

00570.
2ej.
1

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

División de Estudios de Posgrado

"ANALOGOS AL BENCIMIDAZOL CON POSIBLE
ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA"

T E S I S

Que para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas
(Farmacia-Química Farmacéutica)

Presenta el Químico Farmacéutico Biólogo

IGNACIO HUERTA BERDEJA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1982



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.

INDICE

1-	Introducción.	1
2-	Objetivos.	6
3-	Antihelmínticos.	9
3.1	Generalidades.	9
3.2	Clasificación zoológica.	10
3.2.1	Nematodos.	10
3.2.2	Cestodos.	17
3.2.3	Trematodos.	23
3.3	Los fármacos en la helmintiasis.	27
3.4	Evaluaciones individuales sobre los fármacos más importantes.	32
3.5	Pruebas antihelmínticas.	40
4-	Desarrollo cronológico de los compuestos antihelmínticos relacionados con el bencimidazol.	43
4.1	Discusión sobre el mecanismo de acción.	58
5-	Parte química (Bencimidazoles).	64
5.1	Generalidades.	64
5.2	Propiedades.	65
5.2.1	Generales.	65
5.2.2	Carácter pseudoácido.	65
5.2.3	Fuerza básica y estructura electrónica.	66
5.2.4	Espectroscopía; UV, IR, RMN.	67
5.3	Reacciones de los bencimidazoles.	74
5.3.1	Aromaticidad; Reducción, Oxidación.	74

5.3.2	Sustitución electrofílica	75
5.3.2.1	N-Sustitución	75
5.3.2.2	Sustitución en el anillo bencénico e imidazólico	78
5.4	Métodos de preparación de los bencimidazoles de interés en el campo de los antihelmínticos.	83
5.4.1	Bencimidazoles sin sustituyentes en posición -2	83
5.4.2	2- Alquil (Arilalquil) bencimidazoles	84
5.4.3	2- Arilo o 2- heterociclo bencimidazoles	85
5.4.4	2- Amino bencimidazoles	91
6-	Esquema general para la preparación de los compuestos en estudio.	96
7-	Parte experimental	99
7.1	Materiales	99
7.2	Métodos y Resultados	99
8-	Discusión y Resultados	110
9-	Conclusiones	114
10-	Espectros	115

1- INTRODUCCION

El propósito fundamental de este trabajo es el de contribuir en el campo de la quimioterapia* a través de la investigación bibliográfica, obtención experimental y ensayo biológico de compuestos heterocíclicos análogos al bencimidazol con potencial actividad antihelmíntica.

El enfoque de este trabajo, se basó fundamentalmente en:

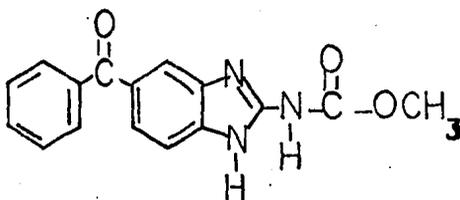
1.1) La importancia que representa la helmintiasis, debido a que es una de las enfermedades más comunes y extendidas en el mundo (1,2) y que, en México ha significado el considerarla dentro de las áreas prioritarias en la investigación; biomédica básica, clínica y de salud pública.

1.2) La carencia de fármacos eficientes contra ciertos tipos de parasitosis (Trichinella spiralis, Onchocerca volvulus, Cysticercus cellulosae) y a la alta toxicidad de algunos de los medicamentos disponibles actualmente en el mercado (14).

1.3) La consecuente necesidad de investigar, adaptar y desarrollar la tecnología relacionada con la preparación de fármacos con actividad antihelmíntica,

El procedimiento que se siguió para seleccionar a los compuestos que se prepararían en este primer estudio, consistió en:

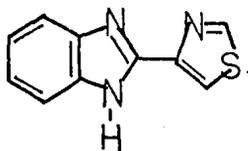
a) Realizar un análisis general de los antihelmínticos que han mostrado tener el espectro más amplio, la menor toxicidad y efectos secundarios sobre el huésped y que cuya administración fuese preferentemente por vía oral. Análisis que condujo a la selección del mebendazol (9).



Mebendazol (Janssen Pharm: ; 1971)

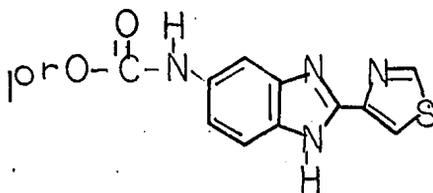
*Empleo de fármacos para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Debe señalarse que el gran interés por los compuestos derivados del bencimidazol con propiedades antihelmínticas se inició recientemente a partir del descubrimiento del tiabendazol en 1961 por H. D. Brown (4,5,6), investigaciones que condujeron, entre otros (9,10,11,12,13) a compuestos con excelentes propiedades parasiticidas, como es el caso del cambendazol (7), parabendazol (8) así como el mebendazol mismo.



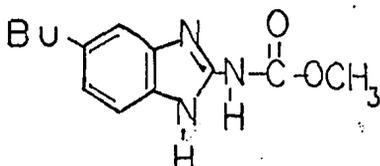
Tiabendazol

(Merck Sharpe and Dohme; 1961)



Cambendazol

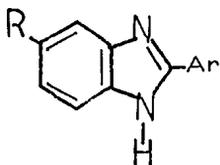
(Merck Sharpe and Dohme; 1970)



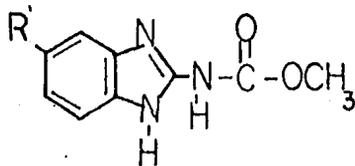
Parabendazol

(Smith Kline and French; 1967)

b) El siguiente paso, consistió en realizar un análisis sobre las características estructurales de los derivados del bencimidazol que en ensayos biológicos han presentado actividad antihelmíntica o que su actividad se ha potenciado por la presencia de diversos grupos funcionales. Análisis que condujo a la definición de las características generales así como particulares de dos estructuras :

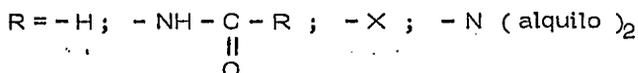
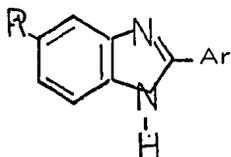


I



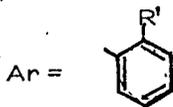
II

Estructura general I ; Derivados 2,5-disustituídos del bencimidazol, donde el sustituyente en posición 5 puede ser igual a :

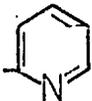
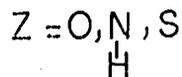


Las características del sustituyente aromático en posición 2, que mantienen la actividad biológica son los siguientes :

Para sistemas carbocíclicos, contienen grupos en posición orto ó 2' con respecto a su unión con el bencimidazol. Ejem :

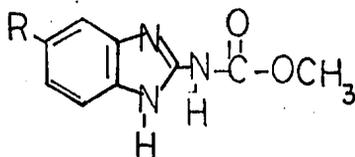


Para los sistemas heterocíclicos, estos son monocíclicos de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, siendo el principal requisito que el heteroátomo o uno de los heteroátomos se encuentre en posición orto ó 2' con respecto a su unión al bencimidazol. Ejem :



Estructura general II; Derivados 2,5-disustituídos del bencimidazol, donde el sustituyente en posición 2 es un carbamato de metilo y el sustituyente en posición 5, puede ser igual a :

n - Butilo ; benzoilo ; sulfinilo ; éter



II

Con base en lo anteriormente expuesto, se seleccionaron los compuestos que se prepararían en este primer trabajo y que, como podrá observarse en el punto de objetivos, la mayoría de los compuestos, pertenecen a la estructura general I (I-V). Los compuestos VI y VII también se pueden considerar dentro de la primera estructura ya que la única diferencia en VI es un etileno para mantener la conjugación aromática y en el compuesto VII, en lugar de tener un sistema monocíclico aromático, se aumentó un anillo a este sustituyente.

El único compuesto que está relacionado con la estructura general II, es el VIII el cual, parece interesante por su analogía estructural además de que nunca antes se había considerado como antihelmíntico, posible propiedad que definirán los estudios biológicos.

Es importante mencionar que aunque ya esta descrita en la bibliografía la preparación de los compuestos I, II, III, IV, V y VI, se presenta en este trabajo un nuevo método para la obtención de II y una nueva alternativa para la preparación de III. Para los compuestos IV y V se realizaron modificaciones en la técnica lográndose resultados bastante significativos. Sólo los compuestos VII y VIII no se encuentran descritos en la literatura. Desde el punto de vista biológico, sólo los compuestos I, III, IV y V se han probado como antihelmínticos y únicamente contra algunas especies de nemátodos, lo que sigue manteniendo algunas interrogantes sobre sus propiedades antihelmínticas, lo que aunado a sus características estructurales, condujo a incluirlos en este trabajo.

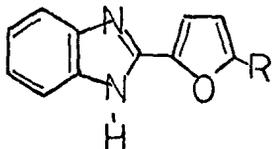
Además, otro de los factores que influyeron en la definición de los compuestos que se prepararían, fue el acervo de reactivos con el que se contaba en el momento de prepararlos.

Finalmente, cabe mencionar que este trabajo podría ubicarse dentro de una primera etapa que proporcionará algunas experiencias tanto químicas como biológicas que fortalecerán investigaciones posteriores en el área de la quimioterapia, lo que permite sugerir en forma inmediata, la necesidad de mantener una continuidad en estos trabajos que vayan conduciendo y apoyando a la resolución de los grandes problemas relacionados con la helmintiasis.

2- OBJETIVOS

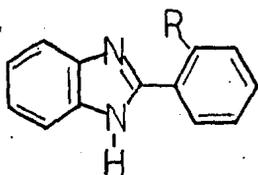
2.1 Preparación de compuestos relacionados con la estructura general I .

2.1.1 Preparación de derivados del 2- (2-furil) bencimidazol



Donde R = -H ; (I)
 = -Br (II)
 = -NO₂(III)

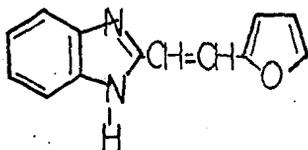
2.1.2 Preparación de derivados del 2-fenilbencimidazol



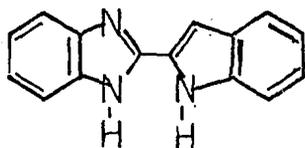
Donde R = -OH (IV)
 = -Cl (V)

2.1.3 Preparación de :

2.1.3.1- 2-(2-furil vinil) bencimidazol

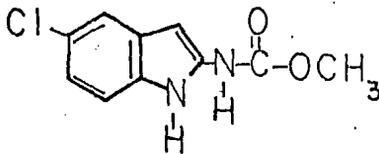


2.1.3.2- 2-(3-Indolil) bencimidazol



2.2 Preparación de compuestos relacionados con la estructura general II .

2.2.1 Preparación de : 5 - Cloro - 2 - Indolil carbamato de metilo .



2.3 * Ensayo biológico de los compuestos obtenidos. Desarrollo de pruebas preliminares de actividad antihelmíntica.

* Debido al tipo de recursos para el desarrollo de estos ensayos, se consideró pertinente efectuarlas, de preferencia, en aquellas instituciones que se abocan a la investigación y solución de problemas en este campo, a través de programas definidos y que contemplen en su metodología el empleo de la quimioterapia, de manera que, bajo una coordinación adecuada, se puedan aprovechar los recursos humanos, físicos y económicos para fortalecer la participación multidisciplinaria esencial para este tipo de investigaciones.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) J.F. Maldonado Helminthiasis del Hombre de América, Científico Médico, Barcelona (1965).
- (2) D. L. Lee Advan. Parasitol 10, 347 (1972); H.K. Lim y D. Heyneman, Ibid. 10 192 (1972); Z. Pawlowski. Ibid. 10, 269 (1972).
- (3) Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. La Ciencia y la Tecnología en el Sector Medicina y Salud: Diagnóstico y Política. Serie estudios (1976) p. 113-123.
- (4) H.D. Brown et. al. J.Am. Chem. Soc. 83, 1764 (1961)
- (5) A. C. Cuckler. J. Parasitol. 47, 37 (1961)
- (6) W.C. Campbell and A. C. Cuckler. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110, 124 (1962)
- (7) D.R. Hoff. et. al. Experientia; 26, 550 (1970)
- (8) P. Actor et. al. Nature 215, 321 - 322 (1967)
- (9) J.L.H. Van Gelder et. al. (Janssen Pharmaceutica). Ger. Pat. 2,029, 637 (1971); C. A. 74, 100, 047s (1971)
- (10) P.P. Actor and J.F. Pagano, Belgian Patent 66,795 (1966); C. A. 65: 5707g (1966)
- (11) R.J. Gyurik and V.J. Theodorides. U.S. Pat. 3,915, 986 (1975); C. A. 84, 31, 074r (1976)
- (12) E.P. Averkín et. al. J. Med. Chem. 18, 1164 (1975).
- (13) P.N. Preston. Chem. Rev. 74, 310, 311 (1974)
- (14) A. Korolkovas, J.H. Burckhalter. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Ed. Reverté. España (1978) p. 496 - 497 .

3- ANTIHELMINTICOS

3.1 Generalidades:

El término antihelmíntico se aplica a los fármacos que actúan en forma local para expulsar gusanos del tracto gastrointestinal, incluyendo entre -- estos, a los que los eliminan sistemáticamente de los tejidos corporales -- invadidos. Los gusanos parásitos reciben el nombre de helmintos.

Una de las principales causas de enfermedades en muchas partes del mundo, se deben a las infecciones causadas por los helmintos. Este problema, frecuentemente se ha asociado con los escasos recursos y la falta de higiene de ciertas poblaciones, sin embargo, para adquirir la infección, no se pueden señalar estas causas como un prerequisite absoluto, ya que -- algunos parásitos son ubícuos y fácilmente transmisibles. Por ejemplo, la ascariasis, aunque prevalece en zonas tropicales, se presenta en todo el mundo y afecta a todos los niveles sociales. Aproximadamente un tercio de la población mundial (mil millones) alberga a este parásito.

Aunque estas enfermedades usualmente se asocian con regiones tropicales, más de 40 millones de Norteamericanos también la padecen, de las cuales, un gran número representa infecciones múltiples. Por otro lado, este padecimiento también representa un serio problema para la industria animal, ya que cada clase de animal doméstico es vulnerable a un gran número de infecciones parasitarias.

Entre las infecciones más serias y prevalentes en el hombre, están la esquistosomiasis, uncinariasis y ascariasis, mientras que en los animales están las causadas por las duelas y los gusanos redondos.

En términos generales, la mayoría de las parasitosis se adquieren por contacto con animales infectados, agua y tierra contaminada o por la ingestión de agua o alimentos infectados.

Los gusanos parásitos por su dependencia para mantener su existencia, deben poseer alguna forma para introducirse al cuerpo del huésped, y sus descendientes, otra para salir de éste y perpetuar la especie.

Los huevos o larvas, generalmente no son capaces de producir una infección inmediata en el nuevo huésped, requiriendo por lo tanto, de un período que va de algunas horas (oxiuros) a algunos meses, antes de que alcance de nuevo el estado infeccioso, lo que implica, el conocimiento exacto del período crítico en el ciclo de vida del parásito para tomar las medidas preventivas en contra de estas infecciones.

En el método racional para atacarlos, deben considerarse varios factores: La naturaleza del helminto, su ciclo vital, los huéspedes receptores; los huéspedes intermediarios y los definitivos, la zona de infestación humana y la selección adecuada del fármaco a emplear en la terapia, lo que significa, recurrir a medidas más amplias y no únicamente a la quimioterapia para lograr resultados satisfactorios. Es evidente, que los recursos físicos,

humanos, económicos y culturales, juegan un papel determinante para lograr un control exitoso de esta problemática y que, por sí mismos reflejan la dificultad y el alto costo que representa el resolver este problema eficientemente, causas que probablemente han provocado que sea la enfermedad más extendida y común en el mundo y que tienda a crecer en importancia.

3.2 Clasificación zoológica.

Los gusanos parásitos del hombre y de los animales, se clasifican -- zoológicamente de la siguiente manera:

3.2.1 El filo Nematelmintos, cuya clase más importante son los Nematodos (gusanos redondos).

3.2.2 El filo Platelminetos, cuyas clases más importantes son los Cestodos (gusanos planos) y los Digenidos (distomas o duelas).

3.2.1 Nematodos.

Los nematodos incluyen muchas especies, de vida libre o parasitaria. Las formas de vida libre tienen amplia distribución en el agua y la tierra. Las especies parásitas lo son de plantas, moluscos, anélidos, artrópodos y vertebrados. Se cree que existen en los vertebrados más de 80,000 especies de estos parásitos. En el caso del hombre, las especies parásitas pueden tener desde 2.0 mm (Strongyloides stercoralis) hasta poco más de un metro (Dracunculus medinensis) de longitud. Generalmente los sexos son separados. El macho, más pequeño, suele presentar un extremo posterior curvo y en algunas especies espículas y bolsa copulatoria.

Morfología y Fisiología: El nemátodo adulto es un gusano cilíndrico alargado, con simetría bilateral primaria. El extremo anterior tiene a veces ganchos, dientes, placas, cerdas y papilas que sirven para abrir tejidos, fijarse a ellos, o como órganos de los sentidos. El extremo posterior puede presentar papilas, espículas y una bolsa. La pared del cuerpo está formada por: 1) una cutícula externa hialina sin células cuya complejidad estructural empezó a revelar el microscopio electrónico; 2) un epitelio subcuticular, y 3) una capa de células musculares. La cutícula tiene varias marcas superficiales, así como espinas salientes o papilas sensitivas. La capa subcuticular, que es un delgado sincitio, presenta cuatro engrosamientos longitudinales llamados cordones; dos laterales, uno dorsal y otro ventral; estos se proyectan en la cavidad del cuerpo y dividen las células musculares somáticas en cuatro grupos. En el espesor de estos cordones suele encontrarse nervios longitudinales y a menudo conductos excretores laterales. La pared del cuerpo delimita una cavidad general en la cual se encuentran los aparatos digestivos y reproductor y parte de los sistemas nervioso y excretor.

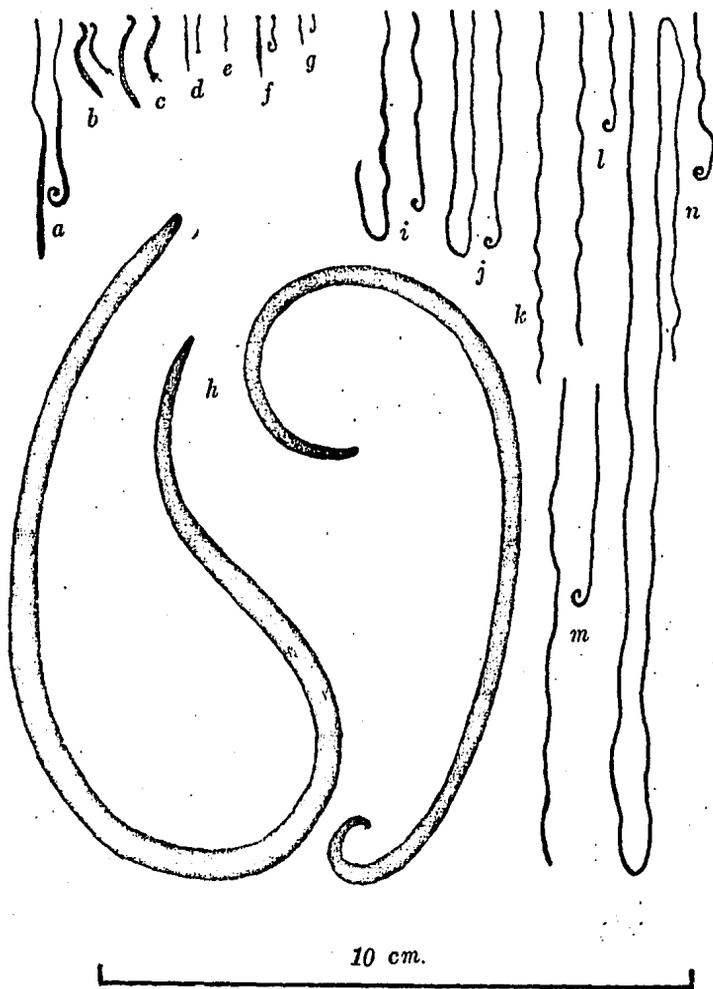


Fig. 1 Dibujos del contorno de nematodos importantes parásitos del hombre, trazados a escala. a) *Trichuris trichiura*, hembra (a la izq.) y macho (a la der.); b) *Necator americanus*, hembra (izq.) y macho (der.); c) *Ancylostoma duodenale*, hembra (izq.) y macho (der.); d) *Trichostrongylus orientalis*, hembra (izq.) y macho (der.); e) hembra de *Strongyloides stercoralis* parásito; f) *Enterobius vermicularis*, hembra (izq.) y macho (der.); g) *Trichinella spiralis*, hembra (izq.) y macho (der.); h) *Ascaris lumbricoides*, hembra (izq.) y macho (der.); i) *Loa loa*, hembra (izq.) y macho (der.); j) *Dipetalonema perstans*, hembra (izq.) y macho (der.); k) hembra de *Mansonella ozzardi*; l) *Brugia malayi*, hembra (izq.) y macho (der.); m) *Wuchereria bancrofti*, hembra (izq.) y macho (der.); n) *Onchocerca volvulus*, hembra (izq.) y macho (der.).

La cavidad general está cubierta por tejido conectivo fino y una sola capa de células musculares.

El aparato digestivo es un tubo sencillo que va de boca a ano, y se abre en la superficie ventral a poca distancia del extremo posterior.

No hay sistema circulatorio, el líquido de la cavidad general contiene hemoglobina, glucosa, vitaminas, sales y proteínas y hace las veces de sangre. El sistema nervioso está formado por un anillo o comisura de ganglios interconectados alrededor del esófago. De este anillo salen seis troncos nerviosos que se dirigen hacia adelante (cabeza y región peribucal) y otros seis, unidos a distintos niveles, que inervan la parte posterior del cuerpo. Se encuentran órganos sensitivos en las regiones labial, cervical, anal y genital.

Los órganos reproductores del macho se encuentran en el tercio posterior del cuerpo; consisten en un tubo único, arrollado en espiral, cuyas distintas partes se conocen como testículos, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores.

El sistema reproductor de la hembra puede ser un tubo único o doble, formado por ovario, oviducto, receptáculo seminal, útero, eyector de los huevos y vagina. La producción diaria de una hembra grávida va de 20 a 200,000 huevos.

El sistema excretor está formado por dos conductos laterales en los cordones longitudinales laterales. Cerca del extremo anterior del cuerpo, los conductos laterales se unen y forman un puente, de donde hace el conducto terminal que llega a un poro ventral cerca del esófago. En algunos nematodos adultos la disposición es diferente, y el sistema falta por completo. Los nematodos sólo poseen músculos longitudinales, a los cuales deben sus movimientos simosos típicos.

Los nematodos intestinales conservan su posición fijándose a la mucosa por la boca (Ancylostoma), mediante sus extremos delgados (Trichuris), por penetración de los tejidos (Strongyloides) y por retención en los pliegues de la mucosa y presión sobre esta (ascaris).

Los métodos de alimentación pueden clasificarse como: 1) aspiración con ingestión de sangre (Ancylostoma), 2) absorción de tejido por gusanos incluidos (Trichuris), 3) absorción del contenido intestinal (Ascaris) y 4) absorción de alimentos de los líquidos corporales (Filarias).

El metabolismo de los nematodos parásitos es fundamentalmente anaerobio, pues el tubo digestivo sólo contiene poco o nada de oxígeno libre. También puede haber metabolismo aerobio, pues la condición de anaerobiosis

no es obligatoria en estos animales, que utilizan grandes cantidades de -- carbohidratos y contienen mucho glucógeno. Gran parte de las necesidades energéticas totales corresponden a la producción de un enorme número de huevos.

Dentro del huésped, el parásito tiene que desarrollar sistemas de -- protección. Los parásitos intestinales resisten a los jugos digestivos, y los que invaden los tejidos son inmunes a los líquidos corporales. La -- protección contra la acción digestiva corresponde a la cutícula y a la elaboración de antienzimas. Las larvas de vida libre pueden soportar grandes variaciones del medio.

Las curvas de crecimiento, tanto para las larvas como para los adultos, son de tipo logarítmico, igual que para otros animales.

Si el ambiente es muy pobre en agua o excesivamente húmedo, las larvas crecen mal, se desarrollan mal y pueden morir. Lo mismo puede -- decirse de los extremos de temperatura.

Los nematodos viven tiempos variables. La hembra de Trichinella spiralis sale del intestino en cuatro o cinco semanas. Enterobius vermicularis vive de uno a dos meses, Ascaris lumbricoides cerca de 18 meses, y se sabe que algunas uncinarias viven 14 años cuando menos.

Ciclo vital:

Los nematodos parásitos tienen ciclos vitales sencillos o complicados, tanto en el huésped como fuera de él. La multiplicación en fase larvaria, común en los trematodos, es muy rara en los nemátodos. En algunos géneros (Strongyloides) tiene lugar durante la fase de vida libre, mediante el desarrollo de individuos maduros que producen una o varias generaciones. Estas larvas pueden volver a su existencia parásita o transformarse en gusanos maduros de vida libre, que siguen reproduciéndose.

La transmisión a un nuevo huésped supone la ingestión de huevos o larvas infectantes maduros, o la penetración de dichas larvas por la piel o las mucosas. Algunas especies tienen huéspedes intermediarios dentro de los cuales las larvas presentan un ciclo de desarrollo.

El huésped intermedio, generalmente un artrópodo, ingiere el parásito que luego pasa del tubo digestivo a los tejidos. En el caso de Trichinella spiralis, un mismo animal representa el huésped definitivo y el intermedio. La situación del parásito adulto en el huésped establece cómo serán expulsados los huevos y cuál habrá de ser el ciclo vital. Cuando los parásitos residen en el tubo digestivo, los huevos o las larvas se expulsan con las heces. Si la localización es otra, las vías de escape serán otras también: orina, esputo, piel, sangre, linfa o líquidos tisulares. Durante el desarrollo larvario, los nematodos presentan varias mudas o ecdisis, tanto dentro

como fuera del huésped. La invasión del huésped tiene lugar por el tubo digestivo, o se debe a penetración por piel o mucosas. Casi siempre se ingieren con los alimentos larvas infectantes dentro de los huevos. Con una sola excepción, los nematodos no se multiplican en el hombre y, difieren en este punto de muchos otros organismos patógenos.

El efecto patógeno de estos parásitos sobre el huésped depende de la especie, la intensidad de la infección y la situación del parásito. La infección simultánea con varias especies de nematodos intestinales es fenómeno común en países tropicales y subtropicales. Tanto los parásitos adultos como sus larvas pueden producir lesión. Los parásitos intestinales producen menos trastornos locales y generales que los tisulares.

Entre los nematodos más comunes que infectan al hombre, se encuentran:

3.2.1.1 Ascaris lumbricoides (gusano redondo). Es la enfermedad helmíntica más común y distribuida en el mundo, prevaleciendo en zonas tropicales. La infección ocurre después de la ingestión de huevos embrionados, las larvas se incuban en el intestino delgado y migran por las venas y sistema linfático a los pulmones, donde se mueven a los sacos de aire, subiendo del árbol pulmonar a la epiglotis, para ser deglutidos, se dirige al lumen del intestino delgado (por segunda ocasión), en donde la larva se desarrolla hasta alcanzar la forma adulta.

Los síntomas y señales, pueden incluir dolores vagos abdominales (dolor epigástrico, náusea, vómito y anorexia), tos, fiebre e infiltración pulmonar.

La Ascariasis deberá siempre tratarse ya que potencialmente puede causar serias complicaciones, aún en pacientes donde es asintomática, ya que puede ocurrir la migración del gusano adulto a los ductos biliares o al páncreas, hígado; completa obstrucción del apéndice o del lumen intestinal. Los subproductos o productos de división de los gusanos, tanto vivos como muertos, pueden causar lesiones severas en individuos sensibles a estos productos.

3.2.1.2 Enterobius vermicularis ("pinworm"; oxiuros): La enterobiasis representa una de las enfermedades más comunes (ejem: EUA), debido a su relativa ubicuidad y a la falta de higiene, principalmente después de orinar o defecar. Técnicas que precisamente se indican durante la terapia para prevenir la infección. Los síntomas principales son prurito en el ano y vulva. Puede llegar a ser tan severa, que provoca comezón constante durante todo el día e insomnio en la noche, sin embargo, en la mayoría de los individuos puede ser asintomática. En infecciones severas, puede presentarse: vaginitis, salpingitis, apendicitis o granuloma peritoneal.

3.2.1.3 Trichuris trichiura ("Whipworm"); enfermedad conocida como Tricuriasis o Tricocefalosis. Infección que por sí misma, produce síntomas discernibles. Cuando la infección es fuerte, en algunos individuos (especialmente en niños), puede provocar diarrea o disentería. Cuando este gusano ataca, es extremadamente pesado; puede presentarse prolapso rectal, exponiendo la mucosa con pequeños gusanos blancos. También, puede presentarse: anemia, apendicitis crónica y caquexia severa. Los pacientes con infecciones fuertes deberán ser tratados.

3.2.1.4 Uncinariasis ("Hookworm"); enfermedad causada por Necator americanus, Ancylostoma duodenale, menos frecuente la Ancylostoma braziliensis.

La larva penetra la piel o se ingiere (frecuentemente con Ancylostoma duodenale), la que atraviesa la mucosa intestinal. De aquí, pasa a los linfáticos y vénulas, migrando a los pulmones, sube a los bronquios y traquea donde es deglutida. Cuando alcanza el intestino delgado, atacan las paredes lumenales por medio de la cápsula bucal. Pueden provocar ulceraciones en los sitios de ataque, en este lugar, el gusano se alimenta de sangre. La pérdida crónica de sangre es una característica de la uncinariasis. Los individuos con carencia en hierro (por dieta o deficiencia de almacenamiento), están especialmente propensos a estados anémicos. Si la infección es lo suficientemente alta, también pueden provocar anemias, aunque el suministro y absorción de hierro sea adecuado. Infecciones ligeras son asintomáticas y en ausencia de anemia no requieren necesariamente de tratamiento.

Los principales síntomas y signos de uncinariasis severa, es la misma que la anemia progresiva por deficiencia de hierro, una condición que debe corregirse al mismo tiempo que se inicia la terapia antihelmíntica, síntomas adicionales incluyen dolores en todo el abdomen, dolor epigástrico y tos debido a la neumonitis por la gran cantidad de gusanos que migran a través de los pulmones. Eritema local y prurito se puede presentar en el sitio de penetración en la piel.

La determinación de la especie infectante es difícil, pero es deseable que hay una gran diferencia en la rapidez para eliminarlo, por lo cual, se requiere de un examen cuidadoso del gusano adulto o por cultivo de los huevos y examinando el tercer estado larvario, ya que el huevo de las dos principales especies es casi idéntico.

3.2.1.5 Strongyloides stercoralis ("Threadworm"); esta infección trae potencialmente serios riesgos patológicos y deberá siempre tratarse, aún en individuos asintomáticos. De lo contrario, puede desarrollar una auto infección cíclica, en la cual, la larva penetra el colon o la mucosa perianal, migra a través de la circulación sistémica y vuelve a entrar al intestino. Esta infección puede mantenerse por muchos años y dar como resultado un ataque masivo de estos gusanos. Diarrea, síndrome de mala absor-

ción, duodenitis (clínicamente recuerda a la úlcera peptídica), eosinofilia y neumonía, pueden presentarse autoinfecciones severas pueden ser fatales, especialmente en pacientes que están recibiendo corticosteroides u otros fármacos inmunosupresivos. Algunas infecciones asintomáticas pueden ser arrollantes seguidas del uso de tales agentes. A pesar de lo que representa esta infección, es asintomática o presenta síntomas relacionados - únicamente con la duodenitis.

3.2.1.6 Trichinella spirallis (Triquina, gusano redondo de puercos).

Por las características de la infección (en vías digestivas y en tejidos), puede causar trastornos gastrointestinales, seguidos por elevación de temperatura, mialgia, edema periorbital y eosinofilia. La gran mayoría de los individuos afectados, se recuperan por el uso sostenido de aspirina, pero los quistes se mantienen en los tejidos. Un pequeño porcentaje, puede desarrollar complicaciones, tales como fallas cardíacas, meningitis y neuritis.

Esta infección se adquiere por la ingestión de carne de cerdo (cruda o mal cocida) infectada.

3.2.1.7 Onchocerca volvulus (Oncocercosis). Filaria que ataca el tejido subcutáneo, piel y ojos. Infección importante en América y que en México, representa un serio problema ya que, existen cerca de 22,000 enfermos, en tres focos localizados en Oaxaca y en Chiapas, en los que más de 500,000 habitantes están en posibilidades de padecer la parasitosis y más de 200,000 habitan en localidades donde hay enfermos. Además, existe la posibilidad de que esta enfermedad pueda extenderse a otras partes de la República, donde se encuentran los vectores ("rodadores" del género Simulium), eficientes transmisores de esta parasitosis.

3.2.2 Cestodos.

Las tenias son gusanos parásitos de la clase Cestoda.

Los adultos habitan las vías intestinales de vertebrados, y las larvas los tejidos de vertebrados e invertebrados. Estos gusanos alargados en forma de cinta, aplanados en el sentido dorso ventral, carecen de vías digestivas y vasculares, y están divididos en segmentos o proglótides, que al madurar, contienen órganos reproductores de ambos sexos. La extremidad anterior está diferenciada como órgano de presión, el escólex armado con ventosa y a menudo con ganchos. La oncosfera, forma embrionaria, tiene seis ganchos. Las especies patógenas importantes son: Diphyllobothrium latum, (Tenia de pez), la que se desarrolla principalmente en el hombre, perro, gato y otros mamíferos que se alimentan de peces. Taenia saginata (Tenia de res), Taenia solium (tenia de puerco), Hymenolepis nana (Taenia diminuta), Echinococcus granulosus, también conocida como Taenia echinococcus; tenia pequeña de los perros y que en el humano se halla en estado larvario conocido como quiste hidatídico.

De estos cestodos, en México, es de especial atención la Taenia solium. El hombre es su huésped definitivo y por desgracia también es huésped del quiste. La frecuencia de infección varía en todo el mundo; en EUA, el parásito adulto es muy raro en el hombre, sobre todo, por que los cerdos no tienen acceso a las heces humanas, como en algunos países. Los hábitos en la preparación de los alimentos y las costumbres religiosas, afectan la frecuencia del parásito. La frecuencia en el cerdo, es mayor cuando prevalece la insalubridad y los métodos defectuosos de eliminación de las heces, por ejemplo, cuando las ingieren los cerdos.

Cuando hay una infección de los tejidos humanos por la larva de Taenia solium, se le da el nombre de Cysticercus cellulosae. Es el resultado de la ingestión de huevecillos o de segmentos, ya sea por comer alimentos, o por autoinfección. Al llegar al estómago los huevecillos, su cubierta externa se desintegra, liberando el embrión que contiene oncosfera. Por medio de los ganchos de que esta provista, atraviesa la pared gástrica y alcanza los vasos sanguíneos. Es arrastrada por la corriente sanguínea a todas las partes del cuerpo, hasta que finalmente se aloja en cualquier tejido, donde madura (8 semanas). Los músculos y el encéfalo, son habitualmente los tejidos infectados.

En México, la cisticercosis cerebral, se presenta con una frecuencia del 2.6 - 3.5 % de todas las autopsias registradas en el Hospital General de México y en el Centro Nacional del IMSS. También, es responsable de un alto porcentaje de las hipertensiones craneanas en hospitales de neurología de la Ciudad de México.

Morfología; El gusano plano, adulto, consta de: 1) un escólex equipado para la fijación; 2) un cuello cuya porción posterior es la zona de crecimiento; 3) el estróbilo, una cadena de segmentos en desarrollo progresivo o proglótides. La longitud de las diversas especies varía de 3 mm a 10 metros y el número de proglótides, de 3 a 4000.

El escólex, globular o piriforme, tiene tres tipos de órganos, con los cuales el gusano se fija a la pared intestinal del huésped: 1) hendiduras de succión, alargados, o botridios (Dyphyllobotrium latum); 2) discos de succión con aspecto de copas (Taenia saginata), y 3) además de los dispositivos de succión, un rostelo armado con ganchos quitinosos (Taenia solium).

Cada proglótide es fundamentalmente un individuo, un miembro de una colonia, o estróbilo. Se originan en la parte posterior del cuello, y progresivamente van madurando. Así, el segmento anterior, no diferenciado, se va convirtiendo en proglótide madura, mayor, con órganos sexuales completamente desarrollados y, posteriormente, un proglótide grávida, que es esencialmente un útero destendido por los huevos. Las proglótides grávidas se desprenden del estróbilo, o se desintegran aún estando unidas a él.

El cuerpo blanco está cubierto por una cutícula homogénea, brillante, lisa, elástica y resistente, que se continúa de un segmento a otro. El microscopio

TAENIA SOLIUM

TAENIA SAGINATA

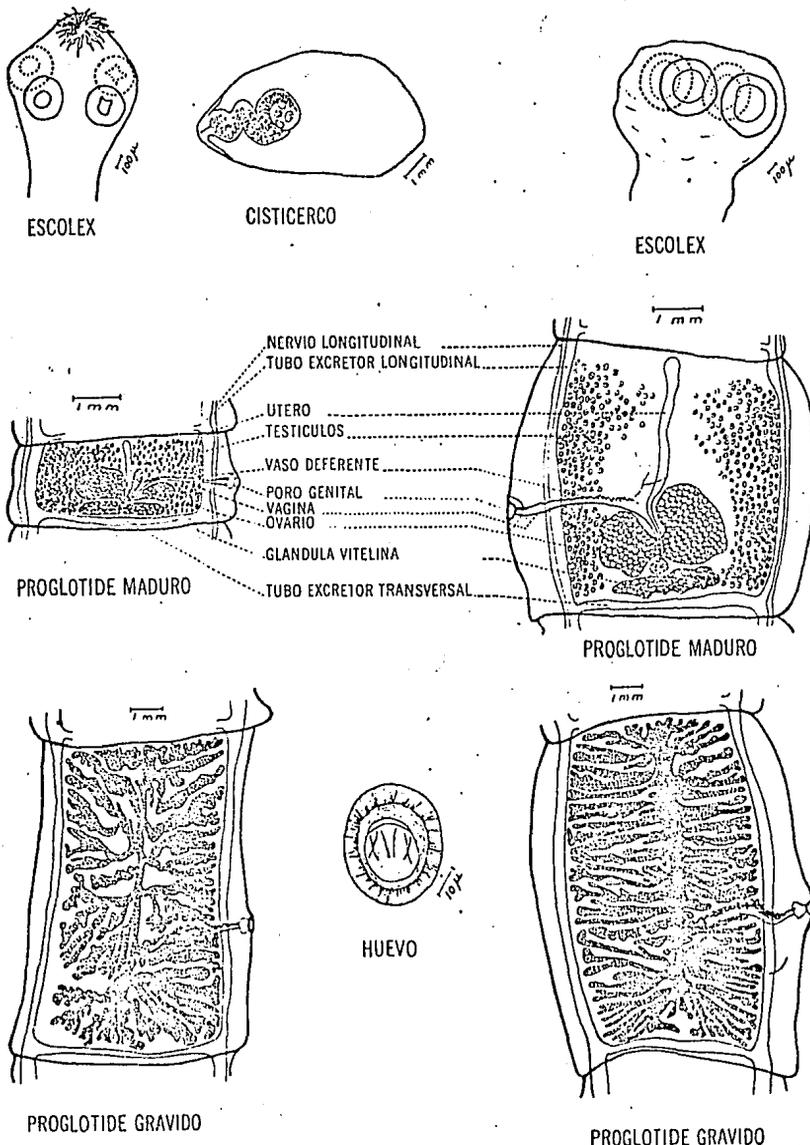


Fig. 3 Esquema de Taenia solium y T. saginata.

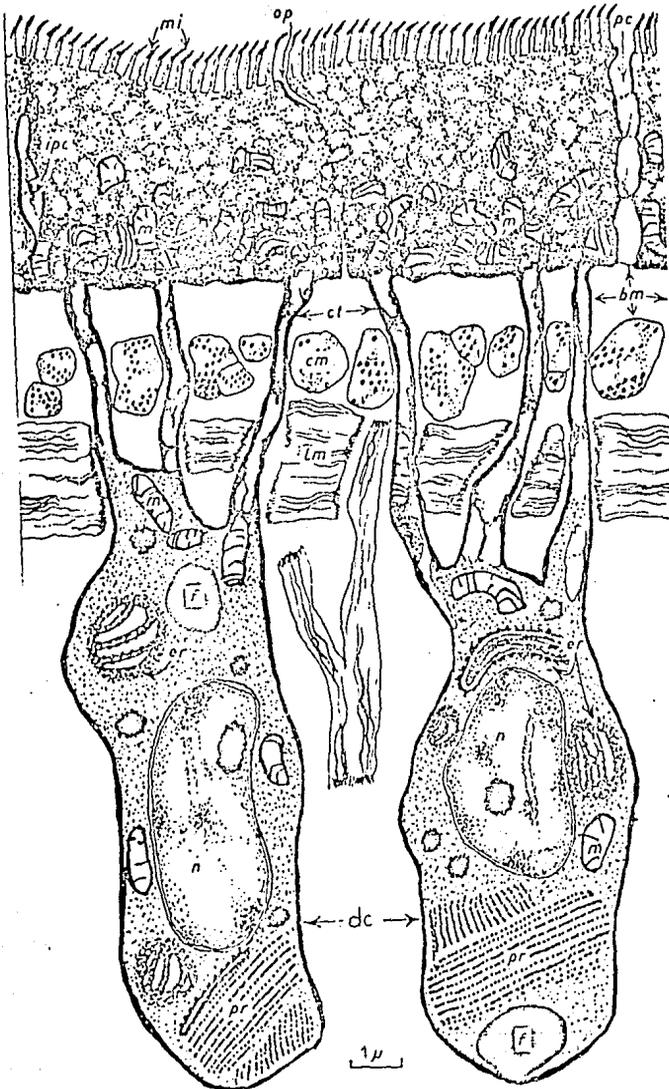


Fig. 4. Representación esquemática de un corte de tegumento y estructuras vecinas de *Dipylidium*. mi, Microtriquias; m, mitocondrias; v, vacuolas; p.c., canal de poro; b.m., membrana basal; c.t., tubo de conexión entre la célula oscura (d.c.) y el tegumento; c.m., músculo circular; l.m., músculo longitudinal; n, núcleo; e.r., retículo endoplásmico; p.r., cristaloides proteínicos; f, inclusiones de grasa o glucógeno; o.p., membranas opuestas; i.p.c., canal de poro incompleto. (De Threadgold: Quart. J. Micr. Sci. 103: 139, 1962.)

pio electrónico ha demostrado que el tegumento contiene mitocondrias, -- membranas, vacuolas, cuerpos de inclusión y enzimas hidrolíticas y oxidativas, y está conectado por tubos protoplásmicos a células situadas profundamente en el parénquima. Hay canales de poros que se extienden desde la superficie hasta la base del tegumento. La superficie está cubierta de -- estructuras como microvellosidades, las microtriquias. Por debajo del tegumento hay una sola capa de músculo circular y una delgada capa de músculo longitudinal. Dos capas de fibras transversales se extienden de uno a otro lado, incluyendo una porción medular que contiene la mayor parte de los órganos. El parénquima llena los espacios entre los órganos y las capas musculares.

En el escólex hay ganglios cefálicos con comisuras, y varios ganglios -- anteriores que se conectan a través de las comisuras, formando un anillo -- rostellar, el "cerebro". Los nervios periféricos sensitivos y motores de la extremidad anterior del gusano, se originan en estos ganglios. Hay un nervio lateral principal y dos accesorios longitudinales, que se extienden a cada lado, desde los ganglios cefálicos a toda la serie de proglótides. En cada -- proglótide, estos troncos laterales están unidos por comisuras transversales.

La mayoría de los cestodos son hermafroditos. Cada proglótide madura contiene por lo menos un equipo completo de órganos sexuales, masculino y femenino.

Fisiología: estos gusanos se encuentran en la luz del intestino delgado -- del huésped, con el escólex unido a la mucosa. El sitio más frecuente es el íleon, pero puede estar en el yeyuno y eventualmente en el colon. Se han encontrado en sitios atípicos, como la vesícula biliar.

Los cestodos deben de poseer alguna forma de metabolismo anaerobio, que los capacita para vivir en las vías intestinales, relativamente carentes de oxígeno. En condiciones aerobias, se consume, oxígeno, pero la formación cuantitativa de ácidos es la misma, tanto en medio aerobio como anaerobio. El glucógeno, que aparentemente desempeña el papel principal en el metabolismo, es evidentemente sintetizado a partir de la dextrosa.

Los gusanos planos adultos obtienen buena parte de su nutrición absorbiendo las sustancias fácilmente defusibles de los alimentos semidigeridos del -- huésped, pero aparentemente, parte de sus alimentos derivan directamente de éste. Se cree que el tegumento es la principal estructura de absorción de los cestodos, con las microtriquias que aumentan considerablemente el área de absorción. En el tegumento hay varias enzimas que participan en la absorción de los alimentos. Las porciones proximales de las microtriquias probablemente sirvan para absorber materiales nutritivos, algunos por simple difusión, otros por transporte activo. Evidentemente, obtienen proteínas, en gran parte, de la mucosa intestinal del huésped, mientras que la mayoría de los carbohidratos se absorben del contenido intestinal. Estos gusanos son sensibles -- aún a la reducción parcial de carbohidratos en la dieta del huésped. La inanición de éste y la falta de complejo B en la alimentación reducen el número de

cestodos, retardan su crecimiento y reducen la producción de huevos. Las larvas de los cestodos absorben los productos nutritivos de los tejidos del huésped.

Los gusanos adultos de *Taenia solium*, *T. saginata* y *Diphyllobotrium latum* tiene una longevidad de 20 - 25 años, aunque algunas especies viven poco.

Ciclo vital.

Con excepción de *Hymenolepis nana*, en la que basta un solo huésped para larvas y adultos, los cestodos comunes del hombre requieren uno o más huéspedes intermediarios, en los que se desarrollan las larvas después de la ingestión de huevos. El huésped definitivo desarrolla la forma adulta - después de ingerir carne que contenga larvas enquistadas. En la mayoría de los cestodos hay gran especificidad de huéspedes, tanto para el huésped intermediario como para el definitivo. Por ejemplo el huésped definitivo de *taenia solium* es el hombre y el intermediario el cerdo. Sin embargo, el huevo de *T. solium* cuando es ingerido accidentalmente por el hombre, puede desarrollar la forma larvarea, *Cysticercus cellulosae*. El hombre es el huésped intermediario de *Echinococcus granulosus*; el perro y otros cánidos son los huéspedes definitivos.

Hay dos clases principales de larvas: 1) Sólidas y 2) Vesiculares.

En algunos cestodos del hombre, se observan larvas vesiculares características, hay dos tipos: El cisticercoide y el cisticerco o verdadera larva vesicular. El cisticercoide tiene una vejiga ligeramente desarrollada, que generalmente es reabsorbida o desaparece, y una porción posterior sólida - (*Dipylidium caninum*). El cisticerco simple se forma por el crecimiento de la cavidad central, la invaginación de la pared proliferante, y la producción de un escólex en el ópex de la porción invaginada (*T. solium*). Cuando se desarrollan varios escólex a partir de la capa geminal de la pared del quiste, este se conoce como cenuro. Cuando la capa germinal produce vesículas hijas, en las cuales las cápsulas prolíferas originan muchos escólex, la forma larvaria se denomina hidátide o quiste hidatídico. Un solo hidátide, por desarrollo asexual, origina numerosa progenie, y cada cual es capaz de producir un gusano adulto.

Patogenia; las lesiones producidas por el gusano adulto varían con las especies. El tamaño y el número de los gusanos determinan los efectos - generales y de la magnitud de la irritación intestinal. La implantación de los escólex suministra una vía de infección bacteriana, y la presencia del - - estróbilos puede producir obstrucción intestinal. Las etapas larvarias, pue - - den provocar alteraciones graves. Los cisticercos de *T. solium* en el - - - - - encéfalo y otros órganos pueden ser mortales, así como los quistes hidatí - - - - - dos que provocan manifestaciones tumorales y que son difíciles de extirparse.

3.2.3 Trematodos o distomas.

Los distomas son gusanos parásitos de la clase Trematoda, del filo - platelmintos, su existencia parasitaria se debe al desarrollo especializado de los órganos reproductores y de fijación con la reducción correspondiente, en órganos de locomoción y digestión. La estructura y el ciclo vital varían según la clase de existencia parasitaria, con grandes variantes entre el ectoparasitismo, en huéspedes acuáticos hasta el endoparasitismo extremo, en el sistema vascular de los vertebrados.

Las especies parásitas del hombre pertenecen a Digenea, en la que la reproducción sexuada de los adultos va seguida por multiplicación asexual, en las fases larvarias, en caracoles.

Morfología.

Los trematodos digenéticos adultos generalmente son gusanos planos - alargados, en forma de hoja, pero pueden ser ovoides, cónicos o cilíndricos, dependiendo del estado de contracción. Su tamaño varía de menos de un milímetro a varios centímetros. El verme está envuelto en una cutícula - homogénea, acelular que puede estar parcial o totalmente cubierta de espinas, tubérculos o canaladuras. Con el microscopio electrónico se observa el tegumento constituyendo un sincitio, sin núcleos, que contiene varias vacuolas y mitocondrias pequeñas, y conectado con una capa interna de células por tubos protoplásmicos. El tegumento desempeña importante papel en la absorción de los carbohidratos. Puede también servir para la secreción de metabolitos en exceso y moco. Los vermes se adhieren al huésped mediante ventosas musculares en forma de copa, que algunas veces tienen espinas o ganchos. La ventosa bucal está localizada en el extremo anterior del parásito, en tanto que en la mayor parte de las especies una ventosa ventral más voluminosa o acentábulos, se localiza en la superficie ventral posterior a la ventosa bucal. La cutícula está recubierta, por abajo, por una capa muscular longitudinal - interna, una media oblicua y una externa circular, en tanto que bandas musculares dorsoventrales atraviesan el cuerpo. El espacio entre los diferentes órganos está ocupado por líquido y una malla de células y fibras de tejido conectivo.

Los diferentes sistemas y órganos, se representan en la fig. 5.

Excepto los vermes de la sangre, unisexuales, todos los trematodos - parásitos del hombre son hermafroditos.

El trematodo adulto se mueve por contracción, elongación y flexión. Mantiene su posición en el huésped mediante las ventosas, su longevidad varía según la especie, pero generalmente es de varios años, siendo hasta de 30 en los esquistosomas.

Se alimenta de tejidos, secreciones o del contenido intestinal del huésped,

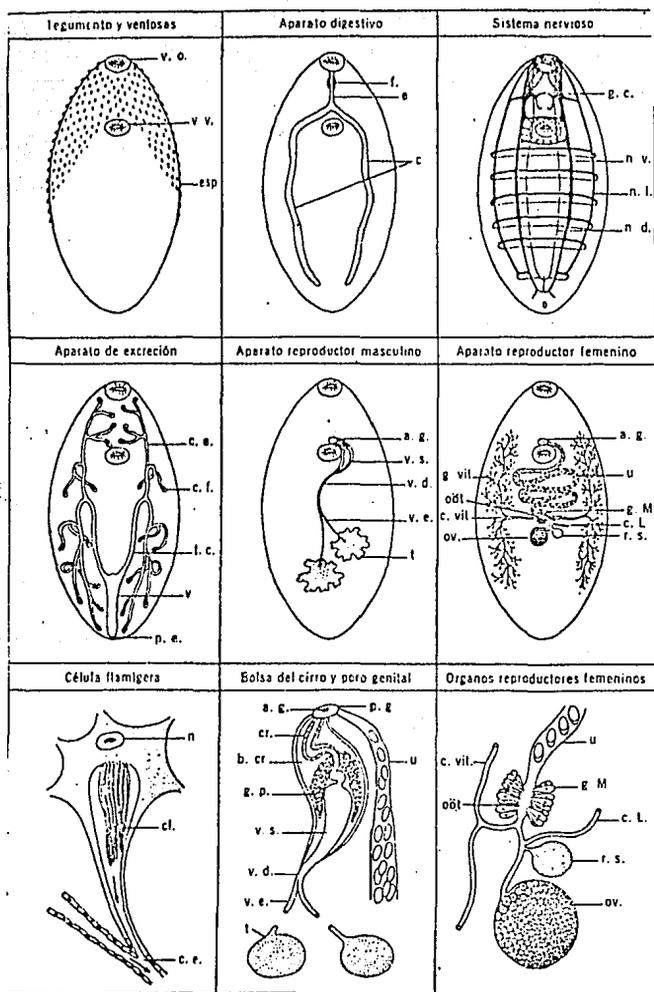


Fig. 5. Representación esquemática de la morfología de un trematodo característico. v., Vejiga; c., ciego; g.c., ganglios cefálicos; cl., cilios; cr., cirro; b.cr., bolsa del cirro; t.c, tubo coelocot; n.d., tronco nervioso dorsal; e., esófago; c.e., capilares excretorios; p.e., poro excretor; c.f., célula en flama; p.g., vestíbulo genital; a.g., abertura genital; c.L., canal de Laurer; n.l., tronco nervioso lateral; g.M., glándula de Mehlis; n., núcleo; oot., ootipo; v.o., ventosa oral; ov., ovario; f., faringe; g.p., glándula prostática; esp., espinas; r.s., receptáculo seminal; v.s., vesícula seminal; t., testículo; u., útero; v.d., conductos deferentes; v.e., conductos eferentes; n.v., tronco nervioso ventral; v.v., ventosa ventral; g.vit., glándula vitelina; c.vit., conducto vitelino.

según su hábitat y la especie del parásito. Los materiales insolubles son regurgitados por el orificio oral. Los materiales solubles son distribuidos en el cuerpo por la linfa. Los productos de desecho se eliminan mediante las células en flama de sistema excretor. La respiración es anaerobia, el glucógeno se desdobra en CO_2 y ácidos grasos. Sin embargo, las formas requieren de oxígeno.

Ciclo vital.

En el huésped definitivo, generalmente un vertebrado, la multiplicación sexual se efectúa con producción de huevos y en el huésped intermediario, un molusco se efectúan reproducciones asexuadas. En el ciclo vital característico, los huevos salen del huésped definitivo por vía intestinal, genitourinaria o pulmonar. Al expulsarse los huevecillos, pueden contener larvas completamente desarrolladas o que requieran desarrollo subsecuente en el exterior, antes de la incubación. Durante la incubación, en agua dulce sale el miracidio larvario, el cual nada activamente en el agua. Tiene glándulas secretorias anteriores que descargan enzimas para penetrar en los tejidos expuestos del caracol, conforme penetra, pierde los cilios. También puede penetrar al caracol por ingestión de los huevos no maduros y madurar en el intestino. El miracidio perece, a no ser que encuentre al caracol en pocas horas.

Dentro de los tejidos del caracol, el miracidio sufre metamorfosis a un esporocisto sacular, irregular que sirve como saco incubador para el desarrollo y producción de una generación de esporocistos hijos o redias que salen por la pared rota del esporocisto madre, los que migran por los espacios linfáticos hacia las glándulas hepáticas del caracol. Dentro de las redias y los esporocistos hijos, se desarrollan las cercarias, las que posteriormente salen al agua a través de los tejidos del caracol. Una cercaria característica, tiene el cuerpo eléptico y una cola larga para nadar, ventosas orales y ventrales, varias espinas o estiletos, tubo digestivo, sistema reproductor rudimentario, sistema excretor y glándulas cefálicas unicelulares que la facultan para penetrar la piel del huésped definitivo (*Schistosoma*), o entran en los tejidos de los huéspedes intermediarios.

Para invadir el huésped definitivo, la metacercaria ubicada en huéspedes intermediarios secundarios (peces, crustáceos y caracoles) o vegetales acuáticos, debe ser ingerida.

En el huésped definitivo, el verme adolescente migra hacia su hábitat normal y crece hasta alcanzar la madurez.

Los caracoles, principalmente las especies de agua dulce, actúan como huéspedes intermediarios y su identificación y control tiene importancia en la profilaxia. Escasamente 70 de la 100000 o más especies de caracoles, son huéspedes intermediarios de los helmintos del hombre.

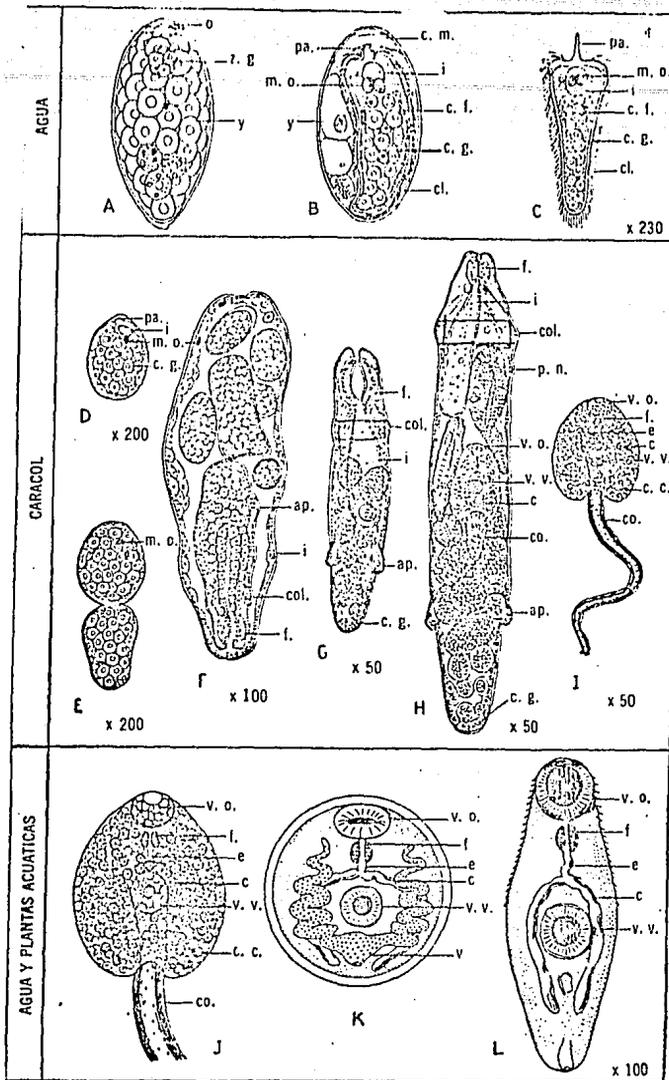


Fig. 6. Formas larvianas de Fasciola hepática. A, Huevecillo inmaduro; B, miracidio en su cubierta; C, miracidio apto para penetrar en el caracol; D, esporocisto muy joven, inmediatamente después de completar su metamorfosis; E, esporocisto joven sufriendo división transversal; F, esporocisto adulto con redias; G, redia inmadura; H, redia con cercarias en desarrollo y una redia hija; I, cercaria; J, cuerpo de cercaria; K, metacercaria enquistada; L, metacercaria salida del quiste.

ap., Apéndices; v., vejiga excretoria; p.n., poro natal; c., ciego; c.c., células cistógenas; cl., cilios; col., collar; e, esófago; m.o., manchas oculares; c.f., células en flama; z.g., región germinal; c.g., células germinales; i., tubo digestivo; c.m., capa mucoide; o., opérculo; v.o., ventosa oral; f., faringe; pa., papilas; co., cola; v.v., ventosa ventral; y., yema. (A-J, Reproducción de Thomas, 1883; K, adaptado de Hegner, Root, Augustine y Huff. Parasitología, 1938, cortesía de D. Appleton-Century Company; L, reproducción de Leuckart, 1882).

Las tres especies más importantes que infectan al hombre son S. mansoni, S. haematobium y S. japonicum.

En México, es de considerable importancia la Fasciola hepática, ya que afecta, en la industria animal, al ganado ovino. Además de representar un potencial problema de afectación al hombre, como se ha presentado en varios países del mundo.

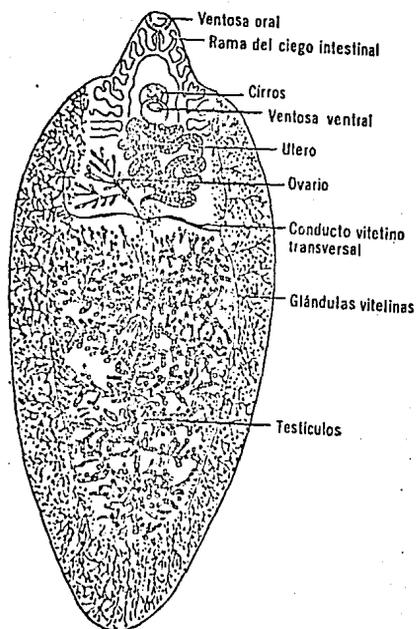


Figura 7. Fasciola hepática (según Patnaik, 1946).

3.3 Los fármacos en la helmintiasis.

Debido a que la anatomía del gusano patógeno incluye membranas, órganos funcionales, troncos nerviosos y sistemas glandulares, no es fácil determinar la absorción y el sitio de acción de la mayoría de los compuestos antihelmínticos en el sistema parasitario. Además, el efecto sistémico de un fármaco puede ser tan complicado como el efecto en el huésped. Aunque es difícil definir la acción de la mayoría de los antihelmínticos en forma exacta, su efectividad se debe, en general, a uno de los siguientes mecanismos:

3.3.1 Acción directa con producción de narcosis, parálisis o muerte del helminto y la subsiguiente eliminación. La piperacina actúa de este modo. Paraliza la musculatura del A. lumbricoides por bloqueo neuromuscular o por un mecanismo de hiperpolarización. Pero también inhibe la succínico deshidrogenasa del gusano. Análogamente, el tetracloroetileno ejerce una acción paralizante sobre el gusano y la purga lo elimina; sin embargo, este fármaco puede actuar por otro mecanismo; interferencia del proceso de digestión intracelular lisosómica de los nutrientes por los nematodos.

3.3.2 Acción irritante, quemando los tejidos del gusano. Este mecanismo es el operativo del hexilresorcinol y compuestos relacionados, que son vermicidas sobre el A. lumbricoides y T. trichiura.

3.3.3 Acción mecánica, perturbando al gusano y obligándole así a migrar y acto seguido a ser destruido por fagocitosis. La Dietilcarbamacina actúa por este mecanismo en la filariasis.

3.3.4 Acción enzimática, por digestión del gusano con un agente proteolítico. La niclosamida y el diclorofeno actúan como desacopladores de la fosforilación oxidativa. Después de este ataque inicial de estos fármacos, los helmintos se hacen muy vulnerables por los enzimas proteolíticos del intestino del huésped y sufren digestión parcial.

3.3.5 Acción antimetabólica por interferir el metabolismo del helminto a través de diferentes mecanismos. Este último mecanismo es el más común. Varios antihelmínticos actúan por inhibición de enzimas específicas de los gusanos. Por ejemplo, el pirantel (que actúa también como agente despolarizante de bloqueo), inhibe la acetilcolinesterasa del gusano. El tiabendazol y el tetramisol, inhiben la succinato deshidrogenasa (fumarato reductasa), el último posiblemente por un producto de hidrólisis; esta inhibición corta el suministro de energía del gusano, le origina una parálisis y lo elimina del --

intestino. El niridazol puede afectar la nitroreductasa, pero su acción - esquistomicida se debe a la inhibición de la inactivación de la fosforilasa del esquistosoma; esto da lugar a la disponibilidad de más fosforilasa activa, que cataliza la degradación de glicógeno y produce un descenso en las reservas de glicógeno.

El befenio inhibe el transporte de glucosa y la glicólisis aerobia del músculo del parásito.

Los colorantes de cianina (pirivinio), interfieren con los sistemas enzimáticos respiratorios y también con la absorción de glucosa exógena en los helmintos intestinales.

El mebendazol inhibe las reacciones metabólicas relacionadas con la ingestión de glucosa en el gusano. Esta inhibición produce agotamiento del glucógeno y descenso en la producción de ATP. Aparentemente, sin embargo, no interfiere con las reacciones similares de los mamíferos.

La lucatona, hicatona, cloroquina y quinacrina forman complejo con el DNA del gusano por intercalación. Esta complejación perturba la estructura y funciones normales del DNA del gusano y da lugar a la acción antihelmíntica.

Por otra parte, un gran número de investigaciones, señalan diferencias bioquímicas y fisiológicas entre varias especies de helmintos. Dos de las principales diferencias que se han estudiado, son el aparato neuromuscular y el comportamiento en el metabolismo de carbohidratos. Actualmente y como resultado de estos trabajos, puede empezarse a visualizar un aprovechamiento racional para enfrentarse al problema de la helmintiasis.

Uno de los factores importantes que debe de considerarse en el diseño de agentes químicos para emplearse como antihelmínticos, es el sitio donde se encuentra el parásito. Por ejemplo, un fármaco que es rápidamente absorbido en el intestino grueso será inefectivo contra parásitos localizados en el colon o recto. Por otro lado, un núcleo activo que se libera lentamente, - - debido a sus reacciones químicas o velocidad de metabolismo puede ser poco efectivo contra gusanos que se localizan en la región del duodeno y la parte alta del yeyuno.

En todas las formas de la quimioterapia, un antihelmíntico debe tener un amplio margen entre su toxicidad frente al gusano y los efectos tóxicos secundarios del huésped. Además, deberá ser activo preferentemente por vía oral y en una sola dosis.

Desde un punto de vista práctico, el fármaco deberá ser barato, debido a que estos problemas se localizan principalmente en lugares donde la gente es pobre.

A continuación se presenta una tabla en donde se clasifican los principales helmintos y los fármacos empleados en la helmintiasis.

Nematelmintos; Nematodos (gusanos redondos)

Género y especie	Nombre Común	Fármaco de elección	Alternativa
<i>Ascaris lumbricoides</i>	lombríz intestinal	Pamoato de pirantel Mebendazol	Piperazina Tiabendazol Pamoato de pirivinio. Hidroxi-naftoato de befenio.
<i>Enterobius vermicularis.</i>	oxiuros	Mebendazol Pamoato de pirantel	Piperazina Pamoato de pirivino Tiabendazol
<i>Trichuris trichiura</i>	Tricocéfalo	Mebendazol	Tiabendazol
<i>Strongyloides stercoralis.</i>	Estrongiloides	Tiabendazol	Mebendazol
<i>Necator americanus</i>	Anquilostoma del nuevo mundo o Americana (de distribución mundial)	Pamoato de pirantel Mebendazol	Hidroxi-naftoato de befenio. Tiabendazol Tetracloroetileno.
<i>Acylostoma duodenale</i>	Anquilostoma del viejo mundo o europea (de distribución mundial)	Pamoato de pirantel Hidroxi-naftoato de befenio.	Mebendazol Tiabendazol Tetracloroetileno
<i>A. braziliense</i>	larva cutánea migradora.	Tiabendazol (tópico)	Tiabendazol (oral) Citratato de dietil-carbamizina Cloruro de etilo (spray)

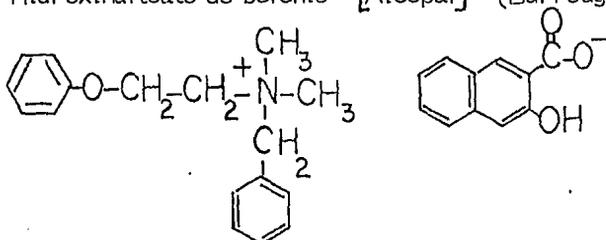
Wuchereria bancrofti	} filarias	Citrato de dietil-carbamazina	
W. (Brugia) malayi		Citrato de dietil carbamazina	
Loa Loa		Citrato de dietil carbamazina	
Onchocerca volvulus		Citrato de dietil carbamazina	
Dracunculus medinensis	Gusano de guinea	Niridazol	Metronidazol
Trichinella spiralis	Gusano redondo de puerco	Aspirina ¹	Tiabendazol (con corticosteroides ²)
Toxocara canis, T. cati	larva visceral migratoria	Tiabendazol (con corticosteroides)	Citrato de dietil carbamazina
<u>Platelmintos:</u>			
Trematodos (duelas)			
Schistosoma haematobium	} Duelas sanguíneas	Niridazol Stibocaptoato Metrifonato	Tartrato de potasio y antimonio.
S. mansoni		Niridazol Stibocaptoato Oxaminoquina	Tartrato de potasio y antimonio Hycatona
S. japonicum		Tartrato de antimonio y potasio	Stibocaptoato
Clonorchis sinensis	} Duelas hepáticas	Fosfato de cloroquina	Dehidroemetina
Fasciola hepática		Bitionol	Emetina Dehidroemetina
Paragonimus westermani	Duelas pulmonares	Bitionol	Fosfato de cloroquina
P. Kelllicotti		Bitionol	Fosfato de cloroquina

Fasciolopsis buski	Duelas intestinal	Hexilresorcinol ³ Tetracloro etileno ³	Hidroxinaftoato de befenio.
<u>Cestodos.</u>			
Taenia saginata	Tenia de res	Niclosamida	Paromomicina Mebendazol Clorhidrato de quinacrina
T. solium	Tenia de puerco	Niclosamida	Paromomicina Mebendazol Clorhidrato de quinacrina
Diphylobotrium latum	Tenia de pez	Niclosamida	Paromomicina Clorhidrato de quinacrina
Hymenolepis nana	Tenia Dwarf	Niclosamida	Paromomicina Clorhidrato de quinacrina.
Echinococcus granulosus	Quiste hidatídico	Mebendazol	
E. multilocularis ⁴	Quiste hidatídico Alveolar	Mebendazol	

- 1 No existe tratamiento específico, la aspirina puede ser el único agente requirido en la mayoría de los pacientes.
- 2 Puede salvar la vida en infecciones severas.
- 3 Estos agentes son muy efectivos de manera que no se consideran fármacos alternativos.
- 4 Wilson J.F. Am. Rev. Resp. Dis. 11p, 747-757 (1978).

3.4 Evaluaciones individuales de los antihelmínticos más importantes.

3.4.1 Hidroxinaftoato de befenio [Alcopar] (Burroughs Wellcome)



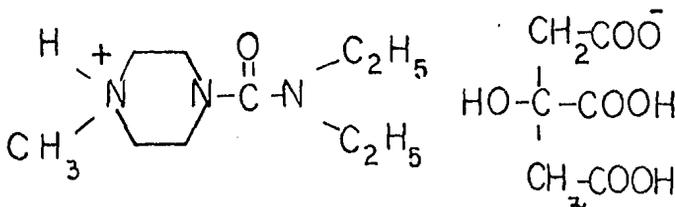
El befenio es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones por anquilostomas (uncinarias). Es activo contra ambas especies, pero es especialmente efectivo contra Acylostoma duodenale, logrando una curación del 80 - 98% después de un día de tratamiento. Para remover al Necator americanus, puede ser necesaria su administración por tres días consecutivos. Este fármaco también es muy útil en infecciones mixtas por uncinarias y *A. lumbricoides*.

El befenio se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal y se excreta menos del 0.5% en la orina después de administrarse por vía oral.

No se han reportado efectos adversos serios, pero el befenio puede causar náuseas y vómito. Deshidratación, desequilibrio electrolítico y diarrea deben corregirse antes de su administración. Debido a su sabor amargo, puede provocar náuseas y vómito, por lo que se fórmula en soluciones dulces y con aromatizantes.

Este fármaco se administra por vía oral (adultos y niños de más de 22.5 kg; 5 g dos veces al día), y no se encuentra disponible en los E E U U.

3.4.2 Citrato de dietil carbamazina [Hetrazan] (Lederle).



Este derivado sintético de la piperazina, es el fármaco de elección en el tratamiento de filariasis causada por Wuchereria bancrofti, W. (Brugia) malayi, Loa Loa, Dipetalonema streptocerca, Mansonella ozzardi y Onchocerca volvulus. Este compuesto destruye las microfilarias de todas estas especies. La dietil carbamazina destruye o esteriliza a la hembra adulta de las especies de Wuchereria, incluyendo Brugia malayi y algunas formas adultas de Loa Loa y D. perstans. El adulto de Onchocerca no lo mata por lo que debe removerse por cirugía o por tratamiento con suramin sódico; la microfilaria generalmente reaparece pocos meses después de su tratamiento con dietil carbamazina.

Este fármaco se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El pico de niveles sanguíneos se alcanza en aproximadamente 4 hs. La excreción renal de una sola dosis, tanto del compuesto inalterado como de los metabolitos, es completa en 48 hs. El mecanismo de acción exacto se desconoce.

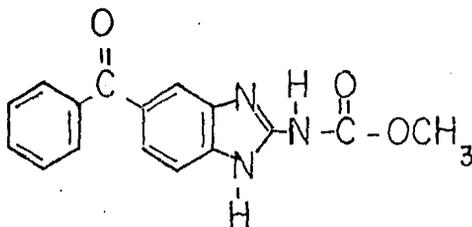
Aunque el Hetrazan es un derivado de la piperazina, esta última no tiene actividad filaricida.

Las reacciones adversas atribuidas directamente a la dietilcarbamazina, son usualmente suaves y consisten en: dolor de cabeza, mareos, debilidad, náuseas y vómito. Las reacciones alérgicas causadas por sustancias liberadas al ser destruidas las microfilarias, usualmente son suaves en pacientes con Wuchereria pero pueden ser muy serias en aquellos con Onchocerca y Loasis.

La administración concomitante con antihistamínicos o corticosteroides es recomendable para minimizar los efectos alérgicos, particularmente en Onchocercosis ocular, si las reacciones son severas, la dosis deberá reducirse o interrumpir el tratamiento.

La ruta de administración es oral y la dosis y tiempo de tratamiento dependerá del tipo de filaria y del nivel de infección. Por ejemplo, infecciones de O. volvulus ya sea sistémica u ocular es: en adultos, inicialmente se dan 25 mg diariamente por tres días, incrementándola en 1 mg / kg diariamente por dosis, hasta un máximo de 3 mg / kg, y manteniéndola por 21 días.

3.4.3 Mebendazol [Vermox] (Ortho)



El mebendazol tiene el espectro más amplio de cualquiera de los fármacos antihelmínticos. Es el fármaco de elección en la enterobiasis y Trichuriasis. En el primer caso, dosis únicas han curado del 90 - 100% de los casos y, en el segundo dosis múltiples han alcanzado más del 94% de las curas, especialmente en niños. Sin embargo, en Trichuriasis masivas, pueden requerir de otro tratamiento (más de 40,000 huevos/g de heces).

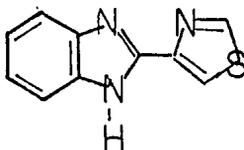
El mebendazol es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de ambos tipos de Ancylostomas. Después de dosis múltiples, se han reportado el 95% de curación de los casos tratados, reduciendo en forma marcada las cuentas de huevecillos en heces fecales. Además, el vermox representa una alternativa de elección para el tratamiento de ascariasis (muy efectivo en el curso de tres días). Sin embargo, como se requiere justamente de -- una dosis del pamoato de pirantel para lograr la curación, este último representa la primera alternativa para el tratamiento de la ascariasis.

El mebendazol se ha usado con éxito contra infecciones de tenias y equinococcus granulosis, requiriendo usualmente de grandes dosis. Debido a su amplio espectro, es particularmente útil en infecciones mixtas.

Los efectos adversos de este fármaco son ocasionales; incluyendo dolor abdominal transitorio y diarrea. El mebendazol no causa toxicidad sistémica, probablemente por que se absorbe muy poco (5 - 10%). Este compuesto ha producido efectos teratogénicos en ratas, pero no en perros, ovejas y caballos. Debido a que representa un peligro potencial para el feto, está contraindicado durante el embarazo.

Su ruta de administración es oral (adultos y niños 100 mg dos veces al día, durante tres días). En infecciones por Taenia, dosis superiores a los 300 mg, tres veces al día, durante tres días han alcanzado el 100% de las curaciones.

3.4.4 Tiabendazol [Mintezol] (Merck Sharp & Dohme)



El tiabendazol es el fármaco de elección en el tratamiento de Strongyloides stercoralis; en la literatura se describen curas del orden del 100%. También es de elección para el tratamiento de la larva migratoria cutánea causada por Ancylostoma braziliense. También es activo contra oxiuros, Uncinarias y Ascaris pero normalmente se tratan con otros fármacos más eficaces. En experimentos con cerdos infectados con Trichinella spiralis, redujo el número de larvas en desarrollo. También presentó ligera actividad contra la forma adulta de T. spiralis en intestino humano. Se han obtenido excelentes resultados en personas que consumieron carne infectada de puerco (8 de 9).

Los individuos que rechazaron la terapia, desarrollaron una triquinosis severa, mientras que los otros no. Los resultados en el tratamiento de T. trichiura han sido muy variables, logrando curaciones del 33 - 50% de acuerdo a datos reportados.

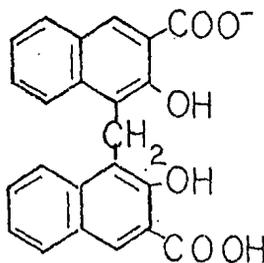
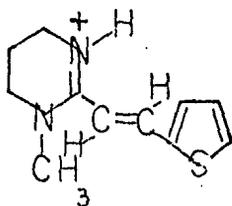
El tiabendazol se administra por vía oral o se aplica en forma tópica, esta última es de elección contra la larva cutánea migratoria. Enfriando la piel con cloruro de etilo o dióxido de carbono da muy buenos resultados. Esta última técnica requiere de la formación de una vesícula de donde se saca a la larva filiforme.

Los efectos secundarios más comunes son; mareos, anorexia, náusea y vómito. Las reacciones adversas son transitorias y parecen estar relacionadas con la dosis.

El tiabendazol debe emplearse con precaución en pacientes con problemas renales o hepáticos. Aunque estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos, debe evaluarse con mucho cuidado su empleo en personas embarazadas.

Su ruta de administración es oral y la dosis y el tiempo dependen del tipo de infección. (de 25 - 50 mg/kg dos veces al día).

3.4.5 Pamoato de Pirantel [Antiminth] (Roering)



El pirantel es el fármaco de elección en el tratamiento de ascariasis, se alcanzan curaciones de casi el 100% después de una sola dosis. Similarmente, es el fármaco de elección en la enterobiasis, curándolo en un 90 - 100%, seguido de dosis únicas. Necator americanus y Ancylostoma duodenale, también son susceptibles al pirantel. Se logran curas del 48 - 93% y 92 - 93% respectivamente, de acuerdo a datos reportados. Tres dosis - consecutivas diarias son generalmente más efectivas que una sola dosis.

A pesar de las posibles desventajas de dosis múltiples, algunas autoridades que consideran al pirantel como agente de elección para el tratamiento de infecciones por uncinarios, lo hacen sobre la base de su amplio espectro.

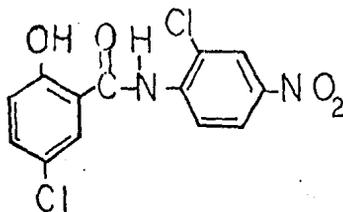
Este fármaco no es efectivo contra T. trichiura. Pirantel actúa paralizándolo a los gusanos, expulsándolos del cuerpo, usualmente sin necesidad de laxantes.

El pirantel casi no se absorbe en el tracto gastrointestinal administrado por vía oral, el 50 % se escruta en las heces en forma inalterada y un 7 % inalterado por vía urinaria. No obstante, reacciones sistemáticas - adversas incluyen anorexia, náusea, dolor de cabeza; mareos y cansancio.

No se han determinado los cuidados para su empleo en mujeres embarazadas y hay poca experiencia con el fármaco empleado en niños menores de 2 años. El pirantel debe emplearse con mucho cuidado en pacientes con disfunción renal.

Su ruta de administración es oral, en niños y adultos se da una dosis de 11 mg/kg (en términos de la base libre) contra ascariis y oxiuros. Para uncinarias se da esta dosis por tres días consecutivos.

3.4.6 Niclosamida [Yomesan] (Bayer)



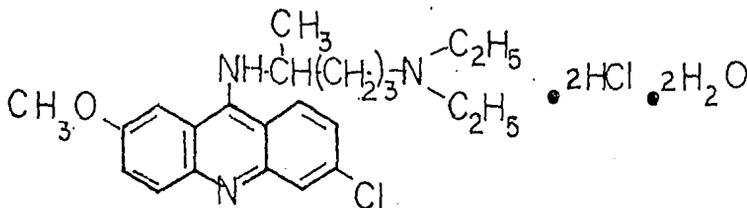
Es el fármaco preferido para el tratamiento de infecciones por tenias. Es bastante efectiva para la curación de Taenia saginata (90%), Taenia solium (86%) Diphyllobotrium latum (97%) e Hymenolepis nana (90%). Este antihelmíntico presenta la ventaja de poder administrarse por vía oral, sin la necesidad de intubación además de que al emplearse no se requiere hospitalización. El uso concomitante de laxantes no es necesario excepto para la T. solium. La niclosamida puede destruir los segmentos de T. solium durante la terapia, donde pueden liberarse huevos, por lo que cuando se administre un laxante, deberá darse de una a dos horas después para evitar la posibilidad de cisticercosis.

La Niclosamida no se absorbe y además no se han reportado reacciones adversas serias. Un 10% de los pacientes han experimentado ligeros dolores abdominales y náusea durante el tratamiento.

Su ruta de administración es oral y la clasificación y tiempo depende de la edad del paciente y de la infección.

Para el empleo de este fármaco, se requiere en EEUU de un permiso especial de "Parasitic Disease Drug Service Center for Disease Control".

3.4.7 Clorhidrato de quinacrina [Atebrina] (Winthrop)



Este fármaco representa una alternativa efectiva en el tratamiento de infecciones causadas por Taenia saginata, T. solium y Diphyllobotrium latum. También es efectiva en contra de cestodos que ocasionalmente afectan al humano (Dipylidium caninum, H. diminuta).

La Atebrina actúa uniéndose a los órganos del parásito, causando la excreción del gusano íntacto sin expulsión de los huevos. El tratamiento es seguido por el uso de un laxante salino para facilitar su expulsión, el cual se tiñe de amarillo por el fármaco. Las tenias grandes frecuentemente se eliminan con un solo tratamiento, pero si no se encuentra el escólex, deben seguirse examinando periódicamente las heces, debiendo mostrarse libres

de huevos del parásito así como de segmentos por un período de 3 a 6 meses para estar seguros de la curación.

Las infecciones por H. nana frecuentemente son múltiples y requieren de tratamientos más prolongados que las tenias grandes.

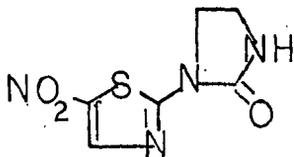
Debido a que la administración de la Atebrina por vía oral frecuentemente causa vómito (25 % de los pacientes), debe emplearse un tubo nasogástrico para depositar al fármaco directamente en el duodeno. Esta técnica tiene la ventaja de depositar una gran concentración del fármaco en una proximidad cercana al escólex del parásito.

Náusea y vómito son los más comunes efectos adversos. El vómito reduce su efectividad frente a T. solium, presentándose además el peligro potencial de producir cisticercosis.

Este fármaco debe usarse con cuidado en pacientes con más de 60 años así como en aquellos con problemas psíquicos. También no debe emplearse en mujeres embarazadas ya que el fármaco atraviesa la placenta, significando un peligro potencial para el feto.

Para su administración, debe prepararse adecuadamente al paciente, lo cual incluye una dieta especial antes de la introducción del fármaco.

3.4.8 Niridazol [Ambilhar] (Ciba)



El niridazol y varios otros antimoniales (ejem. metrifonato) son efectivos en el tratamiento de *Schistosoma haematobium*, pero debido a que este fármaco es muy efectivo, es el fármaco de elección. Aunque sólo es moderadamente efectivo contra *S. japonicum*, su comparativa baja toxicidad, hace que se prefiera para este tipo de infección cuando no hay problemas con disfunciones hepáticas o con el sistema nervioso central. Este fármaco ha sido una alternativa para el tratamiento de *S. mansoni* desde la introducción de oxamniquina debido a que el niridazol es sólo ligeramente activo contra estos trematodos mientras que la oxamniquina es altamente efectiva. Se ha postulado que el Ambilhar tiene algunas propiedades anti-inflamatorias, lo que lo hace efectivo en el tratamiento y extracción de *Dracunculus medinensis*.

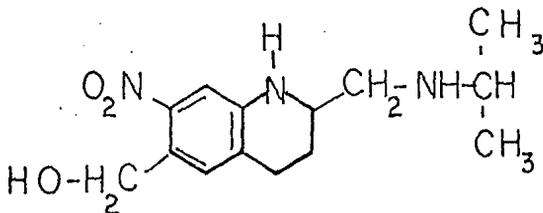
El niridazol se absorbe en el tracto gastrointestinal en un período de 10 - 15 hs, con un pico de niveles en plasma a las 6 hs. Es ampliamente metabolizado por el hígado y los metabolitos se excretan en la orina y heces, resultando un color café obscuro en orina y heces. El mecanismo de acción no está completamente entendido.

Se tiene poca experiencia en cuanto a los efectos indeseables en niños. Las reacciones adversas que son reversibles al discontinuar el tratamiento incluyen disturbios gastrointestinales tales como anorexia, dolores abdominales, vómito y diarrea. Dolor de cabeza, mareos, comezón y, ocasionalmente cambios electrocardiogramas y disturbios neuropsiquiátricos incluyen ansiedad, confusión, alucinaciones también se han observado. En animales se ha observado reducción transitoria de la espermatogénesis.

Las dosis usuales recomendadas del niridazol no deben darse a pacientes con una historia de enfermedad hepática, desórdenes neuropsiquicos o convulsivos, enfermedades de descompensación cardíaca o insuficiencia renal. Tampoco debe administrarse con isoniazida. Este fármaco ha mostrado ser mutagénico en pequeñas dosis frente a ciertas bacterias. No debe administrarse en embarazadas.

Su ruta de administración es oral (12 mg/ kg dos veces al día durante 5 a 7 días). Este fármaco no se encuentra disponible en el mercado de USA, por lo que debe obtenerse bajo permiso.

3.4.9 Oxamniquina [Mansil] (Pfizer)



Este fármaco tiene actividad esquistocida en contra de gusanos maduros e inmaduros. Ha venido siendo el compuesto de elección en el tratamiento de infecciones de *Schistosoma mansoni*. Es mucho menos efectivo en contra de los otros distomas sanguíneos.

En América del Sur, especialmente Brazil, se han reportado el 100% de las curas seguidas de dosis únicas. En Africa, se debe administrar por varios días para alcanzar del 90 - 100% de las curaciones.

Los efectos adversos más comunes son: mareo y somnolencia, también se ha observado fiebre, eosinofilia, infiltración pulmonar transitoria, anomalías de la función hepática y alucinaciones. No debe administrarse a pacientes con descompensación o fallas cardíacas o renales. Tampoco debe administrarse en embarazadas ya que aunque no se han observado efectos teratogénicos o cancerígenos, estos problemas se han reportado en compuestos relacionados.

Su vía de administración es oral (África) e intramuscular (en Sudamérica). Oral es usual en 15 mg /kg de peso corporal en dosis únicas para adultos, en África 15 mg /kg dos veces al día durante dos días.

Este fármaco no se encuentra disponible en EEUU.

3.5 Pruebas antihelmínticas.

La prueba fundamental de la actividad antihelmíntica, es la habilidad de un compuesto para eliminar a los gusanos de un animal específicamente parasitado, con el mínimo efecto tóxico sobre el huésped. La eficacia y seguridad relativa de estos compuestos se indica por el llamado índice quimioterápico, el cual se expresa por la siguiente relación :

$$\frac{\text{dosis máxima tolerada por el huésped}}{\text{dosis mínima curativa}}$$

Cuanto mayor sea este índice, mejor será el compuesto, debido a su mayor seguridad para el paciente.

Para obtener un panorama real sobre el efecto antihelmíntico de un compuesto, existen procedimientos de "Screening in vivo" los cuales permiten al investigador observar la potencia de varios fármacos sobre el parásito en su ambiente natural. Por ejemplo, pueden registrarse el número y condiciones de huevos eliminados antes y después de la administración de un fármaco y compararse con controles. Después de terminada una dosis, exámenes de laboratorio en animales, pueden revelar la migración de gusanos maduros o inmaduros de cada sexo, número de parásitos remanentes en el huésped, ya sea vivos o muertos y, cualquier cambio fisiológico tanto en el parásito como en el huésped, e inclusive en forma general, a veces se puede señalar el modo de acción del fármaco.

Las técnicas empleadas para parasitar animales de laboratorio en la actualidad están bien establecidas así como los métodos empleados para la determinación de la actividad antihelmíntica. La mayoría de las infecciones parasitarias pueden producirse en animales pequeños de laboratorio, por administración oral o interperitorial del estado infeccioso del parásito. En muchos casos, este proceso puede eliminarse empleando animales infectados en forma natural.

El grado de la actividad parasiticida provocado por un compuesto químico usualmente se determina empleando los siguientes criterios: a) Desaparición o descenso del número de huevos en las heces del animal. b) Muerte de los helmintos. c) Eliminación de los helmintos de sangre. d) Migración de los gusanos dentro del huésped hacia un órgano donde se destruye por fagocitosis. Una amplia revisión de "Screening in vivo" en contra de todos los tipos de helmintos fue presentada por Standen (O.D. Standen, in *Experimental Chemiotherapy*, R. J. Schnitzer and F. Hawking, eds. Vol. I. Academic Press, New York (1963) p. 701 - 892).

Los procedimientos de "Screening in vitro" ofrecen una forma rápida para la determinación de la actividad parasiticida empleando la mínima cantidad del compuesto en ensayo, pero su extrapolación a animales o humanos infectados, está frecuentemente sujeta a serias dudas, sin embargo, las pruebas "in vitro" juegan un papel importante en la investigación bioquímica y farmacológica sobre el mecanismo de acción de los fármacos.

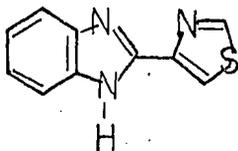
BIBLIOGRAFIA GENERAL.

- (1) AMA Drugs Evaluations, fourth Edition
John Wiley & Sons, Inc. New York (1980).
- (2) A. Burguer, Medicinal Chemistry, Part 1 Third Edition
Wiley - Interscience. New York (1970)
- (3) H.W. Brown, Parasitología Clínica, 4a. Ed.
Interamericana. México (1977)
- (4) E.C. Faust., P.F. Russell., R. C. Jung.
Parasitología Clínica
Salvat. México (1975)
- (5) L.S. Goodman and A. Gilman
Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5a. Ed.
Interamericana, México (1975)
- (6) R.A. Lambert. Parasitología. Identificación de helmintos.
Manual Moderno. México (1975).
- (7) La Ciencia y la Tecnología en el Sector Medicina y Salud;
Diagnóstico y Política.
Serie Estudios
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
México (1976)
- (8) A. Korolkovas, J. H. Burckhalter
Compendio Esencial de Química Farmacéutica
Reverté
España (1978)

4 - Desarrollo cronológico de los compuestos antihelmínticos relacionados con el bencimidazol.

Los bencimidazoles como antihelmínticos; desarrollo cronológico

Aunque el uso actual de los derivados del bencimidazol como antihelmínticos en el hombre ha cobrado gran importancia, debe considerarse; que no fue sino hasta 1961 cuando H. D. Brown y colaboradores (1) reportaron el descubrimiento del 2-(4'-Tiazolil) - bencimidazol (nombre genérico: Tiabendazol), compuesto que resultó activo contra una gran variedad de gusanos redondos y planos en diferentes huéspedes, siendo además bien tolerado en estos últimos.



Tiabendazol

Es interesante la observación anterior, ya que a partir de este trabajo, empezaron a aparecer en forma sistemática en la literatura, una gran cantidad de estudios relacionados con las propiedades antihelmínticas del tiabendazol, por modificaciones estructurales tanto del tiabendazol así como de bencimidazoles sustituidos en posición 2 con grupos aromáticos, incluyendo en estos a grupos heterocíclicos, publicándose además, diferentes formulaciones incluyendo composiciones con otros principios activos para aumentar su actividad antihelmíntica.

Considerando lo anteriormente expuesto, a continuación se inicia este desarrollo partiendo del trabajo de H. D. Brown. En este, que es muy breve, señalan primeramente la gran potencia del Tiabendazol como agente quimioterapéutico, ya que "in vitro" presentó una completa actividad larvicida a concentraciones de 10^{-5} μ /ml (2). Esta potencia asociada con la ausencia de actividad frente a otros microorganismos y su prácticamente nula toxicidad en mamíferos, sugerían una única interferencia con un comportamiento metabólico esencial para una variedad de helmintos.

El Tiabendazol, señalan que presentó una gran actividad antihelmíntica en parásitos gastrointestinales en ovejas, cabras, ganado, caballos, cerdos, perros así como en aves de corral. Este compuesto fue bien tolerado, y no mancha la piel, pelo o lana de los animales. Puede administrarse por vía oral para propósitos terapéuticos, en la comida o con suplementos minerales para el control profiláctico de los parásitos en animales domésticos. En oveja, por ejemplo, una sola -

* En oveja, síntomas de intoxicación se observan con 800 mg/kg (4)

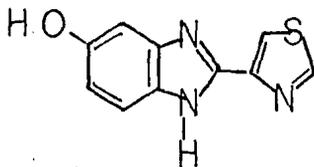
dosís del tiabendazol de 50 mg/kg de peso corporal, remueve más del 95 % de gusanos pertenecientes a diez géneros de parásitos gastrointestinales; Trichostrongylus, Cooperia, Nematódirus, Ostertagia, Haemonchus, -- Oesophagostomum, Bunostomum, Strongyloides, Chabertia, Trichuris. Además, también inhibe la producción de huevos e interfiere con el desarrollo de formas larvarias.

Finalmente, y en forma muy breve, establecen en forma comparativa la potencia antihelmíntica de varios compuestos. Solo señalan que el estudio se realizó en oveja y le dan el valor de 1 al tiabendazol.

A continuación se presentan los compuestos probados y el "valor" -- antihelmíntico asignado.

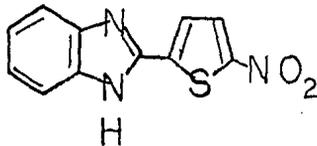
Tiabendazol	1.
2 - (2' - furil) bencimidazol	0.60
2 - Fenil bencimidazol	0.25
2 - (2' - Naftil) bencimidazol	0.1
2 - (5' - Tiazolil) bencimidazol	0.1
5 (6) - Metil - 2 - (4 - Tiazolil) - bencimidazol	0.5
Fenotiacina (en escala similar)	0.05 o menos

Investigaciones posteriores, confirman las excelentes propiedades -- antihelmínticas del tiabendazol (3,4). Debido a su importancia, R. P. Buhs (5) estudia su metabolismo en oveja, encontrando que dosis únicas (50 mg / kg) administradas por vía oral dan concentraciones máximas en sangre a las 5 hs y, el 90% del fármaco se excreta a las 48 hs, del cual, el 73-77% se encuentra en orina y del 13-16% en heces. Estudios cromatográficos del producto eliminado por la orina, indicaron que casi la totalidad fueron metabolitos y el 2% inalterado. Otro dato importante que se presentó, es el relacionado con principal metabolito detectado; el -- 5 - Hidroxi - 2 - (4 - tiazolil) bencimidazol, eliminado en forma de glucu-- rónido y ester sulfúrico.



En el transcurso de 1964, la "Imperial Chemical Industries" de Australia y Nueva Zelanda, interesados en la actividad antihelmíntica del 2-(2-Furil) bencimidazol, encuentra que diferentes composiciones de derivados del bencimidazol con la fenotiazina, muestran sinergismo (6). Por ejemplo, 20 mg/kg del 2-(2-furil) bencimidazol y 300 mg/kg de fenotiazina, administrados por vía oral en ovejas, presentaron una actividad antihelmíntica del 100 % en géneros: Haemonchus, Trychostrongylus, Chabertia y Oesophagostomum.

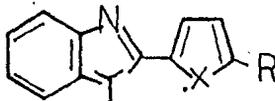
Para 1966, la división de investigación y desarrollo de los laboratorios de Smith Kline and French, Filadelfia, Pensilvania, publica una serie de 2-(5-Nitro-heterociclo)-bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles (7), donde el heterociclo es igual a 2-furil, 2-Tienil y 2-pirril. Compuestos que mostraron ser potentes inhibidores de Trichomonas foetus in vitro. Sin embargo, de estos solo el 2-(5-Nitro-2-Tienil) bencimidazol mostró significativa actividad "in vitro" en ratones. Este compuesto fue ligeramente menos activo que el metronidazol por vía subcutánea y por vía oral solo tuvo un octavo de su actividad.



2-(5-Nitro-2-Tienil) bencimidazol

Debido a las similitudes estructurales de estos compuestos con el tiabendazol, estudiaron, además, su actividad antihelmíntica en contra de oxiuros en ratones.

Actividad Antihelmíntica en contra de "Pinworm" (oxiuros) en ratones.



Compuesto	R	X	Y	Dosis mg/kg/dfa	% de reducción de gusanos. (a)
1	NO ₂	S	NH	50	96
				250	96
				500	100
2	NO ₂	NH	NH	50	92
				100	100
				200	100
3	NO ₂	NCH ₃	NH	50	49
				200	15
4	NO ₂	S	O	50	55
				200	47
5	NO ₂	NH	O	50	0
				200	0
6	NO ₂	NCH ₃	O	50	0
				200	0
7	NO ₂	S	S	50	8
				200	53
8	NO ₂	NH	S	50	0
				200	2
9	NO ₂	NCH ₃	S	50	0
				200	0
11	H	S	NH	50	8
				200	53
12	H	NH	NH	50	0
				200	Tóxico
13	-NO ₂	CH=CH	NH	50	15
				200	0
14	-NO ₂	O	NH	50	0
				250	0
				500	0

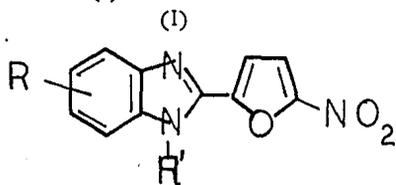
(a) Tiabendazol provoca el 87% de reducción a 50 mg/ kg.

Contra este nematodo, señalan, que la presencia del grupo nitro, provoca un incremento en su actividad, lo cual puede observarse por comparación del compuesto 1 con el 11 y el 2 con el 12 .

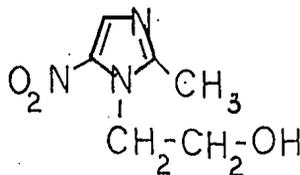
En esta investigación, subrayan la inesperada actividad del compuesto 14; 2 - (5 - Nitro - 2 - furil) bencimidazol, ya que el 2 - (2 - furil) bencimidazol presentó actividad antihelmíntica (1).

En el mismo año y revista, P.M.G. Bavin (8) (Smith Kline and French), reporta la actividad tricomonocida de varios 2 - (5 - Nitro - 2 furil) bencimidazoles. El estudio se realizó suponiendo que la corta actividad biológica del 2 - (5 - Nitro - 2 - furil) - bencimidazol se debía probablemente a su rápido metabolismo, para lo cual se introdujeron diferentes sustituyentes en sus posiciones 5 y 6. Además, se pusieron tanto sustituyentes básicos en posición 1 para facilitar su transporte, considerando el carácter débilmente ácido del tejido vaginal (9), así como alcoholes en posición 1, para observar su efecto solubilizante.

Actividad Antitricomonas (T. Foetus) de 2 - (5 - Nitro - 2 - furil) - bencimidazoles (I).



Metronidazol



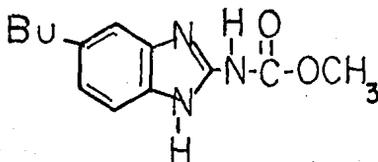
I	R	R'	"in vitro"	In Vivo (a)	
				Subcutánea	Oral
a	H	H	1.0 (b)	1.0	1.0
b	5-(6)-Cloro	H	1.04	C	2.0
c	H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	0.06	1.0	1.0
d	5,6-Dimetil	H	0.03	1.0	1.0
e	H	-CH ₃	0.1	1.0	1.0
f	5 - CF ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	0.05	1.0	(c)
g	5,6 - Diclora	H	0.01	2.0 - 4.0	2.0
h	H	-CH ₂ -CH ₂ -N (Me) ₂	0.05	1.0	(c)
i	H	-C ₆ H ₅	(d)	(d)	(d)
j	H	H	0.015	1.0	1.0

- (a) Administrada subcutáneamente en 5 d6sis diarias en contra de una infecci6n letal (intraperitoneal) de *T. foetus* en ratones.
- (b) Los resultados se expresan como una relaci6n de MIC (concentraci6n m6nima inhibitoria) del compuesto frente al metronidazol. Ejem: dosis necesaria para producir el mismo efecto que el metronidazol, el cual tiene una MIC de 0.20 g/ml.
- (c) No realizada.
- (d) Muy insoluble.

De acuerdo a los resultados de la tabla anterior, se observ6, que la mayoría de estos compuestos fueron más activos "in vitro" que el metronidazol, sin embargo, las pruebas "in vivo" sólo mostraron actividad comparable.

Abriendo un paréntesis, si analizáramos las características estructurales de los compuestos investigados hasta este momento, hubiese sido interesante e importante obtener informaci6n de la actividad antihelmíntica de estos derivados del 2 - (2 - furil) bencimidazol y además probarlos contra otros géneros de nematodos, ya que los antecedentes son muy pobres en este aspecto.

Continuando las investigaciones en este campo, en el siguiente año, - varios investigadores de los laboratorios de Smith Kline and French, reportan el descubrimiento de otra serie de compuestos antihelmínticos de amplio espectro; los 2 - Bencimidazol carbamato de metilo (10), de los cuales, el más activo fue el 5 (6) - n Butil - 2 - carbamato de metilo, compuesto que se prob6 y mostr6 actividad contra varias especies de nematodos.



5 (6) - n Butil - 2 - bencimidazol carbamato de metilo
(SK y F 29044)

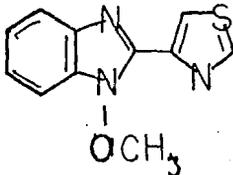
Este compuesto mostró excelentes propiedades al ser administrado tres veces al día por vía oral o intraperitoneal en dosis de 10 - 12 mg / kg / día en ratones infectados en forma natural con Syphacia obvelata, provocó más del 90% de la reducción de gusanos. Tres tratamientos por vía intraperitoneal de 25 mg / kg / día ó 0.05% en la dieta durante 5 días provocó una -- reducción del 88 - 100% de la forma adulta de Nematospiroides dubius en ratones previamente infectados con 50 larvas. Las formas larvarias fueron virtualmente eliminadas (96%) con dietas conteniendo 0,1 % del fármaco por dos días. Ratones infectados oralmente con 50,000 huevos embrionados de Ascaris suum/ día, durante dos días, proporcionando en la comida el fármaco profilácticamente durante 12 días, fueron protegidos contra los efectos letales de la infección.

Dosis únicas de 15 mg/kg administradas por vía oral en ovejas infectadas en forma natural o artificial removieron del 93 - 100 % de Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Nematodirus, Oesophagostomum y Chabertia del intestino grueso y delgado. Su actividad contra Trichuris fue ligera.

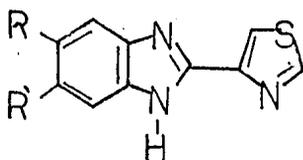
Entre otros estudios, también señalan datos interesantes, tales como; el pico máximo de concentración en plasma, el cual se observó 6 horas - después de la administración oral, su excreción; la cual fue por vía urinaria (tanto del compuesto como de sus metabolitos), se recobró en las primeras 24 horas. El compuesto fue prácticamente eliminado. Otro dato importante es la LD₅₀; una dosis oral de 500 mg/kg, fue bien tolerado en oveja y puerco, la LD₅₀ en ratas y ratones excedió los 4g/kg .

Es importante hacer notar, que estos 2 - bencimidazol carbamatos de metilo son reportados por primera vez en este campo, lo que se considera como una nueva e importante línea de investigación en el área de los anti-helmínticos, mismo que observaremos a partir de los años 70's.

Sin embargo, en el transcurso de 1967 - 1971, todavía se observa una marcada atención en la investigación de los 2 - Aril ó 2-heterociclos - (fúril, pirril, tianil) bencimidazoles. Por ejemplo, la casa Merck & Co. Inc. (11, 12), publica dos patentes de varios derivados del tiabendazol probados contra nematodos, de los cuales fueron especialmente activos los siguientes compuestos:



1 - Metoxi - 2 - (4 - tiazolil) bencimidazol



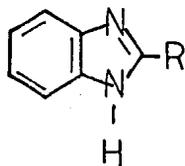
R	R ¹
-N(Me) ₂	-H
-Fl	-H
-Fl	-Fl

La Imperial Chemical Industries de Australia y Nueva Zelanda, reporta otra patente (13) sobre el efecto sinergista de varios derivados 2-sustituídos del bencimidazol en la actividad antihelmíntica de la fenotiazina. Entre los compuestos más útiles para este propósito, fueron:

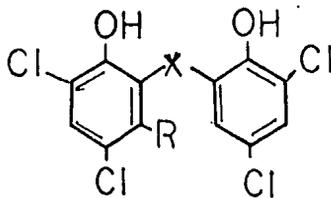
2 - fenil	(25 - 50 mg)
2 - (2 - furil)	(5 - 50 mg)
2 - (4 - tiazolil)	(5 - 35 mg)
5 - Metil - 2 - (4 - tiazolil)	(5 - 35 mg)

(mg de compuesto por 400 - 1000 mg de fenotiazina administrada por vía oral).

También, la casa Merck and Co. & Inc., publicó dos patentes relacionadas con la preparación de diferentes composiciones antihelmínticas conteniendo bencimidazoles (14), (15). La importancia de la primera (14), radica en su actividad, ya que son de amplio espectro contra cestodos, nematodos y trematodos, particularmente contra los géneros Moniezia, Strongyloides, Oesophagostomum, Haemonchus, Ostertagia, Coperia, Nematodirus, Oxyuris y Fasciola. Estas preparaciones contienen como principios activos:



(I)



II

El preparado laxante se hizo a partir de una mezcla de:

- 23 g de I (R = 4 - tiazolil)
- 42.1 g de II (R = H; x = s)
- 0.4 de Tween 80
- 0.4 de Span 20
- 39.2 g de almidón pregelatinizado con un cuarto de galón de agua.

Este preparado fue administrado a una dosis equivalente de 50 mg/ kg de I y 88 mg/kg de II. Las cuentas de huevecillos en heces fecales fueron virtualmente nulas después de dos días.

El compuesto I puede reemplazarse por :

- 125 g (R = 2 - Furil)
- 62 g (R = 2 - Pirril)
- 42 g (R = 3 - Tienil)
- 150 g (R = Fenil)

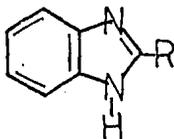
El compuesto II puede reemplazarse por:

- 23.9 g (R = H; x = SO)
- 57.8 g (R = Cl; x = S)
- 81.7 g (R = Cl; x = SO)
- 7.17 g (R = Cl; x = CH₂)
- 57.8 g (R = - Me; x = S)

Todas las formulaciones eliminaron nematodos y "Flukes" en ovejas.

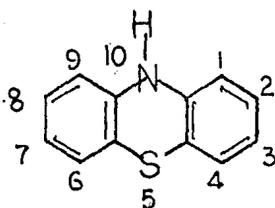
En la segunda patente (15), señalan el estudio realizado sobre el efecto sinergista de fenotiacinas sustituidas al administrarse simultanea o secuencialmente con bencimidazoles - 2 - sustituidos.

Los derivados del bencimidazol preferidos por su actividad fueron :



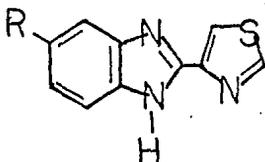
- R = 4 - Tiazolil
- 2 - Tiazolil
- 3 - Tienil
- 2 - Tienil
- 2 - Furil
- Fenilo

Los compuestos derivados de la fenotiazina preferidos fueron:



2 - Cloro - 10 - (3 - dimetilamino propil) fenotiazina, ó
10 - (2 - Dietilamino - 1 - propil) fenotiazina .

Continuando con un extenso programa sobre modificaciones estructurales del tiabendazol con el propósito de encontrar nuevos derivados con propiedades únicas, D. R. Haff. et. al (16) (Merck Sharpand Dohme, Instituto Merck), reportan una serie de compuestos derivados del 5 - Amino tiabendazol, los cuales presentaron el mismo espectro de actividad antihelmíntica del tiabendazol y con una mayor potencia que éste. De 300 compuestos sintetizados y evaluados, el 2 - (4 - Tiazolil) - 5 - iso propoxicarbonil amino bencimidazol fue seleccionado para investigaciones posteriores por su gran eficacia y total seguridad.



Potencia antihelmíntica relativa (a)

- H (Tiabendazol)	1.0
- NH ₂	0.8
- NH - C(=O) - O - CH (CH ₃) ₂	6
- NH - C(=O) - 	4

- NH - C - \emptyset O	4
- NH - C -  O	4
- NO ₂	0.2

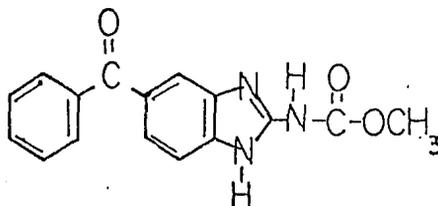
(a) = Basado en su eficacia contra Trichostrongyle (nematodo) en animales de laboratorio.

En lo referente a los resultados biológicos, se realizaron estudios en oveja, demostrando que este nuevo y potente antihelmíntico, a dosis de 5 - 15 mg/kg fue muy efectivo contra gusanos maduros e inmaduros del género Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Strongyloides, Chabertia y Oesophagostomum. Además, en ganado vacuno y a dosis de 10 - 30 mg/kg fue altamente efectivo en contra de gusanos maduros e inmaduros del género Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Strongyloides, Bunostomum y Oesophagostomum. También fue efectivo contra Dictyocaulus viviparus - - - ("Lungworm") a dosis de 22 - 44 mg/kg así como contra estados recientes enterales y parentales de Trichinella spirallis en ratón.

Estudios preliminares de este nuevo compuesto, mostraron relativa baja toxicidad en mamíferos, su índice terapéutico en rumiantes se estimó tentativamente de aproximadamente 10.

Por otro lado, este incremento en su potencia se atribuyó tentativamente a una alteración en su modo de metabolismo relativo al del Tiabendazol. La introducción del grupo acilamino en C-5, parece inhibir este y otras formas de su rápido metabolismo, permitiendo una expresión con una eficacia intrínseca mayor en esta clase antihelmíntica.

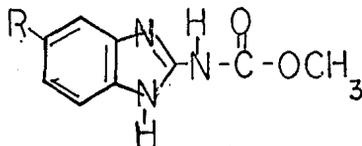
Para 1971, y volviendo a los derivados del 2 - bencimidazol - carbamato de metilo, la casa Janssen Farmacéutica (17), reporta la preparación de varios derivados, de los cuales, uno de los más importantes fue el mebendazol; N - [5 (6) - benzoil - 2 - bencimidazolil] carbamato de metilo, compuesto activo contra varios nematodos.



Mebendazol

Este compuesto tuvo una $LD_{50} > 80$ mg/kg en oveja y > 40 mg/kg en ratones, ratas y pollos, cuando se administró por vía oral.

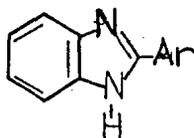
En el transcurso de este año también se publicó la preparación y ensayo biológico de varios bencimidazoles parecidos. Ejem.;

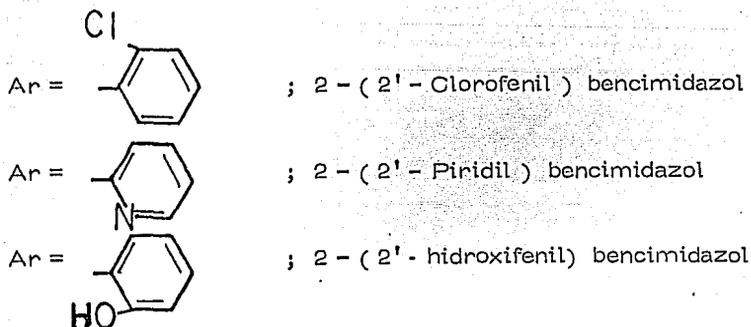


2 - bencimidazolil carbamato de metilo; útil como fungicida (R = H) (18) y bactericidas (R = - H; - Cl; - CH₃) (19)

Debido a las importantes propiedades del Mebendazol, se realizaron, entre otros intensos ensayos biológicos sobre sus propiedades antihelmínticas, de manera que el año siguiente, los laboratorios Wickham (20), presentaron su efecto sobre los huevecillos de Strongylus, señalando su virtual desaparición (100%) cuando se administraron dosis únicas en el rango de 6-13 mg/kg en caballos. En el mismo año, Guilhon, J. et. al. (21), también publicó su actividad frente a Strongylus vulgaris y Ascaris equorum en caballos infectados, indicando que, dosis únicas de 10 mg/kg / día provocaron la expulsión de los parásitos y, los huevos desaparecieron 2 - 5 días después del tratamiento. Ninguno de los caballos tratados mostró síntomas de efectos secundarios por el fármaco.

Para 1972, un grupo de investigadores rusos (22), presentaron la preparación y ensayo biológico de 20 bencimidazoles - 2 - sustituidos. De éstos, al probarlos por vía oral en ratones infectados con Trichinella spiralis y Syphacia obvelata, tres resultaron con la misma actividad que el Tiabendazol;



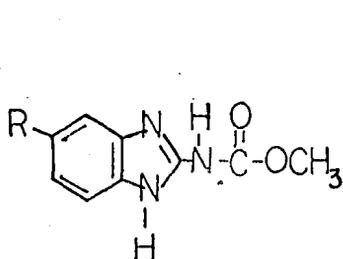


El índice terapéutico de estos tres compuestos, fue equivalente al del Tiabendazol, aunque se requirieron dosis más altas para lograr el mismo efecto nematocida.

Este mismo autor (23) encontró que el cambio de la posición de los - sustituyentes en el anillo bencénico, provocó la pérdida de la actividad nematocida. Este fenómeno, también lo observó en compuestos heterocíclicos cuando se cambió el heteroátomo de la posición 2'.

En 1975, Eugene A. A. et. al (24) de los laboratorios Syntex, presentó la preparación y propiedades del 5 (6) - Fenilsulfenil - 2 - bencimidazol - carbamato de metilo, el cual fue efectivo en dosis de 10 mg / kg en contra de nematodos gastrointestinales en caballos y, a 5 mg/kg o menos en contra de nematodos gastrointestinales y "lungworm" en ganado, ovejas y puerco.

Los 2 - bencimidazol - carbamatos de metilo, con actividad antihelmíntica han sido reportados por varios grupos de investigadores. Sustituyentes alquilo (10) y benzoílo (17, 20, 21, 25) en posición 5 (6), aumentan su actividad. Durante el curso de estas investigaciones, en este trabajo, encontraron, como otros autores (26, 27) que grupos éteres y tioéteres en posición 5 (6) presentaron alta actividad contra nematodos intestinales en animales de laboratorio. En este trabajo, encontraron que sustituyentes fenilsulfenilo en 5 (6) le confirieron una alta actividad en contra de una gran variedad de gusanos parásitos en animales domésticos y de laboratorio.



- 1a R = $\emptyset - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}} -$
 5 (6) Fenilsulfenil - 2 - bencimidazol carbamato de metilo
- 1b R = $\emptyset - \text{S} -$
 5 (6) - Fenil sulfenil - 2 - bencimidazol carbamato de metilo
- 1c R = $\emptyset - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(=\text{O}) -$
 5 (6) - Fenil sulfonil - 2 - bencimidazol carbamato de metilo.

Entre los datos biológicos realizados, reportaron que; para el compuesto 1 a, que fue el más activo, se obtuvieron los siguientes resultados: Administrados en dosis únicas orales a ovejas en rangos de 0.3 - 15 mg/kg en controles . . Una dosis de 5 mg/kg, dió una eficiencia mayor al 95% en contra de parásitos del género Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Bunostomum, Capillaria, Cooperia, Nematodirus, Moniezia, Chabertia, Oesophagostomum y Dictyocaulus. Un espectro similar de actividad fue observado en ganado tratado con 1.25 - 2.5 mg/kg. En caballos una dosis de 1.1 mg/kg fue efectiva para remover Strongylus vulgaris, Strongylus edentatus y Oxyuris equi. Eliminaciones consistentes de Parascaris equorum se obtienen con 10 mg/kg. En puerco, una dosis de 3 mg/kg, administradas en alimentos fueron efectivas para remover Ascaris suum, Oesophagostomum dentatum y Metastrongylus sp. No se observaron signos de toxicidad en ninguna de las especies probadas a dosis 5 veces mayores que la dosis efectiva.

Estudios preliminares de toxicidad, indicaron que la LD₅₀ fue de alrededor de 1600 mg/kg en sabuesos y sobre 6400 mg/kg en ratas y ratones.

El compuesto 1 a mostró un gran efecto contra Nematospiroides dubius y Hymenolepis nana en varias especies animales.

Es interesante señalar la actividad antihelmíntica de una serie de imidazo [4,5 - f] quinolin - 9 - oles, investigados en 1978 por Alaimo, R. J. et. al. (Norwich - Eaton Pharm - Div.,) (28)



Furadazol

De seis compuestos preparados, todos presentaron actividad contra gusanos planos, Hymenolepis nana. De éstos, el más activo fue el furadazol. Este compuesto fue altamente activo contra Taenia pisiformis y T. crassiceps en perros y, especies Moniezia en oveja.

Finalmente, es de subrayar la importancia que ha significado el estudio del mebendazol por sus excelentes propiedades antihelmínticas, mismas que se reflejan en el gran número de trabajos (aproximadamente 100) en el - Chemical Abstracts en los últimos diez años.

BIBLIOGRAFIA

- (1) H.D. Brown et. al. J. Am. Chem. Soc. 83, 1764 - 1765 (1961)
- (2) La fenotiacina bajo condiciones similares es activa a concentraciones de 10^{-2} g/ml. La penicilina es activa a 3×10^{-28} /ml contra Staphylococcus sensibles. H. Welch. "Antibiotic Therapy". The Arundel Press. Inc., Washington D. C. (1951) p. 62 .
- (3) A. C. Cuckler. J. Parasitol 47, 37 (1961)
- (4) T. E. Gibson. Adv. in Parasitol. 2, 231 - 232 (1964)
- (5) R.P. Buhs. J. Med. Chem. 7, 399 - 403 (1964)
- (6) C.A. 60, 15687c (1964); Pat. Belg. 631, 490. Aug. 16 (1963).
- (7) G.L. Dunn, P. Actor and V.J. Di Pasquo, J. Med. Chem. 9 (5) 751 - 753 (1966).
- (8) P.M.G. Bavin. J. Med. Chem. 9 (5), 788 - 790 (1966)
- (9) J.F. Ryley and G. J. Stracey, Parasitology, 53, 303 (1963)
- (10) P. Actor et. al. Nature, 215, 321 - 322 (1967)
- (11) C. A. 66, 2564 x (1967); Neth. Appl. 6,517,267 (Cl. C 07d), July 1 (1966)
- (12) C.A. 68, 68990g (1968); Lewis H. et. al. Fr. M. 4234, July 25 (1966); US. Appl. Nov. 19 and Dec. (1963).
- (13) C.A. 68, 81404 (1968); Australian 267, 591 (Cl. A. 61k) May 27, 1966 Appl. April 24, 1962)
- (14) C.A. 70, 118 105 m (1969); S. Africán 67 01, 171, 28 Aug. (1968), U.S. Appl. 28 feb. (1966).
- (15) C.A. 74, 146378 d (1971); Di Netta, et. al. Merck and Co. Inc. U.S. 3,549,754, 22 Dec. 1970. Appl 28 Mar 1967 - 21 Apr 1969).
- (16) D. R. Hoff. et. al. Experientia 26, 550 - 551 (1970); D.R. Hoff. S. African 6800,351, 17 jul (1969).
- (17) C.A. 74, 100047s (1971); Van Gelder et. al. Ger. Offen 2,029,637 (Cl. C 07d), 18 Feb (1971).
- (18) Schlatter, R. (du Pont de Nemours, E. I., and Co.), Ger. Offen 2,101,853 (Cl. C 07d), 29 Jul (1971)
- (19) Koyamada, K. et. al. (Sankyo Co., Ltd). Japan 71 29, 954 31 Aug (1971).
- (20) Walker, D. Knight. D. Vet. Rep. 90 (3), 58-65 (1972)
- (21) Bull. Acad. Vet. Fr. 44 (7), 311 - 15 (1971)
- (22) Kharizanova, T. et. al., Tr. Nauchnolzsl. Khim - Farm. Inst. 8, 347 - 52 (1972); C.A. 79, 38436 (1973)
- (23) Kharizanova, T., et. al., Adv. Antimicrob. Antineoplastic Chemother, Proc. Int. Congr. Chemother., 7 th. 1 (1), 449 - 51 (1971). Pub. Edited by Hejzlar, Miroslav. Univ. Park. Press: Baltimore, Md.
- (24) Eugene A. A et. Al., Journal of Medicinal Chemistry 18 (11), 1164-1166 (1975)
- (25) J.P. Brugmans et. al. J. Am. Med. Assoc. 217, 313 (1971)
- (26) V.J. Theodorides et. al., Br. Vet. J. 129, 97 (1973)
- (27) C. Baeder et. al. Experientia 30, 753 (1974)
- (28) Alaimo R. S. et. al., J. Med. Chem. 21 (3), 298 - 300 (1978)

4.1 Discusión sobre el mecanismo de acción.

Para el desarrollo de este punto, hemos tomado al mebendazol como compuesto representativo de los bencimidazoles, debido a que es el antihelmíntico de mayor espectro en esta área.

En términos generales, los agentes quimioterapéuticos ejercen su acción por interferencia con mecanismos bioquímicos o fisiológicos esenciales para la integridad funcional o la reproducción del organismo invasor. Muchos de estos compuestos son capaces de alterar un gran número de sistemas enzimáticos o respuestas fisiológicas, razón por la cual, es necesario realizar un análisis crítico y cuidadoso sobre los efectos observados al administrar un fármaco. Con respecto a este último punto, las investigaciones actuales, han dirigido su atención hacia el establecimiento de los criterios necesarios que conduzcan a dar una explicación racional sobre el mecanismo de acción de los fármacos, incluyendo la interrogante que explique la (s) causa (s) primaria (s) de un cambio bioquímico observado y no el resultado de un daño funcional producido por un agente terapéutico.

Aunque relativamente pocas investigaciones se han realizado sobre el modo de acción de los antihelmínticos (1), estos estudios han proporcionado información relacionada con los diferentes tipos de interrelaciones entre la acción quimioterapéutica y sus efectos bioquímicos y fisiológicos, así como algunas diferencias bioquímicas entre el parásito y el huésped. Estudios que, por otra parte, han contribuido al desarrollo de la bioquímica de los helmintos así como a la bioquímica y fisiología comparativa. Investigaciones que, en orden cronológico, se discuten a continuación

Van den Bossche (2) y De Nollin Sonja et. al (3) de los laboratorios Janssen, reportaron los efectos bioquímicos del mebendazol. El primero encontró que este fármaco inhibe el aprovechamiento de la glucosa anaerobia por Ascaris suum y Syphacia muris en pruebas "in vitro" a concentraciones más bajas que aquellas que afectan la motilidad de cualquier organismo. La inhibición del aprovechamiento de glucosa también se observó "in vivo" en pavos infectados con S. trachea. Tanto en las pruebas "in vitro" como "in vivo", la inhibición del aprovechamiento de la glucosa inducida por el mebendazol, fue asociada con la disminución de glucógeno endógeno de Ascaris y Syphacia. Además, la exposición de A. suum a concentraciones del mebendazol que inhiben el aprovechamiento de la glucosa, también producen una disminución de la concentración de ATP de la pared corporal. El efecto del fármaco sobre el aprovechamiento de la glucosa no se debió a la inhibición de la fosforilación de la glucosa, a una fosforilasa o al maleato mitocondrial que induce la fosforilación.

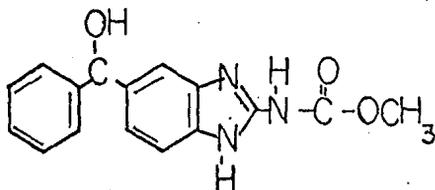
El segundo autor, Sonja (3), también encontró la inhibición, aprovechamiento y transporte de la glucosa en larvas de Trichinella spiralis por el mebendazol en pruebas "in vitro" e "in vivo" en ratas infectadas. Sus

estudios bioquímicos y de microscopio electrónico, indicaron que el mebendazol incrementó el agotamiento de glucógeno en esta larva. La pérdida de glucógeno del músculo del helminto, recordó al observado en el músculo - del Ascaris lumbricoides (3). También observó, que el fármaco no afectó el aprovechamiento, transporte y utilización de la glucosa por las ratas tanto infectadas como no infectadas.

En 1975, Leonard A. et. al., (4) realizaron pruebas de mutagenicidad en células de rata con el mebendazol, pruebas citológicas que no detectaron daños en los cromosomas estudiados.

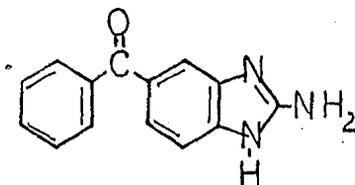
Al siguiente año, Korolkovas, A y Tamashiro Koshim (5), proponen un mecanismo de acción, por transferencia de carga, de algunos agentes anti-helmínticos. Cálculos de orbitales moleculares, usando la técnica W, indicaron que el tiabendazol, la niclosamida, la ditiazanina y la quinaprimina, son donadores de electrones, los cuales, podrían formar un complejo de transferencia de carga con las macromoléculas del parásito. El mebendazol, el pirivinio, fenamidina, diminazeno y la estilbamidina, fueron buenos aceptores de electrones, estos compuestos podrían formar complejos de transferencia de carga con el par citosina - guanidina en el DNA.

Por otro lado, W.E.G. Meuldermans et. al (6) (Janssen Pharm.), publicaron el metabolismo "in vitro" del mebendazol en fracciones de hígado de puerco, rata y perro. Al incubar el fármaco con fracciones microsomales, se observó que el metabolismo procede muy lentamente. Los metabolitos se extrajeron, purificaron e identificaron, el principal metabolito fue:



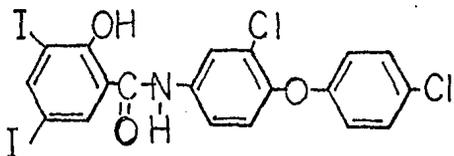
Las fracciones microsomales de las tres especies probadas, tuvieron - reductasas capaces de reducir la cetona del mebendazol.

Otro de los metabolitos encontrados únicamente en la fracción microsomal de cerdo fue:

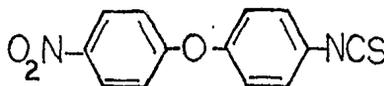


Metabolito encontrado en un 5% después de 4 hs. (Inhibido por SKF-525A)

En el mismo año, Cornish y Bryant (7) reportaron algunos cambios en la energía del metabolismo en Fasciola hepática mantenida "in vitro" debido, entre otros, al mebendazol. La adición de rafoxanida, nitroscanato o mebendazol a Fasciola hepática mantenida en una simple solución salina



Rafoxanida



Nitroscanato

no alteró el aprovechamiento de glucosa o la movilización de glucógeno. La rafoxanida y el nitroscanato disminuyeron los niveles de ATP e incrementaron las de AMP. El comportamiento del mebendazol fue similar a la rafoxanida, pero disminuyó éste último el total de nucleótidos de la adenina.

Boczoh K (8), aisló mitocondrias de músculo de larvas de T. spiralis que poseen rasgos característicos fisiológicos de las mitocondrias de mamíferos. La actividad específica de la succinato dehidrogenasa en fracciones citoplásmicas en corazón de rata y en larva de T. spiralis, ascendieron a solo un 2% de la actividad del total del homogenizado, indicando esto, que la actividad enzimática está confinada a la fracción microsomal de ambos tejidos. El mebendazol y el levamisol son inhibidores no competitivos de esta enzima (se dan los valores de K_i). Proponen que, la relación de K_i en mitocondrias de corazón de rata/ K_i en Trichinella puede servir como índice terapéutico.

I. L. Resins (9) publica la permeabilidad del mebendazol en membranas de quistes secundarios de Echinococcus granulosus en ratas, este autor reporta que el fármaco atraviesa fácilmente la pared del quiste por una probable difusión simple.

Este estudio es de gran importancia ya que por un lado esta infección se presenta en México y por el otro, se ha encontrado que el mebendazol es altamente efectivo en el tratamiento experimental de Echinococcus granulosus secundarios en ratones (10, 11), y que, su penetración en la masa del quiste hidatídico puede jugar un papel definitivo (12).

C. Bryant y R. A. Cornish (3), continuando sus investigaciones en este campo de la quimioterapia, emiten en este año otra publicación, en la que

señalan a los nucleótidos de la adenina como indicadores de la eficiencia antihelmíntica. Incubando *Monezia expansa*, el mebendazol disminuyó la concentración de ATP en 30 minutos. La concentración total de nucleótidos fue también significativamente disminuída. El cambendazol -ejerció efectos similares pero menos pronunciados que el mebendazol. La *Fasciola hepática* respondió de la misma forma frente al mebendazol en pruebas "in vitro", aunque se requirieron de un tiempo mayor de 36 hs. La rifoxanida, menos soluble, y el nitroscanato, también disminuyeron las concentraciones de ATP en tiempos mucho más cortos, pero no tuvieron efectos significativos sobre las concentraciones totales de nucleótidos.

Estudios sobre el efecto de estos agentes en oveja, revelaron que el mebendazol y el cambendazol son efectivos contra gusanos planos y disminuyeron los niveles de ATP en *Monezia*, siendo los nucleótidos de la adenina buenos indicadores de la eficiencia antihelmíntica.

Al año siguiente, estos mismos autores (14), reportan cambios metabólicos en algunos helmintos en ovejas tratadas con mebendazol. Los parásitos *Monezia expansa*, *Haemonchus contortus* y *Fasciola hepática* fueron removidos de ovejas, con suspensiones laxantes de mebendazol a 10 y 100 mg/kg, mostrando una disminución en la energía de su metabolismo. *M. expansa* y *H. contortus*, mostraron una disminución en los nucleótidos totales, niveles de ATP y en las relaciones de ATP/ADP. La concentración total de nucleótidos y la relación ATP/ADP, se incrementó 18 hs después del tratamiento, pero después de 30 hs se disminuyó significativamente.

En el transcurso de 1977 - 78, aparecen en las fuentes primarias de información, varios trabajos relacionados con algunos cambios bioquímicos y fisiológicos en los parásitos provocados por agentes antihelmínticos. Por ejemplo, M.S. Krikunov (15) et. al., señalaron que al administrar mebendazol y levamisol a ratas infectadas con *Alveococcus*, produjo un gran



número de quistes no viables, los quistes viables no tuvieron excolex y cutícula, presentando además desordenes en la membrana paronquimal. A Verheyen y colaboradores (16), realizaron exploraciones con microscopio electrónico, en *Cysticercus fasciolaris* (*Taenia taeniaeformis*), después de la administración de mebendazol en ratones infectados. En sus estudios, reportaron cambios topográficos en el cisticerco maduro después de la administración de 250 ppm de mebendazol en ratas infectadas. Los

cambios indujeron la gradual desaparición de las microtriquias y una progresiva degeneración del tegumento, dando como resultado, una superficie irregular con estructuras agrietadas, con hoyos y tipo cráteres. Al final, el cisticerco necrotizado perdió su tegumento completamente y fue cubierto completamente por células adhesivas del huésped.

También M. Lapras y P. Delatour (17), estudiaron las propiedades antimitóticas de algunos antihelmínticos embiotóxicos y teratógenos derivados del bencimidazol. El parbendazol, cambendazol y mebendazol presentaron actividad antimitótica y antitumor en varios experimentos "in vivo" e "in vitro". El mebendazol fue el que presentó la mejor relación de actividad / tolerancia.

Finalmente, en 1980, Laclette y colaboradores (18), reportaron la inhibición de la polimerización de las tubulinas. Evidencias ultramicroscópicas y turbidimétricas mostraron un efecto inhibitorio del mebendazol sobre la polimerización de tubulina en pruebas "in vitro". Además, los experimentos realizados, mostraron que este sitio de unión, es el mismo para la colchicina, aunque no presenten analogías estructurales ambos compuestos. Por otro lado, C. M. Ireland y colaboradores (19), publicaron la interacción de carbamatos del bencimidazol con proteínas microtubulares en mamíferos. Derivados del bencimidazol (mebendazol, parbendazol, fenbendazol, cambendazol, tiabendazol), inhibieron "in vitro" tanto la velocidad y los alcances de la unión microtubular de la proteína microtubular del cerebro de oveja. También se encontró cierta correlación entre la actividad antimicrotubular y la actividad antihelmíntica. La falta de una absoluta correlación, pudo deberse parcialmente a factores metabólicos o farmacodinámicos, pero también puede deberse a diferencias entre tubulinas de helmintos y mamíferos, proponiendo que, éstas se pueden encontrar probablemente alrededor del sitio de unión de la colchicina, lo que podría significar el punto apropiado para la quimioterapia específica contra helmintos y otros eucariotes.

BIBLIOGRAFIA; Discusión del mecanismo de acción

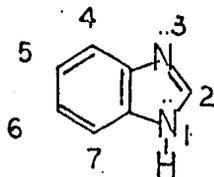
- (1) H.J. Saz and E. Bueding., Pharm. Rev., 18 (1), 871-894 (1966)
- (2) V. den Bossche. Comp. Biochem. Parasites. Proc. Int. Symp., Edited Van den Bossche, E. Academic. New York (1971; pub. 1972) p. 139 - 157.
- (3) D.N. Sonja et. al., J. Parasitol 59 (6), 970 - 6 (1973)
- (4) A. Leonard et. al. Mutat. Res. 26 (5), 427 - 30 (1974)
- (5) A. Korolkovas; T. Koshim., Rev. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo 12 (2), 109 - 18 (1974)
- (6) W. E. G. Meuldermans et. al. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1 (1), 35 - 40 (1976)
- (7) Cornish R. A; Bryant C., Int. J. Parasitol. 6 (5), 393-8 (1976)
- (8) Boczoh K., Biochem. Parasites Host-Parasite Relat., Proc. Int. Symp., 2nd Edited: Van den Bossche Hugo. North-Holland; Amsterdam, Neth. (1976) p. 589 - 597.
- (9) I. L. Reisin et. al., Int. J. Parasitol., 7 (3), 189-94 (1977)
- (10) D. D. Heath and R. A. F. Chevis., Lancet, 2, 218 (1974)
- (11) W. C. Campbell et. al. J. Parasitol., 61, 844 - 852 (1975)
- (12) D. D. Heath et. al. Parasitol., 70, 273 - 285 (1975)
- (13) C. Bryant; R. A. Cornish; M. S. Rahman., Biochem. Parasites Host-Parasite Relat. Proc. Int. Symp., 2nd. Edited by Van den Bossche, Hugo. North-Holland: Amsterdam (1976) p. 599 - 604
- (14) M. S. Rahman; R. A. Cornish; R.A.F. Chevis; C. Bryant , N. Z. Vet. J. 25 (4), 79-83 (1977)
- (15) M. S. Krikunov et. al., Probl. Parazitol, Mater Nauchn Konf. Parazitol. Ukr SSR 8th Ed. Markevich A.P. "Naukova Dumka": Kiev USSR (1975) p. 80-2.
- (16) A. Verheyen et al. J. Parasitol. 64 (3), 411-25 (1978)
- (17) M. Lapras; P. Delatour. Proc. Evr. Soc. Toxicol., 18 (Clin toxicol), 294 - 6 (1977)
- (18) J.P. Lacleite et. al. Biochem. Biophys Res. Commun. 92 (2), - 417-23 (1980)
- (19) C. M. Dreland et. al., Biochem. Pharmacol., 28 (17), 2680-2 (1979).

5 - Parte Química
(Bencimidazoles)

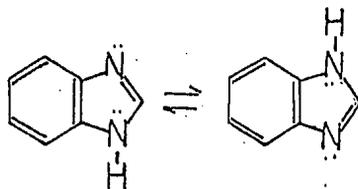
5. Parte Química

5.1 Generalidades

El sistema de anillos en el cual un anillo bencénico está fusionado en las posiciones 4,5- del imidazol se le llama bencimidazol

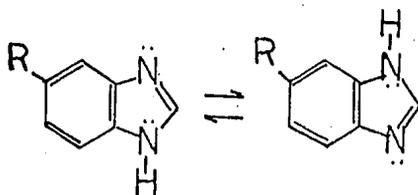


Quando éstos compuestos contienen un hidrógeno en posición -1, presentan dos formas tautoméricas; las cuales son inseparables, razón por -



la cual, cuando existen sustituyentes en el anillo bencénico, se indican de la siguiente forma:

Ejem:



5 (6) - R - bencimidazol

La sustitución del Hidrógeno en posición -1, por cualquier grupo, elimina la posibilidad de tautomerismo, definiéndose una sola estructura posible.

5.2.1 Propiedades Generales: Puntos de ebullición, puntos de fusión y grado de asociación.

Las propiedades fundamentales de los bencimidazoles, tales como sus puntos de fusión y ebullición característicos, el grado de asociación, su naturaleza anfotérica y comportamiento tautomérico, son muy parecidos a la de los simples bencimidazoles. Estos compuestos tienen altos puntos de fusión y ebullición, el compuesto padre, funde a 170°C . Son solubles en disolventes polares y ligeramente en disolventes no polares. Si contienen hidrógenos en posición -1, están muy asociados en disolventes no polares. La sustitución de este hidrógeno, disminuye marcadamente sus puntos de fusión y ebullición y, los bencimidazoles N-sustituídos prácticamente no están asociados.

5.2.2 Carácter Pseudoácido:

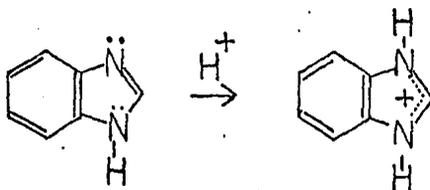
El carácter pseudoácido del bencimidazol así como el de muchos de sus derivados, se refleja en su habilidad para formar sales con metales. Entre las más importantes, está la sal de plata, la cual es ligeramente soluble en agua, la que se forma por tratamiento de una solución de bencimidazol en caliente con nitrato de plata (1,2). Este es un sólido cristalino que se disuelve fácilmente en ácidos minerales diluidos o ácido acético. Precipitados ligeramente solubles, también se obtienen con soluciones amoniacales de cobre, cobalto, cadmio y zinc. En general, 2- aril ó 2- alquil bencimidazoles, son capaces de formar sales de plata, estos compuestos no dan precipitados con los iones antes mencionados (2). La habilidad para reaccionar con un reactivo de Grignard para dar halogenuros de N-Magnesio, también refleja su naturaleza acídica (3). La eliminación del hidrógeno en 1, elimina sus propiedades pseudoacídicas.

Un número de sales cristalinas (tales como litio, sodio, potasio y bario) han sido preparadas por la adición de la apropiada amida del metal a una solución del bencimidazol en amoníaco líquido. Estas sales se hidrolizan con agua, regenerándose el correspondiente bencimidazol (4).

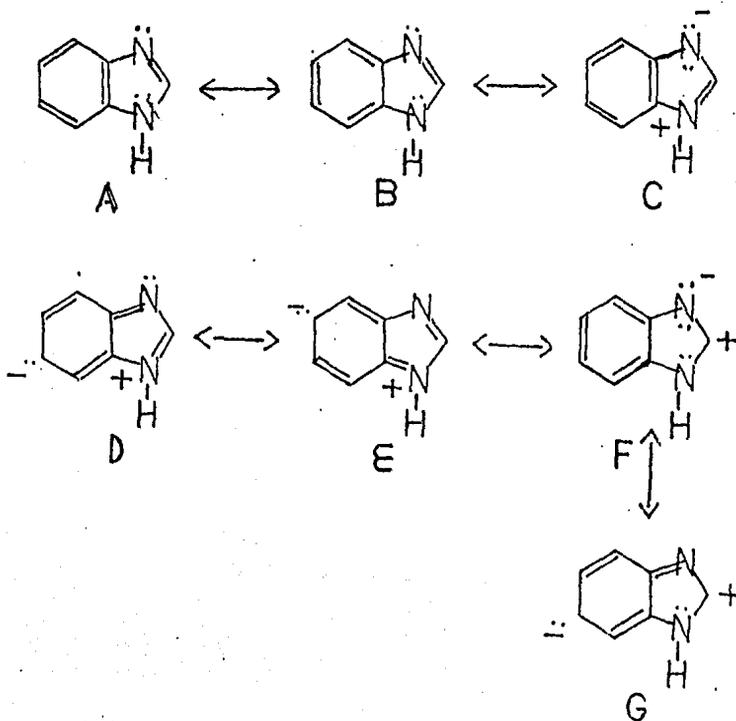
Grupos electronegativos, incrementan su naturaleza acídica, por ejemplo los nitrobencimidazoles son ácidos lo suficientemente fuertes para disolverse en soluciones acuosas de carbonato de sodio o amoníaco acuoso (5,6).

4.- Fuerza básica y estructura electrónica.

Los bencimidazoles son compuestos predominantemente básicos, teniendo la habilidad de formar sales cuando se ponen frente a ácidos, esta propiedad resulta del par de electrones libres de uno de los nitrógenos del imidazol y de su habilidad por deslocalizarse.



El bencimidazol ($pK_a = 5.5$), es una base considerablemente más débil que el imidazol ($pK_a = 7.0$). Esta diferencia es una consecuencia entre los anillos del imidazol y bencénico. La conjugación incrementa el número de contribuyentes, incrementándose su estabilidad química.



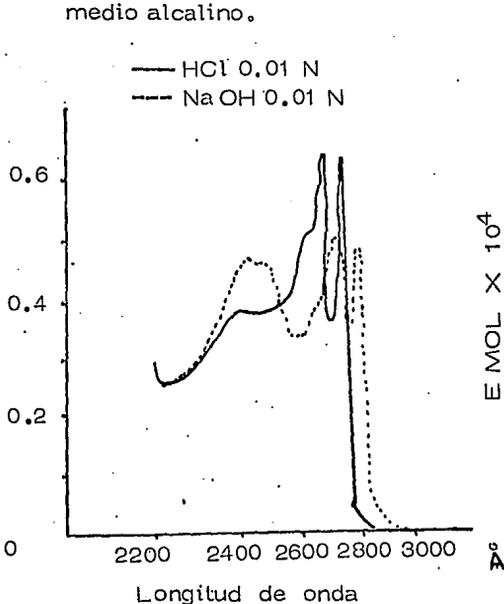
Las estructuras D, G, E muestran la conjugación entre el imidazol y el benceno, a las que se les atribuye la diferencia en la basicidad con respecto al imidazol.

5.2.4 Espectroscopía.

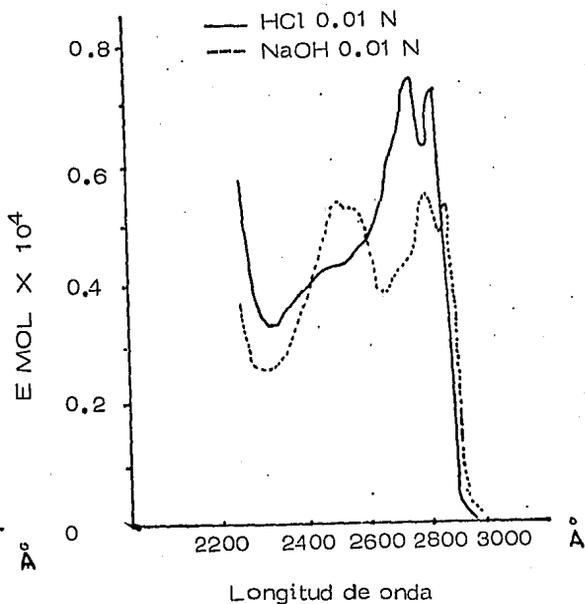
Los bencimidazoles poseen un espectro de absorción característico en la región de U.V., el cual puede emplearse para su identificación (7-15).

Los espectros de; bencimidazol, 5,6 - dimetilbencimidazol en HCl 0.01 N y NaOH 0,01 N se muestran a continuación.

Debe observarse que cada espectro presenta un número de bandas en solución ácida, las cuales se desplazan en una forma característica en un medio alcalino.



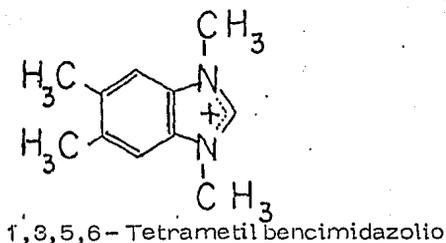
Espectro de U. V. del bencimidazol



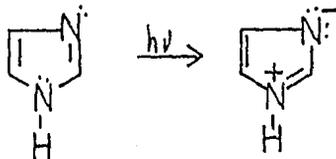
Espectro de U.V. del 5,6-dimetilbencimidazol.

La diferencia entre la forma protonada y no protonada debe ser la responsable de su marcado desplazamiento en el espectro de absorción. Esta observación se apoya en el hecho de que el espectro de U.V. de iones cuaternarios de bencimidazol tales como el ión 1,3,5,6 - Tetrametilbencimidazol,

no es dependiente del pH. En este compuesto, no existe la posibilidad de adición del protón.



Por otro lado, está reportado que el imidazol casi no absorbe en el cercano ultravioleta, lo cual indica su alta estabilidad aromática. La absorción en la región 207-208 μm , se debe, de acuerdo a investigadores italianos (17), a la conversión de especies simétricas con una estructura covalente a especies asimétricas y covalentes.



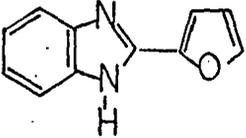
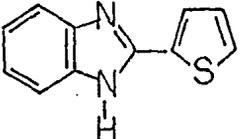
La introducción de grupos alquilo en cualquier posición en el anillo del imidazol, causa pequeños desplazamientos batocrómicos de esta banda de absorción (17, 18, 20) mientras que en N y C-Arilmidazoles, nuevas bandas intensas aparecen en la región de 250 - 300 μm , caracterizando la conjugación de dos anillos aromáticos. Bandas de este tipo también están presentes en el espectro de 2-arilmidazoles (16, 17, 39, 41).

Compuesto	λ max (log ϵ)	Referencia
Imidazol	207 - 208 (3.70)	17, 18
1- Fenilimidazol	225*;243;266* (3.79; 3.84; 3.27)	19
2- Fenilimidazol	271 (4.20)	17
4 (5) Fenilimidazol	257 (4.2)	18
Bencimidazol	244;248;266*;272;279 (3.74;3.73; 3.69; 3.71; 3.73)	17

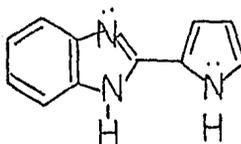
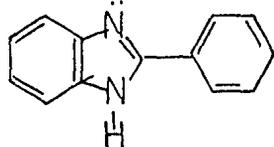
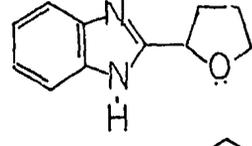
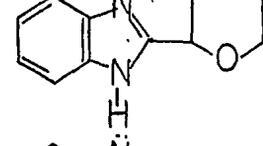
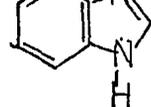
*Inflexión

El espectro de absorción del bencimidazol es mucho más complejo. Las bandas de absorción de longitud de onda más cortas (244-248 $m\mu$) se han asignado a transiciones electrónicas localizadas en el anillo del imidazol, mientras que las absorciones a mayores longitudes de onda se le asignan a las bandas B del benceno desplazadas (λ max = 255 $m\mu$) (17, 19, 21.). En el espectro del bencimidazol, así como en los benzazoles, no hay bandas de absorción correspondientes a la interacción entre el benceno condensado y otros anillos heterocíclicos. La razón de este fenómeno permanece todavía oscura.

Ejem. (42)

<u>Compuesto</u>	<u>λ max ($m\mu$)</u>	<u>$\log_{10} E$ max*</u>
	249 305	4.09 4.60
	247 313	3.97 4.37

* En metanol

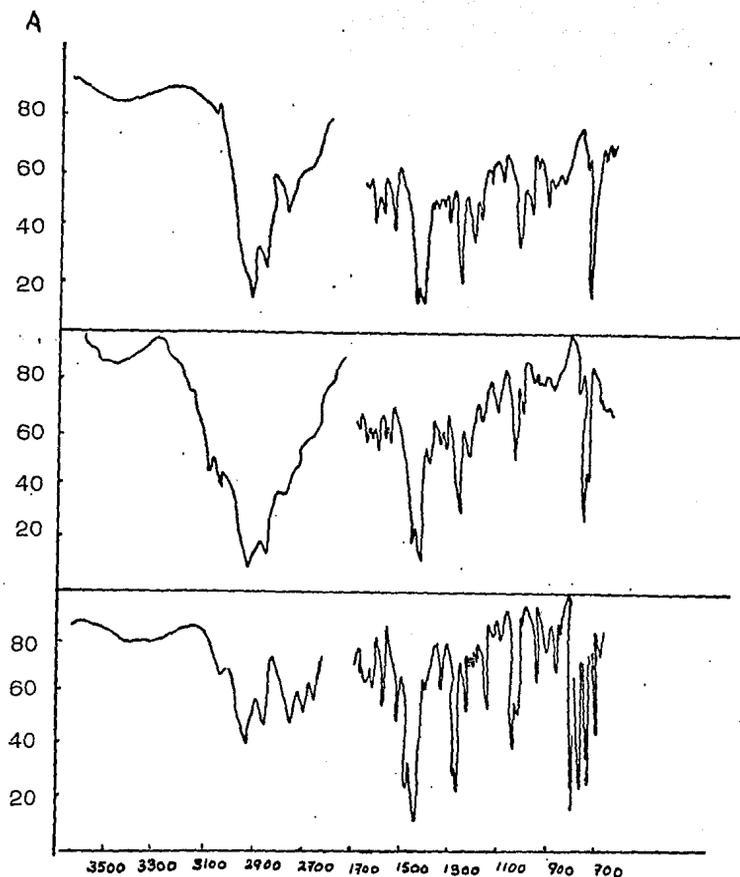
	251 309	3.98 4.61
	241 303	4.15 4.37
	243 273	3.81 3.91
	243 274	3.81 3.90
	244 266	3.73 3.69

El espectro de I. R. del imidazol(24, 25) y sus derivados (22, 23, 26, 27), se caracterizan por una serie de bandas de absorción intensas en las regiones de $760 - 880 \text{ cm}^{-1}$ (anillo imidazol), $1500 - 1620$ (enlaces $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$ aromáticos), y $2200 - 3600$ (enlace NH asociado). El mayor interés se relaciona con la intensa absorción en la región de $2200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$, la cual se atribuye a la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares del tipo $\text{N} \cdots \text{H} - \text{N}$ (22, 23, 27, 28) o a la formación de la estructura $\text{N}^+ - \text{H}$. Una absorción similar se observa en el espectro de I. R. del benzimidazol y sus derivados 2 - sustituidos (29). Cuando el átomo de hidrógeno del grupo NH es reemplazado por un metal (24), deuterio (25) o un grupo ácido (31) o alquilo (30), esta señal desaparece, como se esperaba.

La presencia de las bandas de absorción en la región $2400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ se atribuyen a los fuertes puentes de hidrógeno del tipo $\text{NH} \cdots \text{N}$, asociación característica de moléculas del benzimidazol. Las bandas de absorción en la región $1640 - 1550 \text{ cm}^{-1}$, se atribuyen a una combinación de vibraciones de los enlaces:

$\text{>C}=\text{C}<$ y $\text{>C}=\text{N}-$ ("Stretching"), mientras que las bandas en la región $760 - 735 \text{ cm}^{-1}$, se deben a vibraciones de los cuatro grupos adyacentes $\text{>C}-\text{H}$ en el anillo bencénico (K.J. Morgan, J. Chem. -

Soc. 2343 (1961); J. O'Sullivan. Spectrochim Acta, 16, 762 (1960).

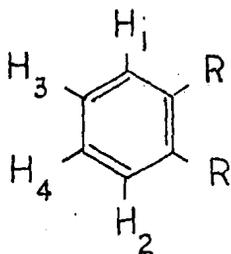


Espectro de infrarrojo A) Transmitancia (%); ν número de onda (cm^{-1})
 1) 2-Nonilbencimidazol 2) Isobutilbencimidazol 3) 2-bencilbencimidazol.

Los espectros de Raman (32, 24, 25, 33, 36, 37 38) y fluorescencia (34, 35) del imidazol y derivados del bencimidazol también han sido investigados. Por ejemplo, el espectro del bencimidazol en acetona, (21) debido al intercambio rápido del protón hay un plano efectivo de simetría, lo que lo clasifica como un sistema A_2B_2 ;

Constantes de acoplamiento y valores de \mathcal{J} para el bencimidazol

	J_{12}	J_{34}	$J_{13} = J_{24}$	$J_{14} = J_{13}$	\mathcal{J}	\mathcal{J}_{12}	\mathcal{J}_{34}
	(c/s)	(c/s)	(c/s)	(c/s)			
	(para)	(orto)	(orto)	meta			
Bencimidazol	0.7	7.1	8.2	1.4	2.52	2.30	2.7



El valor \mathcal{J} , corresponde al centro de simetría. La precisión estimada es ± 0.1 c/s. para las constantes de acoplamiento y de ± 0.01 para los valores de \mathcal{J} .

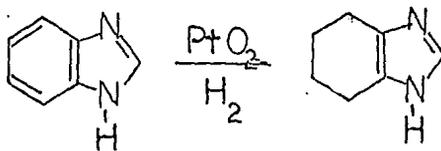
BIBLIOGRAFIA

- 1) Bamberger, E., and Lorenzen J., Ann. 273, 269 (1893)
- 2) Feigl, F. and Glerch, H., Monatsh. 49, 385 (1928)
- 3) Oddo. B., and Ingrassia, F., Gazz. Chim. Ital. 62, 1092 (1932)
- 4) Wood, D., and Bergstrom, F.W., J. Am. Chem. Soc. 55, 3314 (1933)
- 5) Bamberger, E., and Berle, B. Ann. 273, 303 (1893)
- 6) Nietzki, R., and Hagenbach, H., Ber., 30, 539 (1897)
- 7) Behagel, O., and Schneider, E., Ber. 69, 88 (1936)
- 8) Glotz G., Bull. Soc. Chim. 3, 511 (1936)
- 9) Wiegand, C., and Merkel, E., Ann. 550, 175 (1912)
- 10) English, J.P., et. al., J. Am. Chem. Soc. 67, 295 (1945)
- 11) Huebner, C.F., et. al., J. Biol. Chem. 159, 503 (1945)
- 12) Steek, E.A., et. al., J. Am. Chem. Soc. 70, 3406 (1948)
- 13) Vander Warf, G.M., Rec. Trav. Chem. 67, 45 (1948)
- 14) Beaven, G.H., et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1, 957 (1949)
- 15) Beaven, G.H., ibid. 2, 944 (1950)
- 16) L.M. Pushkina, et. al., Zh. Obshch. Khim., 32, 2624 (1962)
- 17) G. Leandri, et. al., Gazz. Chim. ital. 85, 769 (1955)
- 18) H. Schubert and H. Baumann, Z. Phys. Chem. (Leipzig), 203, 251 (1954).
- 19) A.F. Pozharskii, Zhur. Obshch. Khim., 34, 630 (1964)
- 20) H. Zimmermann, Z. Elektrochem., 63, 601 (1959)
- 21) Y. Maroni-Baurat, et. al. Bull. Soc. Chim. France. 1741, 1747 (1961)
- 22) D.J. Rabiger and M.M. Joullie, J. Org. Chem. 29, 476 (1964)
- 23) D.J. Rabiger and M.M. Joullie, J. Chem. Soc. 915 (1964)
- 24) W. Otting, Ber. 89, 2887 (1956)
- 25) D. Garfinkel and J.T. Edsall, J. Am. Chem. Soc. 80, 3807
- 26) D. O'Sullivan, Spectrochim. Acta, 16, 764 (1960)
- 27) D. O'Sullivan, J. Chem. Soc., 3278 (1960)
- 28) N. Joop. and H. Zimmermann, Z. Elektrochem., 66, 541 (1962)
- 29) J. Morgan, J. Chem. Soc. 2343 (1961)
- 30) A.M. Simonov et. al., Zh. Obsch. Khim., 33, 571 (1963)
- 31) W. Otting, Ber. 89, 1941 (1956)
- 32) H. Zimmermann, Z. Elektrochem., 65, 821 (1961)
- 33) K.W. Kohlrusch and R. Seka, Ber. 71, 985, 1551 (1938)
- 34) V. Kolarov et. al. Compt. rend. Acad. bulg. Sci. 15, 167 (1962)
- 35) R. Gompper and H. Herling, Ber. 89, 2816 (1956)
- 36) P.J. Black and M. L. Itteffernan, Aust. J. Chem. 15, 862 (1962)
- 37) H.A. Staab and A. Mannschrech, Tetrahedron Lett. 913 (1962)
- 38) R. J. Pugmire and D. M. Grant, J. Am. Chem. Soc. 93, 1880 (1971)
- 39) A. Mangini and F. Montanari. Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna, 14, 36 (1956)
- 40) A.I. Kiprianov and V.A. Shrubouich, Zh. Obshch. Khim., 29, 1290 (1959)
- 41) L.N. Pushkina et. al., Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 149, 135 (1963)
- 42) R.C. Selms, J. Org. Chem. 27, 2163 (1962)

5.3 Reacciones

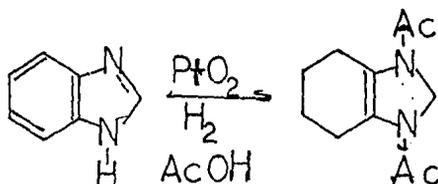
5.3.1 Aromaticidad, Reducción, Oxidación.

El anillo del imidazol se caracteriza por su alta estabilidad con respecto a la reducción. El bencimidazol y sus N-alquilderivados al reducirse con óxido de platino da 4,5,6,7 - Tetrahidrobencimidazoles. (1).

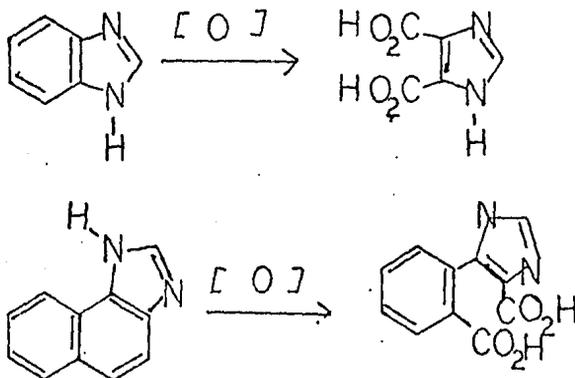


Nafto[1,2-b]imidazol es hidrogenado con el mismo catalizador a 6, 7, 8, 9 - Tetrahidronafto [1,2-b]imidazol, mientras que el fenantro[9,10-b]imidazol es reducido al octahidroderivado (1).

Bayer demostró que el bencimidazol es hidrogenado en ácido acético sobre óxido de platino (2).



El anillo del imidazol es más estable que el del benceno y naftaleno frente a la oxidación, como lo muestra la reacción de oxidación del bencimidazol con - permanganato de potasio, dicromato de potasio 4, 5, o con peróxido de hidrógeno 3, produciendo el ácido imidazol - 4, 5 - dicarboxílico.



La oxidación del bencimidazol con peróxido de plomo(7) es poco usual, produciendo el $\Delta^{2,2'}$ - diisobencimidazolideno.

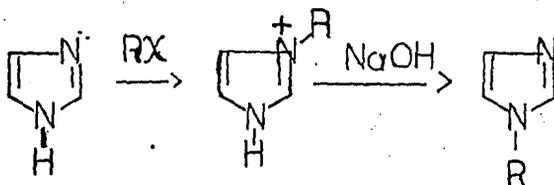
Dióxido de selenio oxida al 2 - metilbencimidazol a o-hidroxi acetanilida(8)

5.3.2 Sustitución Electrofílica

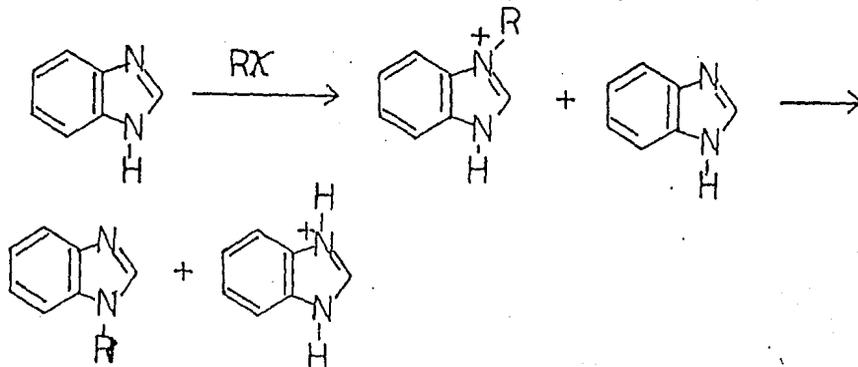
Alquilaciones y reacciones relacionadas.

5.3.2.1 N - sustitución;

El método clásico para la preparación de N - alquilimidazoles consiste en hacer reaccionar el compuesto heterocíclico y el halogenuro de alquilo, en un tubo sellado a 100 - 150°C (Wallach, Wyss, Fischer, Pyman) (9 - 11). Bajo estas condiciones, la reacción ocurre en el nitrógeno tipo piridina ($S_E 2'$ (14, 16)).



Si el proceso se detiene en el estado en el cual el clorhidrato del derivado N-sustituído se ha formado, teóricamente este método sería cuantitativo para la monoalquilación (después de tratar la sal con la base). Sin embargo, cuando el imidazol es alquilado en medio neutro, se alcanzan rendimientos máximos del 50%. Usando bencimidazol, por ejemplo, se ha demostrado experimentalmente que una gran parte del bencimidazol (aprox. 50%) no se alquila debido a que forma el clorhidrato, el cual ya no se alquila (16, 14).

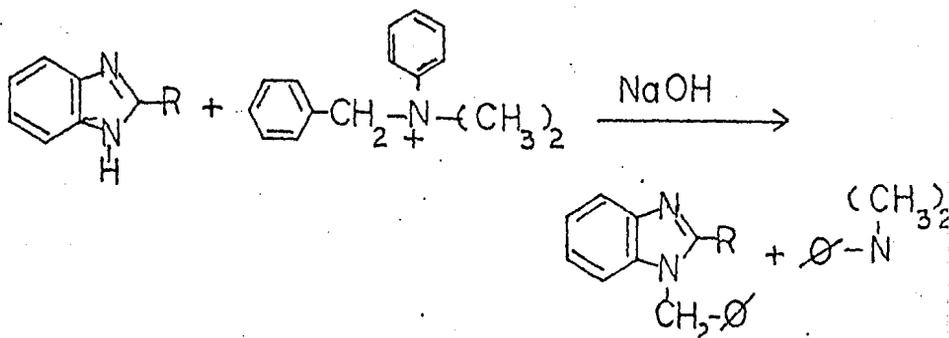


El uso de un exceso de imidazol dos moles por mol de $R-X$, no ha dado buenos resultados.

Los resultados más satisfactorios se obtienen cuando los imidazoles se alquilan en medio básico; alcóxidos(17,18), acetato de sodio(19), carbonato de sodio(20), hidruro de sodio(21) etc. Esta reacción se ha realizado en alcohol, menos frecuente en hidrocarburos(17, 23) agua(20), dioxano,(24, 25) y amoníaco líquido(22, 26).

Para el caso del bencimidazol, para lograr buenos rendimientos, se han establecido las cantidades iniciales del halogenuro de alquilo y de base(27). El rendimiento máximo de 1 - alquil bencimidazol (76 - 83% para primarios y 50 - 60% de alquil secundarios y bromuros de arilalquilo) puede lograrse por el uso de dos moles de bromuro de alquilo y 1.5 moles de álcali por mol de bencimidazol.

Para la introducción de radicales arilalquilo en el grupo NH del bencimidazol, se han empleado los cloruros de dimetil fenil aril alquil amonio(16,28,29). Esta reacción procede rápidamente con rendimientos casi cuantitativos en solución acuosa de hidróxido de sodio.



La alquilación de 2 - aril bencimidazoles en medio alcalino, procede con dificultad debido a factores estéricos(12, 16). En estos casos, es conveniente el empleo de sales de plata.

Como resultado de la formación de dos isómeros, la alquilación de imidazoles asimétricos así como de derivados de bencimidazoles, procede de una manera muy compleja. Este problema ha sido reexaminado a partir de datos obtenidos de estudios cinéticos y espectroscópicos(14, 15). Los datos obtenidos fueron inconsistentes, no sólo con los resultados anteriores, sino también con los resultados de muchos nuevos estudios(19, 30 - 32), por lo que, conclusiones finales, todavía son prematuras.

Bencimidazoles (33, 34), bencimidazonas (35) y bencimidazoltionas (36) reaccionan con formaldehído y aminas secundarias, formando N-amino metil derivados.

La reacción de derivados del bencimidazol con óxido de etileno dando N - β - hidroxietilbencimidazoles se ha estudiado con detalle (37, 39) .

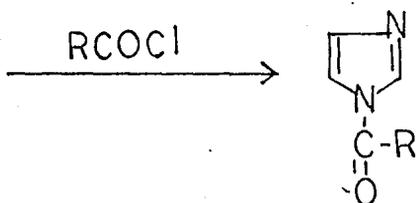
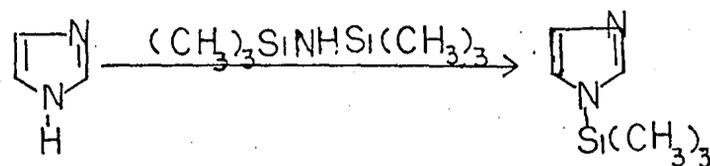
Imidazol, bencimidazol y sus derivados sustituidos, se alquilan en el grupo HN por una gran variedad de compuestos insaturados; ejem; acetileno (40, 41), acrilonitrilo (54, 32, 42), derivados del ácido acrílico (43, 44) y acetato de vinilo(45).

En medio alcalino (53) y neutro (46, 47) el 2 - amino bencimidazol se alquila en el nitrógeno del anillo.

Los cloruros de ácidos sulfónicos aromáticos fácilmente acilan al imidazol y bencimidazol en el grupo NH en presencia de agentes básicos suaves (carbonato de potasio, acetato de sodio (48, 49)).

2 - Mercapto y 2 - hidroxí derivados del imidazol y bencimidazol son acilados con anhídridos de ácido y cloruros, en los átomos de nitrógeno (50-52). 2 - aminobencimidazoles son acilados en el grupo amino exocíclico (46).

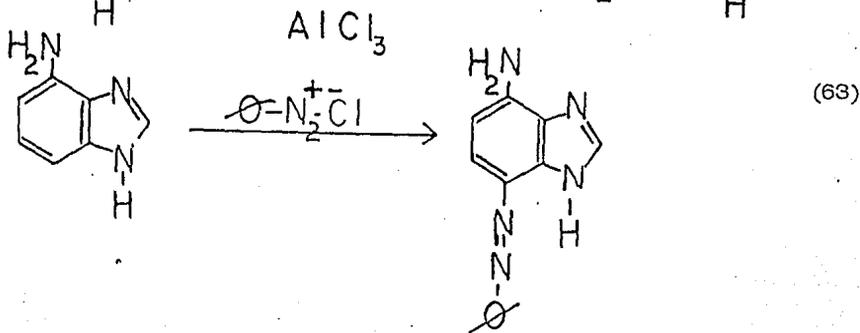
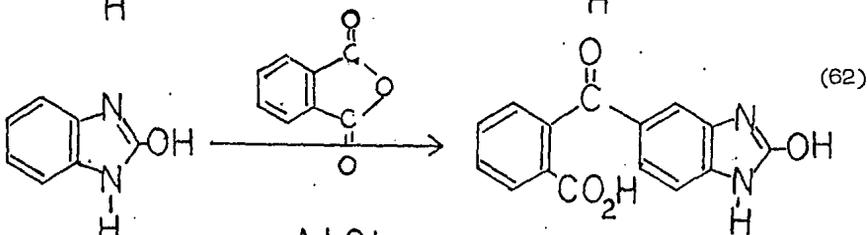
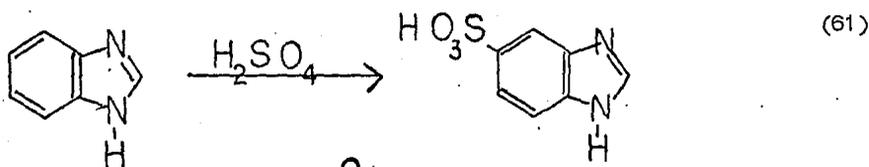
La silación en el imidazol, bencimidazol y otros compuestos heterocíclicos con un átomo de nitrógeno tipo pirrol (NH), ocurre con dimetildisilazano con formación de N - trimetilsilil derivados (55), los cuales son muy reactivos. Estos compuestos son acilados con cloruros de ácidos con rendimientos casi cuantitativos aún a 0°C.

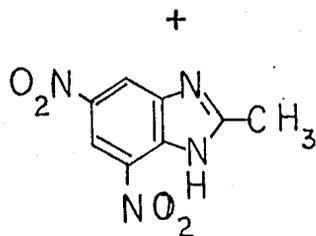
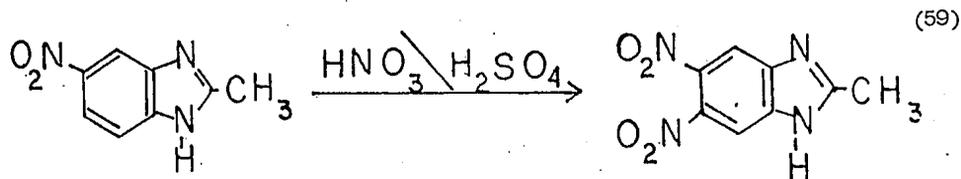
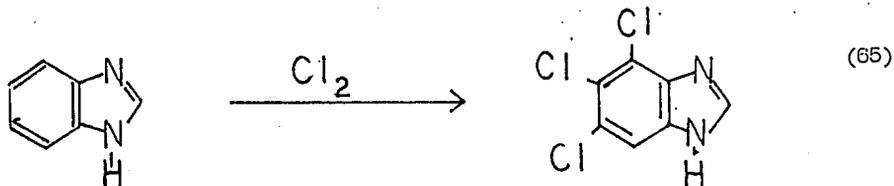
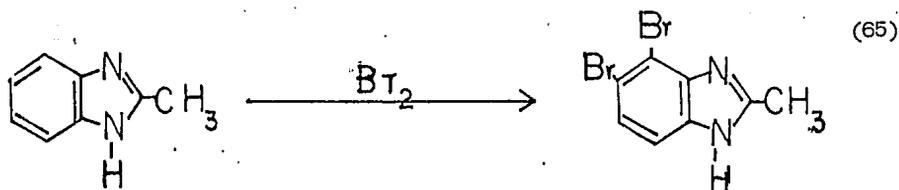
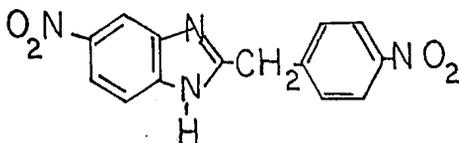
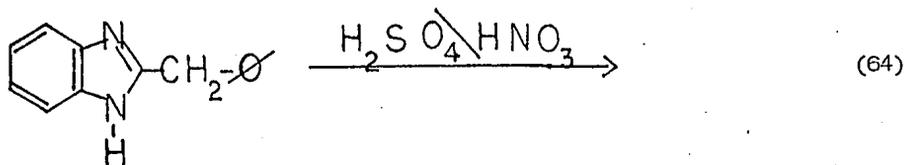


5.3.2.2 Sustitución en el anillo bencénico e imidazólico.

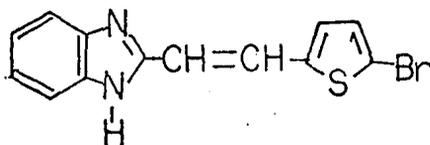
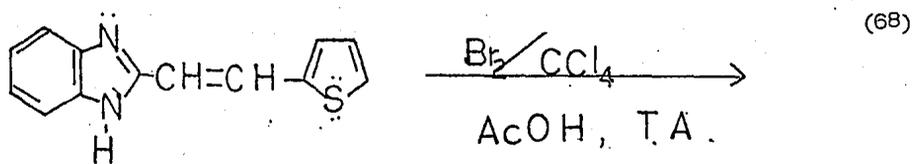
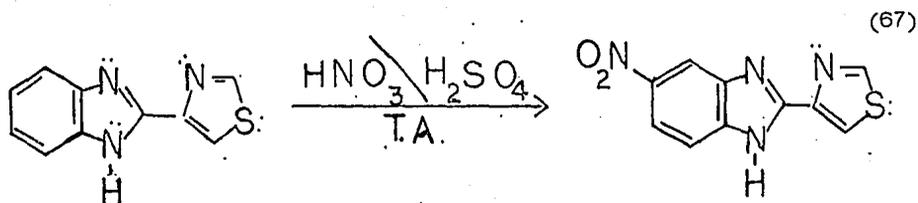
Muy poca atención se le ha dado a las reacciones de sustitución electrofílica en estos compuestos. En general, se ha observado que el electrófilo ataca preferentemente la posición 5 en el bencimidazol. Cuando tiene sustituyentes fuertemente activantes (ejem, amino, hidroxilo), en posición 5, el segundo sustituyente entra en la posición 4 (58). Por otro lado, cuando el sustituyente en 5 es atractor de electrones, orienta a la posición 4 así como a la 6 (59). Si el sustituyente en 5 no influye en el curso de la siguiente sustitución (ejem, metilo (56), metoxi (57)), el segundo sustituyente entra en la posición 6. Algunos aspectos de estos efectos directivos los ha presentado racionalizados desde el punto de vista teórico Brown y Heffernan (60), estudio que se publicó en 1956 y que, requiere de su actualización y complementación de acuerdo a los avances en esta área.

Ejemplos:





Cuando se tienen heterocíclicos como sustituyentes, la sustitución procede r  en el anillo más reactivo.



BIBLIOGRAFIA

- 1) H. Schubert and H. Fritsche, *J. Prakt. Chem.*, 7, 207 (1958)
- 2) H. Bayer, *J. Org. Chem.* 26, 1649 (1961)
- 3) H. Von Evler, et. al., *Arkiv. Kem.*, 14, 419 (1959)
- 4) L.S. Efros et. al., *Zhur. Obshch. Khim.*, 26, 455 (1956)
- 5) N.B. Vinogradova, *Zhur. Obshch. Khim.*, 31, 1466; 1471; 1476 (1961)
- 6) E. Schipper and A. Day, in "Heterocyclic Compounds", Vol 5, Dnostr. Lit., Moscow, (1961) p. 161.
- 7) J.H. Hill, *J. Org. Chem.* 28, 1931 (1963)
- 8) M. Seyhan, *Ber.*, 86, 888 (1953)
- 9) K. Hofmann, "Imidazole and Its Derivatives". New York (1953) p.1
- 10) J. Wright, *Chem. Rev.* 48, 397 (1951)
- 11) E. Schipper and A. Day, in *Heterocyclic Compounds*, Vol 5, Inostr. Lit. Moscow (1961).
- 12) L.N. Pushkina et. al. *Zhur. Obshch. Khim*; 32 2624 (1962)
- 13) D.D. Dalgatov and A.M. Simonov, *Zhur. Obshch. Khim*, 33, 1007 (1963)
- 14) A Grimison et. al, *J. Chem. Soc.* 1352, 1357 (1960)
- 15) J.H. Ridd and B. Smith. *J. Chem. Soc.* 1363 (1960)
- 16) A.F. Pozharskii, Candidate's Thesis, Rostov - on-Don State University, Rostov - on - Don (1963)
- 17) U.S.P. 2 623 879 (1952); *Chem. Abs.*, 47, 9367 (1953)
- 18) J. Davoll, *J. Chem. Soc.* 314 (1960)
- 19) N.V. Subba Rao and C.V. Ratnam, *J. Chem. Soc.*, 3087 (1959)
- 20) M.T. Le Bris, H. Wahl, and T. Jambu, *Bull. Soc. Chim. France* 343
- 21) F.F. Pérez, *Rev. real. acad. cienc. exact., Fis. y nat. Madrid*, 45, 371 (1961)
- 22) A.M. Roe, *J. Chem. Soc.* 2195 (1963)
- 23) U.S.P. 3073 841 (1963); *Chem. Abs.*, 58, 12574 c (1962)
- 25) German P. 1000 384 (1957); *Chem. Abs.* 54, 1550 b (1960)
- 26) P.W. Alley and D. Shirley, *J. Org. Chem.*, 23, 1791 (1958)
- 27) A.F. Pozharskii and A.M. Simonov, *Zhur. Obshch. Khim.*, 33, 1179 (1963)
- 28) A.M. Simonov et. al., *Zhur. Obshch. Khim.*, 30, 3062 (1960)
- 29) A.M. Simonov and A.F. Pozharskii, *Zhur. Obshch. Khim.*, 34, 1572 (1964)
- 30) R. Foster, H. Ing. and E. Rogers, *J. Chem. Soc.*, 1674 (1957)
- 31) B. Aliprandi et.al., *Ann. Chim. (Italy)*, 48, 1349 (1958)
- 32) A.M. Efros, *Zhur. Obshch. Obshch. Khim.*, 30, 3565 (1960)
- 33) A. Novelli, *Bol. Soc. quim - Perú*, 19, 77 (1953); *Chem. Abs.*, 49, 1021g (1955)
- 34) T. Okuda, *Takugaku Zasshi*, 80, 205 (1960).
- 35) H. Zinner and B. Spangeuberg. *Ber.*, 91, 1432 (1958)
- 36) H. Zinner et. al., *Ber.*, 90, 2852 (1957)
- 37) J. Sawlewicz et. al., *Ac ta Polon. Pharm.*, 17, 85, 113 (1960)

- 38) J. Sawlewicz and Z. Sznigir, Acta Polon. Pharm., 18, 81 (1961)
- 39) J. Sawlewicz. Roczniki Chem., 36, 862 (1962)
- 40) W. Reppe et. al. Ann. 601, 128 (1956)
- 41) Jap. P. 16027 (1961); Chem. Abs., 56, 12.907 (1962)
- 42) A.M. Efros. Zh. Obshch. Khim., 28, 617 (1958)
- 43) T. Wieland et. al., Ber., 90, 194 (1957)
- 44) W. B. Wheatley and G. F. Stiner, J. Org. Chem., 22, 923 (1957)
- 45) H. Hopff. et. al., Helv. Chim. Acta, 43, 135 (1960)
- 46) N.D. Vitkevich and A.M. Simonov. Zh. Obshch. Khim. 30, 2868 (1960)
- 47) A. M. Simonov and Yu. M. Yutilov. Zh. Obshch. Khim. 32, 2670 (1962)
- 48) S. Okano et. al., Yakugaku Zasshi, 77, 1108 (1957)
- 49) S. S. Tiwari and A. Swaroop, J. Indian Chem. Soc., 39, 195 (1962)
- 50) A. Lawson and H. V. Morley J. Chem. Soc. 1103 (1956)
- 51) J. A. Baker, J. Chem. Soc., 2387 (1958)
- 52) D. Harrison, J. Chem. Soc. 4827 (1961)
- 53) S. S. Berg and E. W. Parnell, J. Chem. Soc. 5275 (1961)
- 54) L.S. Efros et. al., Zh. Obshch. Khim., 23, 697 (1953)
- 55) L. Birkofer, P. Richert and. A. Ritter, Ber., 93, 2804 (1960)
- 56) O. Fischer and H. Hess. Chem. Ber., 36, 3967 (1903)
- 57) E. Ochiai and M. Kataga J. Pharm. Soc. Jap. 60, 543 (1941)
- 58) K. Fries, Ann. 454, 121 (1927)
- 59) G. E. Ficker and D. J. Fry. J. Chem. Soc. 736 (1963)
- 60) R. D. Brown and M. L. Heffernan J. Chem. Soc. 3683 (1956)
- 61) L.S. Efros. Zh. Obshch. Khim., 23, 842 (1953); C. A. 48, 4524c (1954)
- 62) L.S. Efros et. al., Zh. Obshch. Khim. 23, 1691 (1953); C. A. 48, 13686e (1954)
- 63) L.S. Efros. Zh. Obshch. Khim. 23, 951 (1953); C. A. 48, 8222b (1954)
- 64) A. F. Casey and J. Wright. J. Chem. Soc., 1511 (1966)
- 65) H.R. Hensel, French. Patent. 1,403,128 (1965); C. A. 64, 2094g (1966)
- 66) K.L. Kirk and L. A. Cohen. J. Org. Chem. 34, 384 (1969)
- 67) D.R. Hoff, M.H. Fisher, R.J. Bochis. Experientia 26, 550 (1970)
- 68) W.R. Sullivan. J. of Med. Chem. 13 (4). 78 (1970)

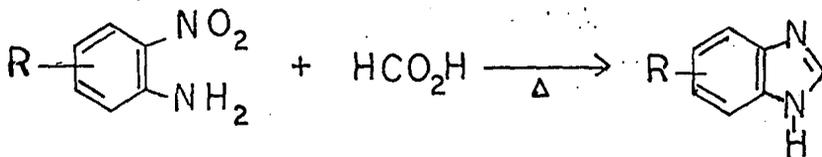
5.4 Métodos de preparación de bencimidazol de interés en el campo de los antihelmínticos.

Uno de los métodos principales para la preparación de bencimidazoles es la condensación de o - arilendiaminas con ácidos carboxílicos y sus derivados. Se han realizado intentos con el propósito de encontrar nuevas rutas para la preparación de bencimidazoles, tales como la descomposición térmica de 1,5 - diariltetrazoles y 1,2,4 - oxadiazol - 5 - onas (1 - 6), o la transposición de N - aril - N - hidroxiamidinas (6), métodos que han tenido poca importancia desde el punto de vista preparativo.

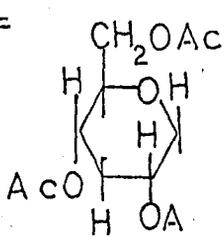
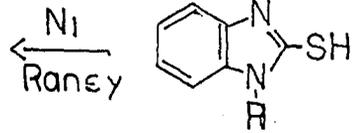
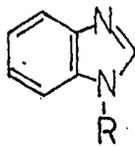
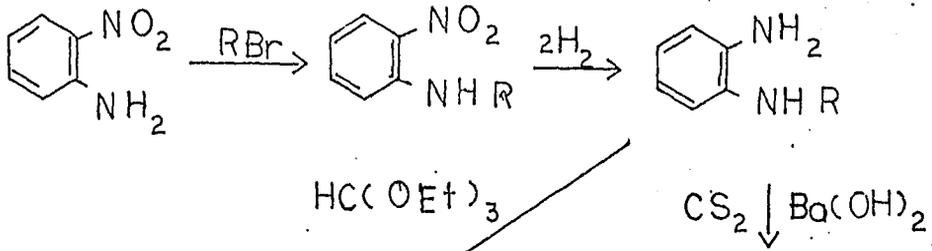
Al mismo tiempo, la síntesis clásica de o - arilendiaminas ha sido significativamente modificado. El método que emplea o - nitroanilinas se ha desarrollado de manera que la reducción y ciclización se realiza en un sólo paso (7 - 9). El método de Phillips para la síntesis de 2 - aril bencimidazoles también ha sido mejorado (10, 11, 12), y muchas nuevas modificaciones se han introducido en la reacción de o - ariléndiaminas con aldehídos (13 - 16).

5.4.1 Síntesis de bencimidazoles sin sustituyentes su posición 2

La formación de bencimidazoles a partir de o - fenilendiamina y ácido fórmico procede con mucha facilidad; condiciones cercanas a las fisiológicas, durante cinco días, producen bencimidazol con un rendimiento del 83% (17). A 100 - 110°C, el tiempo requerido para lograr este rendimiento, se reduce a 2 hs. Varios bencimidazoles sustituidos en el anillo bencénico (alquilo, - halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro etc.), pueden obtenerse por medio de esta reacción.



Varios trabajos se han realizado en relación con la vitamina B₁₂, muchos de los cuales han estado enfocados hacia la preparación del 5,6 - Dimetil - bencimidazol (7, 18 - 23), así como el N - glucosilbencimidazol (24, 25 - 29), poniéndole particular atención al 5,6 - dicloro y 5,6 - dimetil - 1 - glucosil bencimidazol en vista de su alta actividad fisiológica. Los 1 - glucosil bencimidazoles se han sintetizado partiendo de la correspondiente o - nitroanilina y el bromuro de glucosilo acetilado.



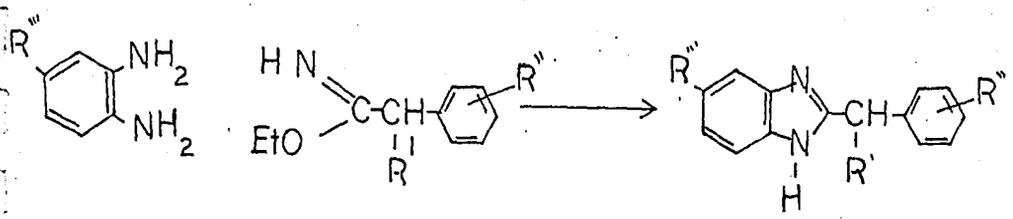
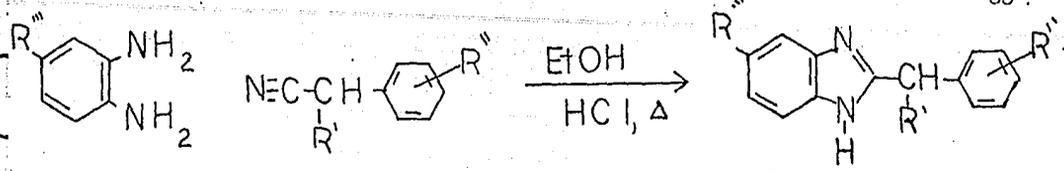
Un gran número de N - arilbencimidazoles se han obtenido a partir de - derivados de o - aminodifenilamina y ácido fórmico.

5.4.2 2 - Alquil (arilalquil) bencimidazoles.

La reacción de o - fenilendiamina y sus 4 - metil, cloro, amino y alcoxi derivados con un gran número de ácidos alifáticos y aromáticos en presencia de ácido clorhídrico, ha sido ampliamente investigada (10).

El rendimiento de los bencimidazoles 2 - sustituidos depende de la naturaleza de la diamina, del ácido carboxílico y de la concentración de ácido clorhídrico. Por ejemplo, es posible obtener 2 - bencil y 2 - β - fenil bencimidazoles en rendimientos del 88 - 99 %.

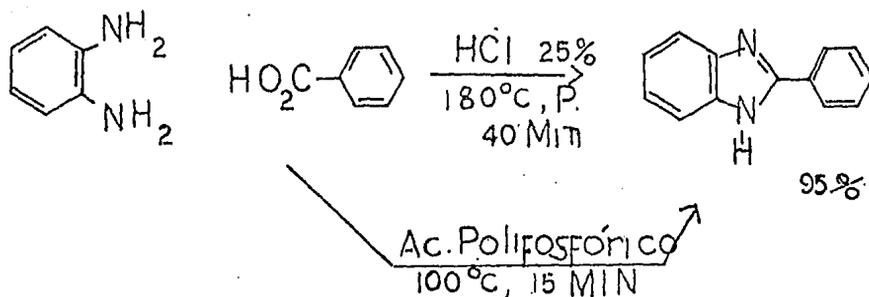
Muchos 2 - bencilbencimidazoles se han sintetizado de acuerdo al siguiente esquema (30 - 36) .



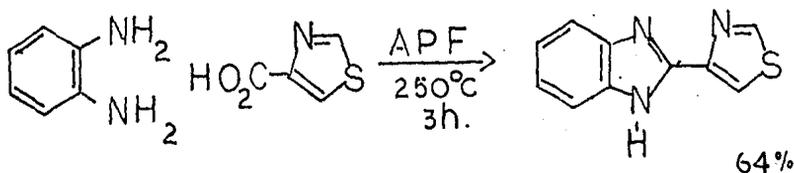
Donde R' = - H, - CH₂CH₂ N (Et)₂, - CONH₂; R'' = - H, - Cl, - CH₃,
 RO - R''' = - H, - NO₂. Varios de estos compuestos tienen propiedades -
 analgésicas o relajantes de músculo.

5.4.3 Bencimidazoles con grupos arilo o heterocíclos en posición dos.

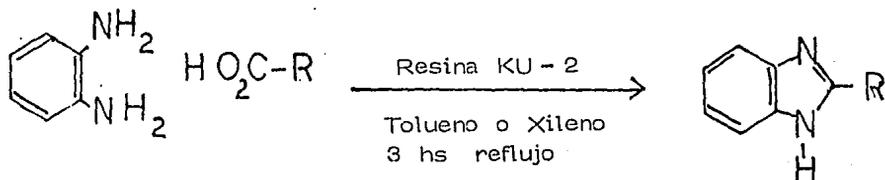
Existen varios métodos para la preparación de los bencimidazoles dos sustituidos. Una de las síntesis de mayor importancia práctica involucra la interacción de la orto fenilendiamina con ácidos carboxílicos aromáticos y sus derivados (34, 35). En general, la reacción tipo Phillips (36) es una de las más comunes para ácidos carboxílicos alifáticos, donde se emplea como catalizador ácido clorhídrico. Sin embargo, esta reacción procede con relativa dificultad con ácidos carboxílicos aromáticos (37), requiriendo en éste último el uso de ácido polifosfórico para el logro de condiciones más suaves y con rendimientos superiores al 80% (38, 39).



De acuerdo a este mismo principio, se ha reportado la preparación de benzimidazoles 2 - sustituidos con heterociclos. Por ejemplo con piridina (40) y con anillos mononucleares conteniendo N y S (41, 42).

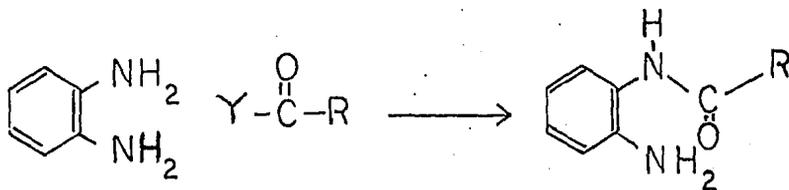


En 1973, se reportó la condensación de la orto fenilendiamina con varios ácidos carboxílicos tanto alifáticos (44) como aromáticos (45), en presencia de resinas de intercambio catiónico. (KU - 2). Este método es interesante por el tipo de catalizador, las condiciones de reacción y los rendimientos obtenidos (85 - 95%).



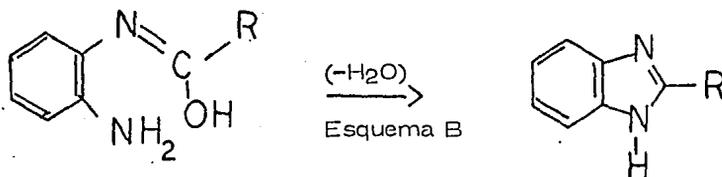
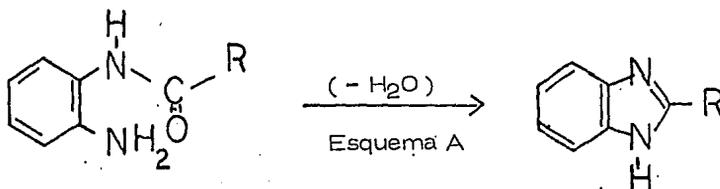
R = alifático, aromático, heterociclo.

La formación de benzimidazoles por interacción de *o*-fenilendiamina y un ácido carboxílico, un anhídrido de ácido, un éster o una amida, parecen involucrar el mismo mecanismo con la formación de una *o*-feniléndiamina monoacilada como compuesto intermediario.

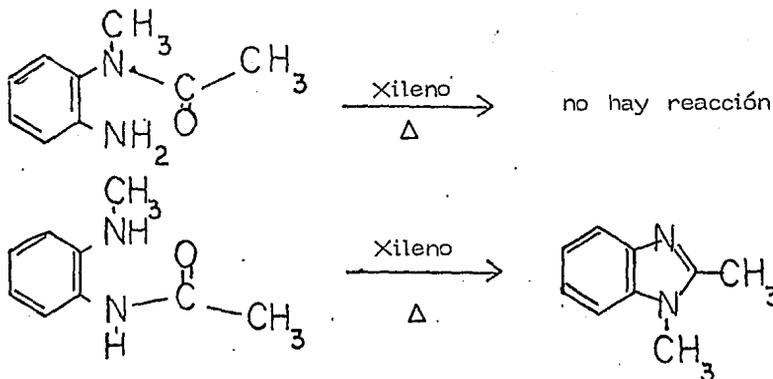


El comportamiento de monoacetyl y diacetyl *o*-fenilendiamina, al calentarse con disolventes anhidros como xileno o cumeno, apoya la idea anterior ya que el primer compuesto produce el 2-metilimidazol mientras que el segundo se mantiene inalterado.

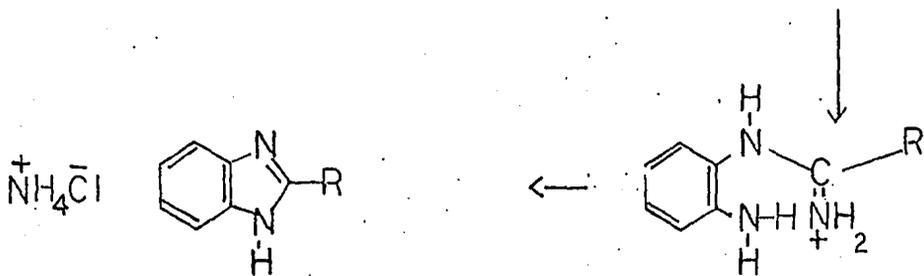
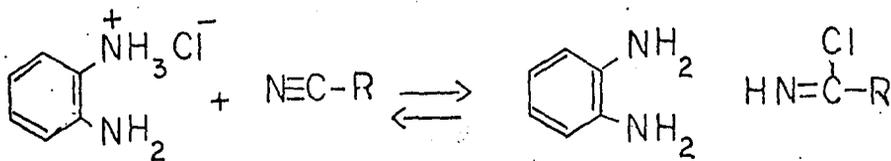
A partir del compuesto monoacilado, dos alternativas pueden plantearse para ciclización:



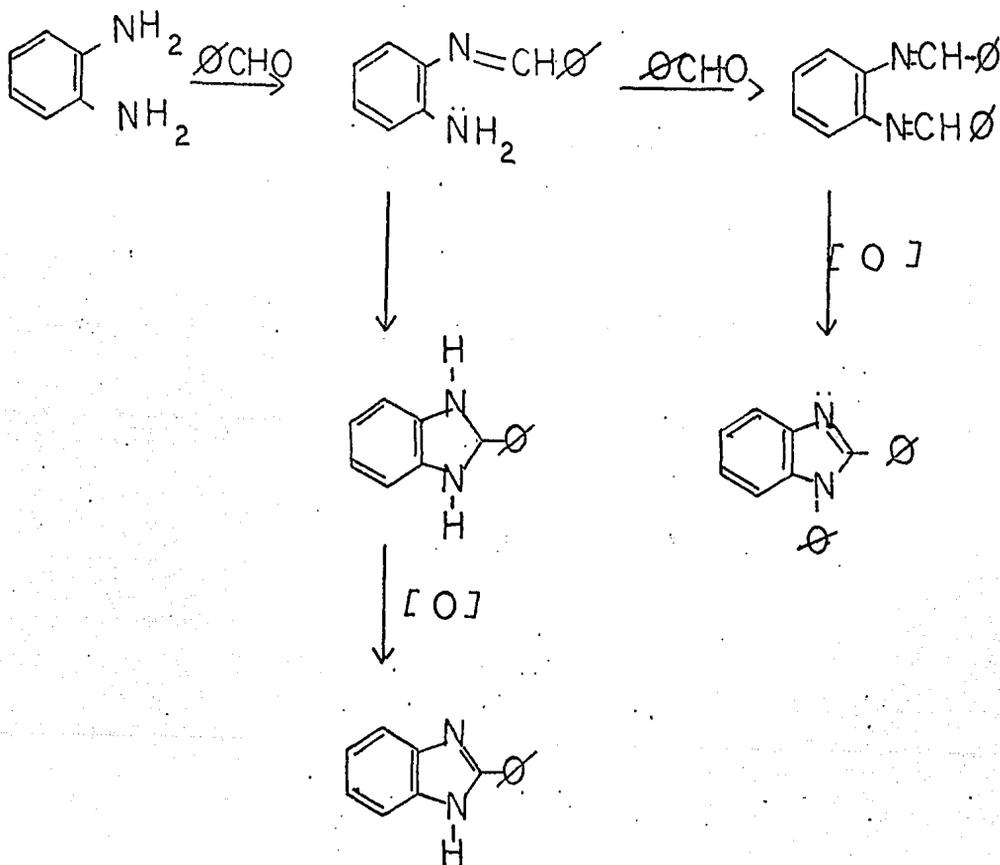
El esquema B se ha señalado como el correcto (46), ya que, la orto amino - N - metil acetanilida se mantiene inalterada, mientras que la N - metil - N' - acetil - o - fenilendiamina se transforma cuantitativamente en 1,2 - dimetil bencimidazol, cuando se ponen en condiciones de ciclización.



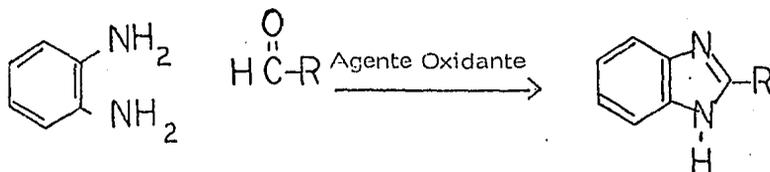
Una de las principales variantes a esta reacción, consiste en modificar la reactividad del compuesto carboxílico a derivados más reactivos; ésteres (34, 35), nitrilos (47, 48), imidatos (49 - 51).



Por otro lado, una de las alternativas más importantes para la preparación de bencimidazoles dos sustituidos con sistemas aromáticos, corresponde a la reacción de la *o*-fenilendiamina con aldehídos en cantidades -- equimoleculares (34).

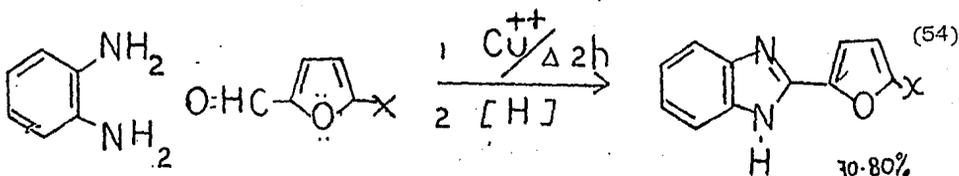
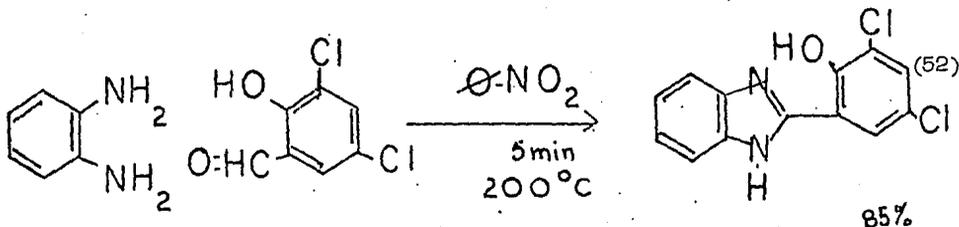
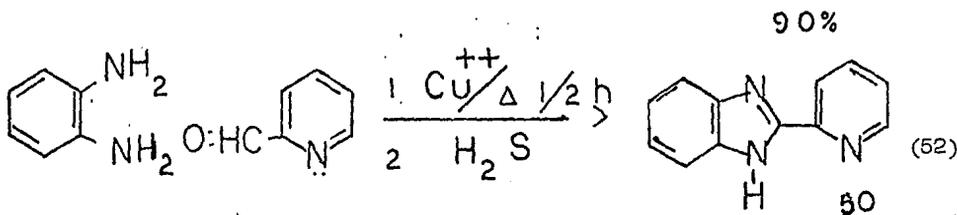
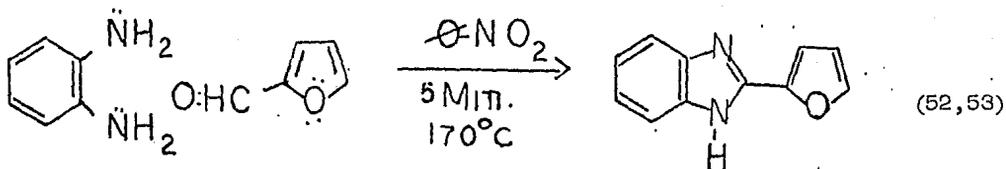


Aparentemente, esta ruta del "aldehído" para la preparación de bencimidazoles, es una de las más importantes para la síntesis de compuestos con grupos heterocíclicos en la posición 2. (34, 35)

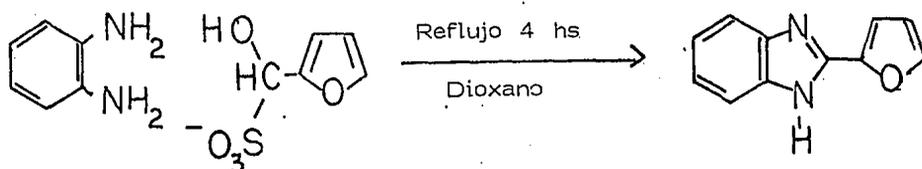


R = alquil, aril, arilalquil, heterociclo

Las principales variantes que se han realizado en este método, han dependido fundamentalmente del agente oxidante empleado.



Una investigación reciente, (55) reporta modificaciones que evitan tanto la oxidación de las materias primas así como del intermediario formado (en este caso el furilideno). Dicha modificación consiste, en poner el aldehído en forma de producto de adición bisulfúrica durante la adición, y oxidar lentamente a reflujo con el oxígeno del aire.

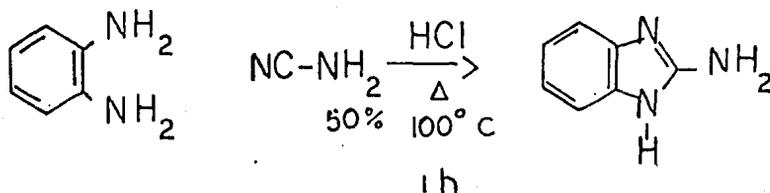
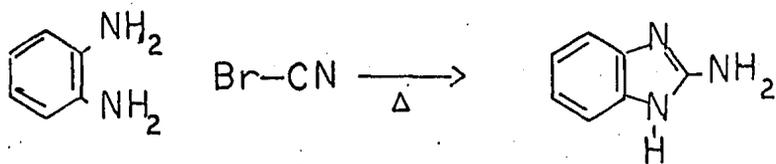


90%

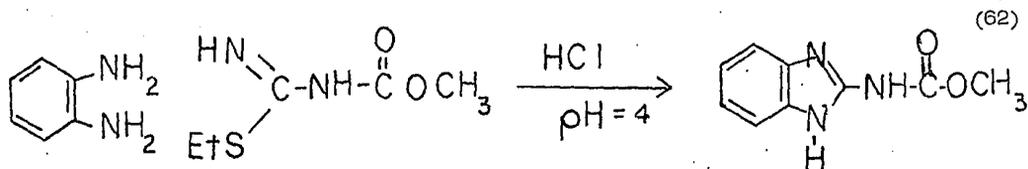
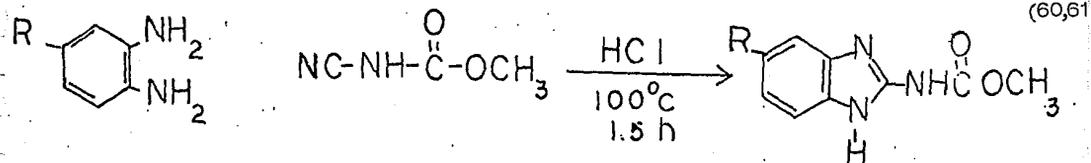
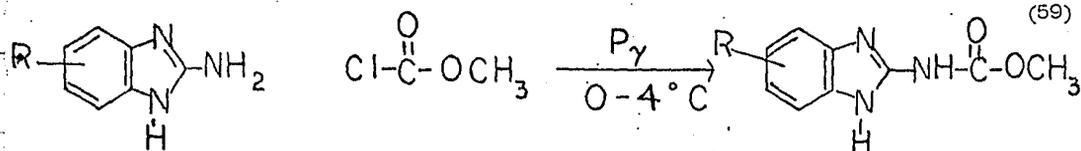
5.4.4 2 - Aminobenzimidazoles

La importancia de estos derivados del benzimidazol está representada por el parbendazol y el mebendazol, compuestos de gran interés en el campo de los antihelmínticos.

Entre los principales métodos para su preparación, se encuentra la - reacción entre la O - fenilendiamina con bromuro de cianógeno (56), o con cianamida (57, 58).

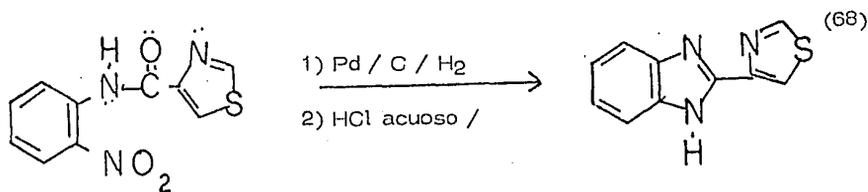
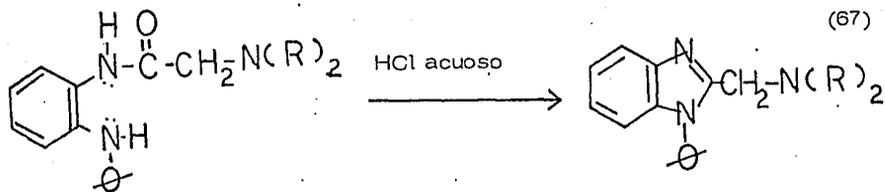
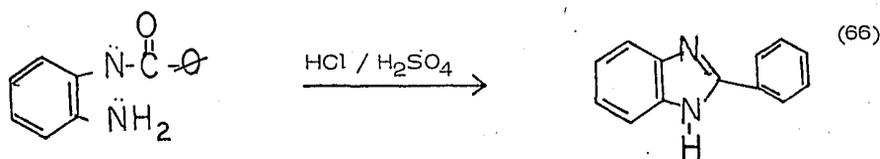
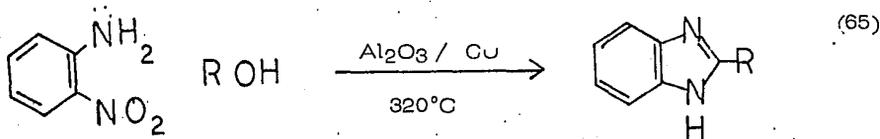
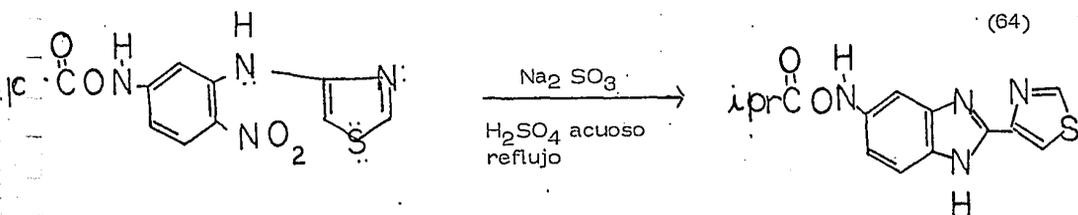
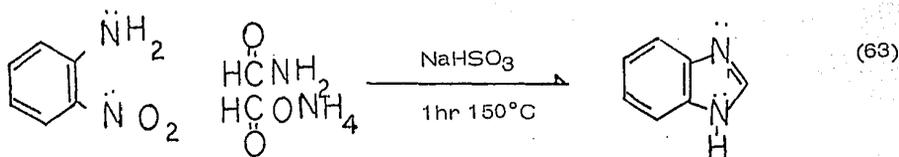


Los bencimidazoles de mayor interés por sus propiedades antihelmínticas contienen en posición 2 un carbamato de metilo, compuestos que plantean, entre otros, las siguientes alternativas para su preparación:



Debido a las características de estos métodos; procesos sencillos y altos rendimientos, se han empleado para la preparación de varios antihelmínticos, encontrándose entre éstos, el de mayor espectro (considerando a todos los antihelmínticos); el mebendazol.

Finalmente, cabe concluir esta parte de síntesis, mencionando brevemente otros dos métodos para la preparación de bencimidazoles; a) A partir de O-nitroarilaminas y O-dinitroarenos b) A partir de O-(N-Acilamino y Aroilamino) arilaminas y Nitrobenzenos. El primer método, ha tenido un particular interés comercial en la preparación de bencimidazoles en fase gaseosa, y el segundo en la preparación de bencimidazoles con sustituyentes dialquilamino.



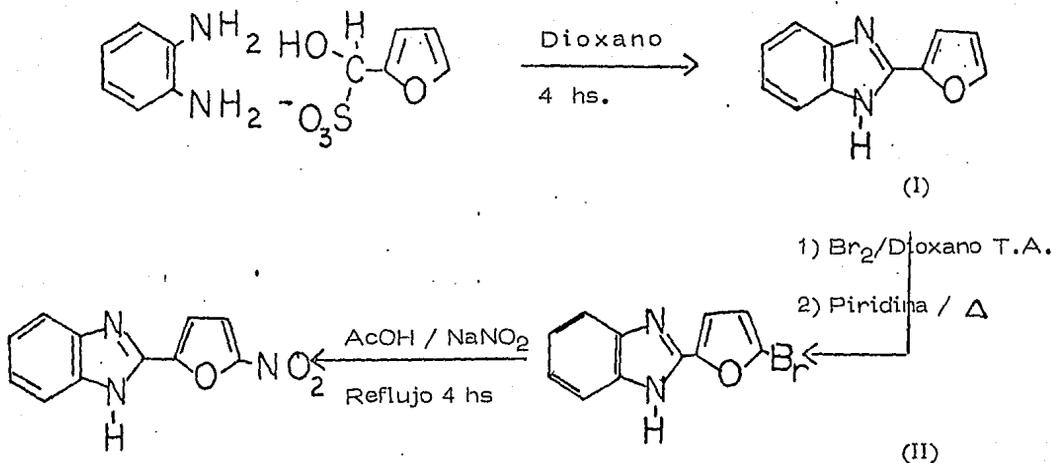
BIBLIOGRAFIA

- 1) T. Bachetti and A. Alemagna, Atti. Accad. naz. Lincei, Rend. Classe Sci. fis. mat. nat., 22, 637 (1957).
- 2) T. Bachetti and A. Alemagna, Rend. Ist. Lombardo Sci. Lettere, A94, 242, 351 (1960)
- 3) T. Bachetti and A. Alemagna, Gazzetta, 91, 1475 (1961)
- 4) J. Vaughan and P.A. Smith, J. Org. Chem., 23, 1909 (1958)
- 5) P.A. Smith and E. Leon, J. Am. Chem. Soc., 80, 4647 (1958)
- 6) L. Horner and A. Christmann, Angew. Chem., 75, 707 (1963)
- 7) Jap. P. 4728 (1952); Chem. Abs., 47, 11257 (1953)
- 8) B.A. Tertov et. al., Zh. Obshch. Khim., 32, 2989 (1962)
- 9) R.H. Smith and H. Suschitzky, Tetrahedron, 16, 80 (1961)
- 10) B. A. Porai - Koshits, L.F. Efros, and O.F. Ginzburg, Zh. Obshch. Khim., 17, 1768 (1947); 19, 1545 (1949); 24, 1651 (1954); 25, 2138 (1955); 30, 1158 (1960)
- 11) D. W. Hein et. al., J. Am. Chem. Soc., 79, 427 (1957)
- 12) L.L. Wang and M.M. Joullie, J. Am. Chem. Soc., 79, 5706 (1957)
- 13) D. Jerchel et. al., Ann, 575, 162 (1952)
- 14) D. Jerchel, M. Kracht, K. Krucker, Ann, 590, 232 (1954)
- 15) L.N. Pushkina et. al., Zh. Obshch. Khim., 32, 2624 (1962)
- 16) N.V. Subba Rao and C. V. Ratham, J. Indian Chem. Soc., 38 631 (1961)
- 17) C. A. Haley and P. Maitland, J. Chem. Soc., 3155 (1951)
- 18) B.P. 677 540 (1952); Chem. Abs., 47, 4919c (1953)
- 19) J. E. Ford. et. al., Biochem. J., 59, 86 (1955)
- 20) L. Zhelyazkov, M. Agova, E. Petkova, Khim. Ind. (Sofia), 28, 21 (1956)
- 21) E. Bala et. al., Pharmazie, 16, 357 (1961)
- 22) V. M. Berezouskii et. al., Zh. Obshch. Khim., 30, 3434 (1960)
- 23) Jap. P. 3822 (1953); Chem. Abs., 48, 8827e (1954)
- 24) F. W. Holly et. al., J. Am. Chem. Soc., 73, 332 (1951); 74, 4521 (1952)
- 25) USP 2 606 187 (1952); Chem. Abs., 47, 6987 (1953)
- 26) B.P. 690 119 (1953); Chem. Abs., 48, 6470 (1954)
- 27) D. Heyl et. al., J. Am. Chem. Soc., 76, 1355 (1954)
- 28) German P. 940 833 (1956); Chem. Abs. 52, 14 702e (1958)
- 29) USP 2935 508 (1960); Chem. Abs., 54, 21 134 (1960)
- 30) A. Hunger et. al., Experientia, 13, 400 (1957)
- 31) A. Hunger et. al., Helv. Chim. Acta, 43 800, 1043 (1960)
- 32) U.S.P. 2 935 514 (1960); Chem. Abs., 54, 19717 (1960)
- 33) Swiss P. 357405 (1961)
- 34) A. F. Pozharskii, A. D. Garnovskii and A. M. Simonov., Russ. Chem. Rev. 35, 122 (1966)
- 35) P.N. Preston., Chem. Rev. 74 (3), 279 (1974)
- 36) J.B. Wright, Chem. Rev. 48, 397 (1951)
- 37) B. A. Porai - Koshits and G. M. Khar Kharova. Zh. Obshch. Khim., 24 1651 (1954)
- 38) D. W. Hein et. al. J. Am. Chem. Soc. 79, 427 (1957)

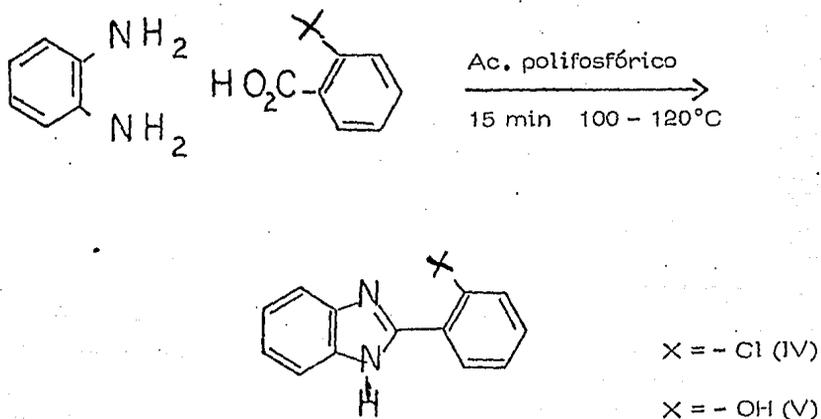
- 39) C. Hennart, Ind. Chim. Belge **31**, 547 (1966)
- 40) A. Novelli, Bol. Soc. Quim. Perú. **19**, 77 (1953)
- 41) L.H. Sarett and H. D. Brown. U.S. Patent 3, 017, 415 (1962)
- 42) H.D. Brown and L.H. Sarett. U.S. Patent. 3,055,907 (1962)
- 43) H.D. Brown. J. Am. Chem. Soc. **83**, 1764 (1961)
- 44) V. I. Isagulyants and N.M. Anufrieva., Zh. Prikl. Khimii **44**, 1195 (1971)
- 45) V.I. Isagulyants and N.M. Anufrieva. Zh. Prikl. Khimii **46**, 1889 (1973)
- 46) Roeder, C. H., and Day, A. R., J. Org. Chem. **6**, 25 (1941)
- 47) D. W. Hein, R.J. Alheim and J.J. Leaurtt. J. Am. Chem. Soc. **79**, 427
- 48) B. L. Bastic et. al., Glasnik Khem. Drustva, Beograd, **21**, 151 (1956); Chem. Abs., **52**, 16339 (1958)
- 49) R. Roger and D. Neilson, Chem. Rev., **61**, 179 (1961)
- 50) B. Decroix et. al., Bull. Soc. Chim. Fr., 621 (1976)
- 51) E.N. Zilberman et. al., Zh. Obshch. Khim., **32**, 3039 (1962)
- 52) V.D. Jerchel, H. Fischer and M; Kracht., Ann. **575**, 162 (1952)
- 53) V.D. Jerchel, M. Krockner. Ann. **540**, 232 (1954)
- 54) A. F. Pozharskii, et. al. Khim. Geterotsikl. Soedin, 910 (1967)
- 55) K. Jacek, H. Bolesław., Pr. Inst. Przem. Org. **5**, 1 - 8 (1973); Pol. Pat. 30 Mar. 1976, Appl. 163, 003 31 May 1973.
- 56) P. Pierrón, Ann. Chim. Phys. **8** 15, 189. 193 (1968)
- 57) S. Weiss et. al. Angew. Chem. Int. Ed. **12**, 841 (1973)
- 58) B. Adcock et. al., J. Chem. Soc. 5120 (1961)
- 59) P. M. Craig et. al. (Smith Kline & French) U.S. 3,336,191, Aug 15, 1967, Appl. June 7 (1965)
- 60) A. C. De Witt. et. al. S. African 69 06, 326, 02 Mar (1970), Appl. 05 Sep 1969.
- 61) H. Kalman et. al., (Chinoin) Hung. Teljes 5800, 28 feb. 1973.
- 62) Van Gelder et. al (Janssen Pharmaceutica N. V.) Ger. Offen 2,029,637, 18 feb 1971, U S Appl. 20 Jun 1969.
- 63) J. Gyurko and J. Kaloczy. Hungarian Patent 149, 980 (1963)
- 64) R. L. Ellsworth et. al. French Patent 2,014,420 (1970)
- 65) N.S. Kolsov and M.N. Toushtein. Vesti. Akad. Navuk Belarus. SSR, Ser. Khim. Navuk, 72 (1968).
- 66) A. Baklien. Austrian Patent 257, 959 (1965)
- 67) D. J. Drain and J. G. B. Howes, British Patent 989, 191 (1965)
- 68) H.D. Brown, Belgian Patent 613916 (1962)

6 - Esquema general para la preparación de los compuestos en estudio.

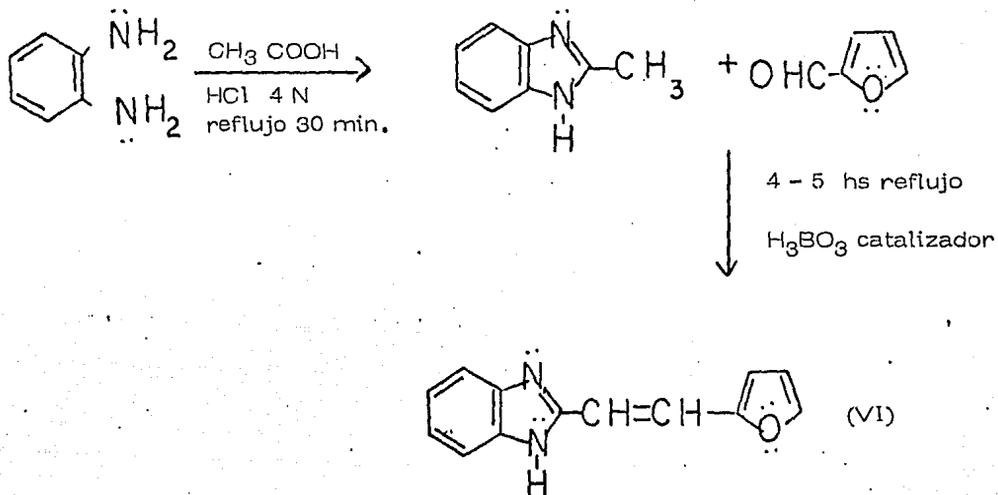
6.1 Obtención del 2 - (2 - furil) bencimidazol (I) y sus derivados;
2 - (5 - Bromo-2 - furil) bencimidazol (II) y 2 - (5 - Nitro - 2 - furil benci-
midazol) III



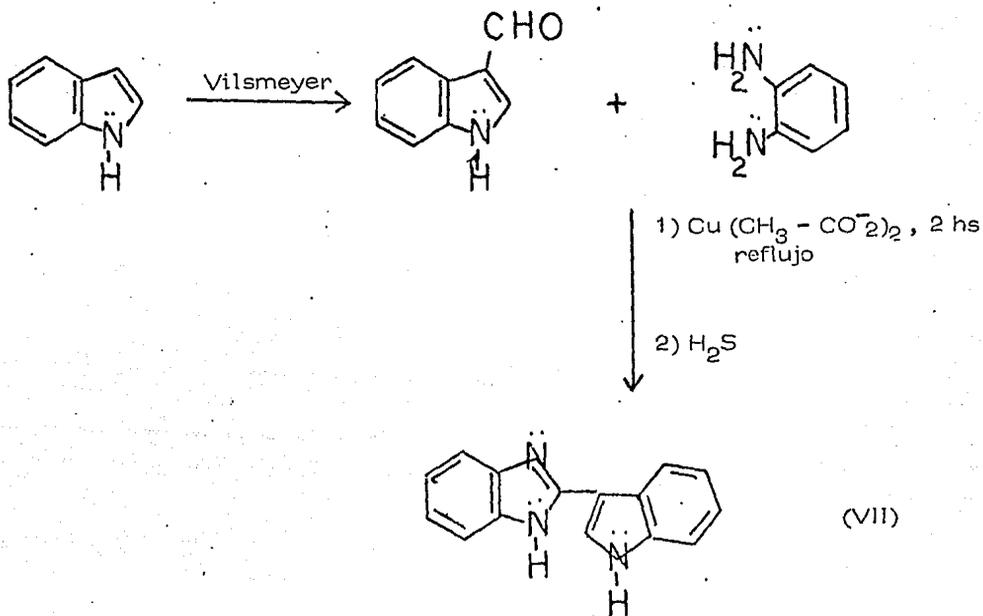
6.2 Preparación de; 2 - (2 - Clorofenil) bencimidazol (IV) y 2 - (2 - hi-
droxifenil) bencimidazol (V).



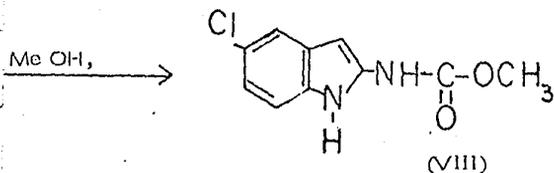
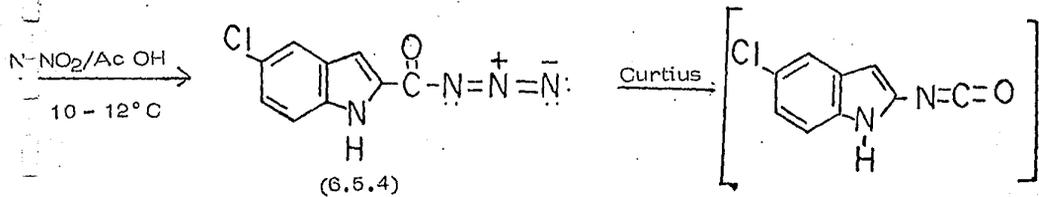
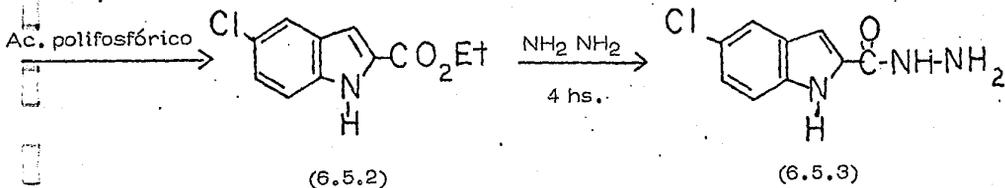
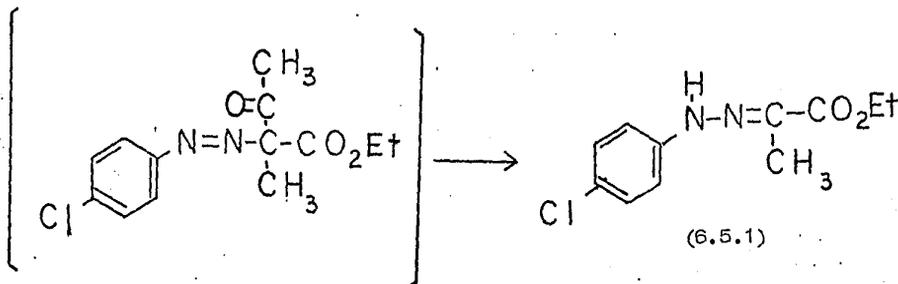
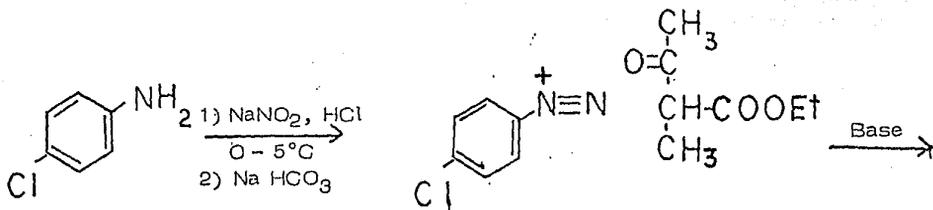
6.3 Preparación de: 2-[β-(2-furil)vinil] bencimidazol (VI).



6.4 Obtención de; 2-(3-Indolil) bencimidazol (VII)



6.5 Preparación de; 5 - Cloro - 2 - indolil carbamato de metilo (VIII)



7 - Parte experimental

7.1 Materiales

Los espectros de Ultravioleta (UV) fueron determinados en un espectrofotómetro UV-Visible Perkin-Elmer modelo 202.

Los espectros Infrarrojo (I.R), se realizaron en un espectrofotómetro Perkin - Elmer 337, en pastilla de KBr ya que todos los compuestos fueron sólidos. La referencia fue aire.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H₁ se determinaron en Espectrómetros Varian EM - 360 y EM-390 en DMSO, usando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ .

Las señales, de acuerdo a su forma, se denotan con las siguientes letras: S, Singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quintuplete; dd, doblete de dobletes; m, múltiplete.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher - Johns y estan sin corregir.

Para el control de las reacciones, se usó cromatografía en placa fina usando sílice Merck - GF₂₅₄. Los reveladores empleados fueron yodo y luz ultravioleta.

7.2 Métodos

Preparación de 2 - (2 - furil) bencimidazol (I)

Técnica A - (1) (2) Se disuelven 0.1 moles de O - fenilendiamina en 50 ml de dioxano, a esta solución se agregan con agitación, 0.12 moles del producto de adición bisulfúrica del furfural, previamente disueltos en 30 ml de dioxano. Esta mezcla se puso a reflujo durante 4 hs. Se filtró en caliente, se concentró en rotavapor, se enfrió y el precipitado formado se recristalizó de etanol / H₂O.

Técnica B - Adaptación a la técnica de Weidenhagen (3) y Pozharskii (4) 0.2 moles de O - fenilendiamina se disuelven en 500 ml de metanol. Por separado, se disuelven 0.4 moles de acetato de cobre en un litro de agua. Estas dos soluciones se mezclan. A esta mezcla, se le adicionan 0.2 moles de furfural previamente disuelto en metanol. La mezcla se hierve por 3 horas y se deja reposar una noche. Se obtiene un precipitado (complejo con cobre), el cual, se filtra y se lava con 200 ml de Metanol / agua al 50%. Este precipitado se suspende en 1 lt de etanol al 65% y se le hace pasar una corriente de ácido sulfhídrico, hasta que desaparezca el color azul verde de la solución y

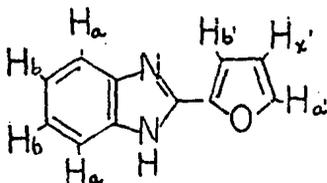
se obtenga un precipitado negro. Se calienta la mezcla a ebullición y se filtra a través de Celita y se lava con etanol caliente. El filtrado se concentra y se cristaliza por adición de agua. El producto se recrystaliza de EtOH/H₂O.

<u>Datos reportados (1,2)</u>		<u>Resultados obtenidos</u>	
Agujas blancas		Agujas blancas	
pf = 290 - 292 (no corregido) °C		pf = 292 - 293 °C	
Rendimiento; Tec. A	91%	85 % (crudo)	
Tec. B	25%	30 %	

<u>Reportado (6)</u>		<u>Obtenido</u>	
UV : λ max (EtOH)	$\log_{10} E$ max		
307	4.45	307	4.48
322	4.34	322	4.40

I.R (Pastilla, KBr); 3500 cm^{-1} (N-H del bencimidazol);
 2400 - 3200 cm^{-1} (NH.....N asociado del bencimidazol);
 1550 - 1640 (-C = C- y -C = N-);
 740 ($\text{C} - \text{H}$ del anillo bencénico); 1020 - 1075 y 1275
 (= C - O - C).

RMN: (DMSO)



Para el anillo del bencimidazol, se presenta un sistema $a_2 b_2$ para los cuatro protones del benceno, donde Ha se presenta a 7.65 ppm y Hb a 7.3 ppm. El protón N - H del heterociclo se encuentra a 13 ppm, el cual desaparece con D₂O. El anillo del furano, presenta un sistema $a'b'x'$, el cual se puede identificar por el cuarteto a 6.77 p.p.m de Hx con una constante de acoplamiento de 4.5 Hz característica para Hb'x'. El protón Ha' del furano, se presenta desplazado a 3,2 ppm (por estar en posición alfa al furano). El

protón H_b' se encuentra incluido en el multiplete del sistema a₂ b₂ del bencimidazol a 7.25 ppm en forma de doblete.

Preparación de 2 - (5 - Bromo - 2 - furil) Bencimidazol (II).

2 gramos de 2 - (2 - furil) Bencimidazol se disolvieron en 220 ml de - dioxano, esta solución se mantuvo entre 15 - 20°C durante toda la reacción. A esta, se le adicionó en forma continua y con agitación, un gramo de Bromo previamente disuelto en dioxano. Se mantiene la agitación durante 2 hs. Se adicionan 10 ml de piridina y se elimina el disolvente en rotavapor. Al aceite residual, se le agregan 100 ml de agua fría y se agita hasta observarse un precipitado café obscuro, el cual se filtra y se seca.

El precipitado café, se vuelve a disolver en 220 ml de dioxano y a una temperatura entre 15 - 20°C y con agitación, se vuelven a agregar 1 g de Br₂ previamente en dioxano y se repite exactamente el proceso anterior, hasta la obtención del precipitado café obscuro el cual se filtra y se seca y se recristaliza de acetona / H₂O.

Datos Reportados (4)

pf = 228 - 230°C

Rendimiento 72%

Obtenidos

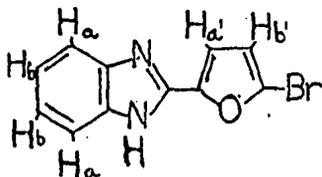
placas cremas

pf = 229,5 - 230,5 °C

Rendimiento 80%

I.R (pastilla KBr): 3500 cm⁻¹ (NH), 2400 - 3200 (NH...N asociado del bencimidazol; 1550 - 1640 (-C = C ; -C = N -); 740 (>C - H del anillo 1020 - 1075 y 1275 (= C - O - C), 790 (C-Br)

RMN (CDCl₃) :



Los protones del benceno fusionados al imidazol, presentan un sistema simétrico característico a₂ b₂; H_a = 7.65 ppm y H_b = 7.25 ppm. También, los protones del furano, presentan un sistema a' b' típico formado por dos dobletes; H_a' = 7.2 ppm y H_b' = 6.45 ppm, con una constante de acoplamiento de 4 Hz.

El protón N - H del bencimidazol, se determinó en DMSO el cual apareció a 13.2 ppm. señal que desapareció con agua deuterada. (Espectro 2).

Análisis por combustión:

Calculado: C; 50.2%, H: 2.7 %, N; 10.6%, Br; 30.4%

Obtenido : C; 50.2, H; 2.95, N; 10.8, Br; 30.47 %

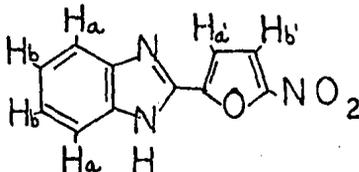
Obtención del 2 - (5 - Nitro - 2 - furil) bencimidazol (7) ,(III)

Se pusieron 0,53g del 2 - (5 - Bromo - 2 - furil) bencimidazol en 5 ml de ácido acético glacial. Por separado, se disuelven 0,41 g de nitrito de sodio en 5 ml de ácido acético glacial, el precipitado formado se filtra y la solución, se agregó a temperatura ambiente sobre el derivado bromado. Se dejó reposar una noche la mezcla y se puso a reflujo la mezcla por 3 hs, se eliminó el disolvente en rotavapor, se adicionó etanol y se precipitó con agua. Se recristalizó de etanol/agua.

<u>Datos reportados</u>	<u>Datos obtenidos</u>
prismas amarillos (7)	cristales amarillos
pf = 230 - 231 °C (EtOH) ⁽⁷⁾ (8) (DMF/Metano) ⁽⁸⁾	pf = 230 - 231 °C
pf = 224 - 226 °C (isopropano) ⁽⁹⁾	
Rend. 80 - 90 % ⁽⁷⁾ (8)	Rend. 60 - 70 %

I.R. (pastilla, KBr): 3500 cm^{-1} (NH); 2400 - 3200 cm^{-1} (NH...N asociado del bencimidazol, 1550 - 1640 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{N}$ -)); 740 ($\text{C}-\text{H}$ del anillo bencénico); 1020 - 1075 y 1275 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). 1540 y 1355 ($-\text{NO}_2$).

RMN (DMSO);



El sistema $a_2 b_2$ de los protones del bencimidazol, aparecen en forma de dos multipletes: $H_{a_2} = 7.7$ ppm y $H_{b_2} = 7.4$ ppm. Estas señales del sistema $a_2 b_2$, se resuelven al adicionar D_2O .

Los protones $H_{a'}$ y $H_{b'}$, se presentan a 7.3 ppm y 6.92 ppm respectivamente con una constante de acoplamiento de 3.5 Hz.

El protón N - H del bencimidazol se presentó a 13,2 ppm, el que desapareció con D_2O .

Si se realiza el espectro de RMN en cloroformo, se observa mejor el sistema a' b' del furano (espectro 2)

Preparación de 2 - (2 - Clorofenil) bencimidazol (IV) y 2 (2 - hidroxifenil) bencimidazol (V) (10)

Una mezcla de un equivalente de O - fenilnediamina, se le adicionó ácido polifosfórico (11) hasta formar una pasta agitable. La mezcla se calentó entre 110 y 120°C y, con agitación magnética se agregó 1 equivalente del ácido carboxílico. Terminada la adición se mantuvo la temperatura por 15 minutos, después se subió lentamente a 180°C en un lapso de 15 minutos. Se enfrió la mezcla y se le adicionaron 200 ml de agua con hielo (1 : 1). Se adicionó $NaHCO_3$ hasta que no se observó desprendimiento de CO_2 (pH 7.5). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de etanol al 90%.

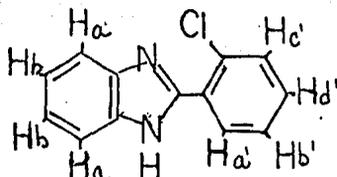
2 - (2 - Clorofenil) bencimidazol (IV)

<u>Datos reportados (10,12,13)</u>		<u>Obtenidos</u>
Color	-	Agujas amarillo claro
pf	231.5 - 233°C	232.5 - 234°C
Rendimiento (%)	51	63 (etanol)

U.V	λ max (etanol)	log E	λ max (etanol)	log E
	292	4.09	292	3.95
	290	4.16	290	4.00
	316	3.68	316	3.51

IR (pastilla KBr); 3500 cm^{-1} (NH); 2400 - 3200 cm^{-1} (NH.....N asociado del bencimidazol); 1640-1550 cm^{-1} (C = C y C = N - 735 - 760 cm^{-1} - - ($\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ - H del anillo bencénico); 740 cm^{-1} (C - Cl).

RMN (DMSO);



Los protones Ha y Hb del benceno fusionado al imidazol, se encuentran formando un sistema $a_2 b_2$, donde Ha = 7.5 ppm y Hb = 7.2 ppm en forma de multipletes. El protón Ha' del fenilo se encuentra a 7.72 ppm en forma de multiplete. Los otros 3 protones Hb', Hc', Hd', se encuentran superpuestos a 7.2 ppm en forma de multiplete.

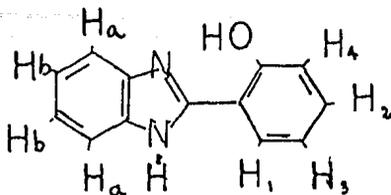
El protón N - H del bencimidazol aparece a 12.7 ppm, el cual intercambia con D_2O .

2 - (2 - hidroxifenil) bencimidazol (V)

	<u>Datos reportados</u> (10,12,13)	<u>Obtenidos</u>
Color	-	Cristales blancos
pf	242°C	242°C
Rendimiento (%)	29	60

U.V	λ max (EtOH)	log E	λ max (EtOH)	log E
	319	4.23	319	4.30

I.R (pastilla KBr): 3300 - 3600 cm^{-1} (-OH.....N intra e intermolecular); 3300 (C = NH); 2400 cm^{-1} - 3200 (NH.....N asociado del bencimidazol); 1640 - 1550 cm^{-1} (C = C y C = N -); 760 - 735 cm^{-1} (C - O).

RMN (CHCl_3 - DMSO)

Los hidrógenos H_a y H_b , dan un sistema $a_2 b_2$ en forma de dos multipletes simétricos. H_a ; 7.65 ppm y H_b 7.2 ppm. Los hidrógenos de fenilo, se presentaron de la siguiente forma: H_1 a 7.89 ppm en forma de dos dobles en la posición correspondiente al campo más bajo (por efecto del bencimidazol) y H_3 a 6.9 ppm (en tres triplete divididos cada uno en dos por su interacción en orto) a campo más alto por el efecto electrodonador del fenol. H_4 se presentó en 7.05 ppm dando dos dobles. H_2 fue difícil de asignar ya que se encuentra incluido en el multiplete b_2 del sistema $a_2 b_2$.

El hidrógeno N - H del bencimidazol se presentó a 13 ppm (véase espectro 2 : corrido en DMSO).

Preparación de 2 - [β - (2 - furil) vinil] Bencimidazol (VI) (7)

Mezclan 1.32g (0.01 mol) de 2 - metilbencimidazol (14), 0.96g (0.01 mol) de furfural y 0.05g de ácido bórico, calentar con agitación a 140°C durante 4 a 5 horas. Terminado el tiempo de reacción, añadir etanol, calentar y filtrar sobre Celita. Al concentrar, precipita el producto. El producto se recrystalizó de acetona agua obteniéndose un producto café claro.

Reportado (7)

Color -
Rend. 81 %
pf = 223°C

Obtenido

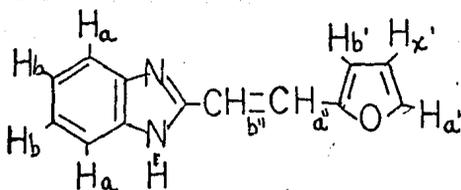
Cristales cremas
50 %
pf = 222 - 223 (desc) Acetona / H_2O

U.V; λ max 342 $m\mu$; log E 4.368
(de etanol)

λ max 342 $m\mu$; log E
4.400

I.R (pastilla KBr) : 3500 cm^{-1} (NH); 2400 - 3200 (NH.....N asociado del bencimidazol); 735 - 760 (C - H del anillo bencénico); 1020 1275 - (= C - O - C), 3050 cm^{-1} (= CH), 1640 cm^{-1} (C = C)

RMN (DMSO);



Los protones del benceno fusionado se encuentran formando un sistema $a_2 b_2$; H_a 7 ppm y H_b 6,3 ppm. El protón N - H del bencimidazol aparece a 12,7 ppm, la que desaparece con D_2O .

Los protones vinílicos aparecen en forma de dobletes: H_a'' 7,5 ppm y H_b'' 6,9 ppm, presentando un sistema a b .

Los protones de furang presentan un sistema $a' b' x'$, los cuales aparecen; H_a' 7,7 ppm en forma de doblete, H_b' 6,75 ppm en forma de doblete y $H_x' = 6,6$ ppm en forma de cuarteto.

Preparación de 2 - (3 - Indolil) bencimidazol (VII) (3, 4, 7)

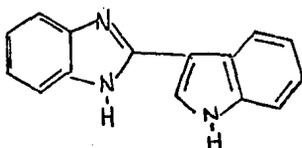
Se siguió básicamente la técnica B para la preparación de I. El 2 - fórmil indol se preparó de acuerdo al procedimiento indicado en la bibliografía (15).

Resultados: Se obtuvieron cristales de color cafe (producto bruto), con un rendimiento del 74% y con un punto de fusión $210 - 220^\circ C$, (producto crudo). El producto obtenido, al recrystalizarse, dió un producto crema con punto de fusión de $222 - 226^\circ C$.

Resultados:

I.R. (pastilla KBr): 3400 cm^{-1} (NH), $2400 - 3200\text{ cm}^{-1}$ (NH....N asociación del bencimidazol), $1600 - 1500\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1600 y 1550 (C = C), 750 ($\text{C} - \text{H}$ adyacentes bencénicos)

RMN (DMSO)



Se observa un posible sistema $A_2 B_2$ correspondiente a los hidrógenos del benceno fusionado al bencimidazol ; $H_a \approx 7,6$ ppm y $H_b \approx 7,2$ ppm. Se presenta una banda a 11,7 ppm del posible N - H del bencimidazol. No se localizó claramente la señal N - H del indol (véase espectro 2). El número de protones concuerdan con la posible estructura.

Preparación de 5 - cloro - O - metil - N - (5 - cloro - 2 - indolil) metano
(VIII) (16,17)

6.5.1 Obtención de: p - cloro fenil hidrazona del piruvato de etilo

Una mezcla bien agitada de α - metil acetoacetato de etilo (50g) y etanol (250 ml), fue tratada a 0°C y agitación con una solución de hidróxido de potasio (130g); hielo picado (200 g) y una solución de p - cloro anilina deazoada (45 g), ácido clorhídrico 10 N (160 ml) y nitrito de sodio (45 g). Se separa un precipitado café ladrillo el cual se recristaliza de etanol acuoso empleando carbón activado. Se obtienen 55 g (65 %) con un punto de fusión de 138°C.

6.5.2 5 - Cloroindol - 2 - carboxilato de etilo;

Se toman 10 g de la hidrazona obtenida y se disuelven con agitación en ácido polifosfórico (11) (20 g), la solución viscosa se calienta lentamente en un baño de aceite hasta observar un aumento de temperatura en la mezcla de reacción (de 150 a 180°C). Se mantiene la temperatura a 180°C durante 5 minutos. Se deja enfriar y se agrega agua (100 ml). Se extrae el producto con éter etílico, se lava la fracción etérea con NaHCO₃ al 5% y después con agua. Se destila el éter y el residuo se recristaliza de etanol. Se obtienen 5g (54%) con un punto de fusión = 167 - 168°C.

6.5.3 Obtención del 5 - cloro indol - 2 - carbohidrazida

Una mezcla de 0.03 moles de 5 - cloro indol - 2 - carboxilato de etilo, 7.5g de hidrato de hidrazina al 95% y 60ml de alcohol etílico, se ponen a ebullición por 4 hs. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con tres tantos de agua y se filtra. El precipitado se lava con agua y se recristaliza de etanol. Se obtienen cristales cremas con un pf = 269°C y un rendimiento del 72%.

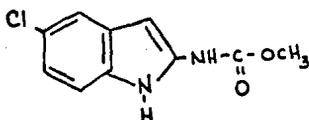
6.5.4 Obtención de 5 - cloro indol - 2 - carbonilazida

A una solución de 0.023 moles de la hidrazida del ácido 5 - cloro indol - 2 - carboxílico en 40 ml de ácido acético glacial, fueron puestas con agitación a una solución de 4.8g de nitrito de sodio en 130 ml de agua a 10 - 12°C. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de una solución de ácido clorhídrico al 5% y se agitó por 30 minutos. Se obtienen un precipitado, el cual se filtra y se lava con agua y se seca a temperatura ambiente. El rendimiento es cuantitativo pf = 161°C.

VIII

A una mezcla en ebullición de 60 ml de tolueno, se le añadieron en pequeñas porciones 0.027 moles de la azida del ácido 5 - cloroindol - 2 - carboxílico. La solución se puso a ebullición por 40 minutos, transcurrido este tiempo, se add. 10 g de metanol y se puso a reflujo 30 minutos, se enfrió y el pp. se filtró obteniéndose un producto puro (cromatografía) de color crema con rend. 80% y pf 35.0°C. (se puede recuperar un poco más del producto concentrando la mezcla de reacción).

I.R. (pastilla KBr) 3400 cm^{-1} (NH); 2820 cm^{-1} (O - CH₃); 1700 y 1740 cm^{-1} (R - OCON carbamato); 1600 y 1440 cm^{-1} (bandas del anillo indólico); 775 (C - Cl).



RMN (DMSO);

No concuerda el espectro obtenido con el esperado; se obtiene un espectro para un posible dímero o trímero del compuesto esperado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kokosinski, Jacek; Hancyk Boleslaw. Pr. Inst. Przem. Org. 5, 1 - 8 (1973) (Pol.); C. A. : 83, 193172c (1975)
- 2) Kokosinski, Jacek; Hancyk, Boleslaw. Pol. 83, 945 (Cl, CO 7 D 233/02), 30 Mar. 1976, Appl. 163, 003, 31 May 1973; C.A. 86, 72639p (1977)
- 3) R. Weidenhagen, Ber. 69, 2263 (1936)
- 4) A.F. Pozharskii et. al. Khim. Geterosikl. Soedin (5), 910 (1967)
- 5) R.C. De Selms. J. Org. Chem. 27, 2163 (1962)
- 6) Y. Kanaoka et. al. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12 (7) 778 - 8 (1964)
- 7) A.F. Pozharskii et. al. Khim. Geterosikl. Soedin (1), 183 (1969)
- 8) P.M.G Bavin. J. Med. Chem. 9 (5), 788 (1966)
- 9) C.F. Boehringer & Soehne G. (by Herbert Berger et. al.) Ger. 1,138058
- 10) Modificación a las técnicas de;
D. W. Hein., R. J. Alheim and J.J. Leavitt J. Am. Chem. Soc. 79, 427 - 429 (1957); Y. Kanaoka et. al. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12 (7), 773 - 8 (1964)
- 11) D.G. Harvey. J. Chem. Soc. 473 (1959)
- 12) M. Rope et. al. J. Am. Chem. Soc. 74, 1095 (1952)
- 13) J.L. Walter and H. Freiser. Anal. Chem. 25, 127 (1953)
- 14) M.A. Phillips. J. Chem. Soc. 2393 (1928)
- 15) Org. Synth. Coll. Vol. IV., John Wiley & Sons, Inc., New York (1948), 539 - 541 .
- 16) H.N. Rydon and J.C. Tweddle. J. Chem. Soc. 3499 (1955)
- 17) V.I. Gorbunov, A.N. Kost and R.S. Sagitullin. Khimiko - Farmatseuticheskii Zhurnal (9), 12 - 16 (1968).

8 - Discusión y Resultados

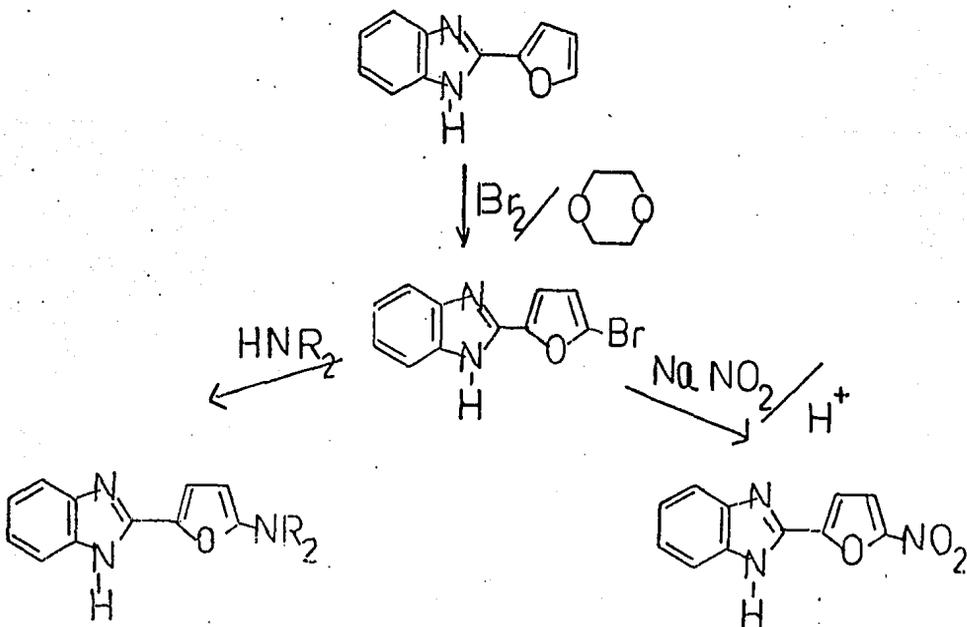
Los objetivos propuestos comprenden una parte química y otra biológica, por lo que se expondrá cada punto por separado.

Parte química

En términos generales, los compuestos obtenidos se caracterizaron por estudios de I.R. y RMN. Cuando se encontraron descritos en la literatura, se compararon sus propiedades organolépticas, punto de fusión y coeficiente de extinción molar. Para los compuestos nuevos se les efectuó además un análisis por combustión. Con base en los estudios anteriores a continuación se indican los compuestos que se obtuvieron así como los problemas que se presentaron con algunos de ellos.

En lo que respecta a los primeros tres compuestos (I, II y III) se logró su preparación por la ruta propuesta en este trabajo, nueva alternativa que no se encontró descrita en la literatura y cuya ventaja radica en la preparación del 2-(5-Bromo-2-furil)-bencimidazol a partir del 2-(2-furil)bencimidazol. Este derivado bromado, es un intermediario clave para la preparación de 2-(2-R-2-furil)bencimidazoles al sustituir el halógeno por otros grupos funcionales. Si se consideran las características estructurales de los derivados del 2-(2-furil)bencimidazol cada compuesto obtenido por esta ruta, representa un posible antihelmíntico, lo que significa ir generando en cada paso estructuras interesantes para ser probadas biológicamente.

Ejem:



En lo referente a los compuestos IV y V, también se logró su preparación además de que se realizaron algunas modificaciones en la técnica, las que condujeron a una disminución en el tiempo y temperatura así como a un aumento considerable del rendimiento de la reacción. Resultados que en forma breve y comparativa se indican a continuación:

Compuesto	Tiempo (hs)		Temperatura (°C)		Rendimiento (%)	
	Reportado	Modificado	Reportado	Modificado	Reportado	Modificado
IV	4	0.30	250°C	120 (15 min) 180 (5 min)	51	63
V	4	0.30	250°C	120 (15 min) 180 (5 min)	29	60

Datos reportados: Véase bibliografía No. 38 del punto 5.

También se logró la preparación del compuesto VI. Con respecto a éste, sólo cabe mencionar que se realizaron algunas adaptaciones al final de la técnica para recuperar el producto así como para recrystalizarlo, adaptaciones que, como en todos los compuestos preparados, se encuentran descritos en las técnicas. En la obtención de este compuesto, sólo se logró un 50% de rendimiento, considerando que el reportado es del 81%.

Para el caso del compuesto VII, estructura nueva, con las pruebas realizadas no se pudo confirmar el haber logrado su obtención, además de ser un compuesto que el calor durante la recrystalización lo descompone lo que dificultó su caracterización.

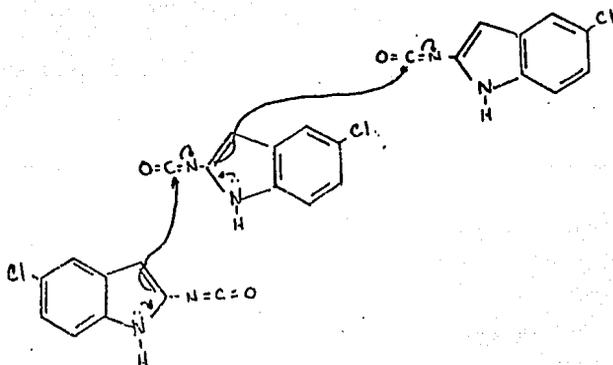
Entre algunas de las pruebas que se le realizaron, está el análisis por combustión, el cual, dio los siguientes resultados: calculados; C: 77.2%, H: 4.7%, N: 18%, obtenidos*; C: 70.57%, H: 4.98, N: 15.68%, resultados no concordantes y difíciles de interpretar, primero por las materias primas que se emplearon y segundo por el porcentaje tan bajo con respecto al carbono. Por otro lado, realizando el espectro de resonancia, se aprecian dos señales múltiples, una 7.2 ppm y otra a 7.6 ppm que podrían corresponder a un sistema $a_2 b_2$ para los hidrógenos del anillo bencénico del bencimidazol. Además, las señales aparecen en la región de los aromáticos y la relación de áreas corresponde al número de protones de acuerdo a la estructura propuesta. Sin embargo, aparecen dos señales entre 8 y 9 ppm que no se pudieron asegurar a los protones aromáticos de la parte bencénica del indol por estar tan desplazados a campos bajos. Además, sólo se localizó un protón que intercambió con deuterio. Por lo anteriormente expuesto y posiblemente debido a la estabilidad del anillo

* Agradecemos al Dr. Paul R. Ortíz de Montellano de la Universidad de California, San Francisco por la realización de los análisis elementales.

indólico, o no procedió la reacción propuesta o el producto sufrió alguna reacción que no pudimos especificar. Considerando el objetivo de este trabajo sería conveniente realizar la prueba biológica al compuesto obtenido y en caso de encontrarle actividad, valdría la pena continuar los estudios que se consideren pertinentes para caracterizarlo.

Finalmente, y refiriéndome al compuesto VIII no se logró su preparación ya que todo procedió bien hasta la obtención del 5 - cloro indol - 2 - carbonilazida. En los primeros intentos para realizar en forma simultánea la transposición (formación del isocianato) y obtención del carbamato, se calentó la carbonilazida en una mezcla de tolueno y metanol, el producto principal que precipitó al enfriar la mezcla, siguió presentando la función azida, grupo que se identificó en el I.R.; banda intensa a 2150 cm^{-1} . Al realizar el espectro de NMR, sólo aparecieron los protones aromáticos entre 7.1 y 7.7 ppm y el hidrógeno N - H del indol a 11.1 ppm el que intercambiaba con agua deuterada (ver espectro VIII - 1), lo que indicó que la reacción no procedió. En intentos posteriores, se decidió primero realizar la transposición en tolueno y después tratar el isocianato con metanol ya que posiblemente faltó temperatura en la reacción anterior. Al tratar la carbonilazida con tolueno a ebullición, se empezó a formar un precipitado en el seno de la reacción al cual, se le adicionó el metanol y se continuó el reflujo. Se eliminó el metanol y el precipitado se recristalizó tal como se indica en la técnica. A este producto se le determinó el punto de fusión el cual fue muy alto (350°C), lo que hizo suponer que no habíamos logrado la preparación del carbamato, ya que algunos análogos funden entre 150 y 200°C . Al sacarle el espectro de NMR, se obtuvo una relación de 2 (para los dos protones N - H indol y $\text{N}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$) a 10 para los

protones aromáticos lo que nos hizo suponer que se había obtenido un posible trímero o polímero del 2 - indolil isocianato. Es posible establecer esta suposición ya que el indol es muy reactivo en su posición 3 y el isocianato puede recibir fácilmente el par de electrones.



Por la similitud estructural del 2 - indolil carbamato de metilo con el - mebendazol, sería interesante seguir intentando su preparación para probarlo biológicamente, para lo cual, se sugiere mezclar la carbonilhidrazida con tolueno y metanol y realizar la reacción a presión en un tubo sellado. De esta forma, posiblemente se logre su obtención.

Parte biológica:

Este punto no alcanzó a cubrirse por razones de tiempo. Sin embargo, el no lograr esta parte significaría perder el objetivo principal de este trabajo, por lo que, aunque no se presentan resultados biológicos, se ha seguido trabajando en este sentido y en estos momentos, se han iniciado algunas pruebas preliminares para los compuestos preparados. También, se ha planteado la posibilidad de realizar algunas formulaciones análogas a las reportadas, en las que se incluyan mezclas con otros principios activos así como agentes sinergistas.

Por último, considerando que existen en México varios problemas de helmintiasis cuya solución implica elementos y estrategias diferentes, es conveniente establecer criterios para jerarquizarlos y definirlos, de manera que cada uno de estos se aborde en forma clara y específica. De esta forma, las experiencias adquiridas, seguramente permitirán ir resolviendo no sólo problemas específicos sino además otros que se deriven de ésta área que tanto afecta al país.

9 - Conclusiones

9.1 Se elaboró un trabajo cuyo contenido y orden sirviera de apoyo bibliográfico y experimental para el estudio de los antihelmínticos.

9.2 Se realizó un análisis estructural de los derivados del bencimidazol con propiedades antihelmínticas y se propusieron a partir de éste dos - - estructuras generales.

9.3 Se propuso la preparación y ensayo biológico del 5 - cloro - 2 - indolil carbamato de metilo por su analogía estructural con el mebendazol.

9.4 Se estableció una nueva alternativa para la obtención de 2 - (5 - nitro - 2 - furil) bencimidazol a través de la obtención del 2 - (5 - bromo - 2 - furil) bencimidazol.

9.5 Se realizaron modificaciones para la obtención del 2 - (2 - clorofenil) bencimidazol y 2 - (2 - hidroxifenil) bencimidazol, lográndose rendimientos más altos.

9.6 Se adaptó la preparación del 2 - (2 - furil) vinil bencimidazol.

9.7 No se logró establecer la preparación del 2 - (3 - indolil) bencimidazol.

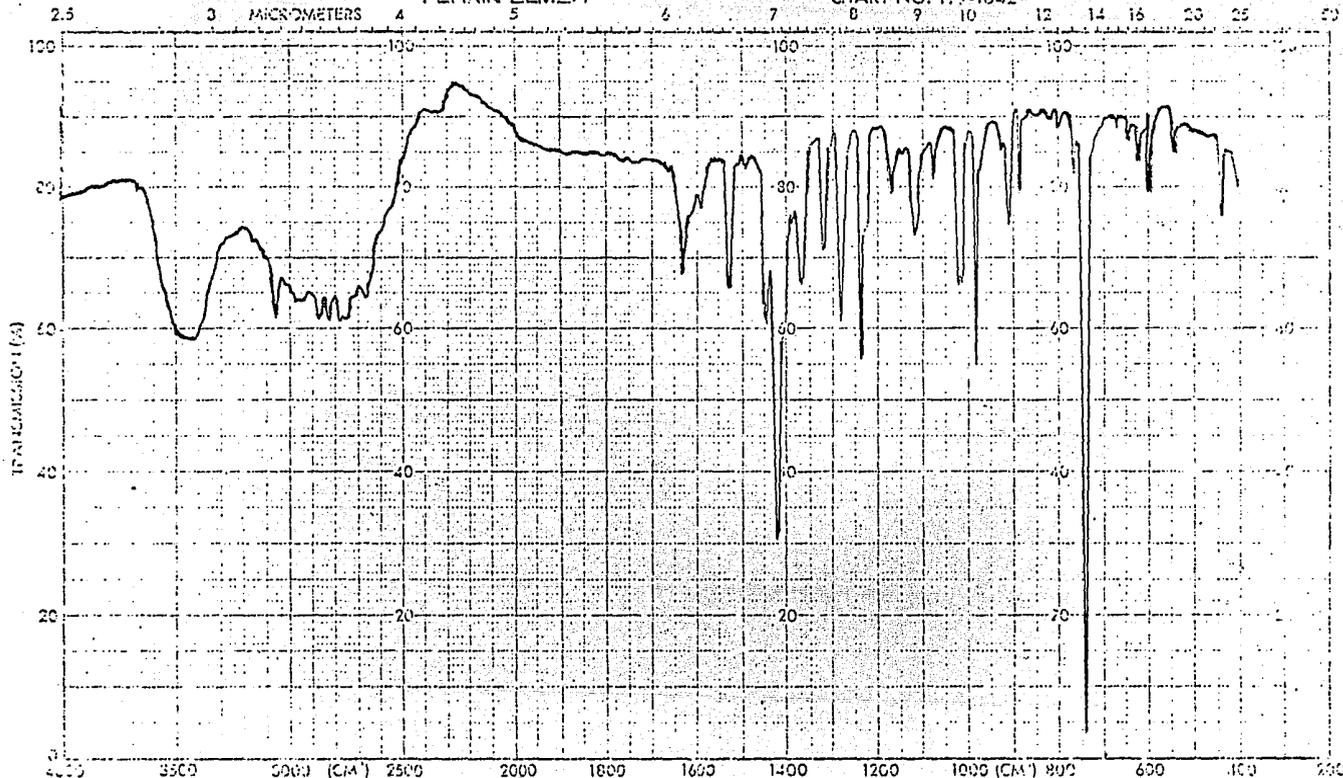
9.8 No se logró la preparación del 5 - cloro - 2 - indolil carbamato de metilo.

9.8 No se hizo el ensayo antihelmíntico.

10 - Espectros

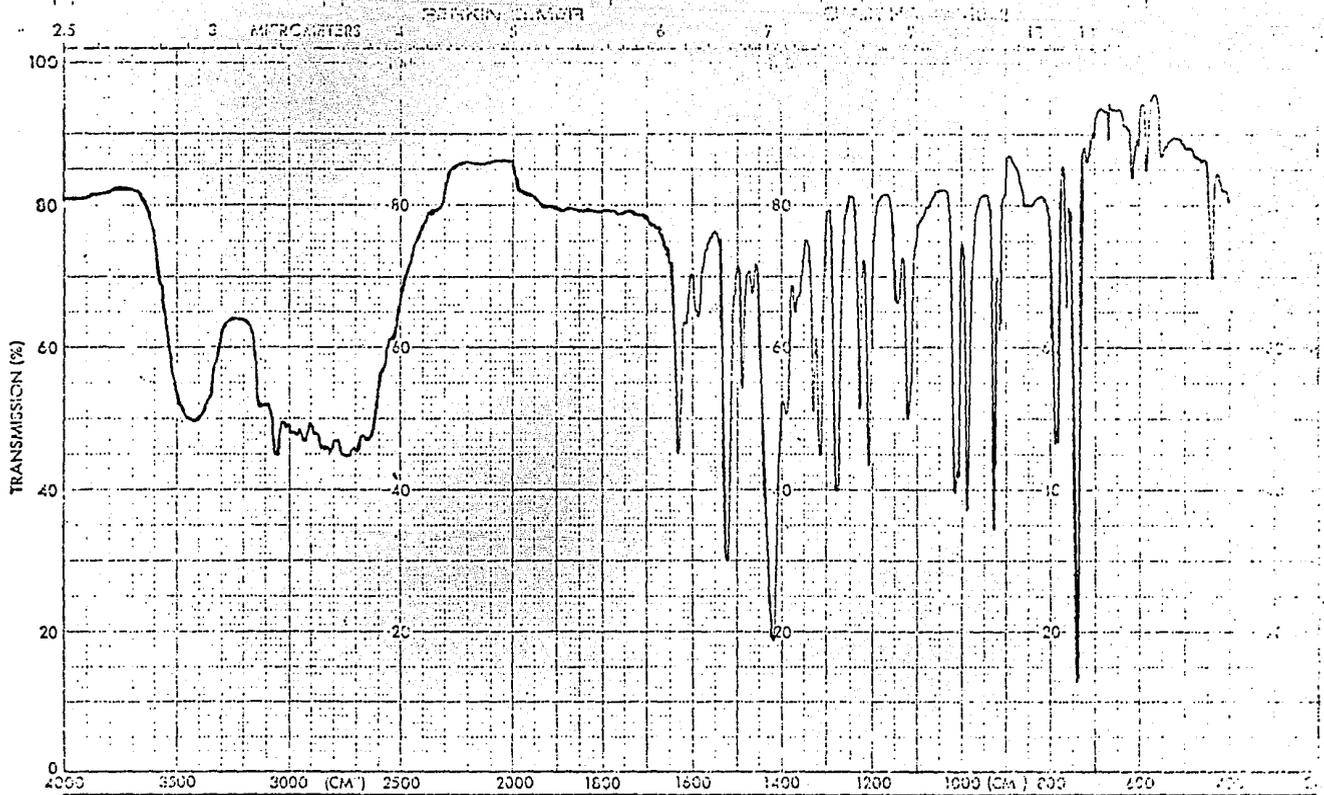
PERKIN ELMER

CHART NO. 107-1042



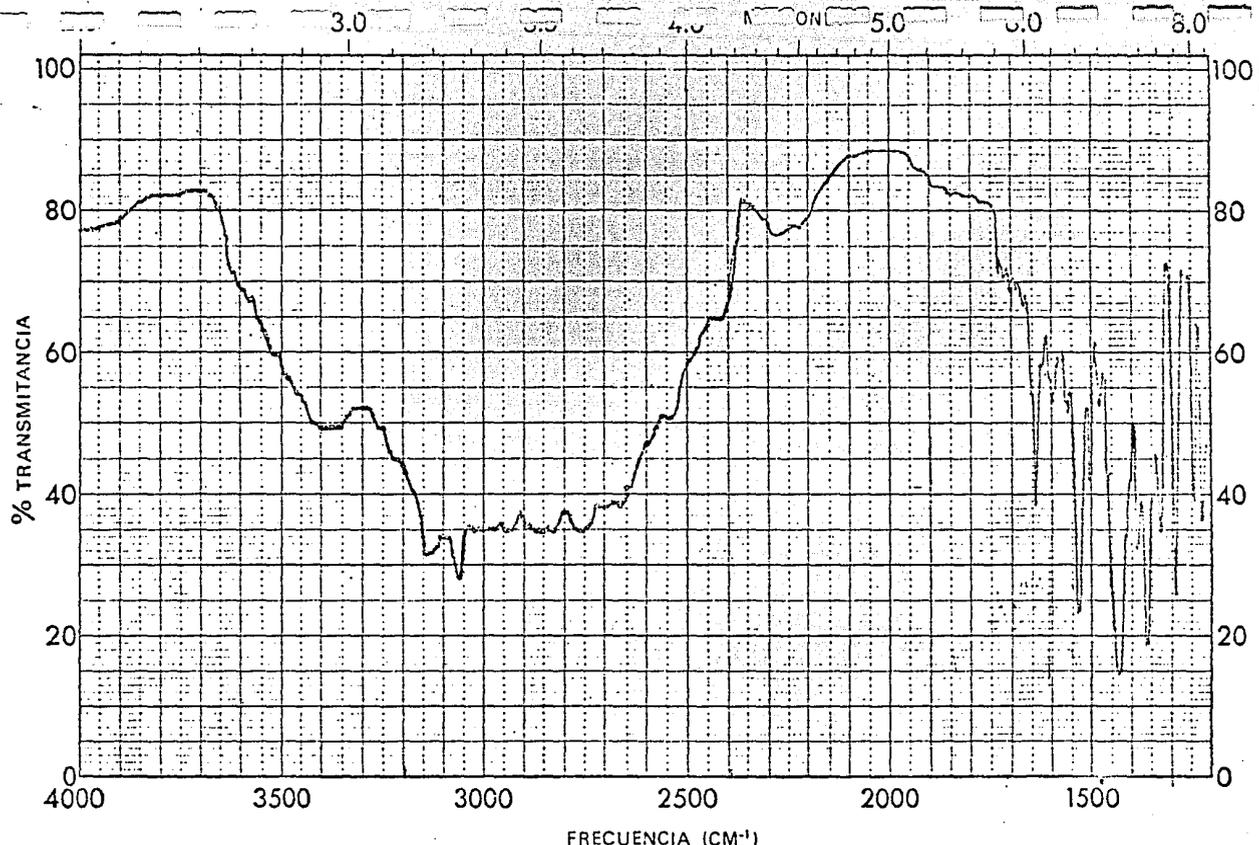
ACSCISSA EXPANSION _____ Compuesto I SAMPLE M-IH ANALYST Rafael Castillo		ORDINATE EXPANSION _____ ST ABS REMARKS pastilla		SCAN TIME 12 MULTIPLIER 1.4 SUI PROGRAM N SOLVENT KBr CONCENTRATION -		REP. SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE 12-48 OPERATOR Marisela DATE 12-10-81 CELL PATH _____ REFERENCE air	
---	--	---	--	---	--	--	--

SAMPLE 107-1042 115

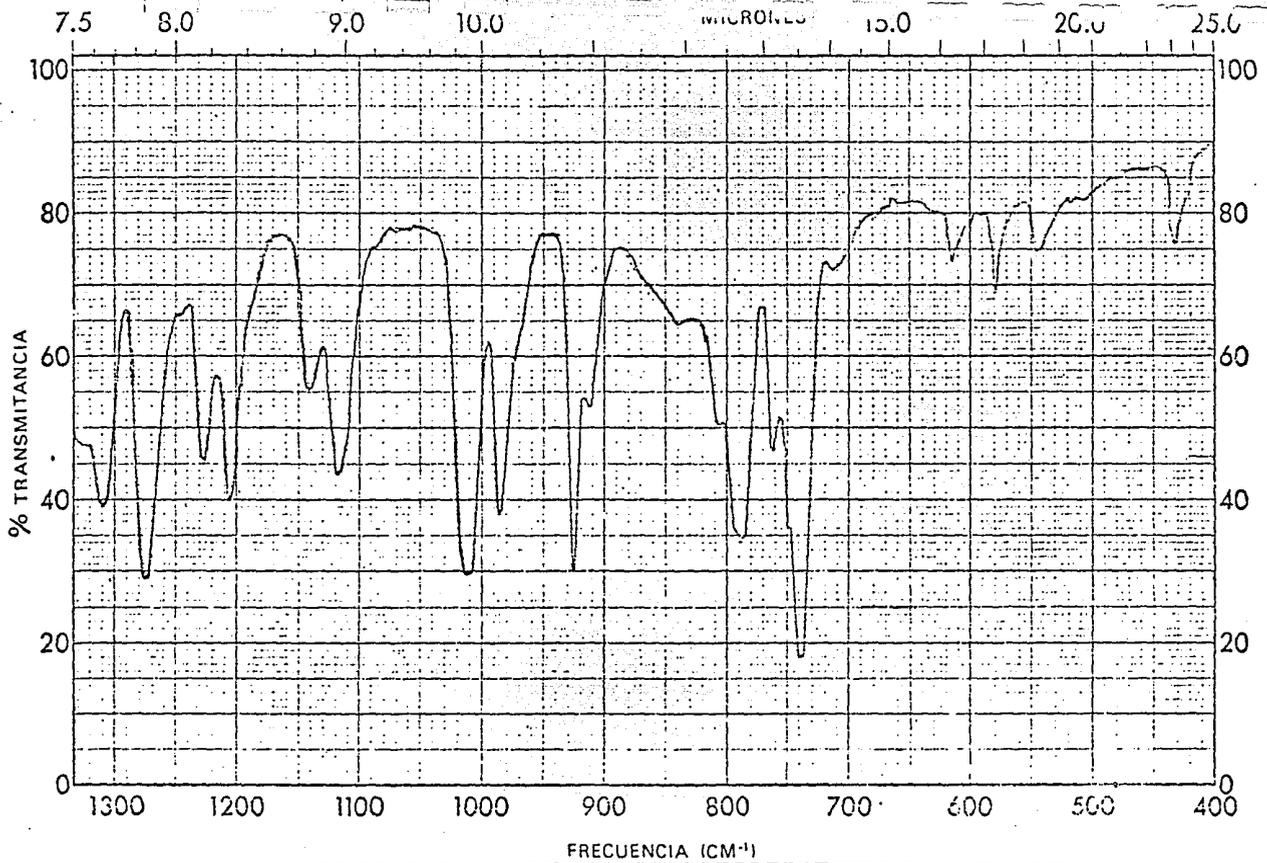


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>15</u>	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM
EXPANSION _____	EXPANSION _____	% T _____	ABS _____	MULTIPLIER <u>1-9</u>	TIME DRIVE <u>12-98</u>	
<u>Composto II</u>		REMARKS <u>partite</u>		SLIT PROGRAM <u>1</u>	OPERATOR <u>Shueh</u>	DATE <u>5-16-81</u>
SAMPLE <u>N-113</u>	SOLVENT <u>EtOH</u>			CELL PATH _____		
ORIGIN <u>Refuel bottle</u>	CONCENTRATION _____			REFERENCE <u>none</u>		

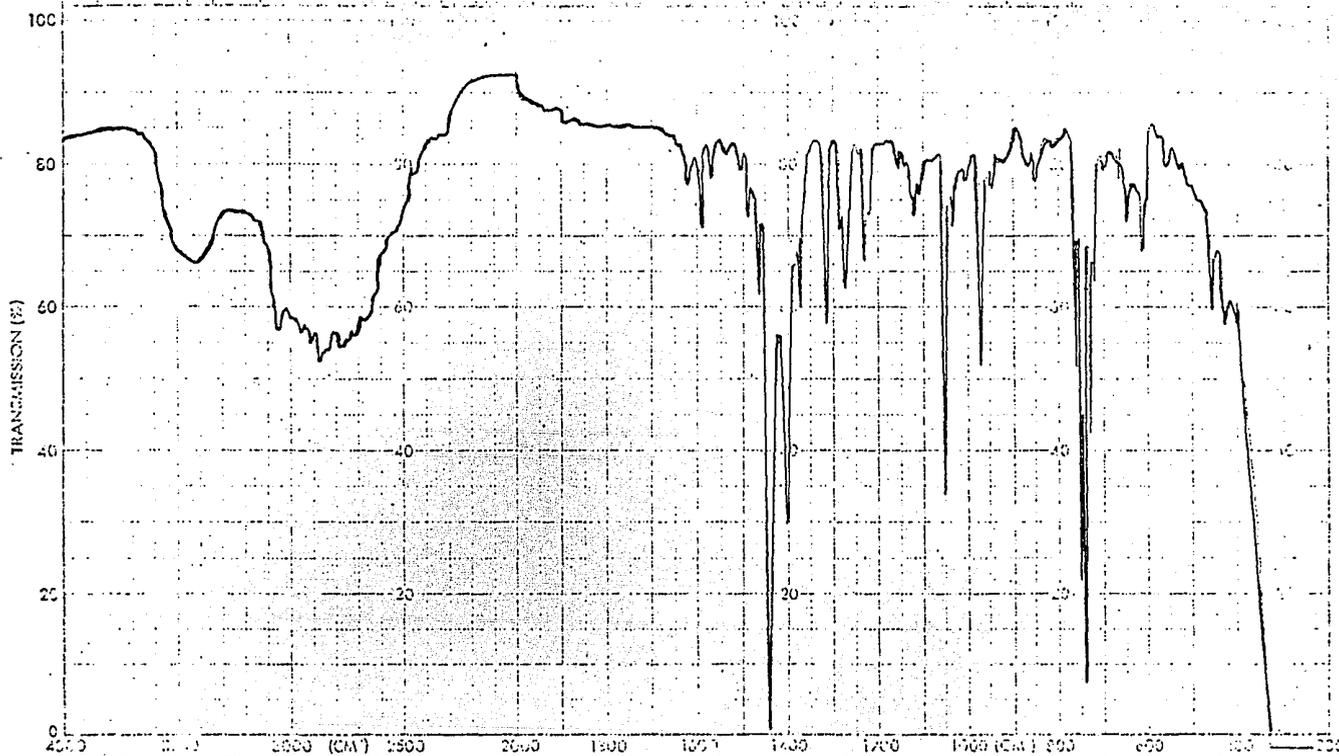
S.M. 116



MUESTRA	I No.: -17	CURVA Nº	29917	VEL. DE BARRIDO	lento	OPERADOR	Tomasillo
	Compuesto III	CONC.	—	RENDIJA	✓	FECHA	6-VI-80
ORIGEN	D. R. Castillo	ESPOSOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	problema		
SOLVENTE	KBr	REFERENCIA	612				



MUESTRA	<i>I-20-17</i>	CURVA N°	<i>29917</i>	VEL. DE BARRIDO	<i>R</i>	OPERADOR	<i>Fernando B. de la...</i>
ORIGEN	<i>D. R. Castillo</i>	CONC.	—	RENDIJA	<i>✓</i>	FECHA	<i>6-11-80</i>
SOLVENTE	<i>KBr</i>	ESPOSOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	<i>Castillo</i>		
		REFERENCIA	<i>012</i>				



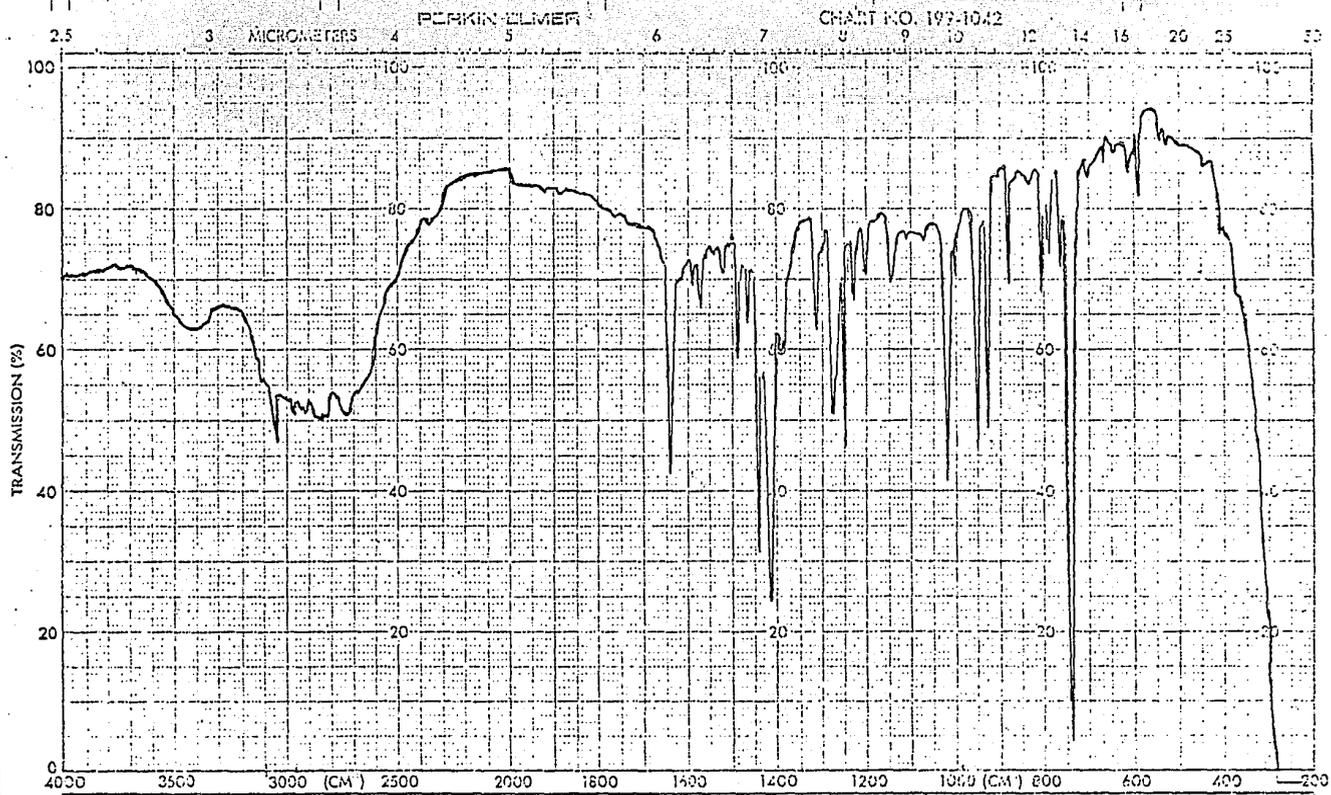
SAMPLE 119 REF. 119 10710

APPLICANCE		ORDINATE	SCAN TIME <u>1.2</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>3.0</u>		EXPANSION	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE
<u>Compuesto IV</u>		% T. <u>ABS</u>	SPLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Sobria</u> DATE <u>13/1/81</u>
SAMPLE <u>M-PI-01</u>	REMARKS <u>gasolita</u>	SOLVENT <u>KB-1</u>	CELL PATH	REFERENCE <u>air</u>
ORIGIN <u>Ref. 119</u>		CONCENTRATION		



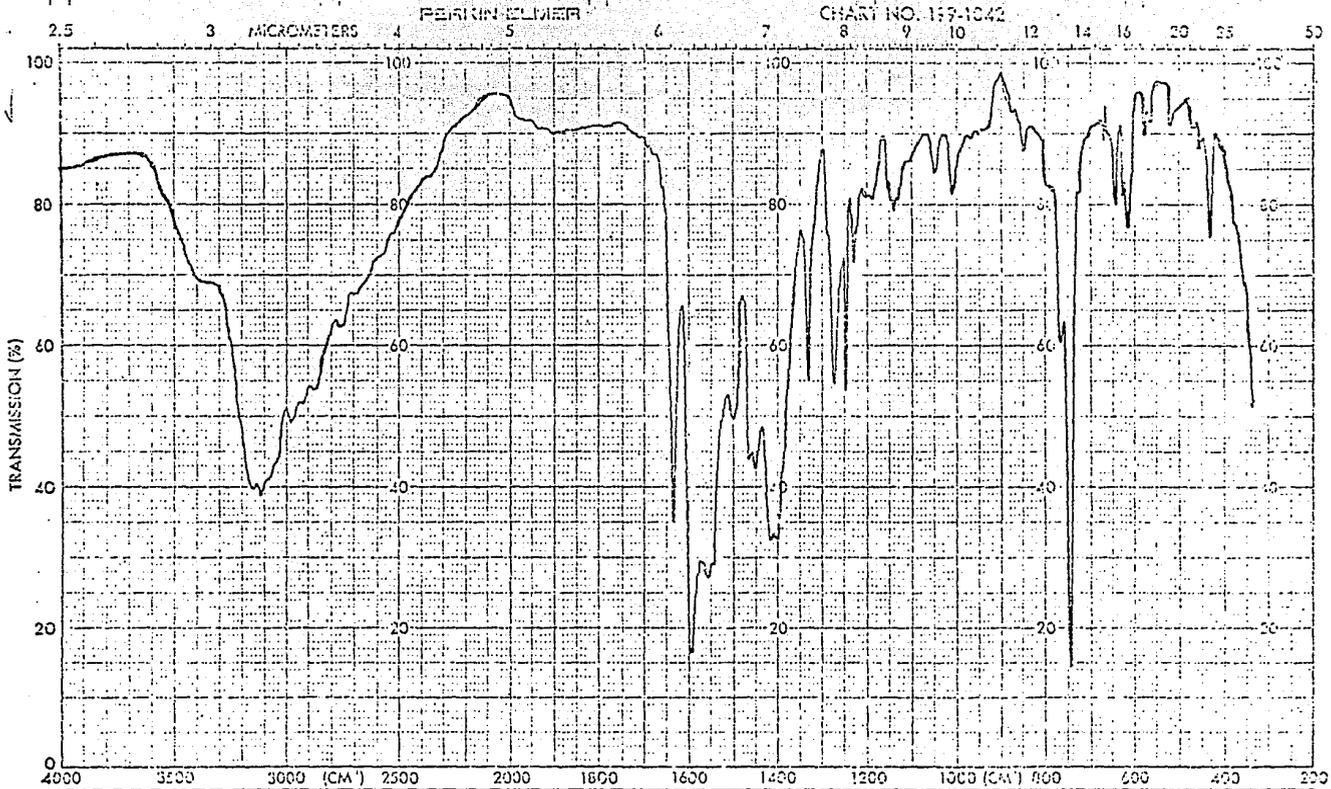
SAMPLE _____ REF. NO. 2063

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION <u>3050</u>	<u>Composto v</u>	EXPANSION _____	% T <u>✓</u> ABS _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	OPERATOR <u>Setnie</u>
SAMPLE <u>M-D-COH</u>	REMARKS <u>pacille</u>	SOLVENT <u>KBr</u>		DATE <u>12/19/</u>		
ORIGIN <u>Prupol Pacille</u>		CONCENTRATION _____		CELL PATH _____		
				REFERENCE <u>air</u>		



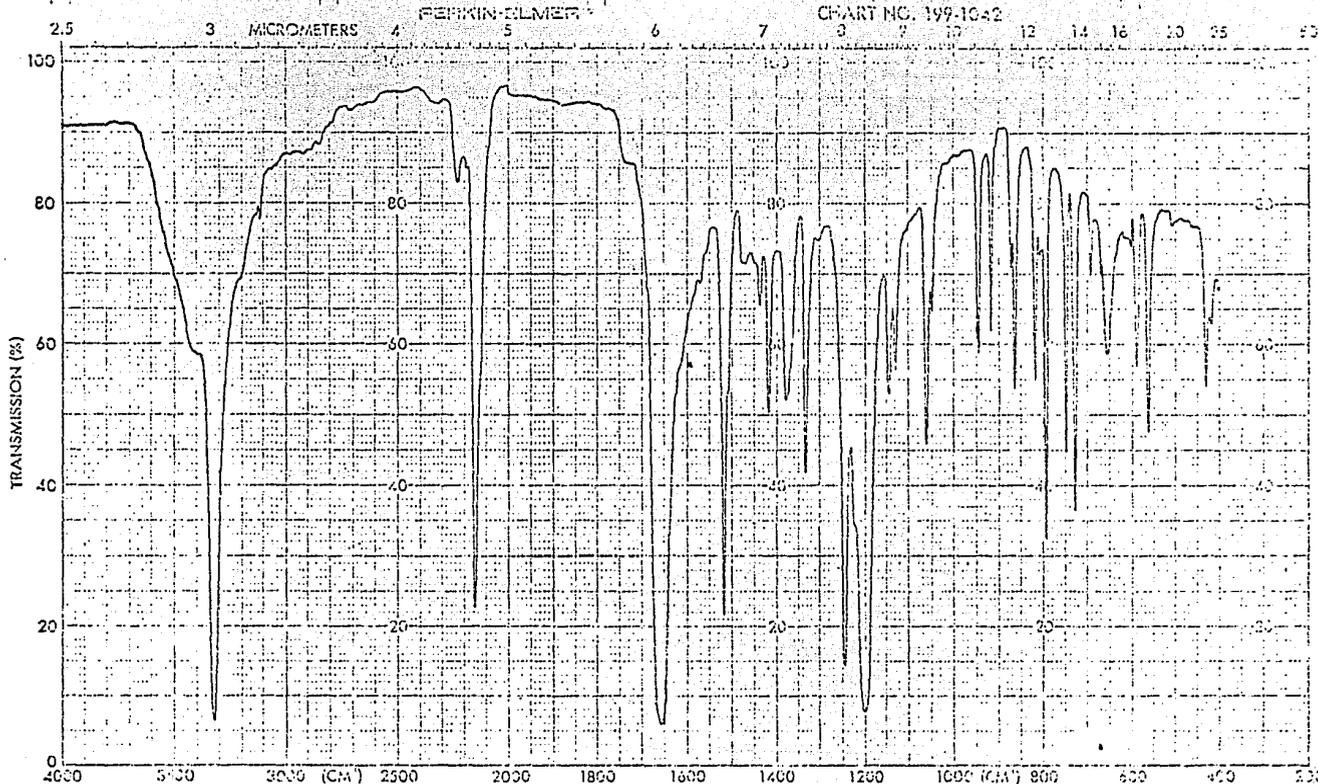
SAMPLE 3051 R.F. NO. 3051

ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12.6</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>2.2</u>	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1.4</u>	TIME DRIVE _____
<u>3051 CONDENSITA VI</u>	% T <u>ASS</u>	SLIT PROGRAM <u>Wide</u>	OPERATOR <u>Stra</u> DATE <u>12/1/51</u>
SAMPLE <u>M-VI-Vinif-F</u>	REMARKS <u>partello</u>	SGLVENT <u>KBr</u>	CELL PATH _____
ORIGIN <u>Rafael Cantello</u>		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>am</u>



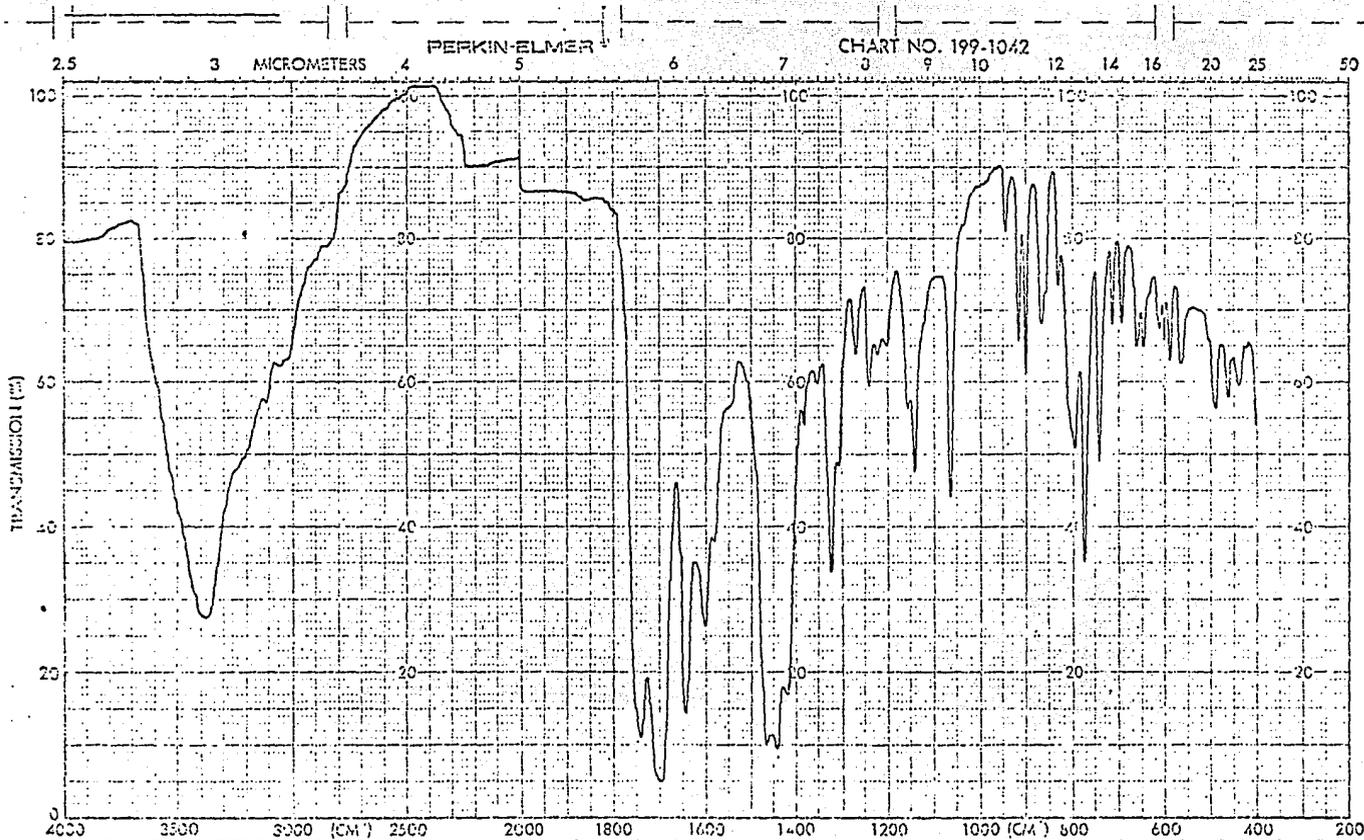
SAMPLE REF. NO.

ASCISSA EXPANSION <u>2.5</u> <u>3053</u> <u>COMPOUND VII</u>	ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS	SCAN TIME <u>6</u> MULTIPLIER <u>1-4</u> SLIT PROGRAM <u>medium</u>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>John</u> DATE <u>12/18/61</u>
SAMPLE <u>M-714-71</u> ORIGIN <u>Refined kerosene</u>	REMARKS <u>paraffin</u>	SOLVENT <u>KBr</u> CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>



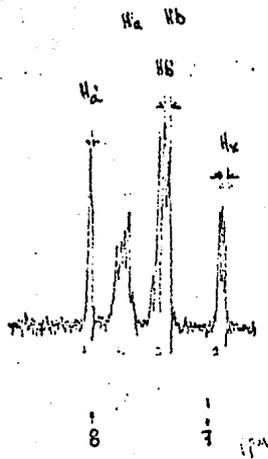
SAMPLE NO. 2079

EXPANSION <u>1</u>	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN SINGLE BEAM
	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
SAMPLE <u>M-VIII</u>	% T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>J. J. J.</u> DATE <u>11-11-51</u>
ORIGIN <u>Rafael Castillo</u>	REMARKS <u>pastilla</u>	SOLVENT <u>KBr</u>	CELL PATH _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>air</u>



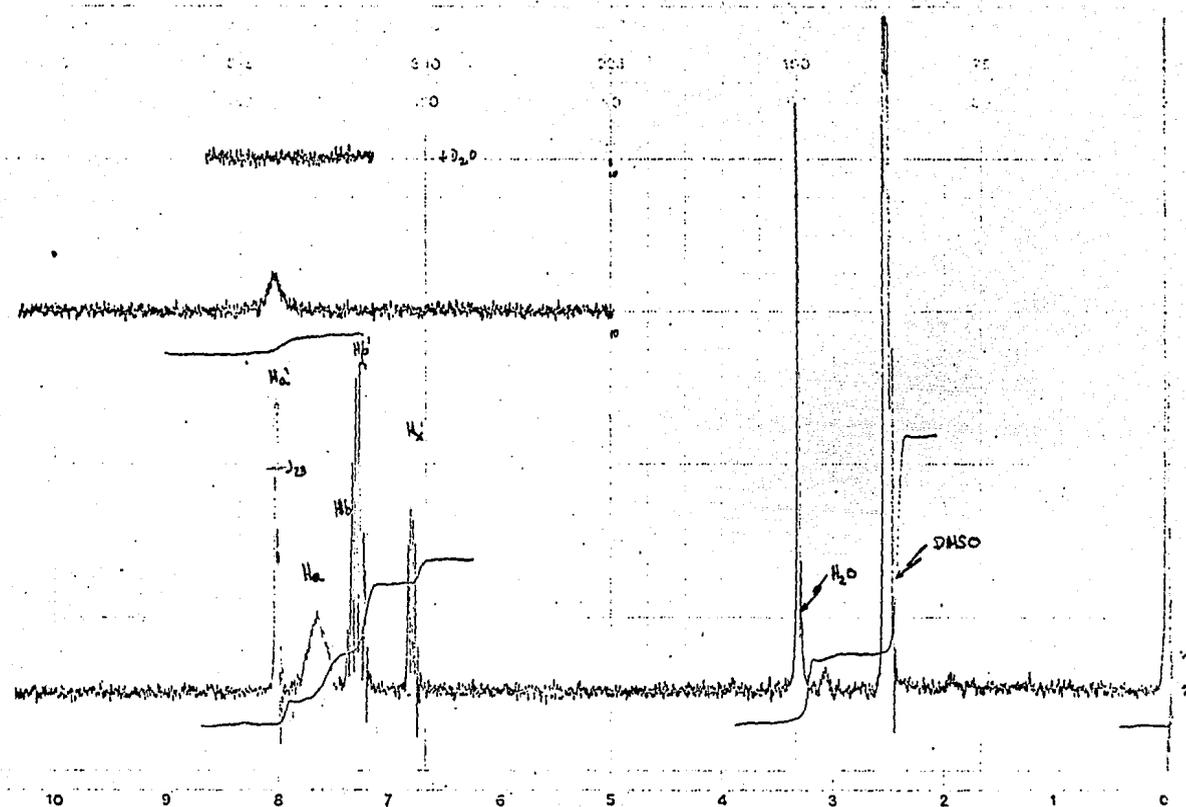
SAMPLE 5113 REF. NO. 5113

EXPANSION <u>1</u>	ASCISSA <u>VII-2</u>	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>
SAMPLE <u>1</u>	ORIGIN <u>Rafael Castillo</u>	EXPANSION <u>31</u>	MULTIPLIER <u>1</u>
	REMARKS <u>pastilla</u>	ABS	SPLIT PROGRAM <u>N</u>
		SOLVENT <u>KBr</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
		CONCENTRATION <u>-</u>	TIME DRIVE <u>12</u>
			OPERATOR <u>Mariscal</u> DATE <u>4-26-61</u>
			CAL. PART <u>-</u>
			REFERENCE <u>air</u>

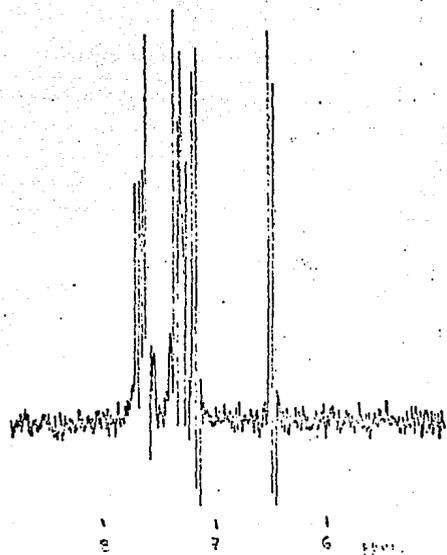


Compuesto I
 Trébas H
 Intercambio
 D_2O

Time
 10-11-60
 0738



LOCKING	ppm	SPECTRUM AMPL. 3700	SWEEP TIME 5	min	NUCLEUS 1H	SAMPLE: Nucleo H.	DATE: 10-11-80
INTEGRAL	mV	FILTER 0.05	SWEEP WIDTH 10	ppm	ZERO REF. 7ms	$ \begin{array}{c} \text{H}^a \text{ H}^b \text{ H}^c \text{ H}^d \\ \text{H}^e \text{ H}^f \text{ H}^g \text{ H}^h \\ \text{H}^i \text{ H}^j \text{ H}^k \text{ H}^l \\ \text{H}^m \text{ H}^n \text{ H}^o \text{ H}^p \\ \text{H}^q \text{ H}^r \text{ H}^s \text{ H}^t \\ \text{H}^u \text{ H}^v \text{ H}^w \text{ H}^x \\ \text{H}^y \text{ H}^z \end{array} $	TIME: 27:02
CYCLE POS.	ppm	RF POWER 672	END OF SWEEP 5	ppm	SAMPLE TEMP. C	Compound I	



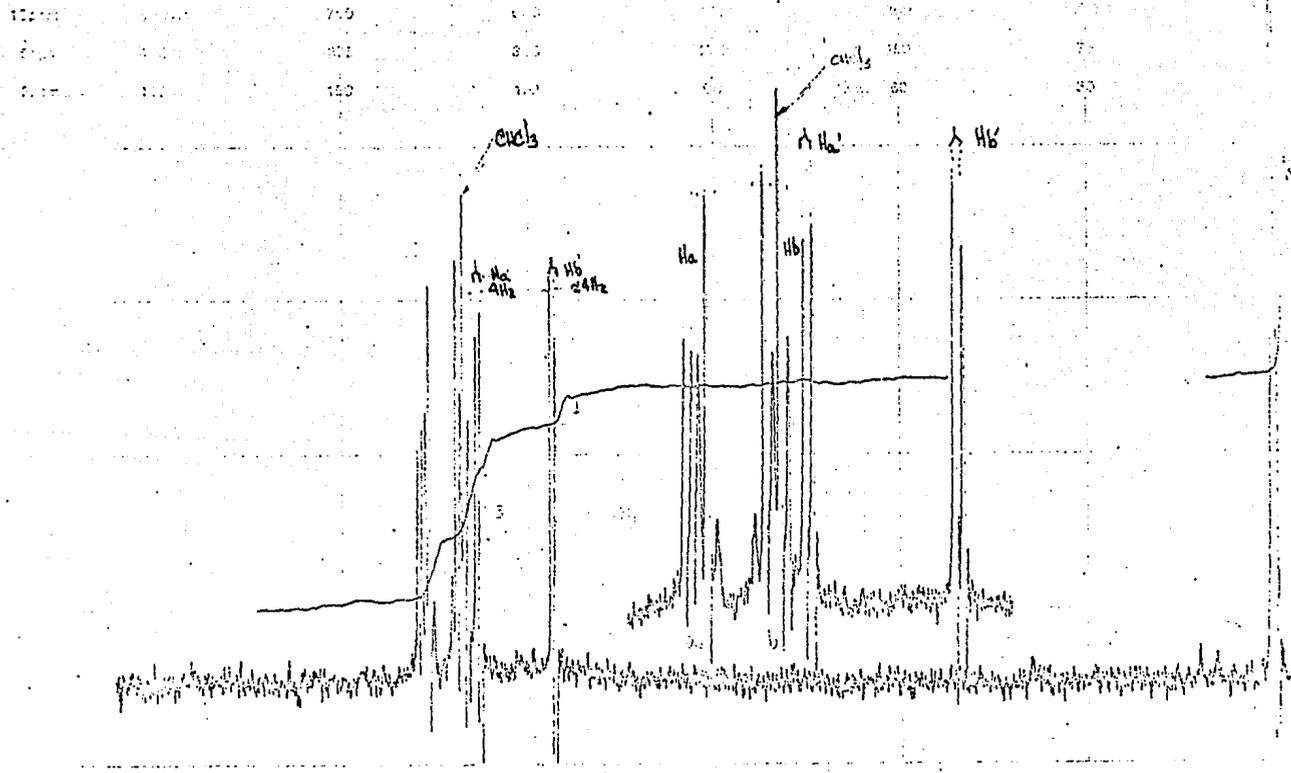
Composto II

Tasked H.

+D₂O

31-1-11-11

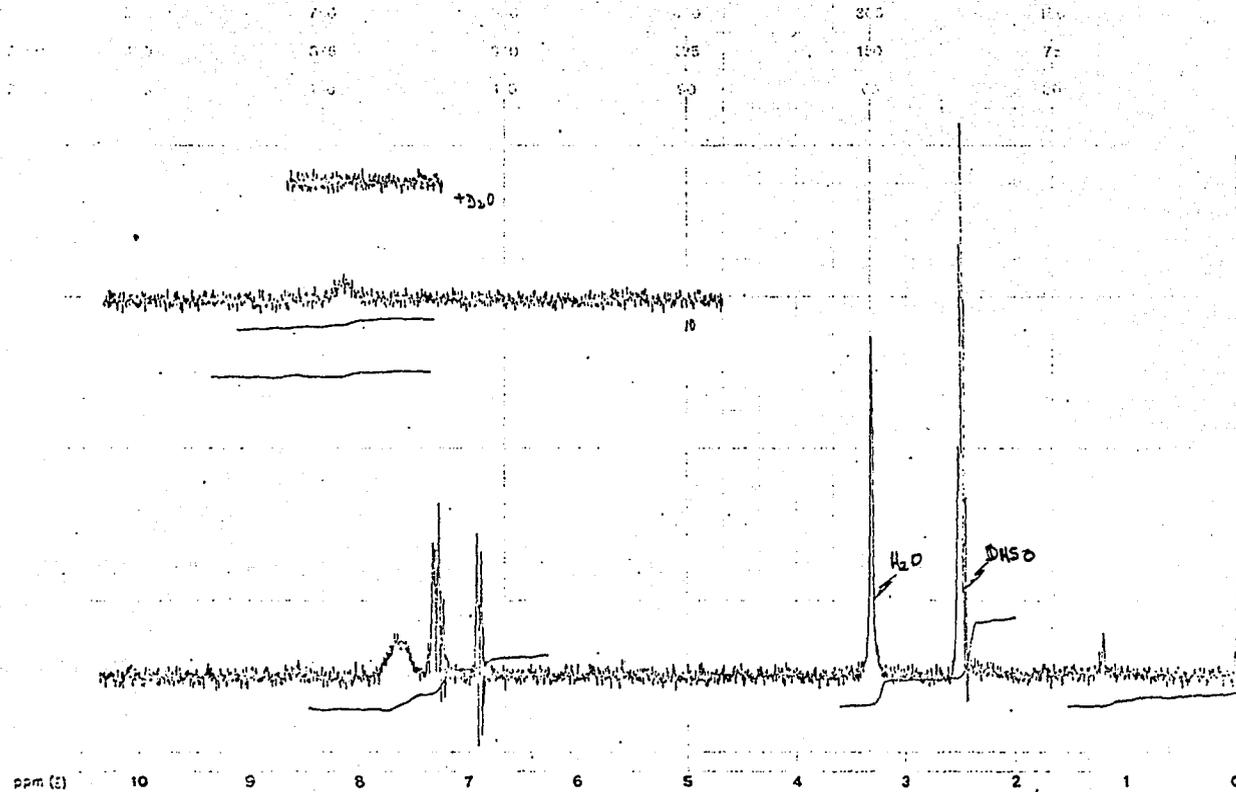
4781



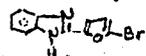
LOCK FID	EPH	SYNTH W AMPL	7 x 1000	SWEEP TIME	5 min	NUCLEUS	¹³ C	OPERATOR	Aljant...
LOCK POWER	mG	FILTER	0.1	SWEEP WIDTH	10/S ppm	ZENG REF	TMS	DATE	31- VIII- 81
OSCILLATOR FREQ	MHz	RF POWER	0.1	END OF SWEEP	0/S ppm	SAMPLE TEMP	A	INSTRUMENT	CPD 1000

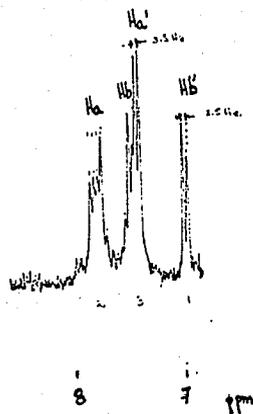
Compound II
 H_a H_b H_c
 H_b H_a H_b
 H_b H_a H_b
 H_a H_b H_a
 H_a H_b H_a

START OF SWEEP



LOCKED	ppm	SPECTRUM LABEL	4500	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	¹ H	SAMPLE	Tacho Huasta	SOLVENT	DMSO-d ₆
LOCKED	ppm	FILTER	0.06	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS	DATE	10-24-80	
LOCKED	ppm	REFERENCE	0.13	ppm	END OF SWEEP	0 (5)	ppm	SAMPLE TEMP.	A	SOLVENT	DMSO	





Compound II + D₂O

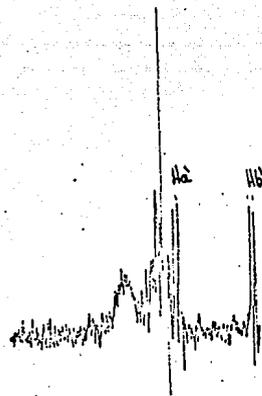
I₇₀₂

Decho H.

DMS_d

10-14-80

2735



8 7 6 ppm

Compuesto III

nucleo

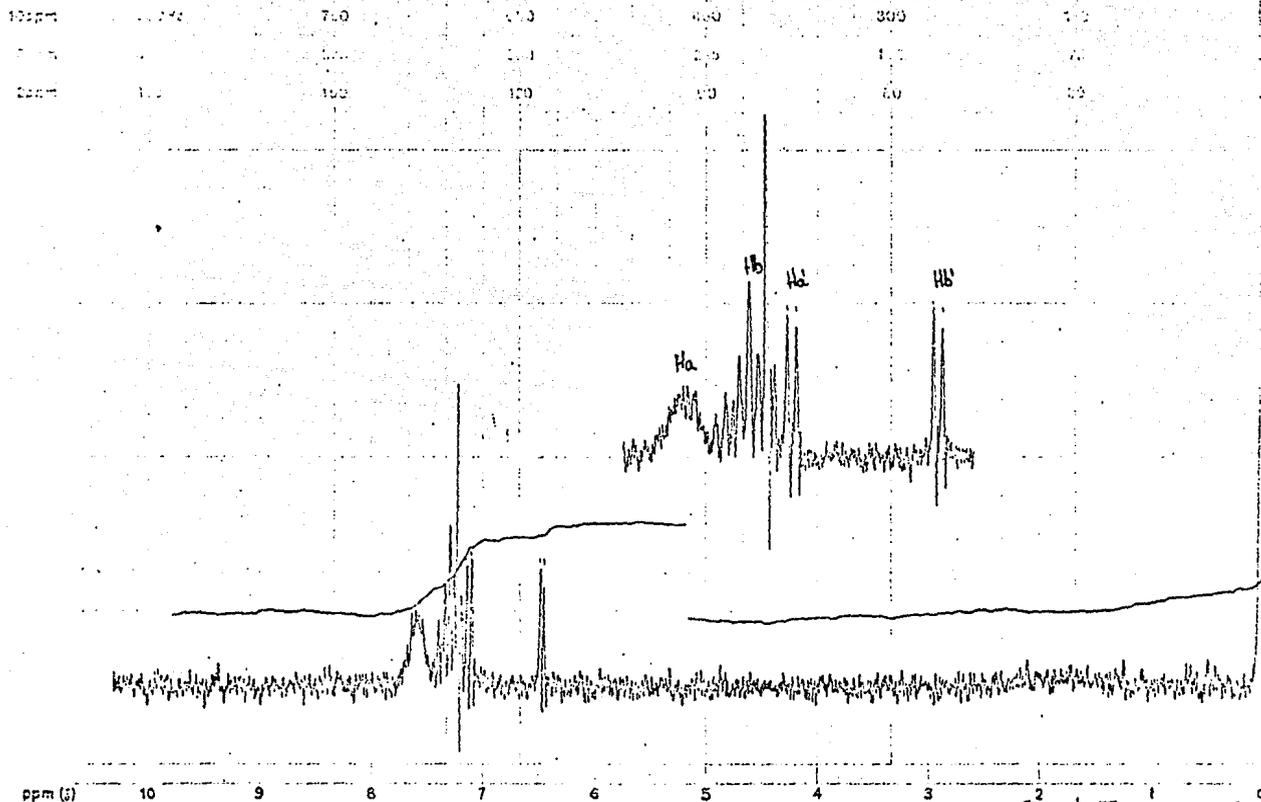
+D2O

Espectro 2

31-12-81

9735

START OF SWEEP



LOOK FOS _____ ppm SPECTRUM AMPL. **7** x 1000 SWEEP TIME **5** min NUCLEUS **¹H**
 LOOK FOS _____ mG FILTER **0.1** sec SWEEP WIDTH **10** ppm ZERO REF. **FMS**
 DECOUPLING FOS _____ ppm RF POWER **0.1** mG END OF SWEEP **0** ppm SAMPLE TEMP. **A** C

Compound III
 SAMPLE: Nucleo H.
 H_b H_a H₂ H_b'

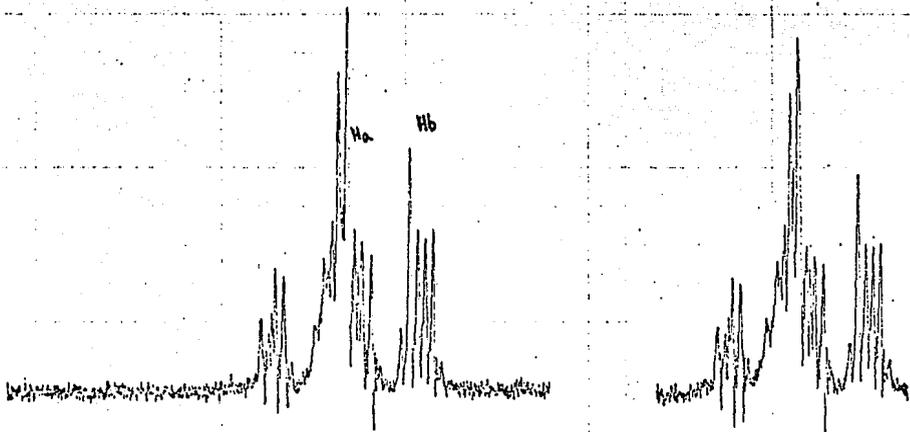
 H_b H_a
 SOLVENT: **cdcl₃**

Spectro 2
 DATE **31 - VIII - 81**
 SPECIMEN NO. **4765**

START OF SWEEP

→

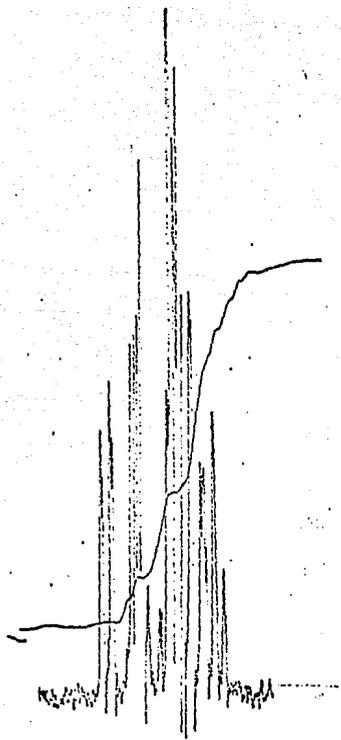
100 MHz	90.00	750	600	450	300	150
50 MHz	450	375	300	225	150	75
20 MHz	180	150	120	90	60	30



3
+ D2O

ppm () 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

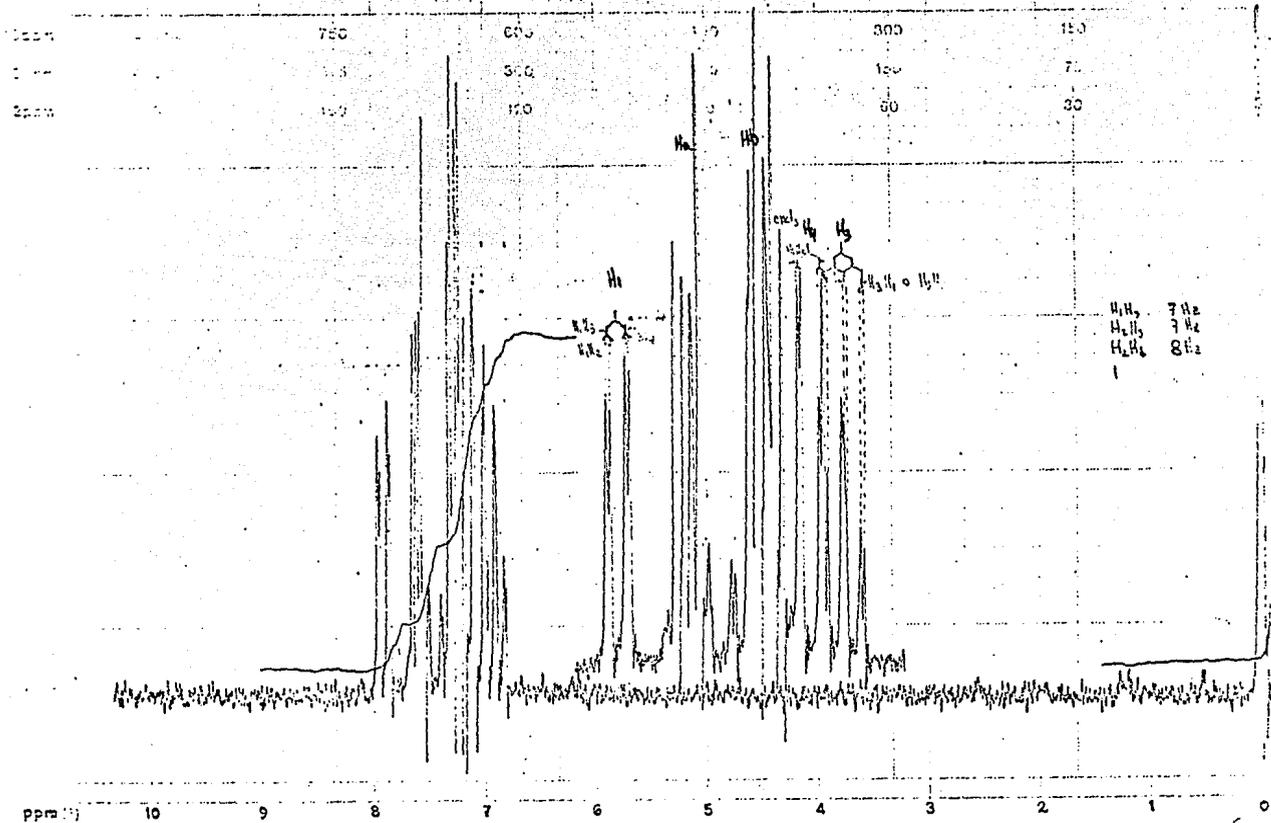
LOCK POS	ppm	SPECTRUM AMPL.	SWEEP TIME	min	NUCLEUS	SAMPLE:	CONC.
LOCK POWER	mG	FILTER	sec	SWEEP WIDTH	ppm	TOC	DATE 26-X-81
OSCILLATOR POS.	ppm			4	ppm	Component IV	
CLOCKING POWER	mG	SF POWER	mG	END OF SWEEP	ppm	SAMPLE TEMP.	C
						SOLVENT:	SOLVENT 5/2-20



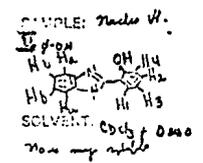
8 7 6 ppm

7ml
 I-900
 Compound V + D2O
 31-VII-81
 4771

200 MHz
 0100
 non my table



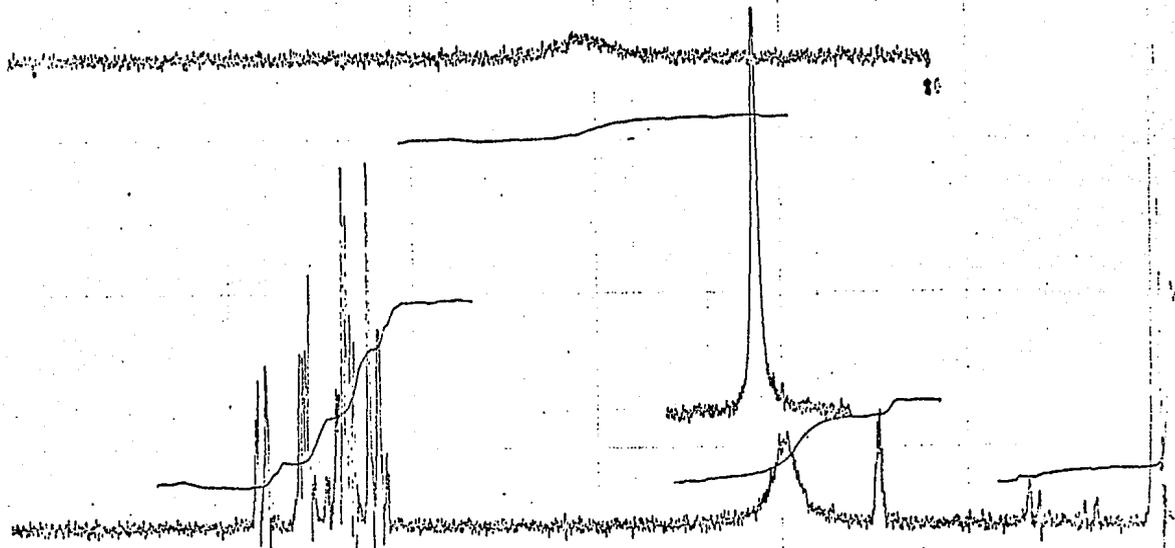
LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. **60000** SWEEP TIME **5** min NUCLEUS **¹H**
 LOCK POWER _____ mG FILTER **0.1** sec SWEEP WIDTH **10** ppm ZERO REF. **TMS**
 SAMPLE POS. _____ ppm RF POWER **0.1** mG END OF SWEEP **0** ppm SAMPLE TEMP. **A** C



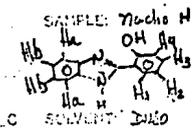
OPERATOR: *Esp. J. J.*
 DATE: *31-11-61*
 SPECTRUM NO: *4771*

DATE OF SWEEP

10.00	7.00	10.00	10.00	10.00
9.00	8.00	10.00	10.00	10.00
8.00	7.00	10.00	10.00	10.00



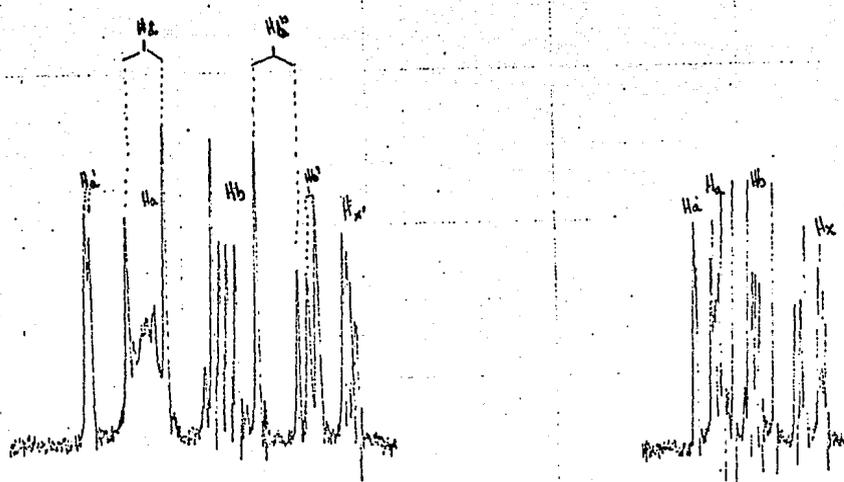
10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
LOG GAIN	SPECTRUM AMPL. 4×1000	DWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	1H	SAMPLE	nucleo H	
LOG OFFSET	FILTER	0.05	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS	
LOG SCALE	RF POWER	0.1	mW	END OF SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP.	A	
							SOLVENT	DMSO	



Expected
 7-Dic-
 520

START OF SWEEP

1000	100	100	100	100	100	100
1000	100	100	100	100	100	100
1000	100	100	100	100	100	100



ppm

10

9

8

7

6

5

4

3

2

LOCK PDS.

RF

SPECTRUM AMPL.

SWEEP TIME

5

min NUCLEUS

14

SAMPLE: liquid c.

100 POWER

RF

FILTER

sec

SWEEP WIDTH

1

ppm ZERO REF.

Compound VI

OSCILLATION

RF

RF POWER

mG

END OF SWEEP

4

ppm SAMPLE TEMP.

A

SOLVENT: +220

ELECTRONIC POWER

RF

RF POWER

mG

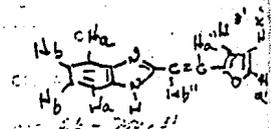
END OF SWEEP

4

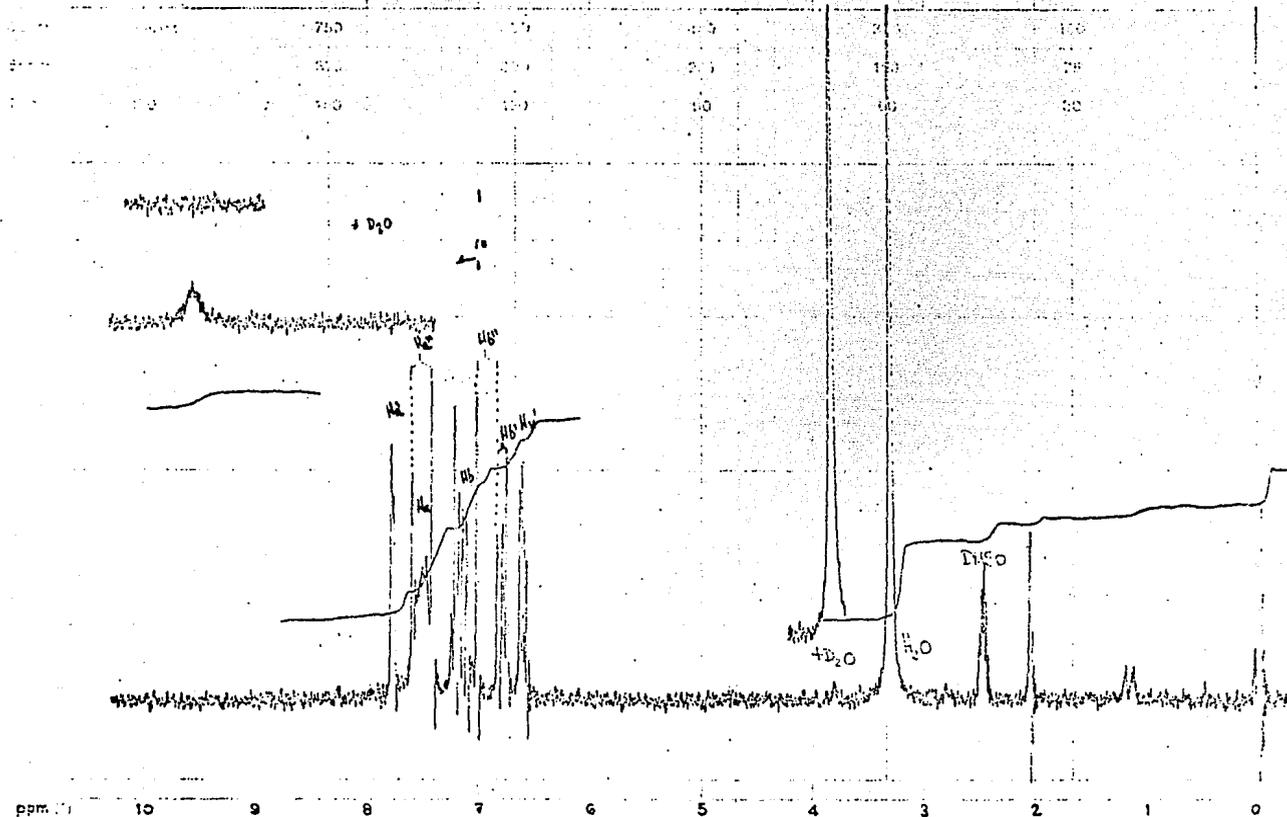
ppm SAMPLE TEMP.

A

SOLVENT: +220

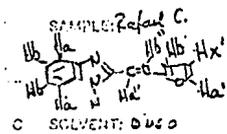


Compound VI
 100-22-720-11
 974



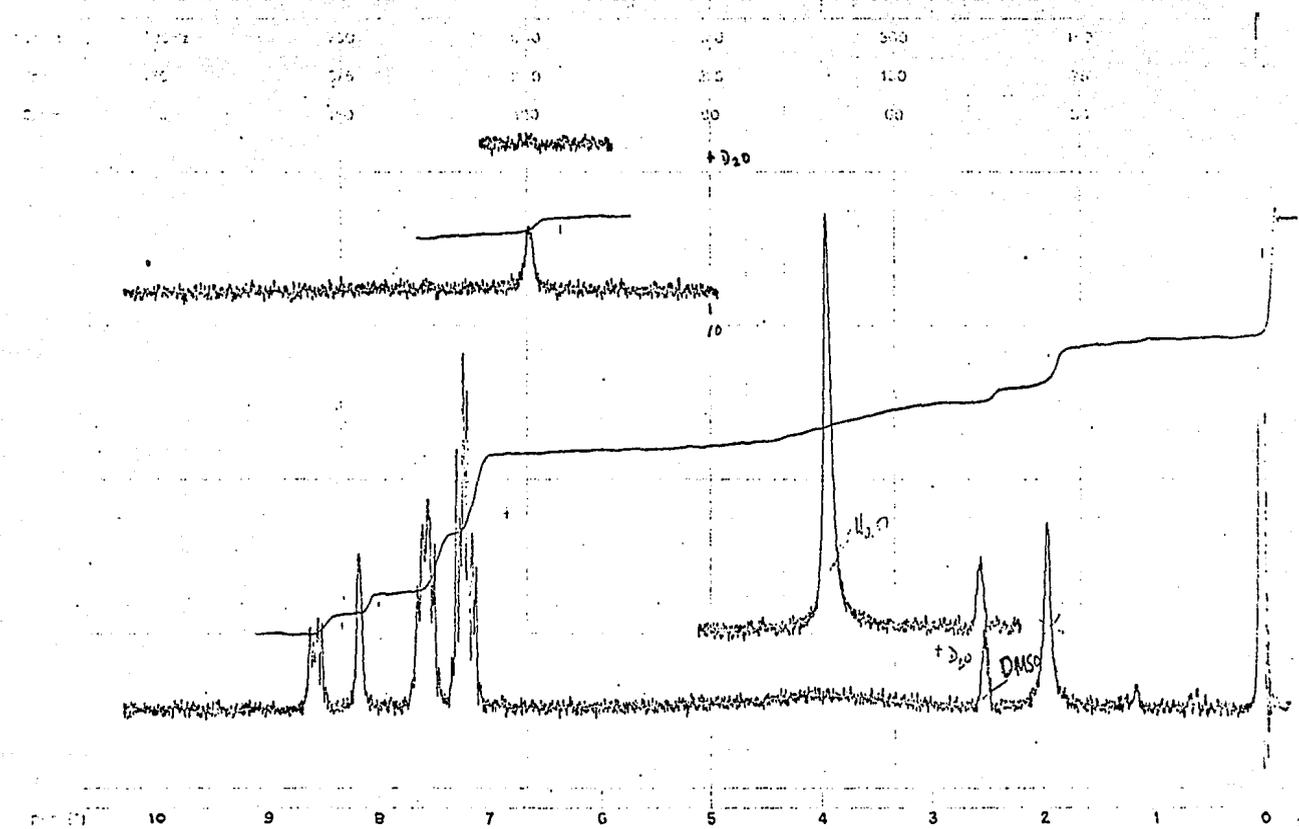
ppm (τ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

LOCK PWR	ppm	SPECTRUM AMPL. 4 x 1000	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	¹ H
LOCK FREQ	Hz	FILTER 0.05	sec	10	ppm	ZERO REF.	TMS
RECEIVER POS.	ppm	RF POWER 0.05	mg	0	ppm	SAMPLE T. MP.	A
RECEIVER PWR	mg						

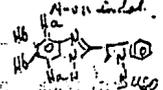


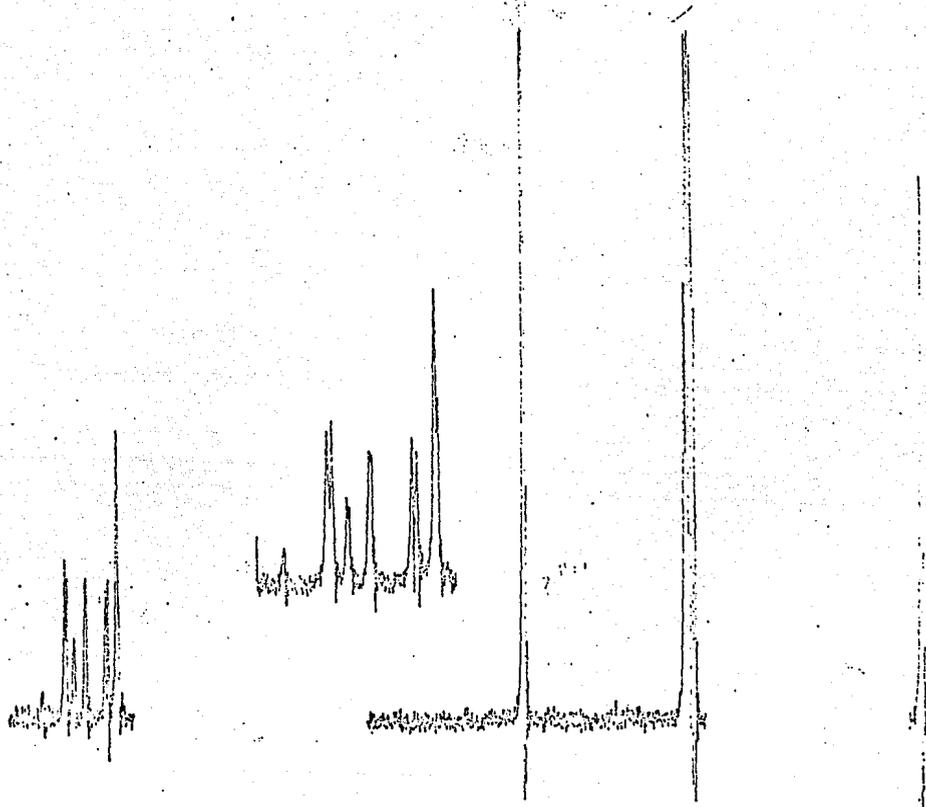
City of ...
 26-7-50-21
 514

START OF SWEEP



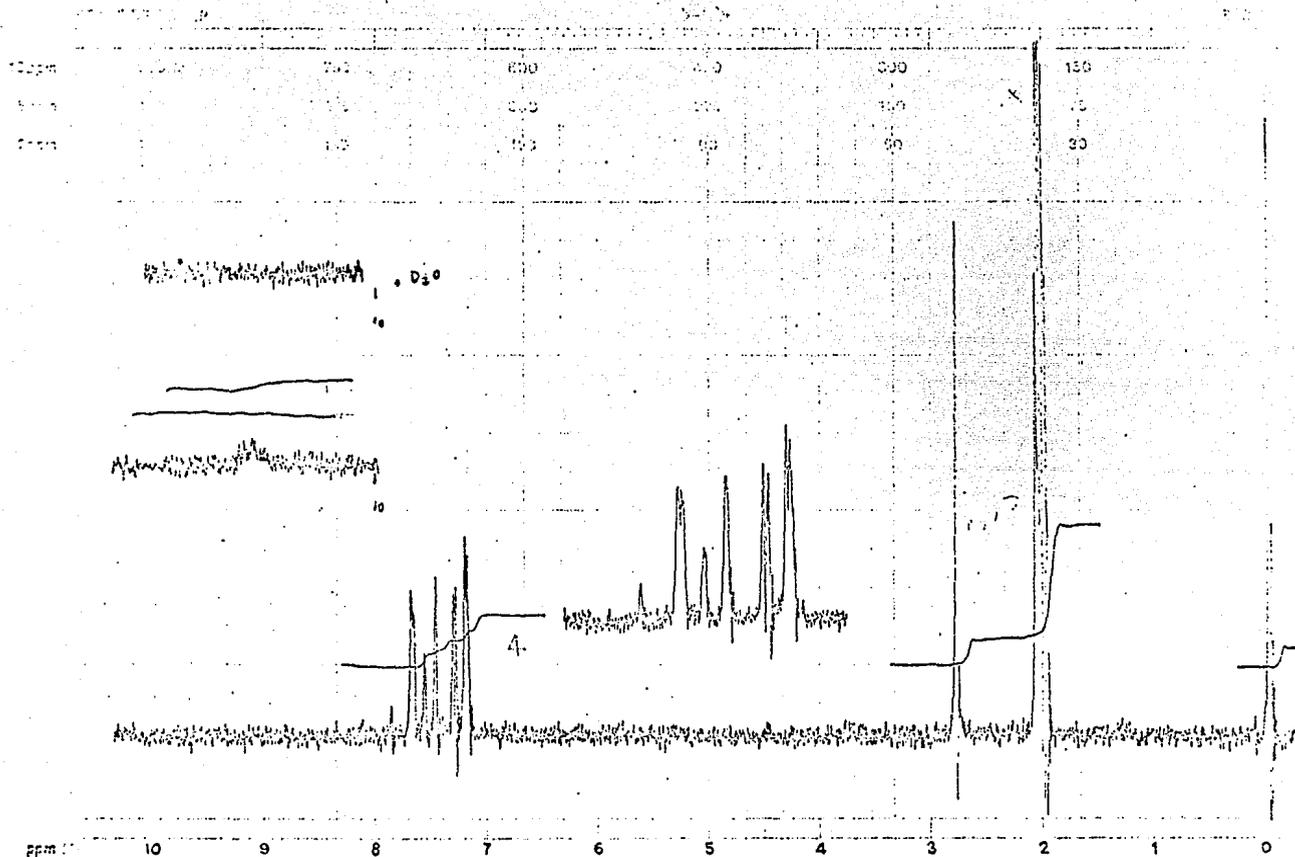
RECEIVED	TIME	SPECTRUM AMPL. 7x1000	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	¹H	SAMPLE	NaClO₄	DATE	Aliphatic
CELL FACTOR	INTEGR	RESOLV	0.05	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS	N-Ox indol.	TIME	7-20-71
LOADING POWER	SPIN	RF POWER	0.05	END OF SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP.	A	BUCC	ANALYST	SPS



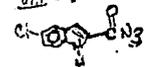


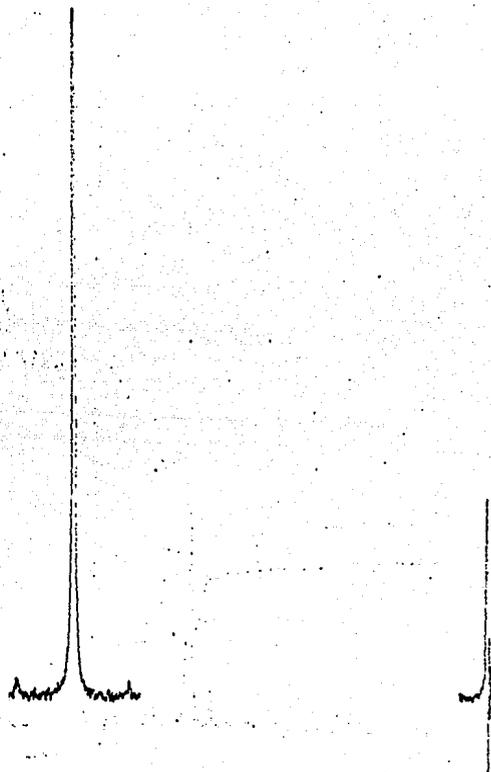
Compuesto TH-1 Trubo H.
+D.S

2-TH-2



SCANNING RATE	ppm	SPECTRUM AMPL. 4.5×1000	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	1H	VIII-1	OPERATOR	<i>Aljanderson</i>	
SCANNING POWER	mW	FILTER	0-0-8	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS	DATE	2-18-71
SCANNING POWER	mW	RF POWER	0.1	mW	END OF SWEEP	0/2	ppm	SAMPLE TEMP.	A	SOLVENT	CD_2O





Compuesto VIII

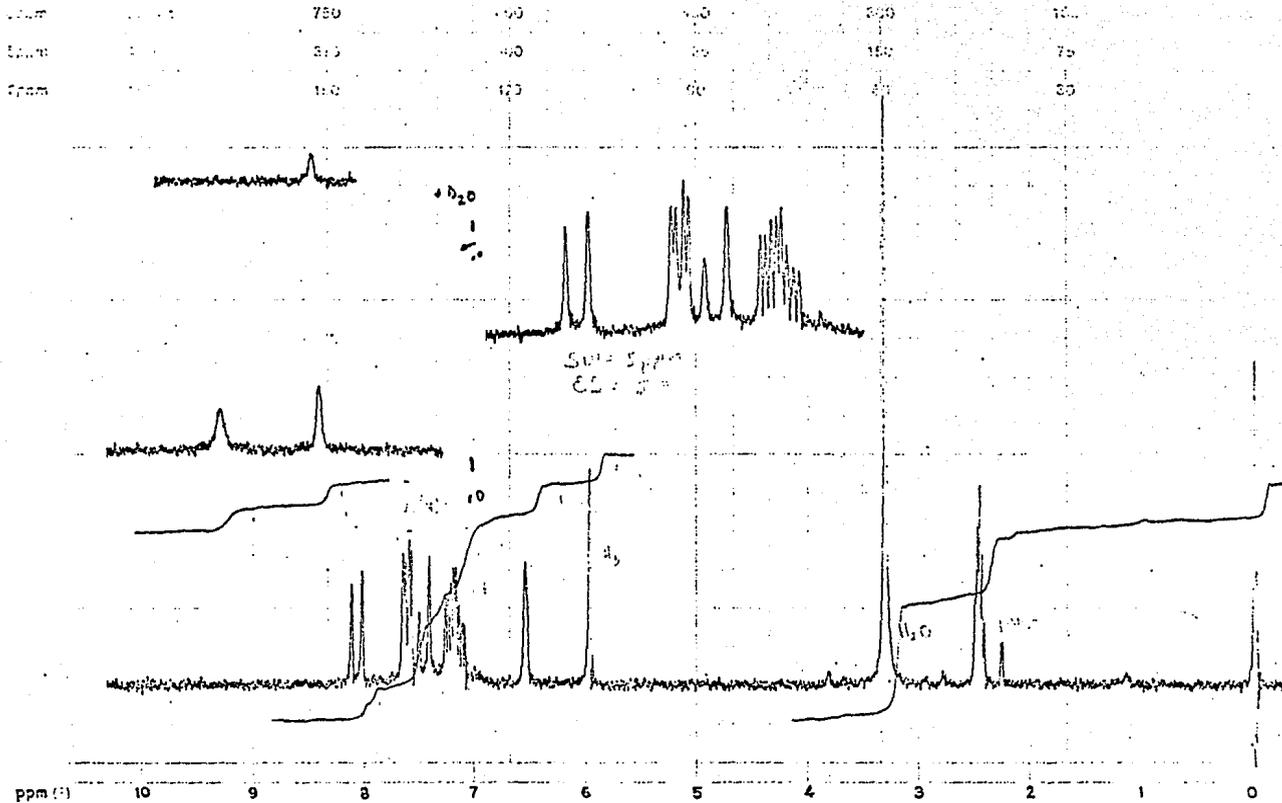
+D₂O

R. Costillo

26-700 21

5140

STANDARD SPECTRUM



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 3×1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ^1H SAMPLE: 2 Cast. 16 *Aligandina*
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 60 ppm ZERO REF. TMS Compound VIII-2 26-7-71 V
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0.13 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: DMSO SPECTRUM 5140