

## DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA LA PRODUCCIÓN DE BENZNIDAZOL

Gandolfi Donadío, L.; Galetti, M; Checura, C.; Comin, M. J.  
INTI Química, Laboratorio de Síntesis Orgánica  
jcomin@inti.gov.ar

### OBJETIVO

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*. Se transmite a los seres humanos principalmente por las heces de insectos conocidos como vinchucas.

A nivel mundial, 10 millones de personas están infectadas, principalmente en América Latina, donde la enfermedad de Chagas es endémica. En Argentina se calcula que un millón y medio de habitantes están infectados y los afectados por cardiopatías de origen chagásico son más de 300.000. El Chagas es una enfermedad que afecta especialmente a los sectores más humildes.

La principal droga para tratar el Chagas es el benznidazol, que es eficaz para curar la enfermedad si se administra al comienzo de la infección en la etapa aguda. La producción de benznidazol fue discontinuada a nivel mundial en 2011 por no ser redituable económicamente. Esta realidad convocó en ese mismo año a varias entidades nacionales, públicas y privadas<sup>1</sup>, entre ellas el laboratorio de Síntesis Orgánica (INTI), a participar en una iniciativa para desarrollar la producción de benznidazol en el país. Gracias a esta iniciativa, las empresas participantes comenzaron a producir en 2012 los primeros lotes guiados por el proceso original desarrollado por Roche (GB1138529A, 1967 y US3679698A1, 1972).<sup>2</sup> Y nuestro grupo comenzó a trabajar en el objetivo asignado en esta convocatoria:

- Desarrollar rutas de síntesis alternativas más eficientes, menos costosas y peligrosas que la original a fin de optimizar el proceso de producción de benznidazol.

El desarrollo de este objetivo se describe en el presente trabajo.

### DESCRIPCIÓN

Los procesos de investigación y desarrollo en química fina y en la industria farmacéutica son etapas esenciales en el descubrimiento de un nuevo fármaco y en su eventual producción. Durante el proceso de investigación se busca una ruta de síntesis química capaz de proveer de pequeñas cantidades de principio activo

necesaria para aprobaciones regulatorias y ensayos clínicos. Luego, en la etapa de desarrollo se optimiza cada uno de los pasos de la ruta propuesta. Se estudian cambios de condiciones químicas y se prueban rutas alternativas en caso de ser necesario. El proceso es evaluado de manera global para lograr un proceso viable y eficiente. Esta etapa se realiza en el laboratorio (500g-1 kg) y también en la planta piloto (2-50 kg). Se busca optimizar el proceso en términos de costo, rendimientos, calidad, simplicidad operacional, seguridad, robustez, reproducibilidad, utilización eficiente de los recursos y seguridad ambiental.

Una de las dificultades del proceso de producción de benznidazol original consiste en la utilización azomicina (2-nitroimidazol, Figura 1) como compuesto de partida ya que no es asequible comercialmente en grandes cantidades, es difícil de obtener y de manipular por ser explosivo. La azomicina puede obtenerse por oxidación de 2-aminoimidazol a través de la formación de una sal de diazonio.

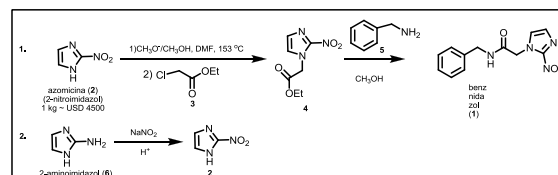


Figura 1. Síntesis de benznidazol. Ruta original

En este trabajo se proponen tres rutas de síntesis alternativas para la obtención de benznidazol.

Para llevar a cabo las síntesis se utilizaron metodologías conocidas adaptadas (Figura 2). El aislamiento y purificación de los productos obtenidos se realizó a través de extracciones ácido-base, cristalizaciones o cromatografía de adsorción. Posteriormente, la identificación estructural se realizó utilizando técnicas de espectroscopía (Resonancia Magnética Nuclear y Espectroscopía de Masas) y comparando con los datos físico-químicos descriptos, para el caso de los compuestos conocidos.

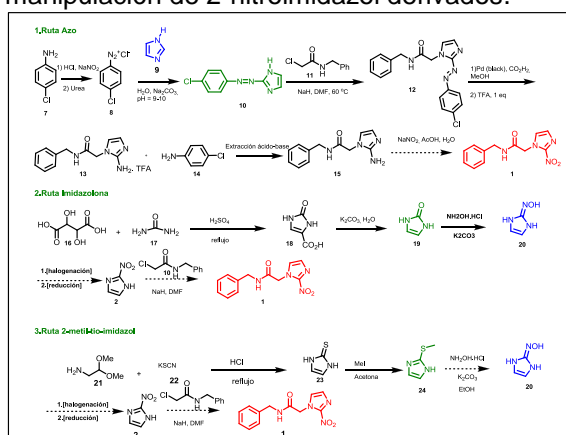
### RESULTADOS

La primera ruta alternativa estudiada por nuestro grupo (ruta azo) utiliza como compuesto de partida imidazol (9, Figura 2), que es comercial y de bajo costo. La funcionalidad nitro se introduciría en el último

<sup>1</sup> Ministerio de Salud, MINCYT, Universidad Nacional de Rosario y de la Universidad Nacional de Córdoba, La Fundación Mundo Sano, Aryl SA (farmoquímica), ELEA SA, ANMAT, Laboratorio de Síntesis Orgánica (INTI).

<sup>2</sup> "La batalla contra el Chagas", diario *Página 12*, Sección "Sociedad", 23 de abril de 2013.

paso de síntesis para disminuir los riesgos de manipulación de 2-nitroimidazol derivados.



**Figura 2:** Rutas alternativas propuestas para la obtención de benzimidazol. Los pasos de síntesis en vías de estudio se encuentran representados con flechas punteadas.

**Tabla 1:** Pruebas de reducción de **12**.

	Sistema Reductor	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)
A	Zn/NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub> OH	20	4,5	NR*
B	Zn/CO <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	25	NR*
C	Pd(C)/NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub> OH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	49	NR*
D	Pd(black)/Ciclohexeno	EtOH	68	20	D#
E	Pd(black)/CO <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OH	20	1	77

(\*)NR, no se observó reacción; (#) D, descomposición.

Se propuso incorporar la funcionalidad nitrogenada en posición 2 del anillo imidazol por reducción del azocompuesto **12**. La copulación entre **8** y **9** seguida de alquilación del producto **10**, rindió **12** con muy buenos rendimientos (58% dos pasos). Posteriormente, se ensayaron varias metodologías (Tabla 1) para reducir la funcionalidad azo de **12**, obteniéndose los mejores resultados (77%) utilizando ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno y Pd (black) como catalizador.

El aislamiento del producto **15** de la mezcla de reacción resultó muy dificultoso. El tratamiento del 2-amino imidazol derivado **15** con NaNO<sub>2</sub> condujo a una mezcla compleja donde se comprobó la presencia de benzimidazol por RMN. Este resultado se hubiera podido mejorar pero, teniendo en cuenta que la oxidación *vía* la diazotación es un proceso poco eficiente y difícil de controlar, sumado a las dificultades descriptas en la reducción de **12** y al alto costo del catalizador utilizado para esta transformación, se diseñaron otras dos rutas alternativas que se encuentran en proceso de evaluación de factibilidad: la ruta imidazolona y la ruta 2-metilimidazol.

La idea principal de ambas rutas consiste en introducir el grupo nitro en el anillo imidazol a través de un *gem* halonitroso compuesto partiendo de la oxima **20**. Este planteo se basa

en antecedentes bibliográficos que describen este tipo de transformaciones con buenos rendimientos en dos pasos de reacción: halogenación (NaClO) y reducción (Zn, Mg, NaBH<sub>4</sub>, etc)(Archibald, Garver, Baum, & Cohen, 1989; Corey & Estreicher, 1980). Este cambio permitiría utilizar una química distinta y más suave de oxidación.

En la ruta de la imidazolona se sintetizó el anillo imidazol a partir de la condensación entre ácido tartárico (**16**) y urea (**17**), dos compuestos asequibles y de bajo costo. Esta ruta se encuentra en proceso de evaluación, se logró identificar el intermediario **19** pero debido a sus características de solubilidad no se ha podido aislar del medio de reacción. Al tratarse el producto crudo **19** con NH<sub>2</sub>OH, no se observó formación de **20**.

Por otro lado, a través de la ruta de 2-metilimidazol se obtuvo **23** por condensación entre **21** y **22**. La posterior metilación de **23** rindió **24** (67% dos pasos) que se pudo aislar fácilmente del medio de reacción e identificar por espectroscopia (RMN y Masa). En este momento, nos encontramos optimizando la obtención del compuesto **24** para poder estudiar el paso de formación de oxima **20**.

## CONCLUSIONES

Se diseñaron y se encuentran en estudio tres rutas alternativas de síntesis de benzimidazol.

La ruta azo tiene como ventaja llevar a cabo la nitración en el paso final para evitar manipular compuestos explosivos, pero la oxidación del amino imidazol derivado a nitro a través de la diazotación mostró no ser eficiente. Además, esta ruta tiene como punto débil el paso de reducción del grupo azo, donde los mejores resultados se obtuvieron utilizando reactivos (Pd black) que no son convenientes a escala industrial. Asimismo, el aislamiento del producto **15** de la mezcla de reacción resultó muy dificultoso.

Por otro lado, tanto la ruta de imidazolona como la de 2-metilimidazol, ofrecen la posibilidad de obtener la funcionalidad nitro utilizando una química distinta, potencialmente más eficiente, más segura y sustentable.

Los resultados obtenidos hasta el momento demostraron que los derivados azufrados son más fácilmente manipulables que sus análogos oxigenados, sugiriendo abordar el estudio de la química de nitración a partir de la ruta 2-metilimidazol.

## BIBLIOGRAFÍA

- Archibald, T. G., Garver, L. C., Baum, K., & Cohen, M. C. (1989). Synthesis of Polynitrocyclobutane Derivatives, (6), 2869–2873.
- Corey, E. J., & Estreicher, H. (1980). An effective and mild method for the conversion of oximes to secondary nitro compounds, 21, 1117–1120.

