

69
m



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**SINTESIS DE NUEVAS CARBOXAMIDAS
BENCIMIDAZOLICAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD
ANTIHELMINTICA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A N :
ROSA ISELA DEL VILLAR MORALES
MARGARITA GUZMAN VILLANUEVA**

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**



**LO HEREDADO EN
LA DERECHA COLECCION**

ASESOR DE TESIS: M. EN C. MA. ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

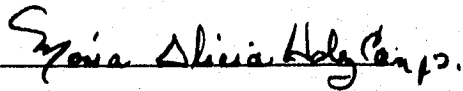
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q. FERNANDO A. CANTU GARZA.
VOCAL: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA.
SECRETARIO: M. en C. MA. ALICIA HERNANDEZ CAMPOS.
SUPLENTE: M. en Q. ELOISA ANLEU AVILA.
SUPLENTE: Q.F.B. MA. DE LOS ANGELES TORRES CASTELLANOS.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: L-122, DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
DIVISION DE BIOQUIMICA Y FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. Ma. Alicia Hernández Campos.



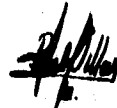
ASESOR:

Dr. Rafael Castillo Bocanegra.



SUSTENTANTES:

Rosa Isela Del Villar Morales.


p.

Margarita Guzmán Villanueva.



**Gracias Dios, por estar
conmigo en todos los
momentos de mi vida,
amándome y cuidándome.**

**A mis papás Gloria y Miguel, por todo su amor, cuidados, confianza y apoyo incondicional;
porque debido a eso juntos estamos logrando una nueva meta.**

**A tí Migue porque has venido a ser un viento nuevo en nuestras vidas, porque sin tí todo sería
muy monótono.**

A Ari, por ser mi compañera y mi mejor amiga.

**A mi abuelita Lore, tíos, tías primos y primas, porque me han permitido ser parte de ustedes y
por todo el cariño que me han dado.**

**Esta tesis también la dedico a la memoria de mi abue Luisa, mi abuelito Elias, mi tío Mane y mi
tío Arturo.**

A la Maestra Alicia Hernández C. mi más profundo agradecimiento y admiración, primero como persona por su paciencia, cariño, dedicación y buen humor, además de la magnífica guía que ha sido para mí en la realización de esta tesis.

Al Dr. Rafael Castillo B., por su gran apoyo, confianza e interés por la superación de nosotros sus alumnos, porque en su laboratorio me he sentido como en casa y por su gran amistad.

Al Maestro Francisco Hernández L. por los consejos y sugerencias brindados.

A Margarita por haber compartido la realización de este trabajo y por todos los buenos momentos que pasamos juntas.

A todos mis amigos, con quienes he crecido y convivido a lo largo de los años.

A mis compañeros y amigos del laboratorio:

Eduardo, Aaron, Karla, Cecilia J., Gabriel, Remedios, Isabel, Hugo, Daniel, Yara, Mayra, Adrián, Julia, Carlos, Nora, Cecilia, Sergio, Marcela, Marisa y Sra. Vicky; por los bonitos momentos que he tenido con cada uno de ustedes y por hacer feliz mi estancia en este laboratorio.

A los profesores de IR, RMN y Masas: Graciela Chávez, Marisela Gutiérrez, Alejandrina Acostas, Georgina Duarte e Irene Audelo, así como al personal de RMN del Instituto de Química, por su ayuda en la parte espectroscópica..

**A todos ustedes GRACIAS.
Rosa Isela.**

Dios mío, gracias porque mi más grande tesoro,
es que estés siempre conmigo.

A mis padres, Ma. Luisa y Simón, por brindarme su apoyo, su confianza y cariño incondicional, que han sido la base fundamental de mi desarrollo como ser humano.

A mis hermanos: Norberto, Roberto, Maricruz, Alejandro, Oscar, por su ayuda, paciencia y comprensión, por que me siento afortunada de haber nacido entre ustedes y nuestros padres.

A Karina, por llenar mi vida de alegría y darte un motivo para seguir, por haber llegado en el momento más oportuno a mi vida.

A la memoria de mi tta Ma. del Carmen, que en paz descanse, por sus consejos y cariño durante mis primeros años de vida.

A la Maestra Alicia, por su dedicación, enseñanzas y orientación en la realización de este trabajo, pero sobre todo por su amistad, paciencia y cariño.

Al Dr. Rafael Castillo, por compartir su experiencia y conocimiento con nosotros, además de su optimismo y buen humor.

Al Maestro Francisco, por su cooperación en nuestra formación profesional.

A Rosa Isela, por su valiosa amistad, por los felices y malos momentos que compartimos durante nuestra carrera.

A mis compañeros y amigos del laboratorio: Cecilia Juárez, Ceci, Gabriel, Mayra, Laura, Reme, Aarón, Karla, Yara, Carlos, Sergio, Daniel, Marcela, Julia, Mansa, Eduardo, Adrián y a la señora Vicky, por haber hecho de esta etapa de mi vida especial.

A mis compañeros de la Facultad que me brindaron su ayuda pero sobre todo por su amistad: Laura, Martha, Leticia, Sandra, Araceli, David, Claudia, Mario, Salvador.

A Candy y Haydée, por su sincera amistad, consejos y compañía.

A mis profesores, especialmente a Roberto Cerón, Víctor Adaya, Angel Valencia, Jorge Rivas, Idalia Flores, César Escamilla, por su valiosa colaboración y ejemplo en mi formación académica.

A Alejndrina Acosta, Irene Aduelo, Graciela Chávez, Georgina Duarte, Marisela Gutiérrez y al personal de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto de Química, por su ayuda en la realización de los espectros de IR, RMN y Masas.

Al subprograma 127 de la facultad de Química por el apoyo brindado durante la realización de esta tesis.

**A todos GRACIAS.
Margarita**

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de 4 nuevas carboxamidas con estructuras análogas al potente compuesto fasciolicida Triclabendazol. Las carboxamidas sintetizadas son: 1-metil-2-metil-6-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol (**13a**); 1-metil-2-metil-5-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol (**13b**); 1-metil-2-metil-6-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol (**14a**) y 1-metil-2-metil-5-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol (**14b**). Los compuestos anteriores se prepararon a partir del ácido p-aminobenzoico a través de la secuencia acetilación, nitración, formación del cloruro de ácido, tratamiento con piperidina o 4-metilpiperidina, hidrólisis selectiva de la acetanilida, reducción catalítica, ciclación con disulfuro de carbono y metilación con yoduro de metilo. Los compuestos **13a** y **13b** se obtuvieron como un par de isómeros en mezcla, al igual que **14a** y **14b**. En ambos casos se logró la separación de dichas mezclas por cromatografía en columna y cristalización fraccionada. Los compuestos **13a**, **13b**, **14a** y **14b** purificados, al igual que los intermediarios que les dieron origen, se identificaron espectroscópicamente.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. OBJETIVOS	10
5. HIPOTESIS DE TRABAJO	11
5.1. ESQUEMA GENERAL DE REACCION PARA LA OBTENCION DE LAS CARBOXAMIDAS 13a, 13b Y 14a, 14b	12
6. PARTE EXPERIMENTAL	14
6.1. INSTRUMENTACION	14
6.2. CROMATOGRAFIA	15
6.3. SISTEMAS DE ELUCION	15
7. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL	16
7.1. ACIDO 4-ACETAMIDO BENZOICO. (2)	16
7.2. ACIDO 4-ACETAMIDO-3-NITROBENZOICO. (3)	17
7.3. 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA. (5)	17
7.4. 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA. (6)	18
7.5. 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA. (7)	20
7.6. 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA. (8)	20
7.7. 4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]-1,2-FENILENDIAMINA. (9)	21
7.8. 4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]-1,2-FENILENDIAMINA. (10)	22
7.9. 2-MERCAPTO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (11)	22
7.10. 2-MERCAPTO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (12)	23
7.11. 1-METIL-2-METILTIO-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (13a)	24
1-METIL-2-METILTIO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (13b)	24
7.12. 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (14a)	25
1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL. (14b)	25
7.13. EVALUACION DE LA TOXICIDAD DE 13 a,b Y 14 a,b vs <i>Artomia salina</i>	27
8. RESULTADOS	28
9. DISCUSION DE RESULTADOS	30
10. CONCLUSION	37
11. ESPECTROS	38
12. BIBLIOGRAFIA	78
13. APENDICE GLOSARIO	80

1. INTRODUCCION

La fasciolosis, cuyo agente etiológico es el trematodo parásito del hígado, *Fasciola hepatica*, ha causado grandes estragos en el sector ganadero, particularmente el bovino y el ovino; éstos se manifiestan en la disminución de la producción de leche, carne y pieles, en efectos adversos secundarios sobre la fertilidad y la pérdida de animales jóvenes.^{1,2}

Los compuestos con actividad fasciolicida demostrada como son: Diisofenol, Hexaclorofeno, Albendazol, Menclofolan, etc., son eficaces contra las formas adultas de *Fasciola hepatica*¹ y sólo unos cuantos son eficaces sobre estados jóvenes del parásito (de seis semanas de edad en adelante).

Contra los estados inmaduros tempranos del parásito, a partir de la primera semana de edad, sólo han demostrado su alta eficacia dos fármacos: Diamfenetide (Coriban) y Triclabendazol (Fasinex, Ciba-Geigy), aunque se ha informado que la eficacia del Coriban decrece a medida que el parásito alcanza su madurez.²

El Triclabendazol [6-Cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltiobencimidazol] tiene la ventaja de ser efectivo contra el parásito tanto en edad larvaria como adulta en ovinos, caprinos y bovinos. Se ha encontrado que el Triclabendazol tiene una efectividad del 97% contra fasciolas de seis semanas de edad a dosis de 5-10 mg/kg de peso; frente a fasciolas de doce semanas a dosis de 2.5-5 mg/kg de peso con eficacia del 87% y contra fasciolas de dos semanas de edad a dosis de 7.5-10 mg/kg de peso.^{3,4,5} Además, la toxicidad del Triclabendazol no mostró efectos mutágenos y tampoco se observó embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratas, ovejas y vacunos.⁶

Los estudios de estructura-actividad biológica informados⁷ para la molécula de Triclabendazol han arrojado los siguientes datos: el anillo de bencimidazol con un grupo metililo en la posición 2 es esencial para la actividad

fasciolicida, un sustituyente aromático en 5 y un cloro en la posición 6, son necesarios pero no esenciales; ya que, con el sustituyente en la posición 5 se evita el metabolismo temprano; sin embargo no hay estudios que indiquen la importancia que tiene el hidrógeno en la posición 1 para la actividad fasciolicida.

Con base en estos datos sería interesante modificar la estructura del Triclabendazol y cambiar el sustituyente 2,3 diclorofenoxi de la posición 5 por otros grupos con potencial farmacofórico como las carboxamidas de piperidina y de 4-metilpiperidina, y cambiar el hidrógeno de la posición 1 por un grupo metilo y de esta manera saber la importancia que tiene el hidrógeno y el grupo en 5 en la actividad fasciolicida.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Las infestaciones por helmintos son las más frecuentes en animales y en el hombre que cualquier otra enfermedad; sin embargo, su importancia frecuentemente no es reconocida. Las enfermedades por helmintos y tratamientos primitivos fueron descritos en antiguos escritos chinos y egipcios, aún en la actualidad, el tratamiento de estas enfermedades está lejos de ser satisfactorio.⁶

Desafortunadamente, la interferencia del hombre con la naturaleza, como se refleja por los grandiosos esquemas de ingeniería y el rápido crecimiento de la población urbana, ha contribuido a la expansión de la mayoría de las infestaciones parasitarias.⁶

En algunos lugares la importancia de las enfermedades helmínticas no ha sido reconocida, posiblemente porque algunas de estas enfermedades no son mortales: siglos de coexistencia han llevado a la relación huésped-parásito que generalmente evitan la muerte del huésped. Sin embargo, las infestaciones por nematodos y trematodos en humanos prevalecen particularmente en regiones tropicales y subtropicales; y cualquier factor agravante adicional, por ejemplo, la mala nutrición que actualmente se presenta en los países subdesarrollados del Tercer Mundo, debe ser tomada en cuenta con mayor atención.⁶

Importante de hacer notar es el hecho que en la década pasada las principales compañías farmacéuticas han cerrado sus programas de investigación en medicina tropical; esto no es sorprendente, el fracaso de esto ha sido el proceso experimental de los compuestos y los costos de escalación de la investigación industrial y del desarrollo, combinado con el incremento de los estrictos requisitos regulatorios, están obligando a las compañías a concentrar sus recursos en los campos de investigación donde es más grande

la probabilidad de obtener altas recuperaciones de sus presupuestos. Naturalmente estas áreas de investigación son las llamadas "enfermedades de la civilización" cuyos estados patológicos ocurren principalmente en los países más desarrollados⁶.

La *Fasciola hepatica*, un parásito de ovejas y ganado bovino que también ocasionalmente infecta al hombre, es transmitida por ingestión de metacercarias enquistadas en pasto húmedo o en legumbres. Las larvas eclosionan en el duodeno, migran a través de la pared intestinal y alcanzan los ductos biliares después de 9-10 semanas siguiendo su camino por el parénquima hepático. Los huevecillos (en las heces) son depositados en agua encharcada, resultando el miracidio que penetra en los caracoles, usualmente en especies de *Lymnaea*. Muchas etapas del desarrollo ocurren dentro del caracol, seguido por la liberación de la cercaria, la que después enquista completando así el ciclo.

Desde la introducción de la piperazina, (1900's) y del tetracloruro de carbono, 1920's para el tratamiento de las helmintiasis, han surgido a través del tiempo numerosos compuestos cuyas estructuras moleculares son de naturaleza diferente. Dentro de las que más se han utilizado se encuentran: Compuestos con antimonio (tartar emético), hidrocarburos halogenados (hexacloroetano), compuestos tricíclicos con cadenas de alquilamino (lucantona e hicantona), fenoles y bisfenoles halogenados (hexaclorofeno, sulfóxido de bitinol, bromosalán), salicilanilidas halogenadas (oxiclosanide, rafoxanide, closantel), dihidroisoquinolinas (praziquantel), compuestos nitro (diisofenol, nitroxinil), piperazinas (dietilcarbamazina), fenoxialcanos (diamfenetide), imidazoles (metronidazol), benzimidazoles (tiabendazol, albendazol, triclabendazol) y lactonas macrocíclicas (avermectinas).⁶ La necesidad de un antihelmíntico con un alto rango de acción antiparasitaria, alto grado de eficacia, buen margen de seguridad y versatilidad en la administración, apuntó

las investigaciones hacia derivados de bencimidazol los cuales permitieron hacer correlaciones estructura-actividad.⁸

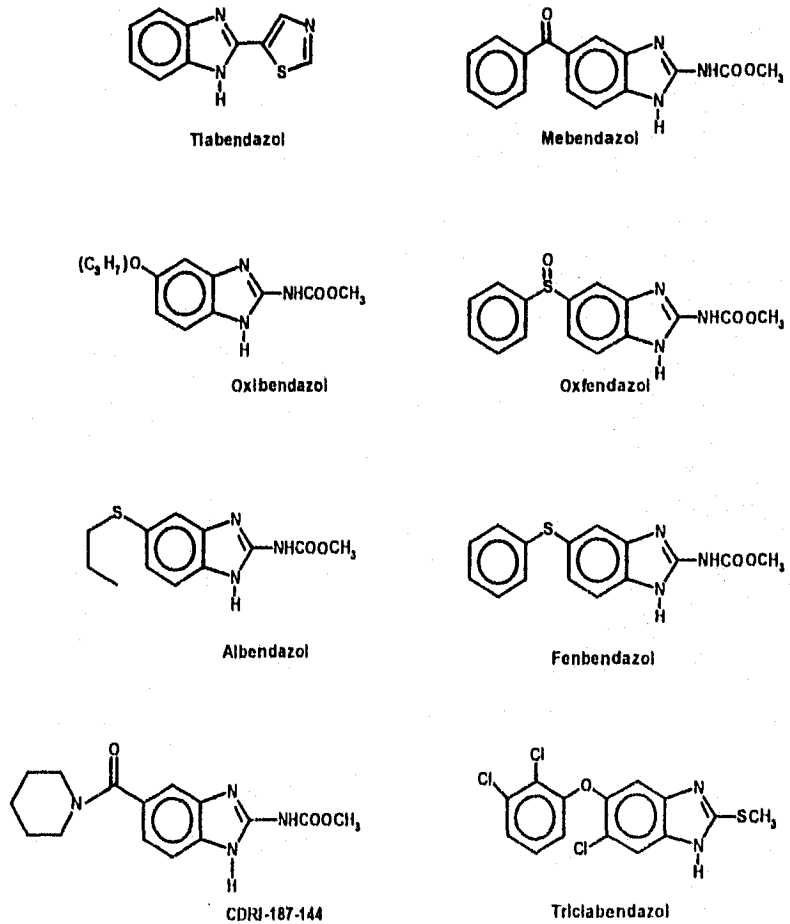


Fig. No. 1 Compuestos Antihelmínticos con estructura base del anillo bencimidazólico.

Aunque la molécula de bencimidazol es desde mucho tiempo atrás uno de los heterociclos del nitrógeno más estudiados, su versatilidad como núcleo para la construcción de moléculas que poseen un amplio espectro de actividad biológica ha sido reconocida hasta la actualidad. La polifuncionalidad asociada con el núcleo de bencimidazol, su facilidad para realizar varias reacciones orgánicas y su asociación con biomoléculas ha estimulado a muchos laboratorios a investigar sus rutas sintéticas y acción biológica. Esto no sólo ha dado resultados en cuanto a la química del bencimidazol sino también a la síntesis de una gran variedad de derivados del bencimidazol de los cuales muchos han demostrado tener una poderosa actividad antihelmíntica, antimicrobiana, pesticida, antineoplásica y otras más actividades farmacológicas. De estas áreas de investigación, la quimioterapia de las helmintiasis a partir de bencimidazoles ha sido dirigida a la investigación de potentes antihelmínticos para uso veterinario y humano.

Los métodos normales de síntesis de bencimidazoles involucran reacciones de ciclación, para los cuales los bencenos 1,2 sustituidos son las materias primas adecuadas; normalmente son preparados a partir de 1,2-diaminobencenos por reacción con ácidos carboxílicos o con derivados tales como nitrilos o iminoéteres en condiciones ácidas.⁹

Casi siempre es factible adaptar esta síntesis para incorporar sustituyentes adicionales en el sistema anular bencénico, si es necesario. Sin embargo, la estrategia para sintetizar bencimidazoles sustituidos es realizar la sustitución sobre la o-fenilendiamina y posterior ciclación de la molécula, en lugar de hacerla sobre el anillo de bencimidazol ya formado.

En 1961 se informa la síntesis del Tiabendazol por el grupo Merck.¹⁰ Aunque este compuesto presentó la actividad de antihelmíntico de amplio espectro, la desventaja de este fármaco fue su rápida inactivación por el metabolismo primario en animales, que lo convierte a 5-hidroxitiabendazol, éste,

puede existir ya sea libre o conjugado como glucurónido o sulfato.¹⁰ Basados en estas características surgieron otros bencimidazoles con la posición 5 substituida para evitar el metabolismo y sin el grupo tiazolil en la posición 2, en su lugar un grupo metilcarbamato. Con estos cambios se aumentó considerablemente la vida media de los nuevos bencimidazoles, así como la velocidad de eliminación. De esta forma surgieron fármacos efectivos a bajas dosis y con amplios espectros de acción; entre ellos, el Mebendazol¹¹ para uso en humanos; el Albendazol,¹² que a nivel clínico ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la neurocisticercosis; el Triclabendazol,^{3,4} potente fasciolicida utilizado mundialmente, en el cual las posiciones, 5 y 6 están substituidas, impidiéndose el metabolismo temprano; y recientemente, un nuevo antihelmíntico de amplio espectro: el 5(6)-(4-Metil-1-piperidinilcarbonyl)-2-bencimidazolilcarbamato de metilo (CDR1-87-144).¹²

Por otro lado, trabajos recientes,^{13,14} han proporcionado nuevos bencimidazoles con actividad fasciolicida "in vitro" e "in vivo". En dichos compuestos se ha conservado el núcleo base de 2-metilbencimidazol, presente en el Triclabendazol, y se han substituido las posiciones 5 y/o 6 por cloros o por radicales α o β naftoxi-; estos últimos, como isómeros del radical diclorofenoxi-, presente en la estructura del Triclabendazol.

El modo de acción de los bencimidazoles se puede dividir en tres categorías.⁷

1. Inhibición de la fumarato reductasa (tiabendazol)
2. Inhibición del transporte de la glucosa (mebendazol)
3. Interrupción de la función microtubular (albendazol)

La mayoría de los trabajos más recientes¹⁵, coinciden en que la tercera categoría es el mecanismo principal, aunque para algunos fármacos, por ejemplo el Triclabendazol, su mecanismo de acción es todavía desconocido; pero se ha especulado que actúa frente a un sistema enzimático específico vital

para el metabolismo de la fasciola y ausente o no esencial para otros parásitos, ya que el triclabendazol es poco activo frente a otros helmintos.

Con base en lo anterior y debido a que en este proyecto se buscan compuestos con posible actividad fasciolicida, el fundamento en que se basa el diseño de nuevos compuestos fasciolicidas, radica en la modificación estructural de la molécula del Triclabendazol. Tomando en consideración los estudios de las correlaciones estructura-actividad biológica del Triclabendazol,⁷ se concluye que las partes a ser modificadas son los sustituyentes 5 y 6. Esto permite hacer especulaciones acerca de nuevos grupos que ayuden a que las nuevas moléculas se unan al sitio receptor o que mejoren la absorción de éstas, comparadas con el Triclabendazol.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fasciolosis provoca cuantiosas pérdidas económicas en muchas partes del mundo, incluyendo a México. Estas pérdidas se clasifican en dos grandes grupos:

a) Pérdidas directas. Aquellas relacionadas con la muerte a consecuencia de la migración de las fases juveniles del parásito a través del parénquima hepático.

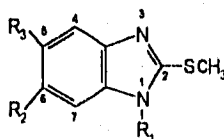
b) Pérdidas indirectas. Se derivan de la forma crónica de la enfermedad, ocasionando las pérdidas económicas más severas en la Industria Pecuaria. Estas pérdidas comprenden diferentes conceptos: 20% de hígados confiscados, 5-40% por baja producción o mala calidad de la leche, 30-50% por bajas tasas de crecimiento y mala conversión alimentaria y por consiguiente mala calidad de la carne, 20-40% por baja producción y mala calidad de la lana.¹⁷

Considerando el problema de la fasciolosis y que el Triclabendazol es el único fármaco de elección de naturaleza bencimidazólica para el tratamiento en animales, se elaboró el presente proyecto cuyo propósito es el diseño y síntesis de nuevos compuestos derivados del bencimidazol, análogos a la estructura del Triclabendazol. Para esto se parte de materias primas accesibles y se cambian los sustituyentes en 5 y 6, por carboxamidas de piperidina y de 4-metilpiperidina; además, se coloca un grupo metilo en la posición 1 del anillo de bencimidazol con el propósito de observar posteriormente la importancia que tiene el hidrógeno en 1 para la actividad fasciolicida. Por otra parte se intenta obtener un equilibrio en la polaridad de la molécula para que el paso a través de las células del tracto gastrointestinal, es decir la absorción de ésta no se modifique o en el mejor de los casos sea mayor que la del Triclabendazol.

4. OBJETIVOS

a) Sintetizar las carboxamidas 1-metil-2-metil-6-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol **13a**, 1-metil-2-metil-5-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol **13b**, 1-metil-2-metil-6-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol **14a** y 1-metil-2-metil-5-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol **14b**, análogas a la estructura del Triclabendazol (*Tabla I*), modificando el sustituyente en 5, 6 y 1 para la obtención de nuevos compuestos con posible actividad antihelmíntica.

b) Adquirir conocimiento y experiencia en la síntesis de moléculas de interés farmacéutico.



COMPUESTO	R ₁	R ₂	R ₃
Triclabendazol	H	Cl	
13a	CH ₃		H
13b	CH ₃	H	
14a	CH ₃		H
14b	CH ₃	H	

Tabla I. Carboxamidas diseñadas con estructura análoga al Triclabendazol.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

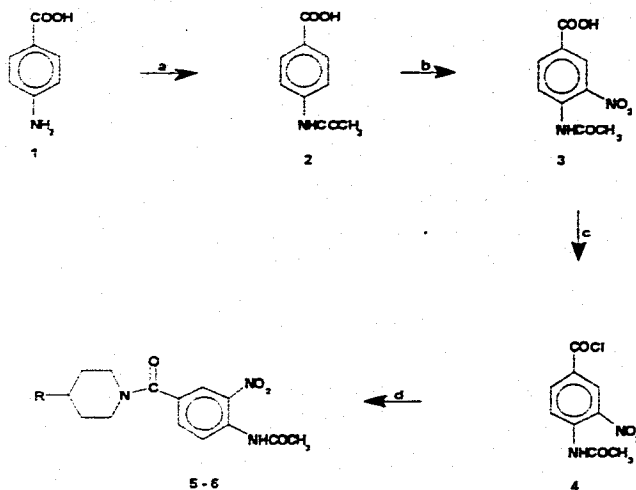
Los estudios de relación estructura-actividad de fármacos con actividad fasciolicida han demostrado que es necesaria la presencia del núcleo de bencimidazol con un sustituyente metillico en la posición 2, quedando en las posiciones 5 y 6 del anillo bencimidazólico las alternativas de modificar los sustituyentes para el diseño de nuevos fármacos con esta actividad biológica.

Con base en lo anterior en este trabajo se modifican las posiciones 5, 6 y 1 del anillo de bencimidazol. En 5, 6 se introduce un grupo carboxamido, el cual es derivado de la piperidina o de la 4-metilpiperidina, esto aumentaría la polaridad de la molécula, pero por otro lado en la posición 1 se cambiará el hidrógeno por un grupo metilo, lo que disminuiría la polaridad de ésta, así como permitirá obtener información sobre la importancia que tiene el sustituyente situado en esta posición para la actividad fasciolicida de la molécula.

Las carboxamidas **13a**, **13b**, **14a** y **14b**, se pueden preparar a partir del Ac. 4-Acetamido-3-nitrobenzoico **3**, vía el cloruro del ácido, posterior ciclación de las ortofenilendiaminas **9** y **10** y metilación de los 2-mercaptobencimidazoles **11** y **12**, según el *esquema de reacción No. 1*

ESQUEMA No. 1

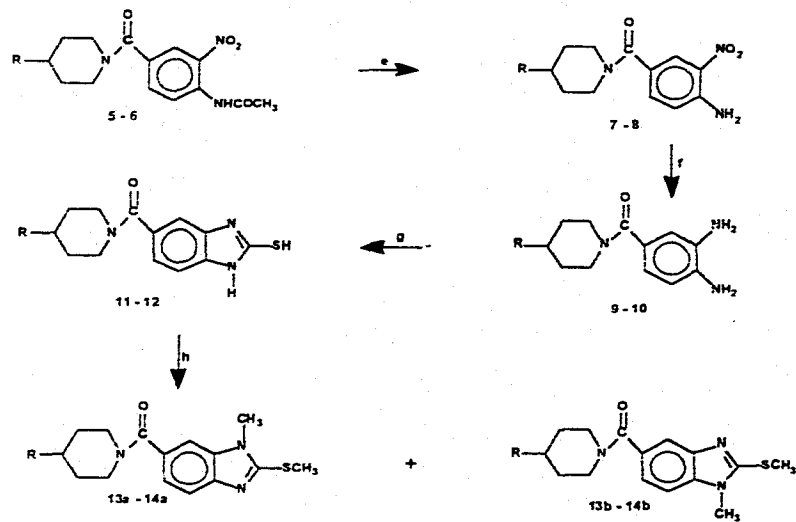
ESQUEMA GENERAL DE REACCION PARA LA OBTENCION DE LAS CARBOXAMIDAS 13a, 13b Y 14a, 14b



R = H en 5; CH₃ en 6.

a = Ac₂O / Acetona anh.; b = HNO₃ (c) / H₂SO₄; c = SOCl₂ / Benceno; d = 5: Piperidina / Benceno; 6: 4-Metilpiperidina / Benceno

ESQUEMA No. 1 (CONTINUACION)



R = H en 5, 7, 9, 11, 13a, 13b; CH₃ en 6, 8, 10, 12, 14a, 14b.

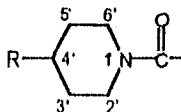
e = HCl / MeOH; f = H₂ / Pd/C 5% / EtOH; g = 1) CS₂ / KOH / EtOH, 2) AcOH aq 20%; h = CH₃I / KOH aq / EtO

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. INSTRUMENTACION

La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida empleando un rotavapor marca Büchi RE 111 con condensador de hielo seco. La presión reducida se logró con una bomba FELISA Mod. 1600, a 55 cm de Hg.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Modelo 337, en pastilla de bromuro de potasio. Las señales se reportan en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética protónica de 90 MHz (^1H RMN), se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390 y los espectros de 500 MHz fueron determinados en un espectrómetro Unity Plus 500, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuterocloroformo, dimetilsulfóxido deuterado como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los símbolos de las señales son s=singulete, d=doblete, dd=doble de doblete, t=triplete, m=multiplete complejo, sa=singulete amplio, sd=singulete doble, st=singulete triple. Los carbonos del anillo de piperidina y 4-metilpiperidina se les numera comunmente como 2', 3', 4', 5' y 6' para este tipo de compuestos.



Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra en

un aparato marca Hewlett Packard 5988A. La simbología utilizada es M' = ion molecular y p.b. = pico base.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato marca Büchi Modelo 530.

Para realizar las hidrogenaciones catalíticas se utilizó un hidrogenador marca Parr Modelo 3916EG con 60 lb/plg² y 80°C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizador paladio sobre carbono al 5% marca ALDRICH.

6.2. CROMATOGRAFIA

Las reacciones y la pureza de los compuestos se analizaron por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice 60, GF254 de Merck. Los compuestos orgánicos fueron revelados con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo.

• Para la cromatografía en columna (CC), se utilizó una columna de vidrio de 40 cm de altura por 3 cm de diámetro empacada con gel de sílice 60, gránulos de 0.2 a 0.5 mm, malla 37-70, de Merck.

6.3. SISTEMAS DE ELUCION

Los sistemas de elución empleados fueron:

SISTEMA	COMPOSICION	PROPORCION
I	Cloroformo:Metanol	70:30
II	Cloroformo:Metanol	80:20
III	Cloroformo:Metanol	90:10
IV	Hexano:Acetato de etilo	30:70

Tabla II. Composición de los sistemas de elución empleados en CCF.

* 2 gotas de AcOH por cada 10 ml. de sistema de elución

7. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

7.1. ACIDO 4-ACETAMIDO BENZOICO (2)

En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, adaptado con termómetro, condensador en posición de reflujo con trampa de humedad en el extremo y un embudo de presiones igualadas, se disolvieron 10 g (0.072 moles) de ácido p-aminobenzoico en 65 mL de acetona anhidra. A esta solución agitada magnéticamente se le adicionaron, gota a gota, 15 mL (0.158 moles) de anhídrido acético manteniendo la temperatura entre 50-55 °C con un baño de agua; terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más a la temperatura señalada. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, vertió en un vaso de precipitados sobre 500 g de hielo picado y agitó vigorosamente, precipitando un sólido blanco el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría hasta pH neutro y secó al aire. Se obtuvieron 11 g (83.27%) de un sólido blanco que en CCF presentó una mancha con $R_f = 0.37$ en el sistema I. El producto crudo se recrystalizó de etanol con un rendimiento de aproximadamente 30% para la primera colecta. El p.f. de este producto fue de 257-258 °C (lit.¹⁸ 259-262 °C).

El espectro de ^1H RMN (No. 1) en $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ dio señales a: δ 12.3 sa(1H, int. con D_2O , COOH), 10.2 s(1H, Int. con D_2O , NH), 7.73 sistema A_2B_2 (4H, H 2, H 3, H 5 y H 6) y 2.1 s(3H, COCH_3). El espectro de IR (No. 2) en KBr mostró bandas a 3306 (N-H), 3200-2350 (O-H, de COOH), 1670 (C=O de COOH y NHCOCH_3), 1608-1426 (C=C aromático) cm^{-1} . El espectro de masas (No. 3) dio un M^+ de 179.95 con un 4% de abundancia relativa y un p.b. de $m/z = 136.95$.

7.2. ACIDO 4-ACETAMIDO-3-NITROBENZOICO (3)

A una mezcla de 84 mL de ácido nítrico concentrado y 84 mL de ácido sulfúrico, previamente enfriada a 0°C en baño de hielo seco-isopropanol y agitada magnéticamente, se le adicionaron 50 g (0.275 moles) de **2** lentamente. Cuando la incorporación de **2** en la mezcla ácida se completó, se retiró el baño de isopropanol-hielo seco controlando que la temperatura no excediera de 25°C. La mezcla se continuó agitando durante 8 horas más a temperatura ambiente, después de este tiempo se vertió en un vaso de precipitados sobre 500 g de hielo picado con agitación magnética vigorosa. El precipitado obtenido se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría hasta que el pH del agua de lavado fuera neutro y secó al aire obteniéndose 54.1 g (86.7%) de un sólido amarillo que en CCF presentó una mancha con $R_f = 0.56$ en el sistema II.

El producto crudo se purificó por recristalización de MeOH:H₂O 1:1 dando agujas amarillas en un 70% de rendimiento con p. f. = 214-216 °C.

El espectro de ¹H RMN (No. 4) en CDCl₃ más DMSO dio señales a δ 10.4 sa(1H, int. D₂O, COOH), 8.55 s(1H, H2), 8.17 s(3H, int. con D₂O, H5, H6, NH), 2.15 s(3H, COCH₃). El espectro de IR (No. 5) en KBr mostró bandas a 3324 (N-H), 3200-2350 (O-H de COOH), 1716 (C=O de COOH más C=O de NHCOCH₃), 1514 y 1338 (NO₂) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 6) dio un M⁺ = 224.05 con una abundancia relativa de 12% y un p.b. de m/z = 182.00.

7.3. 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (5)

En un matraz de bola de 1000 mL con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador en posición de reflujo con trampa de humedad en el extremo, embudo de presiones igualadas y un baño de agua-hielo, se colocaron 34.25 g (0.152 moles) de **3** y 300 mL de benceno anhidro. A esta

suspensión enfriada en baño de hielo se le adicionó 16.8 mL (0.229 moles) de cloruro de tionilo anhidro y dejó agitando durante 5 minutos más sobre el baño de hielo; después, se calentó a reflujo hasta la completa disolución de la mezcla (tiempo aproximado 12-16 horas). Formada la solución, ésta se dejó enfriar a temperatura ambiente y eliminó el exceso de cloruro de tionilo mediante una codestilación con benceno a presión reducida. El sólido resultante, que corresponde al cloruro de ácido **4**, se suspendió en 100 mL de benceno anhidro, enfrió sobre un baño de hielo y trató con 44.9 mL (0.454 moles) de piperidina adicionada gota a gota mediante el embudo de presiones igualadas, esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y posterior calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, diluyó con 150 mL de acetato de etilo y lavó con agua ligeramente alcalina con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro; después de eliminar el disolvente con el rotavapor se obtuvieron 15.93 g (35.98%) de un semisólido oscuro el cual se trató con éter dietílico anhidro hasta que precipitó un sólido amarillo que en CCF presentó una mancha con $R_f = 0.63$ en el sistema III.

El producto se recrystalizó de una mezcla de MeOH:H₂O 1:1, dando cristales amarillos con p.f. = 125-126 °C.

El espectro de ¹H RMN (No. 7) en CDCl₃ dio señales δ 10.4 sa(1H, int. D₂O, NH), 8.8 d(1H, H6), 8.3 sd(1H, H3), 7.65 dd(1H, H5), 3.5 sa(4H, 2', 6'), 2.3 s(3H, COCH₃), 1.65 sa(6H, 3', 4', 5'). El espectro de IR en KBr (No. 8) mostró bandas a 3244 (N-H), 1704 (C=O de NHCOCH₃), 1610 (C=O de -CON-), 1510 y 1372 (NO₂) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 9) dio un M⁺ = 291.05 con una abundancia relativa de 29% y un p.b. de m/z = 164.95.

7.4. 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (6)

En un matraz de bola de 1000 mL con tres bocas, adaptado con baño de hielo, termómetro, condensador en posición de reflujo con trampa de humedad en el extremo y un embudo de presiones igualadas, se colocaron 34.25 g (0.152 moles) de 3 y 300 mL de benceno anhidro. A la suspensión agitada, se le adicionó 16.8 ml (0.229 moles) de cloruro de tionilo anhidro y dejó agitando durante 5 minutos más sobre el baño de hielo; después, se calentó a reflujo hasta la completa disolución de la mezcla (tiempo aproximado 12-16 horas). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le eliminó el exceso de cloruro de tionilo mediante una codestilación con benceno a presión reducida. El sólido resultante que corresponde al cloruro de ácido 4, se suspendió en 100 mL de benceno anhidro, enfrió sobre un baño de hielo y trató con 53.8 mL (0.454 moles) de 4-metilpiperidina adicionada gota a gota mediante el embudo de presiones igualadas. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y posterior calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, diluyó con 150 mL de acetato de etilo y lavó con agua ligeramente alcalina con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y filtró. Después de eliminar el disolvente con el rotavapor se obtuvieron 21.68g (46.73%) de un semisólido oscuro el cual se trató con éter dietílico anhidro hasta que precipitó un sólido amarillo que en CCF presentó una mancha con $R_f = 0.42$ en el sistema III.

El producto se recristalizó de una mezcla de MeOH:H₂O 1:1, dando cristales amarillos con p.f. = 114-115 °C.

El espectro de ¹H RMN (No. 10) en CDCl₃ dio señales a δ 11.3 s(1H, int. D₂O, NH), 8.8 d(1H, H6), 8.3 sd(1H, H3), 7.6 dd(1H, H5), 4.3-2.65 m(4H, 2', 6'), 2.3 s(3H, COCH₃), 1.9-1.1 m(5H, 3', 4', 5'), 1.0 d(3H, CH₃, 4'). El espectro de IR (No. 11) en KBr mostró bandas a 3244 (N-H), 1710 (C=O de -NHCO-), 1622

(C=O), 1510 y 1342 (NO₂), 1462 (C=C aromático) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 12) dio un M⁺ = 305.05 con una abundancia relativa del 31% y un p.b. de m/z = 164.95.

7.5. 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (7)

En un matraz de bola de 100 mL con una boca, adaptado con un condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 2.5 g (0.0085 moles) de **5**, 25 mL de metanol y 0.8 mL (0.0085 moles) de HCl concentrado. Esta mezcla se calentó, en un baño de agua, a reflujo durante 2 horas; posteriormente, se enfrió en un baño de isopropanol-hielo seco y el sólido resultante se separó por filtración al vacío obteniéndose 1.8 g (84.14%) de un sólido amarillo que en CCF presentó una mancha con R_f = 0.50 en el sistema III.

El producto crudo se recristalizó de una mezcla MeOH:H₂O 1:1 dando cristales amarillos con un 80% de rendimiento y p.f. = 147-150 °C.

El espectro de ¹H RMN (No. 13) en DMSO dio señales a δ 7.9 sd(1H, H₃), 7.6 sa(2H, NH₂), 7.4 dd(1H, H₅), 7.0 d(2H, H₆), 3.3 m(4H, 2', 6'), 1.5 sa(6H, 3', 4', 5'). El espectro de IR (No. 14) en KBr presentó bandas a 3458 y 3292 (NH₂), 1622 (C=O), 1254 (C-N), 1518 y 1344 (NO₂) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 15) dio un M⁺ = 249.00 con una abundancia relativa de 20% y un p.b. de m/z = 164.95.

7.6. 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (8)

En un matraz de bola de 100 mL con una boca, adaptado con un condensador en posición de reflujo y sobre éste un globo con nitrógeno, se colocaron 3.2 g (0.010 moles) de **6**, 32 mL de metanol y 1.0 mL (0.011 moles) de

HCl concentrado. Esta mezcla se calentó en un baño de agua a reflujo durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de isopropanol-hielo seco, el sólido resultante se separó por filtración al vacío obteniéndose 2.1 g (76.11%) de un sólido amarillo que en CCF dio una mancha con $R_f = 0.45$ en el sistema III.

El producto crudo se recristalizó de una mezcla MeOH:H₂O 1:1, dando cristales amarillos con un 70% de rendimiento y p.f. = 131-133 °C.

El espectro de ¹H RMN (No. 16) en CDCl₃ dio señales a δ 8.2 sd(1H, H3), 7.4 dd(1H, H5), 6.8 d(1H, H6), 6.4 sa(2H, NH₂), 4.1 m(2H, 2' o 6'), 2.9 m(2H, 2' o 6'), 1.9-1.1 m(5H, 3', 4', 5'), 1.0 d(3H, CH₃, 4'). El espectro de IR (No. 17) KBr mostró bandas a 3468 y 3302 (NH₂), 1630 (C=O), 1520 y 1342 (NO₂), 1268 (C-N) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 18) dio un M⁺ = 263.15 con una abundancia relativa de 20% y un p.b. de m/z = 164.95.

7.7. 4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]-1,2-FENILENDIAMINA (9)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 14.6 g (0.0585 moles) de **7**, 1.4 g de Pd/C al 5% y 200 mL de etanol. El reactor se adaptó a un hidrogenador. Antes de iniciar la reacción se eliminó el aire presente en el vaso reactor mediante la inyección/expulsión de 30 lb/plg² de hidrógeno 3 veces, después se inyectó hidrógeno hasta alcanzar una presión de 60 lb/plg². La reacción se llevó a cabo en 3.5 horas consumiéndose 249 lb/plg² de hidrógeno. Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por filtración al vacío mediante un embudo de vidrio poroso y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor. En CCF presentó dos manchas, la mancha principal con un $R_f = 0.41$ en el sistema III. Este producto crudo se empleó como tal para la reacción de ciclación.

7.8. 4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]-1,2-FENILENDIAMINA (10)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 8.8 g (0.0334 moles) de **8**, 0.9 g de Pd/C al 5% y 150 mL de etanol. El reactor se adaptó a un hidrogenador. Antes de iniciar la reacción se eliminó el aire presente en el vaso reactor mediante la inyección/expulsión de 30 lb/plg² de hidrógeno 3 veces, después se llenó con hidrógeno hasta alcanzar una presión de 60 lb/plg². La reacción se llevó a cabo en 3.5 horas consumiéndose 110 lb/plg² de hidrógeno. Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por filtración al vacío mediante un embudo de vidrio poroso y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor, el cual presentó un Rf = 0.39 en el sistema III. El producto crudo de esta reacción se empleó como tel para la reacción de ciclación.

7.9. 2-MERCAPTO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (11)

En un matraz de bola de 500 mL adaptado con un condensador en posición de reflujo, encima de éste una columna Vigreux y sobre ella un globo con nitrógeno, se disolvieron 12.84 g (0.0585 moles) de **9**, 3.28 g (0.085 moles) de hidróxido de potasio y 7.1 mL (0.1171 moles) de disulfuro de carbono en 120 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación magnética durante 4 horas, enfrió a temperatura ambiente, neutralizó con ácido acético al 20% y se llevó a sequedad, obteniéndose un aceite café oscuro, que se disolvió en acetato de etilo, secó con sulfato de sodio anhidro y eliminó el disolvente en el rotavapor dando 13.5 g (88.2%) de un sólido café. Se purificó por cromatografía en columna de 8 cm de altura por 4 cm de diámetro empacada con gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo, las fracciones obtenidas se concentraron al rotavapor a sequedad. Se obtuvo un sólido de color beige con p.f. = 233-235 °C y con Rf = 0.35 en el sistema III.

El espectro de ^{13}C RMN (No. 19) en DMSO dio señales a δ 12.7 sa(2H, int. D_2O , NH de la forma de tiona), 7.1 d(3H, H4, H6, H7), 3.5 sa(4H, 2', 6'), 1.5 sa(6H, 3', 4', 5'). El espectro de IR (No. 20) en KBr mostró bandas a 3404 (N-H), 2936 y 2856 (C-H), 2600 (S-H, débil), 1582 (C=O), 1444 (N=C-S) cm^{-1} . El espectro de masas (No. 21) dio un $M^+ = 261.15$ con un 100% de abundancia relativa, así mismo esta relación m/z es el p.b.

7.10. 2-MERCAPTO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (12)

En un matraz de bola de 500 mL adaptado con un condensador en posición de reflujo, encima de éste una columna Vigreux y sobre ella un globo con nitrógeno, se disolvieron 7.79 g (0.0334 moles) de **10**, 1.87 g (0.0334 moles) de hidróxido de potasio y 4.1 mL (0.0688 moles) de disulfuro de carbono en 80 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación magnética durante 4 horas, enfrió a temperatura ambiente, neutralizó con ácido acético al 20% y se llevó a sequedad, obteniéndose un aceite café oscuro, que se disolvió en acetato de etilo, lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y eliminó el disolvente en el rotavapor dando 8.1 g (87.15%) de un sólido café. Se purificó por cromatografía en columna de 8 cm de altura por 4 cm de diámetro empacada con gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo, las fracciones obtenidas se concentraron al rotavapor a sequedad. Se obtuvo un sólido de color beige con p.f. = 271-273 °C y con $R_f = 0.29$ en el sistema III.

El espectro de ^{13}C RMN (No. 22) en DMSO dio señales a δ 12.5 s(1H, int. con D_2O , NH), 7.2 d(3H, H4, H6, H7), 4.0 m(2H, 2' y 6'), 3.3 s(1H, int. con D_2O , SH), 2.9 t(3H, 2' y 6'), 2.1-1.1 m(5H, 3', 4', 5'), 0.9 d(3H, CH_3 , 4'). El espectro de IR (No. 23) en KBr mostró bandas a 3420 (N-H), 2575 (S-H), 1598 (C=O), 1456 (N=C-S) cm^{-1} . El espectro de masas (No. 24) dio un $M^+ = 275.00$ con una abundancia relativa del 100% y esta misma relación m/z es el p.b.

**7.11. 1-METIL-2-METILTIO-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13a);
1-METIL-2-METILTIO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13b)**

En un matraz de bola de 100 mL con dos bocas, adaptado con un globo con nitrógeno y un septum, se disolvieron 2 g (0.0076 moles) de **11** en 20 mL de acetona anhidra con agitación magnética, se inyectaron 1.7 g (0.0299 moles) de hidróxido de potasio en solución acuosa, después de 15 minutos se enfrió en baño de hielo-sal a -5 °C e inyectó gota a gota, 0.57 mL (0.0152 moles, 1.2 equivalentes) de yoduro de metilo. Después de la adición se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente permaneciendo así durante 1 hora y se verificó por CCF la desaparición de **11** y la formación del producto de monometilación, el cual no se aisló, después se adicionó 1.2 equivalentes más de yoduro de metilo y agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se llevó a pH neutro y evaporó a sequedad, obteniendo un semisólido que se disolvió en 100 mL de acetato de etilo y lavó con tres porciones de agua de 20 mL cada una. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad, obteniéndose un semisólido amarillo, el cual presentó dos manchas en CCF en el sistema IV con $R_f = 0.16$ y $R_f = 0.09$.

La separación de la mezcla **13a, b** se realizó por cristalizaciones sucesivas utilizando éter dietílico y éter de petróleo. Se obtuvieron dos sólidos blancos, **13a**, (64.46%) con $R_f = 0.16$ en el sistema IV y p.f. = 136-137 °C, y **13b**, (17.76%) con $R_f = 0.09$ en el sistema IV y p.f. = 103-105 °C.

Para **13a**, el espectro de ^{13}C RMN (No. 25) en DMSO dio señales a δ 7.54 d(1H, H4), 7.51 s(1H, H7), 7.18 dd(1H, H5), 3.68 s(3H, NCH₃), 3.5 m(4H, 2',6'), 2.72 s(3H, S-CH₃), 1.6 m(6H, 3', 4', 5'). El espectro de IR (No. 26) KBr mostró bandas a 2924 y 2852 (C-H), 1618 (C=O), 1422 (S-CH₃) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 27) dio un M^+ = 289.00 con una abundancia relativa de 27% y un p.b. de $m/z = 205.00$.

Para **13b**, el espectro de ^1H RMN (No. 28) en DMSO dio señales a δ 7.59 d(1H, H7), 7.34 sd(1H, H4), 7.14 dd(1H, H6), 3.63 s(3H, N-CH₃), 3.5 s(4H, 2', 6'), 2.76 s(3H, SCH₃), 1.6 m(6H, 3', 4', 5'). El espectro de IR (No. 29) KBr mostró bandas a 2930 y 2854 (C-H), 1620 (C=O) y 1438 (S-CH₃) cm⁻¹. El espectro de masas (No. 30) dio un M⁺ = 289.00 con una abundancia relativa de 37% y un p.b. de m/z = 205.00.

**7.12. 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL(14a);
1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14b)**

En un matraz de bola de 100 mL con dos bocas, adaptado con un globo con nitrógeno y un septum, se disolvieron 1.5 g (0.0054 moles) de **12** en 15 mL de acetona anhidra con agitación magnética, se inyectaron 0.611 g (0.010 moles) de hidróxido de potasio en solución acuosa, después de 15 minutos se enfrió en baño de hielo-sal e inyectó gota a gota, 0.40 mL (0.006 moles, 1.2 equivalentes) de yoduro de metilo. Después de la adición se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente permaneciendo así durante 1 hora y se verificó por CCF la desaparición de **12** y la formación del producto monometilado. Se adicionaron 1.2 equivalentes más de yoduro de metilo y agitó por 3 horas más. La mezcla de reacción se llevó a pH neutro y evaporó a sequedad, obteniendo un semisólido que se disolvió en 100 mL de acetato de etilo y lavó con tres porciones de agua de 20 mL cada una. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad, obteniéndose un semisólido amarillo que presentó dos manchas en CCF en el sistema IV con Rf = 0.27 y Rf = 0.23.

La separación de la mezcla **14a, b** se realizó por cromatografía en placa preparativa para **14a** sobre gel de sílice en el sistema IV y cristalización del producto crudo **14b**, con acetona anhidra. **14a** fue un sólido blanco, con Rf = 0.27,

sistema IV y p.f. = 112-113 °C y **14b** un sólido amarillo claro con Rf = 0.23 sistema IV y p.f. = 118-120 °C.

Para **14a**, el espectro de ^1H RMN (No. 31) en DMSO dio señales a δ 7.53 d(1H, H4), 7.51 sd(1H, H7), 7.13 d(1H, H5), 4.4 sa(2H, 2' y 6'), 3.67 s(3H, NCH₃), 2.9 sa(2H, 2' y 6'), 2.71 s(3H, SCH₃), 1.8-1.0 m(5H, 3', 4', 5'), 0.9 d(3H, CH₃, 4'). El espectro de IR (No. 32) KBr mostró bandas a 2930 y 2854 (C-H), 1626 (C=O) y 1422 (S-CH₃) cm^{-1} . El espectro de masas (No. 33) dio un M⁺ = 303.05 con una abundancia relativa de 37% y un p.b. de m/z = 205.05.

Para **14b**, el espectro de ^1H RMN (No. 34) en DMSO dio señales a δ 7.58 dd(1H, H7), 7.51 sd(1H, H4), 7.24 d(1H, H6), 4.4 sa(2H, 2' y 6'), 3.71 s(3H, NCH₃), 2.9 sa(2H, 2' y 6'), 2.78 s(3H, SCH₃), 1.6 sa(3H, 3', 4', 5'), 1.8 sa(2H, 3' y 5'), 0.9 d(3H, CH₃, 4'). El espectro de IR (No. 35) KBr mostró bandas a 2924 y 2852 (C-H), 1614 (C=O), y 1448 (S-CH₃) cm^{-1} . El espectro de masas (No. 36) dio un M⁺ = 303.05 con una abundancia relativa de 36% y un p.b. de m/z = 205.05.

7.13 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE 13a,b Y 14a,b vs *Artemia salina*.

a) Preparación de las muestras.

20 mg de cada uno de los compuestos evaluados (13a, mezcla 13 a,b, 14b y mezcla 14 a,b) se disolvieron en 2 mL de acetona o metanol, de esta solución se transfirieron por separado a 3 viales 500, 50 y 5 μL para obtener concentraciones de 100, 100 y 10 μL respectivamente. Cada concentración se preparó por triplicado y se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente.

b) Incubación de los huevos de *Artemia salina*.

Los huevos de *Artemia salina* se incubaron en salmuera por un periodo de 24 horas, después del cual, los camarones fototrópicos fueron colectados con una pipeta Pasteur.

c) Bioensayo.

Se transfirieron 10 crustáceos a cada uno de los viales que contenían las muestras a evaluar y 5 mL de salmuera. Los viales se mantuvieron con iluminación artificial durante 24 horas y transcurrido el tiempo se contó el número de individuos sobrevivientes para el cálculo de la concentración letal media (LC_{50}), para ello se utilizó el programa de análisis de Finney.

8. RESULTADOS

Realizada la síntesis propuesta se obtuvieron los productos esperados; sus características físicas más importantes así como los rendimientos y la evaluación de toxicidad vs *A. salina* se resumen en las siguientes tablas.

COMPUESTO	DISOLVENTE DE RECRISTALIZACIÓN	pt. °C	RENDIMIENTO %	RI
2	Etanol	257-258	83.27	0.37 ^I
3	MeOH-H ₂ O ^a	214-218	86.67	0.56 ^{II}
4	d	d	d	0.23 ^{III, c}
5	MeOH-H ₂ O ^a	125-126	35.98	0.63 ^{III}
6	MeOH-H ₂ O ^a	114-115	46.73	0.42 ^{III}
7	MeOH-H ₂ O ^a	147-150	84.14	0.50 ^{III}
8	MeOH-H ₂ O ^a	131-133	78.11	0.45 ^{III}
9	d	d	d	0.41 ^{III}
10	d	d	d	0.39 ^{III}
11	Acetato de etilo	233-235	88.20	0.35 ^{III}
12	Acetato de etilo	271-273	87.15	0.29 ^{III}
13a	Mezcla de éteres ^b	136-137	64.46	0.16 ^{IV}
13b	Mezcla de éteres ^b	103-105	17.76	0.09 ^{IV}
14a	Mezcla de éteres ^b	112-113	20.64	0.27 ^{IV}
14b	Acetona	118-120	59.82	0.23 ^{IV}

Tabla III. Resumen de resultados obtenidos para los compuestos sintetizados.

^a Mezcla de MeOH-H₂O 1:1; ^b Mezcla de éter dietílico-éter de petróleo; ^c Derivado con NH₄OH; ^d El compuesto no se aisló y como tal se utilizó en la siguiente reacción; Sistemas de elución: ^I 70:30 Cloroformo-Metanol, ^{II} 80:20 Cloroformo-Metanol, ^{III} 80:10 Cloroformo-metanol, ^{IV} 30:70 Hexano-Acetato de etilo

COMPUESTO	RMN (δ , ppm)	IR (cm^{-1})	EM (μm , cm^{-1})
2	10.2 sa(1H, NH), 2.1 s(3H, COCH ₃)	1306 (N-H)	179.95
3	8.2 dd(1H, H5), 8.4 s(1H, H3), 7.8 d(1H, H6)	1514 y 1338 (NO ₂)	224.05
4		d	d
5	3.5 sa(4H, 2', 6'), 1.65 sa(6H, 3', 4', 5')	1610 (C=O de -CON-)	291.05
6	4.3-2.85 m(4H, 2', 6'), 1.9-1.1 m(5H, 3', 4', 5'), 1.0 d(CH ₃ , 4')	1622 (-CON-)	305.05
7	7.6 sa(2H, NH ₂)	3458 y 3292 (NH ₂)	249.00
8	6.4 sa(2H, NH ₂)	3468 y 3302 (NH ₂)	263.15
9		d	d
10		d	d
11	12.7 sa(2H, NH forma de tiona)	2600 (S-H)	261.15
12	3.3 s(1H, SH)	2575 (S-H)	275.00
13a	2.72 s(3H, SCH ₃), 3.68 s(3H, NCH ₃)	1422 (S-CH ₃)	289.00
13b	2.76 s(3H, SCH ₃), 3.63 s(3H, NCH ₃)	1438 (S-CH ₃)	289.00
14a	2.71 s(3H, SCH ₃), 3.67 s(3H, NCH ₃)	1422 (S-CH ₃)	303.05
14b	2.78 s(3H, SCH ₃), 3.71 s(3H, NCH ₃)	1448 (S-CH ₃)	303.05

Tabla IV Resumen de resultados de caracterización espectroscópica para los compuestos sintetizados

* El compuesto no se aisló y como tal se utilizó en la siguiente reacción

COMPUESTO	LC ₅₀ (ppm)
13a	2.031
Mezcla 13a, b	6.904
14b	3.389
Mezcla 14a, b	-

Tabla V. Evaluación de la toxicidad de los compuestos finales vs *Artemia salina*.

*LC₅₀ (Concentración a la cual el 50% de la población en estudio muere)

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Para la obtención de los compuestos 1-metil-2-metil-6-((piperidinil)carbonil) bencimidazol **13a**; 1-metil-2-metil-5-((piperidinil)carbonil) bencimidazol **13b** y 1-metil-2-metil-6-((4-metilpiperidinil)carbonil) bencimidazol **14a**; 1-metil-2-metil-5-((4-metilpiperidinil)carbonil) bencimidazol **14b** se siguió la ruta sintética mostrada en el **esquema No.1**.

La síntesis partió del ácido p-aminobenzoico (PABA) el cual fue sometido a una reacción de acetilación con anhídrido acético en acetona anhidra a 50-55°C durante 3h, obteniéndose el ácido 4-acetamidobenzoico **2** en un 83.27% de rendimiento. En CCF dio un $R_f = 0.37$ en el sistema I, recristalizado de etanol dio cristales blancos nacarados con p.f. 257-258°C (lit.¹⁸ 259-262° C). Los espectros de IR y RMN coincidieron con los informados en la literatura^{18, 20}.

El siguiente paso fue la nitración de **2**, con mezcla sulfonítrica a dos diferentes proporciones. Cuando se empleó la proporción 15 HNO₃ : 10 H₂SO₄ : 1 del compuesto **2** se obtuvo un rendimiento del 60.3%; en cambio cuando la proporción fue 3:2 partes de los ácidos con respecto de **2**, el rendimiento fue de 86.67%. El producto se purificó por recristalización de metanol-agua 1:1, obteniéndose agujas amarillas con punto de fusión de 214-216°C. La identificación de **3** se basó en sus espectros de IR, RMN y EM. El espectro de RMN (No. 4) se observa que el patrón de multiplicidad aromática cambia respecto a **2**, debido a la sustitución en la posición 3. En el espectro de IR (No. 5) mostró la aparición de un par de bandas a 1514 y 1338 cm⁻¹ que corresponden a NO₂.

Posteriormente se procedió a la formación de las carboxamidas **5** y **6** las cuales se prepararon vía la formación del cloruro del ácido 4-acetamido-3-nitrobenzoico **3** utilizando cloruro de tionilo en benceno anhidro. El cloruro de ácido **4** no se aisló e inmediatamente se trató ya sea con piperidina para formar

a **5** con 35.98% de rendimiento crudo, o 4-metilpiperidina para dar **6**; con un 46.73% de rendimiento crudo.

Los productos fueron extraídos con acetato de etilo y se recrystalizaron de metanol-agua. El compuesto **5** fundió a 125-126°C, tuvo un $R_f = 0.63$ en el sistema III y el compuesto **6** a 114-115°C, y su $R_f = 0.42$, también en el sistema III. La formación de las carboxamidas se comprobó por los espectros de IR (No. 8) dando dos bandas de C=O para los dos tipos de amida a 1704 y 1610 cm^{-1} para **5** y para **6**, el espectro de IR (No. 11) 1710 y 1622 cm^{-1} . En el espectro de RMN (No. 7) se observaron las señales a 3.5 ppm y a 1.65 ppm atribuibles a los protones de la piperidina en el caso de la carboxamida **5**; para el compuesto **6**, el espectro de RMN (No. 10) mostró el doblete a 1.0 ppm para el metilo de la 4-metilpiperidina y a 4.3-2.65 y 1.9-1.1 ppm los multipletes de los protones del anillo de piperidina.

Las carboxamidas **5** y **6** también se intentaron preparar tratando al Ac. 4-amino-3-nitrobenzoico con tricloroacetnitrilo y pentacloruro de fósforo, cloruro de p-toluensulfonilo y en ningún caso se obtuvieron resultados, sólo cuando se utilizó el Ac. 4-acetamido-3-nitrobenzoico y cloruro de tionilo, se logró la formación del cloruro del ácido y posteriormente la amida.

La hidrólisis selectiva del grupo acetamido de los compuestos **5** y **6** se logró por tratamiento de éstos con 1 equivalente de HCl concentrado en MeOH a reflujo. La selectividad de la reacción de hidrólisis fue posible porque el C=O del acetilo tiene una mayor deficiencia electrónica debido a la resonancia del par de electrones del nitrógeno de la acetanilida con el anillo aromático, hacia el grupo NO_2 en orto y hacia el C=O en para; este último efecto hace que aumente la densidad electrónica en el otro C=O y disminuya su susceptibilidad hacia la hidrólisis. Obteniéndose, a partir de **5** 2-nitro-4-[(piperidinil)carbonil]anilina **7** con p.f. = 147-150 °C y $R_f = 0.50$, la identificación se realizó mediante los espectros de IR, RMN y EM. En el espectro de IR (No.

14) se aprecian las bandas para la amina en 3452 y 3292 cm^{-1} con la consiguiente desaparición de la banda a 1704 cm^{-1} para el carbonilo del grupo acetamido; en el espectro de RMN (No. 13) se presentó una señal a 7.6 ppm que intercambia con agua deuterada e integra para dos protones, esta señal pertenece a un grupo amino, lo cual dice que el grupo acetamido se ha hidrolizado, además de la desaparición de la señal a 2.3 ppm para los hidrógenos del grupo metilo del aceto.

A partir de **6** se obtuvo la 2-nitro-4-[(4-metilpiperidinil)]anilina **8** con p.f. = 131-133 °C y $R_f = 0.45$. Para la identificación de **8** también se determinaron sus espectros de IR, RMN y EM. En el espectro de IR (No. 17) aparecieron dos bandas a 3468 y 3302 cm^{-1} para el grupo amino y desapareció la banda del C=O en 1710 cm^{-1} ; en el espectro de RMN (No. 16) apareció un singulete amplio a 6.4 ppm perteneciente al grupo amino que intercambiaba con D_2O , además de que no se observó el CH_3 para el grupo acetamido a 2.3 ppm, con lo cual se confirmó que el producto efectivamente correspondía al producto de hidrólisis **8**.

La reducción de las carboxamidas **7** y **8** se llevó a cabo catalíticamente, usando Pd/C al 5% como catalizador y etanol como disolvente. Con la carboxamida **7** se obtuvo la 4-[(piperidinil)carbonil]-1,2-fenilendiamina **9**, que en CCF dio un $R_f = 0.41$. El producto de reducción se utilizó crudo e inmediatamente, debido a su gran susceptibilidad a la oxidación al aire. Con la carboxamida **8** el producto obtenido fue 4-[(4-metilpiperidinil)carbonil]-1,2-fenilendiamina **10**, que en CCF dio un $R_f = 0.39$, tampoco se aisló y fue utilizado crudo en la siguiente reacción, dada su labilidad al oxígeno atmosférico.

La siguiente reacción fue la ciclación de las o-fenilendiaminas **9** y **10**, cada una se trató con un equivalente de potasa y dos equivalentes de disulfuro de carbono en etanol bajo atmósfera de nitrógeno. A partir de **9** se obtuvo el 2-mercapto-5-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol **11** en un 88.2% de rendimiento,

para su purificación realizó cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo como fase móvil; el tiol **11** fue un sólido beige con un punto de fusión de 233-235 °C y $R_f = 0.35$ en el sistema III. La identificación de **11** se basó en los espectros de IR, RMN y EM. El espectro de IR (No. 20) mostró bandas a 3404 cm^{-1} para la amina, 2600 cm^{-1} para el S-H, y 1456 cm^{-1} para la unión N=C-S y la desaparición de la banda del grupo nitro a 1448 cm^{-1} ; el espectro de RMN (No. 19) mostró la aparición de dos protones unidos al nitrógeno en 12.4 ppm correspondientes a la forma de tiona del 2-mercaptobencimidazol.

A partir de **10** se obtuvo el 2-mercapto-5-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol **12** en un 87.15% de rendimiento crudo, para su purificación se filtró en una columna de gel de sílice con acetato de etilo como fase móvil, dando un sólido beige con punto de fusión de 271-273 °C y $R_f = 0.29$ en el sistema III. El espectro de IR (No. 23) dio la señal característica para la amina secundaria en 3420 cm^{-1} ; para el grupo mercapto en 2575 y 1456 cm^{-1} para la unión N=C-S, el espectro de RMN (No. 22) mostró un singulete a 3.3 ppm que intercambia con D_2O y corresponde al hidrógeno en la posición 2 (S-H).

El último paso fue la dimetilación de los tioles **11** y **12** por tratamiento con 2 equivalentes de KOH y 2 equivalentes de CH_3I en acetona, bajo atmósfera de nitrógeno. En ambos casos se obtuvo la mezcla de dos isómeros productos de la metilación de los 2-mercaptobencimidazoles, los cuales sufren tautomería protónica entre los nitrógenos 1 y 3, como se observa en la figura No. 2. Los isómeros se separaron de la mezcla por dos métodos, uno por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y cloroformo como fase móvil, de este modo se obtuvieron los productos puros, pero en pequeña cantidad por lo que se decidió hacer cristalización fraccionada con disolventes poco polares tales como éter de petróleo y éter dietílico. En el caso de **13a, b** se obtuvo en mayor rendimiento el isómero con $R_f = 0.16$, **13a**, en el sistema IV;

el espectro de RMN (No. 25) para este isómero mostró señales a 2.72 ppm para el metilo del metiltio y a 3.68 ppm para el metilo unido al nitrógeno, a 7.18 ppm para el hidrógeno 5, en 7.51 ppm para el hidrógeno 7 y a 7.54 ppm para el hidrógeno 4 del anillo de bencimidazol. **13b** mostró un $R_f = 0.09$ en el sistema IV; el espectro de RMN (No. 28) mostró señales a 2.76 ppm para el metilo correspondiente al metiltio, en 3.63 ppm para el metilo unido al nitrógeno, en 7.18 ppm para el hidrógeno 6, en 7.34 ppm para el hidrógeno 4 y en 7.59 ppm para el hidrógeno 7 del anillo de bencimidazol.

En el caso de la mezcla **14a, b** se obtuvo el isómero de menor valor de $R_f = 0.23$ en el sistema IV, **14b**, en mayor rendimiento dado que precipitó prácticamente puro de la mezcla de reacción en acetona anhidra, el espectro de IR (No. 35) mostró la banda del carbonilo a 1614 cm^{-1} , el espectro de RMN (No. 34) dio señales en 2.78 ppm para el metilo del metiltio, 3.71 ppm para el metilo unido al nitrógeno, 7.24 ppm para el hidrógeno 6, 7.51 ppm para el hidrógeno 4 del anillo de bencimidazol y 7.58 ppm para el hidrógeno 7. Para **14a** el R_f fue 0.27, el espectro de IR (No. 32) mostró la banda de C=O a 1626 cm^{-1} y el espectro de RMN (No. 31) presentó señales a 2.71 ppm para el metilo del grupo metiltio, en 3.67 ppm para el metilo unido al nitrógeno, en 7.13 ppm para el hidrógeno 5, 7.51 ppm para el hidrógeno 7 y 7.53 ppm para el hidrógeno 4 del anillo de bencimidazol.

Es importante hacer notar que la realización del experimento NOESY (Efecto Nuclear Overhauser en dos dimensiones) de RMN para los isómeros **14a** y **14b** permitió la asignación correcta de sus estructuras, apreciándose en el caso del isómero **14b** (espectro No. 39) la correlación entre los hidrógenos en 3.71 ppm correspondiente al metilo unido al nitrógeno y el doblete en 7.58 ppm correspondiente al hidrógeno sobre el carbono 7, comprobando de esta forma que el compuesto referido como **14b**, es el 1-metil-2-metiltio-5-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol, el metilo se encuentra en la posición 1 y

la carboxamida en la posición 5; a diferencia de éste, para el compuesto **14a** en el NOESY (espectro No. 38) mostró la correlación entre el metilo unido al nitrógeno en 3.67 ppm y el singlete a 7.51 ppm correspondiente al hidrógeno en la posición 7, por lo que es una evidencia de que el compuesto es efectivamente el 1-metil-2-metiltio-6-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol, **14a**, en el cual la relación del metilo respecto a la carboxamida es 1 a 6.

En el caso de la mezcla de isómeros **13a** y **13b** sólo se logró obtener el experimento NOESY (espectro No. 37) para **13a** el cual permitió observar la correlación entre el metilo unido al nitrógeno en 3.68 ppm con el hidrógeno en el carbono 7 el cual aparece como un singlete en 7.51 ppm, comprobando que la relación del metilo respecto a la carboxamida es 1 a 6, y que **13a** corresponde al 1-metil-2-metiltio-6-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol. Dado que el experimento NOESY no se logró para **13b** y lo único que se tiene es su RMN (espectro No. 28), la cual es diferente de **13a** y semejante a su análogo **14b**, en cuanto a la polaridad y RMN, se puede decir que la estructura de **13b** corresponde al isómero 1-metil-2-metiltio-5-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol que tiene el metilo en la posición 1 y el grupo carboxamido en la posición 5.

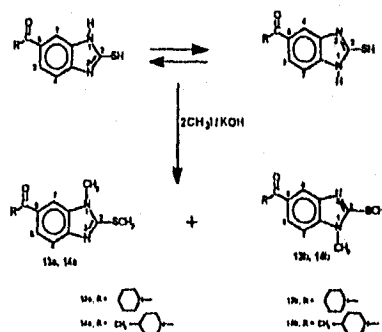


Figura No. 2 Isomería de los 2-mercaptobencimidazoles y sus productos de dimetilación.

A los compuestos finales **13a**, mezcla de **13a**, **b** y **14b**, mezcla de **14a**, **b** se les determinó la toxicidad vs *Artemia salina*²¹, comprobando que los compuestos son tóxicos contra este crustáceo y que son capaces de atravesar membranas celulares; pero falta demostrar su actividad antihelmíntica, la cual se realizará posteriormente.

10. CONCLUSION

En general se obtuvieron buenos rendimientos (70-90%) excepto en la obtención de las carboxamidas **5** y **6** que fueron del 30-40%.

La purificación de los tioles **11** y **12** fue difícil y sólo se logró por cromatografía en columna.

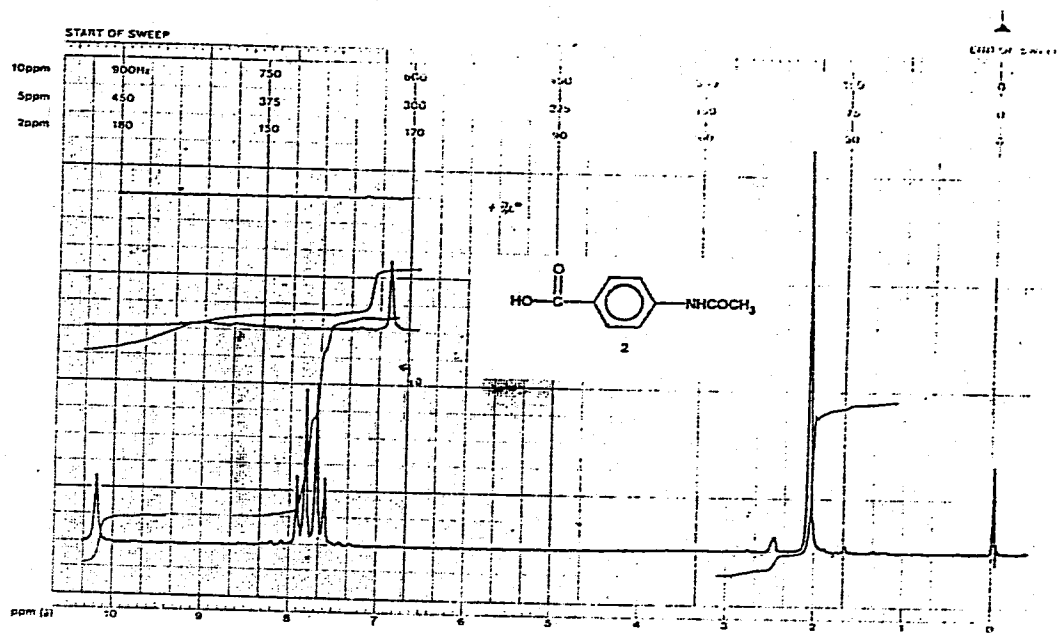
La separación y purificación de los isómeros **13a** y **13b** se logró por cristalizaciones sucesivas, aunque con bajos rendimientos. El isómero **14a** se obtuvo por cromatografía en placa preparativa y **14b** por cristalización de la mezcla cruda de reacción. El rendimiento fue también bajo en ambos casos.

Se logró la síntesis de las carboxamidas 1-metil-2-metiltio-6-[(piperidinil)carbonil]bencimidazol **13a** y 1-metil-2-metiltio-5-[(piperidinil)carbonil] bencimidazol **13b** como una mezcla de isómeros en donde el grupo carboxamido se encuentra anclado, ya sea en la posición 5, **13b** o en la posición 6, **13a**. Lo mismo para los compuestos 1-metil-2-metiltio-5-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol **14b**, y **14a**, 1-metil-2-metiltio-6-[(4-metilpiperidinil)carbonil]bencimidazol. La confirmación de las estructuras de los cuatro compuestos se llevó a cabo por los datos espectroscópicos y por los experimentos NOESY que se le realizó a los compuestos.

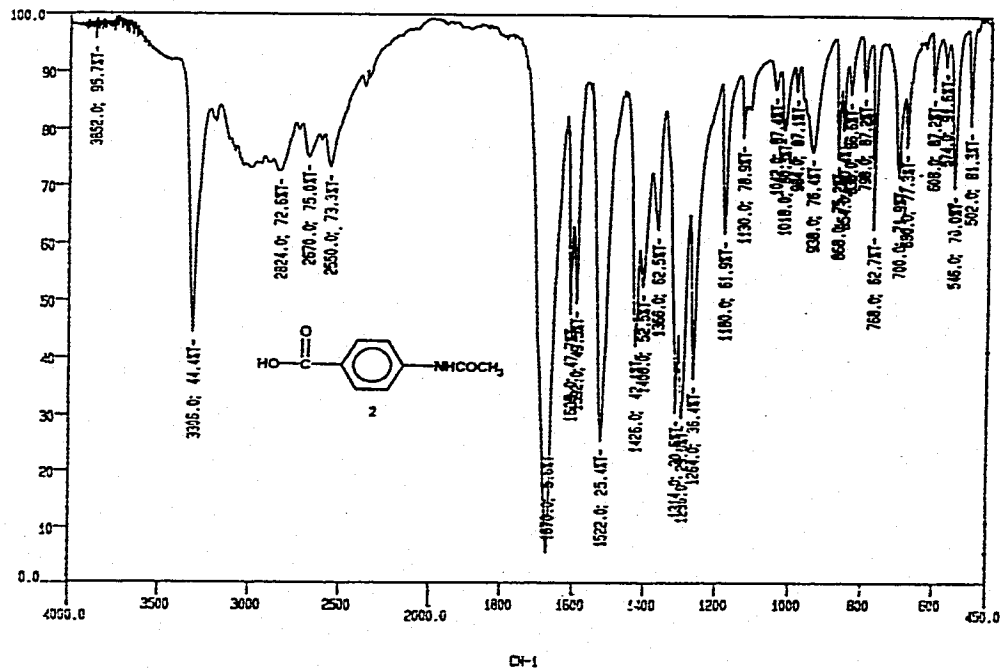
Los compuestos fueron tóxicos a una concentración menor a 100 ppm, contra el crustáceo *Artemia salina*.

Se logró el aprendizaje de las técnicas de laboratorio, así como de los conceptos teóricos necesarios para el diseño y realización de un trabajo de investigación

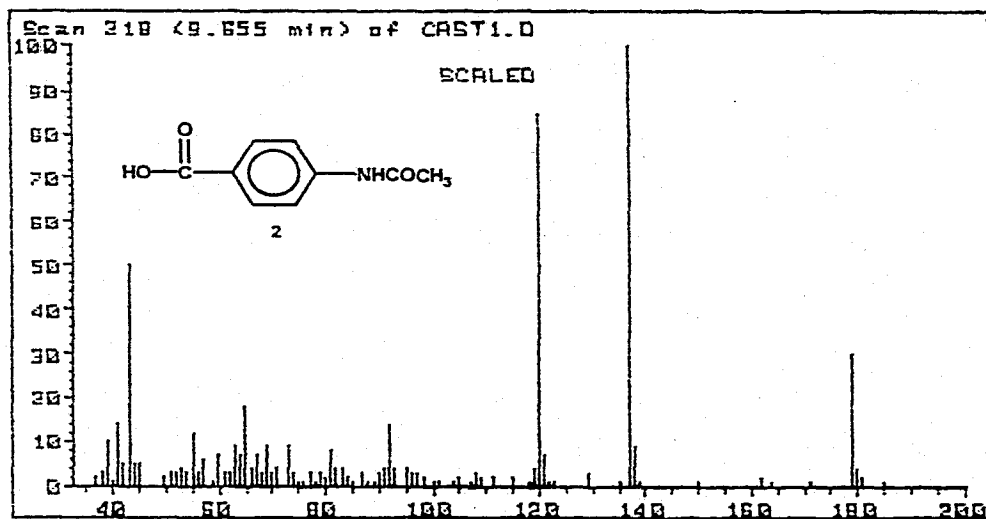
11. ESPECTROS



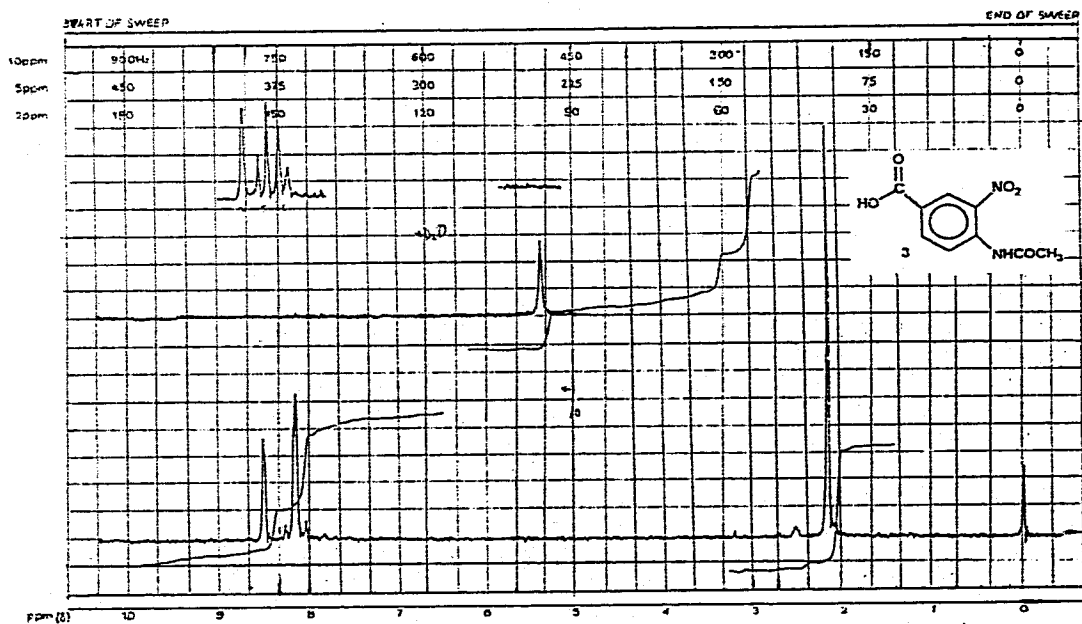
ESPECTRO No. 1. ESPECTRO DE ¹H RMN DE ACIDO 4-ACETAMIDO BENZOICO (2)



ESPECTRO No. 2. ESPECTRO DE IR DE ACIDO 4-ACETAMIDO BENZOICO (2)



ESPECTRO No. 3. ESPECTRO DE MASAS DE ACIDO 4-ACETAMIDO BENZOICO (2)

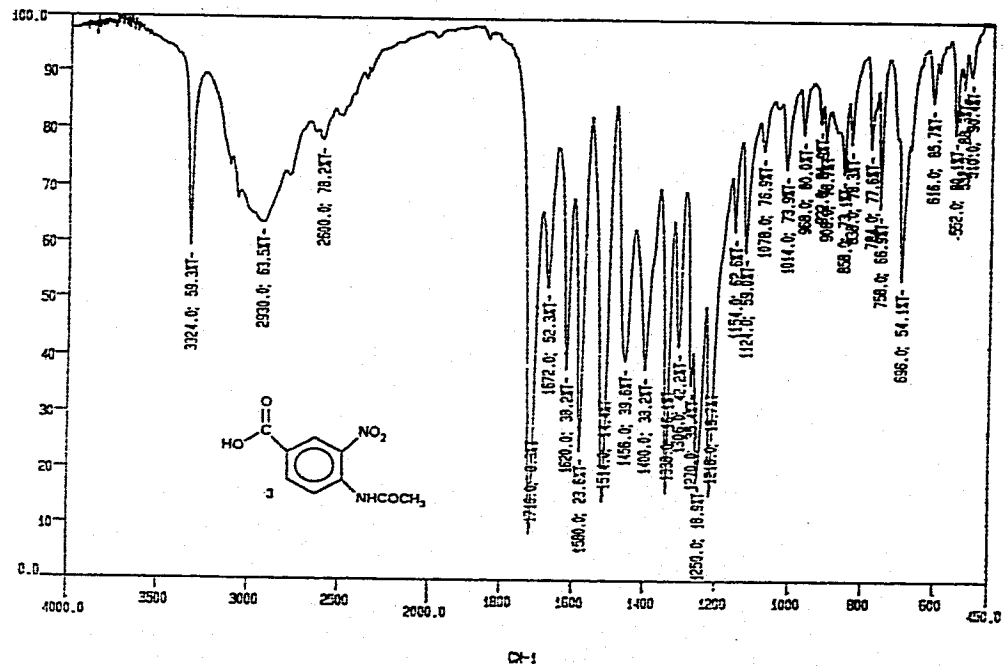


42

ESPECTRO No. 4. ESPECTRO DE ¹H RMN DE ACIDO 4-ACETAMIDO-3-NITROBENZOICO (3)

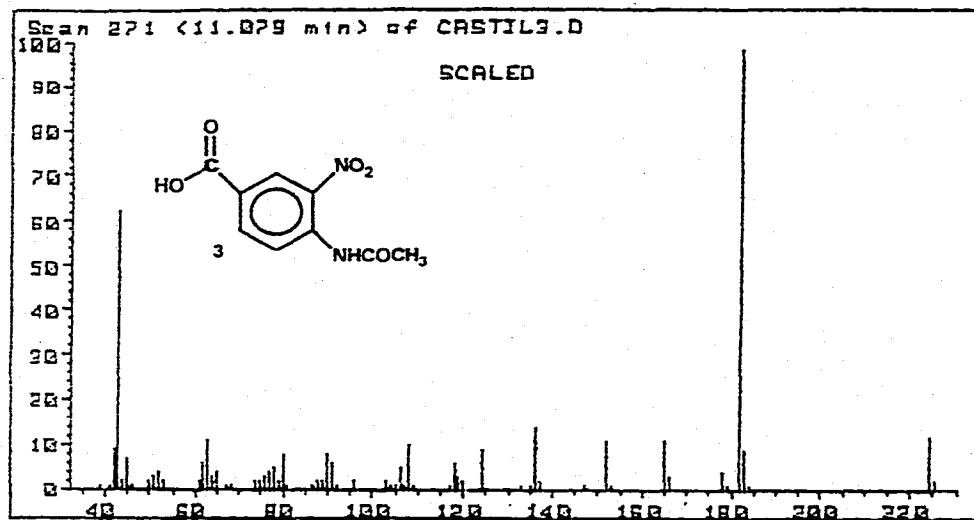
ESPECTROS

14

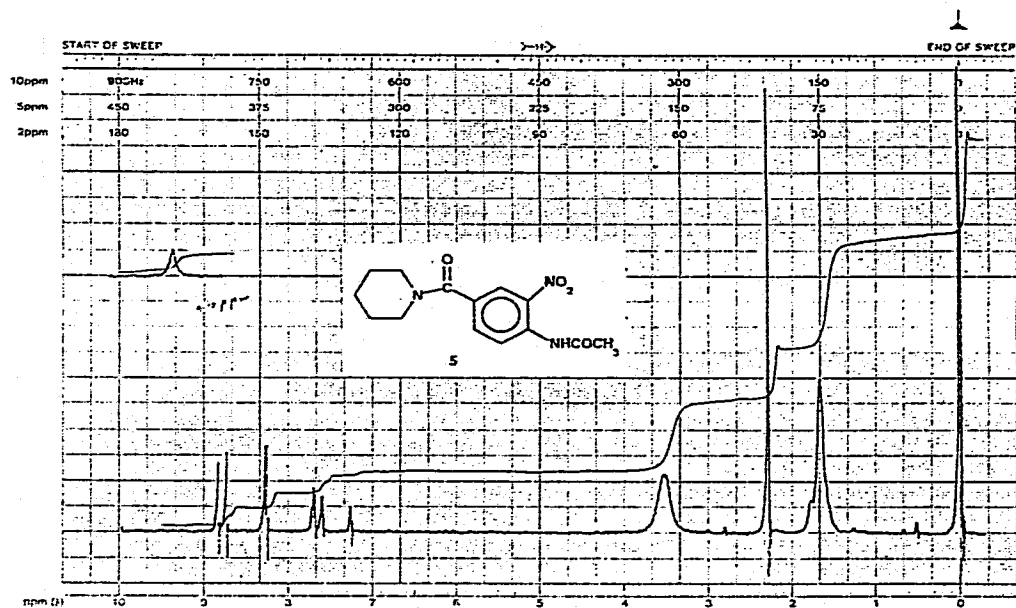


ESPECTRO No. 5. ESPECTRO DE IR DE ACIDO 4-ACETAMIDO-3-NITROBENZOICO (3)

ESPECTROS

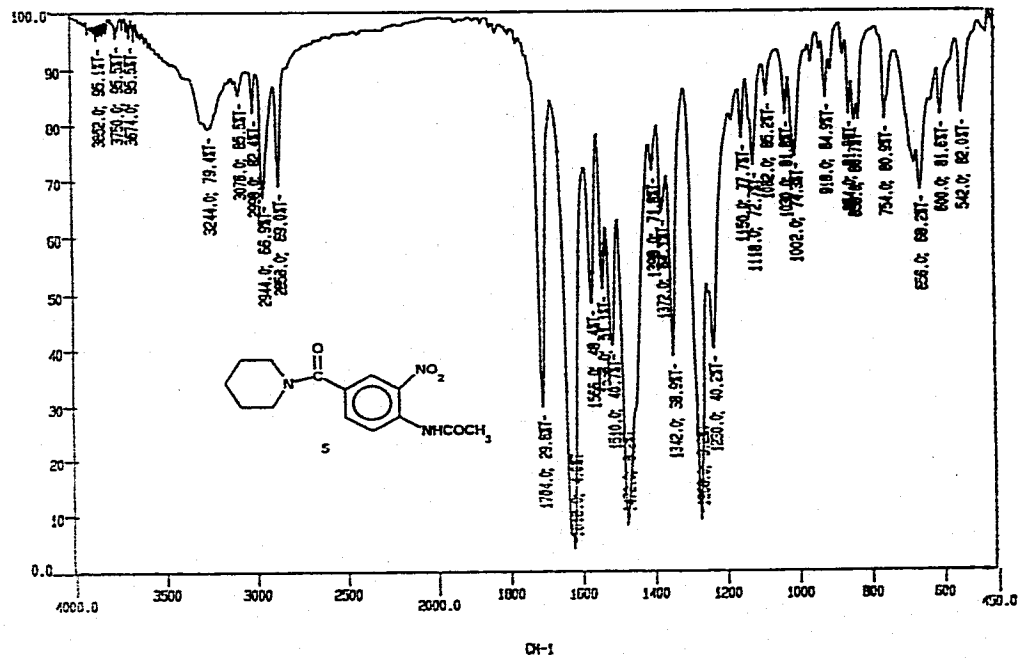


ESPECTRO No. 6. ESPECTRO DE MASAS DE ACIDO 4-ACETAMIDOBENZOICO (3)



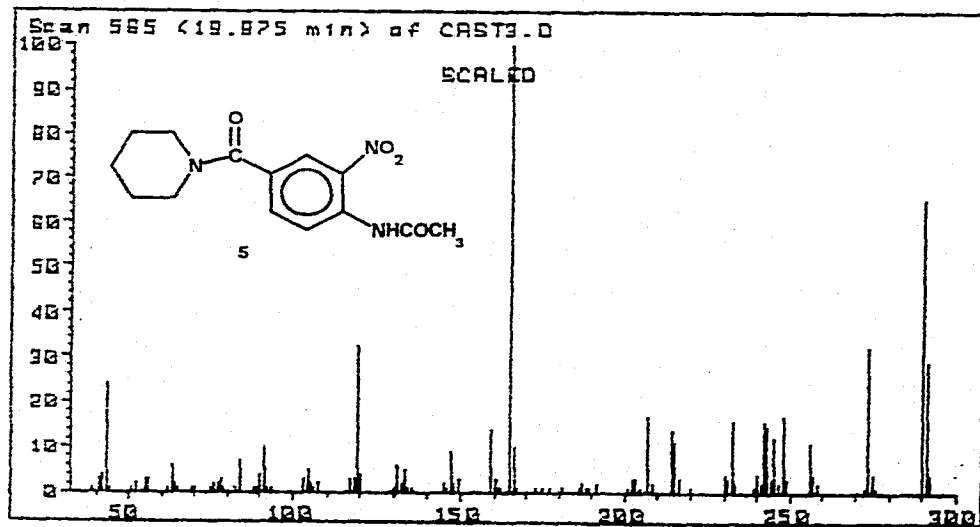
ESPECTRO No. 7. ESPECTRO DE ^1H RMN DE 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (5)

11

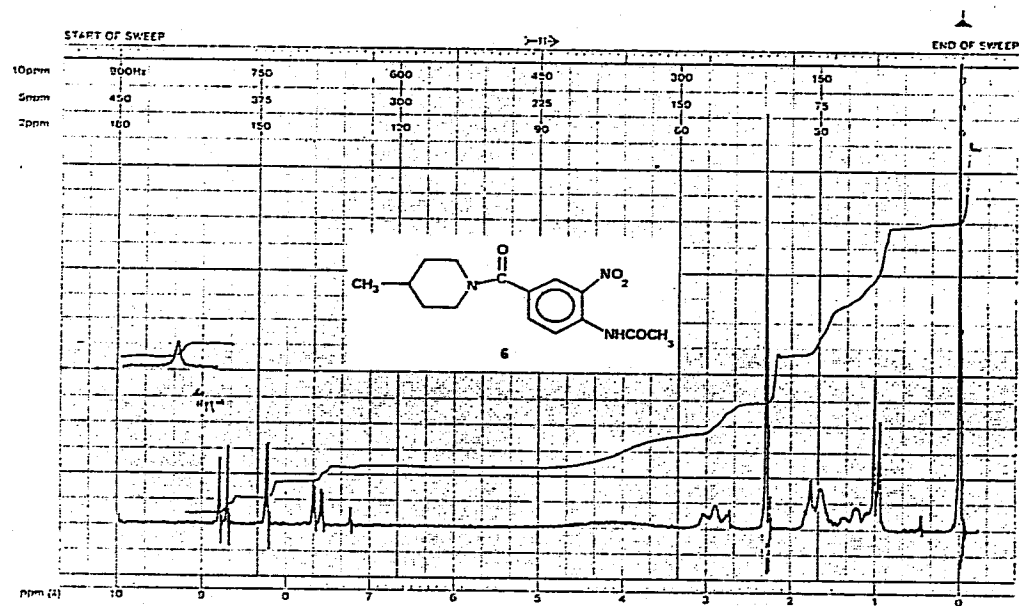


ESPECTRO No. 8. ESPECTRO DE IR DE 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (5)

ESPECTROS

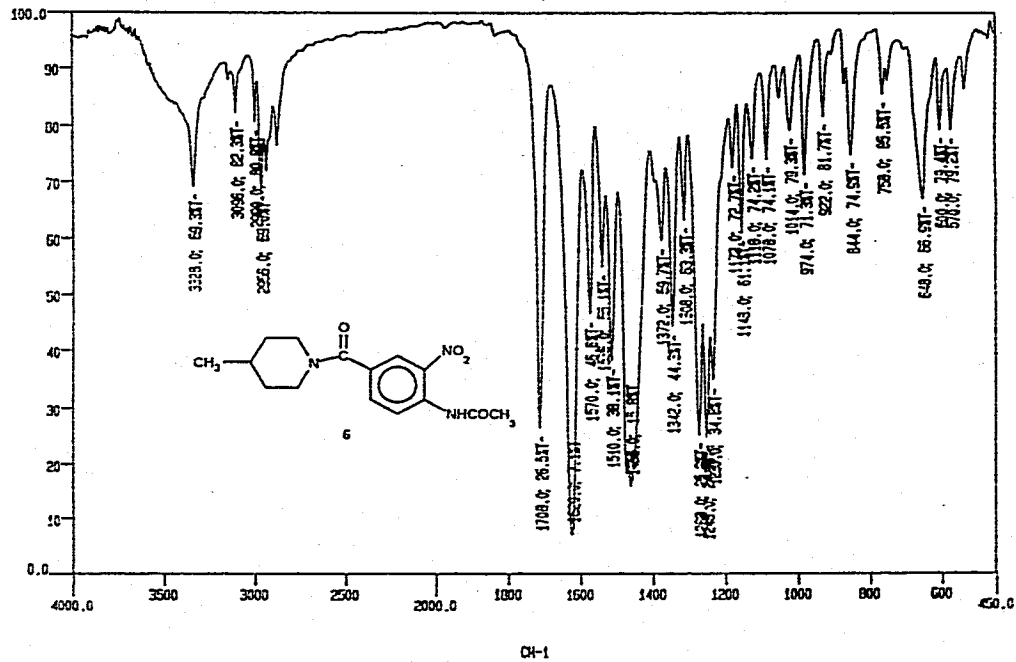


ESPECTRO No. 9. ESPECTRO DE MASAS DE 2-NITRO-4-((PIPERIDINIL)CARBONIL)ACETANILIDA (5)



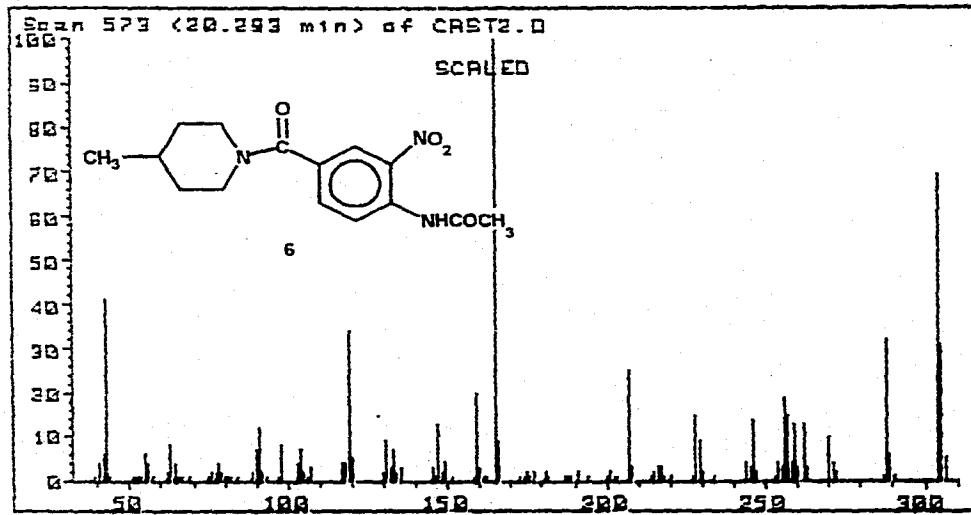
ESPECTRO No. 10. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (6)

11

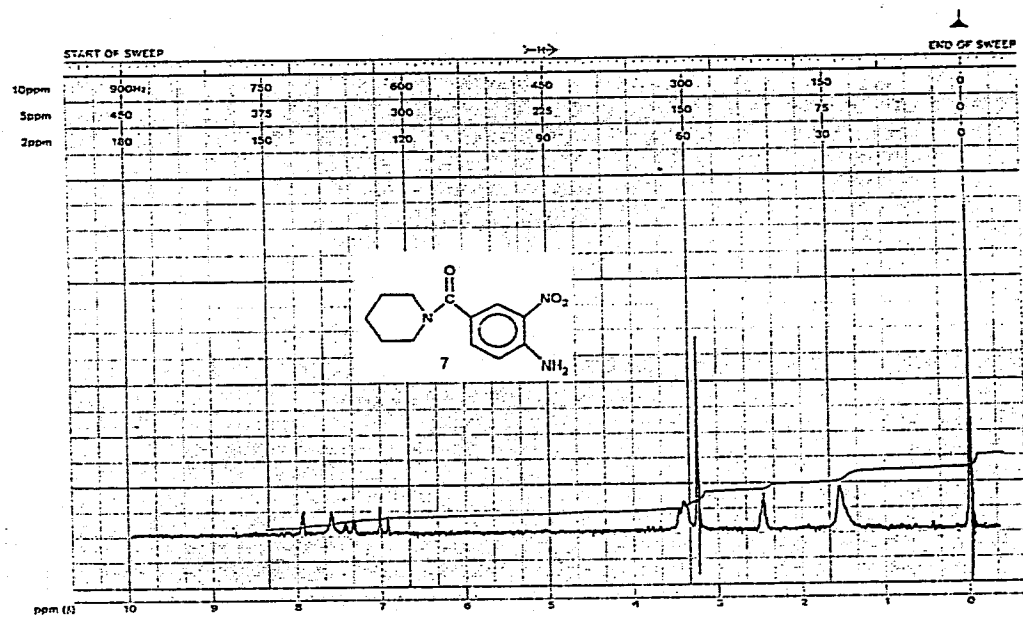


ESPECTRO No. 11. ESPECTRO DE IR DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (6)

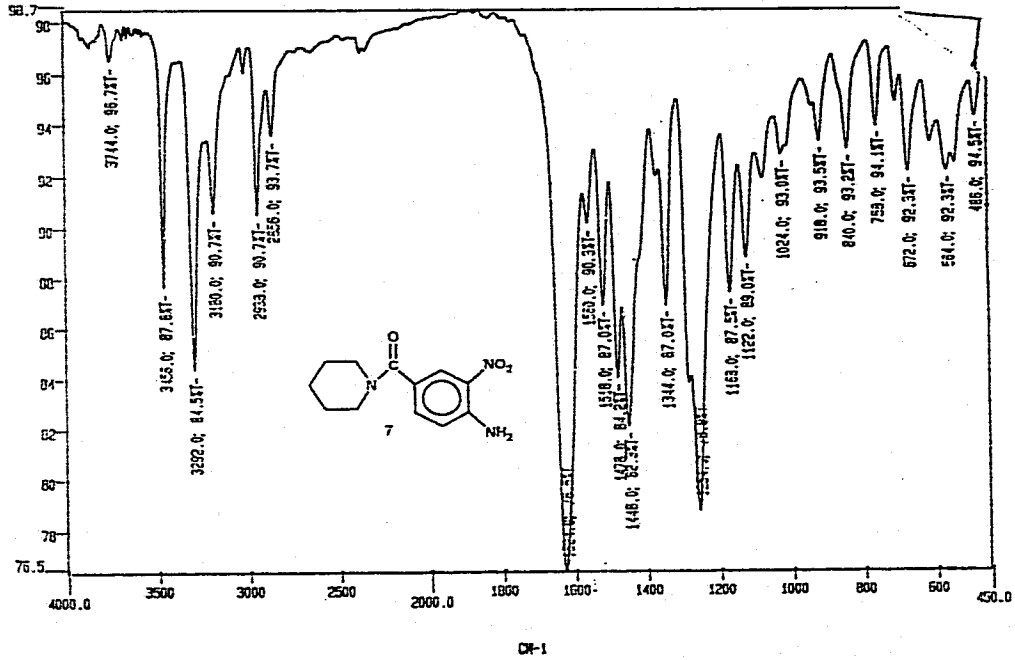
ESPECTROS



ESPECTRO No. 12. ESPECTRO DE MASAS DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ACETANILIDA (6)

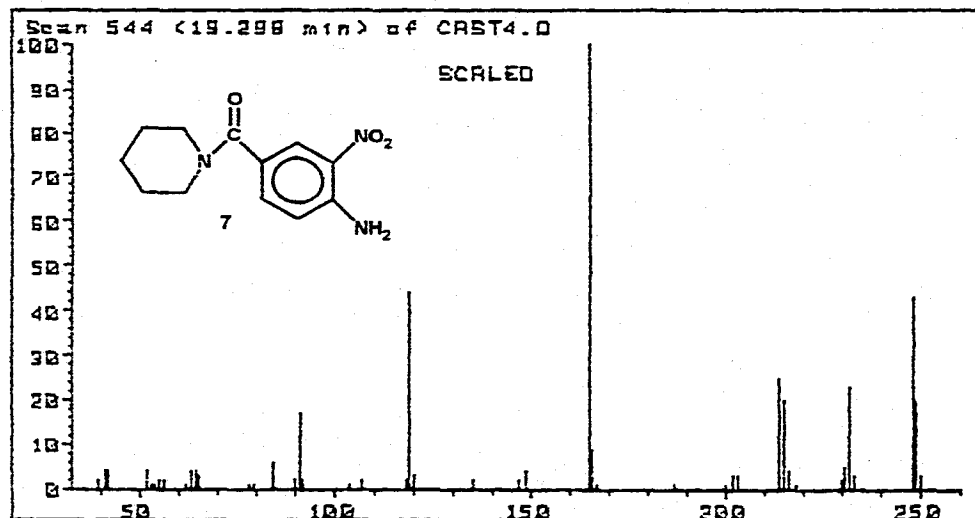
ESPECTRO No. 13. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (7)

41

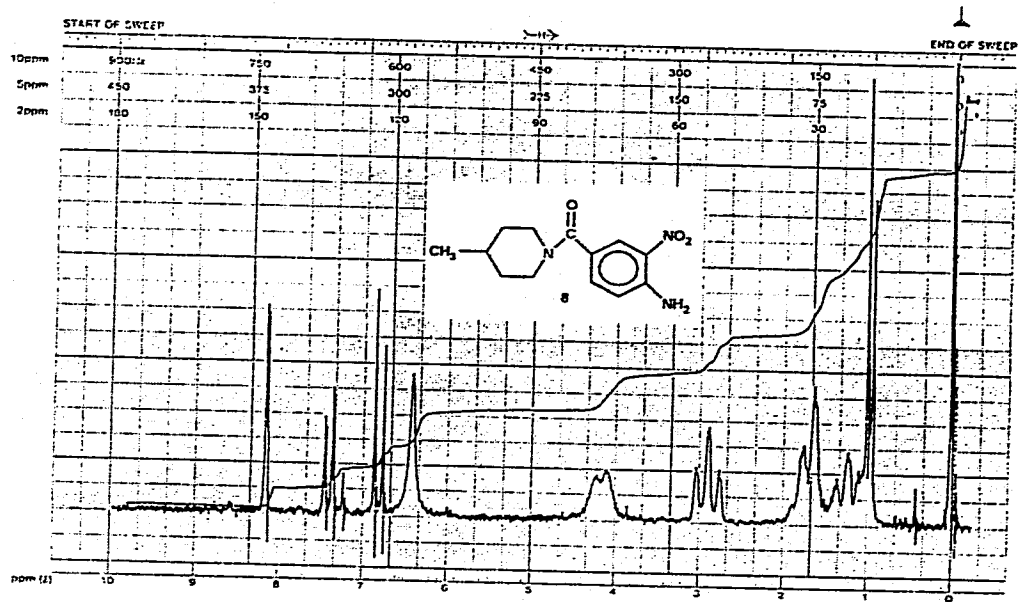


ESPECTRO No. 14. ESPECTRO DE IR DE 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (7)

ESPECTROS

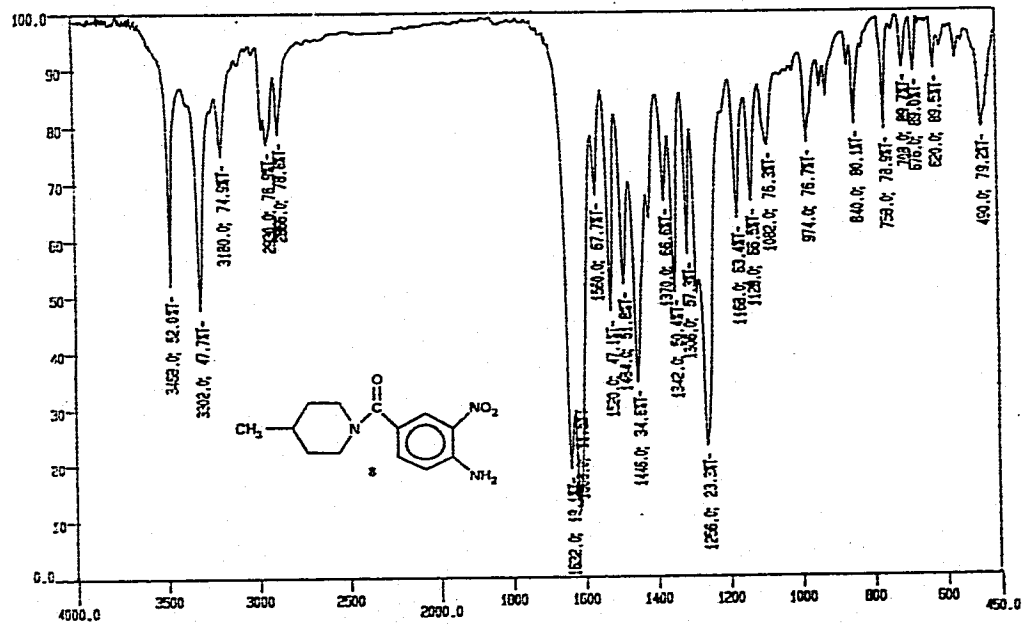


ESPECTRO No. 15. ESPECTRO DE MASAS DE 2-NITRO-4-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (7)



ESPECTRO No. 16. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (8)

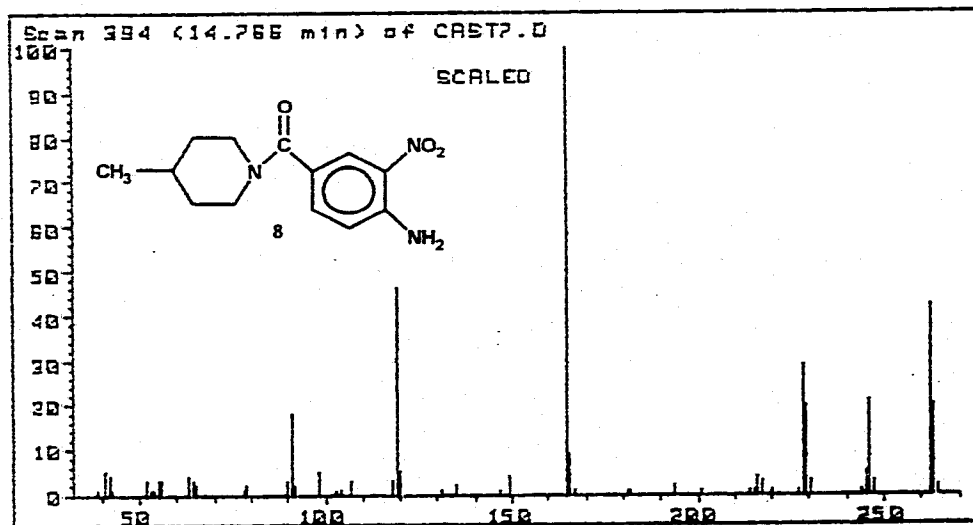
XT



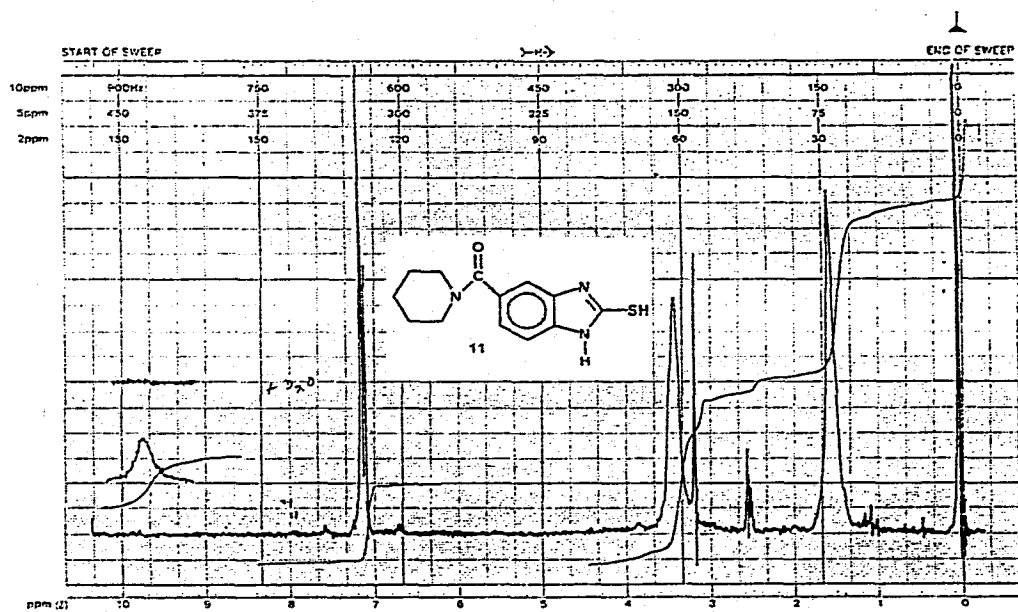
CH-1

ESPECTRO No. 17. ESPECTRO DE IR DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (II)

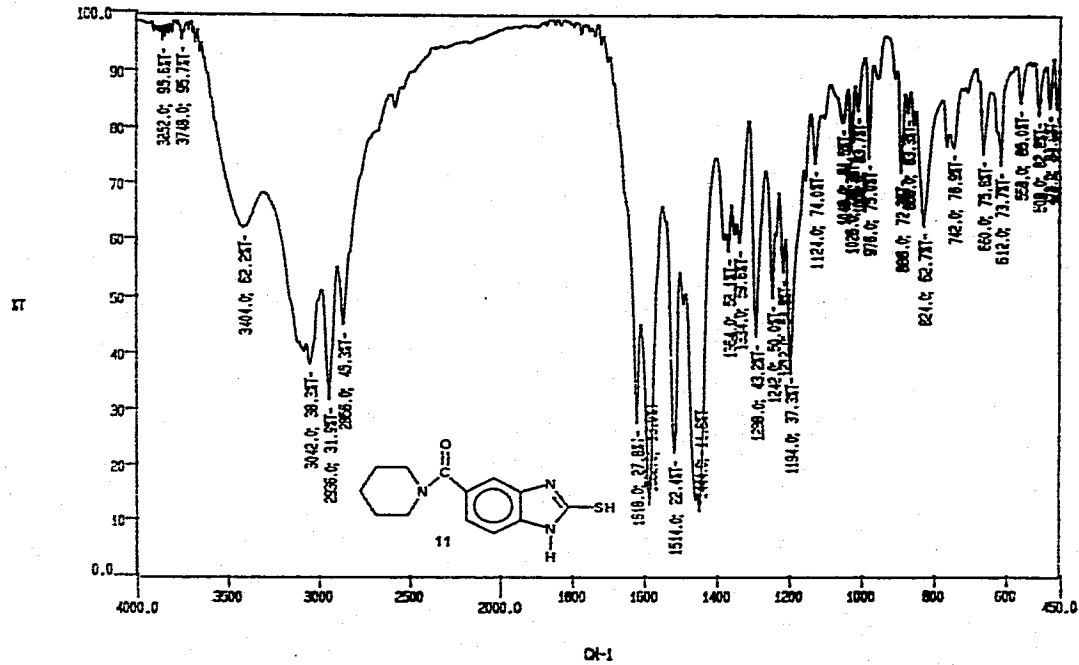
ESPECTROS



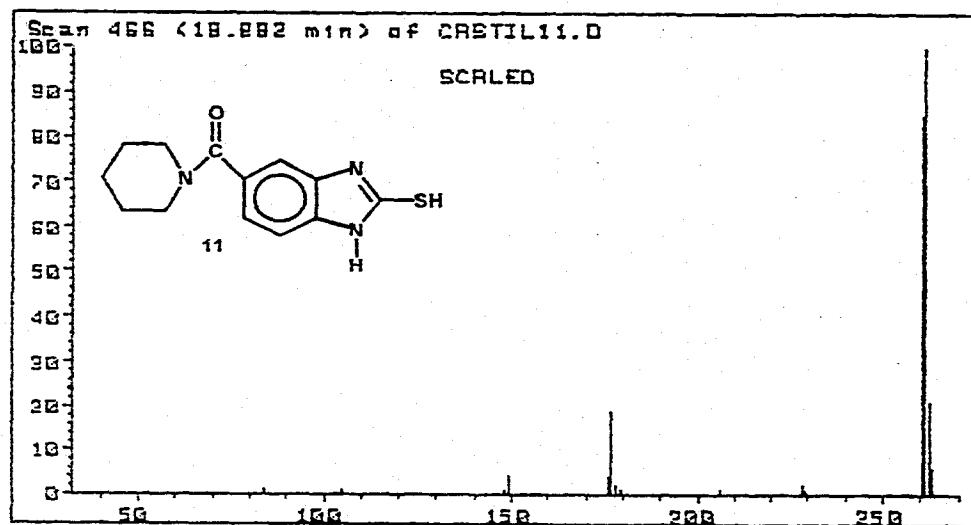
ESPECTRO No. 18. ESPECTRO DE MASAS. DE 2-NITRO-4-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]ANILINA (8)



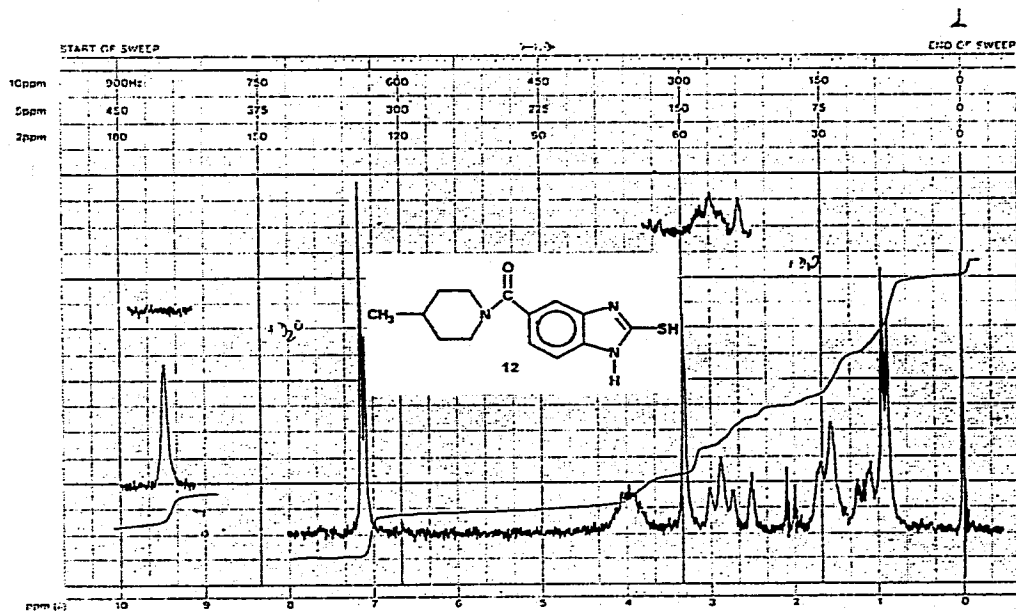
ESPECTRO No. 19. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 2-MERCAPTO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (11)



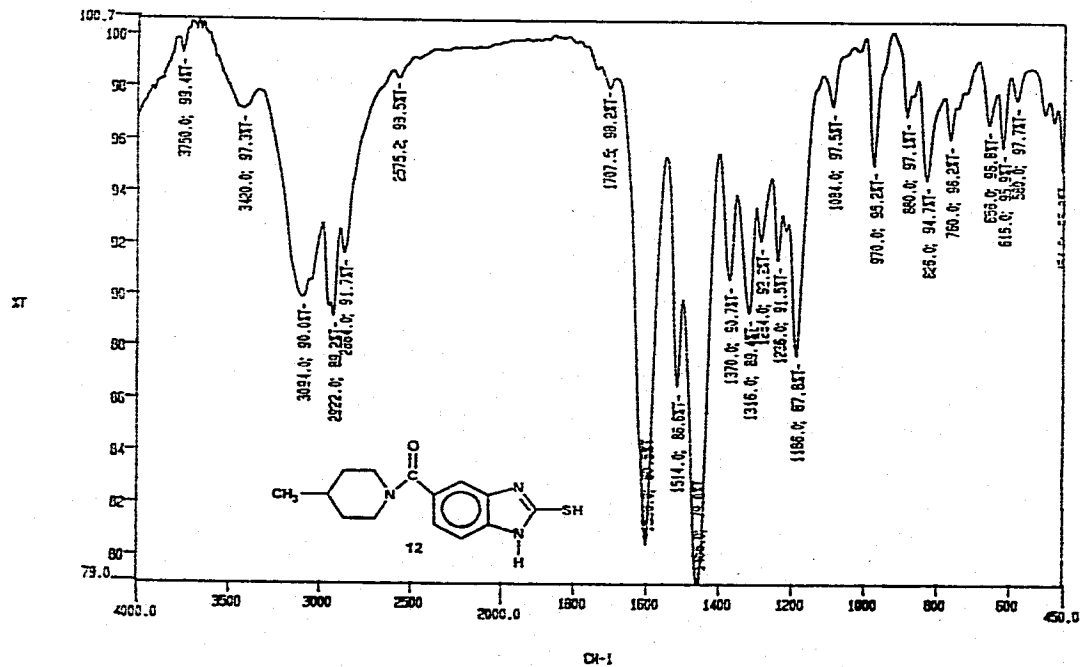
ESPECTRO No. 20. ESPECTRO DE IR DE 2-MERCAPTO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (11)



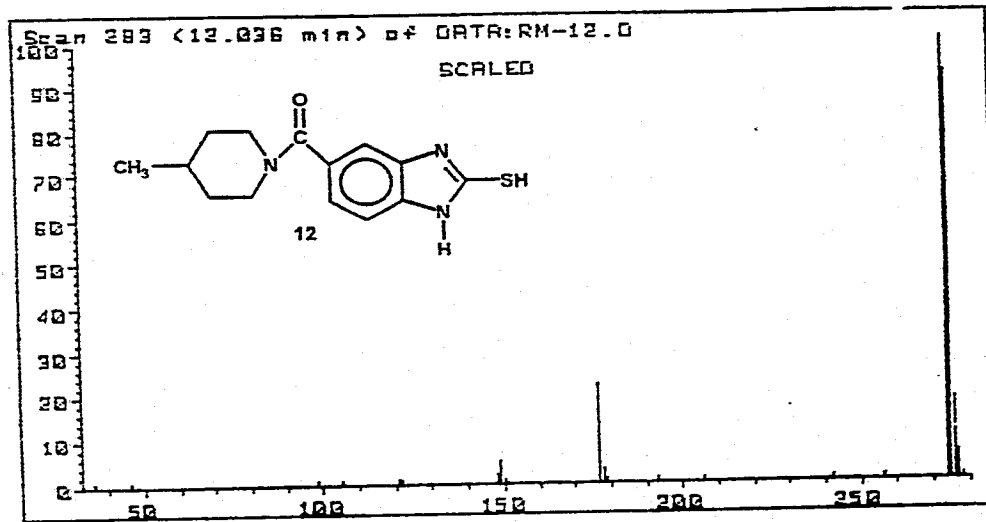
ESPECTRO No. 21. ESPECTRO DE MASAS DE 2-MERCAPTO-5-(PIPERIDINIL)CARBONILBENCIMIDAZOL (11)



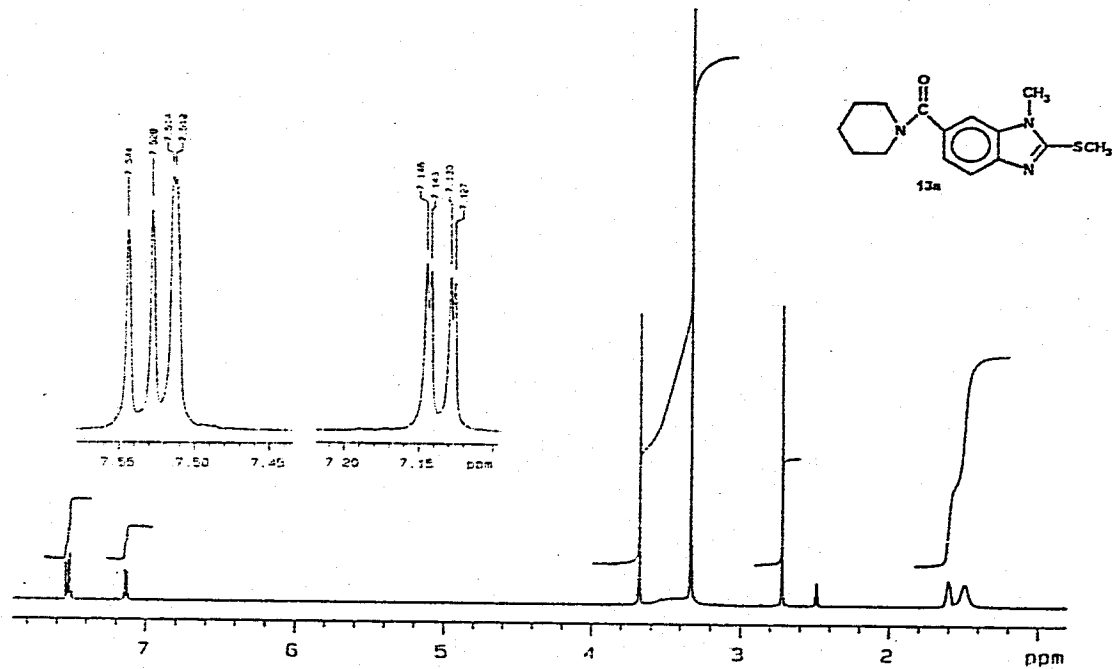
ESPECTRO No. 22. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 2-MERCAPTO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (12)

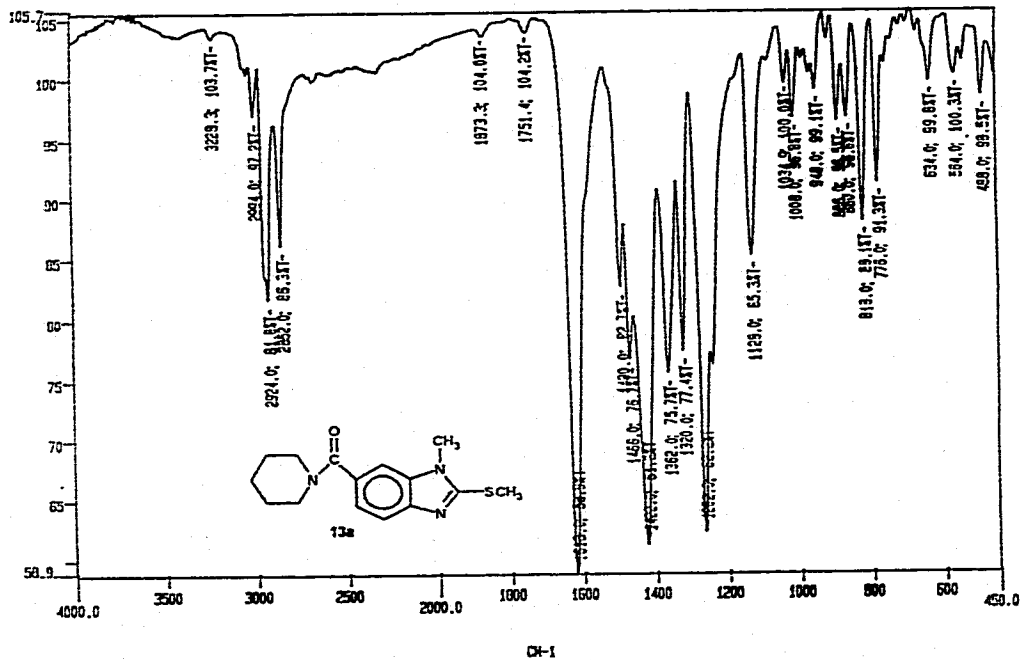


ESPECTRO No. 23. ESPECTRO DE IR DE 2-MERCAPTO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (12)

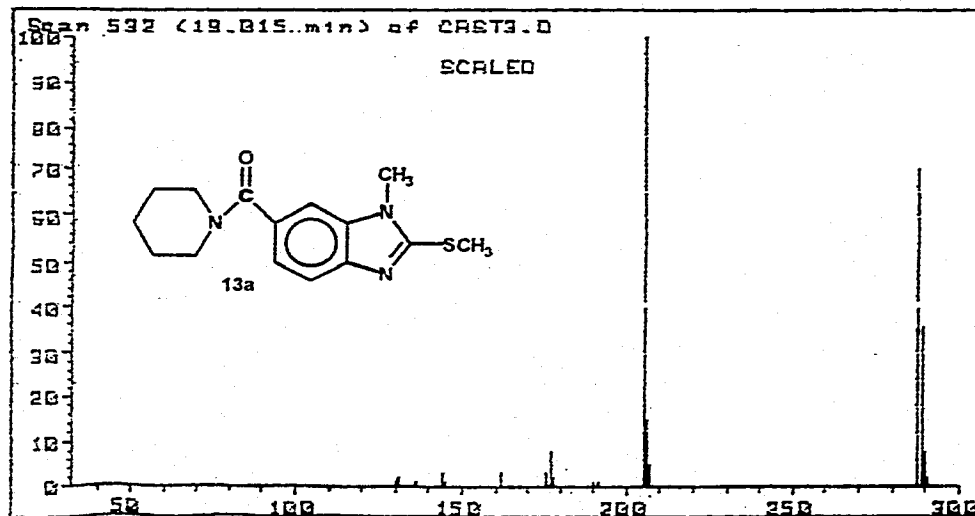


ESPECTRO No. 24. ESPECTRO DE MASAS DE 2-MERCAPTO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (12)

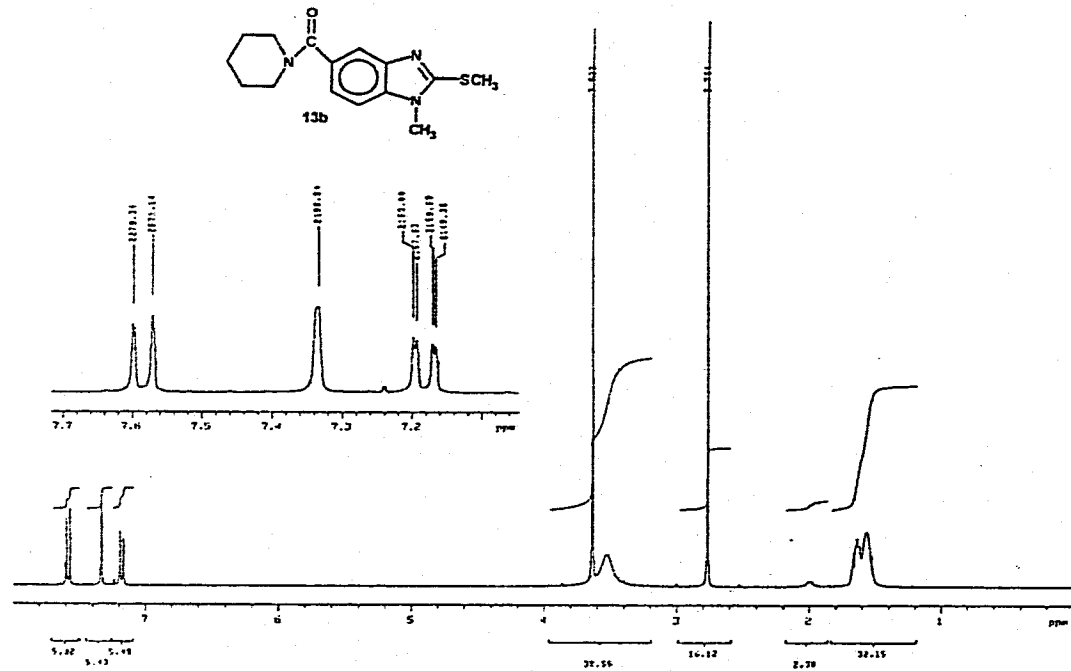
ESPECTRO No. 25. ESPECTRO DE ^1H RMN DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13a)

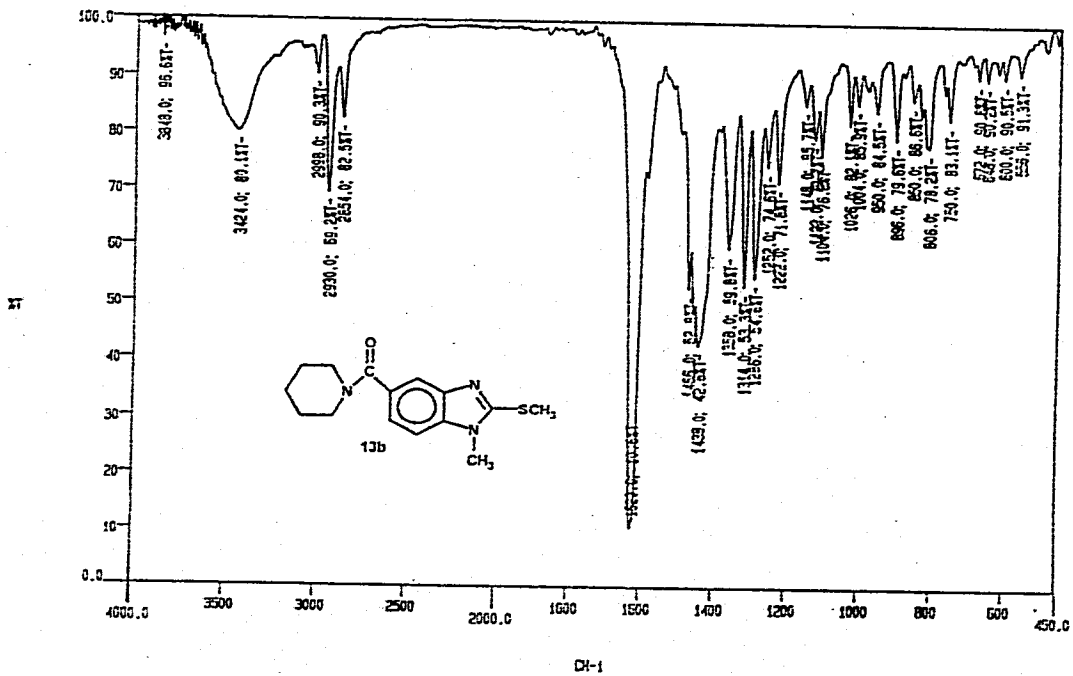


ESPECTRO No. 26. ESPECTRO DE IR DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13a)

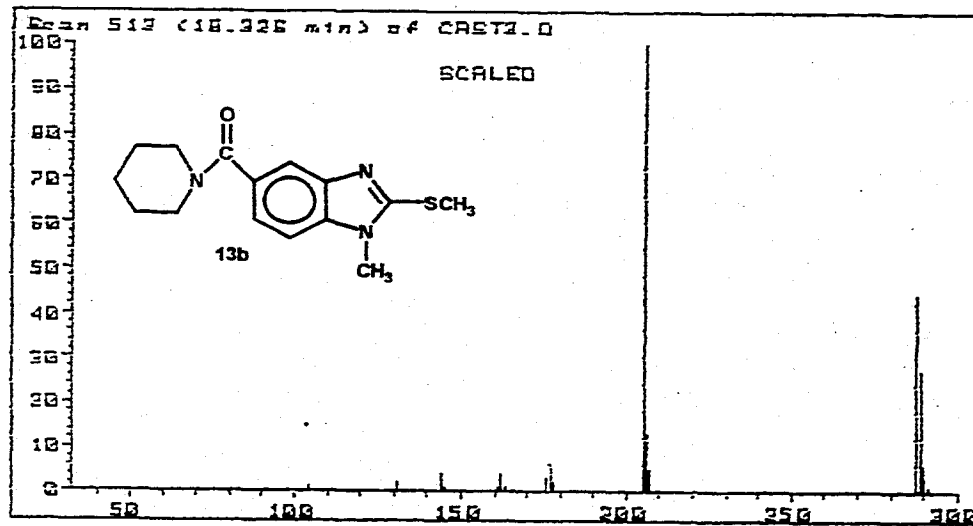


ESPECTRO No. 27. ESPECTRO DE MASAS DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13a)

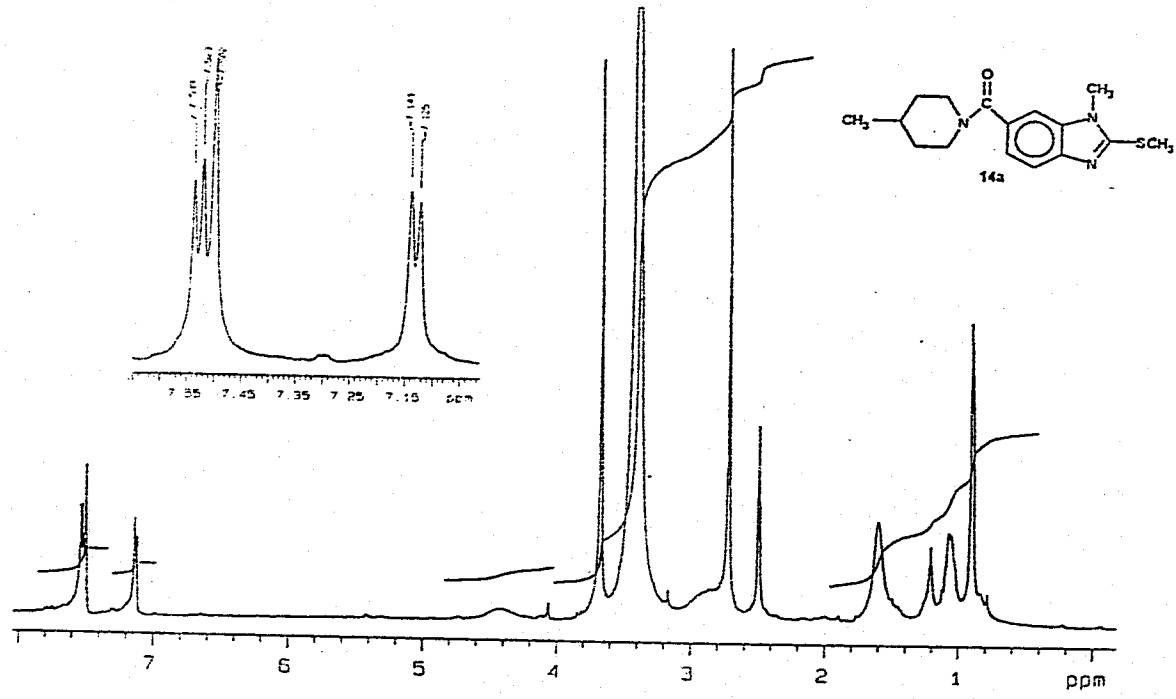
ESPECTRO No. 28. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 1-METIL-2-METILTIO-5-(PIPERIDINIL)CARBONILBENCIMIDAZOL (13b)

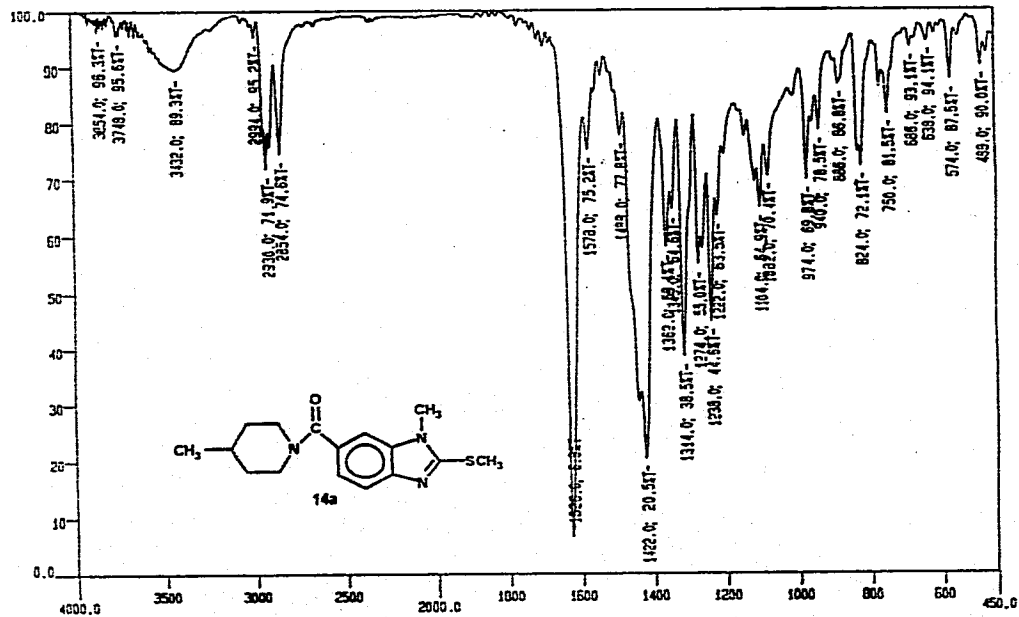


ESPECTRO No. 29. ESPECTRO DE IR DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13b)



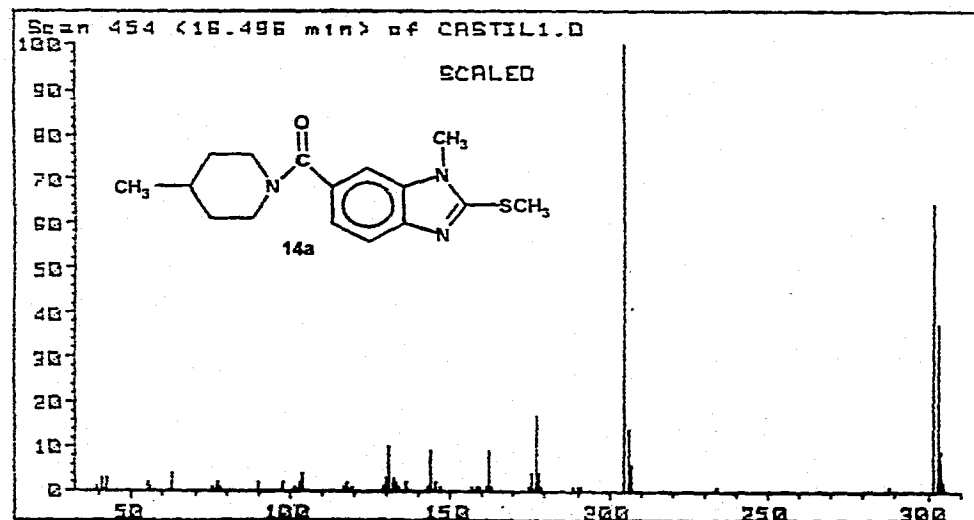
ESPECTRO No. 30. ESPECTRO DE MASAS DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13b)

ESPECTRO No. 31. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14a)

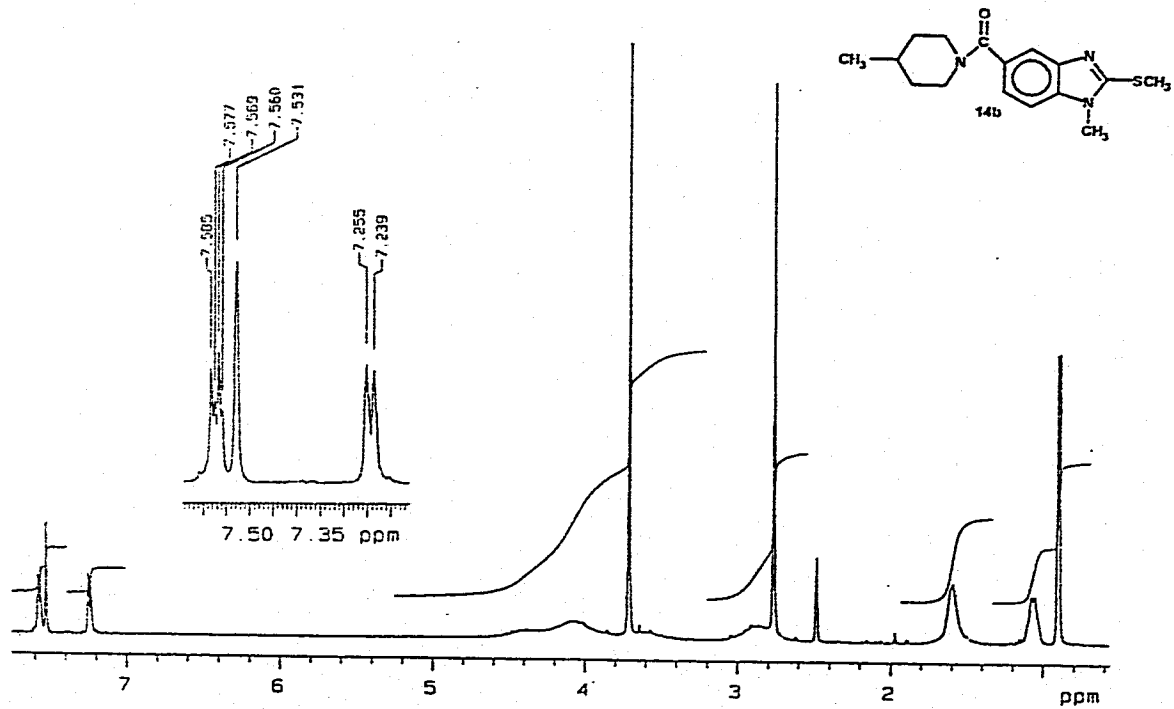


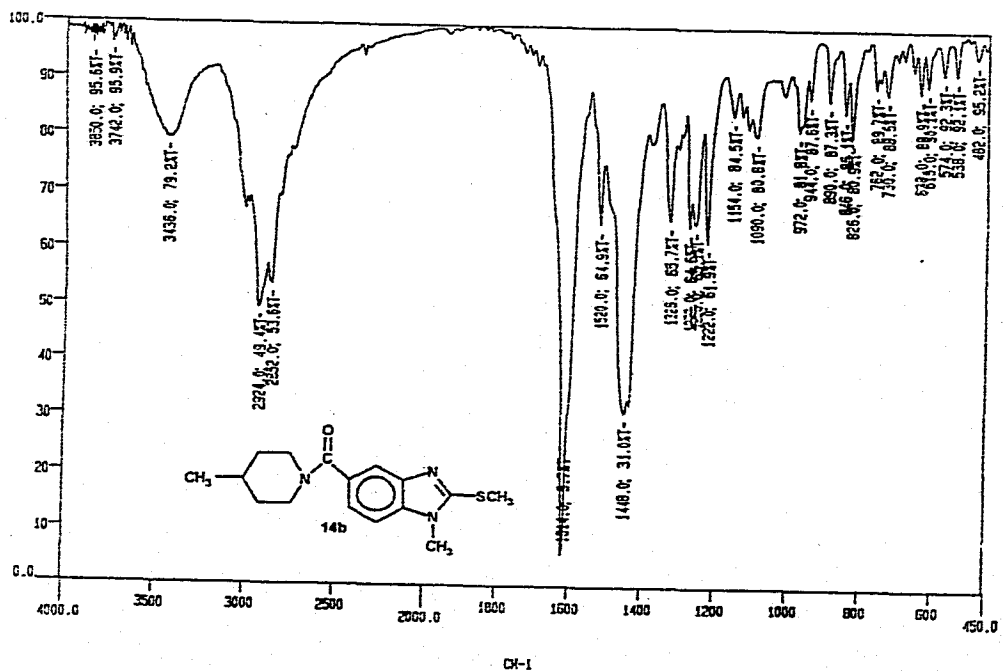
CH-1

ESPECTRO No. 32. ESPECTRO DE IR DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14a)

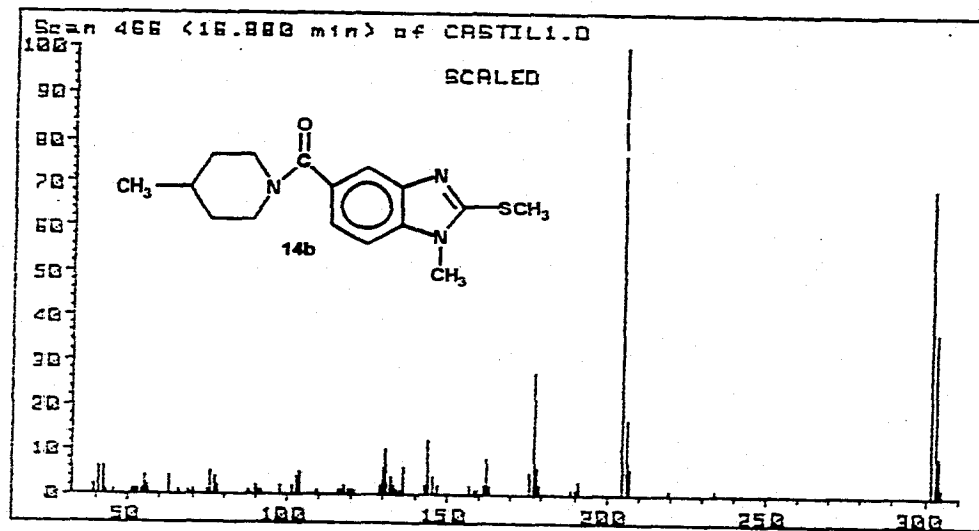


ESPECTRO No. 33. ESPECTRO DE MASAS DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14a)

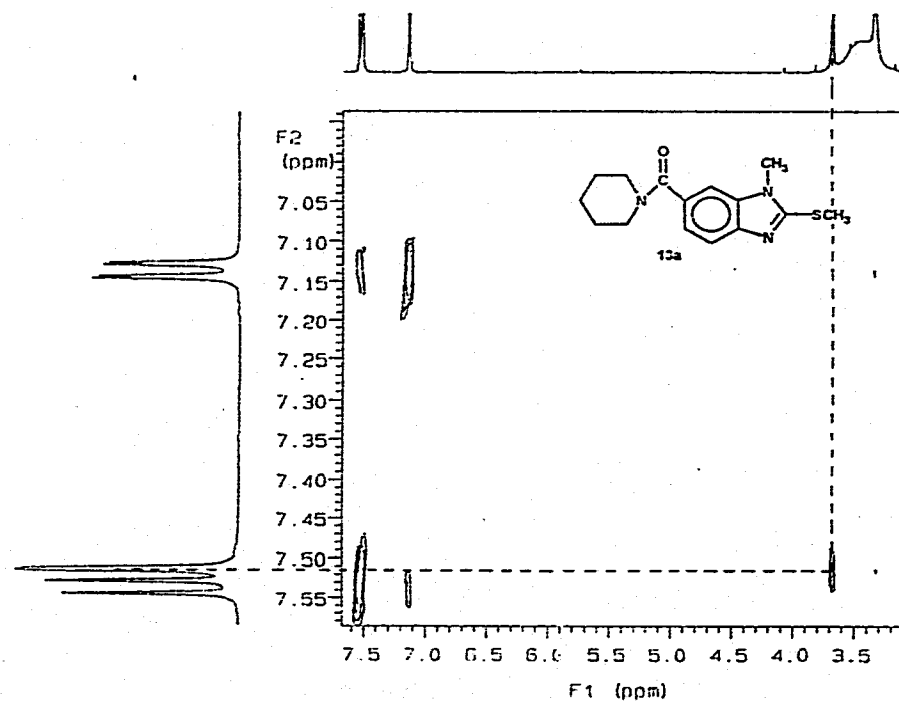
ESPECTRO No. 34. ESPECTRO DE ¹H RMN DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14b)

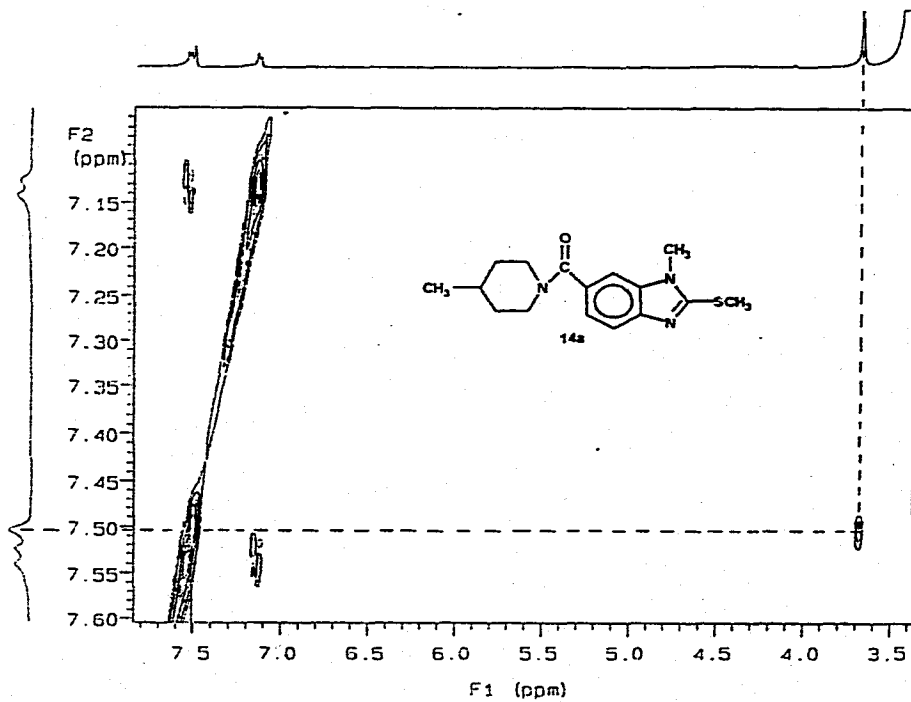


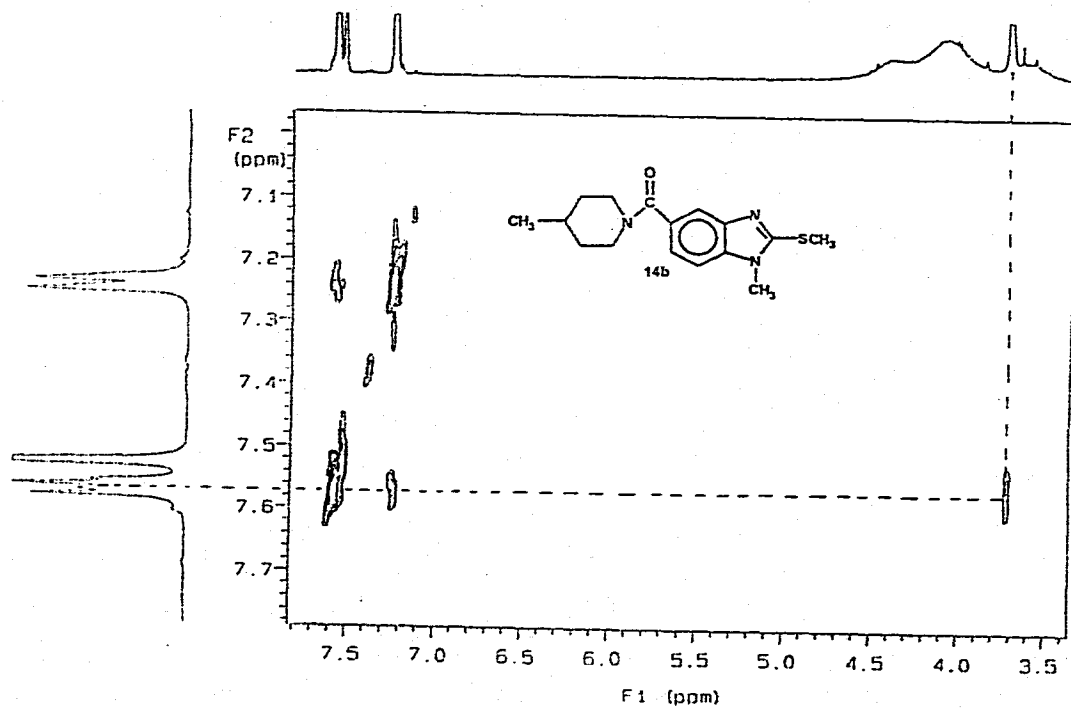
ESPECTRO No. 35. ESPECTRO DE IR DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14b)



ESPECTRO No. 36. ESPECTRO DE MASAS DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14b)

ESPECTRO No. 37. ESPECTRO DE ^1H RMN (NOESY) DE 1-METIL-2-METIL-6-[(PIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (13a)

ESPECTRO No. 38. ESPECTRO DE ^1H RMN (NOESY) DE 1-METIL-2-METILTIO-6-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14a)

ESPECTRO No. 39. ESPECTRO DE ¹H RMN (NOESY) DE 1-METIL-2-METILTIO-5-[(4-METILPIPERIDINIL)CARBONIL]BENCIMIDAZOL (14b)

12. BIBLIOGRAFIA

1. Boray, J.C., Crowfort, P.D., et al.; *Vet. Rec.* **113**, 315-317, (1985).
2. Boray, J.C., Crowfort, P.D., et al.; *Vet. J.* **33**, 182-186, (1980).
3. Craig, T.M. and Huey, R.L.; *Am. J. Vet. Res.* **45**, 8:1644-1645, (1984).
4. Turner, K.; Arnuor, J.; Richards, R.J.; *The Veterinary Record*, **114**, 41-42, (1984).
5. Alvinerie, M. And Galtier, P.; *J. of Chromatography*, **374**, 409-419, (1986).
6. Islip, P.J., *Burguer's Medicinal Chemistry*, 4th, Manfre E. Wolff, Ed., John Wiley & Sons, New York, **1981**, Part II, Cap. 21.
7. Ciba Geigy, AG. Suiza, Pat. Belga **865870**, (1978); (b) C.A. 1979, 90, **137817z**.
8. Booth, N. H., and McDonal, L.E., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 5^a ed., The Iowa State University Press Aries. Section 16, 1982.
9. Gilchrist. T. L. 2a. ed. *Heterocyclic Chemistry*. Longman Scientific & Technical. Hong Kong. 1992.
10. Brown, H.D., Matzuk, A.R., Ilves, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Savett, L.H., Egerton, J.R., Yakstis, J.J., Campbell, W.C., y Cuckler, A.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1764, (1961).
11. Theodorides, V.J.; Gyurik, R.J.; Kingsbury, W.D.; Parish, R.C.; *Experientia*, **32**:702-703, (1976).
12. Beard, C.C., *Pat. USA*, **4086235**, otorgada a Syntex, USA, (1990). (b) Gupta, S. Et al. *Indian J. Exp. Biol.*, **28**, 475-479. (1990).
13. Hernández, A.C., Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica), UNAM, México, (1990).
14. Vera, M. E., *Tesis de Licenciatura (QFB)*, UNAM, México, (1991).

15. Rew, R.S. y Feltreter, R.H., *Chemotherapy of Parasitic Diseases*. William C. Campbell and Rober S. Rew Ed., Plenum, 1986: 321.
16. Korolkovas, A., *Essentials of Molecular Pharmacology*, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, USA, 1970: p.59.
17. Milán, F.S. *Fasciolosis, Vol. Conmemorativo*, Raúl Flores Crespo, Héctor Quiroz Romero y Froylán Ibarra Velerde, eds., México, 1986: 310.
18. Catálogo Aldrich, 1990-1991, 13,333-7, p. 3.
19. The Aldrich Library of RMN spectra. 2a. ed., 2, by Charles J. Pouchet Editor. Aldrich Chemical Company, Inc., 1982
20. The Aldrich Library of IR Spectra 2a. ed., 3, by Charles J. Pouchet Editor Aldrich Chemical Company, Inc., , 1977.
21. Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putman, J. E., *Planta Medica*, 45: 31-34, 1982.
22. Nakanishi K., *Infrared Absortion Spectroscopy*, 2a. ed., Holden Day, Inc., San Francisco, 1982.

13. APENDICE

I. Glosario.

1. **Ciclo de vida de *Fasciola hepatica*.** Los huevos de *Fasciola hepatica* son de los más grandes comparados con los de otros parásitos del hombre, son ovalados y miden alrededor de 150 a 160 micras; prácticamente visibles a simple vista. Tienen una doble cubierta, en uno de sus polos se encuentra el opérculo, este es como una tapa el cual tiene la capacidad de que cuando el embrión está maduro se abre para así permitir la salida de éste, mismo que se llama **miracidio**, el cual es una larva ciliada, estos cilios le permiten nadar o desplazarse en el agua. La siguiente etapa o estadio de desarrollo es el esporoquiste o esporocisto que es una estructura alargada o a veces semiesférica y en su interior se forman otras nuevas estructuras llamadas redías, éstas son unas estructuras longitudinales que en su interior generan nuevas estructuras llamadas cercarias, las cuales ya son un elemento que tienen algo parecido con los adultos, su estructura mayor que se llama cabeza tiene forma de hoja y empiezan a crecer las ventosas u órganos de fijación e ingestión, una de las situaciones únicas para este estadio es que tienen una prolongación denominada cauda o cola, la cual les da un gran movimiento o agilidad que les permite nadar perfectamente en el agua, cuando la cercarias pierden la cola cambian su forma hacia una estructura redondeada formando una cubierta de resistencia a manera de un quiste y ahora cambian de nombre llamándose **metacercarias**; estas liberan un producto pegajoso, adherente y mucilaginoso que las cubre y que sirve un poco como cemento para que queden adheridas a una superficie.
2. **Embriotoxicidad.** Alteraciones en el desarrollo del embrión incluso su muerte por acción de algunas sustancias.
3. **Fasciolosis.** Enfermedad producida por el trematodo *Fasciola hepatica*, de la cual el estadio de metacercaria es la forma infectante, a nivel del intestino

delgado queda libre, la larva juvenil, atraviesa la pared intestinal y migra al hígado.

4. **Farmacofórico.** Grupos químicos que son responsables de la actividad biológica.
5. **Fototrópico.** Organismo que se orienta hacia la luz.
6. **Glucorónido.** Es un compuesto orgánico formado a partir del ác. glucurónico y el fármaco biotransformado, para su excreción.
7. **Haptofórico.** Grupos químicos que ayuden a las moléculas a unirse al sitio receptor o que mejoren la absorción de éstas.
8. **Helminto.** Invertebrados, la mayoría de ellos se pueden ver a simple vista, su tamaño es variable desde milímetros hasta metros de longitud. Hay helmintos planos y redondos.
9. **"In vitro".** Estudios realizados en cultivos celulares.
10. **"In vivo".** Estudio realizado en animales o seres humanos.
11. **Isóstero.** Compuestos o grupos de átomos que tienen el mismo número y arreglo de electrones. Los isósteros están caracterizados por propiedades físicas similares. Átomos, iones o moléculas en los cuales sus capas de electrones periféricas pueden ser consideradas como idénticas. Grupos con similares configuraciones estéricas y electrónicas.
12. **Nematodo.** Helminto cilíndrico con estructuras morfológicas definidas, como aparato digestivo desarrollado, sexos separados y sistema nervioso.
13. **Teratogenicidad.** Desarrollo anormal del feto, producido por una sustancia, el cual si sobrevive, estará mal formado.
14. **Trematodo.** Helminto aplanado no segmentado con tubo digestivo rudimentario, que presentan dos ventosas que son utilizadas para fijarse y alimentarse.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA