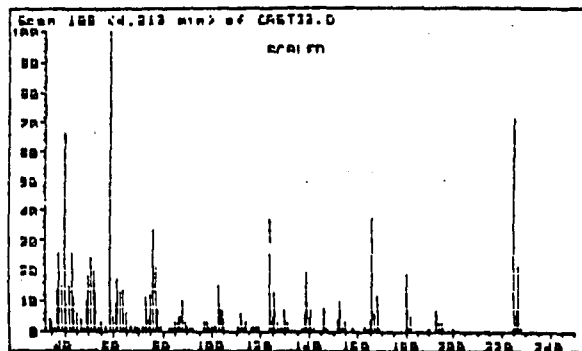


Espectro 20a

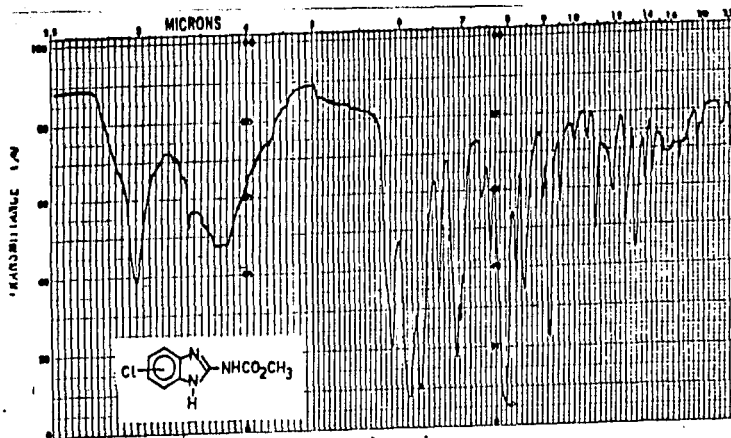




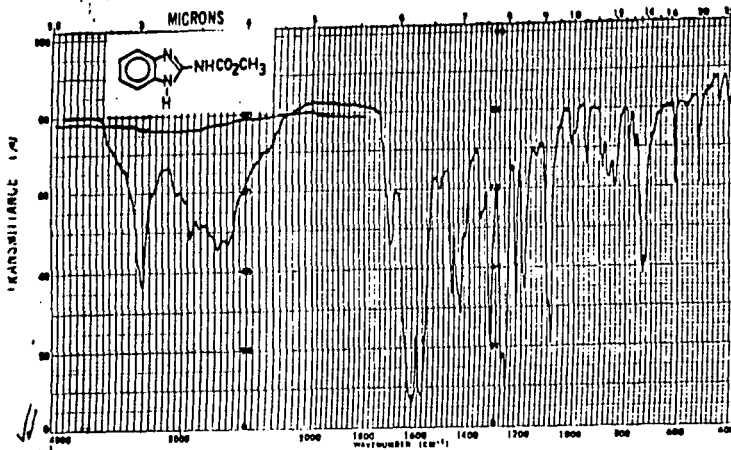
Espectro 22



Espectro 23



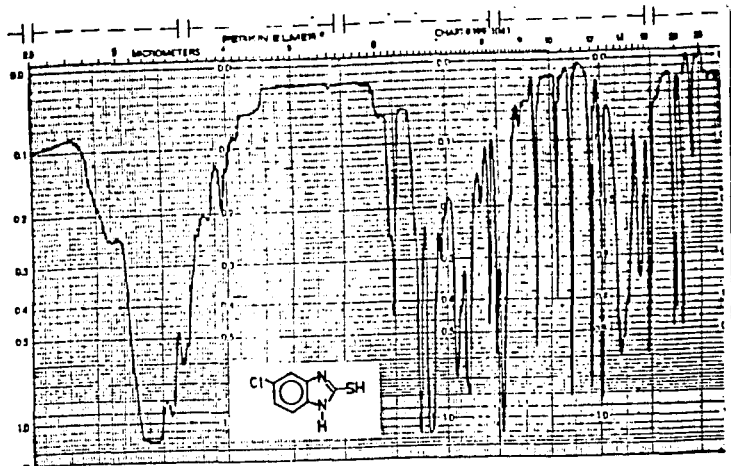
Espectro 24



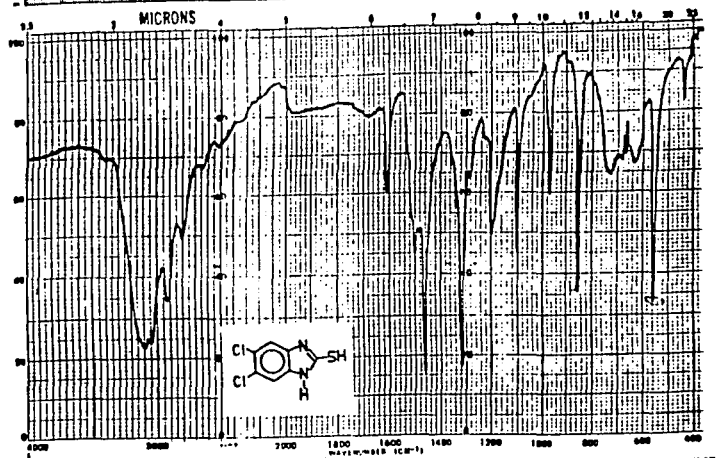
Espectro 25



Espectro 28

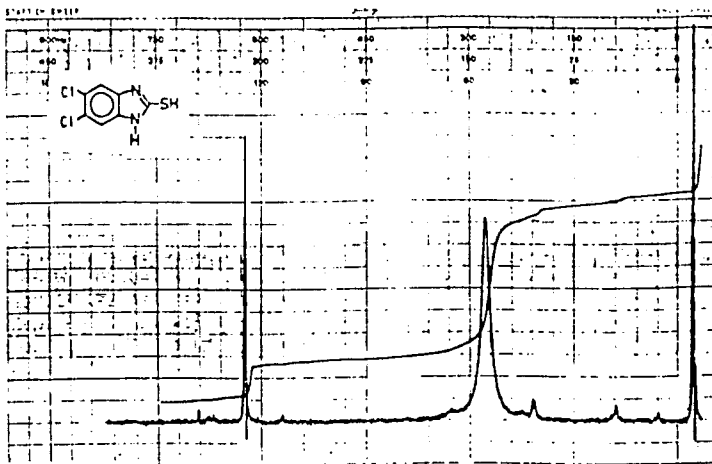


Espectro 29



Espectro 30

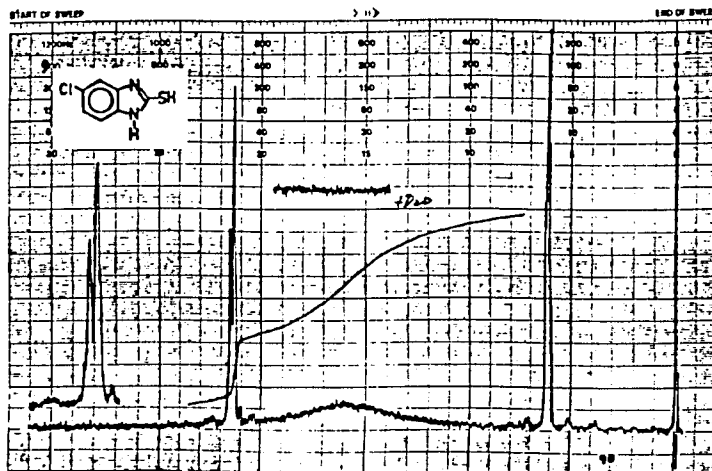
varian instrument division



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 31

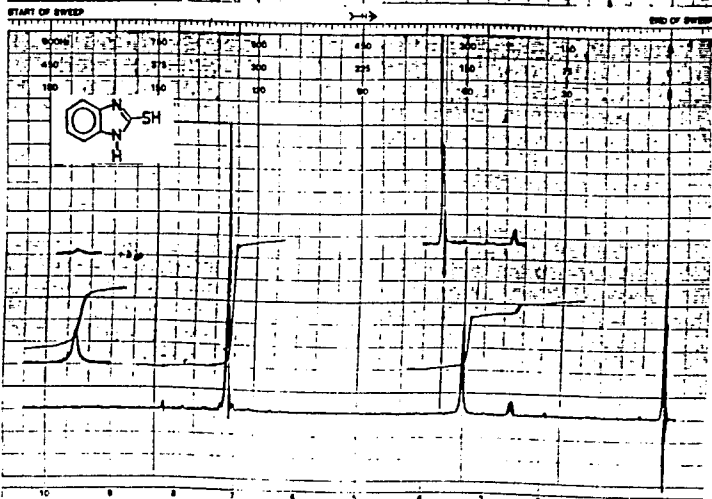
varian instrument division



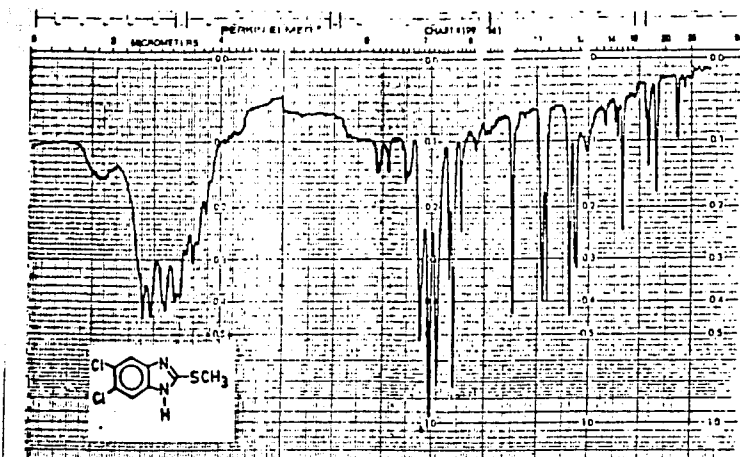
EM-380 60 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 32

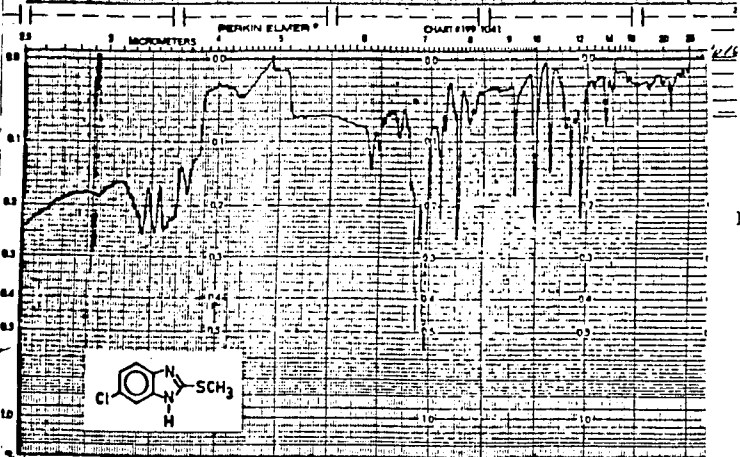
varian instrument division



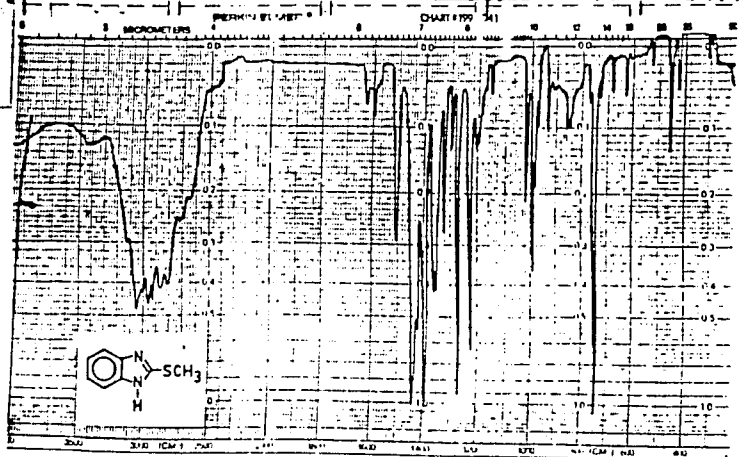
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Espectro 33



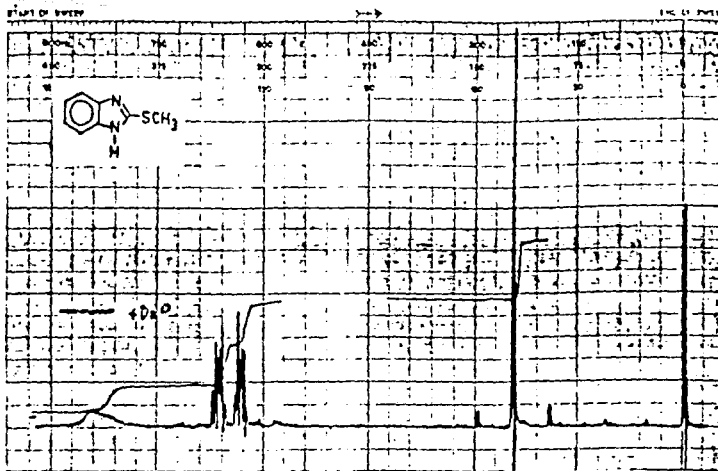
Espectro 34



Espectro 35

Espectro 36

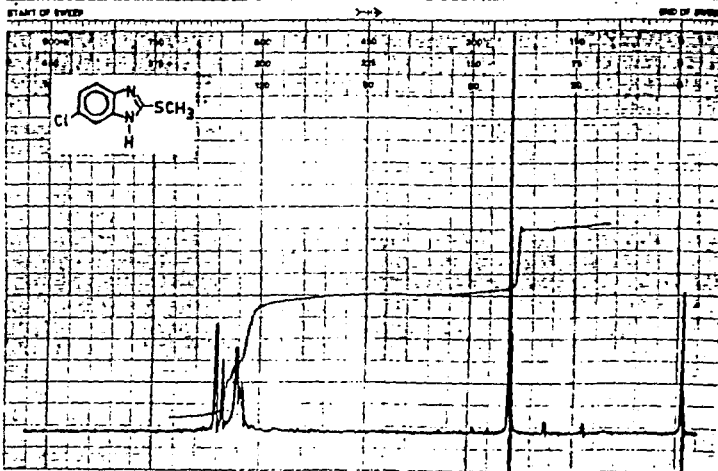
VA varian instrument division



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 37

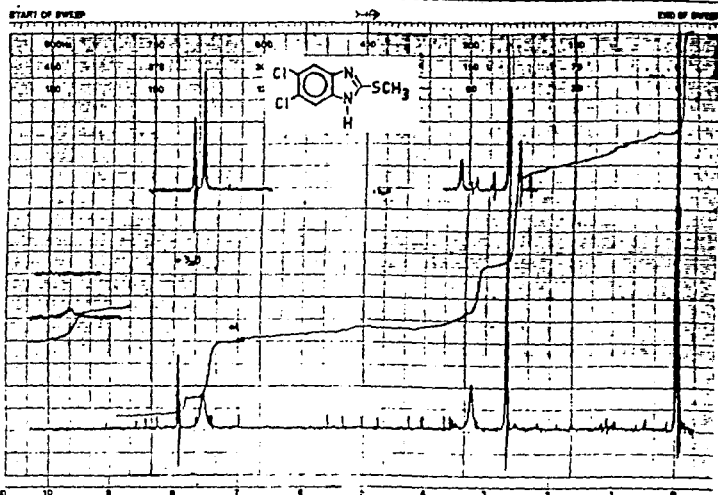
VA varian instrument division



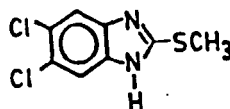
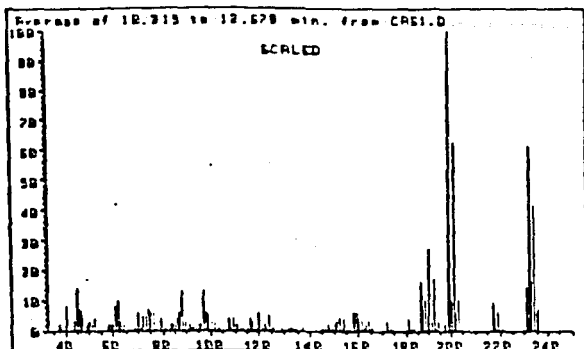
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 38

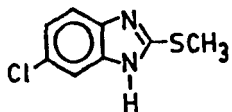
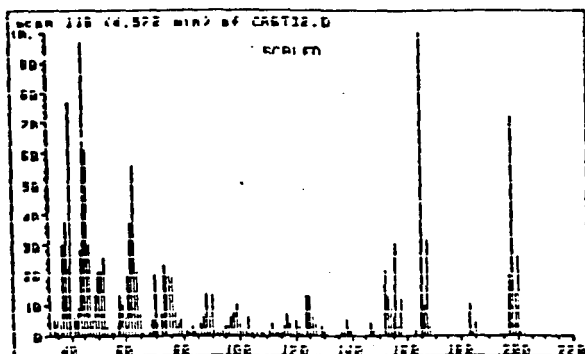
VA varian instrument division



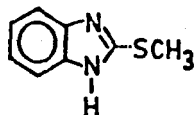
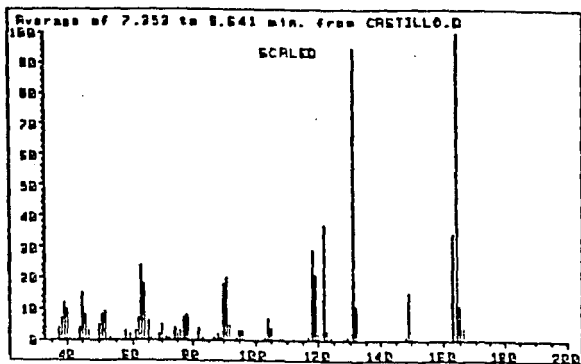
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Espectro 39



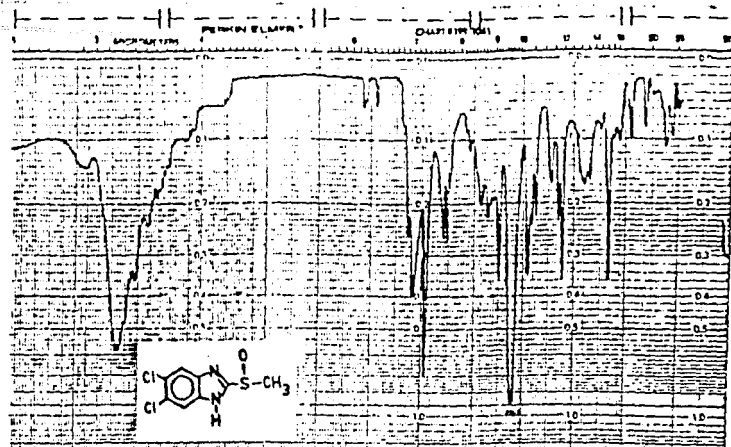
Espectro 40



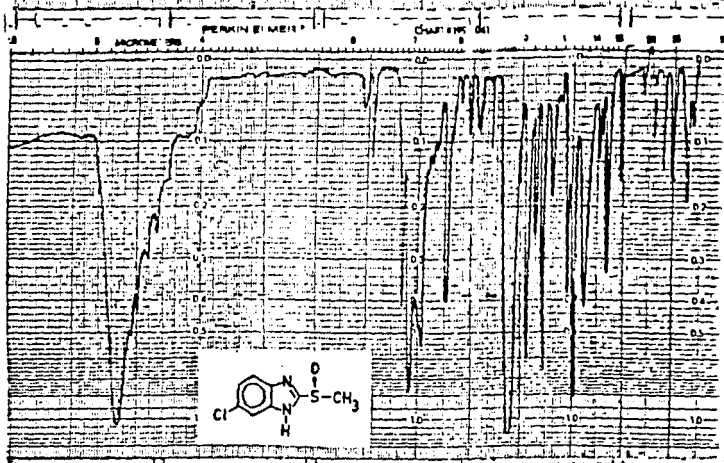
Espectro 41.



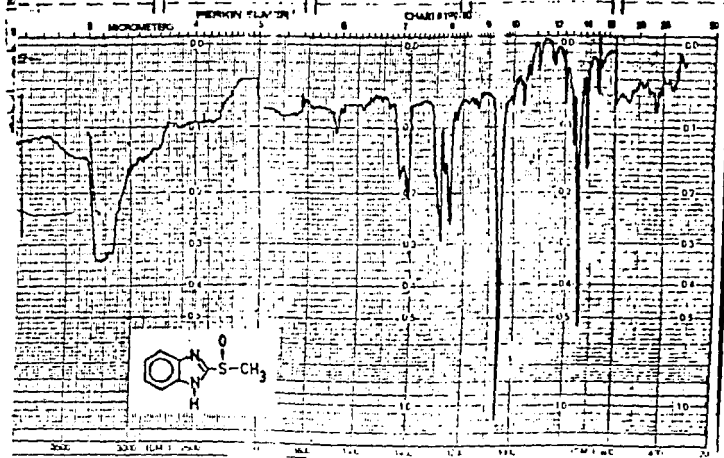
Espectro 42



Espectro 43

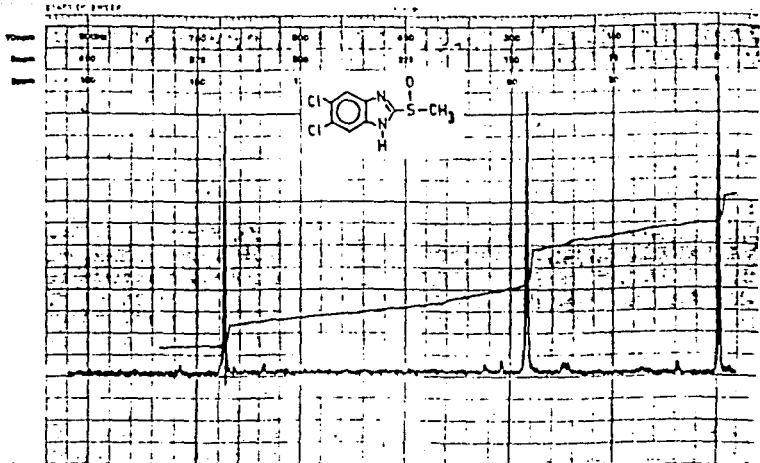


Espectro 44



Espectro 45

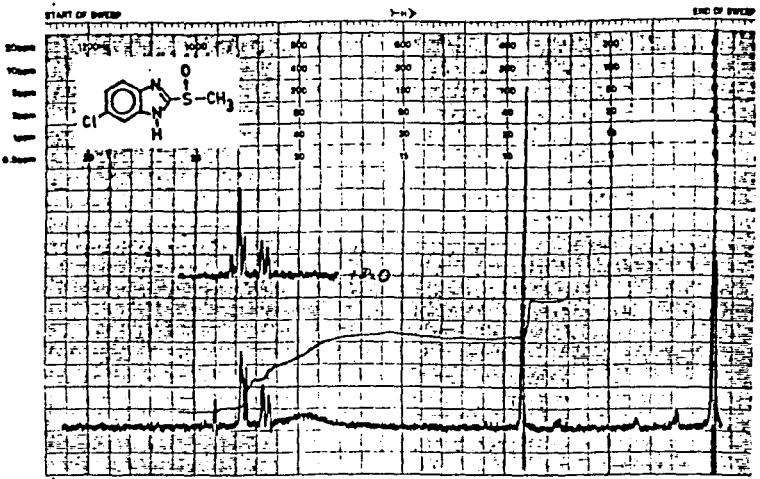
verian Instrument division



EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 46

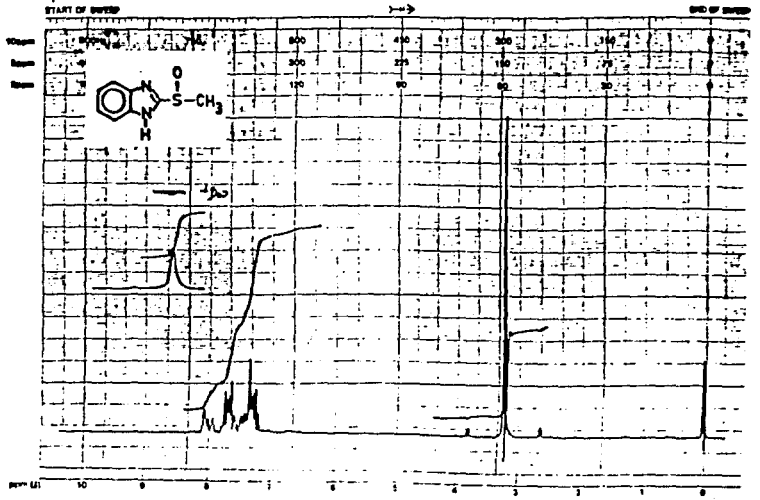
verian Instrument division



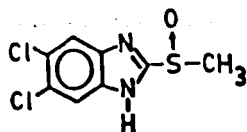
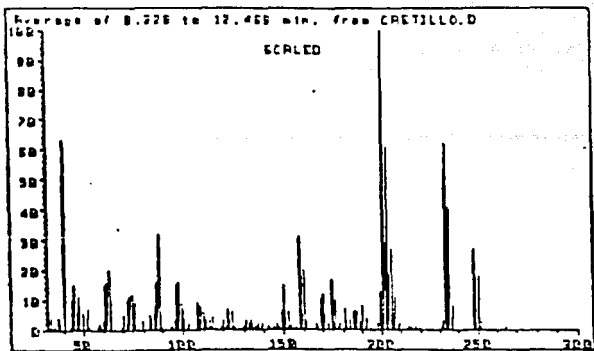
EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 47

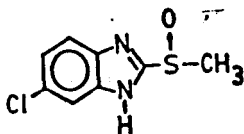
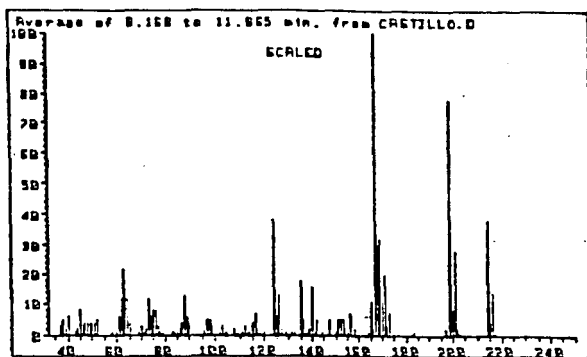
verian Instrument division



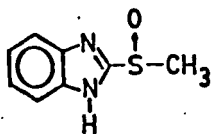
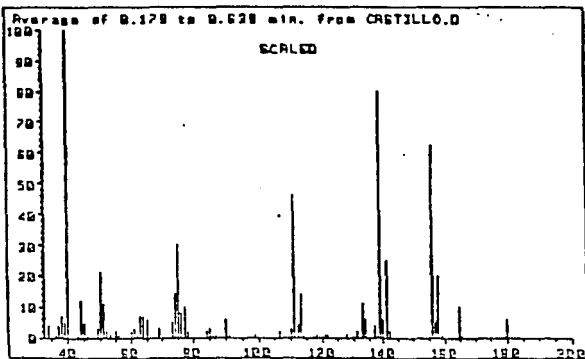
EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER



Espectro 48



Espectro 49

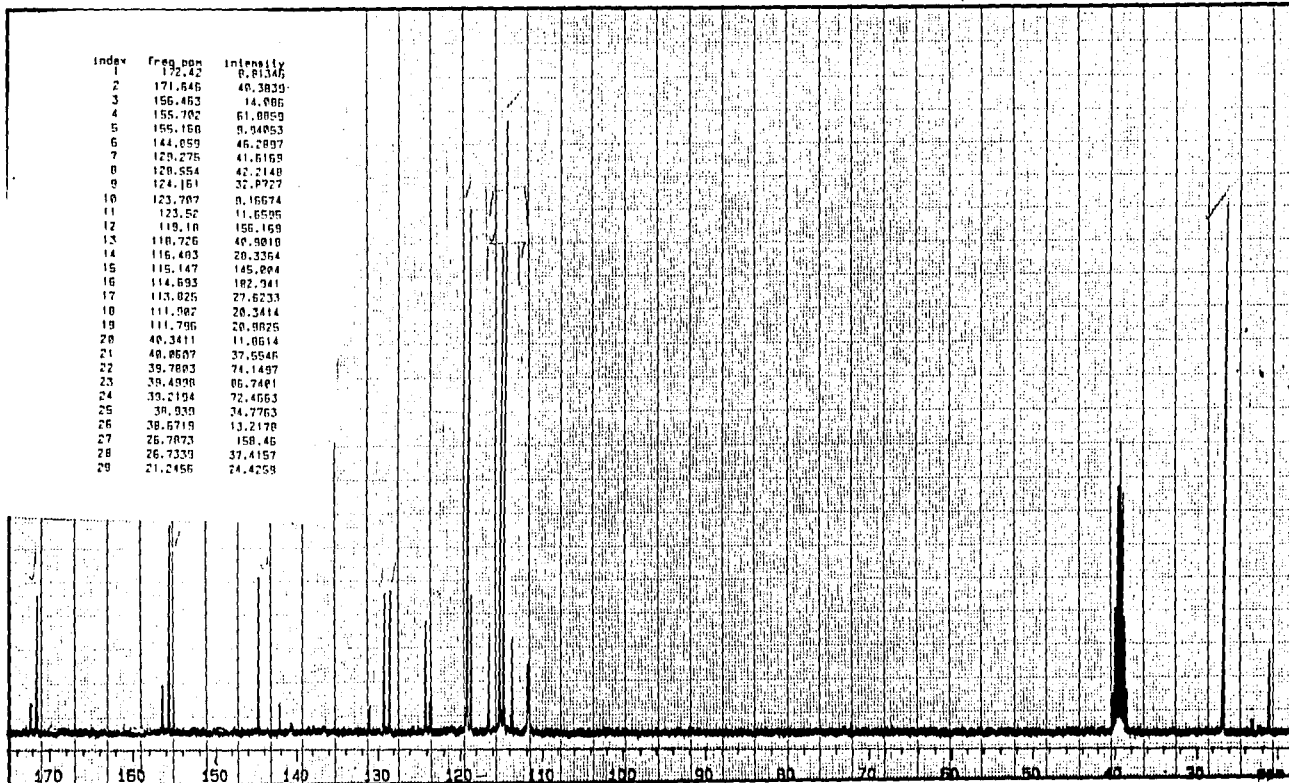


Espectro 50

PRINTED IN U.S.A.

PART NO 917258

QUARTZ CELLS

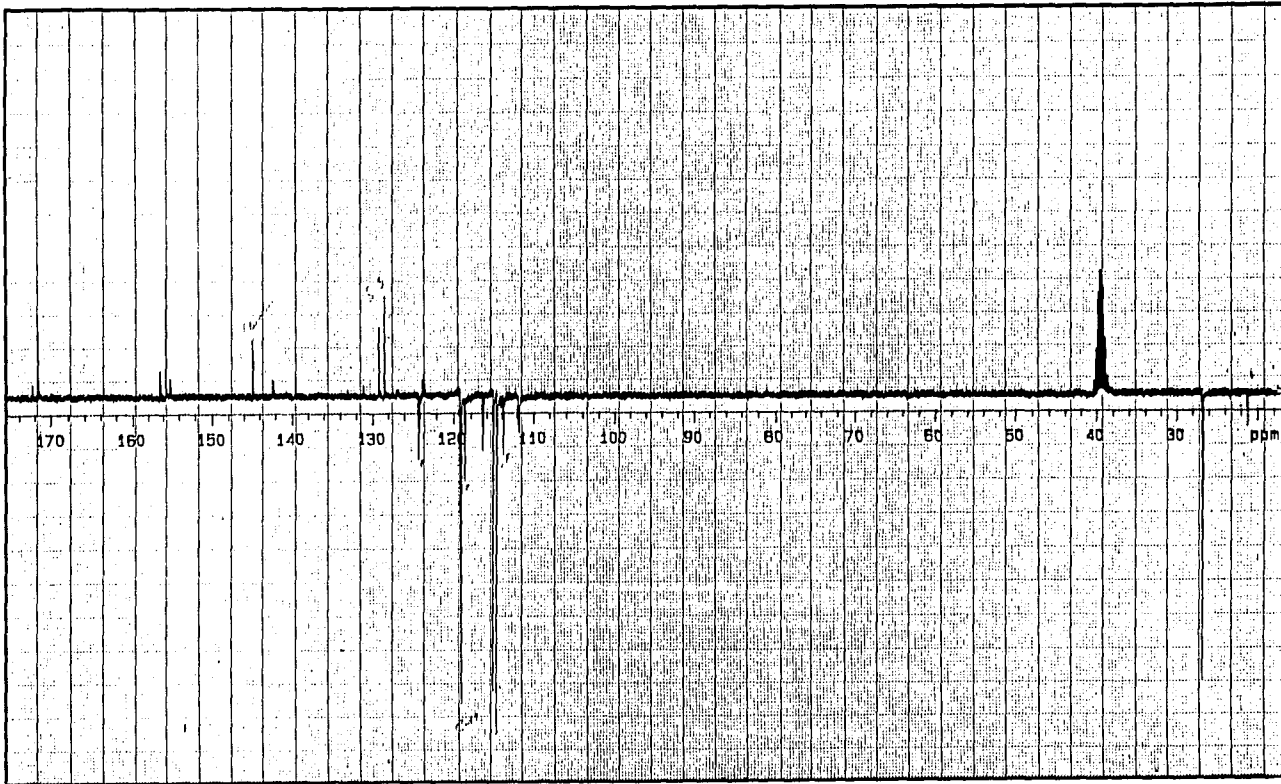


MODEL <u>          </u> Freq <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>0.10</u> cm⁻¹      FWHM <u>70.00</u> cm⁻¹ Acc. Time <u>0001.00</u> sec      Drive <u>0</u> V Pulse Wdh. <u>0.00</u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>	MODEL <u>          </u> FWHM <u>          </u> MHz Spec. Wdh. <u>          </u> cm⁻¹      FWHM <u>          </u> cm⁻¹ Acc. Time <u>          </u> sec      Drive <u>          </u> V Pulse Wdh. <u>          </u> sec      Transmitt. <u>          </u>
---	--	--	--	--	--	--	--

Spectro 51

PART NO 91729

CHART 4, 5185



REFERENCE  
 Name: C13  
 Type: W-M  
 Arg: Time  
 P/Ap: W-M  
 7.00  
 Freq: 75.42  
 P/Freq: 0  
 Delay: 0  
 Transp: 0  
 1002.00

SAMPLE  
 Name: H1  
 Mole: 0  
 Mark: P/W  
 P/Ap: W-M  
 17.00  
 P/Freq: 0  
 Delay: 0  
 Transp: 0  
 0000.00  
 00.00

PLOT/PROCESSING  
 IN: 0 0 0 0 0 0  
 PA: 0000 0 0 0 0 0  
 1.00  
 W-M: 0 0 0 0 0 0  
 10000.01 10 0000.00

EXPERIMENT  
 P/Ap: 0000  
 Tube: 00  
 Temp: 00.00  
 System: 0000

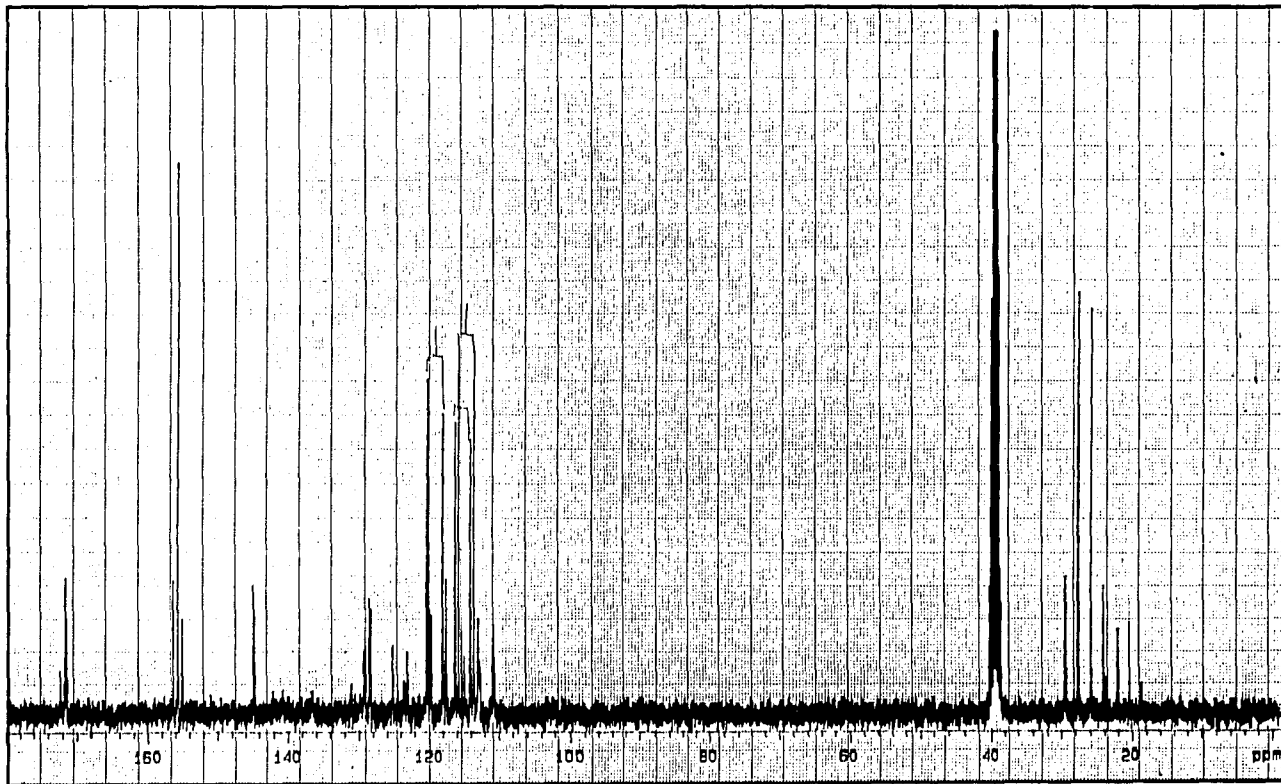
SAMPLE  
 Ap: C13  
 001  
 000 00 00  
 000

Espectro 52

PRINTED IN U.S.A.

PAINT NO 9729

OMPAK S. SENE



Model C13 Freq 78.43 MHz  
 Span 10001.00 Hz (Pwr) 0 dB  
 Avg. Time 0.00 sec Defn 0 sec  
 Filter Width 0.00 kHz Frequency 0

Model MJ Offset 0 Hz  
 Mark 17.00 Phase 0 dB  
 Modulation 0 Freq 0.00 Hz  
 Filter Width 0 Phase Lock 0000.00

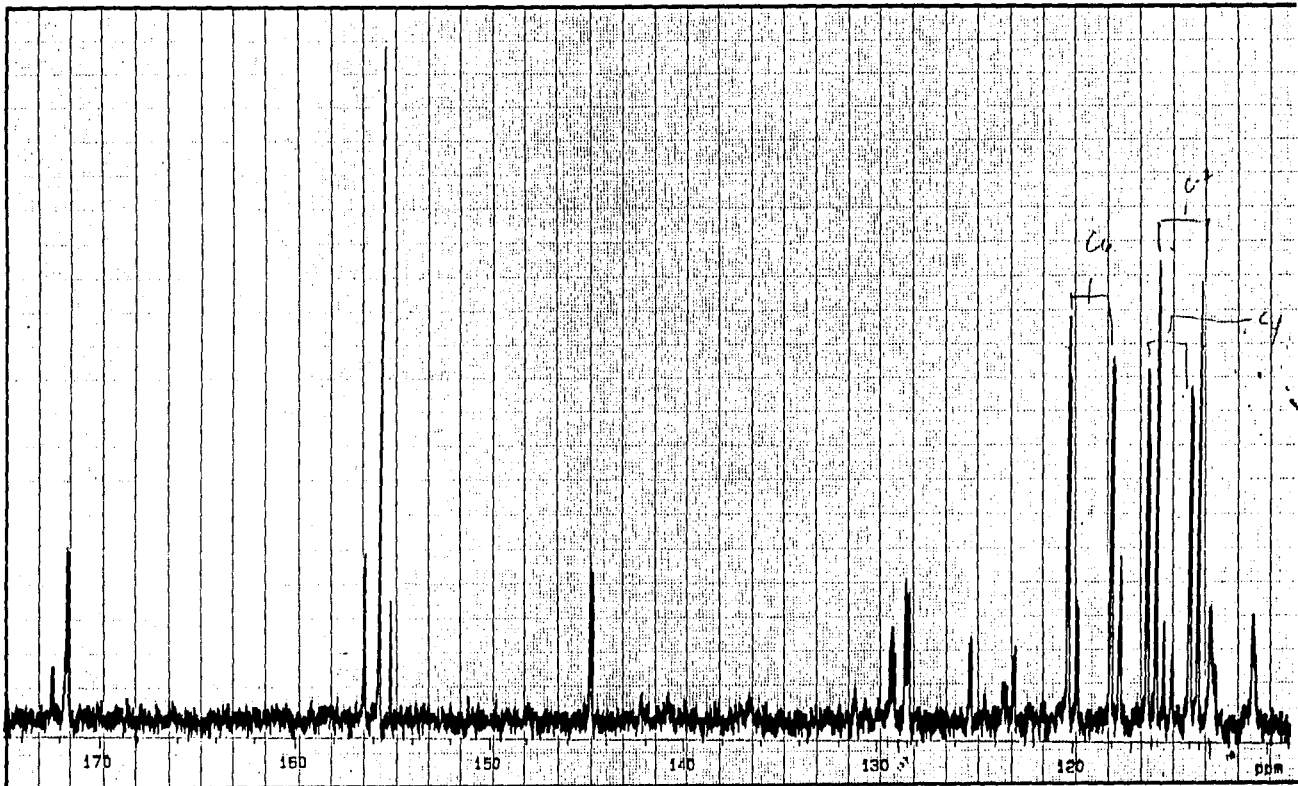
PLOT PROCESSING  
 File net us00 or CD net  
 IR net us00 or AF net or CD net  
 Width 1.00 1/2 scan Time 10 1/2 scan  
 Reference 19787.78 -1500.18

PUMP CONSUMPTION  
 Tube OD 0.0001 mm  
 Temp net us00 °C  
 Volume net us00

SAMPLE  
 Number net us00  
 Tube OD net us00  
 Temp net us00 °C  
 Volume net us00

Espectro 53

Model net us00  
 Tube OD net us00  
 Temp net us00 °C  
 Volume net us00



Model \_\_\_\_\_ Freq \_\_\_\_\_ Mc  
 Top Wh \_\_\_\_\_ Hz CPM \_\_\_\_\_ Hz  
 Arg. Thr \_\_\_\_\_ MC Eddy \_\_\_\_\_ MC  
 Pwr Wh \_\_\_\_\_ g MC Transm \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_ CPM \_\_\_\_\_ Hz  
 Mch \_\_\_\_\_ Pwr \_\_\_\_\_ g  
 Modulation Mch \_\_\_\_\_ Freq \_\_\_\_\_ Hz  
 Pwr Wh \_\_\_\_\_ g MC Pwr Mch \_\_\_\_\_

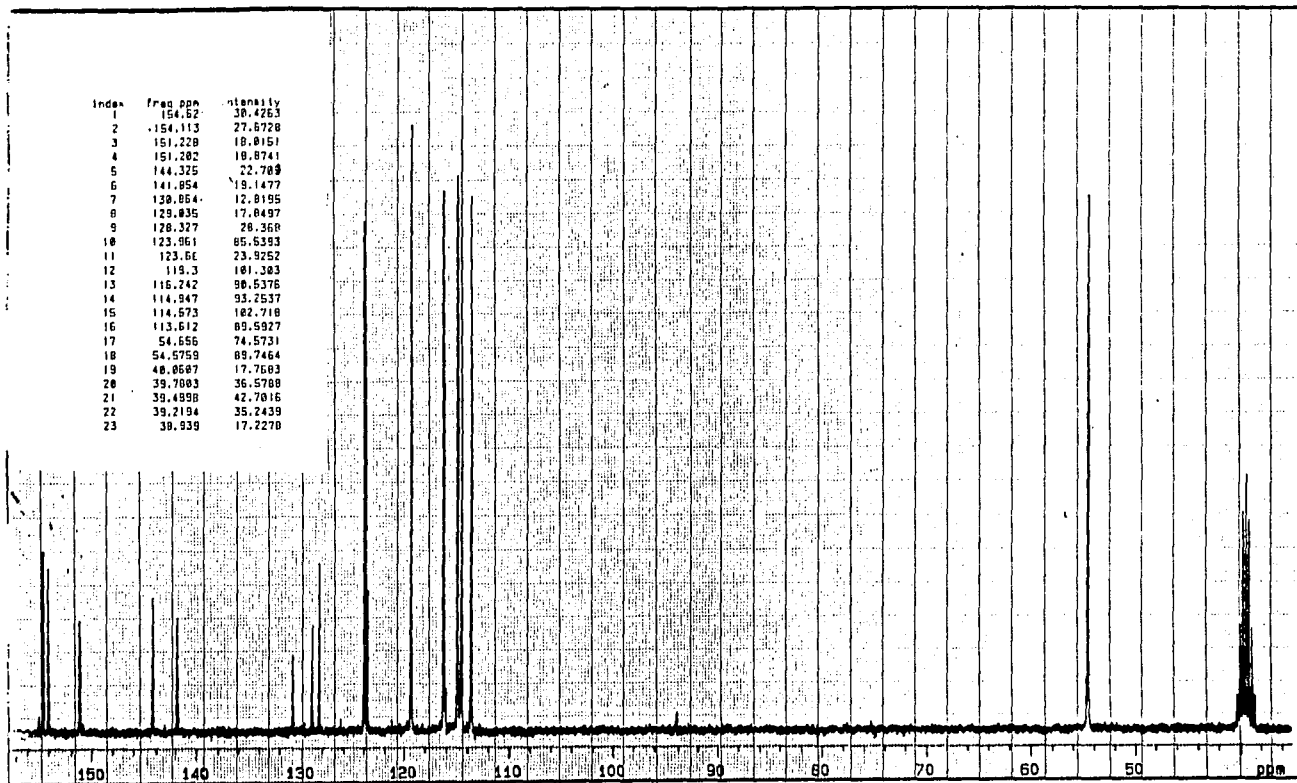
PLATE/PROCESSOR  
 PM \_\_\_\_\_ W \_\_\_\_\_ MC CD \_\_\_\_\_ MC  
 LB \_\_\_\_\_ Hz AF \_\_\_\_\_ MC CD \_\_\_\_\_  
 WWh \_\_\_\_\_ Hz/cm Sqr \_\_\_\_\_ Hz/cm  
 Spd \_\_\_\_\_

EXPERIMENT  
 Pwr Temp \_\_\_\_\_  
 Tube OD \_\_\_\_\_ mm  
 Temp \_\_\_\_\_ °C  
 Sides \_\_\_\_\_

SAMPLE  
 A<sub>m</sub>  
 Espectro 53 ampl.

Model \_\_\_\_\_  
 No \_\_\_\_\_  
 Date \_\_\_\_\_  
 S. \_\_\_\_\_

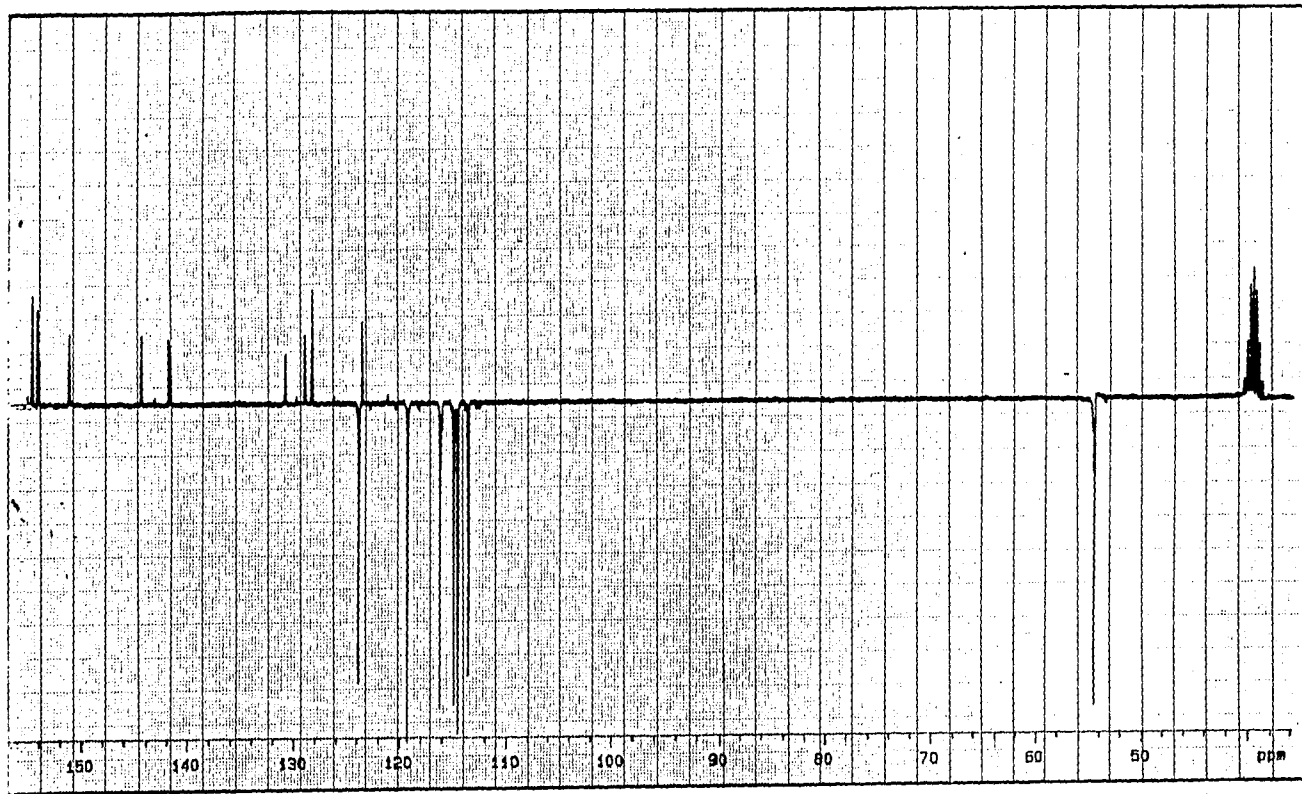




Nucleus <u>C13</u> Freq <u>78.48</u> MHz Spec Width <u>18881.00</u> Hz Acq Time <u>0.00</u> sec Pulse Width <u>0.07</u> sec		Nucleus <u>H1</u> Offset <u>0</u> Hz Mode <u>HY</u> Power <u>0.00</u> dB Acquisition <u>0</u> sec Pulse Width <u>17.00</u> sec		IN <u>RE</u> WC <u>CD</u> WC Ref 1 <u>0.00</u> Hz <u>AF</u> WC <u>CD</u> WC Wch <u>1.00</u> Hz/ptm Start <u>0</u> Hz/ptm Reference <u>8288.83</u> 2089.10		Pulse Sequence <u>SAMPLE</u> Tube OD <u>425ul</u> mm Temp <u>20.00</u> °C Solvent <u>DMS</u>		Number _____ File <u>618</u> Date <u>Nov 18 88</u> 11 _____	
--	--	---	--	--	--	---	--	--	--







NUCLEUS: C13 Freq: 78.43 MHz  
 Spec Width: 10001.00 Hz CFWH: 0 Hz  
 Acq Time: 0.00 sec Delay: 0 sec  
 Pulse Width: 0.07 sec Transmittance: 0000.00

NUCLEUS: H1 CFWH: 0 Hz  
 Misc: Hz Power: 0 dB  
 Modulation: Hz Freq: 0000.00 Hz  
 Pulse Width: 0 sec Pulse Mod: 00.00

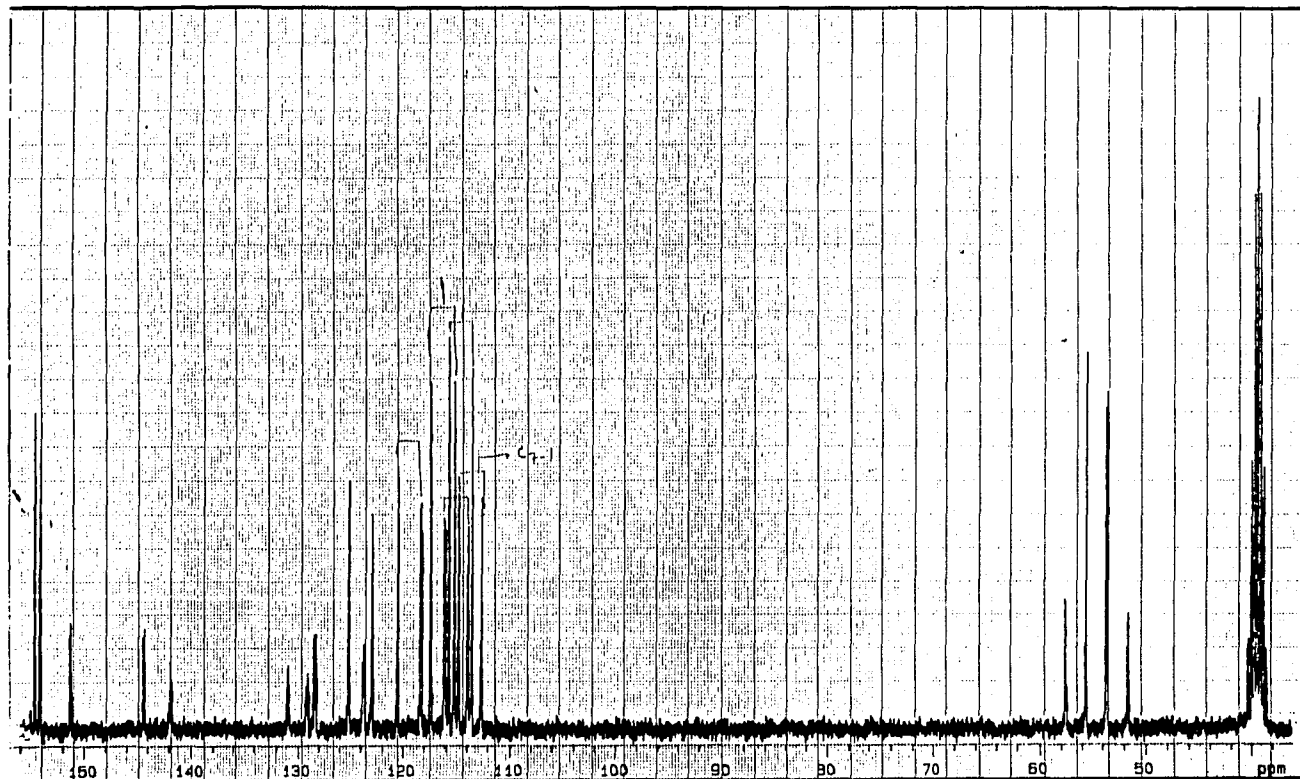
PULS/PROCESSING: IN: 1 FE: 0 MC: 00 MC: 00  
 LA: 0000 No AF: MC (CCT)  
 VWH: 1.00 W/Spinn Start: 10 sec  
 Reference: 0130.00 0107.46

Purity Sequence: \_\_\_\_\_  
 Tube ID: \_\_\_\_\_ mm  
 Temp: \_\_\_\_\_ °C  
 Solvent: DMSO

SAMPLE: \_\_\_\_\_  
 DE-C13: \_\_\_\_\_  
 SPT: \_\_\_\_\_

Number: \_\_\_\_\_  
 File: \_\_\_\_\_  
 Date: 070  
 21: 00 19 00 VARIAN  
 300

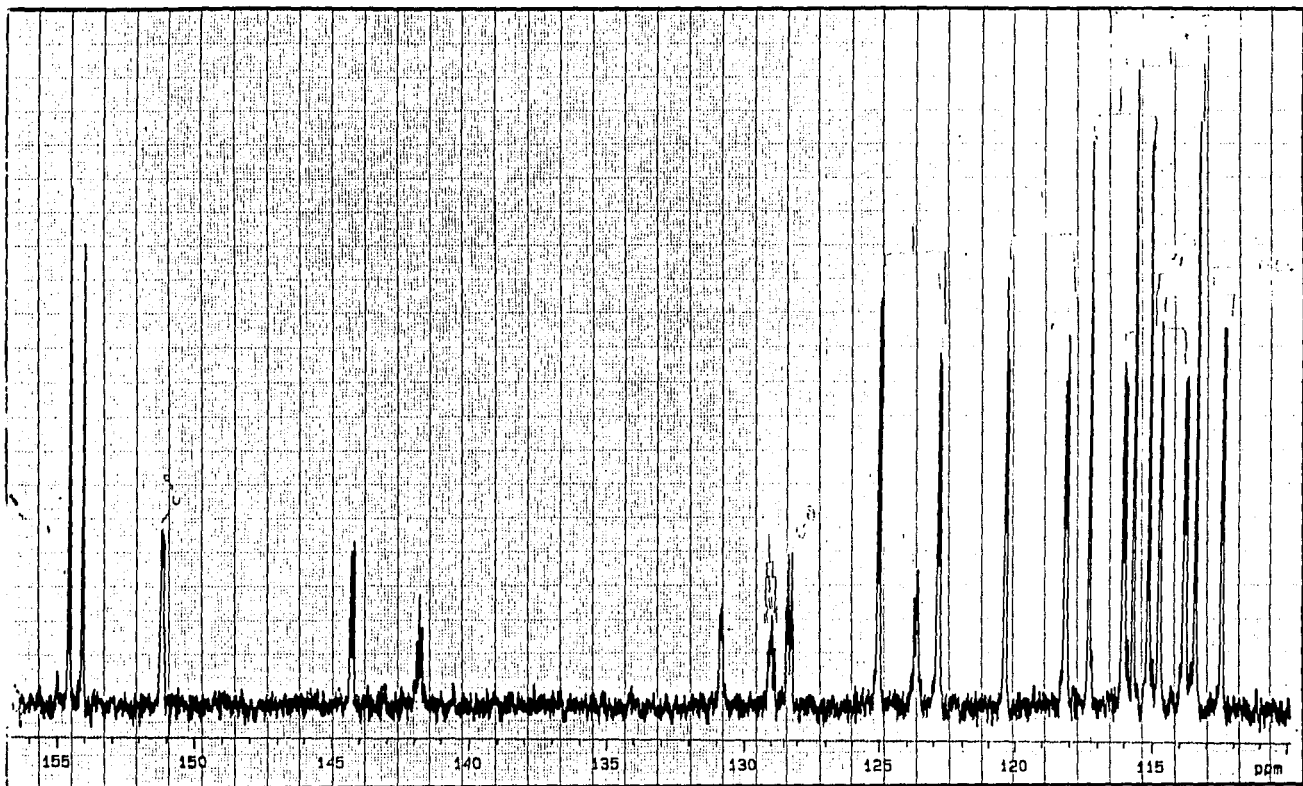




Method <u>C13</u> Freq <u>75.43</u> MHz Sol. Vols <u>10</u> Off <u>0</u> Hz Acq. Time <u>10001.00</u> sec      Delay <u>0</u> sec Pulse Width <u>9.00</u> μsec      Transmits <u>0</u> <u>0.87</u> <u>3000.09</u>		Name <u>HI</u> Offset <u>0</u> Hz Mix <u>HI</u> Power <u>0</u> dB F2H <u>0.00</u> Hz Markers <u>0</u> Freq <u>0000.00</u> Hz Pulse Width <u>0</u> μsec      Pulse Mod <u>00.00</u> <u>17.00</u> <u>82.00</u>		IN <u>   </u> R <u>   </u> W <u>   </u> sec      CD <u>   </u> sec Int. <u>0.00</u> No. <u>   </u> AF <u>   </u> sec      CTD <u>   </u> Width <u>1.00</u> No. <u>   </u> Scan <u>   </u> No. <u>   </u> Scan <u>0120.00</u> <u>16.00</u> <u>0720.00</u> Reference <u>   </u>		Pulse Sequence <u>   </u> SAMPLE Title <u>0291</u> mm Temp <u>   </u> °C      De-gated Solvent <u>00.00</u> <u>DMF0</u>		Number <u>   </u> File <u>010</u> On <u>010</u> XL <u>010 00</u> <u>300</u>	
---	--	---	--	---	--	---	--	---	--



Espectro 56



Name _____ Spec. Wash _____ Acc. Type _____ Pulse Width _____		Freq. _____ MHz Offset _____ Hz Date _____ Transm. _____		Name _____ Molar _____ Unknown Molar _____ Pulse Width _____		Offset _____ Hz Power _____ dB Freq. _____ Hz Power Level _____		FT/PROB/PROCESSING IN _____ F W _____ WC CD _____ WC LB _____ HV _____ W _____ CCD _____ WWH _____ Hz/ppm SSI _____ Hz/ppm Reference _____		Pulse Sequence _____ Tube OD _____ mm Temp _____ °C Solvent _____		SAMPLE C <sub>m</sub>		Number _____ File _____ Date _____ IL _____			
MODEL BASELINE		BECDTYPE		PLOT/PROCESSING		EXPERIMENT		SAMPLE		Number		File		Date			IL

Espectro 57 ampli.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Islip, P.J., Burguer's Medicinal Chemistry, fourth ed. John Wiley & Son, New York, part II, cap. 21 (1981).
2. Booth, N.H. and Mc Donal, L.E., Veterinary Pharmacology and Therapeutics, fifth ed., The Iowa State University Press Aries, section 16 (1982).
3. Sharma, S. and Abusar, S. Prodrug Research, 27, 85 (1983).
4. Rapson, E.B., Bencimidazoles in the Chemoterapy of Helmint Parasites, cap. I (1983).
5. Prichard, R.K., Veterinaty Parasitology, 4, 243-245 (1978).
6. DI Coullo, C.J., Miller, J.A., et al., Albendazol Metabolic and Tissue Residue Studies in Ship and Cattle., Wori Association for the Avancement of Veterinaty Parasitology, 8th International Conference., Sidney Abstrac 89 (1977).
7. Prichard, R.K., Nature, 228, (14) 684-685 (1970).
8. Prichard, R.K., Int. J. Parasit., 3, 409-417 (1973).
9. Lacey, E. and Watson, T.R., Bioch. Pharm. 34, 1073-1077 (1985).
10. Van den Bosche, H. and De Nollin, S., Int. J. Parasit., 3, 401-407 (1973).

11. Kelly, J.D., Chevis, R.A.F., Whitlock, H.V., *New Z. Vet. J.*, 23, 81-84 (1975).
12. Rahaman, M.S. Brayan, T.C., *Int. J. Parasit.*, 7, 403-409 (1977).
13. Fairweather, I., Holms, S.D., *Exp. Parasit.*, 58, 209-224 (1984).
14. Novak, M., Blackburn, B.J., *Experientia*, 37, 250-251 (1981).
15. Gunhter, F.A., Blinn, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1215 (1947).
16. Acheson, R.M., Taylor, G.A. and Muriel, L.T., *J. Chem. Soc.*, 3750 (1958).
17. The Aldrich Library of NMR Spectra, Edition II, Vol. 1, 1184A (1983).
18. Mahood, S.A. and Schaffner, P.U.L., *Org. Syn. Coll. Vol. II*, pág. 160 (1943).
19. Manjarrez, A.N., Luna, C.H.M., Pérez, M.H.I. y Soria, A.D., *Rev. Soc. Quím. Mex.*, 30, 52-54 (1986).
20. Leonard, N.J., Curti, D.Y., Beck, K.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2459 (1947).
21. Giral, F., Rojahn, C.A., *Productos Químicos Farmacéuticos*. Ed. Atlante, S.A., vol. II, pág. 848, México, D.F. (1956).
22. Fitton, A.A., Smalley, R.K., *Practical Heterocyclic Chemistry*, London p. 59 (1968).

23. Van Allan, J.A., and Deacon, Org. Syn. Coll. Vol. IV, pág. 570 (1963).
24. Sharma, S., Rastagi, R., Synthesis Reviews, 861 (1983).
25. Weiss, S., Michaud, H., Prietzel, H., Kramoner, H., Angew Chem. Int. Ed. 12, 841 (1973).
26. Montolin, J.S., Patente española No. 450099 (1977). C.A. 88 105344 (1978).
27. Craig, T.M. and Huey, R.L., Am. J. Vet. Res., 45, 1644 (1984).
28. Turner, K., Armour, J., Richards, R.J., Veterinary Records, 114, 41-42 (1984).
29. Alvinerie, M. and Galtier, P., J. of Chromatography, 374, 409-419 (1986).
30. Ciba Geigy, A.C. Suiza Pat. Belga No. 865870 (1978).
31. Begtrup, M., Claramunt, R.M. and Elguero, J., J. Chem. Soc. Perkin II, 99-104 (1978).
32. Wherli, F.W. and Wirthlin, Interpretation of C-13 NMR Spectra. John Wiley & Sons, Great Britain (1983).
33. Pretsch, E., Clevc, T., Seibl, J., Simon, W., Versión Española Castells, J., Camps, F. Ed. Alhambra, España (1980).
34. Jenkins, D.C., Topley, P. and Rapson, E.D., Parasitology, 95, 165-171 (1978).

35. Sánchez, E.B. e Ibarra, V.F., *Técnica Pecuaria, México* 25 (3) 397-403 (1988).
36. Esquivel, P.J., *Tesis Médico Veterinario Zootecnista*. UNAM, México (1988).
37. Horner, J.K., Henri, D.W., *J. Med. Chem.*, 11 (4), 946-9 (1968).
38. Catálogo Aldrich 1988-1989, D7,160-7, pág. 505.
39. Catálogo Aldrich 1988-1989, 26905-0, pág. 358.
40. Catálogo Aldrich 1988-1989, 17177-8, pág. 62.
41. Catálogo Aldrich 1988-1989, M320-5, pág. 945.
42. Catálogo Aldrich 1988-1989, T5,520-4, pág. 1463.
43. Catálogo Aldrich 1988-1989, D6,800-2, pág. 503.
44. Hortman, W.W. and Dreger, E.E., *Org. Synth. Coll.*, Vol. II, pág. 150 (1943).
45. Grupo Merck, Brown, H.D., Matzuk, A.R., Ilves, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Savett, L.H., Egerton, J.R., Yaktis, J.J., Campbell, W.C. and Cuckler, A.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1764 (1961).
46. Smith, Kline & French, *Nature*, (London) 215, 321-322 (1967).
47. Hoff, D.R., Fiesher, M.H., Bochis, R.J., Lusi, A., Waksmunski, F., Egerton, J.R., Yakstis, J.J., Cuckler, A.C. and Campbell, W.C., *Experientia* 26, 550-551 (1970).

48. Brugmans, J.P., Thienpot, D., Van Wijngaarden, I., Vanparijs, D., Schuermans, V.L. and Lawers, H.L., J. Am. Med. Assoc., 217, 313 (1971).
49. Theodorides, V.J., Chang, J., Di Cuollo, C.J., Grass, G.M., Parish, R.C. and Scott, G.C., British Veterinary Journal, 129, XCVII-XCVIII (1973).
50. Baeder, C., Bähr, H., Christ, O., Düwel, D., Kellner, H.M., Kirsch, R., Loewe, Schultes, E., Shütz, E. and Westen, H., Experientia, 30, 753-754 (1974).
51. Averkin, E.A., Beard, C.C., Dvorak, C.A., Edwards, J.A., Fried, J.H., Lyons, E.T., Sharp, M.L. and Corwin, R.M., J. Med. Chem. 18, 1164-1166 (1975).
52. Theodorides, V.J., Gyvrik, R.J., Kingsbury, W.D. and Parish, R.C., Experientia 32, 702-703 (1976).
53. Catálogo Aldrich 1988-1989, M5,460-0, pág. 1028.