

00570



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

6  
2ej

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS  
DE ALBENDAZOL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS  
( FARMACIA - QUIMICA FARMACEUTICA )  
P R E S E N T A  
Q.F.B. NORMA REBECA MORALES ZAVALA



MEXICO. D. F.

1992



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.

## RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de albendazol (5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo), de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura y métodos alternativos en la síntesis de los intermediarios involucrados, con el fin de elegir las rutas más cortas y de mayor rendimiento.

La preparación de la materia prima, 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I), se logró por dos vías; en la primera, se acetiló la 3-Cloroanilina comercial con anhídrido acético y se obtuvo la 3-Cloroacetanilida, en un rendimiento del 95%. Posterior nitración del producto, en ácido nítrico fumante/anhídrido acético, llevó a una mezcla de isómeros, en donde el isómero deseado, la 5-Cloro-2-nitroacetanilida, se obtuvo en un 66% de rendimiento. En la segunda vía, la 3-Cloroanilina comercial, se acetiló y nitró en un solo paso obteniéndose los mismos resultados.

Para obtener el intermediario 2-Nitro-5-propiltioanilina (II), se realizaron diversas pruebas y se llegó a la síntesis de ese compuesto tratando (I), en una mezcla de agua-etilenglicol, con propilmercaptano en medio básico. En 2.5 horas de reacción, se obtuvo el compuesto esperado en un 96% de rendimiento.

La reducción de (II) se realizó de diversas maneras, en donde sólo dos vías resultaron atractivas. En una de éstas, se redujo con  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  en agua en caliente y se obtuvo la 4-Propiltio-o-feniléndiamina (III) en un 76%. Los resultados más satisfactorios se lograron empleando en caliente  $\text{Fe}/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  como agente reductor, esto llevó a (III) en un 98.9% de rendimiento.

La última parte del estudio consistió en la formación del albendazol (5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo), por ciclización de (III). Esto se logró tratando la diamina con sulfato de S-metilisotiouronio y cloroformiato de metilo en agua, controlando el pH con un potenciómetro. Se obtuvo el 5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo en un 86% de rendimiento.

## ABSTRACT

In this thesis is described the synthesis of Albendazole. Known procedures were reproduced. With the information obtained, new alternative routes to the synthesis of the intermediates involved, were developed.

The preparation of the starting material, 5-Chloro-2-nitroacetanilide (I), was done in two steps, by treating m-Chloroaniline with acetic anhydride to give m-Chloroacetanilide, which was nitrated with fuming  $\text{HNO}_3$ . The product mixture was extracted with benzene to give I in 66% yield. This compound was also obtained directly, that is, by nitration of a solution of m-Chloroaniline in acetic anhydride.

Treatment of I, dissolved in a mixture of ethyleneglycol-water, with 1-Propanethiol, led to a 96% of 2-Nitro-5-propylthioaniline (II). The reduction of II was done either by a hot solution of  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (76%) or with  $\text{Fe}/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  (98.9%). The crude o-Phenylenediamine obtained was treated with the mixture product of S-Methylisothiuronium sulphate and Methylchloroformate at pH 7 in water, Albendazole was obtained in 86% yield.

## INDICE

	Página
Lista de esquemas, figuras y tablas.....	i
Lista de espectros.....	ii
Introducción.....	1
Generalidades:.....	3
1. Biología del parásito.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	5
3. Tratamiento.....	9
Objetivos.....	16
Antecedentes sobre la síntesis de albendazol.....	17
Ensayos preliminares sobre la síntesis de albendazol.....	21
Discusión de resultados y conclusiones.....	40
Parte experimental.....	45
Espectros.....	55
Bibliografía.....	68

## LISTA DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

	Página
FIGURA 1. Ciclo de vida de la Taenia solium.....	4
CUADRO I. Manifestaciones en la neurocisticercosis.....	8
FIGURA 2. Antielmínticos usados en cisticercosis.....	11
ESQUEMA 1. Síntesis de albendazol, patente 3,915,986 (1975).....	18
ESQUEMA 2. Síntesis de albendazol, patente 4,152,522 (1979).....	20
ESQUEMA 3. Preparación de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I).....	22
ESQUEMA 4. Métodos en la preparación de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II).....	25
TABLA I. Ensayos con propilmercaptano en la obtención de II.....	29
ESQUEMA 5. Método de síntesis de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II).....	30
ESQUEMA 6. Método estudiados en la reducción de II.....	32
TABLA II. Ensayos en la reducción de II con $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .....	34
TABLA III. Ensayos en la reducción de II con $\text{Fe}/\text{HCl}$ .....	36
ESQUEMA 7. Síntesis de albendazol (IV).....	39

## LISTA DE ESPECTROS

	Página
Espectro 1. IR de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I).....	56
Espectro 2. $^1\text{H}$ RMN de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I).....	57
Espectro 3. Masas de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I).....	58
Espectro 4. IR de 5-Cloro-2-nitroanilina (XI).....	59
Espectro 5. $^1\text{H}$ RMN de 5-Cloro-2-nitroanilina (XI).....	60
Espectro 6. Masas de 5-Cloro-2-nitroanilina (XI).....	61
Espectro 7. IR de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II).....	62
Espectro 8. $^1\text{H}$ RMN de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II).....	63
Espectro 9. Masas de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II).....	64
Espectro 10. IR de Albendazol (IV).....	65
Espectro 11. $^1\text{H}$ RMN de Albndazol (IV).....	66
Espectro 12. Masas de Albendazol (IV).....	67

## INTRODUCCION

La neurocisticercosis es una enfermedad que se presenta cuando los cisticercos del céstodo *Taenia solium* se alojan en el cerebro. La frecuencia de esta enfermedad en América Latina, así como en otros países en desarrollo de Asia y África, ha sido siempre endémica, llegando a alcanzar hasta un 3.6% de la población total<sup>1</sup>.

Para el tratamiento quimioterapéutico de esta enfermedad, en México sólo existe un producto farmacéutico denominado Cisticid (Merck), cuyo principio activo es el praziquantel<sup>2</sup>. Recientemente, Escobedo y colaboradores han demostrado la efectividad clínica del albendazol en la neurocisticercosis<sup>3</sup>. Estudios posteriores de este grupo de investigadores demostraron que la eficacia del albendazol es equiparable a la del praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis<sup>4</sup>.

El albendazol es un fármaco del grupo de los benzimidazoles con actividad antihelmíntica de amplio espectro que originalmente tuvo uso en medicina veterinaria contra céstodos, nemátodos y tremátodos y que actualmente se ha extendido su uso en medicina humana para el tratamiento de la Anquilostomiasis, Ascariasis, Estrongiloidosis, Necatoriasis, Oxiuriasis, Teniasis y Tricocefalosis<sup>2</sup>.

Entre las ventajas que presenta el albendazol sobre el praziquantel se encuentran las siguientes: a) el praziquantel tiene un alto costo, no así el albendazol, factor que resulta muy importante pues la enfermedad se presenta mayoritariamente en personas de escasos recursos económicos<sup>5</sup>, b) el

albendazol tiene mayor penetración en líquido cefalorraquídeo que el praziquantel (43% vs 24% respectivamente)<sup>6</sup>, c) el albendazol se utiliza en menor dosis, d) se presentan menos casos de remisión de la enfermedad y e) el albendazol resulta muy efectivo en casos con pobre respuesta terapéutica al praziquantel<sup>3,5,7</sup>.

Un factor importante en el tratamiento farmacológico de la neurocisticercosis, es que debido a la reacción inflamatoria que se presenta por la muerte del parásito<sup>8</sup>, se debe dar tratamiento conjunto con esteroides, como la dexametasona, que es altamente efectiva para disminuir la inflamación. Sin embargo, la dexametasona baja en un 50% los niveles plasmáticos de praziquantel<sup>5</sup>, lo que hace necesario administrar mayor dosis. En el caso del albendazol, la dexametasona aumenta en un 50% los niveles en plasma de este fármaco<sup>9</sup>.

Considerando la eficacia del albendazol en el tratamiento de la neurocisticercosis y su amplio espectro de acción contra otros helmintos, resultó interesante e importante el desarrollo tecnológico de la síntesis de este compuesto, a partir de materias primas accesibles y con procedimientos aplicables a la industria farmacéutica nacional.

## GENERALIDADES

### 1. Biología del parásito

*Taenia solium* es un helminto de cuerpo aplanado y alargado que llega a medir entre 2 y 7 m de longitud. En condiciones naturales, la *T. solium* o solitaria habita únicamente en el intestino delgado del ser humano, en donde logra sobrevivir hasta 25 años (figura 1), su alimento lo constituye el contenido intestinal del huésped.

Está constituida por un escólex o cabeza, que en su parte inferior se adelgaza para formar un cuello, a partir del cual se producen los proglótidos o segmentos. El conjunto de proglótidos unidos entre sí en forma de cadena se denomina estróbilo. Los proglótidos más cercanos al cuello son los más jóvenes e indiferenciados. A su vez, los más distantes están totalmente diferenciados y contienen gran número de huevecillos, por lo que se dice que se encuentran grávidos. Los proglótidos grávidos, desprendidos espontáneamente por el gusano adulto, son evacuados hacia el exterior en las heces fecales del huésped. La putrefacción de los proglótidos grávidos en el medio ambiente permite la liberación de los huevecillos, que pueden alcanzar al huésped intermediario por distintos medios.

Generalmente se acepta que la cisticercosis se adquiere al ingerir alimentos y líquidos contaminados con huevecillos, pero es posible que existan otros vehículos y mecanismos de transmisión.

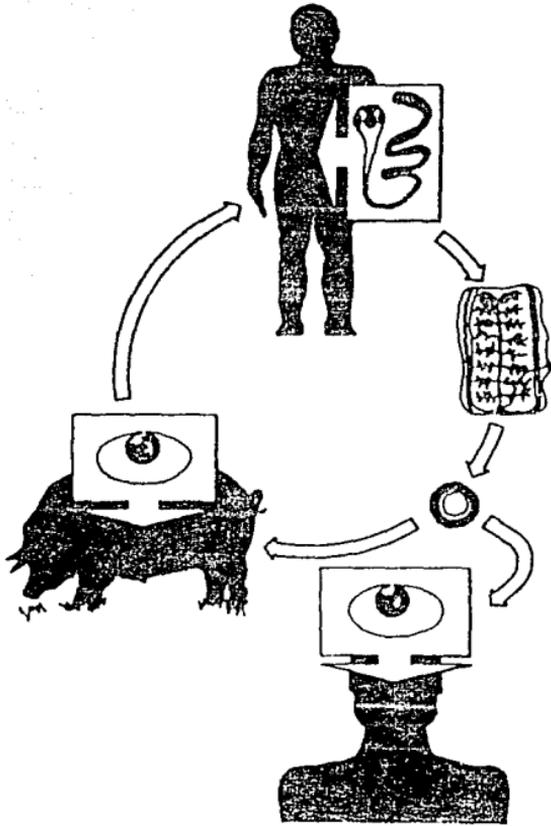


FIGURA 1. Ciclo de vida de la *Taenia solium*.

En el tubo digestivo del huésped intermediario las enzimas proteolíticas y las sales biliares proveen la señal para la activación de la oncosfera (también llamada embrión hexacanto) contenida en el huevecillo. Una vez activadas, las oncosferas penetran la pared intestinal del huésped hasta alcanzar capilares linfáticos y sanguíneos que las distribuyen a una gran variedad de órganos y tejidos, donde requiere de cuando menos 10 semanas para convertirse en un cisticerco, que puede sobrevivir por varios años en los tejidos del huésped intermediario.

El ciclo se cierra cuando el ser humano ingiere carne cruda o insuficientemente cocida proveniente de un cerdo cisticeroso. Nuevamente, las enzimas gástricas e intestinales, así como las sales biliares, activan al cisticerco para que se fije en la pared intestinal donde crece y se diferencia hasta convertirse en una tenia adulta productora de proglótidos grávidos. Aunque el cerdo es el principal huésped intermediario de la *T. solium*, algunas otras especies (perro, jabalí, mono, etc.), incluyendo al hombre, también pueden alojar cisticercos.

## 2. Descripción de la enfermedad

La *Taenia solium* es un parásito capaz de generar dos formas de enfermedad en el ser humano, y éstas dependen de la fase del ciclo biológico en que el parásito infecta al huésped:

Teniasis: es una infección intestinal del ser humano, no fatal y generalmente asintomática, por lo que se dificulta su diagnóstico clínico, a menos que haya una expulsión de proglótidos en las heces fecales y el paciente

logre observarlos. La tenia puede sobrevivir hasta decenas de años en su huésped. La presencia del parásito no produce grandes daños en la mucosa intestinal y sólo eventualmente causa cambios en la motilidad y secreción del tracto gastrointestinal. Los proglótidos grávidos, que contienen aproximadamente 50 000 huevecillos cada uno, son expulsados en forma pasiva en grupos de tres a cinco con las heces fecales, sin producir molestia o prurito anal.

Cisticercosis: A diferencia de la teniasis, la cisticercosis en el hombre puede afectar cualquier tejido del organismo. Se adquiere al ingerir los huevecillos, que después eclosionan en el intestino. En el hombre, los cisticercos se localizan con mayor frecuencia en los músculos esqueléticos, sistema nervioso, ojos, tejido graso subcutáneo y corazón.

Cuando la cisticercosis está fuera del sistema nervioso, suele ser asintomática. Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis dependen del número y localización de los cisticercos y de la extensión y severidad de la respuesta inflamatoria del huésped. Como las alteraciones histopatológicas son tan variables en tipo y severidad, y la localización topográfica muy dispersa, los signos y síntomas son rara vez diagnósticos, excepto cuando la cisticercosis es cutánea, subcutánea u ocular, casos en que el parásito es fácilmente identificable en la exploración. El período entre la infección inicial y la aparición de los síntomas es también muy variable y puede ser de algunos meses a muchos años.

Neurocisticercosis: La localización más frecuente del cisticerco es en el sistema nervioso central y es la que puede producir la enfermedad más severa.

La neurocisticercosis puede adoptar distintas formas según su localización: el estadio biológico del parásito (vivo o muerto), el grado y tipo de inflamación del tejido del huésped, las estructuras neurales afectadas y las consecuencias anatómicas y fisiopatológicas que la presencia del parásito origina en el huésped (cuadro I). Estos factores variantes hacen que el cuadro clínico pueda adoptar muy diferentes manifestaciones:

A. *Localización parenquimatosa.* Esta forma se observa más frecuentemente en niños y adultos jóvenes que en personas de mayor edad. Su evolución es frecuentemente asintomática. La severidad de la enfermedad puede estar en relación con el número y ubicación de los parásitos, así como con la intensidad de la respuesta del huésped.

En su fase aguda, cuando el parásito recién ha llegado a implantarse en el tejido nervioso, provoca una reacción aguda local inflamatoria del huésped, que se denomina encefalitis cisticercosa cuyo cuadro clínico más frecuente es la hipertensión endocraneal, sin signos localizadores de la enfermedad. Cuando el parásito logra sobrevivir en el huésped, alcanza la forma quística y la enfermedad evoluciona crónicamente, ya que la relación huésped-parásito puede continuar por años, acompañada o no de sintomatología. Los síntomas principales son cefalea, crisis epilépticas, alteraciones mentales, trastornos motores y/o de nervios craneales sobre todo visuales y los derivados de la hipertensión endocraneal.

**CUADRO I. Manifestaciones en la neurocisticercosis según su localización.****LOCALIZACION:**

Parenquimatosa

En el líquido cefalorraquídeo: Ventricular: libre

fija

Subaracnoidea: cortical  
espinal

Mixta

**ETAPA DEL PARASITO:**

Prequistica (vivo)

Quística (vivo)

Quiste coloidal (probablemente muerto)

Necrótico (muerto)

Calcificado (muerto)

**REACCION INFLAMATORIA:**

Mínima

Ostensible: aguda

crónica

tisular focal

vascular

mixta

**ESTRUCTURAS AFECTADAS:**

Leptomeninges

Encéfalo o médula espinal

Epéndimo

Vasos

Nervios

**CONSECUENCIAS PATOLOGICAS:**

Hidrocefalia

Isquemia/infarto

Efecto de lesión ocupativa

Edema

Vasculitis

Encefalitis

B. *Localización en el líquido cefalorraquídeo (LCR)*. Cuando el parásito llega al LCR, su desarrollo biológico es semejante al señalado en los parenquimatosos. Su ubicación está determinada por las corrientes de circulación del LCR y por el tamaño que llegan a adquirir los cisticercos en cada cavidad. En todos los casos las manifestaciones clínicas surgen en la medida en que altera la circulación del LCR, y se explica como resultado de que el quiste se enclave repentinamente en un conducto o agujero cerebral o de que actúe como mecanismo de válvula, o de que permanezca por razones mecánicas atrapado en esa posición, dando como consecuencia hidrocefalia obstructiva, reversible o no.

La hidrocefalia aguda se caracteriza clínicamente por un síndrome de hipertensión endocraneal de rápida instalación, con cefalea, vómito y alteración de la conciencia, cuadro clínico que puede empeorar, generando deterioro progresivo debido a la producción de hernias cerebrales, con depresión de la conciencia, síndrome de descerebración, muerte cerebral y muerte.

C. *Localización mixta*. La neurocisticercosis mixta es la forma que habitualmente provoca la enfermedad más grave y polifacética, ya que combina los síntomas y el daño de las diferentes formas antes mencionadas.

### 3. Tratamiento

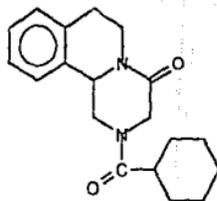
El tratamiento puede ser sintomático, quirúrgico o farmacológico con antiparasitarios.

**A. Tratamiento sintomático.** Enfocado al control de: a) Crisis convulsivas: antiepilépticos, b) Cefalea: analgésicos, c) Hipertensión intracraneana: esteroides y diuréticos, d) Alteraciones de la conducta: psicodrogas.

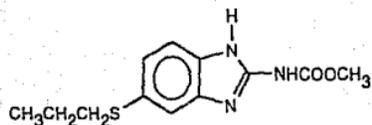
**B. Tratamiento quirúrgico.** Los procedimientos quirúrgicos en la neurocisticercosis pueden ser diversos: a) extirpación de cisticercos que actúan como masa tumoral a través de una craneotomía; b) extirpación de cisticercos que bloquean el sistema ventricular; c) extirpación del cisticercos y/o liberación de adherencias aracnoideas en la región de los nervios ópticos; d) derivación del LCR en casos de hidrocefalia; e) craniectomías descompresivas de la región temporal y f) extirpación de cisticercos espinales, con liberación de médula y raíces dado el caso.

Si la cirugía soluciona a veces un aspecto del problema de la neurocisticercosis, no soluciona otros como el de los cisticercos localizados en zonas inaccesibles o múltiples, el de la reacción inflamatoria o cicatricial, el de la arteritis y hasta el de oclusiones vasculares que complican el cuadro neurológico con síntomas secundarios.

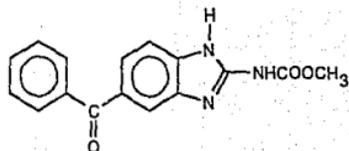
**C. Tratamiento farmacológico.** El tratamiento farmacológico específico a base de antiparasitarios, debe emplearse en casos de cisticercosis y de neurocisticercosis en los cuales se suponga que existen parásitos vivos y el medicamento pueda actuar con eficacia. Los medicamentos usados en la cisticercosis se muestran en la figura 2 y son los siguientes:



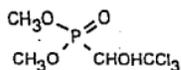
Praziquantel



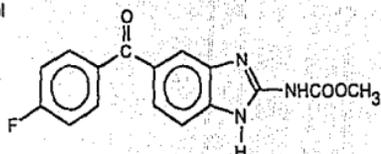
Albendazol



Mebendazol



Metrifonato



Flubendazol

FIGURA 2. Estructuras de algunos antihelmínticos usados en cisticercosis.

1) Praziquantel. Es eficaz para lograr la desaparición o reducción de un alto porcentaje de quistes parenquimatosos y subaracnoideos corticales del cerebro. No tiene efecto sobre cisticercos calcificados. Después de su absorción gastrointestinal, se distribuye por todos los tejidos del organismo, pero las concentraciones que llegan al cerebro son bajas: 1/7 del nivel sérico se encuentra en el LCR.

A niveles terapéuticos, en suero, produce en cuestión de segundos, contracción de la musculatura de los parásitos y vacuolización de sus tegumentos, debido a modificaciones en la permeabilidad de las membranas celulares por los cationes divalentes. Además, se presenta una despolarización del potencial de reposo del tegumento e interfiere con el metabolismo de carbohidratos del parásito. El praziquantel se administra a la dosis de 50 mg/Kg, diariamente durante 14 días.

Toxicológicamente, no se han reportado efectos nocivos ni efectos clínicos relevantes, cuando se da a individuos sanos parece no tener contraindicaciones. Sin embargo, es importante señalar que la acción del medicamento sobre el parásito desencadena una reacción en el huésped, que en general exagera transitoriamente los síntomas neurológicos, supuestamente como consecuencia del aumento de la reacción inflamatoria, que amerita tratamiento complementario con esteroides, antihipertensivos intracraneales o tratamiento sintomático para crisis convulsivas, según el caso.

2) Albendazol. Es un derivado del bencimidazol que se absorbe por vía oral, se distribuye por todo el organismo y su presencia se ha registrado aún en el líquido de quistes hidatídicos. Es un antihelmíntico de amplio espectro que

tiene acción sobre las larvas y las formas adultas de los nemátodos gastrointestinales y pulmonares, y sobre las formas adultas de los céstodos y de los tremátodos. Se supone que ejerce su efecto antihelmíntico, bloqueando la captación de glucosa. Por lo tanto, abate los niveles energéticos hasta que éstos llegan a ser insuficientes para la supervivencia. El albendazol inicialmente inmoviliza y después mata a los helmintos susceptibles.

Es de los antihelmínticos más potentes que existen en la actualidad, se ha encontrado que a dosis de 15 mg/Kg durante 8 días resulta altamente efectivo en el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa. Esto representa ventajas sobre el praziquantel, ya que entre otras cosas aumenta la aceptación del paciente, disminuye el costo de la terapia y limita la posibilidad de reacciones secundarias. No debe usarse en niños menores de dos años ni durante el embarazo debido a los efectos embriotóxicos y teratogénicos que se han observado experimentalmente en animales.

3) Mebendazol. En el cisticerco actúa alterando el tegumento: desaparece los microtúbulos y acumula sustancias secretorias en el aparato de Golgi. Entonces se presenta tumefacción, vacuolización y degeneración en las células del tegumento, con necrosis final de los pseudoprogliótidis por el completo deterioro del sistema microtubular citoplasmático. Además, bloquea la captación en la absorción de glucosa exógena.

En neurocisticercosis humana no está totalmente probada su eficacia. La dosis no está definida. Está indicado en el tratamiento de múltiples parasitosis, y también en el quiste hidatídico de los cerdos, y en cisticercos de *T. saginata*,

*T. taeniaeformis* y *T. tenuicollis*. No debe usarse en niños menores de dos años, ni durante el embarazo.

4) Metrifonato. Recientemente han aparecido estudios con resultados alentadores respecto al uso de metrifonato en los casos de neurocisticercosis humana; aunque con efectos tóxicos de consideración. Inhibe las colinesterasas presentes en diferentes estructuras del cisticerco. La información todavía es insuficiente, por lo cual su empleo no es recomendable.

5) Flubendazol. Su acción es debida al bloqueo en la absorción de glucosa y a la disminución de adenosintrifosfato en el parásito, como ocurre con el mebendazol. Hay reportes recientes sobre el efecto letal del flubendazol en casos de cisticercosis y neurocisticercosis en cerdos, con ciertas consideraciones sobre la dificultad del medicamento para cruzar la barrera hematoencefálica, así como la dificultad para su absorción en el tracto gastrointestinal debido a su relativa insolubilidad. En humanos con neurocisticercosis se han reportado resultados clínicos favorables, pero las publicaciones no son todavía tan concluyentes como para definir una conducta a seguir.

D. Radioinmunotratamiento. Desde hace cerca de 10 años han aparecido publicaciones que señalan el empleo de anticuerpos anticisticerco, marcados con material radiactivo para la búsqueda de cisticercos en centellografía diagnóstica, aunque las imágenes reportadas como de cisticerco no son convincentes y menos aún al ser comparadas con las imágenes de la tomografía computarizada de cráneo.

Además, los anticuerpos anticisticerco, marcados con radioisótopos, a dosis terapéuticas mayores que las empleadas para el diagnóstico, al ser aplicados al paciente, llegan a hacer radiólisis del cisticerco. Los enfermos observados bajo este tratamiento no han mejorado en su cuadro clínico, y las imágenes de neurocisticercos de la tomografía computarizada no han sufrido modificaciones.

E. *Vacunoterapia*. Algunas presentaciones orales, información recabada de pacientes con neurocisticercosis y de los medios de difusión masiva, señalan que el empleo de la vacuna BCG (Bacilo Calmette y Guerin) tiene un efecto favorable sobre los cisticercos calcificados en el tejido nervioso, con lo que se logra su eliminación al "favorecer la formación de anticuerpos (antitoxinas) y estimular la actividad de los macrófagos y por lo tanto la fagocitosis".

A la fecha no se han encontrado publicaciones al respecto, y los casos que se han estudiado, no han presentado la mejoría clínica ni radiológica señalada anteriormente.

## OBJETIVOS

Para encontrar una tecnología confiable, segura y económica en la preparación de albendazol se plantearon los siguientes objetivos:

- 1.- Revisión bibliográfica sobre los diversos métodos de síntesis de albendazol, reportados en la literatura.
- 2.- Selección del método más conveniente.
- 3.- Adquisición de las materias primas, reactivos y disolventes para la preparación de intermediarios del albendazol.
- 4.- Pruebas a nivel laboratorio (1-5 g) de síntesis de intermediarios y albendazol, según la patente.
- 5.- Identificación de intermediarios y albendazol, determinación de constantes físicas (pf, Rf, IR; RMN y masas).
- 6.- Estudio de métodos alternativos novedosos para la síntesis de intermediarios y albendazol.
- 7.- Optimización de cada uno de los pasos por medición de la influencia del tiempo, disolventes, temperatura, concentraciones y métodos de purificación en el rendimiento.
- 8.- Repetibilidad del método optimizado y escalamiento a 50-100 g.

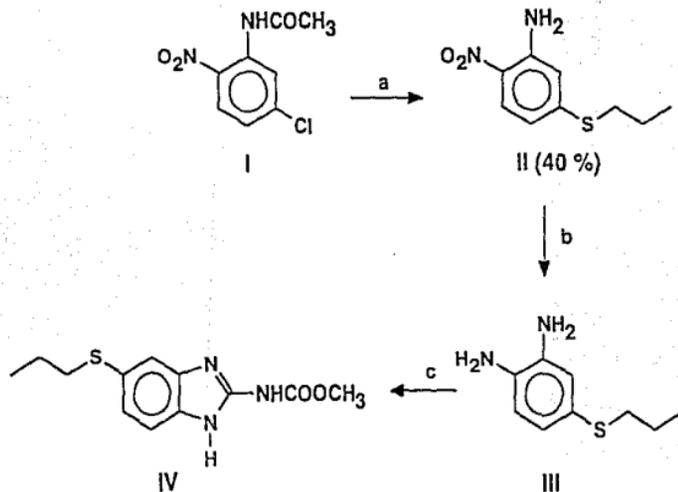
## ANTECEDENTES SOBRE LA SINTESIS DE ALBENDAZOL

El Albendazol se sintetizó por primera vez en 1975 por Gyurik, R.J. y Theodorides, V.J., patente EU 3,915,986 cedida a Smith Kline Corporation. El método de síntesis se presenta en el esquema 1.

En este método, en un primer paso, la 5-cloro-2-nitroacetanilida (I) se trata con propilmercaptano en medio básico acuoso a reflujo durante 12 horas, para dar la 2-nitro-5-propiltioanilina (II) con un 40 % de rendimiento; en un segundo paso, se reduce (II) con hidrógeno y paladio sobre carbono en etanol para dar la 4-propiltio-1,2-feniléndiamina (III). El tercer paso es la formación del carbamato (IV) por tratamiento de (III) con cianamida y cloroformiato de metilo.

Este último paso lo realizan haciendo reaccionar primero la cianamida con el cloroformiato de metilo en acetona acuosa, seguido de adición de solución de hidróxido de sodio al 50 % hasta pH 6.5, durante 45 minutos a 10°C, posteriormente, se adiciona una solución equivalente molar de la diamina (III) en etanol y se lleva a 85°C durante 1.5 horas.

Aunque no se reportan los rendimientos del segundo y tercer pasos, el rendimiento global debe ser bajo, ya que el primer paso da sólo un 40 %. Otros inconvenientes del proceso son: la materia prima (I) no es accesible comercialmente, el propilmercaptano tiene un olor fétido, la reducción con hidrógeno y paladio a nivel industrial ofrece una peligrosidad grande; sin embargo, el procedimiento aparenta ser sencillo.



a) PrSH, NaOH, H<sub>2</sub>O ; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, HCl, EtOH ; c) NCNH<sub>2</sub>, ClCOOCH<sub>3</sub>, NaOH, H<sub>2</sub>O/Acetona.

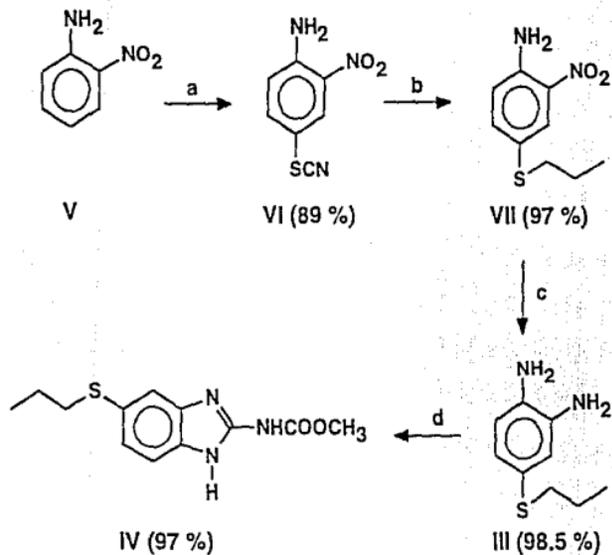
ESQUEMA 1. SINTESIS DE ALBENDAZOL SEGUN LA PATENTE EU 3,915,986 (1975).

Posteriormente, en 1979, se patentó otro método de síntesis de Thomas J. Walter de Baton Rouge, La., patente EU 4,152,522, cedida a Ethyl Corporation. Su procedimiento se muestra en el esquema 2.

En este método, en un primer paso, tratan la orto-nitroanilina (V) con tiocianato de amonio en presencia de bromo, para obtener la 4-tiociano-2-nitroanilina (VI) en un 89 % de rendimiento. El siguiente paso es la alquilación de (VI) con bromuro de propilo y propanol en presencia de cianuro de sodio, por medio de una catálisis por transferencia de fase con cloruro de N-metiltributil amonio, agua y cloruro de metileno para dar la 2-Nitro-4-propiltioanilina (VII) en un 97 % de rendimiento. El siguiente paso trata de la reducción del grupo nitro con sulfuro de sodio y agua a reflujo, durante 11 horas en atmósfera inerte. Se reporta la obtención de la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) en un 98.5 % de rendimiento.

El último paso es la formación del carbamato que se realizó, al igual que en la patente anterior, haciendo reaccionar la cianamida y el cloroformiato de metilo en agua, durante una hora a 50°C, neutralizando con hidróxido de sodio al 50 %, con ayuda de un potenciómetro. En seguida adicionan la diamina (III) disuelta en metanol, acidifican, eliminan el metanol y llevan a 100°C durante una hora. El producto final, compuesto (IV) lo obtienen en un rendimiento del 97 %.

Si bien en este método de síntesis se reportan rendimientos muy altos, también se observan algunas desventajas, como es la formación de ácido tiociánico en el primer paso y lo complicado del segundo paso por la cantidad de reactivos que utilizan.



a)  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{MeOH}$  ; b)  $\text{PrBr}$ ,  $\text{PrOH}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{MeBu}_3\text{NCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

c)  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ; d)  $\text{NCNH}_2$ ,  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

ESQUEMA 2. SINTESIS DE ALBENDAZOL SEGUN LA PATENTE EU 4,152,522 (1979).

Con esta información, decidimos elegir el método sintético de la primera patente. Nuestro primer objetivo fué entonces preparar la materia prima de la que parten (compuesto I).

## ENSAYOS PRELIMINARES SOBRE LA SINTESIS DE ALBENDAZOL

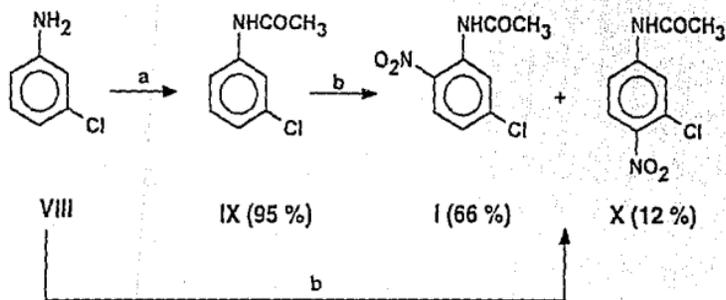
### 1. Síntesis de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I)

#### A. A partir de 3-Cloroacetanilida (IX)

Siguiendo el esquema 3 de reacción, se partió de la 3-cloroanilina comercial (VIII), la cual se trató directamente con anhídrido acético durante 30 min, por abajo de 80°C. La 3-cloroacetanilida (IX) se obtuvo con un rendimiento del 95 % como un polvo blanco, el cual, por cromatografía en capa fina mostró una sola mancha y un punto de fusión concordante con el reportado en la literatura<sup>19</sup>.

Posteriormente, una solución de (IX) en anhídrido acético, previamente enfriada a 0°C, se goteó durante 35 min a una mezcla fría de anhídrido acético-ácido nítrico fumante. Después de 3 horas de reacción bajo las mismas condiciones, se obtuvo un sólido amarillo claro en un 80 % de rendimiento, que mostró por cromatografía en capa fina una mancha principal, así como dos manchas pequeñas muy polares, siendo una de ellas el isómero que resulta de la nitración en posición para al grupo acetamido, esto es, el compuesto (X).

La separación de los isómeros se realizó extrayendo repetidas veces con benceno a temperatura ambiente. La 5-cloro-2-nitroacetanilida (I) se obtuvo



a) Ac<sub>2</sub>O ; b) HNO<sub>3</sub> fum., Ac<sub>2</sub>O

ESQUEMA 3. PREPARACION DE 5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (I)

entonces en un rendimiento del 66 %, como un sólido amarillo claro, que en cromatografía en capa fina dió una mancha principal, mientras que su isómero se obtuvo en un 12 %. El producto (I) se purificó de etanol, dando agujas amarillo claro y con  $p_f$  de 115-117°C, que coincide con el reportado en la literatura<sup>21</sup>.

En su espectro (No. 1) de IR se observaron bandas para el -NH- y carbonilo de la amida en 3300 y 1680  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, se observó también una banda intensa en 1320  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo -NO<sub>2</sub>. En su espectro (No. 2) de <sup>1</sup>H RMN se observó, en 2.33 ppm, la señal característica para los protones del metilo del grupo acetamido; en 7.12 ppm, una señal doble de dobles para el hidrógeno aromático en C-4; en 8.13 ppm, un doblete para el hidrógeno aromático en C-3 y en 8.86 ppm, un doblete para el hidrógeno aromático en C-6. El espectro de masas (No. 3) dió un peso molecular que corresponde al compuesto (I).

En las reacciones anteriores, se observa que tanto la acetilación como la nitración se llevan a cabo en anhídrido acético, por lo que se procedió a preparar la 5-cloro-2-nitroacetanilida (I) en un solo paso.

#### B. A partir de 3-Cloroanilina (VIII)

Siguiendo el mismo esquema 3 de reacción, se partió de la 3-cloroanilina comercial (VIII), la cual se acetiló directamente con el total de anhídrido acético requerido para las dos reacciones, esto es, 10,5 eq, a una velocidad tal que no permitiera la ebullición. Al igual que en la reacción de acetilación anterior, la temperatura subió espontáneamente a 80°C y se continuó la agitación por 15 min más. Se enfrió a 0°C y se adicionaron, lentamente, durante 15 minutos, y

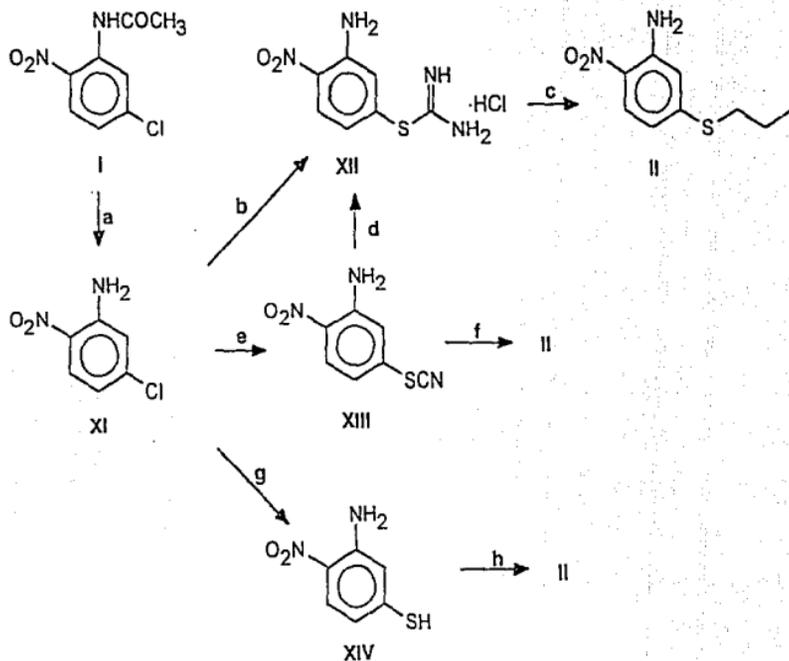
con agitación vigorosa, 2.95 eq de ácido nítrico fumante, cuidando que la temperatura se mantuviera entre 0 y 5°C. Después de 5 horas de reacción bajo estas condiciones, el sólido amarillo claro obtenido se trató de manera idéntica al método anterior, y se obtuvieron prácticamente los mismos resultados: un 66.95 % para el compuesto (I) esperado y un 12.2 % para el isómero (X).

## 2. Síntesis de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II)

Siguiendo el esquema sintético de la primera patente, el segundo objetivo fue la preparación de la 2-nitro-5-propiltioanilina (II), en donde se plantearon 3 vías para introducir el azufre a la molécula las cuales se muestran en el esquema 4.

La primera reacción que se realizó fue la hidrólisis de la 5-cloro-2-nitroacetanilida (I), que se hizo con ácido sulfúrico concentrado frío, calentando después a 100°C durante 15 minutos. Se obtuvo la 5-cloro-2-nitroanilina (XI) en un 96.4 % de rendimiento, como un sólido amarillo que en cromatografía en capa fina mostró una sola mancha y un *pf* de 124-125°C (Lit. (16)).

El espectro (No. 4) de IR de este compuesto mostró la presencia de grupos  $\text{-NH}_2$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$  y  $\text{NO}_2$  a  $1320\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro (No. 5) de  $^1\text{H}$  RMN se observó, a 6.15 ppm, un singulete amplio que integra para dos protones correspondientes al grupo amino, se observaron además, en 6.63 ppm, una señal doble de dobles para el hidrógeno aromático en C-4; en 6.73 ppm, un doblete para el hidrógeno aromático en C-6 y en 7.98 ppm, un doblete



a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , b)  $\text{H}_2\text{NCSNH}_2$ , c)  $\text{PrBr}$ ,  $\text{NaOH}$ , d)  $\text{NH}_3$ , e)  $\text{KSCN}$ , f)  $\text{PrOH}$ ,  $\text{PrBr}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{MeBu}_3\text{NCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , g)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, h)  $\text{PrBr}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

ESQUEMA 4. Métodos alternativos para la preparación de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II)

para el hidrógeno aromático en C-3. Su espectro (No. 6) de masas, mostró un peso molecular que corresponde al compuesto (XI).

#### A. Reacción con Tiourea

Partiendo de este compuesto (XI) y siguiendo el esquema de reacción 4, el primer planteamiento fué la reacción con tiourea, en donde se obtendría un intermediario (XII) que por tratamiento con bromuro de propilo e hidróxido de sodio daría la 2-nitro-5-propiltioanilina (II).

Primero se probó utilizando dimetilformamida como disolvente y como no hubo reacción a temperatura ambiente, se fué aumentando gradualmente la temperatura hasta 185°C y el tiempo hasta 5 horas. Por cromatografía en capa fina se observaron 8 manchas y casi toda la materia prima. Se probó también en fusión directa; en etanol durante 5 horas; en acetona, también 5 horas; en ácido acético glacial, 2.5 horas y en ningún caso hubo reacción, por lo que esta reacción se abandonó.

#### B. Reacción con Tiocianato de potasio

Se planteó la reacción con tiocianato de potasio para obtener el grupo tiociano (XIII) y por reacción posterior en dos fases obtener el producto deseado (II). Además, el compuesto (XIII), al tratarlo con amoníaco, nos llevaría a la formación del compuesto (XII) y de aquí al compuesto (II).

En este caso, XI y KSCN se calentaron a 100°C en DMF durante una hora y no hubo reacción; se aumentó la concentración de KSCN a 2 y 3 equivalentes; también se realizaron estudios con aumento de la temperatura hasta 150°C; tiempos, hasta 6 horas; adición de etilenglicol; en todos los casos sólo se observó la aparición de una mancha muy polar, pequeña, y casi toda la materia prima.

### C. Reacción con Sulfuro de sodio

Se planteó el hacer reaccionar al compuesto (XI) con sulfuro de sodio hidratado en etanol, y con atmósfera de nitrógeno para obtener el grupo sulhidrilo (XIV), el cual posteriormente se trataría con bromuro de propilo, hidróxido de sodio y agua para obtener finalmente el grupo propililo.

El principal inconveniente que presentó esta reacción, es que compite con la reducción del grupo nitro, además de que la materia prima nunca llega a consumirse totalmente, aún cuando se variaron las condiciones: otros disolventes (etanol, DMF, DMF/agua, fusión directa); se aumentaron los equivalentes de sulfuro (2 y 3 eq); el tiempo de reacción (desde 1 hasta 5 horas); la temperatura (desde temperatura ambiente hasta 105-135°C). Finalmente, la aparición de otras manchas sin desaparecer la materia prima, nos hizo desistir de esta vía.

#### D. Reacción con Propilmercaptano

Con estos resultados, se siguió entonces el mismo método de síntesis de 2-nitro-5-propiltioanilina (II) propuesto en la primera patente, extremando precauciones debido al olor fétido del propilmercaptano.

Retomando el esquema de reacción de la primera patente, se procedió a la preparación de la 2-nitro-5-propiltioanilina (II) vía el propilmercaptano extremando precauciones debido a su olor fétido. Estudiando la reacción se hicieron las modificaciones siguientes:

a) Se agregó etilénglicol con el fin de aumentar la temperatura, encontrándose que además produce una notable mejora en el tiempo de reacción. Se hicieron varias pruebas a fin de utilizar la mínima cantidad posible de etilénglicol para reducir costos y elevar además el rendimiento, pues si hay mucho etilénglicol en el medio, el producto es soluble en él y se dificulta su extracción. La cantidad mínima ideal que se encontró para el etilénglicol fué de 1 parte de etilénglicol por 5 partes de agua.

b) Se aumentó un poco la cantidad de propilmercaptano y con la modificación señalada en el inciso a), el rendimiento aumentó de un 40 % reportado en la patente, hasta un 96 %. Además el tiempo de reacción se redujo de 12 horas a sólo 2.5 horas.

El producto crudo obtenido en esta reacción es prácticamente puro, en donde sólo es necesario lavar con solución acuosa de hidróxido de sodio para

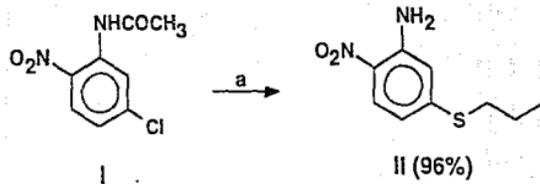
eliminar trazas del propilmercaptano. La síntesis del compuesto (II) se muestra en el esquema 5 y los resultados de algunas de las pruebas realizadas se resumen en la tabla I.

**TABLA I. Ensayos con propilmercaptano en la obtención de II.**

Reac. No.	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> S (eq)	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH:H <sub>2</sub> O	Temp. (°C)	Tiempo (horas)	Rend. (%)	p.f. (°C)
1	1.71	1:1	96	3	92	67-69
2	1.71	2:1	98	1	92	66-69
3	1.71	1:2	94	3	93	67-69
4	1.71	1:5	94	2.5	96	67-70

Siguiendo el esquema 5 de reacción, se trató la 5-cloro-2-nitroacetanilida (I) en una mezcla (1:5) de etilén-glicol-agua, enfriada a 10°C, con 2.71 eq de hidróxido de sodio al 50 % y 1.71 eq de propilmercaptano en atmósfera de nitrógeno. Después de 2.5 h de reacción bajo reflujo a 94°C, se obtuvo un polvo cristalino naranja obscuro en un 96 % de rendimiento, que en cromatografía en capa fina dió una sola mancha con R<sub>f</sub> de 0.23 (sistema III) y un punto de fusión concordante con el reportado en la literatura<sup>16</sup>.

El espectro (No. 7) de IR de este compuesto reveló la presencia de grupos -NH<sub>2</sub> a 3460 cm<sup>-1</sup>, -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>- a 2960 cm<sup>-1</sup>, -S-CH<sub>2</sub>- a 2860 cm<sup>-1</sup> y -NO<sub>2</sub>- a 1320 cm<sup>-1</sup>. En su espectro (No. 8) de <sup>1</sup>H RMN se observaron las



a) PrSH, NaOH, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH/H<sub>2</sub>O

ESQUEMA 5. METODO DE SINTESIS DE 2-NITRO-5-PROPILTIOANILINA (II)

señales características para el metilo así como para los metilenos en 1.09, 1.76 y 2.92 ppm respectivamente, se observó también, en 6.10 ppm, un singulete ancho que integra para dos protones y que corresponde al grupo amino, así como las señales de los hidrógenos aromáticos, en 6.48 y 7.96 ppm. Su espectro (No. 9) de masas, dió un peso molecular esperado para este compuesto.

### 3. Síntesis de 4-Propiltio-o-feniléndiamina (III)

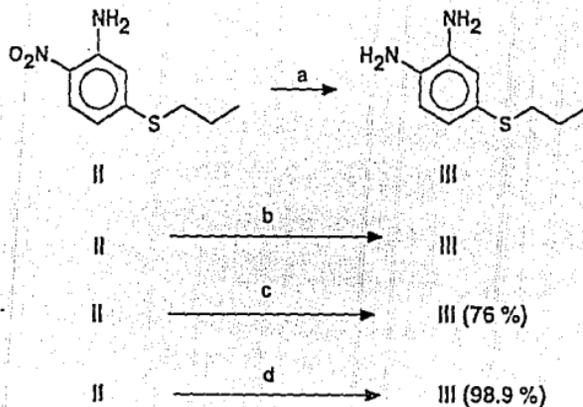
Siguiendo el esquema de la primera patente, el siguiente paso fué someter la 2-nitro-5-propiltioanilina (II) a reducción para obtener la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III). Para ello se plantearon varios métodos posibles de reducción, mismos que se muestran en el esquema 6.

#### A. Por Reducción de II con Cloruro estanoso

Se intentó la reducción con cloruro estanoso en etanol a reflujo: si bien a las 2.5 horas ya no había materia prima, se observaban varias manchas por CCF, algunas de ellas en proporción considerable además del producto esperado. La extracción del producto resultó difícil debido a las sales de estaño que se forman, por lo que, a escala industrial, resultaría poco conveniente. Este estudio se abandonó.

#### B. Por Reducción de II con Hidrógeno y Pd/C

Se trató ahora de reducir según el método de reducción propuesto en la primera patente, esto es, con hidrógeno y paladio sobre carbono en etanol. La



a)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH ; b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH ; c)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ; d) Fe, HCl,  $\text{H}_2\text{O}$

ESQUEMA 6. METODOS ESTUDIADOS EN LA REDUCCION DE (II)

reducción por este método nunca se logró, aún cuando se dejó durante 2 días a presión normal.

#### C. Por Reducción de II con Sulfuro de sodio

Enseguida se probó el método de reducción utilizado en la segunda patente, que emplea sulfuro de sodio y agua. Después de hacer varias pruebas modificando la cantidad de sulfuro de sodio, agregando además etilenglicol y modificando la proporción de éste, se encontró que a 106°C, en un tiempo de 7 horas, se obtiene la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) con un rendimiento del 76.7 %. Las pruebas realizadas se resumen en la tabla II.

#### D. Por Reducción de II con Hierro y HCl

Otro método de reducción probado fué con hierro en polvo y ácido clorhídrico en etanol. En este caso se hicieron varias pruebas en las cuales también se agregó etilenglicol y se cambió el orden de adición de los equivalentes de hierro. Se logró obtener la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) en un rendimiento del 98.9 %. La diamina obtenida es muy sensible al aire, por eso, el producto crudo como tal, se congeló en atmósfera de nitrógeno para utilizarlo así en la siguiente reacción. Los resultados de estas pruebas se resumen en la tabla III.

#### 4. Preparación del Sulfato de III

El sulfato de la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) se obtuvo partiendo de la reacción anterior, con hierro y ácido clorhídrico, después de neutralizar en

TABLA II. Ensayos en la reducción de II con  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

Reac. No.	$\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}(\text{eq})$	Proporción $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tiempo (horas)	Rendimiento crudo (%)
1	5.6	1:0	92	11.5	50
2	4.5	1:1	106	14	56.2
3	4.5	1:1	106	6	54
4	4.5	1:1	106	3.5	52.4
5	2	1:1	106	6	49.6
6	2.5	1:2	108	7	58
7	3	1:2	108	4	65.3
8	3	1:1	106	7	74.4
9	3	1:2	108	6	76.7
10	3	1:2	108	7	75.8

**TABLA III. Ensayos en la reducción de II con Fe/HCl.**

Reac. No.	Fe (eq)	Disolventes	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento crudo (%)
1	5 <sup>a</sup>	2 : 1 : 1 <sup>e</sup>	92-96	8	84.15
2	5 <sup>b</sup>	1 : 1 <sup>f</sup>	102-105	9	83.32
3	5 <sup>c</sup>	3 : 2.5 : 1 <sup>e</sup>	94-98	9	82.18
4	5 <sup>c</sup>	1 : 1 <sup>f</sup>	102-104	9	85.11
5	5 <sup>d</sup>	1 : 1 <sup>f</sup>	102-104	9	98.9

- a) Se adicionaron los 5 eq juntos.
- b) Primero se adicionaron 3 eq y luego 1 eq cada 30 min.
- c) Se adicionaron 2 eq al inicio y después 1 eq cada 30 min.
- d) Se adicionaron 2 eq al inicio y después 1 eq cada hora.
- e) Agua-etilénglicol-etanol
- f) Agua-etilénglicol

caliente y filtrar para eliminar el hierro residual . Al filtrado se le adicionó ácido sulfúrico 6N hasta precipitar el sulfato. La mezcla se enfrió, filtró, lavó con etanol y dejó secar al aire.

## 5. Síntesis de 5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo (IV)

Una vez que se logró la reducción del compuesto (II), el siguiente paso fué la obtención del carbamato. Para ello se hicieron primero. ensayos preliminares utilizando orto-feniléndiamina como materia prima. Se estudió por un lado, la reacción con cianamida y cloroformiato de metilo propuesta en las dos patentes, y por otro, la reacción con sulfato de S-metilisotiouronio y cloroformiato de metilo reportada en la literatura para este tipo de compuestos<sup>24</sup>.

### A. Con Cianamida y cloroformiato de metilo

Se disolvió la cianamida en agua y se enfrió esta solución a 10°C, en seguida se adicionó el cloroformiato de metilo y, con ayuda de un potenciómetro, con control de temperatura, se mantuvo el pH en 7-8 con NaOH al 25 %. Esta neutralización se logró en 3 horas y se obtuvo un sólido blanco poco estable, al que se adicionó la orto-feniléndiamina y agua. Se llevó a reflujo a 92°C, durante una hora, obteniéndose el 2-bencimidazol carbamato de metilo en un 68.5 % de rendimiento.

Al hacer esta misma reacción, pero utilizando la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) como materia prima, después de una hora de reacción se observó poca formación de producto, y aún después de toda la noche de reacción, permaneció una gran cantidad de materia prima.

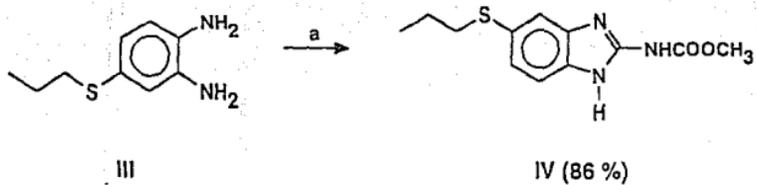
#### B. Con Sulfato de S-metilisotiouronio y cloroformiato de metilo

Se siguió el mismo método que con cianamida, esto es, se suspendió 1 eq de sulfato de S-metilisotiouronio que es insoluble en agua, a diferencia de la cianamida que sí forma solución, y se enfrió a 10°C. Se adicionaron 1.15 eq de cloroformiato de metilo y se mantuvo el pH en 7-8 con NaOH al 25 % por medio de un potenciómetro con control de temperatura; en este caso la neutralización se logró en 3.5 horas y se formó un sólido blanco abundante que no se redisolvió al agitar, como en el caso de la cianamida. A este sólido, como tal, se le adicionó la o-feniléndiamina, se agregó agua y llevó a reflujo durante 2 horas, en donde se obtuvo el 2-benzimidazol carbamato de metilo en un 93.8% de rendimiento.

Esta misma reacción, utilizando la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) como materia prima, se realizó idénticamente y se obtuvo el albendazol como un sólido morado oscuro en un 86% de rendimiento. La purificación de este producto se logró lavando con acetona fría y después decolorando con carbón activado en una mezcla de DMF-EtOH (1:1) y dió finalmente un polvo plateado con un punto de fusión concordante con el reportado en la literatura<sup>16</sup>.

El espectro (No. 10) de IR de este compuesto mostró la presencia del -NH- en  $3350\text{ cm}^{-1}$ , del -N=C- en  $1600\text{ cm}^{-1}$  y del -N-C- en  $1570\text{ cm}^{-1}$ . También

se observa la presencia del carbonilo en  $1700\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro (No. 11) de  $^1\text{H}$  RMN, se observaron las señales características para el metilo y los metilenos del grupo propilo, en 0.92, 1.51 y 2.75 ppm respectivamente. También se observó, en 3.68 ppm, la señal correspondiente a los protones del metilo del carbamato, así como, en 7.05 ppm, la señal que corresponde a los hidrógenos aromáticos. Su espectro (No. 12) de masas, mostró un peso molecular que corresponde al compuesto IV. La síntesis de este compuesto se muestra en el esquema 7.



a)  $(\text{CH}_3\text{SC}(=\text{NH})\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CICOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}$

ESQUEMA 7. SINTESIS DE 5-PROPILTIO-2-BENCIMIDAZOL CARBAMATO DE METILO (IV).

## DISCUSION DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

### 1. Obtención de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I)

La preparación de este compuesto se logró por dos vías; en la primera, se acetiló la 3-cloroanilina comercial con anhídrido acético y se obtuvo la 3-cloroacetanilida, en un rendimiento del 95%. Posterior nitración del producto, en ácido nítrico fumante/anhídrido acético, llevó a una mezcla de isómeros, en donde el isómero deseado, la 5-cloro-2-nitroacetanilida, se obtuvo en un 66% de rendimiento. En la segunda vía, la 3-cloroanilina comercial, se acetiló y nitró en un solo paso obteniéndose los mismos resultados.

Para fines prácticos, se puede apreciar que este compuesto se puede obtener convenientemente en un solo paso lo que facilita grandemente la operación de síntesis.

### 2. Obtención de 2-Nitro-5-propiltioanilina (II)

Para introducir el azufre a la molécula, fué necesario hidrolizar primero la 5-cloro-2-nitroacetanilida obtenida anteriormente, para obtener el grupo amino libre y evitar así un centro activo que pudiera competir con la reacción deseada. Esta hidrólisis se realizó con ácido sulfúrico concentrado y se obtuvo la 5-cloro-2-nitroanilina en un 96.4% de rendimiento.

Para lograr la sustitución del cloro por el azufre, se plantearon 3 vías y los reactivos utilizados fueron tiourea, tiocianato de potasio y sulfuro de sodio respectivamente. En los primeros dos casos, esto es, con tiourea y con

tiocianato de potasio, nunca hubo reacción, aún cuando se variaron los disolventes, temperaturas, tiempos, cantidades de reactivos, etc. Esto se debió a que ni la tiourea ni el tiocianato de potasio resultaron ser buenos agentes nucleofílicos para atacar al sustrato nitroanilina, poco activado.

En el tercer caso, con sulfuro de sodio, se presentó el inconveniente de la competencia con la reducción del grupo nitro, además de que la materia prima nunca llegó a consumirse totalmente, aún cuando se variaron todas las condiciones de reacción, por lo que ésta reacción también se abandonó.

Con los resultados anteriores, estudiamos entonces el método de síntesis propuesto en la primera patente, esto es, con propilmercaptano en medio básico acuoso. Se realizaron las modificaciones siguientes: a) se agregó etilénglicol con el fin de aumentar la temperatura, haciendo varias pruebas a fin de utilizar la mínima cantidad de este disolvente, para reducir costos y elevar además el rendimiento, ya que el producto es soluble en él y se dificulta su extracción; b) se aumentó un poco la cantidad de propilmercaptano, pues éste escapa fácilmente del medio de reacción.

Con las modificaciones anteriores, el rendimiento aumentó de un 40% reportado en la patente, hasta un 96%. Además, el tiempo de reacción se redujo de 12 horas a sólo 2.5 horas. Como puede observarse, la adición de etilénglicol favoreció de manera significativa la reacción, probablemente por aumento de polaridad en el medio. Además, el producto obtenido en esta reacción es prácticamente puro, sólo es necesario lavar con solución acuosa de hidróxido de sodio para eliminar trazas del propilmercaptano.

### 3. Obtención de 4-Propiltio-o-feniléndiamina (III)

Para reducir la 2-Nitro-5-propiltioanilina obtenida anteriormente, se plantearon 4 métodos: a) se intentó la reducción con cloruro estanoso en etanol a reflujo; aunque se observó desaparición completa de la materia prima en 2.5 horas, se formaron varios subproductos. La extracción del producto resultó difícil debido a las sales de estaño que se forman, por lo que, a escala industrial, resultaría poco conveniente. b) Se trató de reducir siguiendo el método propuesto en la primera patente, esto es, con hidrógeno y paladio sobre carbono en etanol. La reducción por este método nunca se logró, aún cuando se dejó durante 2 días a presión normal.

Los últimos dos métodos de reducción fueron los que resultaron atractivos. En el tercero, c) se siguió el método utilizado en la segunda patente, esto es, con sulfuro de sodio y agua. Se hicieron varias pruebas modificando la cantidad de sulfuro de sodio, se agregó además etilénglicol, modificando la proporción de éste, lográndose obtener la 4-propiltio-o-feniléndiamina con un rendimiento del 76.7%.

Los resultados más satisfactorios se lograron en el último método, d) se probó con hierro en polvo y ácido clorhídrico en etanol. Se hicieron varias pruebas en las cuales también se agregó etilénglicol y se cambió el orden de adición de los equivalentes de hierro. Se logró obtener la 4-propiltio-o-feniléndiamina en un rendimiento del 98.9%. La diamina obtenida en ambos métodos, es muy sensible al aire, por lo que el producto crudo como tal se congeló en atmósfera de nitrógeno para utilizarlo así en la siguiente reacción.

#### 4. Obtención de 5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo (IV)

Para esta síntesis, se hicieron ensayos preliminares utilizando orto-feniléndiamina como materia prima. Se estudió por un lado, la reacción con cianamida y cloroformiato de metilo propuesta en las dos patentes, y por otro, la reacción con sulfato de S-metilisotiuronio y cloroformiato de metilo, reportada en la literatura para este tipo de compuestos<sup>24</sup>.

En cuanto a la primera reacción, con cianamida y cloroformiato de metilo, utilizando la orto-feniléndiamina como materia prima, se obtiene el 2-bencimidazol carbamato de metilo en un rendimiento del 68.5%. Sin embargo, utilizando la 4-propiltio-o-feniléndiamina como materia prima, se observó muy poca formación de producto y aún después de toda la noche, permaneció gran cantidad de materia prima.

La segunda reacción, con sulfato de S-metilisotiuronio y cloroformiato de metilo, utilizando la orto-feniléndiamina como materia prima, se obtiene el 2-bencimidazol carbamato de metilo en un rendimiento del 93.8%. Mientras que con la 4-propiltio-o-feniléndiamina se obtiene el producto esperado en un 86% de rendimiento. Como puede observarse, ambas reacciones se facilitan más con la orto-feniléndiamina como materia prima, que con la 4-propiltio-o-feniléndiamina. Esto se debe probablemente, a que, en esta diamina, hay una modificación del pKa por el grupo propiltio, lo que haría más básica a la amina, más protonada, menos reactiva. Aunque el rendimiento del 86% obtenido en la segunda reacción es bastante aceptable.

## CONCLUSIONES

Se logró obtener el albendazol con excelentes rendimientos, por tratamiento de la 5-cloro-2-nitroacetanilida con propilmercaptano en medio básico y calor (96%), seguido de reducción con Fe/HCl/H<sub>2</sub>O en caliente (98.9%) y ciclización con sulfato de S-metilisotiocuronio (86%). Las experiencias ganadas en este estudio sugieren que es factible obtener el albendazol a mayor escala y con alta pureza.

## PARTE EXPERIMENTAL

### INSTRUMENTACION:

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Mod. 337, en pastilla de bromuro de potasio, las señales se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$  RMN), se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390 de 90 MHz usando cloroformo deuterado y dimetilsulfóxido como disolventes y tetrametilsilano 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 espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) en un aparato Hewlett Packard 5988 A.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Büchi Mod. 530 y no se corrigieron. Para el control de pH se utilizó un potenciómetro Hanna HI 8418. La concentración de las soluciones se hizo en un evaporador rotatorio marca Büchi RE 111, con condensador enfriado con hielo seco-acetona.

### CROMATOGRAFIA:

Las reacciones y pureza de los compuestos se analizaron por cromatografía en capa fina (CCF) en placas de vidrio recubiertas con gel de sílice GF-254 de la casa Merck; revelando los compuestos orgánicos con una lámpara de luz ultravioleta, UVP, INC. Mod. UVGL-25, y por exposición a vapores de yodo o calentamiento con sulfato cérico.

**SISTEMAS ELUYENTES:**

Los sistemas de elución para las cromatografías en capa fina fueron:

Sistema	Disolventes	Proporción
I	$C_6H_{14}/CHCl_3/AcOEt$	50:35:15
II	$C_6H_{14}/AcOEt$	70:30
III	$C_6H_{14}/AcOEt$	95:5
IV	$CHCl_3/MeOH$	80:20
V	$CHCl_3/MeOH$ + 1 gota de $NH_4OH$	90:10

### 3-Cloroacetanilida (IX)

En un matraz redondo de 50 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, embudo de adición de presiones igualadas, condensador en posición de reflujo y sobre éste una trampa anhidra, se colocaron 8.9 g (7.38 ml, 0.0698 moles) de 3-cloroanilina (VIII) y gotearon, durante 10 min, con agitación magnética, 7 ml (0.0741 moles, 1.06 eq) de anhídrido acético, a una velocidad tal que no permitiera la ebullición. La temperatura de reacción subió espontáneamente a 80°C y se continuó la agitación por 10 minutos más.

La mezcla de reacción se vertió sobre 20 g de hielo y agitó formándose un sólido blanco, que se separó por filtración al vacío, lavó repetidas veces con agua helada hasta pH neutro y secó al aire. Se obtuvieron 11.25 g (95 %) de un polvo blanco que por cromatografía en capa fina mostró una sola mancha con Rf de 0.15 (sistema I) y pf de 77-78°C (Lit.<sup>(19)</sup> 79°C).

### 5-Cloro-2-nitroacetanilida (I)

#### A. A partir de 3-Cloroacetanilida (IX)

En un matraz redondo de 250 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, embudo de adición de presiones igualadas y refrigerante con trampa anhidra, se colocaron 60.4 ml (0.6402 moles, 5.43 eq) de anhídrido acético y enfriaron a 0°C por medio de un baño de isopropanol-hielo seco. En seguida se gotearon, con agitación, 14.4 ml (0.3473 moles, 2.95 eq) de ácido nítrico fumante, enfriado a 0°C. A la mezcla nitrante anterior, enfriada a 0°C, se

le adicionaron lentamente, durante 35 min y con agitación vigorosa, 20 g (0.1179 moles) de 3-cloroacetanilida (IX) disuelta en 44 ml (0.4664 moles, 3.96 eq) de anhídrido acético.

Después de 3 hs de reacción bajo las mismas condiciones, la mezcla se vertió sobre 400 g de hielo y el sólido formado se separó por filtración al vacío y lavó con agua helada. Más sólido se recuperó de las aguas de filtrado mediante neutralización con bicarbonato de sodio. Ambos productos se reunieron haciendo un total de 20.24 g (80 %) de un sólido amarillo claro. A este sólido seco se le hicieron extracciones con benceno (3 x 100 ml) a temperatura ambiente y con agitación magnética.

Los extractos reunidos se concentraron en el rotavapor, obteniéndose 16.69 g (66 %) de un sólido amarillo claro, que en CCF dió una mancha principal, R<sub>f</sub> de 0.45 (sistema I). El producto se recrystalizó de etanol, dando agujas amarillo claro y con p<sub>f</sub> de 115-117°C (Lit. <sup>(21)</sup> 117-118°C).

El espectro (No. 1) de IR del producto mostró bandas en 3300 (-NH-), 3100 (C=C), 1680 (-NH-CO-), 1570 (-N-C-), 1320 (C-NO<sub>2</sub>), 1480, 1400, 1240. Su espectro (No. 2) de <sup>1</sup>H RMN mostró señales a 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 7.12 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H, H en C-4), 8.13 (d, J=6 Hz, 1H, H en C-3), 8.86 (d, J=2 Hz, 1H, H en C-6), más de 10 ppm (s, amplio, 1H, H-NAr que desaparece con agua deuterada). Su espectro (No.3) de CG-EM mostró un M<sup>+</sup> de m/z 213.95 (17 %), M+1 de m/z 214.95 (1 %) y M+2 de m/z 215.95 (5 %).

### B. A partir de 3-Cloroanilina (VIII)

En un matraz redondo de 1000 ml con tres bocas, adaptado con termómetro, embudo de adición de presiones igualadas y refrigerante con trampa anhidra, se colocaron 50 g (41.46 ml, 0.3919 moles) de 3-cloroanilina (VIII) y golearon durante 30 min, con agitación magnética, 418.54 g (386.82 ml, 10.5 eq) de anhídrido acético a una velocidad tal que no permitiera la ebullición.

La temperatura de reacción subió espontáneamente a 80°C y se continuó la agitación. Una vez terminada la adición, se enfrió a 0°C y se adicionaron, lentamente, durante 15 minutos, y con agitación vigorosa, 72.73 g (47.85 ml, 2.95 eq) de ácido nítrico fumante, cuidando que la temperatura se mantuviera entre 0 y 5°C. Después de 5 hs de reacción bajo estas condiciones, la mezcla de reacción se vertió sobre 1 Kg de hielo y el sólido formado se trató de manera idéntica al método anterior, obteniendo prácticamente los mismos resultados (44.5 g = 66.95 %) y pf de 115-117°C.

### 5-Cloro-2-nitroanilina (XI)

En un matraz redondo de 200 ml, se colocaron 12 g ( 0.0559 moles) de 5-cloro-2-nitroacetanilida (I) y 60 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, enseguida se calentó a 100°C durante 15 minutos. Después se enfrió, vertió sobre 400 g de hielo y el sólido obtenido se separó por filtración al vacío, lavó repetidas veces con agua y dejó secar a temperatura ambiente. Se obtuvieron 9.3 g (96.4 %) de un sólido amarillo que en CCF mostró una sola mancha con  $R_f$  de 0.64 (sistema II) y pf de 124-125°C (Lit. (16b)).

El espectro (No. 4) de IR del producto mostró bandas en 3500 (-NH<sub>2</sub>), 3360 (-NH-), 1620 (-NH<sub>2</sub>), 1320 (C-NO<sub>2</sub>), 1480, 1420, 1240. Su espectro (No. 5) de <sup>1</sup>H RMN mostró señales a 6.15 (s, amplio, 2H, -NH<sub>2</sub>, que desaparece con agua deuterada), 6.63 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H, H en C-4), 6.73 (d, J=2 Hz, 1H, H en C-6), 7.98 (d, J=6 Hz, 1H, H en C-3). Su espectro (No. 6) de CG-EM mostró un M<sup>+</sup> de m/z 172.1 (94.7 %), M+1 de m/z 173.1 (5 %) y M+2 de m/z 174.1 (37.5 %).

### 2-Nitro-5-propiltioanilina (II)

En un matraz redondo de 250 ml con dos bocas, adaptado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se colocaron 120 ml de una mezcla (1:5) de etilén glicol - agua y 8 g (0.0373 moles) de 5-cloro-2-nitroacetanilida (I). La mezcla se enfrió a 10°C en un baño de hielo y en seguida se adicionaron 8.08 g (16.16 ml, 2.71 eq) de NaOH al 50 % y 4.86 g (5.77 ml, 1.71 eq) de propilmercaptano en atmósfera de nitrógeno.

Después de 2.5 hs de reacción bajo reflujo a 94 °C, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría y secó al aire. Se obtuvieron 7.6 g (96 %) de un polvo cristalino naranja oscuro, que en CCF se observó como una sola mancha con R<sub>f</sub> de 0.23 (sistema III) y p<sub>f</sub> de 67-70 °C (Lit. (16) 69-71 °C).

El espectro (No. 7) de IR del producto mostró bandas en 3460 (-NH<sub>2</sub>), 3320 (-NH-), 2960 (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 2860 (S-CH<sub>2</sub>-), 1620 (-NH<sub>2</sub>), 1320 (C-NO<sub>2</sub>), 1400, 1240.

Su espectro (No. 8) de  $^1\text{H}$  RMN mostró señales a 1.09 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.92 (t, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6.10 (s, ancho, 2H,  $-\text{NH}_2$  que desaparece con agua deuterada), 6.48 (dd,  $J=6$  Hz,  $J=2$  Hz, 2H, H EN C-4 y H EN C-6), 7.96 (d,  $J=6$  Hz, 1H, H en C-3). Su espectro (No. 9) de CG-EM mostró un  $\text{M}^+$  de  $m/z$  212.05 (43 %),  $\text{M}+1$  de  $m/z$  213.05 (4 %) y  $\text{M}+2$  de  $m/z$  214.05 (1 %).

#### 4-Propiltio-o-feniléndiamina (III)

##### A. Con Sulfuro de sodio

En un matraz redondo de 250 ml con dos bocas, adaptado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se colocaron 5 g (0.0235 moles) de 2-nitro-5-propiltioanilina (II), 62.5 ml de una mezcla (2:1) de agua-etilén glicol y 16.97 g (0.0706 moles, 3 eq) de sulfuro de sodio nonahidratado ( $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla de reacción se puso a reflujo a  $106^\circ\text{C}$  con atmósfera de nitrógeno.

Después de 7 horas de reacción, se enfrió, extrajo con cloruro de metileno y llevó a sequedad. El sólido café oscuro residual pesó 3.3 g (76.7 %) y mostró por CCF una mancha principal con  $R_f$  de 0.58 (sistema IV). Esta diamina se congeló como tal en atmósfera de nitrógeno para usarla después en la siguiente reacción.

## B. Con Hierro / Acido Clorhídrico

En un matraz redondo de 100 ml con dos bocas, adaptado con termómetro y refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 8 g (0.03769 moles) de 2-nitro-5-propiltioanilina (II), 0.22 ml (0.06 eq) de ácido clorhídrico concentrado, 10.4 ml de una mezcla (1:1) de etilén glicol - agua y 4.2 g (0.07538 moles, 2 eq) de hierro en polvo. Esta mezcla de reacción se llevó a reflujo a 102°C en atmósfera de nitrógeno.

Transcurrida una hora, se agregó 1 eq de hierro, a las 2 y 3 horas de reacción se hizo lo mismo para tener un total de 5 eq de hierro. Después de 9 horas de reacción, se filtró en caliente al vacío enjugando con etanol caliente. El filtrado se llevó a sequedad y en seguida se agregaron 100 ml de NaOH al 5 % con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se agitó durante 10 min obteniéndose un sólido aceitoso negro.

La suspensión completa se vertió a un embudo de separación donde se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y llevó a sequedad. El residuo obtenido pesó 6.8 g (98.98 %), por CCF mostró una mancha principal con un  $R_f$  de 0.42 (sistema V). Este producto crudo se congeló en atmósfera de nitrógeno para utilizarlo después como tal en la siguiente reacción.

## 5-Propiltio-2-bencimidazol carbamato de metilo (IV)

### A. Con Sulfato de S-metilisotiuronio

En un vaso de precipitados de 100 ml se colocaron 10.5 g (0.0377 moles, 1 eq) de sulfato de S-metilisotiuronio y 13 ml de agua, se agitó magnéticamente, se enfrió a 10°C en un baño de isopropanol-hielo seco y en seguida se adicionaron 7.16 g (5.85 ml, 2 eq) de cloroformiato de metilo. Con ayuda de un potenciómetro y control de temperatura, se adicionó lentamente NaOH al 25 % para mantener un pH de 7-8.

La neutralización total se logró en 3.5 horas, cuando se obtuvo un sólido blanco esponjoso, el cual, como tal, se adicionó a la 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) congelada en un matraz redondo de 200 ml con dos bocas, en seguida se agregaron 100 ml de agua y con agitación magnética se llevó a reflujo a 92°C durante 2 horas, con atmósfera de nitrógeno. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, filtró y lavó con agua fría.

Se obtuvieron 8.6 g (86 %) de un sólido morado oscuro el cual se lavó tres veces con acetona fría, el sólido rosa pálido obtenido se decoloró con carbón activado en una mezcla (1:1) de dimetilformamida-etanol, obteniéndose un polvo blanco plateado, que en CCF presentó una sola mancha con un  $R_f$  de 0.55 (sistema V) y pf de 207-210°C (Lit. <sup>(16)</sup> 208-210 °C).

El espectro (No. 10) de IR mostró bandas en 3350 (-NH-), 2940 (-CH<sub>3</sub>), 1700 (-C=O), 1600 (-N=C-), 1570 (-N-C-), 1450, 1300, 1260. Su espectro (No. 11) de <sup>1</sup>H RMN mostró señales a 0.92 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.51 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.75

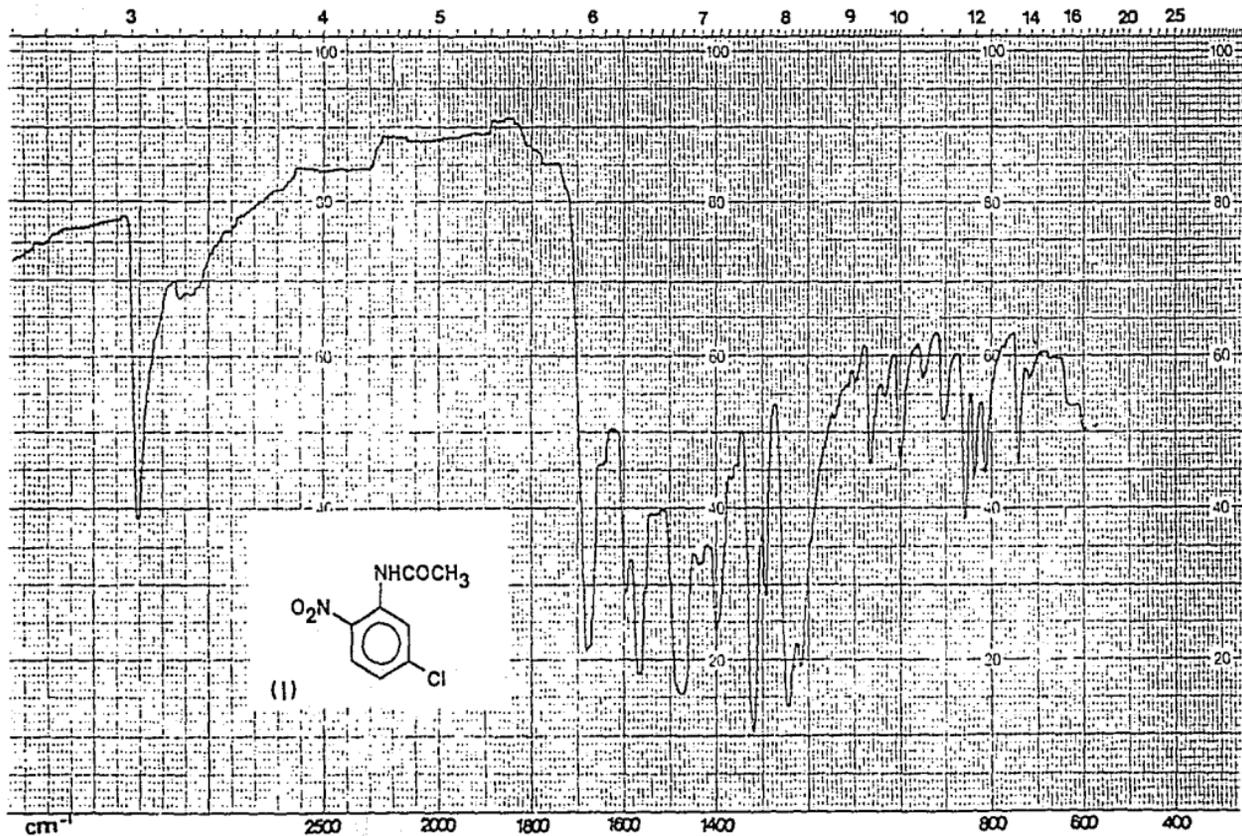
(t, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-), 3.68 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 7.05 (dd, J=6 Hz, J =2 Hz, 3H, aromáticos). Su espectro (No. 12) de CG-EM mostró un M<sup>+</sup> de m/z 265.1 (100 %), M+1 de m/z 266.2 (13.2 %) y M+2 de m/z 267.1 (5.6 %).

#### B. Con Cianamida

En un vaso de precipitados de 50 ml se disolvieron, 2.12 g (0.0505 moles, 1.15 eq) de cianamida en 4 ml de agua; posteriormente, con agitación magnética, se enfrió esta solución a 10°C. En seguida se adicionaron 3.9 ml (4.79 g, 1.15 eq) de cloroformiato de metilo y, con ayuda de un potenciómetro, con control de temperatura, se mantuvo el pH en 7-8 con NaOH al 25 %. Esta neutralización se logró en 3 horas cuando se obtuvo un sólido blanco poco estable.

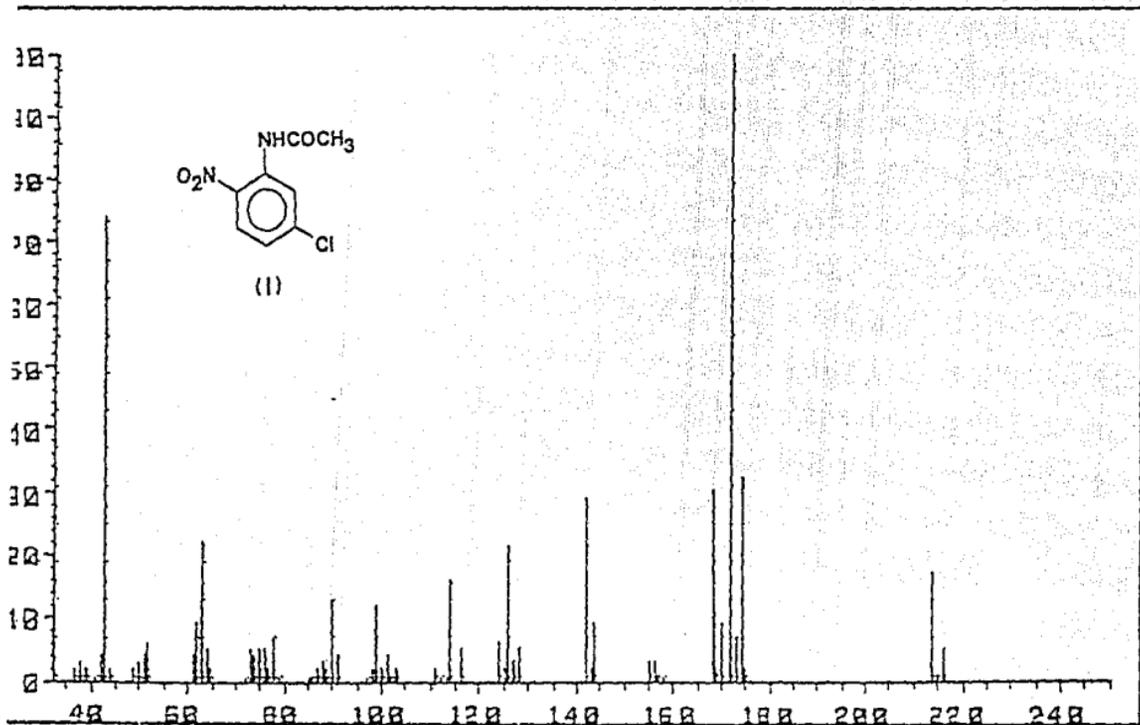
El sólido anterior se adicionó como tal a 8 g (0.0439 moles) de 4-propiltio-o-feniléndiamina (III) congelada en atmósfera de nitrógeno en un matraz redondo de 200 ml con dos bocas. En seguida se agregaron 100 ml de agua, y con agitación magnética, se llevó a reflujo a 92°C. A la hora de reacción se observó poca formación de producto, y aún después de toda la noche de reacción, permaneció una gran cantidad de materia prima, por lo que esta reacción se desechó.

## ESPECTROS

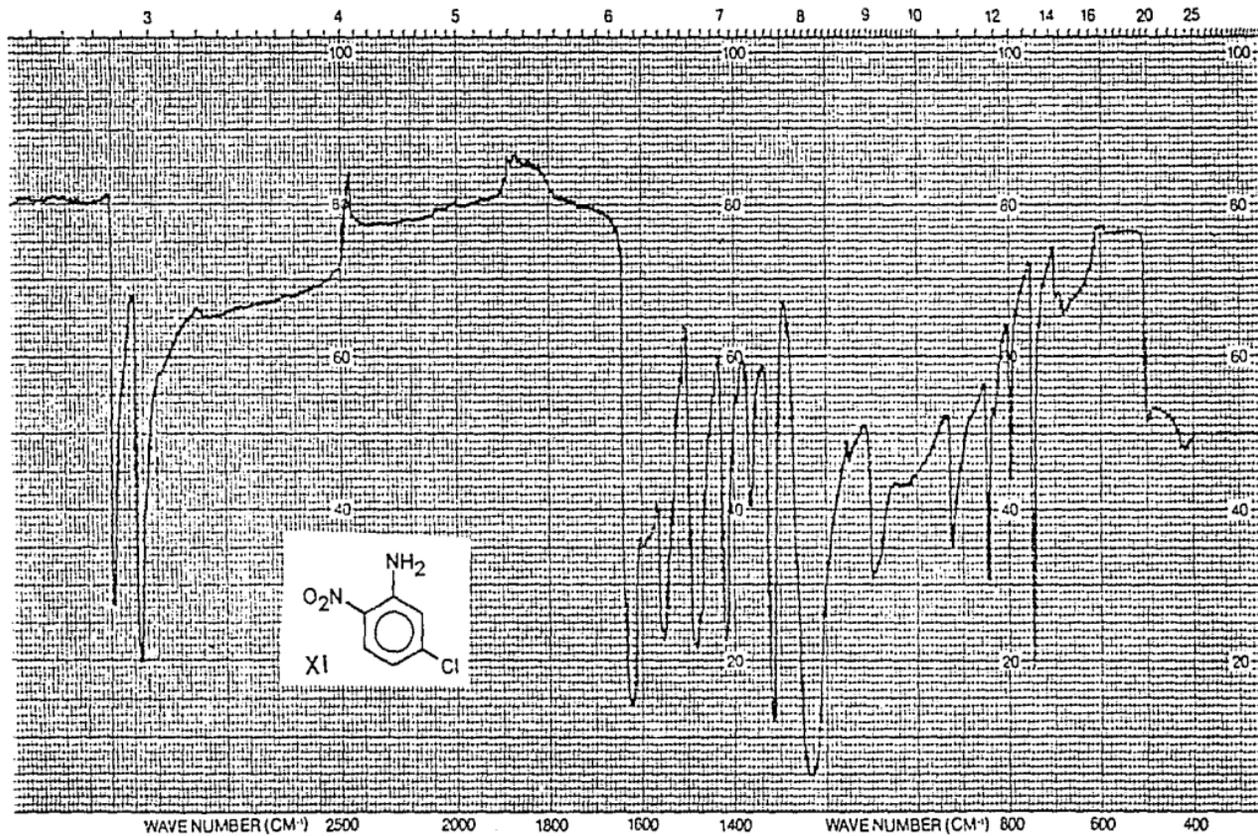


Espectro No. 1

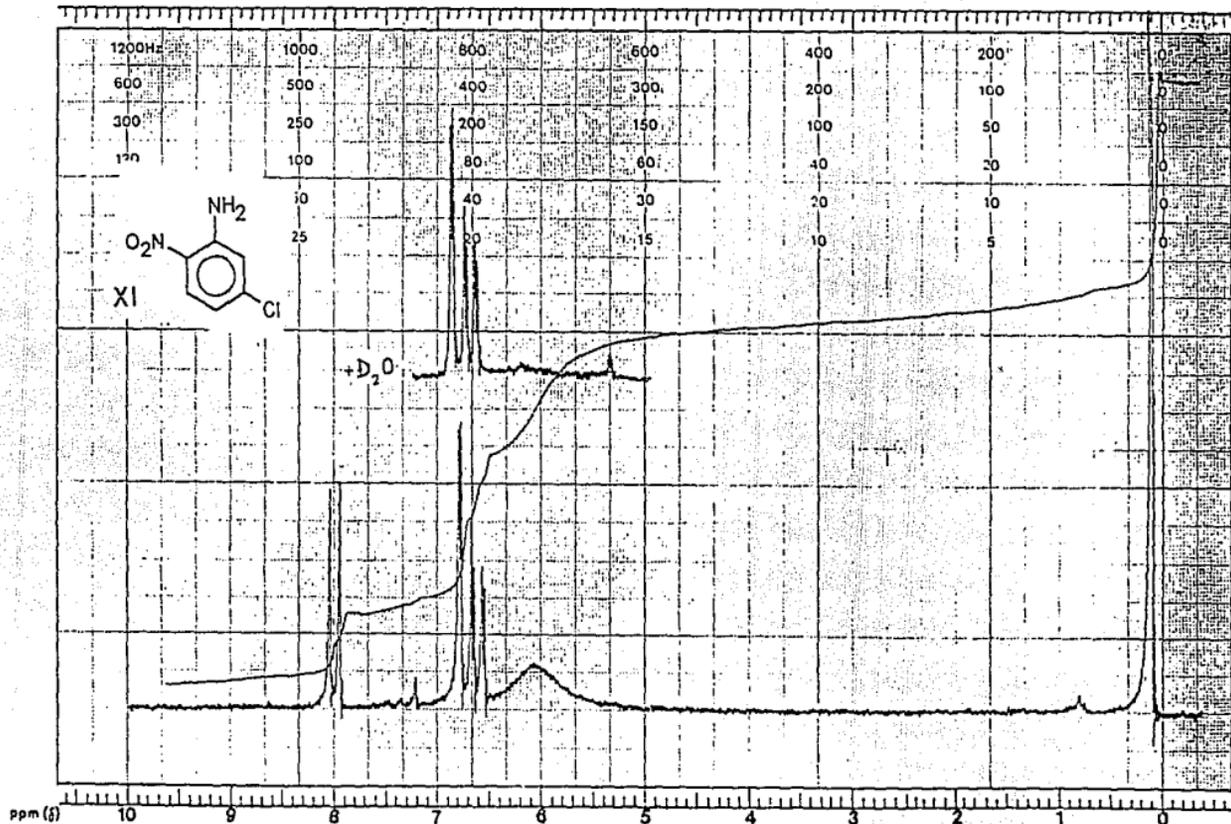




Espectro No. 3



Espectro No. 4



Espectro No. 5

FRN 9281

SPECTRUM 22

RETENTION TIME 1.5

LARGST 4:

142.1, 100.0

172.1, 94.7

114.1, 73.0

99.1, 66.3

LAST 4:

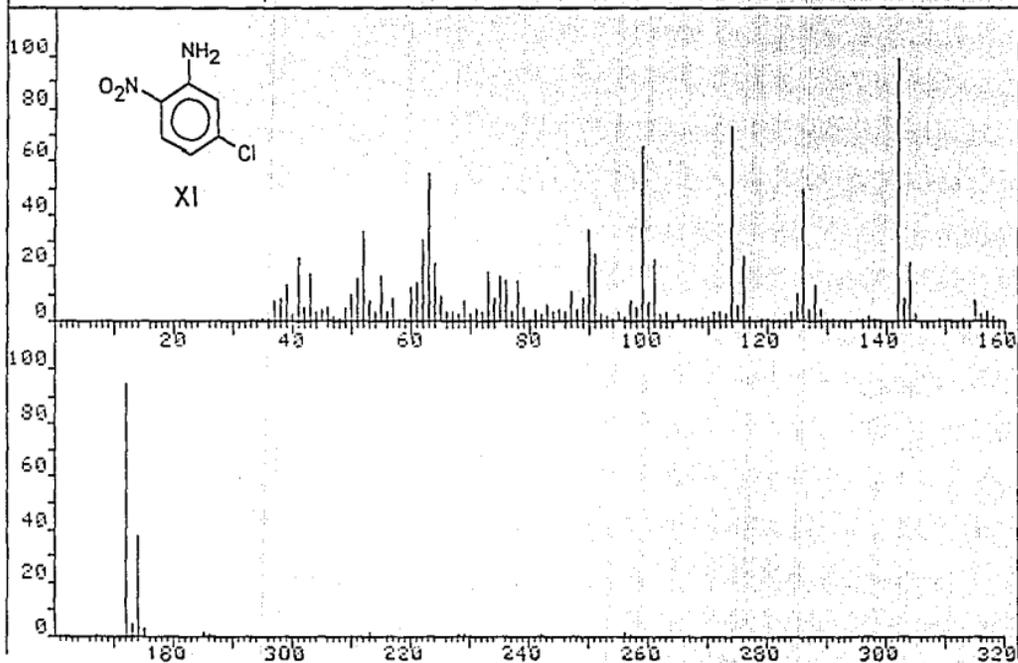
229.3, .4

242.3, .6

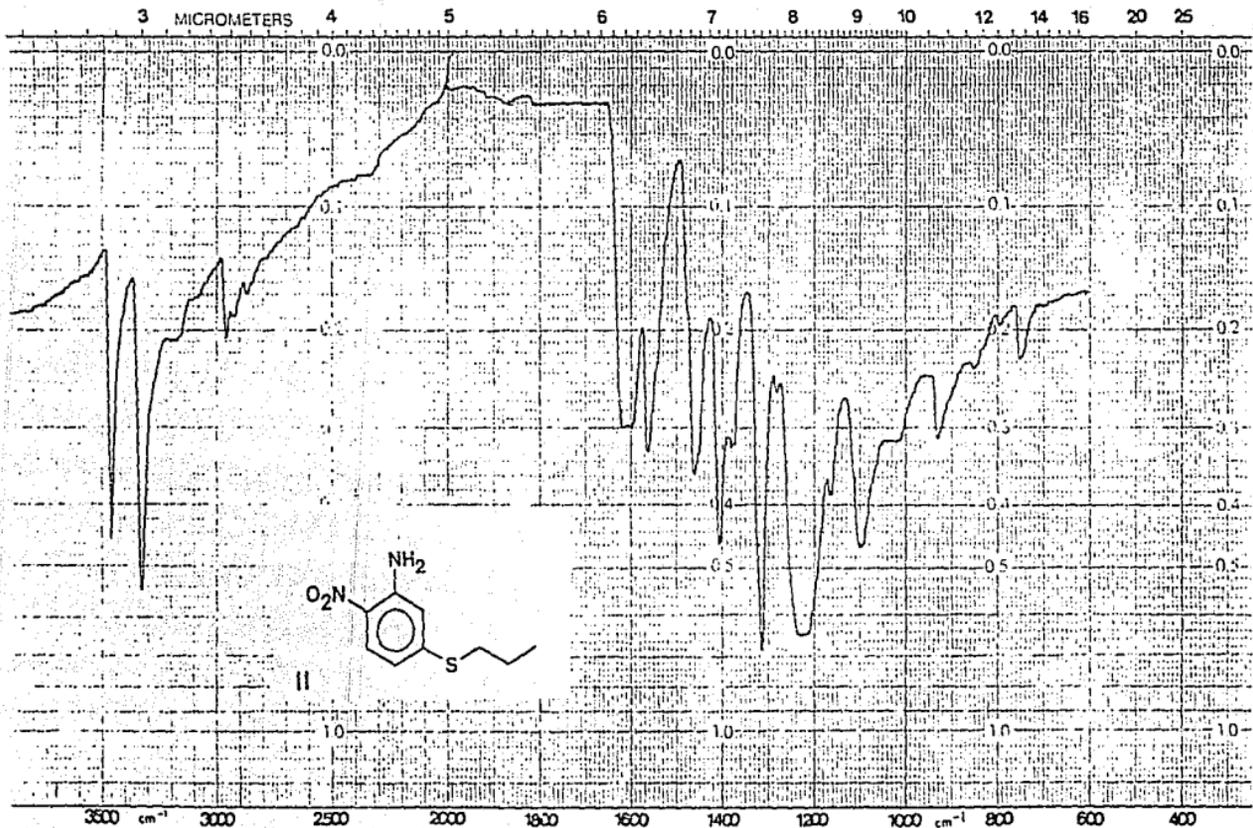
256.3, 1.2

257.3, .6

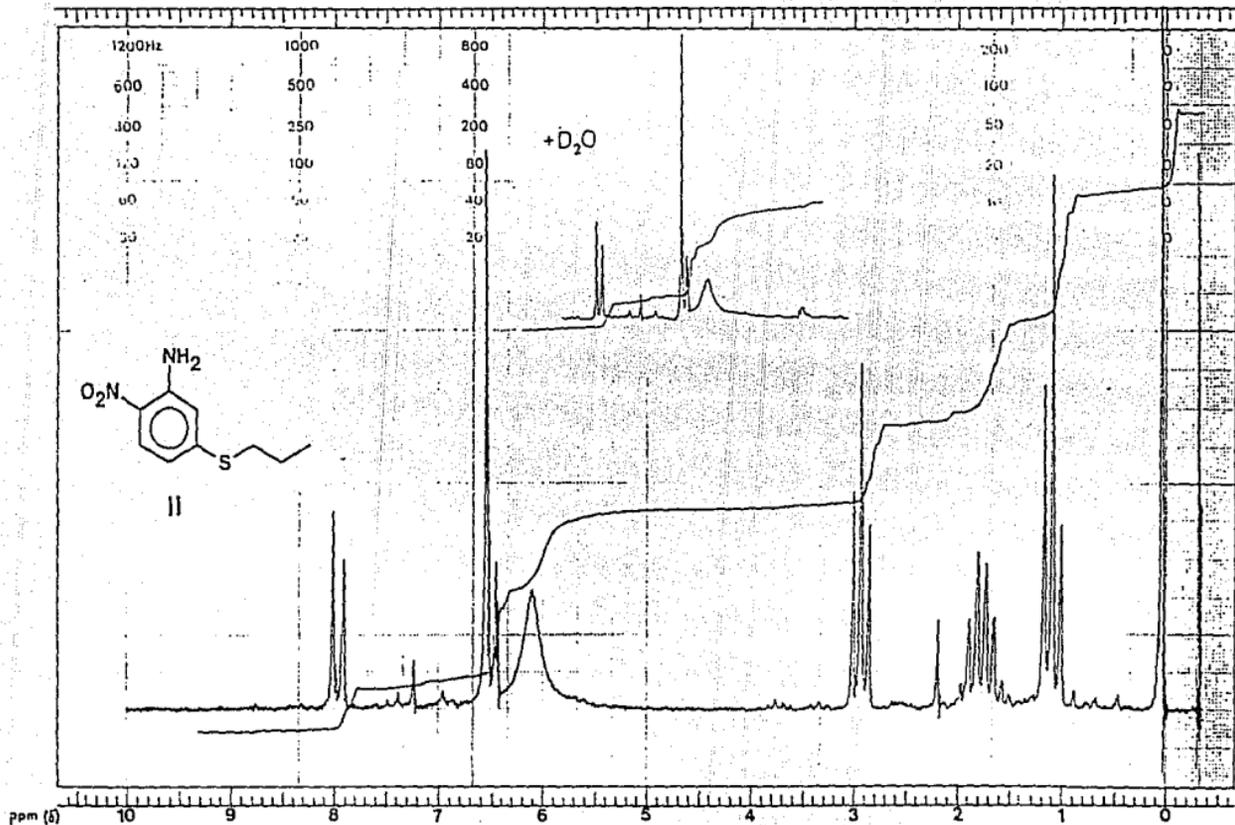
PAGE 1 Y = 1.00



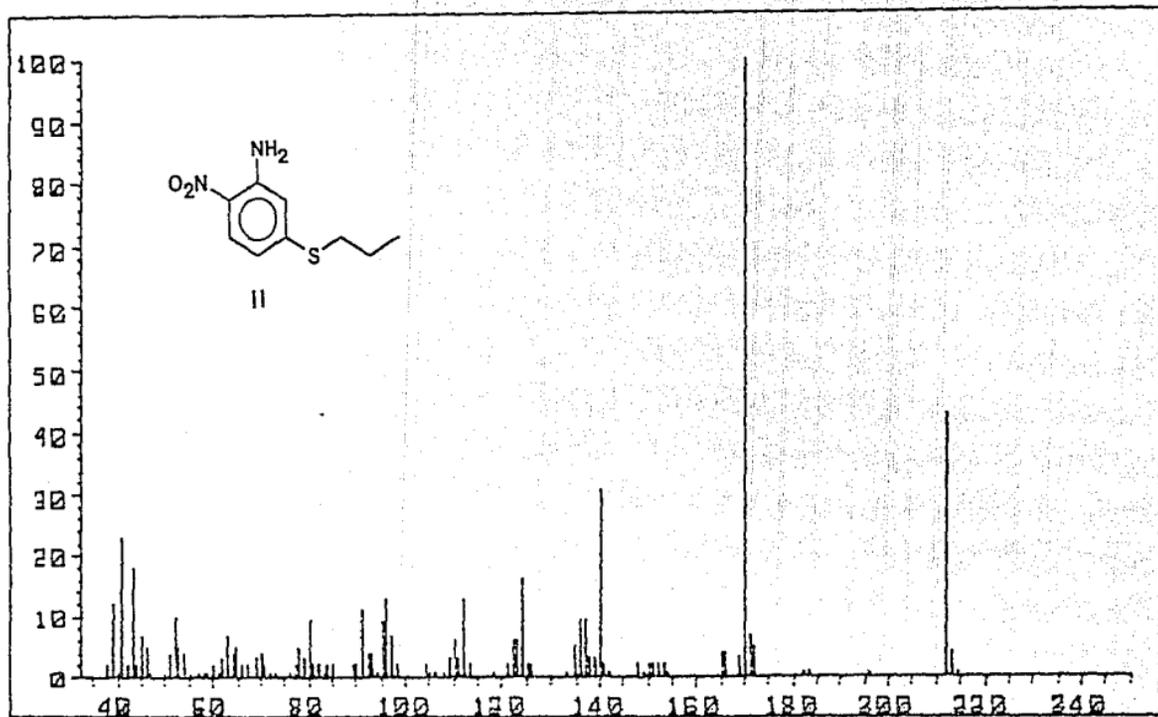
Espectro No. 6



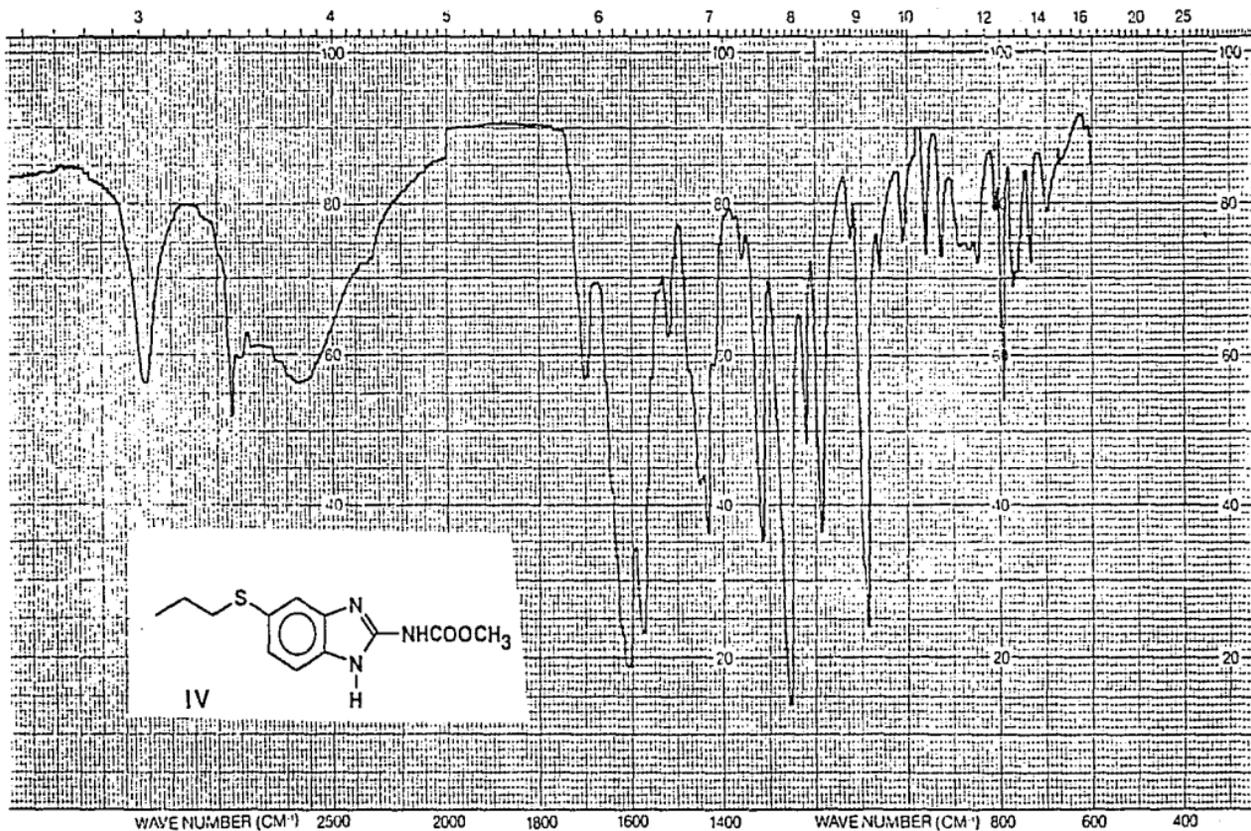
Espectro No. 7



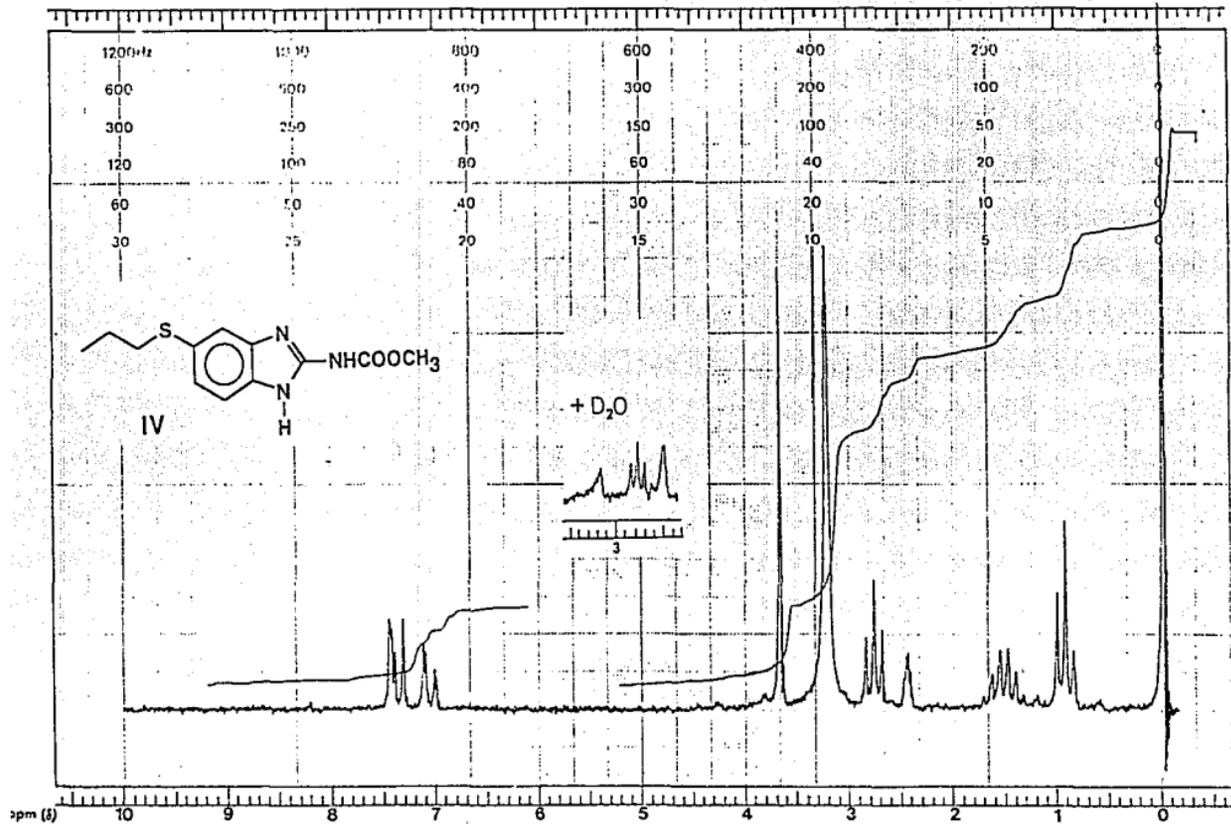
Espectro No. 8



Espectro No. 9

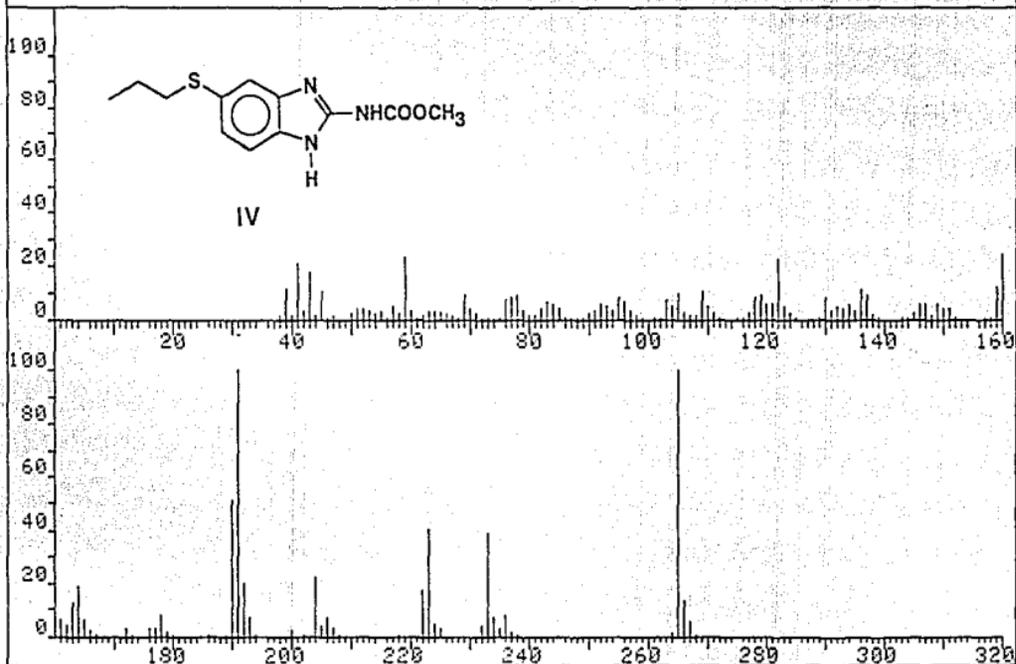


Espectro No. 10



Espectro No. 11

FRN 9282	SPECTRUM 35		RETENTION TIME 2.4	
LARGST 4:	265.1,100.0	191.1,100.0	190.1, 51.6	223.1, 40.2
LAST 4:	265.1,100.0	266.2, 13.2	267.1, 5.6	268.1, .8
				PAGE 1 Y = 1.00



Espectro No. 12

**BIBLIOGRAFIA**

1. Del Brutto O. y Sotelo J., "Neurocisticercosis", Medicina de Hoy, 1987, 6, pp. 21-24.
2. Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM) 37a edición, México, 1991.
3. Escobedo F., Penagos P., Rodríguez J., Sotelo J., Albendazole Therapy for Neurocysticercosis, Arch. Intern. Med. 1987, pp. 738-741.
4. Sotelo J., Penagos., Escobedo F., Albendazole versus Praziquantel for Therapy of Neurocysticercosis: a controlled trial, Arch. Neurol. 1988, 45, pp. 532-534.
5. Sotelo J. MD; Escobedo F. MD; Penagos P. MD., Albendazole vs Praziquantel for Therapy for Neurocysticercosis. Arch. Neurol. Vol. 45, May 1988, pp. 1130-1133.
6. Jung H.; Hurtado M.; Sánchez M.; Medina M.T.; Sotelo J., Plasma and CSF Levels of Albendazole and Praziquantel in Patients with Neurocysticercosis. Clin. Neuropharm. Vol. 13, No. 6, pp. 559-564, 1990.
7. Sotelo J. MD; Penagos P. MD; Escobedo F. MD; Del Brutto O.H. MD., Short Course of Albendazole Therapy for Neurocysticercosis. Arch. Neurol. Vol. 45, Oct 1988, p. 532-534.
8. Del Brutto O.H. MD; Sotelo J. MD., Albendazole Therapy for Subarachnoid and Ventricular Cysticercosis. Case Report. J. Neurosurg. 72: 816-817, 1990.
9. Jung H.; Hurtado M.; Medina M.T.; Sánchez M.; Sotelo J., Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. J. Neurol. (1990) 237: 279-280.
10. Flisser A., Malagón F., Cisticercosis Humana y Porcina. Su conocimiento e investigación en México. Limusa, 1989.
11. Aline S. de Aluja et al., Una recopilación actualizada de los conocimientos básicos para el manejo y control de la cisticercosis causada por *Taenia solium*. México. Inst. Nal. de Salud Pública. FCE (1987).
12. Sotelo J., Cisticercosis y Epilepsia. Epilepsia, principios y práctica. Camelice, pp 199-205, 1984.

13. Sotelo J. MD; Guerrero V. MD; Rubio F. MD., Neurocysticercosis: A New Classification Based on Active and Inactive Forms. A Study of 753 Cases. Arch. Intern. Med. Vol. 145, March 1985, p. 442-445.
14. Sotelo J. MD., Cysticercosis. Current Therapy in Neurologic Disease 2, 114-117, 1987.
15. Tesis de Maestría en Farmacia (Biofarmacia) de Marcela Hurtado y de la Peña, Facultad de Química, UNAM, 1991.
16. a) Gyurik, R.J. and Theodorides, V.J.; U.S. Patent 3,915,986; Octubre 28, 1975, concedida a Smith Kline Corp.  
b) Fuson, Bauman, Howard, JR., and Marvell. The Synthesis of 5-Hydroxy-8-nitroquinoline and Certain of its Derivatives. J. Org. Chem. 12, 799 (1947).
17. Walter T. J. and Rouge B.; U.S. Patent 4,152,522; Mayo 1, 1979, concedida a Ethyl Corp.
18. Schofield K., Aromatic Nitration. Cambridge University Press (1980), p.53-69.
19. Beilstein Organische Chemie, Band XII, Erstes Ergänzungs Werk, p.302.
20. Gilman, H. and Wright G.F., Nitrofurfural and Nitrofurylacrylic Acid. J. Am. Chem. Soc., 1930, 52, 2550-2552.
21. Dictionary of Organic Compounds Vol. I, 15<sup>th</sup> Ed., p. 1169.
22. Hernández A., Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica), UNAM, México (1990).
23. Mahood S.A. and Schaffner P.V.L., 2,4-Diaminotoluene. Org. Syn. Coll. Vol. II (1943) p. 160-163.
24. Siya R., Dean S.W., Wotring, J.W., et. al., Synthesis and Biological Activity of Certain Alkyl 5-(alkoxycarbonyl)-1H-benzimidazole-2-carbamates and Related Derivatives. J. Med. Chem. 1992, 35, 539-547.
25. Fitton A.O.; Smalley R.K., Practical Heterocyclic Chemistry. Academic Press, London (1968) p. 59.
26. Korolkovas Andrejus. Essentials of Medicinal Chemistry. 2<sup>a</sup> Ed. pp 599-628, Wiley Interscience (1988).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA