

00523
19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE AMIDAS α, β - INSATURADAS DERIVADAS DEL FURANO, CON POSIBLE
ACTIVIDAD TRIPANOCIDA Y DETERMINACION DE SU ACTIVIDAD LARVICIDA EN

Artemia salina.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
MARIBEL ELUANI CABRERA



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 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: Profa. Rocío Pozas Horcasitas
Vocal: Profa. Ernestina Cervera Flores
Secretario: Prof. José Manuel Méndez Stivalet
1^{er} suplente: Profa. Alejandrina Acosta Huerta
2^{do} suplente: Profa. Martha Yolanda González Quezada.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 208

Departamento de Química Orgánica.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química UNAM.

La Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Maribel Eluani Cabrera

FECHA: 01-07-03

FIRMA: [Firma]
Asesor del tema

[Firma]
Dra. Rocío Pozas Horcasitas

Sustentante

[Firma]
Maribel Eluani Cabrera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SABIDURÍA Y SABIDURÍA A MEDIAS

Se sentaron cuatro ranas sobre un tronco que estaba a la orilla de un río. De repente, el tronco fue alcanzado por la corriente y arrastrado río abajo. Las ranas estaban encantadas y maravilladas, porque nunca habían navegado.

Pasado un momento, la primera rana habló y dijo: "Este es en verdad el tronco más maravilloso. Se mueve como si tuviera vida. Jamás se conoció tronco igual."

La segunda rana dijo: "No, amigas mías, éste tronco es como cualquier otro, y no se mueve. Es el río el que corre hacia el mar y nos lleva junto con el tronco".

Y la tercera opinó: "Ni el tronco ni el río se mueven. El movimiento ocurre en nuestra mente. Porque sin el pensamiento nada se mueve".

Y las tres ranas empezaron a discutir acerca de lo que realmente se movía. La disputa se hizo más y más difícil, sin llegar a ningún acuerdo.

Entonces se volvieron hacia la cuarta rana, que las escuchaba atenta y tranquila. Y le preguntaron su opinión. Y la cuarta rana dijo: "Las tres tienen razón. El movimiento está en el tronco, y en el agua, y también en nuestra mente."

Y las tres ranas montaron en cólera, porque todas querían que lo dicho por ellas fuera verdad y que las otras dos estuviesen totalmente equivocadas.

Entonces sucedió que las tres se afilaron y tiraron a la cuarta rana al río.

Gibran Jalil Gibran.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rocío Pozas H. por todo el apoyo, la paciencia y la amistad que me ha brindado en todo este tiempo.

A la Q. Marisela Gutiérrez, Q.F.B. Óscar Yáñez, Q. Georgina Duarte, Q.F.B. Rosa I del Villar, por haber realizado los espectros de resonancia masas e IR

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido realizar mis estudios.

A todos los profesores que contribuyeron a mi educación.

A Roberto Eluani C. por haber cubierto los gastos de impresión de este trabajo.

DEDICATORIAS

A mis sobrinos Jacobo, Rodrigo, Luis, Ana, Raquel y Daniel, por ser quienes más quiero, y esperando que ustedes superen por mucho éste trabajo.

A mis padres Jacobo Eluani H. y Pilar Cabrera C.

A mi hermano Emilio por que lo quiero mucho

A mi hermana Dora por todo el apoyo que me ha brindado.

A mi hermano Roberto por compartir conmigo tantas cosas.

A Eva por ser tan buena amiga. (y por el punto de E.S.)

A mis amigos, sobre todo a aquellos que me apoyaron durante momentos difíciles

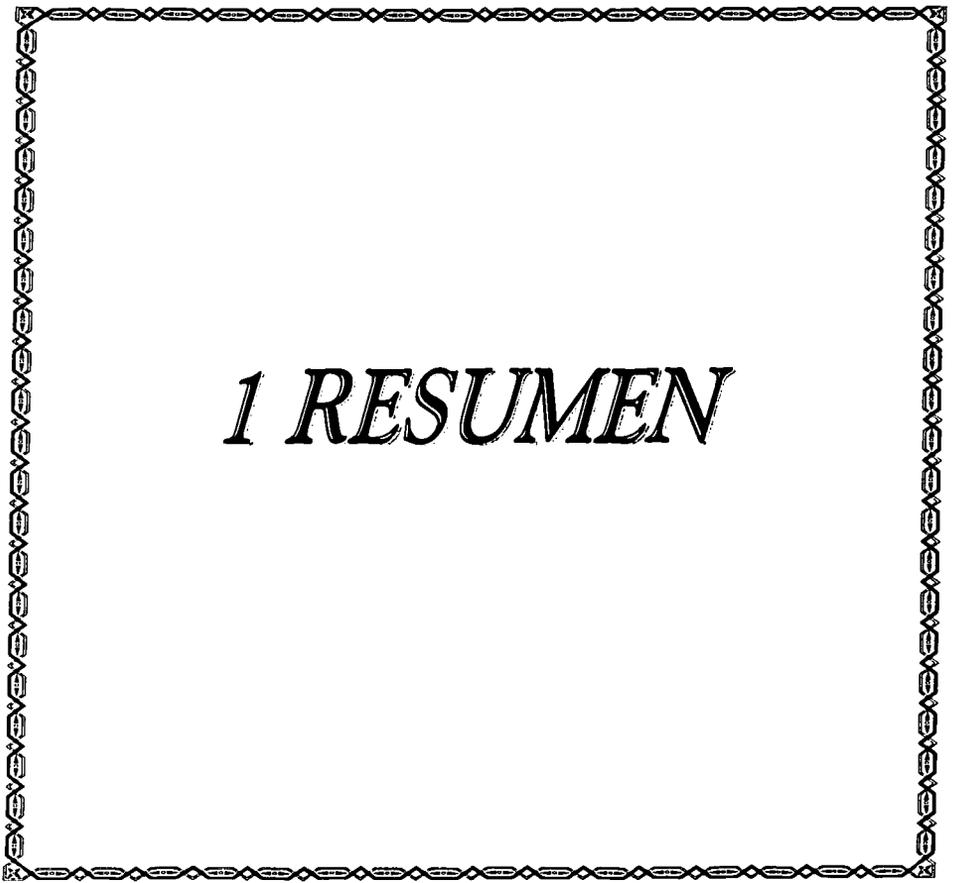
A mis alumnos, por darme la oportunidad de aprender con ustedes.

A la Dra. Rocío Pozas portado lo que me ha enseñado.

ÍNDICE

1 RESUMEN	1
2 INTRODUCCIÓN	3
3 ANTECEDENTES	
3.1 Trypanosomiasis americana	5
3.2 Vectores y reservorios	6
3.3 Distribución geográfica	8
3.4 <i>Trypanosoma cruzi</i>	9
3.5 Ciclo biológico	11
3.6 Clínica de la enfermedad	13
3.7 Diagnóstico	17
3.8 Compuestos probados contra <i>Trypanosoma cruzi</i>	19
3.9 Tratamiento y mecanismo de acción del fármaco	35
3.10 Métodos de síntesis de nitrofuranos.	38
3.11 Métodos de síntesis de amidas.	40
3.12 Biología de <i>Artemia salina</i>	44
4 HIPÓTESIS	46
5 OBJETIVOS	47
6 SECCIÓN EXPERIMENTAL	
6.1 Síntesis Orgánica	48
6.1.1 Síntesis del ácido 3-(5-nitro-2-furil)-2-E- propenóico	48
6.1.2 Síntesis de amidas α,β -insaturadas derivadas del furano	49

6.2 Purificación de amidas α,β -insaturadas derivadas del furano.	50
6.3 Caracterización física y espectroscópica	51
6.4 Bioensayo con <i>Artemia salina</i>	52
7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
7.1 Interpretación de espectros	54
7.2 Calculo de CL_{50}	80
7.3 Calculo de actividad relativa	87
7.4 Discusión de resultados	89
8 CONCLUSIONES	99
9 GLOSARIO	101
10 BIBLIOGRAFÍA	102
11 APÉNDICE	109
12 UNA ENDEMIAS OLVIDADA	

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and ovals surrounds the central text.

1 RESUMEN

I RESUMEN

La Trypanosomiasis Americana o enfermedad de Chagas es una parasitosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* que afecta al hombre así como a otros mamíferos, causando lesiones cardíacas o de otros órganos que provocan invalidez e incluso la muerte.

Actualmente, de acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud), es una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia en salud pública. Esta enfermedad existe únicamente en América desde el sur de California hasta Argentina⁽²⁾ y se calcula que hay aproximadamente 24 millones^(1,2) de personas infectadas y más de 90 millones se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad por habitar en las zonas endémicas, es considerada una enfermedad de la pobreza.

Uno de los pocos medicamentos que ha sido empleado en el tratamiento de éste padecimiento es el Nifurtimox (Bayer 2502 Lampit), sin embargo presenta efectos colaterales importantes y poca actividad en la fase crónica de la enfermedad. La compañía Bayer dejó de fabricar éste medicamento desde la década de los ochenta debido a que no produjo las ganancias esperadas, por lo que es necesario sintetizar fármacos alternativos.

Conociendo el mecanismo de acción del Nifurtimox se propuso tomar como base su estructura modificando una parte de la molécula. Se conoce además que las butilamidas α, β , insaturadas muestran una serie de actividades biológicas importantes reportadas en la literatura.

Con estos antecedentes en el presente trabajo se sintetizaron y caracterizaron por espectroscopia IR, RMN (^1H), RMN (^{13}C) y por EM doce nuevas amidas α,β -insaturadas derivadas del furano o nitrofurano.

A estos doce compuestos se les evaluó la actividad larvícida en *Artemia salina*, puesto que se sabe que existe relación de esta prueba con el efecto antiparasitario.

Los resultados muestran que de los doce compuestos probados son bioactivos y más potentes que el compuesto control. (Nifurtimox)

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares surrounds the central text.

2 INTRODUCCIÓN

2 INTRODUCCIÓN

La trypanosomiasis americana fue descubierta en 1909 por Carlos Chagas, es una protozoosis causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*, parásito intracelular que ataca principalmente al miocardio, esófago y colon. Es transmitida generalmente en las materias fecales de un artrópodo, también puede ser adquirida *in utero* por conducto de la leche materna, por transfusión sanguínea, al desollar animales silvestres o ingerirlos semicrudos, por falta de cuidado en el trabajo en laboratorio y por trasplante de órganos⁽¹⁾

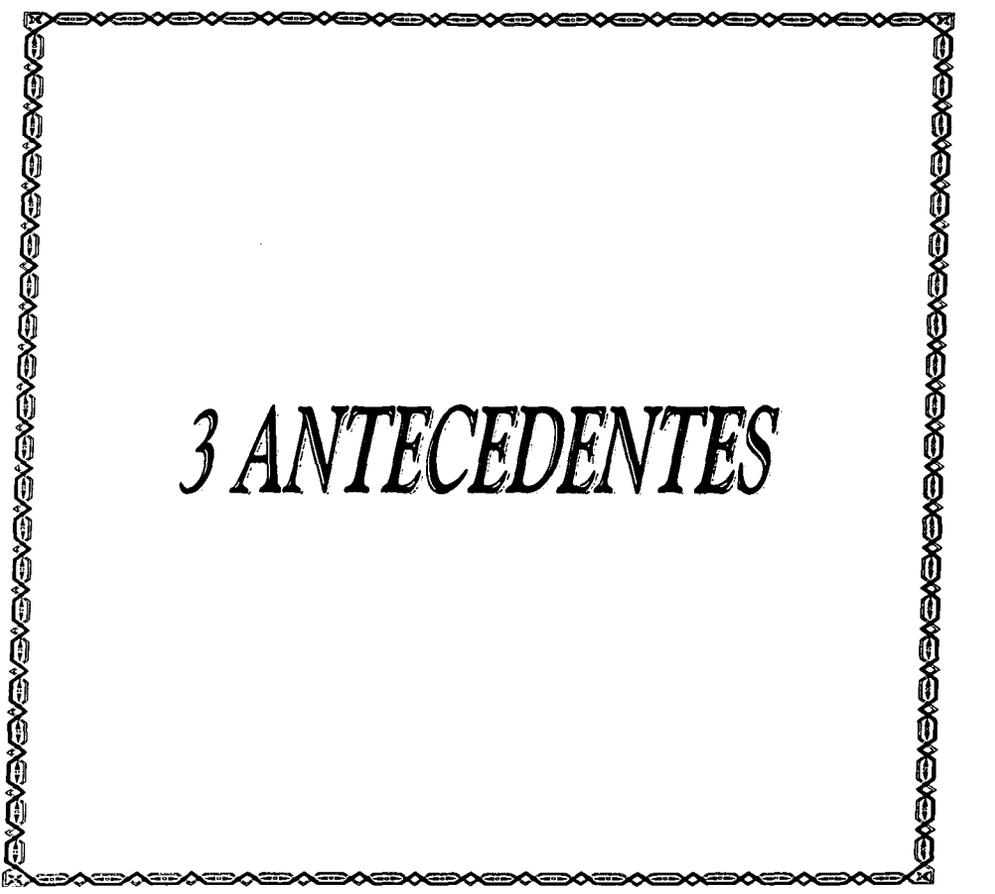
En la actualidad afecta particularmente a individuos que habitan viviendas inadecuadas en zonas rurales y suburbanas de Latinoamérica. Al igual que todas las parasitosis es una enfermedad ligada a la pobreza. En 1970 la OMS la declaró como enfermedad social⁽²⁾

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas se contaba únicamente con el Nifurtimox, pero éste fármaco además de provocar efectos colaterales severos, era de un costo elevado por lo cual las personas afectadas con éste mal no podían pagar su costo y Bayer al no tener las ganancias esperadas lo retiró del mercado por lo que actualmente no se cuenta con ningún medicamento eficaz contra la enfermedad.

Por todo lo expuesto anteriormente se hace necesaria la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad que no provoquen efectos colaterales y además sea lo más económico posible. Dado que una gran variedad de nitrofuranos son compuestos con actividad antiparasitaria importante, y además se conocen amidas α,β -insaturadas derivadas del furano con actividad amebicida, bactericida y esquistomicida^(3,4,5) y otras amidas insaturadas son amebicidas, antihelmínticos e incluso como insecticidas^(6,7,8), es probable que la presencia simultánea de todos estos grupos funcionales pueda potenciar la actividad biológica,

por lo que en este trabajo se llevó a cabo la síntesis de doce amidas α,β -insaturadas derivadas del nitrofurano o del furano.

Además en el presente trabajo se realizaron las pruebas de actividad biológica sobre las larvas de *Artemia salina* ya que constituyen un método rápido, reproducible, económico y por lo tanto conveniente como un bioensayo general para compuestos y extractos de plantas⁽⁹⁾ se encontró en otros trabajos que este bioensayo es predictivo de propiedades antiparasitarias de los compuestos probados⁽¹⁰⁾



3 ANTECEDENTES

3 ANTECEDENTES

3.1 TRYPANOSOMIASIS AMERICANA

La tripanosomiasis americana fue descubierta en 1909 por Carlos Chagas, investigador brasileño del Instituto de Manguinhos (en la actualidad Instituto Oswaldo Cruz). El descubrimiento se inició con el estudio del barbeiro, es decir, su transmisor, que es un artrópodo hematófago que llamó la atención de Chagas por la abundancia con la que infestaba las paredes de barro de las viviendas de aquella población y por alimentarse con gran frecuencia de la sangre de los habitantes

Al examinar el contenido intestinal de los artrópodos encontró gran cantidad de flagelados móviles que supuso fases intermedias de un hemoparásito humano o de animales domésticos. Varios ejemplares del vector fueron alimentados con sangre de animales de laboratorio y al cabo de tres semanas Oswaldo Cruz, maestro de Carlos Chagas, analizó la sangre de los animales hospederos encontrando parásitos como los que abundaban en las heces del insecto. Chagas continuó sus estudios reportando más tarde el primer caso en que los parásitos se encontraron en humanos.

Gaspar Vianna⁽¹³⁾ completó los estudios parasitológicos y descubrió las lesiones histopatológicas fundamentales. Guerreiro y Machado⁽¹⁴⁾ introdujeron un método para el diagnóstico de la enfermedad crónica. Dias estudió⁽¹⁵⁾ la biometría de los individuos parasitados, Neiva⁽¹⁶⁾ la biología del barbeiro y Villela⁽¹⁷⁾ los aspectos clínicos fundamentales.

Por otro lado Brumpt⁽¹⁸⁾ descubrió el mecanismo de la transmisión de la tripanosomiasis, en el año de 1935 en Argentina; Romaña caracterizó el síndrome de la puerta de entrada ocular del parásito, conocido hoy como signo de Romaña o chagoma.⁽¹⁹⁾

La trypanosomiasis americana, también conocida como enfermedad de Chagas, de Chagas-Mazza, enfermedad de Chagas-Mazza-Romaña o trypanosomiasis cruzi, es por lo tanto una protozoosis causada por *Trypanosoma cruzi* que ataca principalmente el miocardio, esfago y colon.

La vigilancia de la transmisión por transfusión es prioridad en cualquier programa de control. La investigación en donadores de sangre es obligatoria en Argentina, Brasil, Chile, Honduras, Uruguay y Venezuela pero desafortunadamente no en México.⁽²⁰⁾

3.2 VECTORES Y RESERVORIOS.

El vector transmisor de la enfermedad es un triatómino conocido en México como chinche hocicona.

Los triatóminos son insectos pertenecientes al orden Hemiptera, familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, repartidos en seis géneros y ciento catorce especies. Se distribuyen profusamente en el continente americano desde los 43° de latitud norte a los 49° de latitud sur.



Estos insectos miden entre 1.0 y 6.5cm de longitud (*T.protracta* y *D.maximus* respectivamente). Poseen cuerpo segmentado en cabeza, tórax y abdomen, tienen sexos separados, tubo digestivo completo y aparato excretor, ambos terminados en una cavidad común compuesto de tubos de Malpighio delgados. Estos forman una orina rica en hialuronidasa, que suele contener gran número de tripomastigotes, y puede ser más infectiva que los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

excrementos. Poseen tres pares de patas, que nacen en el tórax y prácticamente todos los triatóminos adultos tienen un par de alas membranosas y dos halterios.⁽²⁾

Son animales de actividad nocturna que durante el día reposan en sus criaderos naturales o en las hendiduras de paredes, techos, trebejos, etc. de la habitación humana. Por la noche se acercan a las camas de las personas dormidas y por ser hematófagos se alimentan del hombre.

El ciclo vital, tiene una duración que oscila entre varios meses y un año dependiendo de la temperatura ambiental.

El número total de huevos producidos por una hembra (unos 200 en su vida, que dura uno o dos años) son depositados particularmente en primavera y verano. La mayoría de los triatóminos los dejan adheridos en sitios protegidos.

Como consecuencia de su tipo de alimentación habitan en las cercanías de sus huéspedes, en general vertebrados homeotermos. Con frecuencia ocurre canibalismo, particularmente en la primeras formas ninfales, que suelen succionar la hemolinfa de sus congéneres, principalmente si hay alguna que se encuentre repleta de sangre^(1,2)

Se considera que son reservorios de la enfermedad de Chagas: el perro, el armadillo, el zorro, la rata y otros roedores.

3.3 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Con relación al vector podemos decir que se han descrito por lo menos 100 especies de triatóminos americanos: en el continente. Los más importantes son:



- *Triatoma infestans* (vinchuca) que vive en el sur del continente americano, principalmente en Argentina, Brasil, Uruguay, Perú y Bolivia, y en México originalmente se circunscribía a diecisiete estados, pero ahora se encuentra mayormente distribuido.
- *Rhodnius prolixus*, que se encuentra en Venezuela, Colombia, Centroamérica y México.
- *Panstrongylus megistus*, el "barbeiro" en el cual Chagas descubrió a *T. cruzi*, en la ciudad de Lassence Brasil.

Triatominos mexicanos: en la república mexicana se distribuyen 32 especies de triatóminos pertenecientes a siete géneros distribuidas en todos los estados. Por su distribución geográfica y domesticidad, las especies mexicanas de mayor importancia son:

- *Rhodnius prolixus*
- *Triatoma Barbieri*
- *Triatoma dimidiata*
- *Triatoma phyllosoma*
- *Triatoma longipennis*
- *Triatoma picturata*.

Hasta ahora los mejores resultados para combatir y eliminar al vector, se han obtenido con la combinación de varias medidas: mejoramiento de la habitación, desmonte de los alrededores de la vivienda y aplicación de insecticidas de acción residual.⁽²⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.4 *Trypanosoma cruzi*

El agente etiológico de la enfermedad de Chagas es el protozoario *Trypanosoma Cruzi*. Perteneció al grupo de los estercozáceos.⁽²¹⁾ pues su forma infectiva se desarrolla en el tracto digestivo del vector, cuyas heces infectan a los huéspedes vertebrados. Dentro del huésped, el parásito logra multiplicarse por medio de las fases intracelulares, hecho que lo ha clasificado dentro del subgénero *Schizotrypanum*⁽²²⁾. Su clasificación taxonómica es:^(22,23)

Reino	Protista
Subreino	Protozoa
Filum	Sarcomastigophora
Subfilum	Mastigophora
Orden	Cinetoplastidae
Familia	Trypanosomatidae
Genero	<i>Trypanosoma</i>
Subgénero	<i>Schizotrypanum</i>
Especie	<i>Cruzi</i>



El *Trypanosoma cruzi* posee organelos semejantes a los de las células eucariotas como: núcleo, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, ribosomas y peroxisomas que contienen oxidasas y reductasas, sin embargo la actividad de éstas enzimas es mucho más baja que la mostrada en las células de mamíferos, por estar en menor concentración.

Siendo un tripanosomatido presenta aspectos específicos que caracterizan a este grupo y lo diferencian de las células de mamíferos, por lo que pueden ser estructuras blanco para el diseño de fármacos, algunas de estas estructuras se mencionan a continuación:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a) Conjunto de microtúbulos (polímeros lineales de alfa y beta tubulina) subpeliculares, los cuales se encuentran adosados a la membrana citoplasmática, conformando un citoesqueleto periférico de gran rigidez. Estos microtúbulos se distribuyen en toda la membrana citoplasmática, excepto donde emerge el flagelo. Ésta región carente de microtúbulos es de gran importancia para la célula, ya que es el único sitio donde se realiza la endocitosis y la exocitosis. La presencia de un citoesqueleto bajo la membrana plasmática no solo cumple la función de proporcionar rigidez, sino que participa en procesos de diferenciación celular, motilidad y migración a tejidos.

b) Cinetoplasto: otra estructura especializada que es una malla o red de ADN extranuclear localizada en un punto específico de la mitocondria. Esta red de ADN representa una porción importante del ADN total celular, ya que contiene del 10 al 20% del ADN total.

Trypanosoma cruzi es un parásito intracelular del hospedero vertebrado, y existe en cuatro formas morfológicas principales:

1) Tripomastigote: mide aproximadamente 20μ y en ésta forma morfológica el cinetoplasto se encuentra localizado posterior al núcleo, usualmente en la porción más posterior del parásito. El flagelo sale del extremo posterior y se dobla hacia delante a lo largo del cuerpo del parásito, formando una membrana ondulante a lo largo de todo el parásito y emerge de forma libre en su extremo anterior. ⁽²²⁾

Existen dos formas de tripomastigote: el sanguíneo o procíclico que circula en la sangre del hospedero mamífero y el metacíclico localizado en el intestino de los triatómicos, y aunque no se multiplican son formas infectivas.

2) Epimastigote: es fusiforme, mide 15-20 μ m, su cinetoplasto se encuentra localizado en la parte media del organismo justo por delante del núcleo. El flagelo emerge de la parte media del parásito y forma una membrana ondulante más pequeña que la observada en los tripomastigotes.

3) Promastigote: es fusiforme, mide 15-20 μ m, tiene el cinetoplasto en la parte anterior y un flagelo libre sin membrana ondulante.

4) Amastigote: es esférico, mide 4 μ de diámetro y no tiene flagelo libre. El cinetoplasto se ve como un cuerpo oscuro cerca del núcleo.⁽²¹⁾ es la forma del parásito que se multiplica dentro de las células del hospedero y también es infectiva.

En 1976 Docampo y colaboradores, realizaron estudios sobre epimastigotes, hallando actividad baja de peroxidasas, contenidas en peroxisomas, y ninguna actividad de catalasa.⁽²⁴⁾ Posteriormente Boveris y Docampo⁽²⁵⁾ en 1980 reportaron que los epimastigotes de *T. Cruzi* están poco dotados para detoxificarse de peróxido de hidrógeno, ya que observaron la ausencia de catalasa y glutatión peroxidasa.

3.5 CICLO BIOLÓGICO

Trypanosoma cruzi se presenta en varios estadios durante su crecimiento y desarrollo. Como se dijo anteriormente la infección es transmitida por triatóminos a más de cien especies de animales salvajes y domésticos. El ciclo se puede describir de la siguiente manera.

El género *Trypanosoma* se caracteriza por utilizar dos huéspedes para completar su ciclo de vida:^(2,21)

-
- Los vectores se infectan al picar a un reservorio infectado con el *Trypanosoma cruzi*, ingiriendo así el parásito (en forma de tripanosomas).
 - Dentro del artrópodo y a lo largo de su tracto digestivo, el parásito sufre transformaciones antes de ser expulsado en las heces. En el estómago del insecto, los tripanosomas se transforman en amastigotes.
 - A la mitad del intestino se transforman en epimastigotes que se replican mediante fisión binaria.
 - Finalmente, aproximadamente dos semanas después, llegan al recto, donde se convierten en tripanosomas metacíclicos.
 - La infección del mamífero se inicia cuando un insecto infectado defeca mientras se alimenta, liberando tripanosomas en sus heces y orina. Los tripanosomas, incapaces de atravesar la piel intacta, entran en el organismo a través de excoiraciones de la piel (sitio de la mordedura), o a través de las mucosas, invadiendo inmediatamente las células del huésped.
 - Dentro de las células, los tripomastigotes pierden su flagelo y se redondean para formar amastigotes, los cuales se multiplican intracelularmente por medio de fisión binaria.
 - Cuando los amastigotes casi llenan la célula, se transforman en tripomastigotes que se liberan a los espacios intersticiales y al torrente sanguíneo, al romper la célula.
 - Los tripomastigotes tienen la habilidad de invadir otras células, donde se transforman de nuevo en amastigotes repitiéndose indefinidamente el ciclo de infección.
 - El ciclo de vida se cierra cuando un triatómino no infectado se alimenta de una animal con tripanosomas en el torrente sanguíneo.

3.6 CLINICA DE LA ENFERMEDAD

Las manifestaciones clínicas que sufre el vertebrado, particularmente el humano se pueden resumir de la manera siguiente:

- Fase aguda

Existe un periodo de incubación que generalmente es asintomático y oscila de 4-10 días después de que ha tenido lugar el contagio. Algunas veces, cuando la transmisión se hizo por triatómicos, aparecen manifestaciones de puerta de entrada como el signo de Romaña (complejo oftalmogangliolar) que consiste en una blefaritis indolora, bupalperal, unilateral, eritemo-papulosa, con edema elástico, con reacción conjuntival y gangliolar satélite o bien chagomas de inoculación en otras partes del cuerpo, los que se pueden definir como nodulaciones duras eritemo-papulosa que pueden presentar pequeñas vesículas. Estas lesiones no supuran y evolucionan lentamente (dos a cuatro semanas).



El crecimiento de los ganglios linfáticos satélites es otro signo importante. En el caso del complejo oftalmogangliolar son palpables los ganglios preauriculares y los de las cadenas cervicales y cuando la puerta de entrada ocurrió en otra parte de la piel, los ganglios vecinos son los que reaccionan. Estos síntomas pueden persistir durante meses.

La fiebre es el signo más importante en esta etapa observándose en el 95% de los casos agudos. La temperatura se eleva rápidamente oscilando entre 37-38°C con un perfil intermitente, irregular, generalmente con picos vespertinos. A veces puede

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ser continua y elevada, relacionándose su intensidad con la gravedad de la infección. Generalmente la fiebre acompaña la cefalea, astenia, malestar general, mialgias, artralgias e hiporexia. Los niños frecuentemente se muestran irritables, observándose gran postración en los casos más graves. La duración del periodo febril guarda relación con la parasitemia, persistiendo de 2-4 semanas después de detectados los tripomastigotes en sangre.

La hepatoesplenomegalia se presenta en el 30-40% de los casos con repercusiones clínicas y ocurre en forma precoz pero discreta. El hígado suele aumentar rápida e insensiblemente si se instala una insuficiencia cardíaca aguda.

La meningoencefalitis rara vez se presenta principalmente en lactantes. En estos casos son comunes los fenómenos convulsivos generalizados, con crisis frecuentes o espaciados.

La cardiopatía es común en la enfermedad de Chagas aguda y parece ser la lesión anatomopatológica más constante detectada en autopsias de aquellos pacientes que en vida presentan signos mínimos de compromisos cardíacos.

Los casos graves de miocardiopatía chagásica aguda pueden evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva, a veces de instalación súbita y curso violento, que conduce a la muerte en cuestión de horas o días.

El pronóstico en la fase aguda generalmente es bueno y el cuadro remite espontáneamente entre los 30 y 90 días posteriores a su instalación.

- Fase indeterminada

Durante la fase indeterminada desaparece la sintomatología y el individuo se considera curado. Sin embargo, la serología es positiva y si se le estudia adecuadamente, con frecuencia se les encontrarán datos electrocardiográficos y ecocardiográficos sugestivos de miocarditis.

- Fase crónica

Cardiopatía chagásica crónica.

La fase crónica de la enfermedad de Chagas se manifiesta casi siempre en personas de 20 a 50 años. Puede ocurrir que en las fases iniciales el paciente sea hipo o asintomático, e inclusive el examen físico no revele ninguna anomalía o apenas una cardiomegalia discreta.

Es la forma que hace trascendente a la enfermedad de Chagas, ya que además de incapacitar al hombre, particularmente al campesino en edad más productiva de su vida, con frecuencia lo lleva a la muerte.



La miocardiopatía chagásica crónica instalada en su evolución natural avanza insidiosamente hacia la insuficiencia cardíaca, aunque en las áreas endémicas frecuentemente se ve interrumpida por la muerte súbita. Alrededor del 40% de los casos muestran una evolución benigna permitiendo la sobrevivencia del enfermo hasta los 60 o más años de edad, cuando otras patologías como la cardiopatía isquémica y la cardiosclerosis se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

suman y se confunden. Los casos graves de cardiopatía chagásica crónica ocurren más comúnmente en la tercera y cuarta décadas de la vida, lo que es un importante factor de la mortalidad en esas edades.

Megaviseras:

Las megaviseras (megaesófago y megacolon) son frecuentes y en algunas regiones de Brasil obedecen a la disfunción motora de los segmentos del esófago y colon debido a la denervación parasimpático intramural. En México se han descrito varios casos de cada una de estas entidades clínicas, en los estados de Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Jalisco y Tabasco y Morelos.^(1,2)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se realiza combinando datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio^(26,27). Es muy importante tomar en cuenta para el diagnóstico la procedencia del enfermo, o bien las estancias en zonas endémicas, ya que los signos y síntomas muchas veces pueden pasar inadvertidos y las manifestaciones en la etapa clínica pueden tardar hasta diez años en aparecer. Los tripomastigotes se encontrarán en el torrente sanguíneo particularmente durante la fase aguda de la enfermedad.

Los métodos más empleados para detectar la enfermedad son los siguientes:

- Examen directo de sangre: se coloca una gota de sangre del paciente en un portaobjetos, colocar un cubreobjetos y observar al microscopio en fresco; es recomendable hacer frotis y tinción para caracterizar al parásito.⁽²⁾
- Hemocultivo: se emplean medios de cultivos especiales como el Novy, que sirven para que se desarrollen tripanosomátidos. En éstos se pondrá sangre del paciente obtenida por punción venosa de uno a cinco mililitros; éste método es recomendable para la etapa final de la fase aguda.
- Inoculación de animales de laboratorio: generalmente se usa el ratón blanco de laboratorio (*Mus musculus*) ya que es muy susceptible a la infección por *T. cruzi*. La inoculación de la sangre del paciente se debe hacer por vía intraperitoneal en el ratón. Los tripomastigotes se podrán detectar diez días después en la sangre del ratón.

• **Xenodiagnóstico:** se emplean triatóminos libres de infección criados en el laboratorio. Los cuales se depositan en recipientes con cubierta de tul y nylon en el antebrazo del paciente, esto permite que piquen y chupen la sangre del paciente. Posteriormente se observarán las deyecciones del triatómino al microscopio a los diez, veinte y treinta días, si se encuentran tripomastigotes se confirma la infección del paciente. Este método es adecuado para la fase aguda y crónica de la infección.



• **Examen inmunológico:** se realiza para tratar de localizar en el paciente anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*. las pruebas más utilizadas son: fijación de complemento (FC), hemaglutinación (HA), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y se emplean en la fase crónica del padecimiento ya que en ésta etapa es más difícil detectar a los tripomastigotes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.8 COMPUESTOS PROBADOS CONTRA *Trypanosoma cruzi*

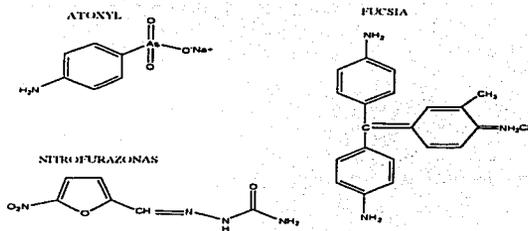
Los primeros compuestos probados experimentalmente contra la tripanosomiasis americana fueron descubiertos por Carlos Chagas en 1909, uso el atoxyl (arsenical), fucsia (rosanilin dye) y tartrato de potasio y antimonio.

Mayer y Rocha Lima (1912, 1914) emplearon cloruro de mercurio experimentalmente. Todos ellos sin resultados efectivos.

Packchianian (1952, 1957) abrió una nueva y línea de fármacos potenciales con la nitrofurazona.

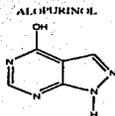
Entre los agentes terapéuticos empleados en 1962 se encuentran los derivados de quinoleínas, otros antimalarials como los arsenobenzoles, arsenicales, fenantridinas, sales de oro, bismuto, estaño, cobre, yoduro de sodio, violeta de genciana, aminopterina, ácido para-amino salicílico hidracina del ácido nicotínico, antihistamínicos, sulfonamidas, cortisona, derivados de styamicina, anfotericina B.

Brener en 1968 realizó una evaluación meticulosa de los fármacos ensayados experimentalmente in vivo e in vitro contra T.C. y consideró que los siguientes compuestos tenían efectos supresivos pero no curativos: bisquinaldine (Bayer 7602), phenantridine carbidium sulfate, aminoquinolinas, arsenicales trivalentes (Bayer) aminoglicosido de stylocina, nitrofuanos, antibioticos y otros. Las estructuras de algunos de estos compuestos se presentan a continuación ⁽²⁸⁾.



Alopurinol:

En un estudio con pacientes crónicos se trataron dos grupos de pacientes con 600 y 900 mg/Kg/día con Allopurinol respectivamente por sesenta días, comparado con otros dos grupos tratados con Nifurtimox y Benznidazol. Respectivamente en los cuatro grupos los porcentajes de negatividad del xenodiagnóstico fue en el intervalo de 75 – 92% y los pacientes tratados con Allopurinol presentaron pocos efectos colaterales.⁽²⁸⁾

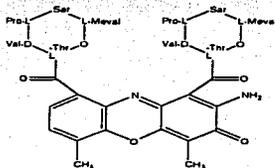


Actinomicina D:

Se probó in vivo la actividad de la actinomicina D (50µg/mL/10⁷ parásitos por 72hrs a 28°C.) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Los parásitos perdieron la habilidad de replicarse tanto en el medio de cultivo como en sangre, en tejidos de ratones normales y no pudieron replicarse dentro de macrófagos normales; sin embargo retuvieron la capacidad de inducir un alto grado de protección en animales contra una posterior infección.

Los parásitos tratados con actinomicina D no produjeron lesiones histológicas descritas anteriormente en enfermedad de Chagas experimental⁽²⁹⁾



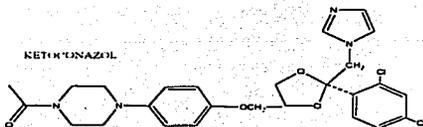
ACTINOMICINA D

Ketoconazol:

Goad y colaboradores probaron azoles antimicóticos, entre ellos el ketoconazol, en los tres estadios de *Trypanosoma cruzi* epimastigotes en medios de cultivo, tripomastigotes y amastigotes en cultivo de células de pulmón humano. Los resultados mostraron que el compuesto eliminó los amastigotes en un periodo de tres semanas a una concentración de 5ng/mL, concentración que se puede alcanzar en suero humano.

Estos autores encontraron una disminución en la cantidad normal de esteroides como el ergosterol, por lo que proponen que ésta sea la causa de la inhibición del crecimiento de *Trypanosoma cruzi* por ketoconazol.

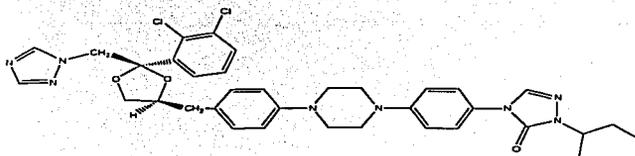
Se administró a ocho pacientes crónicos en dosis de 3.1 y 8.7mg/Kg por vía oral durante cincuenta y uno a noventa y seis días, los pacientes fueron monitoreados durante sesenta meses y se observó que el fármaco fue incapaz de erradicar los parásitos.(28,30)



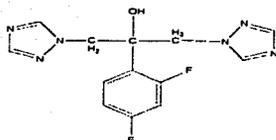
Fluconazol e itraconazol:

Han sido probados en animales de experimentación y su mecanismo de acción involucra la interferencia sobre la síntesis de ergosterol. Un estudio más

reciente muestra un potente efecto del isómero D(+) de fluconazol en ambas fases: aguda y crónica con treinta a cincuenta veces más actividad que Nifurtimox, dando un 60-70% de cura parasitológica.⁽²⁸⁾



ITRACONAZOL



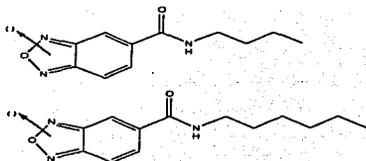
FLUCONAZOL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Derivados del 1,2,5-oxadiazol N-óxido.

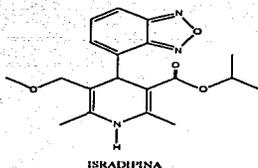
Se sintetizaron una serie de 1,2,5-oxadiazol N-óxidos, benzo (1,2-c)1,2,5-oxadiazole N-óxidos, y de quinoxalina di-N-óxidos y su actividad contra epimastigotes fue asociada con la formación del radical N-óxido por reducción en el

medio biológico. Los que se reportan como más activos de este grupo son los siguientes(28,31):



1,4-dihidropiridinas:

Algunas nitro-aril-1,4-dihidropiridinas, tales como nicorpidina, isradipina y lacidipina inhibieron la proliferación del epimastigote y el consumo de oxígeno en parásitos intacto. El primer compuesto mostró un efecto similar en mitocondrias in situ. Para una serie de derivados de 3-cloro-fenil-1,4-dihidropiridina se encontró una correlación positiva entre el efecto tripanocida y la facilidad de oxidación del anillo de dihidropiridina.⁽²⁸⁾



Derivados de Acridina:

En la década de los ochenta se encontró que varios derivados de acridina y acrinidona muestran actividad contra epimastigotes. Varias 9-alkilacridinas fueron

activas contra *Trypanosoma cruzi*. Las 9-Amino y 9-tioacridinas han sido reportadas como inhibidoras de la enzima tripanotion reductasa ⁽²⁸⁾



ACRIDINA

Fenotiazinas

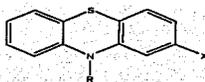
En el año de 1998 Plaglini-Oliva et. al. Reportaron que compuestos tricíclicos empleados como antidepresivos inhiben la enzima tripanotion reductasa. La prometazina y trioridazina se probaron in vivo lo que dio como resultado un decremento de parasitemia y mortalidad.

Cuando los ratones infectados con una baja inoculación de *Trypanosoma cruzi* y tratados con triaridazina se revisaron ciento treinta y cinco días después de la infección la histología del corazón y la densidad de receptores cardiacos fueron similares a los encontrados en los ratones que no se infectaron, sugiriendo a los autores que el fármaco podría prevenir la evolución de la fase crónica de la infección ⁽²⁸⁾

Kenneth et. al. probaron cuarenta y nueve fármacos empleados para el tratamiento de otros padecimientos, entre estos el más activo fue el antidepresivo tricíclico protriptilina que resulto ser 2.92 veces más efectivo que el Nifurtimox. Se

considera que su actividad es debida a que desestabiliza la membrana del parásito.

(12)



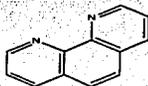
FENOTIAZINAS

Quelantes metálicos y complejos metálicos:

Varios agentes quelantes y sus derivados fueron activos contra epimastigotes; se propuso que actúan interfiriendo con el metabolismo esencial de hierro, cobre o zinc. Varios agentes quelantes de Fe^{3+} mostraron actividad contra epimastigotes, pero ésta decrece en presencia de Fe^{2+} y los derivados de estos agentes fueron activos contra tripomastigotes.

Otro quelante el 1,10-fenantrolina inhibió la proliferación de epimastigotes y los autores sugirieron que su actividad estaba dada por la destrucción de la homeostasis de Ca en la actividad tripanocida.

Algunos complejos de osmio (III) con carbamatos y otros complejos metálicos con 1,2,4-triazol [1,5a] pirimidinas fueron activos contra epimastigotes.⁽¹⁾



1,10-FENANTROLINA

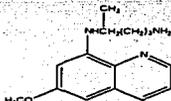
Derivados de aminoquinolinas:

Desde la década de los cincuenta, las quinolinas se han probado como fármacos potenciales contra el padecimiento de Chagas.

La acción de la primaquina en epimastigotes involucra la formación de radicales libres, éste fármaco presentó un efecto sinérgico con ketoconazol decreciendo la parasitemia de ratones infectados experimentalmente.

De cerca de setenta y siete análogos de primaquina probados, uno de ellos redujo la parasitemia en ratones en niveles de catorce veces más que el Nifurtimox y cuatro veces más que la primaquina.

En el mismo estudio, se probaron cuarenta diferentes 8-aminoquinolinas no análogas a la primaquina, de las cuales seis fueron más activas que el Nifurtimox y una de ellas presentó una actividad trece veces más alta que el estándar.⁽²⁸⁾

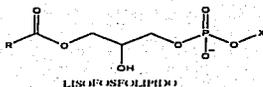


PRIMAQUINA

Análogos del lisofosfolípido

Estos compuestos fueron activos contra epimastigotes, amastigotes intracelulares y tripomastigotes produciendo un daño en la membrana flagelar del epimastigote. Experimentos in vivo mostraron que éstos compuestos tienen un

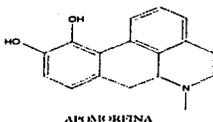
efecto supresivo sobre la parasitemia de ratones infectados con *Trypanosoma cruzi* (28)



Alcaloides

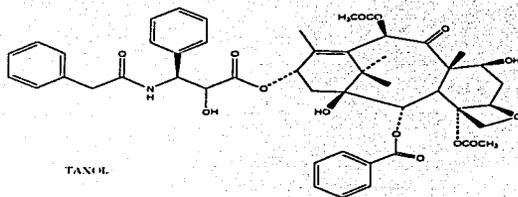
La actividad de una serie de alcaloides contra epimastigotes se asoció a la inhibición de la respiración celular y el compuesto más activo fue la apomorfina.

Usando epimastigotes con resistencia al Nifurtimox, la actividad de alcaloides de carbolina se asocio también con la cadena respiratoria. En infecciones agudas, la dafolina condujo a un decremento significativo en la parasitemia y un incremento en la velocidad de la curación en comparación con ratones tratados con benznidazol y en infecciones crónicas; en un 70% de los ratones tratados el parásito no se detecto. (28)



Taxoides

El taxol es activo contra epimastigotes y tripomastigotes dando como resultado alteraciones significativas en la morfología de los parásitos; también inhibió la endocitosis de proteínas en epimastigotes.



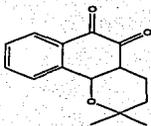
Quinonas

La purpurina una antraquinona trihidroxilada mostró una actividad contra tripomastigotes 1.5 mayor que el cristal violeta. El poliprenilado de la benzoquinona 7-epiclusianona, fue activo in vitro contra tripomastigotes, pero no mostró efecto en la infección experimental. Un derivado de 1,4 naftoquinona mostró actividad contra epimastigotes, así como alta citotoxicidad y un incremento en el consumo de oxígeno.⁽²⁸⁾

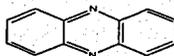
Naftoquinonas y sus derivados:

Entre las naftoquinonas naturales con actividad biológica, se encontraron a las α y β -lapachone, y a su derivado la fenazina, siendo ésta última nueve veces más activa que la violeta de genciana⁽³³⁾ Recientemente los derivados de éste fueron probados con tripomastigotes y el derivado triacetoxo reducido mostró una actividad

tripanocida relevante. El mecanismo de acción de la lapachona se asocia con la generación de radicales libres y la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.



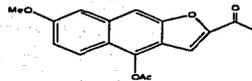
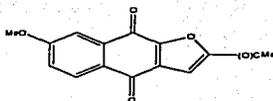
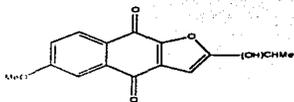
β -LAPACHONA



PENAZINA

Naftofuranquinonas:

Se probaron naftofuranquinonas naturales y sintéticas *in vivo* contra epimastigotes de *T. Cruzi*, los siguientes compuestos fueron más activos que el Nifurtimox y el Benznidazol:



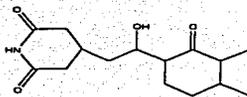
El mecanismo de acción de éstos derivados involucra su absorción por los parásitos y la reducción a semiquinonas y quinols. Son capaces de generar radicales hidroxilo, los cuales causan daño a la membrana celular e inhiben la biosíntesis. (34)

Hidroquinonas:

Las hidroquinonas inhiben el crecimiento de un cultivo de epimastigotes en concentraciones menores a 1mM, dicha inhibición es debida al bloqueo de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Los efectos de la hidroquinona, t-butilhidroquinona y 2,5 di-t-butilhidroquinona se probaron en epimastigotes intactos de T. Cruzi. La hidroquinona inhibió cerca del 50% del crecimiento de epimastigotes cuando se le adicionó una concentración final de 1mM al cultivo. La t-butilhidroquinona se adicionó a la misma concentración e inhibió cerca del 100% del crecimiento del cultivo y la dit-butilhidroquinona tuvo un efecto tripanocida sobre el cultivo de epimastigotes de T. cruzi, los autores sugieren que estos compuestos pueden ser buenos sustituyentes del cristal violeta como aditivos que pueden prevenir la transmisión de éste padecimiento durante la transfusión sanguínea⁽³⁵⁾

Anticancerígenos:

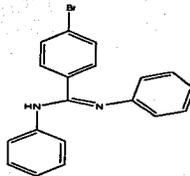
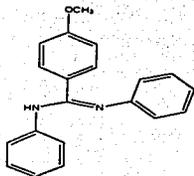
Kinnamon et al. probaron en 1998 la actividad tripanocida de setenta y seis compuestos anticancerígenos, de los cuales la cicloheximide resulto ser 6.6 veces más efectivo que el Nifurtimox in vivo.⁽³⁶⁾



CICLOHEXIMIDA

Derivados de amidina:

Las pruebas de estos compuestos frente a tripomastigotes en sangre mostraron que los derivados con un grupo metoxi o bromo en una CL_{50} 59nM y 251 nM respectivamente eliminaron al 100% de los parásitos lo cual sugiere que el derivado con un grupo metoxi podría ser usado en la prevención de la transmisión durante la transfusión sanguínea ⁽³⁷⁾

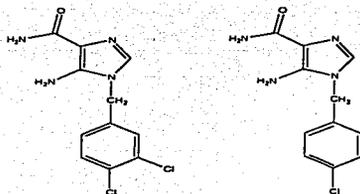


Carboxamidas

Se estudió la actividad de siete derivados de 1-(sustituido)benzyl-5-aminoimidazole-4-carboxamidas, los cuales resultaron ser potentes inhibidores de T. cruzi en ratones cuando fueron administrados por vía oral.

Los compuestos más activos fueron los análogos de 1-(4-clorobenzyl) y 1-(3,4-diclorobenzyl) los cuales resultaron ser aproximadamente siete veces más

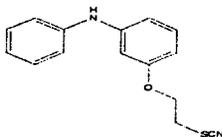
activos que el Nifurtimox suprimiendo los niveles de parasitemia en sangre de ratones con infecciones agudas de *Trypanosoma cruzi* ⁽³⁸⁾



Análogos a 4-fenoxifenoxietil tiocianato

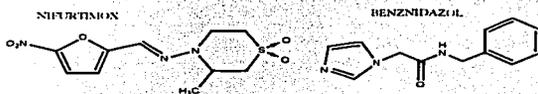
Se evaluaron como agentes antiproliferativos de *Trypanosoma cruzi*, los resultados demostraron que siete de ellos fueron efectivos contra epimastigotes.

El derivado con N con un valor de IC_{50} de $33\mu M$ fue prometedor. El compuesto que se muestra fue muy efectivo contra amastigotes, la forma más relevante del parásito ⁽³⁹⁾



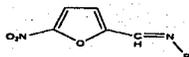
Nifurtimox y Benznidazol:

El Nifurtimox fue discontinuado en los años ochenta en Brasil Argentina, Chile y Uruguay. El mecanismo de acción de Nifurtimox involucra la generación de radicales libres; ya que el *T.Cruzi* es parcialmente deficiente en mecanismos de detoxificación de radicales libres es susceptible a tales intermediarios. El Benznidazol puede involucrar un enlace covalente u otras interacciones con componentes del parásito o unirse al DNA, lípidos y proteínas del mismo.⁽²⁸⁾



Análogos al Nifurtimox:

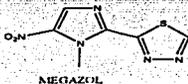
En 1987 Mester et al. realizaron un estudio donde se probaron in vitro 10 compuestos análogos al Nifurtimox encontrándose que aquellos que tienen en su estructura grupos 1,2,4 triazol 4 yl o piridin-1-yl, presentan una actividad superior al Nifurtimox contra *Trypanosoma cruzi*.⁽⁴⁰⁾



Derivados de nitroimidazoles y nitrofuranos

Varios nitroimidazoles como el megazol y el fenoxinidiazol presentaron alta actividad en animales infectados. El acoplamiento de 5-cloro-4-nitro-1-metilimidazol con heterociclos condujo a la síntesis de dos compuestos con actividad contra tripomastigotes. Más recientemente se sintetizaron nitrofurazonas (5-nitro-2-furaldehido semicarbazonas) y tiofenos (5-nitrotiofen-2-carboxaldehido) en los cuales N^4 -semicarbazona fue reemplazada por diferentes aminas apuntando a imitar a la espermidina, la cual forma parte de la enzima tripanotion reductasa

Estos compuestos presentaron más baja actividad contra epimastigotes que el compuesto de partida, algunas nitrofurazonas con otros sustituyentes en N^4 produjeron una supervivencia total en ratones infectados. (28)



3.9 TRATAMIENTO Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL FÁRMACO

Los dos fármacos que se han empleado con más frecuencia, aunque con no muy buenos resultados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, son el Nifurtimox y el Benznidazol:

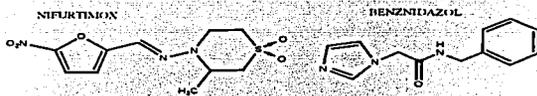
- Nifurtimox : es tripanocida contra las formas de tripomastigote y Amastigote de *Trypanosoma cruzi*. Las concentraciones de 1µM dañan a los amastigotes intracelulares in vitro e inhiben su desarrollo. La exposición continua a la concentración mencionada del compuesto alarga considerablemente el ciclo intracelular. Los tripomastigotes son menos sensibles; concentración de 10mM de Nifurtimox inhiben pero no eliminan la penetración de las células de vertebrados.

Este fármaco aminora la intensidad de la enfermedad aguda, pero es ineficaz en las fases crónicas de la infección; muchos enfermos que completan un ciclo terapéutico no curan de la infestación parasitaria. El tratamiento con Nifurtimox no genera efecto alguno en las lesiones orgánicas irreversibles. En la fase aguda, la farmacoterapia hace que desaparezca la parasitemia, mejoren los síntomas y que haya curación clínica en más del 80% de sujetos tratados. Los adultos con infección aguda han de recibir 8 a 10mg/Kg de peso al día en cuatro fracciones durante 120 días. En niños de 1 a 10 años con enfermedad aguda de Chagas, se administran 15 a 20mg/Kg de peso del medicamento al día en cuatro fracciones durante 90 días, en sujetos de 11 a 16 años, la dosis diaria es de 12.5 a 15mg/Kg de peso.

Durante la terapéutica a veces hay molestias gástricas y pérdida ponderal, si ocurre éste último problema habrá que disminuir las dosis. Para el tratamiento de la fase aguda es recomendado de 8 a 10mg/Kg/día de Nifurtimox

- Benznidazol: Para el tratamiento de la fase aguda es recomendado de 5 a 7.5mg/Kg/día de benznidazol por un periodo de 30 a 60 días consecutivos y dividido en 2 o 3 dosis diarias. Para infección crónica o en individuos infectados en los pasados 10 años el tratamiento debe ser con 8mg/Kg/día de benznidazol durante 30 a 60 días. En el caso de infección accidental el tratamiento debe iniciar inmediatamente y debe tener una duración de 60 a 90 días de acuerdo a la tolerancia que se tenga a los fármacos.

Los resultados con ambos fármacos varían de acuerdo a la fase de la enfermedad, ^(12,28) el periodo de tratamiento y la dosis, la edad y el origen geográfico de los pacientes. Se han obtenido buenos resultados en la fase aguda, en infección crónica, congénita y accidentes de laboratorio.



El mecanismo de acción propuesto para el Nifurtimox es el siguiente ⁽²³⁾:

- La primera reacción es la reducción del grupo nitro de los nitrofuranos por NADPH como donador de electrones en presencia de nitroreductasa formando como primer producto, el anión radical nitrofurano:



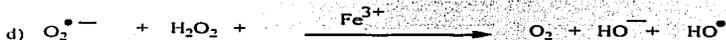
• Bajo condiciones aeróbicas, el anión radical nitrofurano se oxida rápidamente por medio de oxígeno molecular para formar el anión radical superóxido:



• Posteriormente se produce peróxido de hidrógeno a partir de dos aniones radical superóxido en presencia de protones y la enzima superóxido dismutasa(SOD):



• Finalmente a través de la reacción de un anión radical superóxido con peróxido de hidrógeno, catalizada por Fe^{3+} se produce el radical libre hidroxilo, especie reactiva sumamente tóxica.



NADP+ Y NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleotido fosfato en sus formas oxidada y reducida es una coenzima muy importantes en los metabólicos de oxido-reducción de los seres vivos. El NAD(P)H es fuente de energía libre para las reacciones biosintéticas y es producido por la célula en la degradación de metabolitos complejos⁽⁴¹⁾.

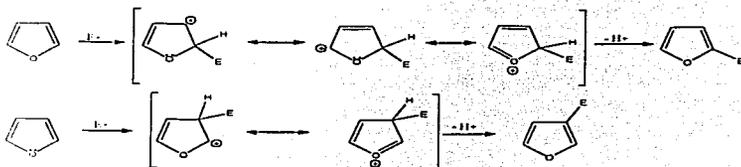
3.10 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE NITRÓFURANOS

El furano es un heterociclo de cinco miembros, su aromaticidad deriva de la deslocalización del par de electrones del heteroátomo, por lo que éste par no está disponible para ser donado, por lo tanto el furano no es básico. La numeración del furano para su nomenclatura es^(42,43):



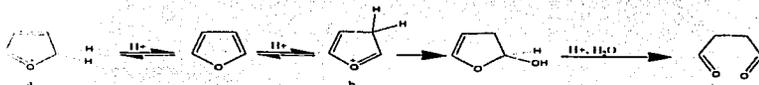
Presenta las siguientes propiedades^(44,45):

- el furano es bastante menos aromático que su análogo el pirrol y, por tanto, presenta una tendencia mucho mayor a reaccionar con electrófilos para dar productos de adición y no de sustitución, aunque es muchísimo más reactivo que el benceno. Aun en los casos en que se obtienen productos de sustitución es posible demostrar que los intermediarios son productos de adición.
- la sustitución electrofílica se efectúa preferentemente en la posición 2, porque el estado de transición del ataque en éste punto tiene menor energía, debido a una mayor estabilización de resonancia, que en la posición 3:

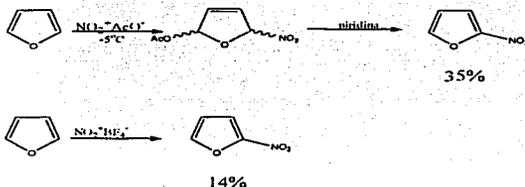


El furano se polimeriza cuando se trata con ácido sulfúrico concentrado o con cloruro de aluminio. Los furanos y los alquifuranos se polimerizan o se rompen cuando se calientan con ácidos minerales acuosos, en una forma que es característica de los éteres de enol.

El furano se protona con más facilidad en la posición 2, como lo demuestran las reacciones de intercambio con deuterio, de hecho, no existe evidencia de que dicho intercambio tenga lugar en la posición tres. Así pues, como en el caso del pirrol, el catión **a** es más estable que el **b** y se forma con más facilidad; la apertura del anillo puede ocurrir debido al ataque del agua sobre el catión **b**.



• Nitración: en general, si el furano se somete a un ataque electrofílico en presencia de un nucleófilo cabe esperar reacciones de adición, en especial a temperaturas bajas, pero los productos pueden sufrir enseguida eliminación para dar productos de sustitución. En ausencia de un nucleófilo eficaz, el catión intermediario se pierde un protón para dar el producto de sustitución en la forma normal. Tal es el caso de la nitración del furano, en la que pueden operar mecanismos tanto de adición-eliminación como de sustitución electrofílica normal dependiendo del reactivo que se elija^(44,46).



3.11 OBTENCIÓN DE AMIDAS

- Acilación de aminas por haluros de acilo^(47,48) (amino-dehalogenación)

El tratamiento de halogenuros de acilo con amoníaco o aminas es una reacción muy general para la preparación de amidas. La reacción es altamente exotérmica y debe ser cuidadosamente controlada, usualmente por enfriamiento o dilución.

En algunos casos se agrega algún álcali acuoso para que éste se combine con el HCl liberado. Puede emplearse zinc activado para incrementar la velocidad de formación de la amida cuando se usan aminas o cloruros de ácido con impedimento estérico.



- Acilación de aminas por anhídridos^(1,2) (amino-deaciloxi-sustitución)

Esta reacción también se puede llevar a cabo con amoníaco o aminas secundarias o primarias, sin embargo el amoníaco y las aminas primarias pueden dar iminas.



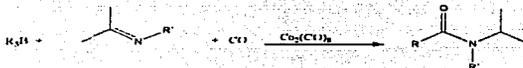
- Acilación de aminas por ácidos carboxílicos^(47,48) (amino-dehidroxilación)

Cuando los ácidos carboxílicos se tratan con amoníaco o aminas, se obtiene una sal. Las sales de amonio o de aminas secundarias o primarias pueden pirolizarse para dar amidas, aunque éste método es menos conveniente que los anteriores



- Conversión de compuestos organometálicos a amidas⁽⁴⁷⁾

Se han preparado algunas amidas por el tratamiento de trialquil boranos con CO y una imina, en presencia de cantidades catalíticas de carbonilo de cobalto..

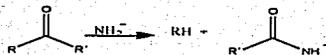


Otro método para la conversión de compuestos organometálicos a amidas es el empleo de reactivos de Grignard o compuestos de organolitio tratados con una formamida (HCONR_2') para dar el intermediario $\text{RCH}(\text{OM})\text{NR}_2'$, el que no se aísla, sino que se trata con benzaldehído o benzofenona para dar el producto PhCONR_2' .

- La reacción de Haller-Bauer (hidro-deacilación)

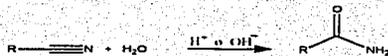
Se trata de la ruptura de cetonas con amido de sodio; ésta reacción se aplica usualmente solo en cetonas no enolizables, sin embargo se han usado otras cetonas

como la benzofenona. La configuración de grupos alquilo ópticamente activos se retiene.



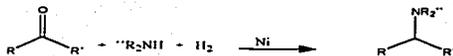
- Hidrólisis de nitrilos

Los nitrilos se pueden hidrolizar para dar amidas. La amida formada inicialmente, se puede hidrolizar a su vez por tratamiento con ácidos o bases.



- Alquilación reductiva de amoniaco o aminas (hidro,dialquilamino-de-oxo-bisustitución)

Cuando un aldehído o una cetona se tratan con amoniaco o una amina primaria o secundaria en presencia de hidrógeno y catalizador se lleva a cabo la alquilación reductiva de del amoniaco o la amina.



- Reacción de Schmidt

La reacción entre una cetona y un ácido hidrazoico es un método de inserción de NH entre el grupo carbonilo y un grupo R, lo cual convierte a la cetona en una amida.

- Transposición de Beckmann

Cuando las oximas se tratan con PCl_5 se lleva a cabo una transposición a amidas sustituidas. Otros reactivos usados son el ácido sulfúrico concentrado, ácido fórmico, dióxido de azufre líquido y cloruro de tionilo entre otros.

3.12 BIOLOGÍA DE *Artemia salina*

Como una herramienta para monitorear fisiológicamente la actividad de compuestos puros o extractos de plantas, se ha desarrollado un bioensayo general empleando un pequeño crustáceo llamado *Artemia salina*.

Si en alguna sustancia es detectada una actividad importante puede emplearse posteriormente un bioensayo más sofisticado y específico. Dicha prueba general es rápida económica y fácil de realizar en el laboratorio, para esto se emplea un pequeño crustáceo, camarón de aguas salobres: *Artemia salina*,

Artemia salina es un miembro de los crustáceos anostracas (sin caparazón) y pertenece a la subclase branqueópoda y se encuentra en lagos de aguas saladas de todo el mundo. *Artemia salina* permanece enquistado, la reanudación de la actividad metabólica y la eclosión (salir del huevo) esta condicionada a la hidratación sobre un cierto umbral (0.65g de H₂O/g de quistes secos), el cual es un valor medio aproximado de la hidratación completa del quiste. El mecanismo no esta completamente establecido pero se distinguen dos fases:

✓ el estado de rompimiento es la fase en la cual el prenauplio estalla completamente.

✓ la eclosión propiamente dicha es aquella en la cual la membrana cuticular se disuelve y el nauplio emerge nadando libremente. La etapa de eclosión varia notablemente entre los crustáceos, en el caso de *Artemia salina* los huevos eclosionan como larvas nauplio.



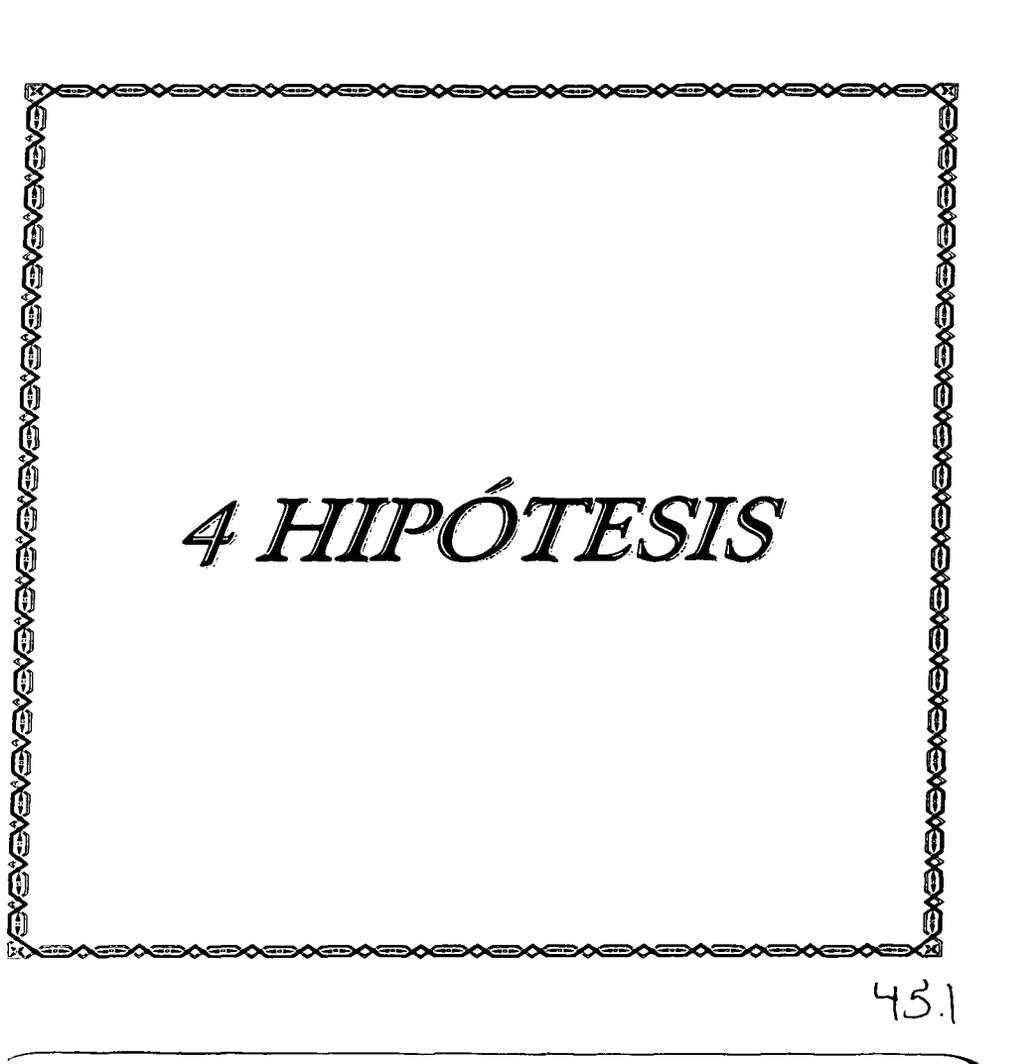
Los huevecillos de *Artemia salina* están disponibles a bajo costo en el mercado como alimento de peces, y permanecen viables por años en estado seco. Los huevecillos se incuban en una

solución salina entre 24 y 48 horas produciéndose un gran número de larvas (nauplio), que es la etapa en la que se realiza el bioensayo.

Este crustáceo ha sido ampliamente estudiado, puede tolerar salinidades que fluctúan desde 10‰, al punto de saturación de cloruro de sodio.⁽⁴⁹⁾

Desarrollo de la larva:

El crecimiento se lleva a cabo a través de una serie de estadios, la duración de cada estadio se afecta fuertemente por la temperatura del medio. Durante los primeros estadios de desarrollo el canal digestivo no se desarrolla completamente, sin embargo sobrevive. Las antenas son relativamente largas y sirven como apéndices de locomoción, dando a las larvas su característica de movimiento de nado.

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares surrounds the page content.

4 HIPÓTESIS

4 HIPÓTESIS

Considerando los siguientes puntos:

- En 1976 Docampo y colaboradores realizaron estudios sobre epimastigotes, hallando actividad baja de peroxidadas contenidas en peroxisomas, y ninguna actividad de catalasa.⁽²³⁾ Posteriormente Boveris y Docampo⁽²⁴⁾ en 1980 reportaron que los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* están poco dotados para detoxificarse de peróxido de hidrógeno, ya que observaron la ausencia de catalasa y glutatión peroxidasa.
- Se sabe que la actividad tripanocida del Nifurtimox se debe precisamente a la capacidad de generar H₂O₂, tóxico, para el parásito.
- Las pruebas de actividad biológica sobre las larvas de *Artemia salina* son predictivos de propiedades antiparasitarias de los compuestos probados⁽⁵⁰⁾.
- Por otra parte se conocen amidas α,β -insaturadas derivadas del furano con actividad amebicida, bactericida y esquistomicida^(51,52,53) en varios sistemas biológicos; también se conocen otras amidas insaturadas como amebicidas, antihelmínticos e incluso como insecticidas^(54,55,56)

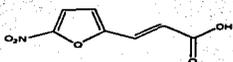
Es probable que la presencia simultanea de todos estos grupos funcionales pueda potenciar la actividad biológica, por lo que en este trabajo se llevó a cabo la síntesis de doce amidas α,β -insaturadas derivadas del nitrofurano o del furano y se realizaron las pruebas de actividad biológica en larvas de *Artemia salina* para tenerlas como referencia y que posteriormente se realicen pruebas mas finas como la actividad tripanocida.

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares surrounds the central text.

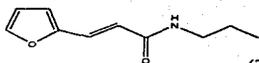
5 OBJETIVOS

5 OBJETIVOS

- En el presente trabajo proponemos que la combinación del grupo 5-nitrofurano y las amidas α,β insaturadas cooperan en aumentar la actividad contra *Trypanosma cruzi*.
- Así mismo se sintetizarán los análogos no nitrados para confirmar la hipótesis de que el grupo nitro es importante para la actividad.
- Por lo tanto se sintetizarán los siguientes compuestos análogos al Nifurtimox:



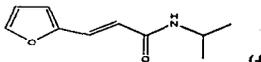
(1)



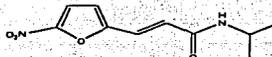
(2)



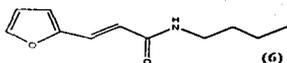
(3)



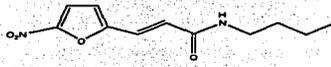
(4)



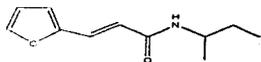
(5)



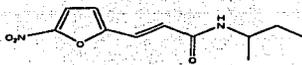
(6)



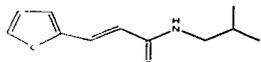
(7)



(8)



(9)



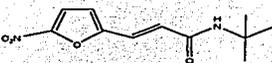
(10)



(11)

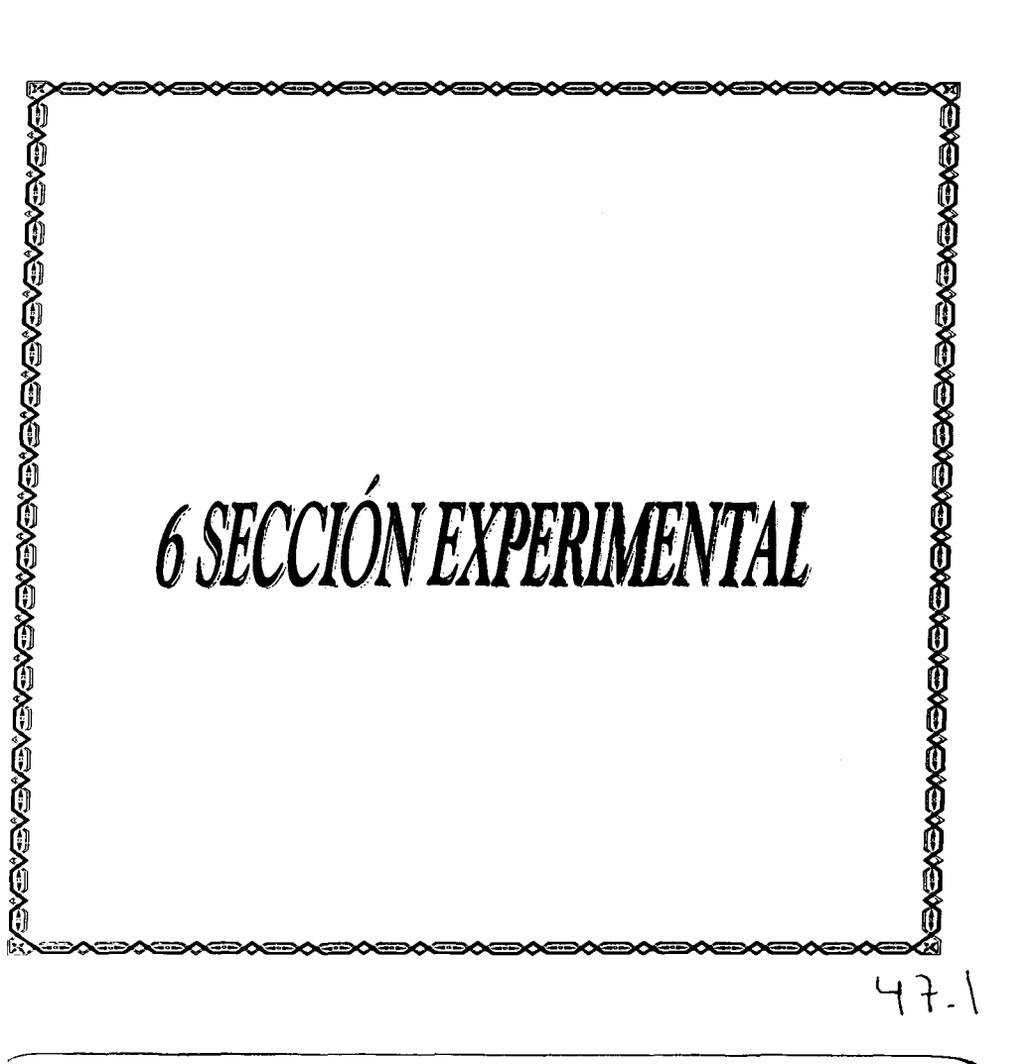


(12)



(13)

- Purificar y caracterizar dichos compuestos
- Evaluar su actividad larvicida frente a *Artemia salina* para poder realizar una similitud con la actividad tripanocida en estudios posteriores.



6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 SÍNTESIS QUÍMICA

6.1.1 OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-NITRO-2-FURILACRÍLICO

Un matraz redondo de tres bocas con 50mL de capacidad provisto de un refrigerante en posición de reflujo con trampa de humedad, un adaptador con termómetro y embudo de adición, se colocó en baño de hielo seco-metanol. Dentro de éste sistema se preparó una mezcla de 11.6 mL de anhídrido acético (0.1217 moles) y 5.7 mL de ácido nítrico fumante (0.1222 moles), agregado lentamente y con agitación constante que se prolongó por veinte minutos después de concluida la adición. Posteriormente se adicionaron 3g (0.0217 moles) de ácido 2-furilacrílico en pequeñas porciones, y finalmente 4.1mL (0.043 moles) de anhídrido acético manteniendo la temperatura de -5 a -15°C .

Una vez terminada la adición, se dejó 15 minutos más con agitación. Transcurrido éste tiempo, el precipitado formado (ácido nitrofurilacrílico) se filtró al vacío y se lavó con agua helada hasta pH neutro. Finalmente se realizó un lavado con acetona helada para eliminar las impurezas, se determinó el punto de fusión y se caracterizó por espectroscopia. El agua de lavado residual se neutralizó con hidróxido de sodio al 5% y se desechó por el drenaje.

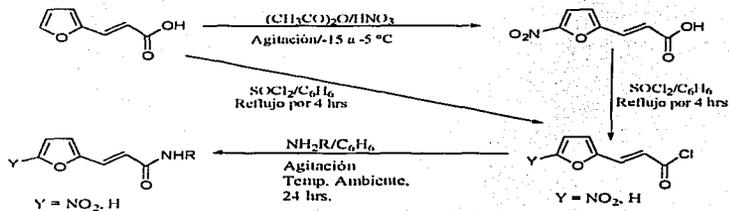
6.1.2 OBTENCIÓN DE LAS AMIDAS α,β -INSATURADAS

En un matraz redondo de una boca con 50mL de capacidad, equipado con refrigerante es posición de reflujo con trampa de humedad, todo en condiciones anhidras, se colocaron 2.0g (0.0109 moles) de ácido 5-nitro-2-furilacrílico en 15mL de benceno anhidro, luego se adicionaron 1.22mL (0.01635 moles) de cloruro de tionilo. La reacción se mantuvo a reflujo en baño María de 60 a 70°C y con agitación durante cuatro horas.

El equipo de reflujo se modificó para realizar una destilación a presión reducida, hasta dejar un volumen de aproximadamente 5 mL, ésta operación se repitió cuatro veces más adicionando 5mL de benceno anhidro cada vez.

El cloruro de ácido obtenido no se aisló, procediéndose inmediatamente a la obtención de la amida, para lo cual se colocó el matraz con la trampa de humedad en un baño de hielo y se adicionó lentamente la amina previamente disuelta en benceno seco, en una relación de tres moles de amina por una mol de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente con agitación constante por 24 horas. Al cabo de éste tiempo se evaporó el benceno en evaporador rotatorio, el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se colocó en un embudo de separación donde se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y posteriormente con una solución de ácido clorhídrico al 10%, seguida de un lavado con una solución de hidróxido de sodio al 5%, finalizando con agua hasta pH neutro.

Después se procedió a secar con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo.



6.2 PURIFICACIÓN

La purificación se realizó por cromatografía en columna siguiendo los siguientes pasos⁽⁵⁷⁾:

- Elección del sistema de disolventes: se elige un sistema de disolventes en el que la diferencia de *r_f* sea de 0.2 y 0.3 cm. Usualmente el sistema de elección fue de 70:30 acetato de etilo-hexano.
- Cantidad de sílica: la cantidad de sílica debe estar en una proporción de un gramo de muestra a veinte gramos de sílica gel.
- Elección de la columna: la columna se eligió de manera que la cantidad de sílica gel seca requerida alcance una longitud de 18cm dentro de la columna. Para empacar la columna primero se deberá disolver la sílica en la mezcla de disolventes de elección, se agregará cuidadosamente a la columna cuidando

disolventes de elección, se agregará cuidadosamente a la columna cuidando que no queden burbujas de aire. Se dejó correr el disolvente hasta que quedo 1mm antes de la columna para evitar que se secase la columna.

- d) Agregar la muestra: disolver la muestra en la cantidad mínima de acetona. La muestra se agregó con una pipeta Pasteur de la manera más uniforme posible, se abrió la llave solo para que entrara la muestra.
- e) Correr la columna: se adicionaron aproximadamente 100mL de la mezcla de disolventes de elección, de manera cuidadosa para no alterar la muestra. Se abrió la llave y se separó en fracciones de 10mL.
- f) Se analizaron cada una de las fracciones realizando cromatografías en capa fina y se unieron las fracciones que presentaron las mismas manchas
- g) Por último se realizó una recristalización por par de disolventes acetona-hexano a la fracción que se consideró que contenía al producto esperado.

6.3 CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y ESPECTROSCÓPICA

A cada uno de los compuestos sintetizados se les determinó el punto de fusión en un aparato de Fisher-Jones y se corrigieron. Se determinaron sus constantes espectroscópicas de IR, ^1H , ^{13}C y masas. Una vez identificados los compuestos se realizó el bioensayo.

- ✓ Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos.
- ✓ Los espectro de IR se registraron a partir de muestras en estado sólido mediante la técnica de pastilla de KBr. Se registraron en un espectrofotómetro FTIR marca Perkin-Elmer modelo 1605 y solo se reportan las bandas características.

-
- ✓ Los espectros de RMN(^1H) se determinaron en solución de acetona o DMSO dependiendo de la solubilidad de cada compuesto, utilizando TMS como patrón de referencia, en todos los casos se realizó intercambio con agua deuterada.
 - ✓ Los espectros de RMN(^{13}C) se determinaron en solución de acetona o DMSO dependiendo de la solubilidad de cada compuesto, utilizando TMS como patrón de referencia.
 - ✓ Los espectros de RMN (^1H) y RMN (^{13}C) se determinaron en un espectrómetro marca VARIAN a 300MHz y 75MHz respectivamente, usando TMS como referencia interna y
 - ✓ Los espectros de masas se registraron inyectando la muestra a través de un cromatógrafo de gases. Se determinaron en un espectrómetro marca JOEL modelo SX-102A la técnica de ionización fue impacto electrónico.

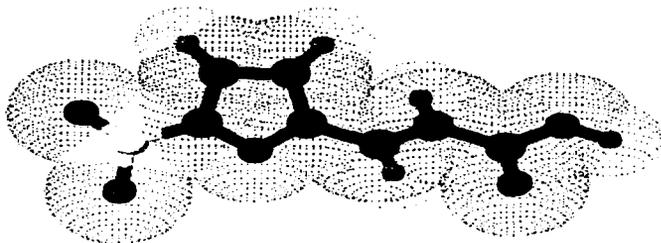
6.4 BIOENSAYO CON *Artemia salina*

- Obtención de larvas de *Artemia salina*: el agua de mar se preparó disolviendo 38g de sal de mar en un litro de agua destilada. Se agregan aproximadamente 150mL de agua de mar en un tanque como el mostrado en la figura y se adicionaron aproximadamente 10mg de huevecillos de *Artemia salina* en una de las divisiones del tanque y ésta se tapa con papel aluminio para evitar el paso de la luz. El tanque se coloca debajo de una lámpara de luz blanca durante 48hrs para que los huevecillos maduren a su fase de larvas.
- Preparación de las soluciones: para cada muestra se pesaron 50mg del compuesto y se disolvieron en 5mL de acetona, posteriormente se tomo una alícuota de 0.5mL y se llevo a 5mL, por tres ocasiones consecutivas; obteniéndose así cuatro concentraciones de 10 000ppm, 1000ppm, 100ppm y 10ppm.

-
- Preparación de las muestras: en tres tubos se colocan 0.5mL de cada concentración, se adicionaron 5 μ L de DMSO y 10 larvas de *Artemia salina*, por último se añora a 5mL.
 - Conteo de las larvas: después de transcurridas 24hrs. de que las larvas estuvieron en contacto con las muestras, se realizó el conteo de las larvas que habían sobrevivido para aplicar el método Reem-Muench para calcular el CL₅₀.



7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN



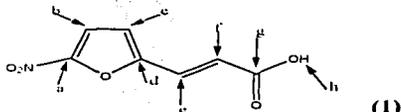
Ácido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenóico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 INTERPRETACIÓN DE ESPECTROS

Ácido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenóico



Fórmula condensada: $C_7H_5O_5N$
Peso molecular: 183g/mol
Punto de fusión: 229°C con descomposición
Aspecto físico: Polvo amarillo claro.
Rendimiento: 54%

- Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 960.18
 $\nu_{C=C}$: 1677.18

Acido: $\nu_{C=O}$: 1626.65
 ν_{OH} : 2697.43

Furano: ν_{CH} : 3132.44
 $\nu_{C=C}$: 1571.77
 ν_{C-O-C} : 1035.42

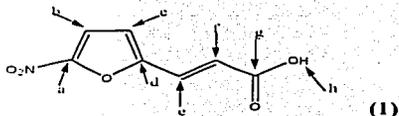
Nitro: ν_{as} : 1510.15
 ν_s : 1349.86

- Espectrometría de masas

Ion molecular: 183 m/z

Pico base: 137m/z

- Resonancia magnética nuclear

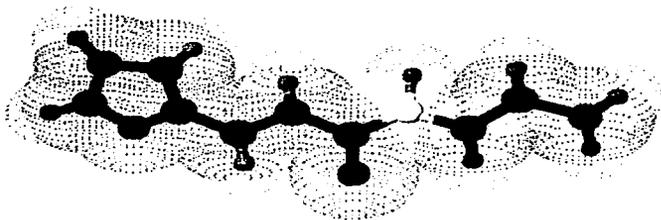


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.5895	Jbc: 3.9
c	doblete centrado en 7.1975	Jcb: 3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.5265	Jtrans: 15.9
f	doblete centrado en 6.584	Jtrans: 15.9
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 11.144	

RMN ¹³C

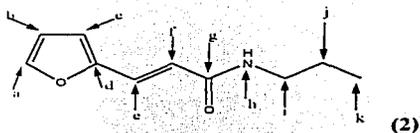
Posición	Desplazamiento químico
a	151.953
b	114.571
c	116.843
d	152.527
e	122.931
f	129.132
g	166.393
h	no hay carbono



N-propil-3-(2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-propil-3-(2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{10}H_{13}O_2N$
Peso molecular: 179 g/mol
Punto de fusión: 61-64 °C
Aspecto físico: agujas transparentes
Rendimiento: 61.43%

- Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 962.65
 $\nu_{C=C}$: 1655.98

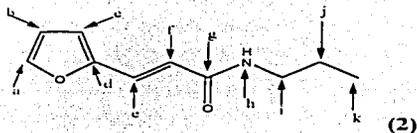
Amida: $\nu_{C=O}$: 1612.34
 ν_{NH} : 1547.18
 ν_{CN} : 1277.31

Furano: ν_{CH} : 3133.55
 $\nu_{C=C}$: 1568.65
 ν_{C-O-C} : 1016.04

- Espectrometría de masas

Ion molecular: 179 m/z
Pico base: 121 m/z

• Resonancia magnética nuclear

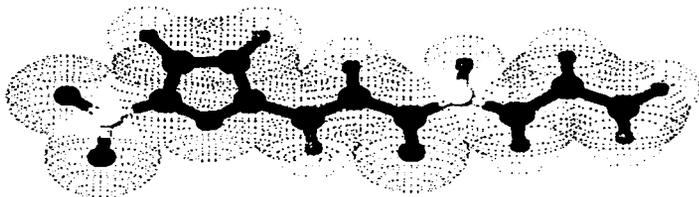


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.598	Jab: 1.8
b	cuadruplete centrado en 6.5195	Jbc: 3.3
c	doblete centrado en 6.6595	Jac: 0.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.3075	Jtrans: 15.3
f	doblete centrado en 6.4625	Jtrans: 15.3
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.294	
i	cuadruplete centrado en 3.2395	
j	sextuplete centrado en 1.5275	
k	triplete centrado en 0.901	

RMN ¹³C

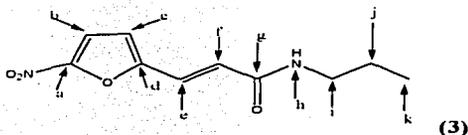
Posición	Desplazamiento químico
a	144.895
b	112.883
c	113.733
d	152.557
e	127.059
f	120.690
g	165.645
h	no hay C
i	41.702
j	23.590
k	11.684



N-propil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-propil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{10}H_{12}O_4N_2$
Peso molecular: 224g/mol
Punto de fusión: 156-159 °C
Aspecto físico: Agujas amarillo claro
Rendimiento: 58.32%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 959.19
 $\nu_{C=C}$: 1664.73

Amida: $\nu_{C=O}$: 1611.50
 ν_{NH} : 1572.48
 ν_{CH} : 1277.16

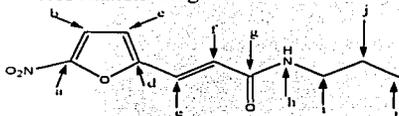
Furano: ν_{CH} : 3263.6
 $\nu_{C=C}$: 1572.48
 ν_{C-O-C} : 1009.9

Nitro: ν_{NR} : 1510.01
 ν_R : 1350.58

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 224 m/z
Pico base: 166m/z

• Resonancia magnética nuclear



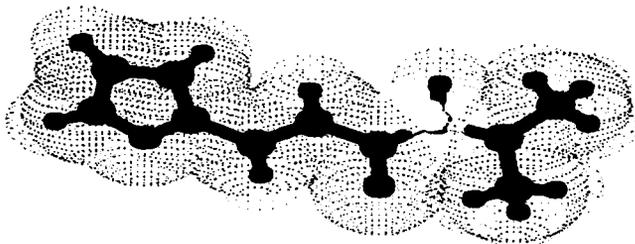
(3)

RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.552	Jbc:3.6
c	doblete centrado en 7.018	Jeb:3.6
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.365	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.798	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.609	
i	cuadruplete centrado en 3.276	
j	sextuplete centrado en 1.5575	
k	tripleto centrado en 0.922	

RMN ¹³C

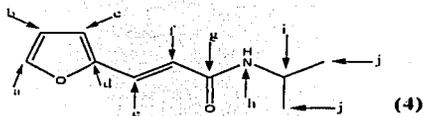
Posición	Desplazamiento químico
a	154.518
b	114.461
c	115.834
d	164.417
e	125.3845
f	126.942
g	206.127
h	no hay C
i	41.879
j	23.431
k	11.665



N-isopropil-3-(2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-isopropil-3-(2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{10}H_{12}O_4N_2$
Peso molecular: 171 g/mol
Punto de fusión: 109-111 °C
Aspecto físico: Agujas blancas
Rendimiento: 64.73%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 971.38
 $\nu_{C=C}$: 1656.48

Amida: $\nu_{C=O}$: 1620.27
 ν_{NH} : 1566.54
 ν_{CN} : 1275.27

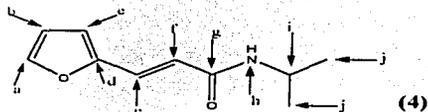
Furano: ν_{CH} : 3267.47
 $\nu_{C=C}$: 1566.54
 ν_{C-O-C} : 1005.07

Isopropil ν : 1191.98

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 179 m/z
Pico base: 121 m/z

• Resonancia magnética nuclear:

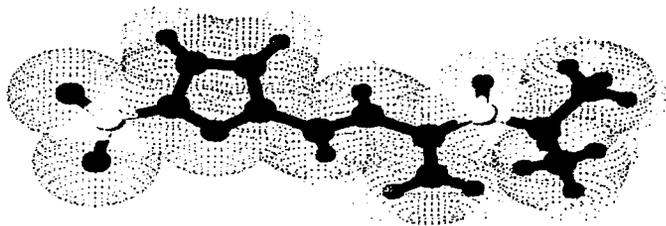


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.585	Jab: 2.1
b	doblete dobleteado centrado en 6.504	Jbc: 3.6
c	doblete centrado en 6.652	Jac: 0.6
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.2935	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.409	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.142	
i	sextuplete centrado en 4.074	
j	doblete centrado en 1.143	

RMN ¹³C

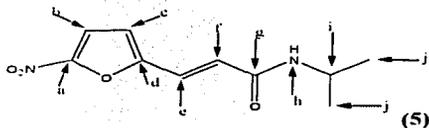
Posición	Desplazamiento químico
a	144.621
b	112.338
c	113.492
d	151.059
e	125.762
f	119.851
g	163.787
h	no hay C
i	40.817
j	22.467



N-isopropil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-isopropil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: C₁₀H₁₂O₄N₂
Peso molecular: 224g/mol
Punto de fusión: 190-193 °C
Aspecto físico: Agujas amarillas
Rendimiento: 55.53%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 977.48
 $\nu_{\text{C=C}}$: 1656.04

Amida: $\nu_{\text{C=O}}$: 1608.83
 ν_{NH} : 1571.95
 ν_{CN} : 1278.43

Furano: ν_{CH} : 3154.51
 $\nu_{\text{C=C}}$: 1571.95
 $\nu_{\text{C-O-C}}$: 1011.05

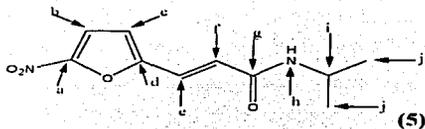
Nitro: ν_{as} : 1510.91
 ν_{s} : 1351.56

Isopropil: ν_{CH} : 1171.92

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 224m/z
Pico base: 166m/z

• Resonancia magnética nuclear:

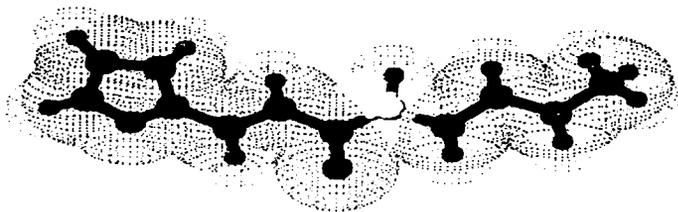


RMN¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.0675	Jbc:3.9
c	doblete centrado en 7.6865	Jcb:3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.267	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.725	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 8.2745	
i	octuplete centrado en 3.903	
j	doblete centrado en 1.071	
k	triplete centrado en	

RMN¹³C

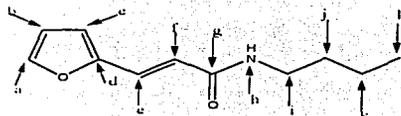
Posición	Desplazamiento químico
a	151.512
b	114.72
c	115.798
d	153.525
e	124.105
f	126.346
g	162.611
h	no hay C
i	40.817
j	22.28



N-butyl-3-(2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-butil-3-(2-furil)-2E-propenamida



(6)

Fórmula condensada: $C_{11}H_{15}O_2N$
Peso molecular: 193 g/mol
Punto de fusión: 48-49°C
Aspecto físico: Agujas blancas
Rendimiento: 75.75%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{C-H} : 975.82
 $\nu_{C=C}$: 1669.91

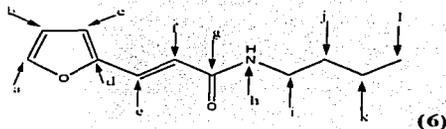
Amida: $\nu_{C=O}$: 1621.90
 ν_{N-H} : 1564.11
 ν_{C-N} : 1277.85

Furano: ν_{C-H} : 3274.61
 $\nu_{C=C}$: 1545.42
 ν_{C-O-C} : 1023.26

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 193 m/z
Pico base: 121 m/z

• Resonancia magnética nuclear:

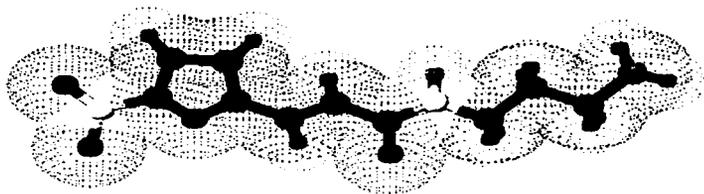


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.5905	Jab: 1.8
b	doblete dobleteado centrado en 6.5085	Jbc: 3.3
c	doblete centrado en 6.6665	Jac: 0.6
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.308	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.446	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.292	
i	triplete centrado en 3.255	
j	quintuplete centrado en 1.484	
k	sextuplete centrado en 1.325	
l	triplete centrado en 0.872	

RMN ¹³C

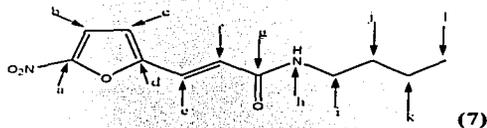
Posición	Desplazamiento químico
a	144.89
b	112.879
c	113.724
d	152.562
e	127.045
f	120.699
g	165.617
h	no hay C
i	39.591
j	32.55
k	20.695
l	14.014



N-butyl-3-(5-nitro-2-furyl)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-butil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{14}O_4N_2$
Peso molecular: 238g/mol
Punto de fusión: 106-108°C
Aspecto físico: Agujas transparentes
Rendimiento: 86.02%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{C-H} : 969.96
 $\nu_{C=C}$: 1654.13

Amida: $\nu_{C=O}$: 1614.53
 ν_{N-H} : 1572.43
 ν_{C-N} : 1276.58

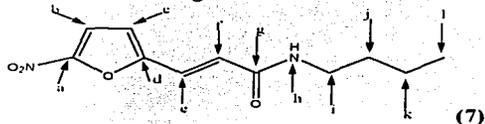
Furano: ν_{C-H} : 3157.11
 $\nu_{C=C}$: 1572.43
 ν_{C-O-C} : 1011.7

Nitro: ν_{N-O} : 1516.05
 ν_{N-O} : 1349.13

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 238m/z
Pico base: 166m/z

• Resonancia magnética nuclear:

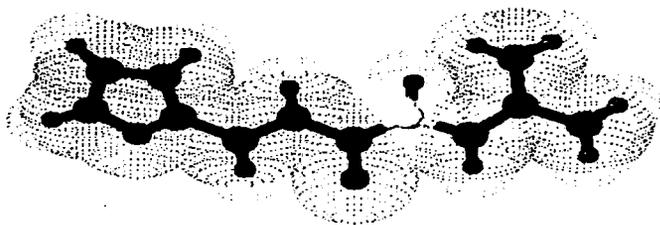


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.5805	Jbc:3.9
c	doblete centrado en 7.0495	Jcb:3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.411	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.848	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.707	
i	cuadruplete centrado en 3.366	
j	quintuplete centrado en 1.573	
k	sextuplete centrado en 1.409	
l	triplete centrado en 0.940	

RMN ¹³C

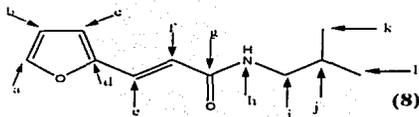
Posición	Desplazamiento químico
a	152.706
b	114.524
c	115.876
d	154.400
e	125.502
f	126.629
g	164.840
h	no hay C
i	39.730
j	32.087
k	20.581
l	13.906



N-isobutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-isobutil-3-(2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada:	$C_{11}H_{15}O_2N$
Peso molecular:	193 g/mol
Punto de fusión:	83-85°C
Aspecto físico:	Agujas transparentes
Rendimiento:	68.12%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{C-H} : 973.14
 $\nu_{C=C}$: 1655.28

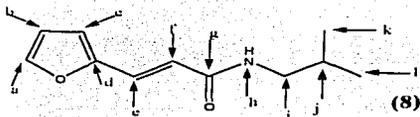
Amida: $\nu_{C=O}$: 1612.45
 ν_{N-H} : 1551.34
 ν_{C-N} : 1277.38

Furano: ν_{C-H} : 3265.88
 $\nu_{C=C}$: 1569.52
 ν_{C-O-C} : 1017.10

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 193 m/z
Pico base: 121 m/z

• Resonancia magnética nuclear:

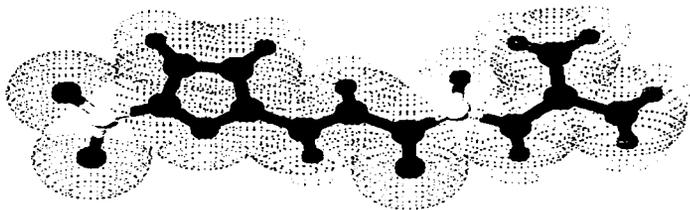


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.4005	Jab: 1.8
b	doblete dobleteado centrado en 6.4245	Jbc: 3.3
c	doblete centrado en 6.5015	Jac: 0.6
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.4005	Jtrans: 15.3
f	doblete centrado en 6.3815	Jtrans: 15.3
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 6.108	
i	triplete centrado en 3.206	
j	multiplete centrado en 1.839	
k	doblete centrado en 0.939	

RMN ¹³C

Posición	Desplazamiento químico
a	143.745
b	11.992
c	113.407
d	151.335
e	127.629
f	118.670
g	165.998
h	no hay C
i	47.073
j	28.554
k	20.066

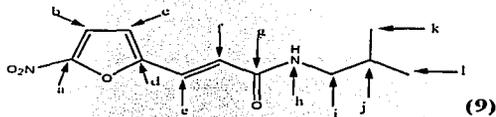


N-isobutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

69-17

N-isobutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{14}O_4N_2$
Peso molecular: 238g/mol
Punto de fusión: 118-120°C
Aspecto físico:
Rendimiento: 67.71%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 978.35
 $\nu_{C=C}$: 1659.28

Amida: $\nu_{C=O}$: 1620.39
 ν_{NH} : 1548.76
 ν_{CN} : 1275.23

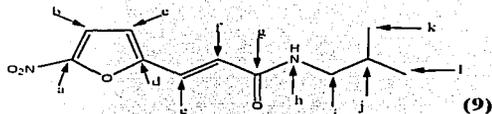
Furano: ν_{CH} : 3274.91
 $\nu_{C=C}$: 1572.82
 ν_{C-O-C} : 1018.52

Nitro: ν_{as} : 1514.09
 ν_s : 1349.92

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 238m/z
Pico base: 166m/z

• Resonancia magnética nuclear:

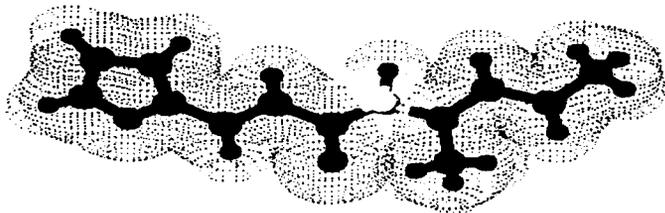


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.554	Jbc:3.9
c	doblete centrado en 7.0195	Jcb:3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.3705	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.832	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.65	
i	triplete centrado en 3.154	
j	multiplete centrado en 1.325	
k	doblete centrado en 0.919	
l	triplete centrado en	

RMN ¹³C

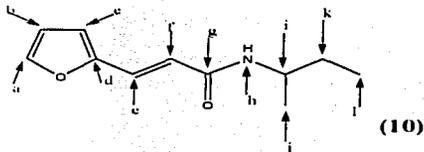
Posición	Desplazamiento químico
a	152.810
b	114.464
c	115.876
d	154.496
e	125.381
f	126.905
g	164.493
h	no hay C
i	47.564
j	30.566
k	20.397



N-sec-butyl-3-(2-furyl)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-secbutil-3-(2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{15}O_2N$
Peso molecular: 193g/mol
Punto de fusión: 100-102°C
Aspecto físico: Agujas amarillo claro
Rendimiento: 90.05%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 959.44
 $\nu_{C=C}$: 1658.01

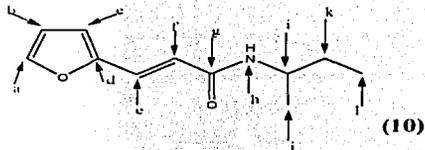
Amida: $\nu_{C=O}$: 1614.85
 ν_{NH} : 1537.37
 ν_{CN} : 1259.98

Furano: ν_{CH} : 3291.99
 $\nu_{C=C}$: 1566.52
 ν_{C-O-C} : 1015.21

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 193m/z
Pico base: 121m/z

• Resonancia magnética nuclear:

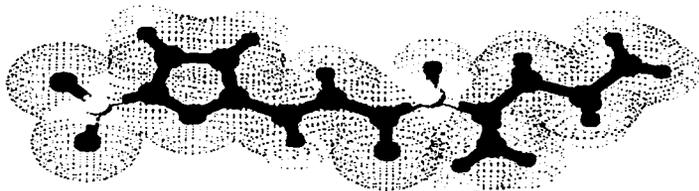


RMN¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.582	J _{ab} : 1.8
b	doblete dobleteado centrado en 6.5115	J _{bc} : 3.3
c	doblete centrado en 6.6415	J _{ac} : 0.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.319	J _{trans} : 15.6
f	doblete centrado en 6.471	J _{trans} : 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.526	
i	septuplete centrado en 3.944	
j	doblete centrado en 1.125	
k	quintuplete centrado en 1.497	
l	triplete centrado en 0.889	

RMN¹³C

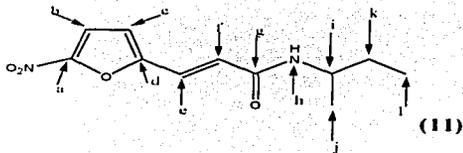
Posición	Desplazamiento químico
a	144.848
b	112.851
c	113.658
d	152.539
e	127.008
f	120.912
g	165.183
h	no hay C
i	47.151
j	20.658
k	30.314
l	10.787



N-sec-butyl-3-(5-nitro-2-furyl)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-secbutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{14}O_4N_2$
Peso molecular: 238g/mol
Punto de fusión: 205-207°C
Aspecto físico: Hojuelas amarillo claro
Rendimiento: 79.14%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{C-H} : 982.75
 $\nu_{C=C}$: 1661.75

Amida: $\nu_{C=O}$: 1611.90
 ν_{N-H} : 1548.65
 ν_{C-N} : 1277.76

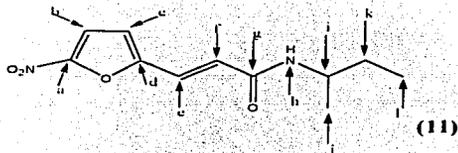
Furano: ν_{C-H} : 3266.54
 $\nu_{C=C}$: 1572.30
 ν_{C-O-C} : 1010.48

Nitro: ν_{as} : 1517.18
 ν_s : 1348.76

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 238m/z
Pico base: 166m/z

• Resonancia magnética nuclear:

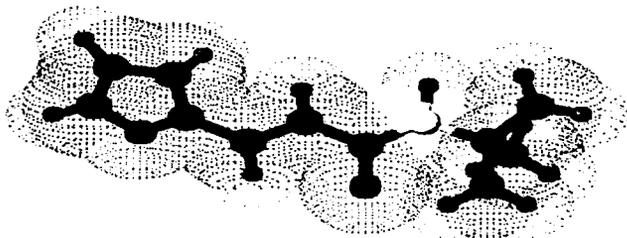


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.5535	Jbc:3.9
c	doblete centrado en 7.013	Jcb:3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.359	Jtrans: 15.6
f	doblete centrado en 6.792	Jtrans: 15.6
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.434	
i	septuplete centrado en 3.932	
j	doblete centrado en 1.147	
k	quintuplete centrado en 1.520	
l	triplete centrado en 0.901	

RMN ¹³C

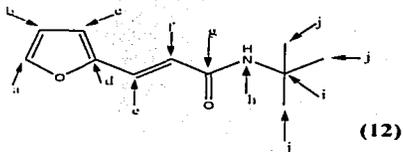
Posición	Desplazamiento químico
a	152.781
b	114.461
c	115.788
d	154.532
e	125.247
f	127.180
g	163.805
h	no hay C
i	47.449
j	20.518
k	30.566
l	10.694



N-ter-butyl-3-(2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-terbutil-3-(2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{15}O_2N$
Peso molecular: 193g/mol
Punto de fusión: 152-156°C
Aspecto físico: Polvo amarillo claro
Rendimiento: 89.98%

• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno: δ_{CH} : 989.88
 $\nu_{C=C}$: 1655.27

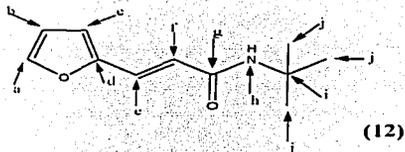
Amida: $\nu_{C=O}$: 1614.32
 ν_{NH} : 1539.03
 ν_{CN} : 1278.72

Furano: ν_{CH} : 3290.52
 $\nu_{C=C}$: 1563.36
 ν_{C-O-C} : 1015.97

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 193m/z
Pico base: 121m/z

• Resonancia magnética nuclear:

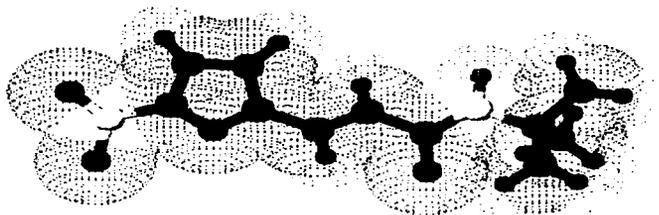


RMN ¹H

Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	doblete dobleteado centrado en 7.575	Jab: 1.8
b	doblete dobleteado centrado en 6.4995	Jbc: 3.3
c	doblete centrado en 6.6265	Jac: 0.6
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.2595	Jtrans: 15.3
f	doblete centrado en 6.437	Jtrans: 15.3
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 7.033	
i	no hay H	
j	singlete centrado en 1.367	

RMN ¹³C

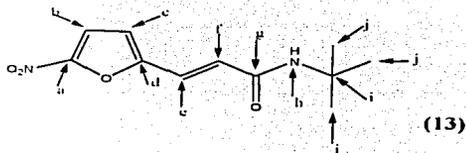
Posición	Desplazamiento químico
a	144.746
b	112.813
c	113.434
d	152.632
e	126.541
f	121.881
g	165
h	no hay C
i	51.330
j	28.850



N-ter-butil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

N-terbutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida



Fórmula condensada: $C_{11}H_{14}O_4N_2$
Peso molecular: 238 g/mol
Punto de fusión: 147-150°C
Aspecto físico: Hojuelas amarillo nacarado
Rendimiento: 76.01%

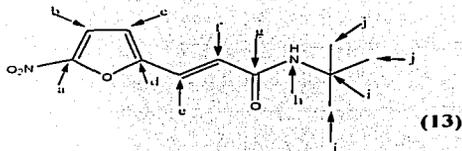
• Espectroscopía de infrarrojo

Alqueno:	δ_{C-H} : 969.39 $\nu_{C=C}$: 1658.71
Amida:	$\nu_{C=O}$: 1625.95 ν_{N-H} : 1478.6 ν_{C-N} : 1249.84
Furano:	ν_{C-H} : 3355.79 $\nu_{C=C}$: 1571.23 ν_{C-O-C} : 1012.27
Nitro:	ν_{as} : 1518.72 ν_s : 130.62

• Espectrometría de masas

Ion molecular: 238 m/z
Pico base: m/z 166m/z

• Resonancia magnética nuclear:



RMN ¹H

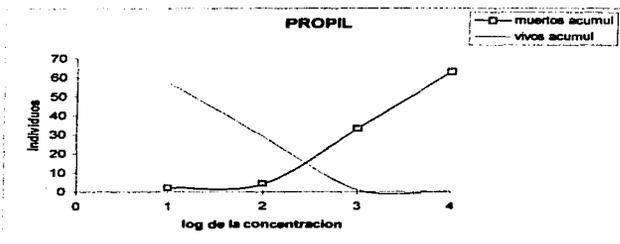
Posición	Desplazamiento químico y multiplicidad	Constantes de acoplamiento
a	no hay H	
b	doblete centrado en 7.47	Jbc:3.9
c	doblete centrado en 7.072	Jcb:3.9
d	no hay H	
e	doblete centrado en 7.228	Jtrans: 15.3
f	doblete centrado en 6.822	Jtrans: 15.3
g	no hay H	
h	desaparece con agua deuterada 8.045	
i	no hay H	
j	doblete centrado en 1.290	

RMN ¹³C

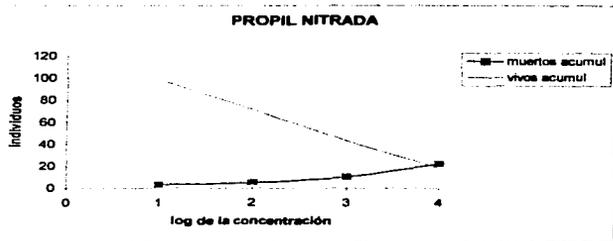
Posición	Desplazamiento químico
a	151.456
b	114.792
c	115.612
d	153.647
e	123.601
f	127.574
g	164.206
h	no hay C
i	50.494
j	28.372

7.2 CÁLCULO DE CL50

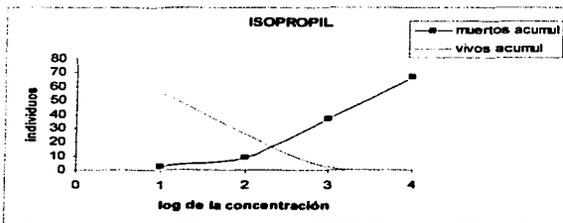
PROFIL (2)							
Conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumulados	vivos acumulados	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	63	0	1	100
1000	3	29	1	33	1	0,9705	97,05
100	2	2	28	4	29	0,1212	12,12
10	1	2	28	2	57	0,0338	3,38



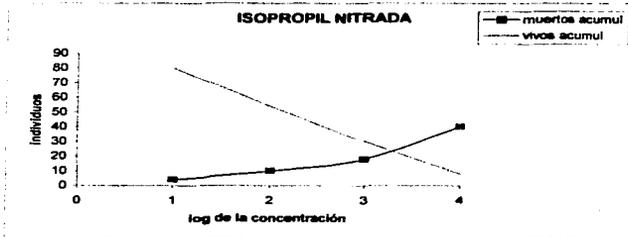
PROFIL NITRADA (3)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumulados	vivos acumulados	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	12	18	22	18	0,55	55
1000	3	5	25	10	43	0,1886	18,86
100	2	2	28	5	71	0,0657	6,57
10	1	3	27	3	98	0,0297	2,97



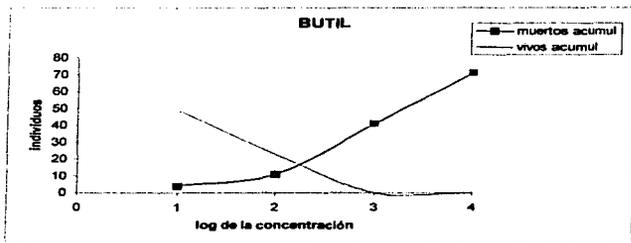
ISOPROPIL (4)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	67	0	1	100
1000	3	28	2	37	2	0,9487	94,87
100	2	6	24	9	26	0,2571	25,71
10	1	3	27	3	56	0,0508	5,08



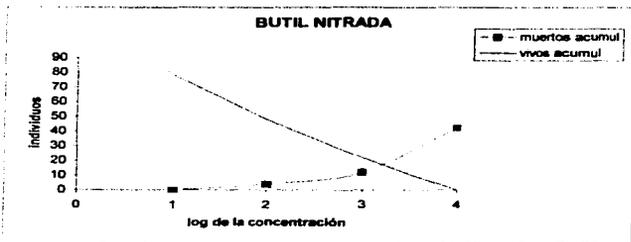
ISOPROPIL NITRADA (5)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	22	8	40	8	0,8333	83,33
1000	3	8	22	18	30	0,375	37,5
100	2	6	24	10	54	0,1563	15,63
10	1	4	26	4	80	0,0476	4,76



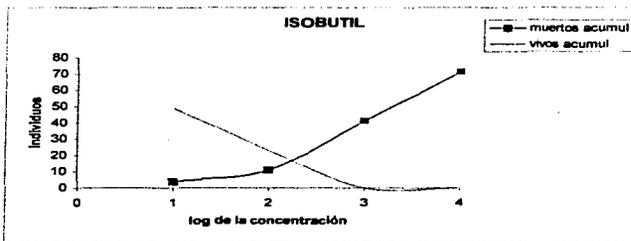
BUTIL (6)		# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
conc	log conc						
10000	4	30	0	71	0	1	100
1000	3	30	0	41	0	1	100
100	2	7	23	11	23	0,3235	32,35
10	1	4	26	4	49	0,0754	7,54



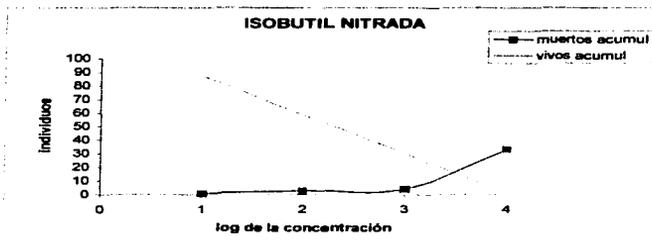
BUTIL NITRADA (7)		# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
conc	log conc						
10000	4	30	0	42	0	1	100
1000	3	8	22	12	22	0,3529	35,29
100	2	4	26	4	48	0,0769	7,69
10	1	0	30	0	78	0	0



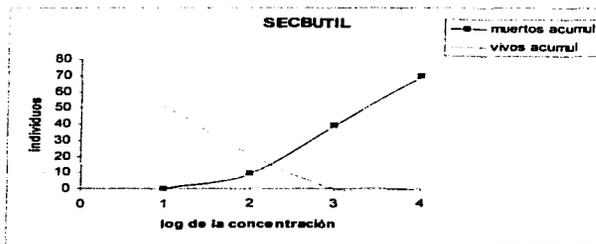
ISOBUTIL (8)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	71	0	1	100
1000	3	30	0	41	0	1	100
100	2	7	23	11	23	0,3235	32,35
10	1	4	26	4	49	0,0754	7,54



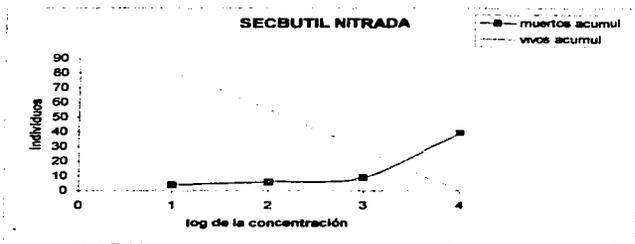
ISOBUTIL NITRADA (9)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	29	1	33	1	1	100
1000	3	1	29	4	30	1	100
100	2	2	28	3	58	0,3235	32,35
10	1	1	29	1	87	0,0754	7,54



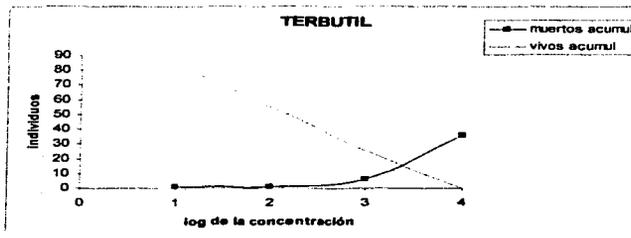
SECBUTIL (10)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	69	0	1	100
1000	3	30	0	39	0	1	100
100	2	9	21	9	21	0,3235	32,35
10	1	0	30	0	51	0,0754	7,54



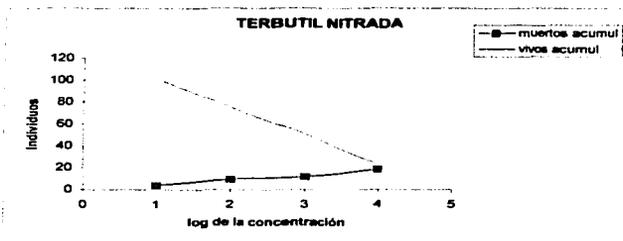
SECBUTIL NITRADA (11)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	39	0	1	100
1000	3	3	27	9	27	0,25	25
100	2	2	28	6	55	0,0984	9,84
10	1	4	26	4	81	0,0471	4,71



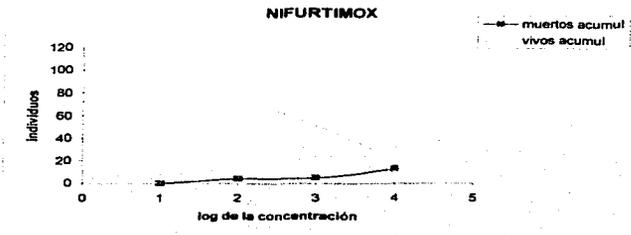
TERBUTIL (12)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	30	0	36	0	1	100
1000	3	5	25	6	25	0,1935	19,35
100	2	0	30	1	55	0,0179	1,79
10	1	1	29	1	84	0,0118	1,18



TERBUTIL NITRADA (13)							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueritos acumul	vivos acumul	mueritos/total	% mortalidad
10000	4	7	23	19	23	0,45243	45,243
1000	3	2	28	12	51	0,1905	19,05
100	2	6	24	10	75	0,1177	11,77
10	1	4	26	4	101	0,3809	38,09



NIFURTIMOX							
conc	log conc	# muertos	# vivos	mueartos acumul	vivos acumul	mueartos/total	% mortalidad
10000	4	8	22	13	22	0,3714	37,14
1000	3	1	29	5	51	0,0893	8,93
100	2	4	26	4	77	0,0494	4,94
10	1	0	30	0	107	0	0



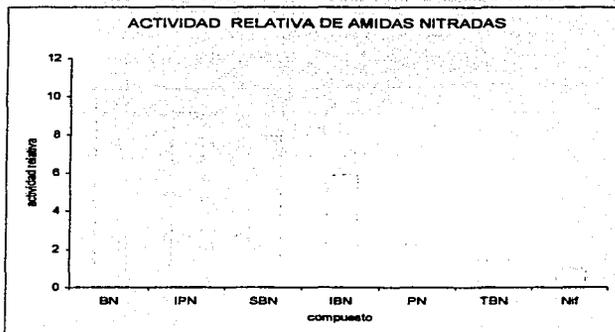
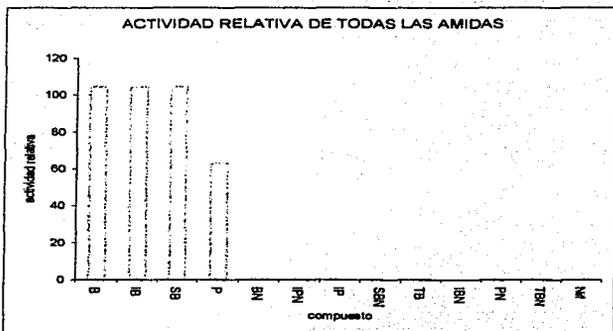
7.3 CALCULO DE LA ACTIVIDAD RELATIVA

Los valores obtenidos para la CL_{50} de cada compuesto se encontraban en log, el primer paso fue transformarlos a ppm y posteriormente a mg/mL que son las unidades más aceptadas para expresar la concentración letal.

Se realizó el cociente de la CL_{50} de cada compuesto con respecto a la CL_{50} del Nifurtimox para obtener la actividad relativa, la cual será muy útil para tener una referencia más clara de la actividad de cada compuesto.

Se presentan dos gráficas, la primera muestra la actividad relativa de todos los compuestos, y la otra solamente aquellos que tienen el grupo nitró en la posición 5 del furano, con la finalidad de que se puedan apreciar con mayor claridad las actividades relativas de los mismos, ya que éstas son mucho menores que las actividades de las amidas que no están nitradas y por lo tanto en la gráfica general no se puede hacer una correlación adecuada.

Compuesto	log CL_{50}	CL_{50} (ppm)	CL_{50} (mg/mL)	Actividad relativa
P (2)	2,45	281,8382931	0,281838293	63,09573445
PN (3)	3,89	7762,471166	7,762471166	2,290867653
IP (4)	3,33	2137,962090	2,137962090	8,317637711
IPN (5)	3,29	1949,844600	1,949844600	9,120108394
B (6)	2,23	169,8243652	0,169824365	104,7128548
BN (7)	3,2	1584,893192	1,584893192	11,22018454
IB (8)	2,23	169,8243652	0,169824365	104,7128548
IBN (9)	3,48	3019,951720	3,019951720	5,888436554
SB (10)	2,23	169,8243652	0,169824365	104,7128548
SBN (11)	3,35	2238,721139	2,238721139	7,943282347
TB (12)	3,38	2398,832919	2,398832919	7,413102413
TBN (13)	4,1	12589,25412	12,58925412	1,412537545
Nif (14)	4,25	17782,79410	17,78279410	1



BB

7.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Espectroscopia

IR

Los espectros de infrarrojo de las amidas sintetizadas presentan varias bandas finas arriba de 3000cm^{-1} debidas al estiramiento del enlace Csp²-H, como es de esperarse, ya que las moléculas están formadas por un furano, y además tienen un doble enlace. En todos los espectros se observan bandas entre $1568\text{-}1571$ que corresponden al enlace C=C en el furano y bandas entre los $1005\text{-}1016$ para el estiramiento del enlace C-O-C.

Con respecto al grupo amida se pueden apreciar en todos los espectros las tres bandas características: para la banda I, que es la vibración del grupo carbonilo, se puede localizar entre las frecuencias de 1655 a 1677 , la banda II δNH se localiza en los diferentes compuestos entre $1537\text{-}1572$ y la banda III νCN se localizan las bandas entre 1249 a 1278 .

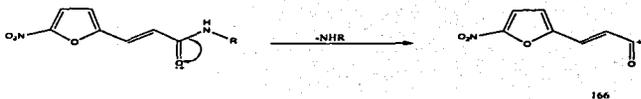
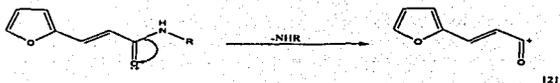
Las amidas nitradas y el ácido (1,3,5,7,9,11,13) las bandas del grupo nitro se pueden observar entre 1510 y 1518.72 cm^{-1} para la vibración asimétrica entre 1340.62 y 1350.58 cm^{-1} .

Para todas las bandas debidas a la vibración νNH se localizan en frecuencias comprendidas entre 1478.6 y 1577.48 cm^{-1} .

EM

Para todas las amidas sintetizadas se reporta el ion molecular y el pico base, el cual resulta de la fragmentación principal que presentan todos los compuestos a

excepción del ácido, que es precisamente la ruptura del enlace amida y se propone una transposición análoga a Mc Lafferty:

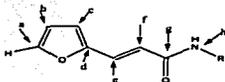


RMN

Con la finalidad de generalizar un poco más en el análisis de los espectros de los compuestos sintetizados se discutirán los espectros de compuestos que no contengan el grupo nitro y posteriormente se tratarán los espectros de las amidas que si tienen al grupo nitro en la posición 5 del furano y el ácido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenoico.

RMN ^1H

La asignación de las posiciones es como sigue:



Amidas que no contienen el grupo nitro (2.4,6.8,10,12)

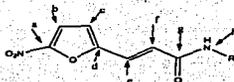
Los espectros que generan éstos compuestos presentan seis señales en común, tomando de campo bajo a campo alto:

- a) La señal a más bajo campo, se presenta entre 7.4-7.598ppm, es un doblete dobleteado que corresponde al H en la posición a. Esta señal presenta dos constantes de acoplamiento $J_{ab}=1.8$ y $J_{ac}=0.6$.
- b) La siguiente señal es otro doblete dobleteado que se puede apreciar en un campo de 6.4245 y 6.5195 debida al H en la posición b con $J_{ab}=1.8$ y $J_{bc}=3.3$.
- c) Doblete dobleteado entre 6.415 y 6.665 correspondiente al H en posición c con $J_{ac}=0.6$ y $J_{bc}=3.3$
- d) También a campo bajo entre 7.2595 y 7.4005 se encuentra un doblete con una $J_{trans}=15.6$ lo cual indica que es la señal del H en la posición e de la doble ligadura.
- e) El otro doblete que corresponde al H en la posición f de la doble ligadura se puede encontrar en un campo de 6.3815 y 6.625 ppm con $J_{trans}=15.6$.
- f) Todos los espectros presentan una banda ancha y corta 6.108 y 7.526 que desaparece con D_2O , lo cual indica que corresponde a la señal del H de la amida; posición h.

Las demás señales que se presentan a campo alto corresponden a los sustituyentes alifáticos de las moléculas y los desplazamientos corresponden a los valores reportados en tablas.

Ácido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenoico y amidas que contienen el grupo nitro (1,3,5,7,9,11,13)

La asignación de las posiciones es como sigue:



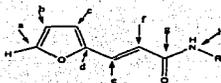
Las señales que presentan en común éstos compuestos son cinco:

- A campo bajo entre 7.0675 y 7.5805 ppm se presenta un doblete correspondiente al H en la posición b con una $J_{bc}=3.9$.
- La siguiente señal se localiza también un doblete entre 6.98 y 7.6865 ppm que indica la presencia del H en la posición c con una $J_{bc}=3.9$ en comparación con los compuestos no nitrados se puede ver que si se ve afectado ya que se presenta a campo más bajo.
- El doblete localizado entre 7.3055 y 7.3705 es debido al H en la posición e de la doble ligadura y tiene una constante de acoplamiento $J_{trans}=15.9$.
- También se puede observar un doblete entre 6.7806 y 6.848 correspondiente al H de la doble ligadura en la posición f con una $J_{trans}=15.6$.
- La otra señal que tienen en común todas las amidas desaparece con D_2O , es una banda ancha y tiene un desplazamiento químico entre 7.434 y 8.2745 ppm, que corresponde al H unido al heteroátomo de la posición h.
- Para el ácido también hay una señal que desaparece con agua deuterada y tiene un desplazamiento químico de 11.144 ppm que corresponde al H unido al heteroátomo de la posición h.

Las demás señales que se presentan a campo alto corresponden a los sustituyentes alifáticos de las moléculas y los desplazamientos corresponden a los valores reportados en tablas.

RMN ^{13}C

La asignación de las posiciones es la que sigue:



Amidas que no contienen el grupo nitro (2,4,6,8,10,12)

Los compuestos tienen en común siete singuletes, a casi todos se les asigno la posición que representan tomando en cuenta el espectro HETCOR correspondiente:

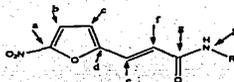
- A campo bajo entre 143.745 ppm para el compuesto (8) y 144.895 ppm para el compuesto (2) se localiza el singulete correspondiente al carbono de la posición a.
- El singulete que corresponde al carbono en la posición b se encuentra entre 111.992 ppm para el compuesto (8) y 112.883 para el compuesto(2).
- Con un desplazamiento químico de 113.492 ppm para el compuesto (4) y 113.724 ppm del compuesto (6) se localiza la señal correspondiente al carbono posición c.
- El carbono de la posición d no tiene enlazado ningún H por lo que su posición se determinó solamente con valores reportados en tablas, tiene un desplazamiento químico entre 151.335 ppm para el compuesto (8) y 152.632 del compuesto (12).
- Con un desplazamiento químico de 126.541ppm del compuesto (12) a 127.629ppm del compuesto (8) se localiza la señal debida al carbono de la doble ligadura en posición e.
- La señal del otro carbono de la doble ligadura (posición f) esta entre 118.67 ppm para el compuesto (8) y 121.881 ppm del compuesto (12).

- g) El carbono que corresponde al carbonilo de la amida (posición g) de encuentra en un desplazamiento químico de 163.787 para el compuesto (4) a 165.998 ppm para el compuesto (8).

Los otros singuletes corresponden a las señales esperadas para los carbonos de la cadena alifática, como ya se indicó anteriormente se asigno su correspondencia tomando en cuenta el HETCOR.

Ácido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenoico y amidas que contienen el grupo nitro (1,3,5,7,9,11,13)

La asignación de las posiciones es como sigue:



Los compuestos tienen en común siete singuletes, a casi todos se les asigno la posición que representan tomando en cuenta el espectro HETCOR correspondiente:

- A campo bajo entre 151.456 ppm para el compuesto (13) y 154.518 ppm para el compuesto (3) se localiza el singulete correspondiente al carbono de la posición a.
- El singulete que corresponde al carbono en la posición b se encuentra entre 114.461 ppm para el compuesto (3) y 114.792 ppm para el compuesto (13).
- Con un desplazamiento químico de 115.612 ppm para el compuesto (13) y 116.843 ppm del compuesto (1) se localiza la señal correspondiente al carbono posición c.

-
- d) El carbono de la posición d no tiene enlazado ningún H por lo que su posición se determino solamente con valores reportados en tablas, tiene un desplazamiento químico entre 152.527 ppm para el compuesto (1) y 164.417 del compuesto (3).
 - e) Con un desplazamiento químico de 122.931ppm del compuesto (1) a 125.381 ppm del compuesto (9) se localiza la señal debida al carbono de la doble ligadura en posición e.
 - f) La señal del otro carbono de la doble ligadura (posición f) esta entre 126.346 ppm para el compuesto (5) y 129.132 ppm del compuesto (1).
 - g) El carbono que corresponde al carbonilo de la amida (posición g) de encuentra en un desplazamiento químico de 162.611 ppm para el compuesto (9) a 203.127 ppm para el compuesto (3).

Los otros singuletes corresponden a las señales esperadas para los carbonos de la cadena alifática, como ya se indicó anteriormente se asigno su correspondencia tomando en cuenta el HETCOR.

TABLA DE RESULTADOS ESPECTROSCÓPICOS

IR	Ácido			Amidas nitradas				Amidas sin nitrar						
	posición	1	3	5	7	9	11	13	2	4	6	8	10	12
as	1510,15	1510,01	1510,91	1516,05	1514,09	1517,18	1518,72	x	x	x	x	x	x	x
s	1349,86	1350,58	1351,56	1349,13	1349,92	1348,76	1350,62	x	x	x	x	x	x	x
CH	3132,44	3263,6	3154,51	3157,11	3274,91	3266,54	3355,79	3133,55	3267,47	3274,61	3265,88	3291,99	3290,52	
C=C	1571,77	1572,48	1571,95	1572,43	1572,82	1572,3	1571,23	1568,65	1566,54	1545,42	1569,52	1566,52	1563,36	
COC	1035,42	1009,9	1011,05	1011,7	1018,52	1010,48	1012,27	1016,04	1005,07	1023,26	1017,1	1015,21	1015,97	
CH	960,18	959,19	977,48	969,96	978,35	982,75	969,39	962,65	971,38	975,82	973,14	959,44	989,88	
C=C	1677,18	1664,73	1656,04	1654,13	1659,28	1661,75	1658,71	1655,98	156,48	1669,91	1655,28	1658,01	1655,27	
C=O	1626,65	1611,5	1608,83	1614,53	1620,39	1611,9	1625,95	1612,34	1620,27	1612,9	1612,45	1614,85	1614,32	
NH	OH 2977,43	1572,48	1571,95	1572,43	1548,76	1548,65	1478,6	1547,18	1566,54	1564,11	1551,34	1537,37	1539,03	
CN	x	1277,16	1278,43	1276,58	1275,23	1277,76	1249,84	1277,31	1275,27	1277,85	1277,38	1259,98	1278,72	

EM	Ácido			Amidas nitradas				Amidas sin nitrar						
	compuesto	1	3	5	7	9	11	13	2	4	6	8	10	12
ion molecular	183	224	224	238	238	238	238	179	179	193	193	193	193	
pico base	137	166	166	166	166	166	166	121	121	121	121	121	121	121

RMN 1H	Ácido		Amidas nitradas					Amidas sin nitrar						
	posición	1	3	5	7	9	11	13	2	4	6	8	10	12
a	x	x	x	x	x	x	x	x	7,598	7,5845	7,5905	7,4005	7,582	7,575
b	7,7365	7,552	7,0675	7,5805	7,554	7,5534	7,47	7,47	6,5195	6,504	6,5085	6,4245	6,5115	6,4995
c	7,2665	7,018	7,6865	7,0495	7,0195	7,013	7,072	7,072	6,6595	6,6515	6,6665	6,5015	6,415	6,6265
d	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
e	7,4415	7,365	7,267	7,411	7,3705	7,359	7,228	7,228	7,3075	7,2935	7,308	7,4005	7,319	7,2595
f	6,4835	6,798	6,725	6,848	6,832	6,792	6,822	6,822	6,4625	6,409	6,446	6,3815	6,471	6,437
g	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
h	x	7,609	8,2745	7,707	7,65	7,434	8,045	8,045	7,294	7,142	7,292	6,108	7,526	7,033
i	x	3,276	3,903	3,366	3,154	3,932	x	x	3,2395	4,0735	3,255	3,206	3,944	x
j	x	1,5575	1,071	1,573	1,325	1,147	1,29	1,29	1,5275	1,143	1,484	1,839	1,125	1,367
k	x	0,922	x	1,409	0,919	1,52	x	x	0,901	x	1,325	0,939	1,497	x
l	x	x	x	0,94	x	0,901	x	x	x	x	0,872	x	0,889	x

RMN 13C	Ácido		Amidas nitradas					Amidas sin nitrar						
	posición	1	3	5	7	9	11	13	2	4	6	8	10	12
a	151,953	154,518	151,512	152,706	152,81	152,781	151,456	151,456	144,895	144,621	144,89	143,745	144,848	144,746
b	114,571	114,461	114,72	114,524	114,464	114,461	114,792	114,792	112,883	112,338	112,879	111,992	112,851	112,813
c	116,843	115,834	115,798	115,876	115,876	115,788	115,612	115,612	113,733	113,492	113,724	113,407	113,658	113,434
d	152,527	164,417	153,525	154,4	154,495	154,532	153,647	153,647	152,557	151,059	152,562	151,335	152,539	152,632
e	122,931	125,385	124,105	125,502	125,381	125,247	123,601	123,601	127,059	125,762	127,045	127,629	127,008	126,541
f	129,132	126,942	126,346	126,629	126,905	127,16	127,574	127,574	120,69	119,851	120,699	118,67	120,912	121,881
g	166,393	203,127	162,611	164,84	164,493	163,805	164,206	164,206	165,645	163,787	165,617	165,998	165,183	165
h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
i	x	41,879	40,817	39,73	47,564	47,449	50,494	50,494	41,702	40,817	39,591	47,073	47,151	51,33
j	x	23,431	22,28	32,087	30,566	20,518	28,372	28,372	23,59	22,467	32,55	28,554	20,658	28,85
k	x	11,665	x	20,581	20,397	30,566	x	x	11,684	x	20,695	20,066	30,314	x
l	x	x	x	13,906	x	10,694	x	x	x	x	14,014	x	10,787	x

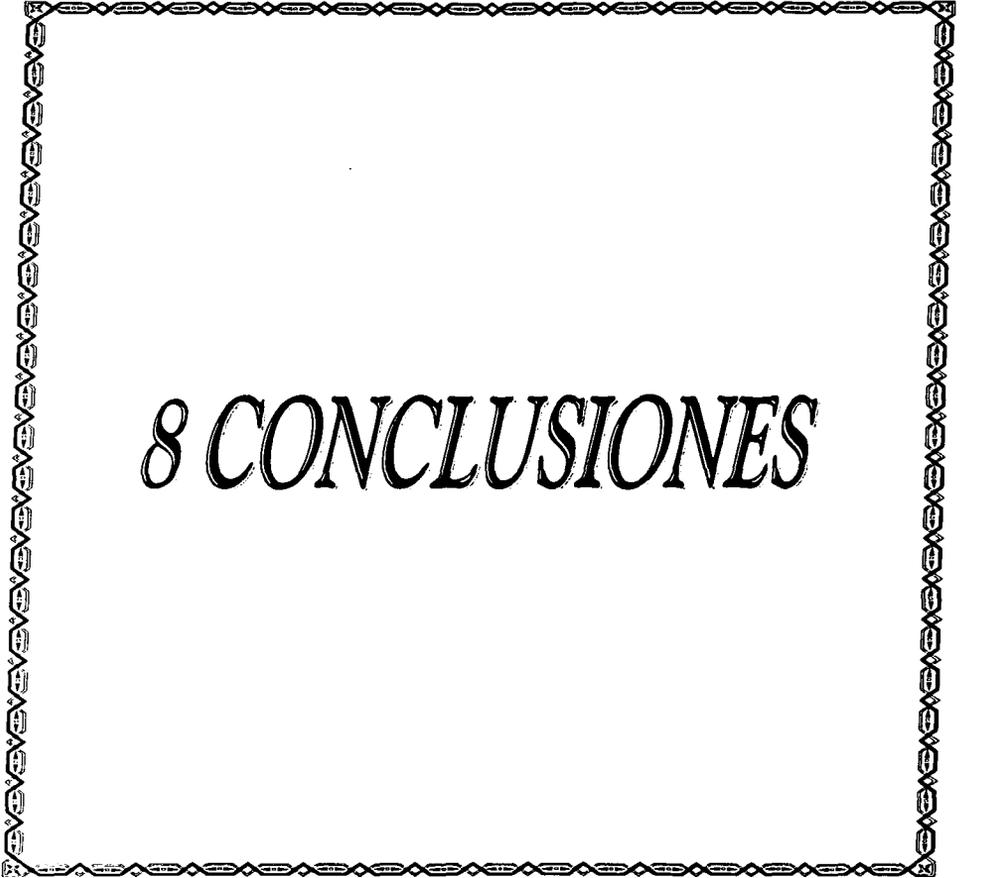
Bioensayo con Artemia salina.

Los resultados obtenidos del bioensayo con *Artemia salina* muestran que todas las amidas presentan mayor actividad larvicida que el compuesto de referencia que en este bioensayo fue el Nifurtimox.

Sin embargo las amidas que no tienen al grupo funcional nitro (2,4,6,8,10,12), presentan una mayor actividad larvicida que los otros compuestos.

Los valores de CL_{50} (concentración letal media) van desde 0.169mg/mL (para los compuestos (6,8,10) hasta 17.783mg/mL del Nifurtimox.

Compuesto	CL_{50} (mg/mL)
P (2)	0,282
PN (3)	7,762
IP (4)	2,138
IPN (5)	1,949
B (6)	0,169
BN (7)	1,585
IB (8)	0,169
IBN (9)	3,019
SB (10)	0,169
SBN (11)	2,239
TB (12)	2,399
TBN (13)	12,589
Nif (14)	17,783

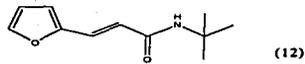
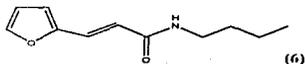
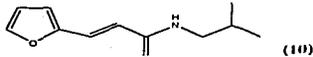
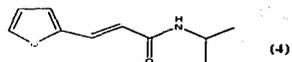
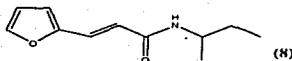
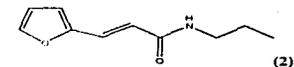
A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines surrounds the central text.

8 CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

1.- Se realizó la síntesis de los siguientes compuestos:

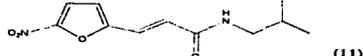
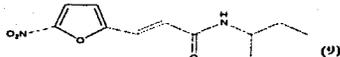
a) seis amidas derivadas del ácido furilacrilico:



b) ácido nitro furil acrilico:



c) seis amidas derivadas del ácido nitrofurilacrilico.



Once de éstos compuestos son nuevos, no están reportados en la literatura tanto a lo que se refiere a su síntesis como a su actividad larvícida.

Solamente la isobutil amida nitrada ha sido previamente reportada en la literatura tanto en lo referente a su síntesis como a su actividad tripanocida.

2 - En general se observó que los puntos de fusión de las amidas nitradas son mayores que los de las amidas sin nitrar, en los compuestos con el mismo sustituyente en el nitrógeno de la amida. Si se comparan los puntos de fusión en dos series de compuestos; los que están nitrados y los que están sin nitrar, se observa que al aumentar de peso y ramificación del sustituyente localizado en el nitrógeno de la amida, aumenta el punto de fusión.

3 - Los rendimientos de obtención de las diferentes amidas oscilan entre el 55 y el 95%, se notó cierta tendencia a mayores porcentajes de rendimiento en los compuestos que tenían un sustituyente de mayor masa o más ramificado.

4 - Los espectros de IR, EM, RMN (^1H) Y RMN (^{13}C), obtenidos para cada compuesto sintetizado concuerdan con la estructura propuesta.

5 - La fragmentación principal que sufren las amidas en Espectrometría de Masas es la ruptura en el enlace amida, y la intensidad de los fragmentos formados depende del sustituyente presente en cada amida.

6 - Se determinó la actividad larvicida de las doce amidas sintetizadas sobre *Artemia salina*, encontrando que todos muestran mayor actividad que el Nifurtimox: CL_{50} entre 0.1698-12.5893mg/mL.

7 - Con relación al efecto de los sustituyentes sobre la actividad de los compuestos sintetizados se encontró que los compuestos con mayor actividad larvicida son 5, 7 y 9, que muestran entre sí casi la misma actividad relativa, lo que parece indicar que las diferencias entre los sustituyentes sobre el nitrógeno de la amida en éstos tres compuestos no tienen influencia en la actividad.

8 - Con base en los valores obtenidos para la actividad larvicida se propone realizar bioensayos más específicos como actividad tripanocida *in vitro* e *in vivo*.

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines surrounds the page content.

9 GLOSARIO

9 GLOSARIO ⁽⁶²⁾

Adenopatías: ganglios linfáticos anómalos

Artralgia: término que significa dolor en las articulaciones.

Astenia: pérdida de fuerza o energía.

Blefaritis: inflamación de los párpados con enrojecimiento, irritación y piel escamosa en los bordes del párpado. El paciente nota molestias y sensación de quemazón en los ojos y costras o escamas en las pestañas.

Endémico: enfermedad o trastorno que esta presente de manera constante en una región determinada o en un grupo específico de población.

Eritema: enrojecimiento de la piel

Ganglio: pequeña masa rodada de tejido que puede ser normal o patológico.

Ganglio linfático: se encuentra en la trayectoria de un vaso linfático. Su tamaño va desde el microscópico hasta los 2.5cm. formado por tejido linfoide, fabrica los anticuerpos y alberga a los linfocitos, los cuales desempeñan un papel importante contra la infección.

Los ganglios funcionan como una barrera para la extensión de la infección destruyendo o filtrando

Hepatoesplenomegalia: agrandamiento del hígado y el bazo con dolor a la palpación justo por debajo de las costillas.

Mialgias: dolor muscular frecuente en los procesos virales y en ciertos trastornos reumáticos.

Meningitis: inflamación de las meninges (capas que cubren al sistema nervioso)

Nódulo: pequeño bulto de tejido que habitualmente tiene un diámetro superior a los 6mm. pueden ser duros o blandos.

las bacterias antes que puedan pasar al torrente sanguíneo.

10 BIBLIOGRAFÍA

10 BIBLIOGRAFÍA

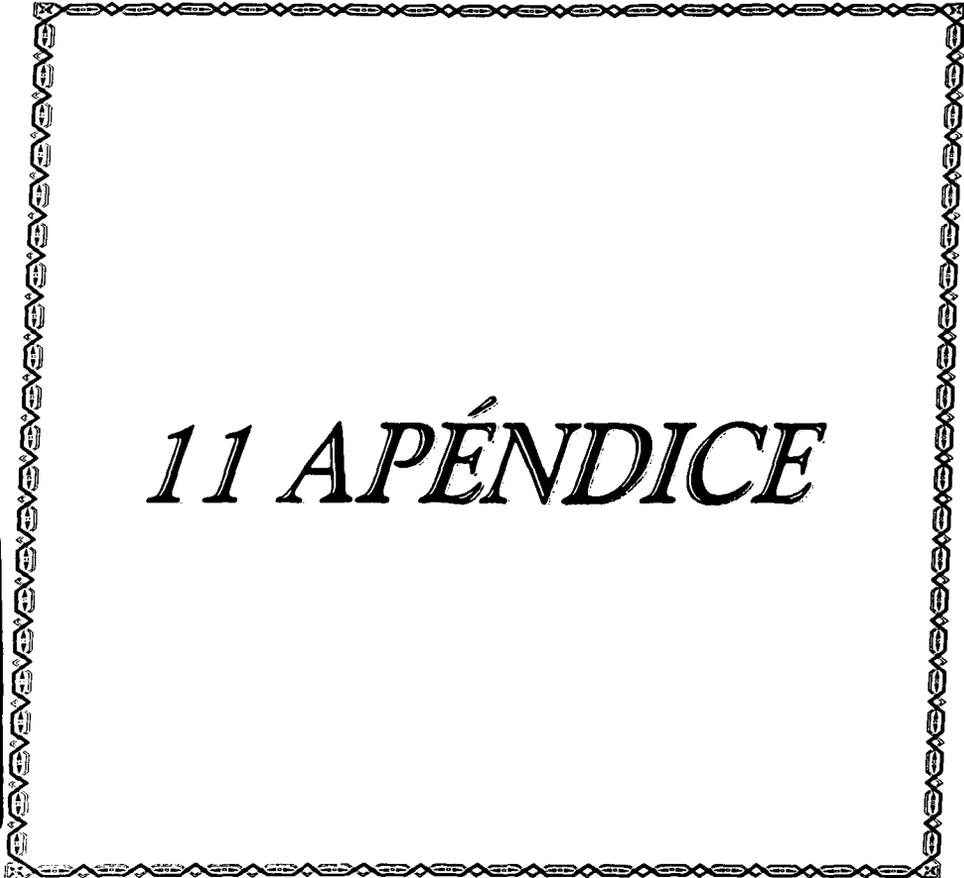
- 1.- Parasitología Clínica. Salvat Editores Barcelona España 1984. Ernest Carrol Faust, Paul Farr Russell, Rodney Clifton Jung.
- 2.- Velasco C.O. *La Enfermedad de Chagas*. Secretaría de Salud INDRE, México. (1991) 8 1-56.
- 3.- Foyc, O. William: *Principles of medicinal chemistry*, 3ra edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1989 p.p. 630, 39-46.
- 4.- Meyers, F.H, et al: *Review of Medical Pharmacology*. Large Medical Pubs., 1975, p.p. 630-639.
- 5.- Goth. A: *Farmacología Médica Quinta Edición*. Editorial interamericana, México, 1971. pp. 559-600.
- 6.- Mizuntani. K. Et al: *Chem. Pharm. Bull.* 36(7), 2362-2365 (1988)
- 7.- Kadir, H.A. et al : *Pestic. Sci.* 25 4, 329-335 (1989)
- 8.- Reyes. T.B. et al : *Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas.* 21 5,30. 1989
- 9.- Meyer B.N; Ferrini, N.R.; Jacobsen, L.B.; Nichols, D.E.; McLaughlin, J.L.: *Planta médica* 45 (1), 31-34. 1982.
- 10.- Bliizzard, Timothy A.; Ruby, Carola L.; Mrozik, Helmut; Preiser, Franz A.; Flisher, Michel H.: *J. Antibiotics* 42 (8), 1304-1307, 1989
- 11.- Goulart Marília O.F., Zani Carlos L., Tanholo Josealo, Freitas R. Luciano, Abreu Fabiane C., Oliveira Alaíde B., Raslan Deilo S., Starling Sergia, Chiari Egler. Trypanocidal activity and redox potencial of heterocyclic and 2-hydroxy-Naphthoquinones. Elsevier Science Ltd. (1997) 2043-2048
- 12.- Goodman & Gilman Las bases Farmacológicas de la terapéutica 9ª edición Mc Graww Hill Interamericana. México D.F. (1996) 1049-1073.
- 13.- VIANA G: *Mem Inst Osw Cruz* 3: 276-293. 1911
- 14.- GUERREIRO C et al: *Brasil Med* 27: 225-226. 1913
- 15.- DIAS E: *Mm Inst Osw Cruz* 4: 124-132, 1913.

-
- 16.- NEIVA A: Mem Inst Osw Cruz 2: 206-212. 1913.
- 17.- VILLELA E: Folha Med 4: 33-35. 1923
- 18.- BRUMPT E: Bull Soc Path Exp 6: 168-172. 1913.
- 19.- ROMANA C: M.E.P.R.A. 22: 16-30. 1930.
- 20.- Carballo P.J. Tesis que para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas *Síntesis y actividad tripanocida de análogos del Nifurtimox y Benznidazol*. UNAM Facultad de Química. México D.F. 2001.
- 21.- OMS (Organización Mundial de la Salud). Control de la enfermedad de Chagas (1991) 1-102.
- 22.- Cevallos Ana M., Hernández Roberto. *Trypanosoma cruzi y la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)*
http://biblioweb.dgsea.unam.mx/libros/micobios/Cap_15/capitulo.html. enero 2003-
- 23.- Audersik Teresa and Audersik Gerald Biología La Vida en la Tierra 4a edición. Editorial PrenticeHall. (1997) 387-397.
- 24.- R.Docampo, J.F: De Boiso and A.O. M. Stoppani. Localization of peroxidase Activity in Trypanosoma cruzi Microbodies. *Experientia* (1976) 32, 972-975.
- 25.- A. Boveris, Roberto Docampo and Andrés O.M. Stoppani. Deficient Metabolic Utilization of Hydrogen Peroxide in Trypanosoma cruzi. *Biochem. J.* (1980) 188, 643-648.
- 26.- Acha P.N. and Szyfres B. *Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al hombre y a los animales*. 2ª Edición. Organización Panamericana de la Salud. (1989) 503: 590-600.
- 27.- Tay Z. J. y Velasco C.O. Parasitología Médica. 5ª Edición. Editorial Mendez Cervantes. (1991) 109-133.
- 28.- Rodrigues C. and Solange L. *A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy*. Mem Inst Oswaldo Cruz (2002) 97 (1)
- 29.- M. Queiroz da Cruz, H.M.Bräscher, J.R. Vargens and A. Oliveira-Lima. *Effect of actinomycin D on Trypanosoma cruzi*. *Experientia* (1991) 47 89-92.

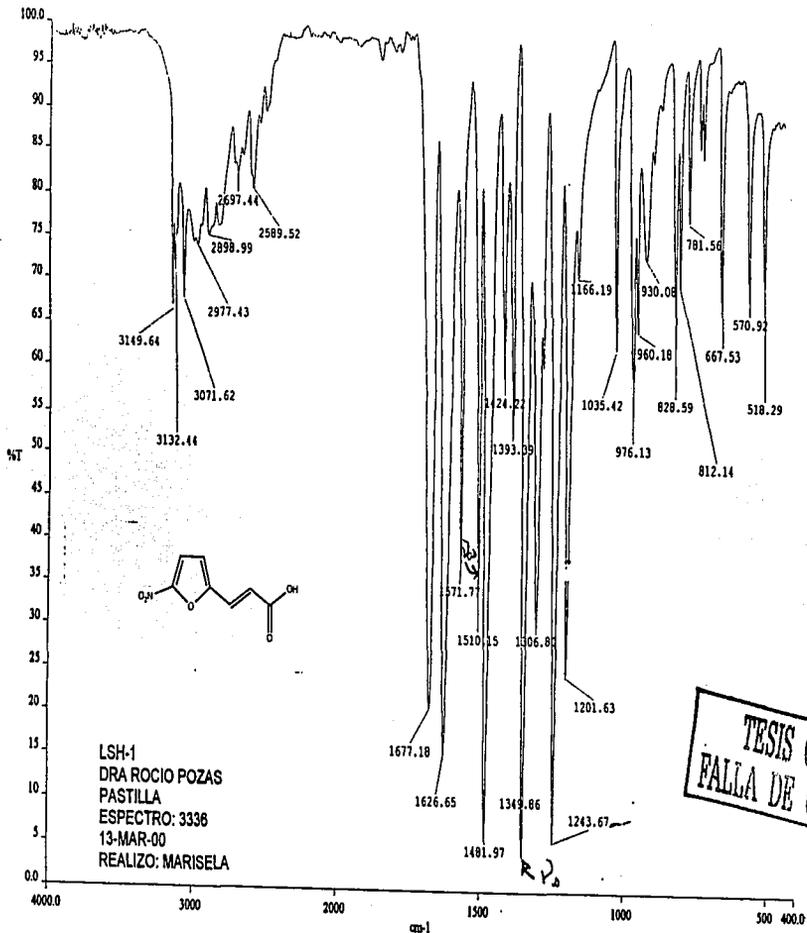
-
- 30 Goad J.L. Berens L.R., Marr J.J., Beach D.H. and Holz G.G. The activity of ketoconazol and other azoles against *Trypanosoma cruzi*: biochemistry and chemotherapeutic action in vitro. *Molecular and Biochemical Parasitology* (1989) 179-190.
- 31.- Cerecetto H., Di Maio R., González M Risso M., Saenz P., Seoane G., Denicola A. Peluffo G., Quijano C. and Olea-Azar C. *1,2,5 Oxodiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potencial Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity relationships*. *J.Med. Chem.* (1999) **42**, 1941-1950.
- 32.- Kinnamon K.E., Poon B.L., Hanson W.L. and Waits. V.B. *In Pursit of Drugs for American Trypanosomiasis Evaluation of some "Standars" in Mouse Model*. P. Society for experimental Biology and Medicine (197) **216**, 424-428.
- 33.- Neves-Pinto Cleverson, Malta R.S. Valéria, Pinto F.R. Maria do Carmo Santos H.A. Regina, De Castro L. Solange, and Ventura Pinto Antonio. *A Tripanocidal Phenazine Derived from α -Lapachone*. *J.Med.Chem.* (2002) **45** 2112-2115.
- 34.- Rodrigues R, Dos Santos R, Oliveira W.G., Snieckus A.B., Zani V., and Romanha A.J. *Growth inhibitory effect of Nafthofuran and Nafthofuranquinone derivatives on Trypanosoma cruzi Epimastigotes*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol 5 No. 14 (1995) pp1509-1512.
- 35.- Aldunate J., Traipe L. Morello A. and Repetto Y. *Effects of Hydroquinones on intact Trypanosoma cruzi epimastigotes*. *Comp Biochem. Physiol.* (1992) **103C** (1) 97-100.
- 36.- Kinnamon K.E., Poon B.L., Hanson W.L. and Waits. V.B. *Activity of anticancer compounds against Trypanosoma cruzi infected mice*. *Am J.Trop. Med. Hyg* (1998) **58(6)** 804-806.
- 37.- Canto- Cavalheiro M.M., Echevarria A., Araujo C.A.C., Bravo F, Santos L.H.S., Cansen A.M. and Leon L.L. *The potencial effects of new synthetic drugs against Leishmania amazonensis and Trypanosoma cruzi*. *Microbios* (1997) **90** 51-60.

-
- 38.- J.C. Chabala, V.B. Waits, T. Ikeler, A.A. Patchett, L. Payne, L.H. Peterson, R.A. Reamer, K. Hoogsteen, M. Wyvrat, W.L. Hanson and M.H. Fisher. *1-(Substituted)benzyl-5-aminoimidazole-4-carboxamides are potent orally active inhibitors of Trypanosoma cruzi in mice*. *Experientia* (1991) **47** 51-54.
- 39.- Elhalem Eleonora, Bailey N. Brian, Docampo Roberto, Ujvary Istvan, Szajnman Sergio H. and Rodríguez Juan B. *Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Aryloxyethyl Thiocyanate Derivatives against Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* (2002) **45**, 3984-3999.
- 40.- B. Mester and J. Elguero. *Activity against Trypanosoma cruzi of New Analogues of Nifurtimox*. *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1987) **32,0** 115-120.
- 41.- Bioquímica. Donald Voet/ Judith G. Voet. ediciones Omega España 1992. 424-430. 1ª edición.
- 42.- Davies, D.T. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Inglaterra, 1992, 10-19.
- 43.- Heterocyclic chemistry 1ª Edición D.W. Young, B. Sc. Ph. D. Longman London and New York 1975 49-60
- 44 Gilchrist, T.L. *Química heterocíclica*, 2ª ed.: Addison Wesley Iberoamericana: EUA, 1995, 205-210
- 45 - Paquette L.A. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Limusa: México, 1987;
- 46.- Joule K J. A. Mills and G.F. Smith. *Heterocyclic chemistry*. Chapman & Hall, London. 3ª ed, 1995.
- 47.- March, J.: Smith, M. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms, and structure*. 5ª ed.; John Wiley & Sons: EUA, 2001
- 48.- Wade, L.G. *Química orgánica*. 2ª ed.; Prentice Hall: México, 1993.
- 49.- ZOOLOGIA de los invertebrados, capítulo 14 editorial interamericana 1984.
- 50.- Blizzard. Timothy A.; Ruby, Carola L.; Mrozik, Helmut; Preiser, Franz A.; Fisher, Michel H.: *J. Antibiotics* **42** (8), 1304-1307. 1989
- 51.- Foye, O. William: *principles of medicinal chemistry* 3ra edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1989 p.p. 630, 39-46.

-
- 52.- Meyers, F.H, et al: *Review of Medical Pharmacology*. Large Medical Pubs.,1975.p.p. 630-639.
- 53.- Goth, A: *Farmacología Médica Quinta Edición*. Editorial interamericana, México, 1971. pp. 559-600.
- 54.- Mizuntani, K. Et al: *Chem. Pharm. Bull.* 36 (7), 2362-2365 (1988)
- 55.- Kadir, H.A. et al : *Pestic. Sci.* 25 4, 329-335 (1989)
- 56.- Reyes, T.B.: et al : *Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas.* 21 5,30. 1989
- 57.- Casey, M, Leonard J., Lygo B., *Advanced Practical Organic Chemistry. 2a edición Blackie Academic & Profesional: Great Britain, 1995*
- 58.- Razo A.M. Tesis *Síntesis de arilpropenamidas nitradas con posible actividad tripanocida y determinación de su actividad larvícida en Artemia salina*. UNAM, Facultad de Química: México, D.F. 1997.
- 59 Nakanishi, K. *Infrared Absortion Spectroscopy*. Holden-Day: Japón, 1962.
- 60.- Pretsch, E.; Clerc, T.; et al. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. 2ª ed.; Alambra: España, 1985.
- 61.- Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D.H.: *Mass spectrometry of organic compounds*. 1ª ed.Holden Day Inc: USA 1967.
- 62.- Enciclopedia de la Salud Familiar. Academia Nacional de Medicina. Editor Médico Dr. Tony Smith. Nueva Editorial Interamericana Mc Graw Hill. México D.,F. 1992.

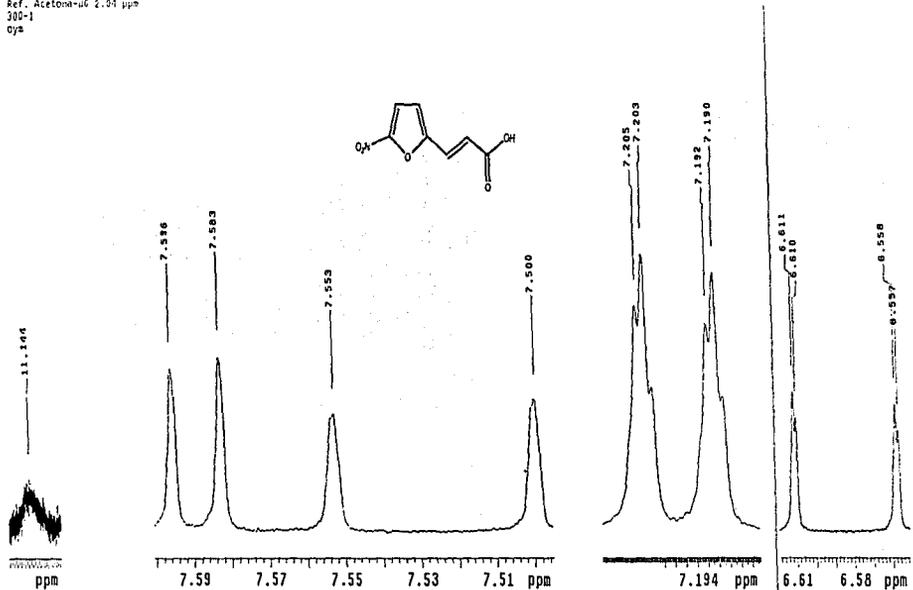
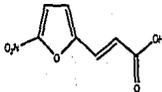
A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines surrounds the central text.

11 APÉNDICE



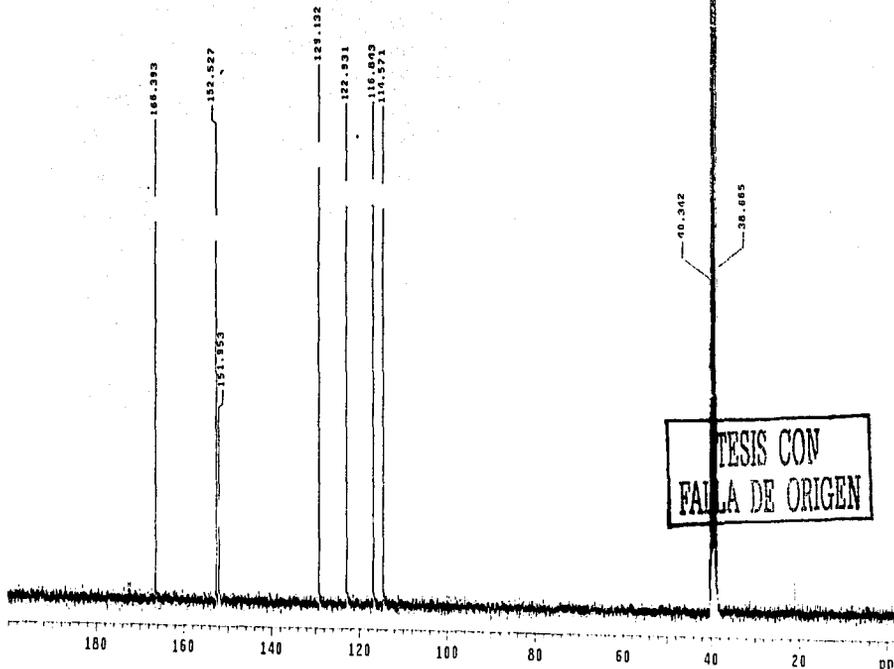
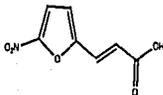
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

U441
7 abril 2004
Dra. Rocío Peces / Mariuel Elvira
H / Acetona-d6
10 255.7 MHz
Ref. Acetona-d6 2.01 ppm
300-1
0ya



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1541
KJEMRO, 2002
Dra. Keren Pizaro / Michael Echeuri
N. / EMSO
150 MHz, 25.0 MHz
Ref. EMSO 39.5 ppm
202-2
dm



40.561
38.761
38.526
36.945

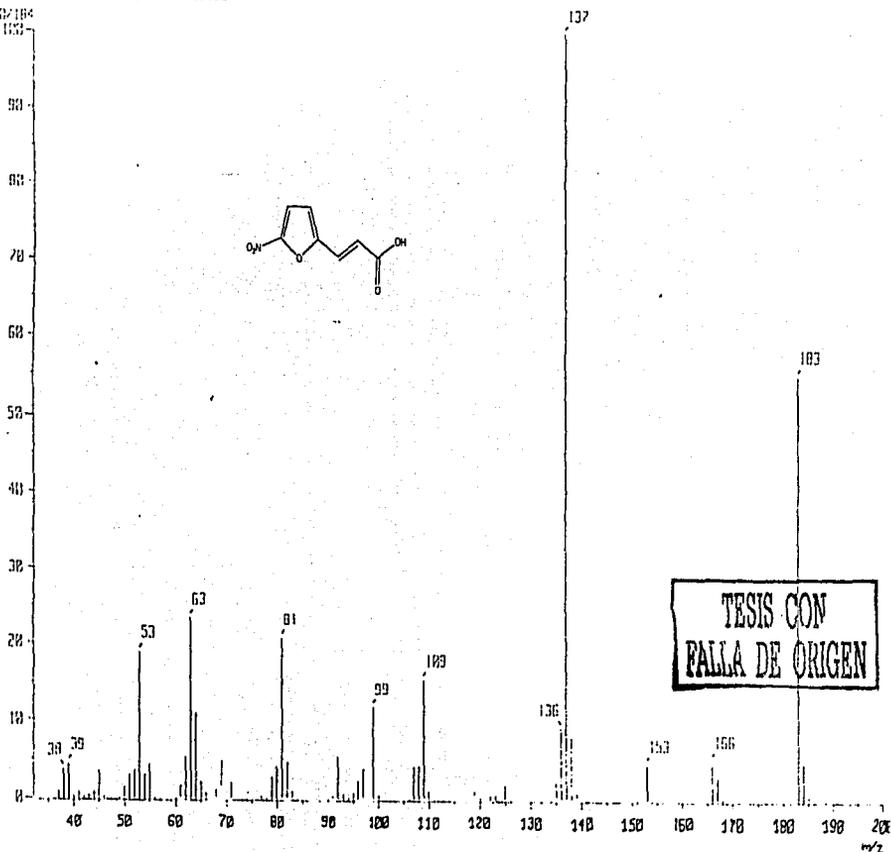
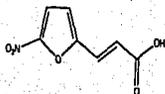
[Mass Spectrum]

RT : 10.17 min

Scan# : (369,372)-(292,370)-(... Temp : 20.2 deg.C

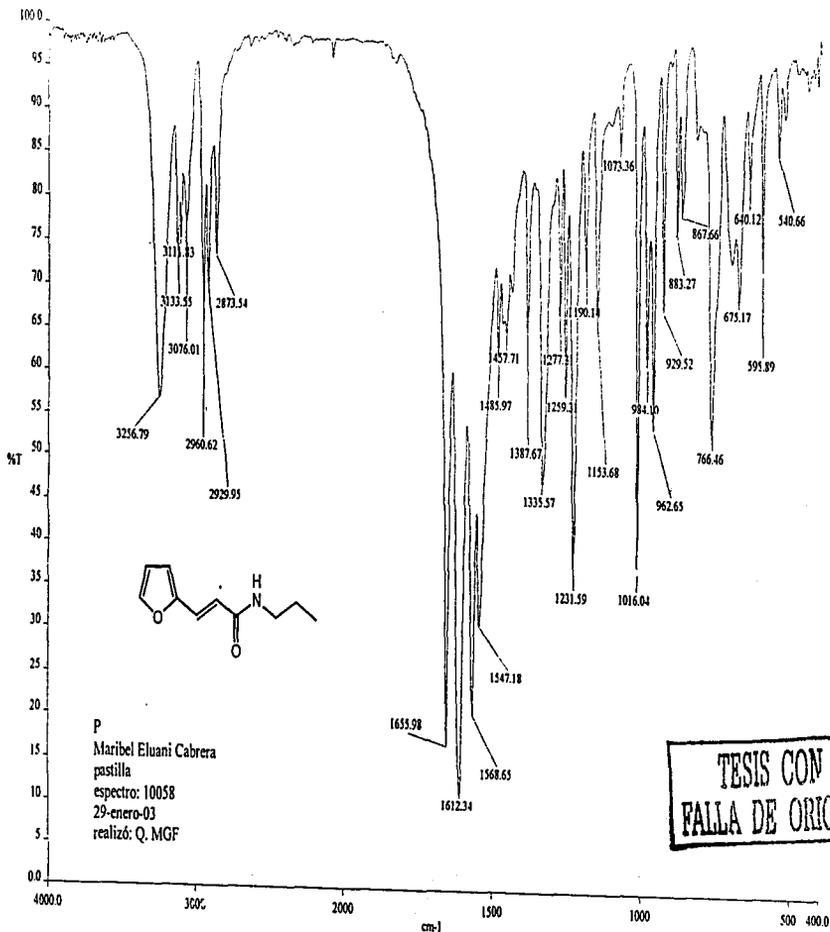
Ion Mode : EI+

Int. : 10.22



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

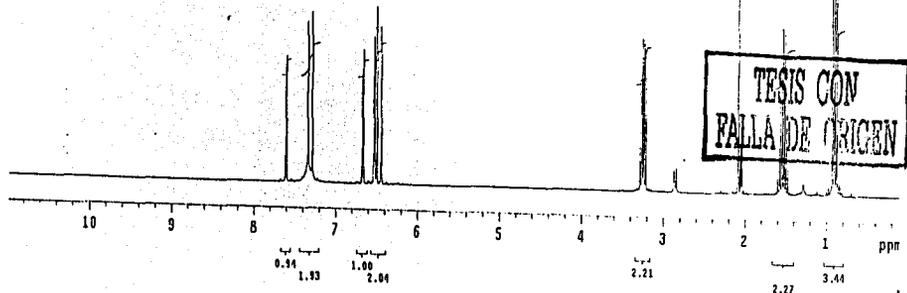
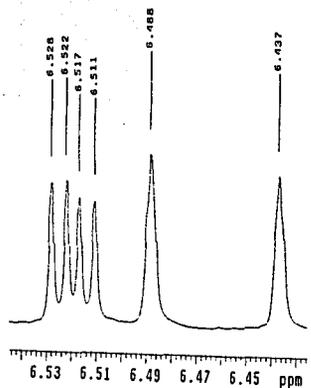
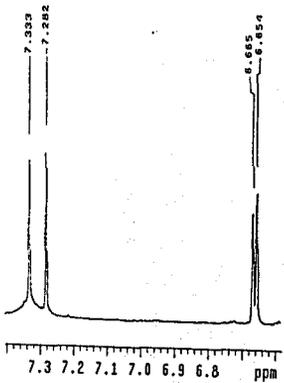
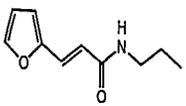
m/z



P
 Maribel Eluani Cabrera
 pastilla
 espectro: 10058
 29-enero-03
 realizó: Q. MGF

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

USAI
2 abril 2003
Tra. Rocío Pozas / Maribel Elvani
P. Acetona-d6
3H 299.7 MHz
Ref. Acetona-d6 2.01 ppm
300-1
cyn



USAI

2 abr 11 2003

Dr. Encio Pozas / Maribel Elvani

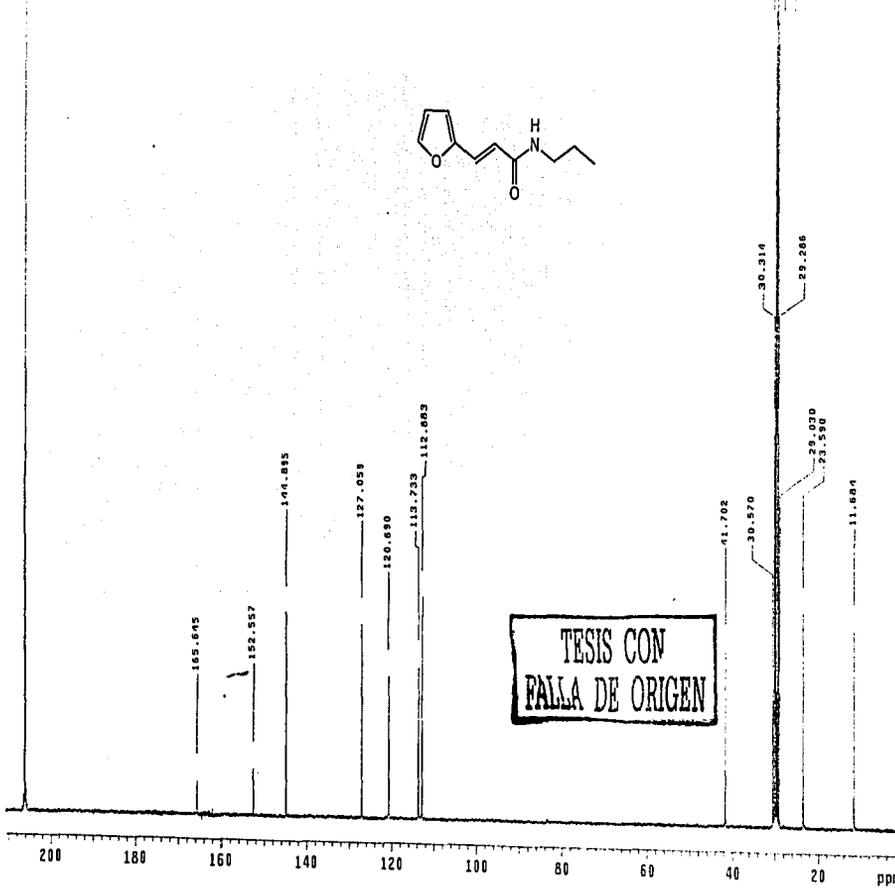
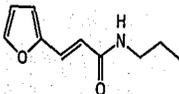
RS / Acetona-d6

100 % 5 miz

ref. Acetona-d6 29.8 ppm

40-1

0ym



TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

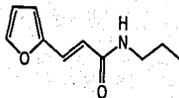
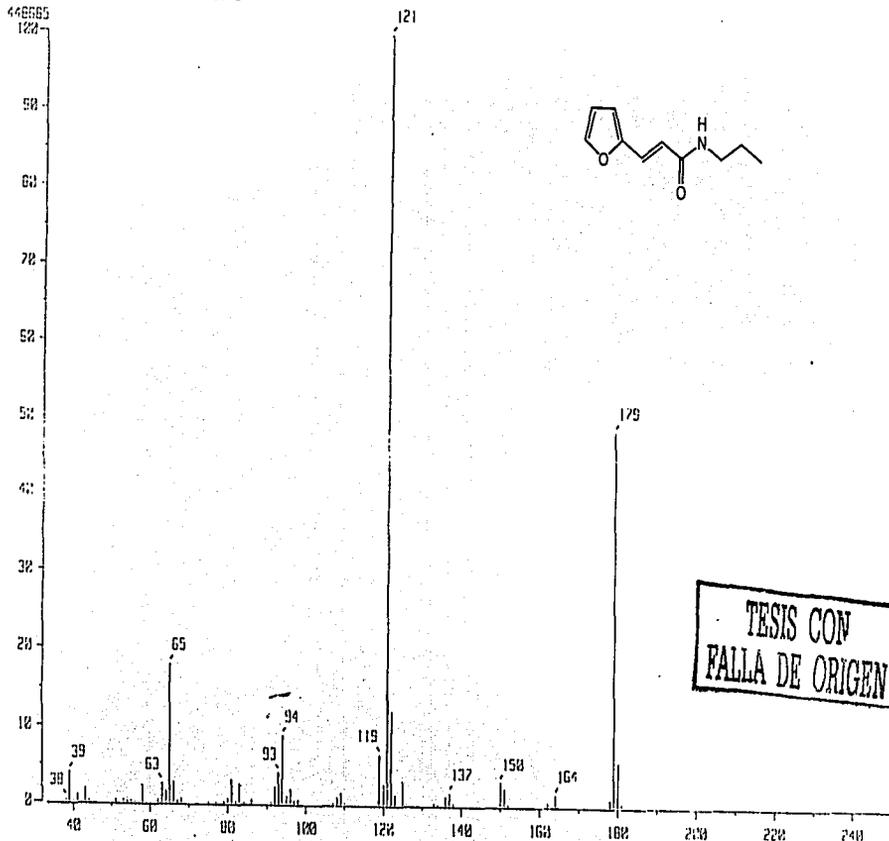
Mass Spectrum 1

T: 6.64 min

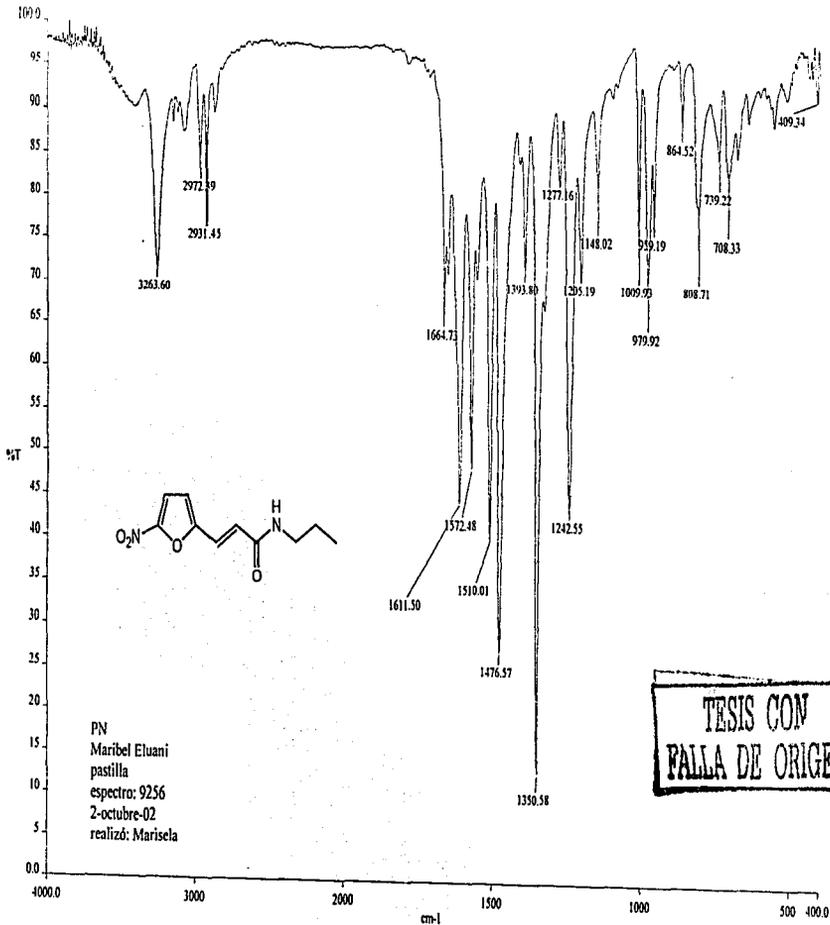
In Mode: EI+

Scan#: (241,243)-(211,227)-... Temp: 27.4 deg.C

Int.: 42.79

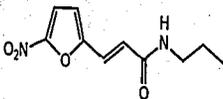


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

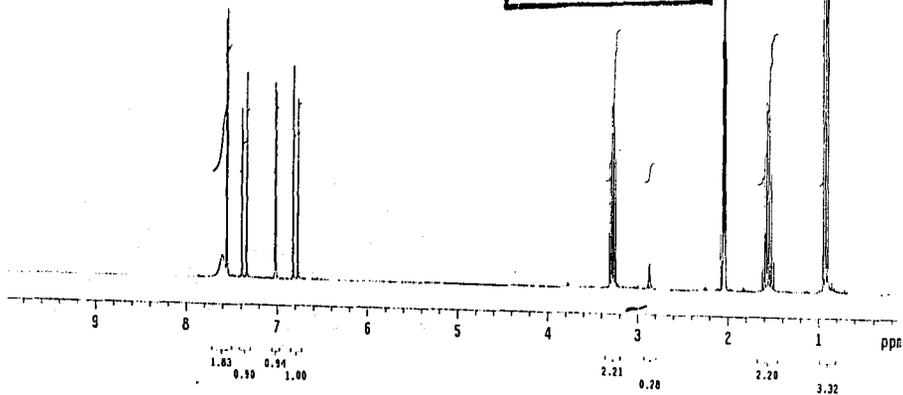


a:9256.sp

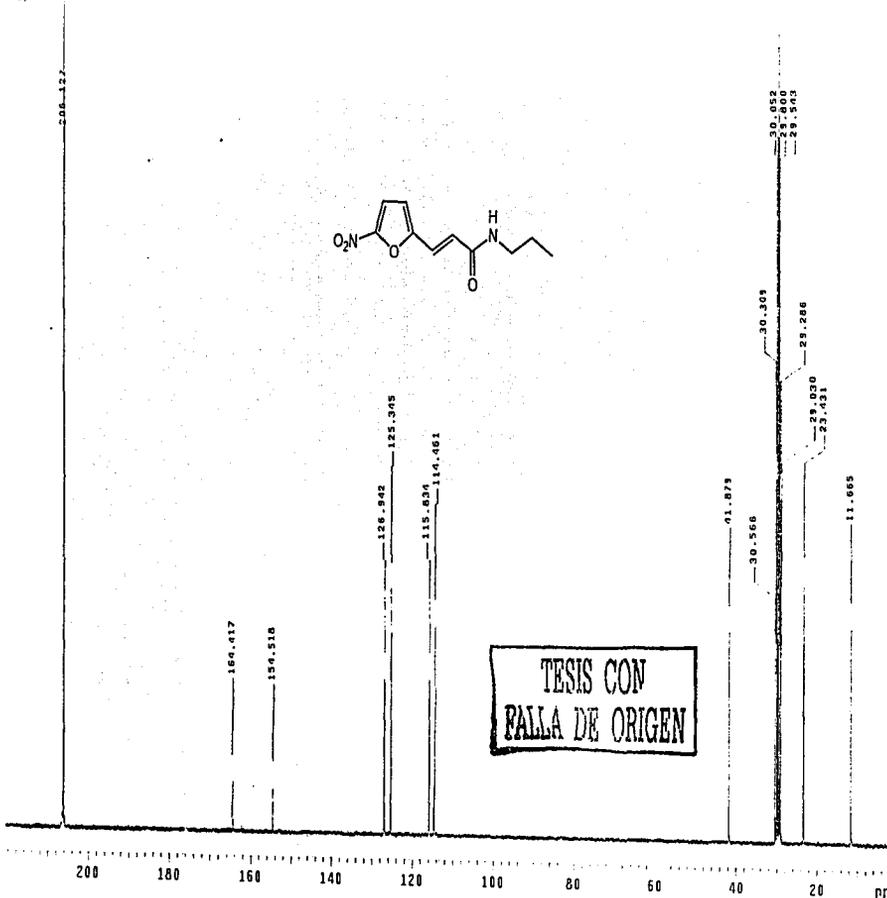
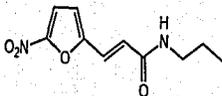
10 octubre 2002
Dra. Rosa Pozas / Matilde Elvira
Pl: 2 Acetona-d6
10 129.7 Hz
Ref: Acetona-d6 2.04 ppm
300-
Oya



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



10 octubre 2002
Dra. María Paz de Marchel Elvira
FV - Arcetona-06
170.75.8 MHz
Ref. Arcetona-06 29.8 ppm
300-1
cm



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Mass Spectrum]

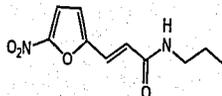
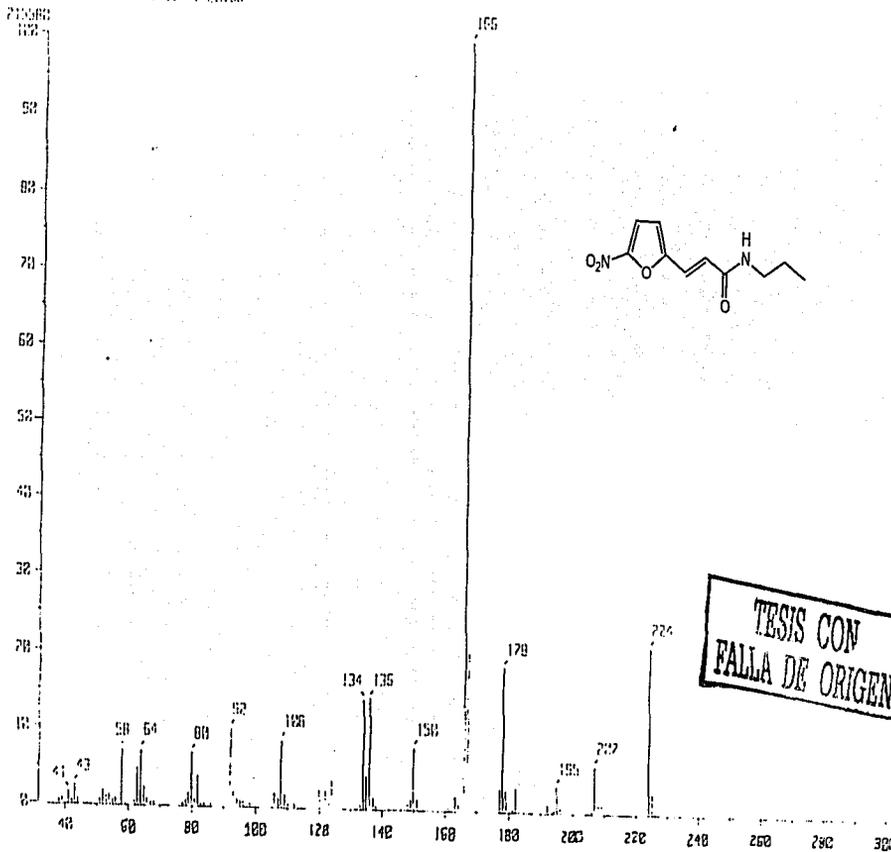
RT : 17.35 min

Scan# : 449-(461,470)

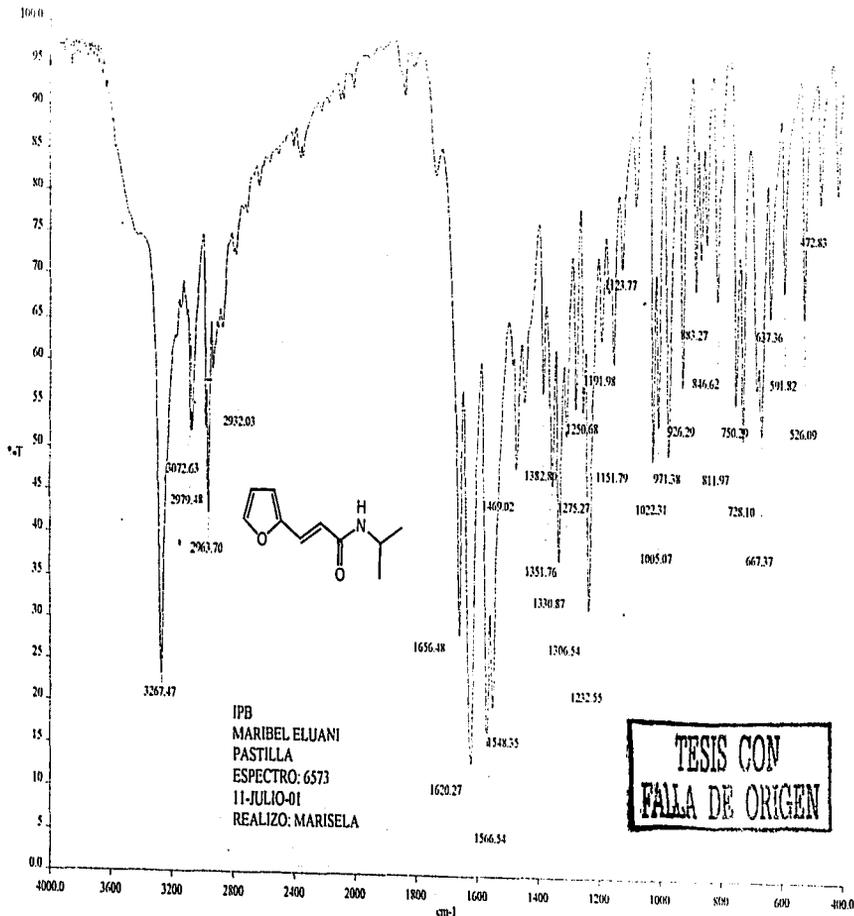
Temp : 27.7 deg.C

Ion Mode : EI+

Int. : 20.15



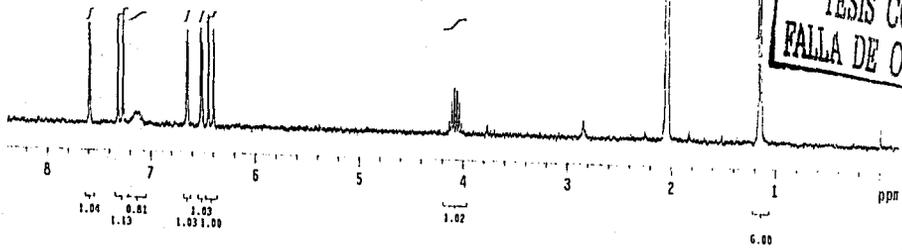
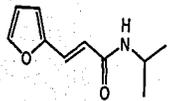
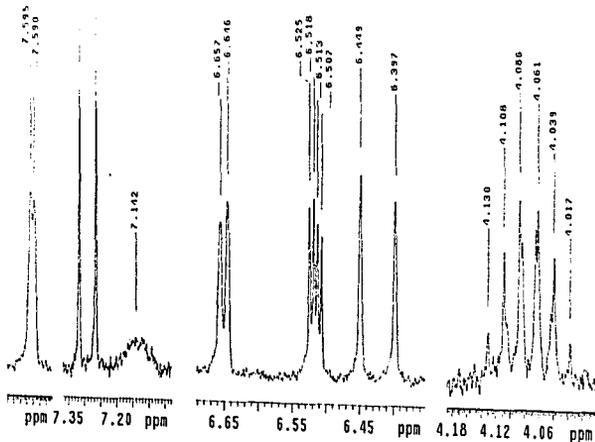
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IPB
 MARIBEL ELUANI
 PASTILLA
 ESPECTRO: 6573
 11-JULIO-01
 REALIZO: MARISELA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

16. OCTUBRE 1962
Dra. Rosa Rojas-Martel Eliam
ID. Activa d-6
DM. 239.7 Mcz
Ref. Activa 2.01 ppm.
300-2
rds



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Mass Spectrum]

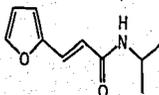
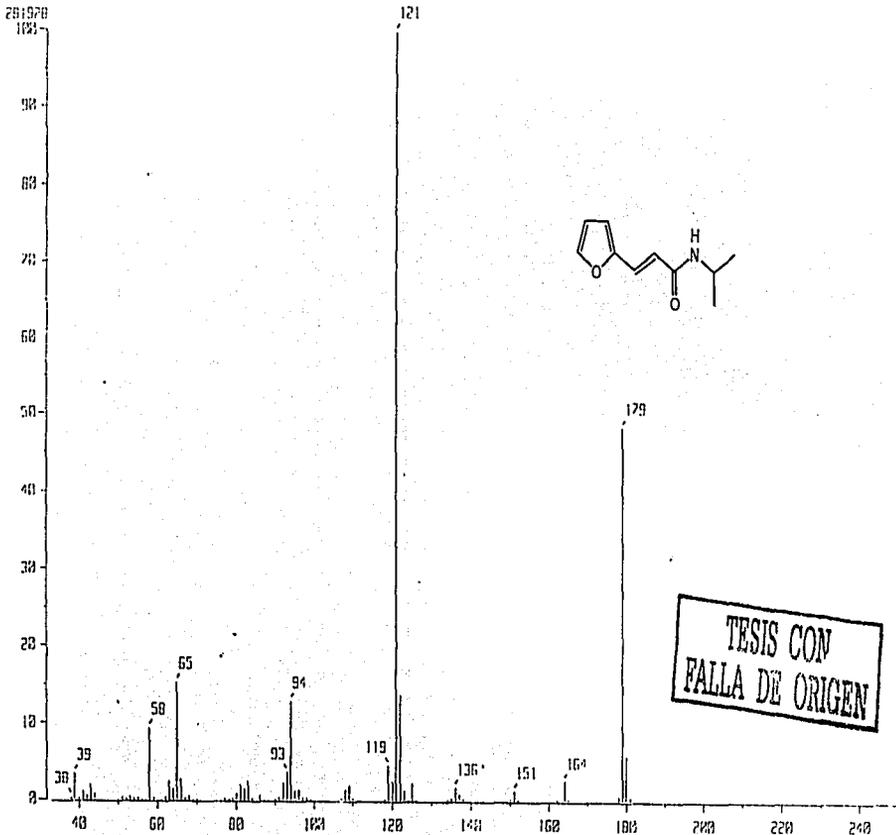
RT : 9.12 min

Scan# : 337

Temp : 26.7 deg.C

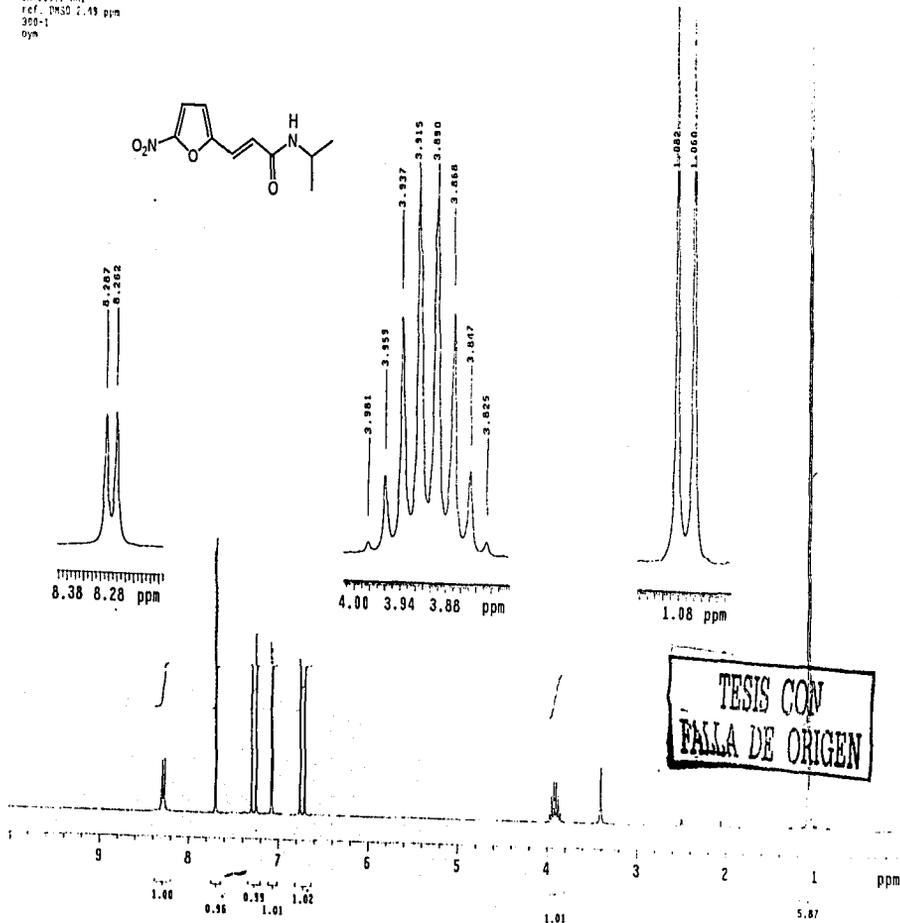
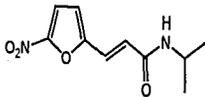
Ion Mode : EI+

Int. : 26.89



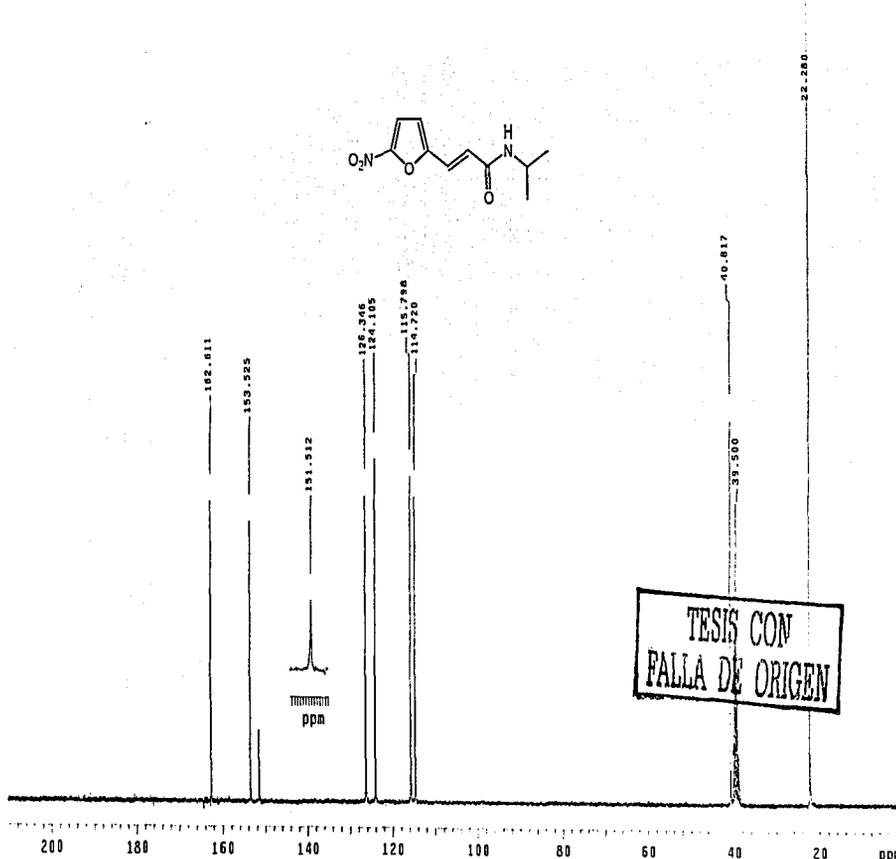
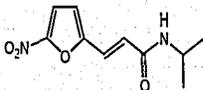
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

USAC
12 enero 2003
Dra. Rocío Pozas / Maribel E.
IPM QMSO
IH 299.7 MHz
ref: DMSO 2.49 ppm
360-1
0ym



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LSM
14 enero 2003
DIA. Ponce Pizarro, Karibel F.
IDH - 6MSO
127.75 MHz
ref. DMSO -d₆ ppm
260-1
079



125

[Mass Spectrum]

RT : 11.88 min

Scan# : 437-1447, 4501

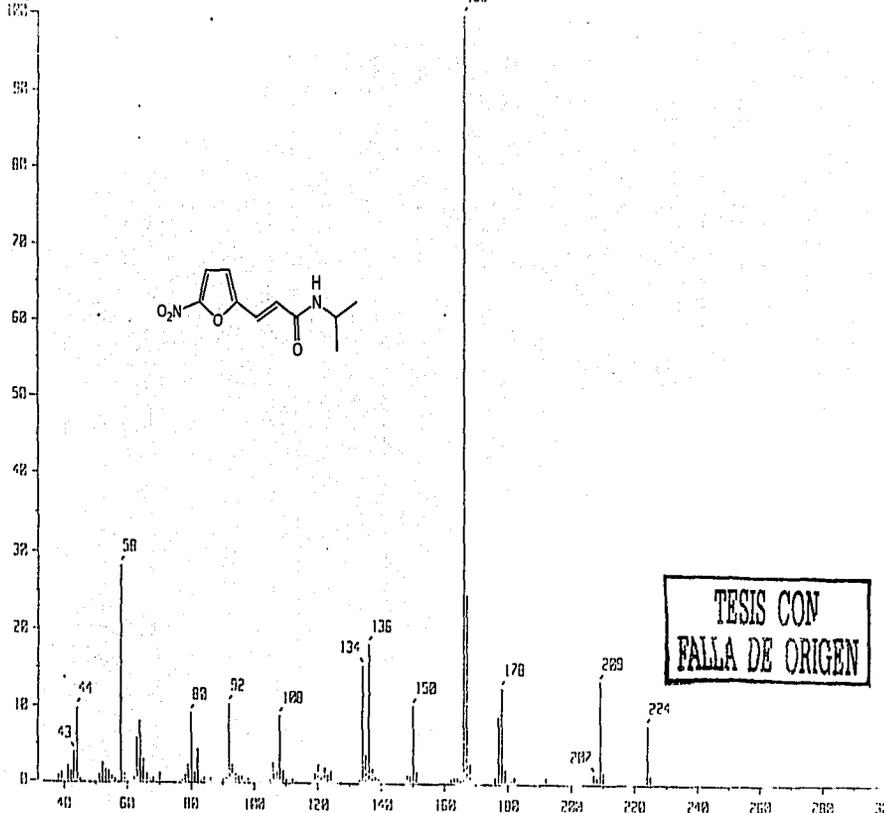
Temp : 25.1 deg.C

Ion Mode : EI+

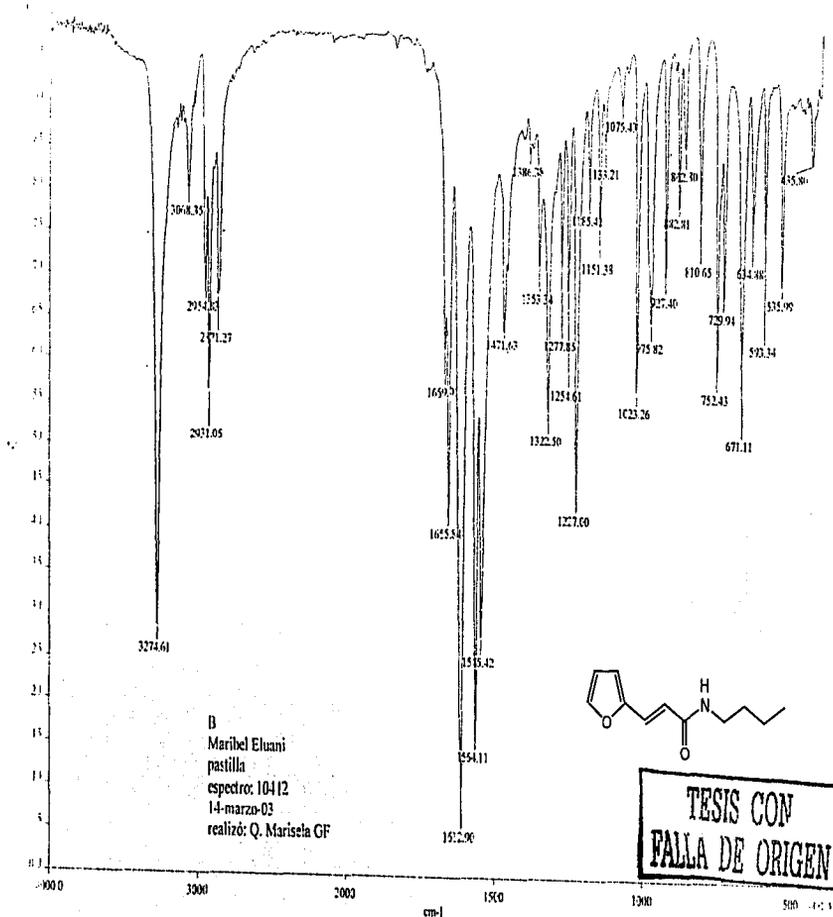
Int. : 12.53

163287

156

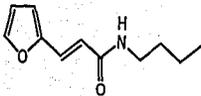


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

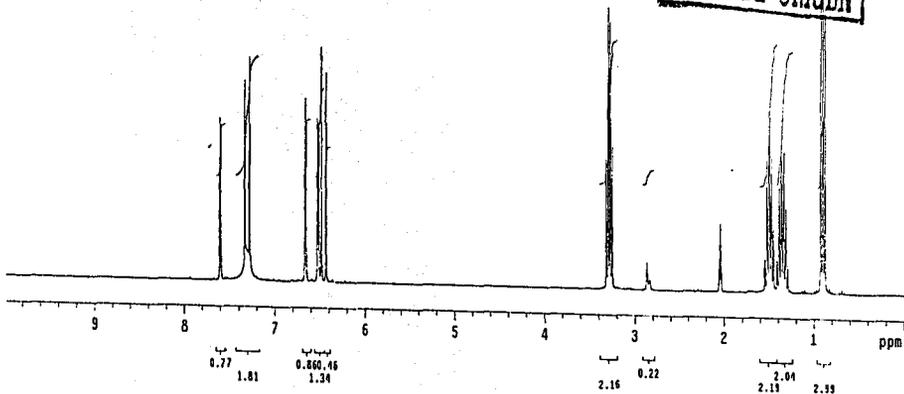


TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

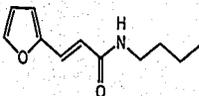
USA1
13 marzo 2003
Dra. Rocio Pozas / Mariel Elvira
8 / Acetona-d6
311 299.7 MHz
Ref. Acetona-d6 2.04 ppm
300-1
Oya



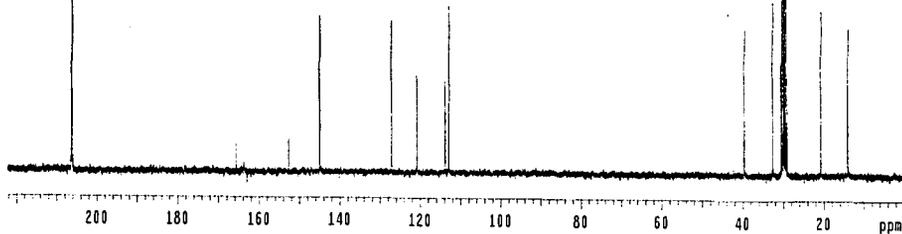
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



0042
13 marzo 2001
Dra. Rocío Pozas / Mariel Elvira
B / Aretosa-06
190 75.5 MHz
ref. Acetoni-06 29.8 ppm
300-1
0ya



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



[Mass Spectrum]

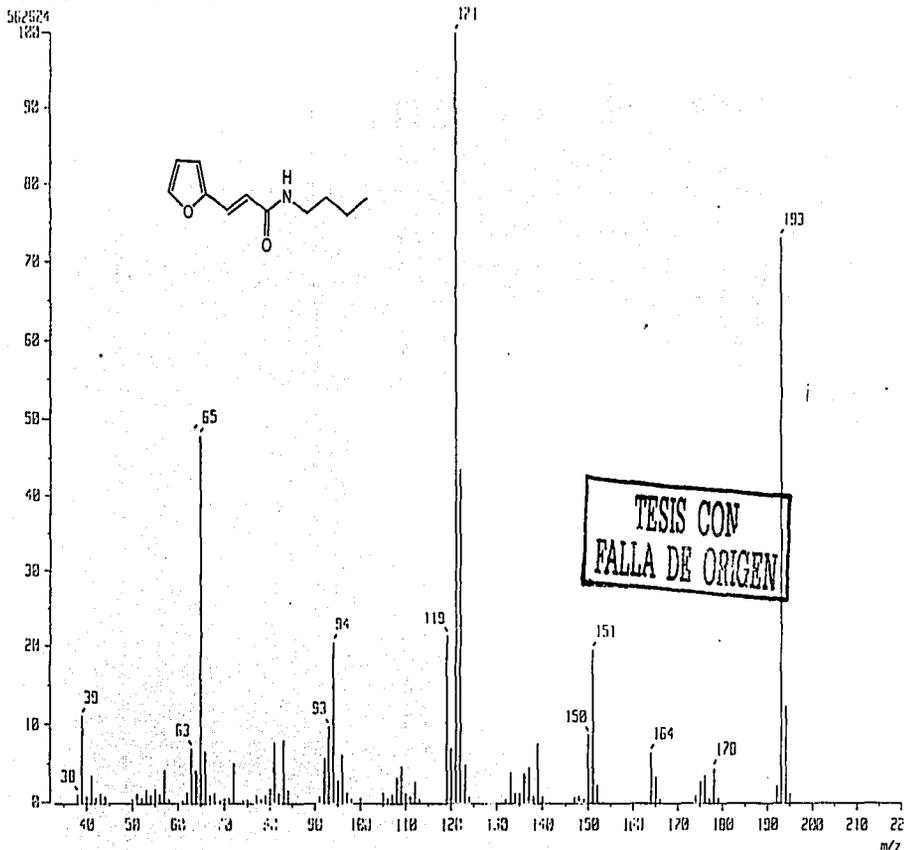
RT : 2.31 min

Scan : (12,13)-(19,41)

Temp : 25.0 deg.C

Ion Mode : FI+

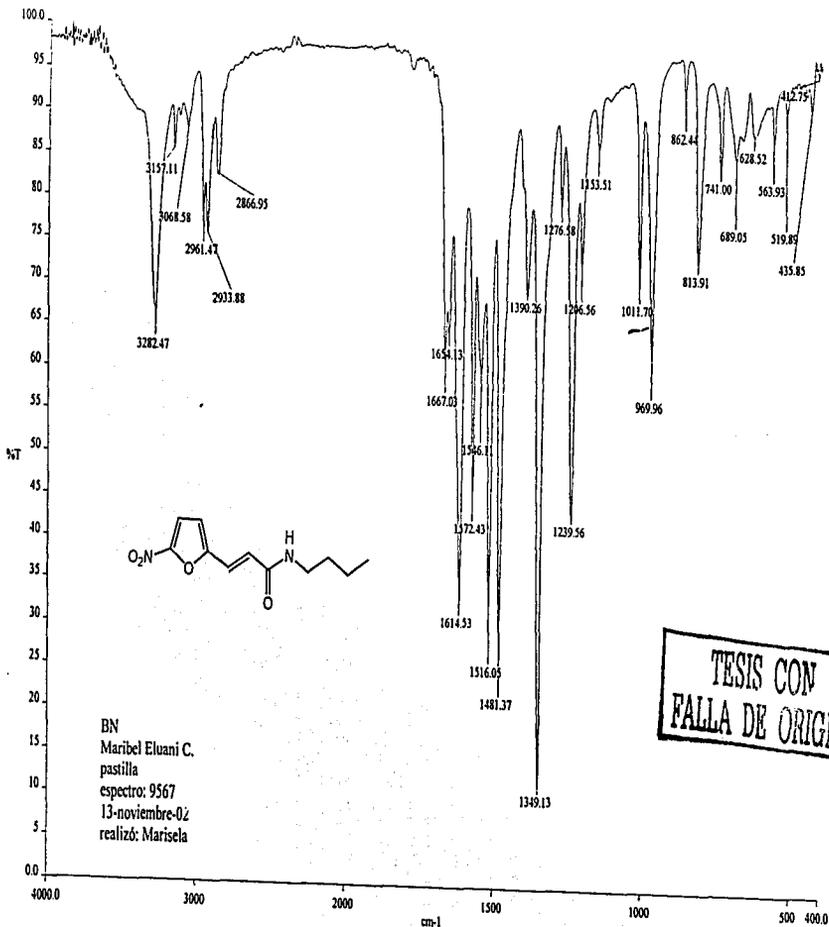
Int. : 53.66



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

m/z

130

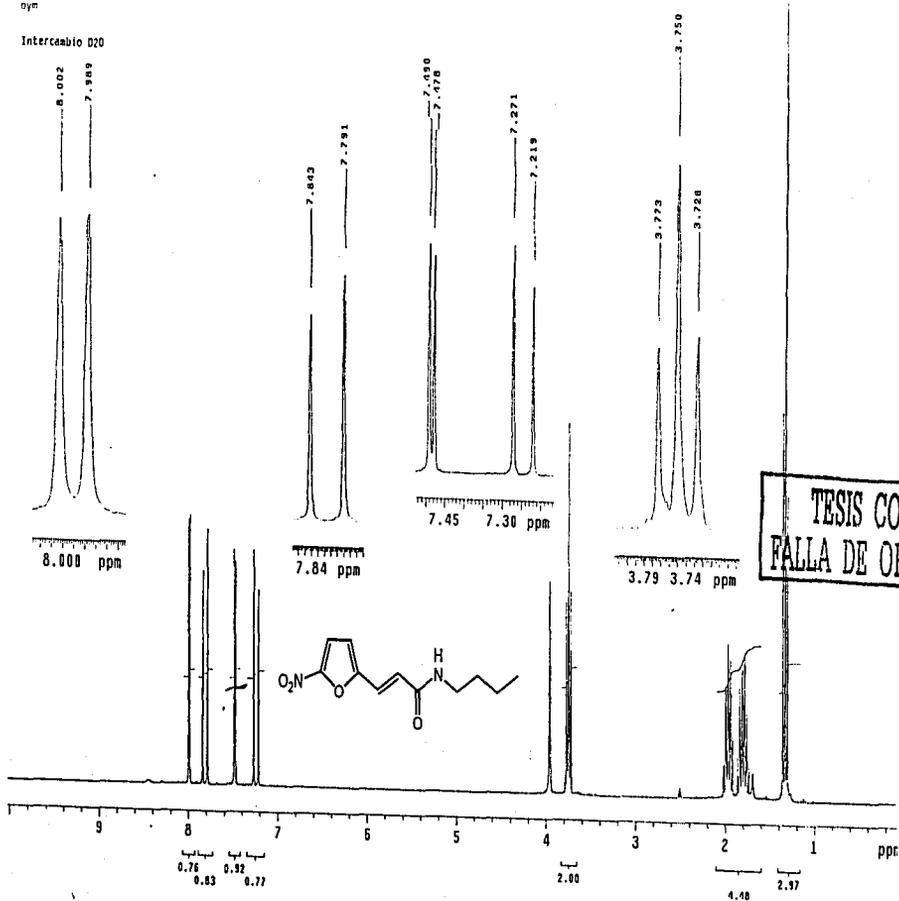


TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

— a:09567.sp

21 febrero 2003
Dra. Susana Rojas / Maribel Elvira
EN / Acetona-d6
1H 250.7 MHz
Ref.: Acetona-d6 2.04 ppm
300-1
oym

Interceambio D20



[Mass Spectrum]

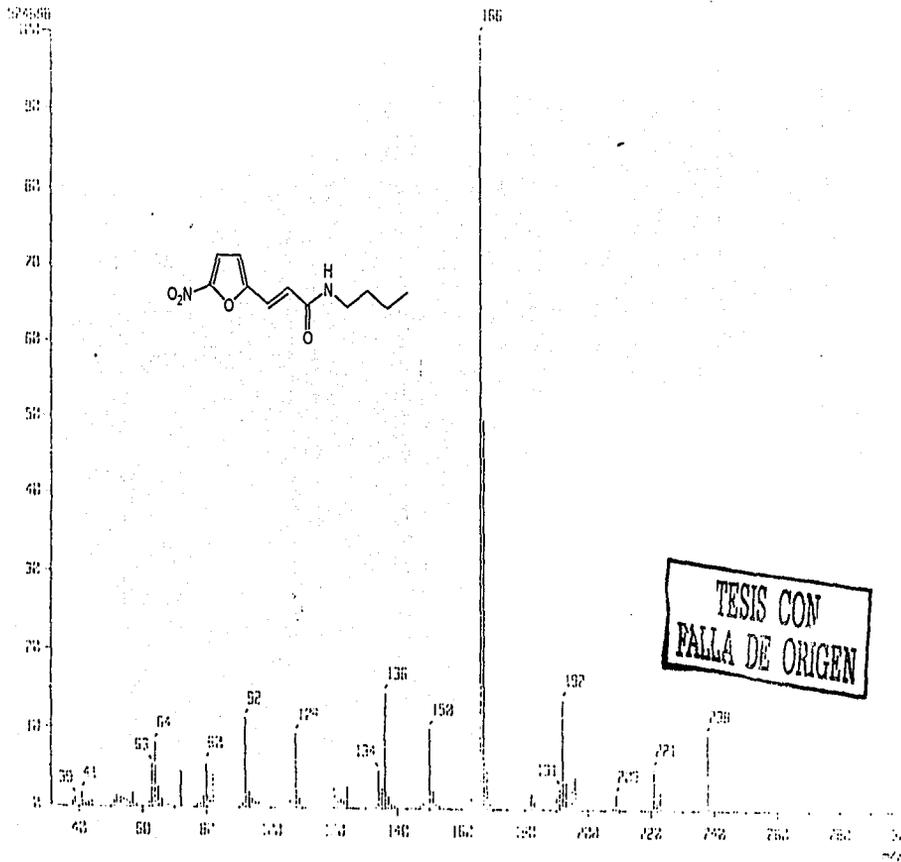
RT : 17.50 min

Scan# : 473

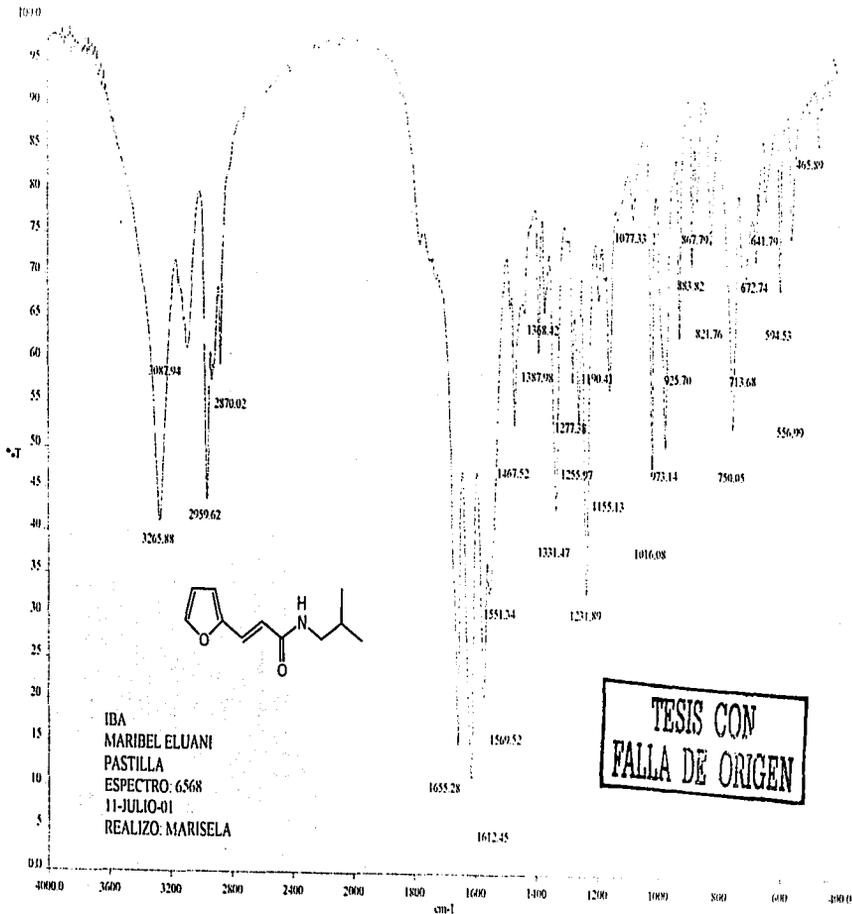
Temp : 29.1 deg.C

Ion Name : F1+

Int. : 50.00



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IBA
 MARIBEL ELUANI
 PASTILLA
 ESPECTRO: 6568
 11-JULIO-01
 REALIZO: MARISELA

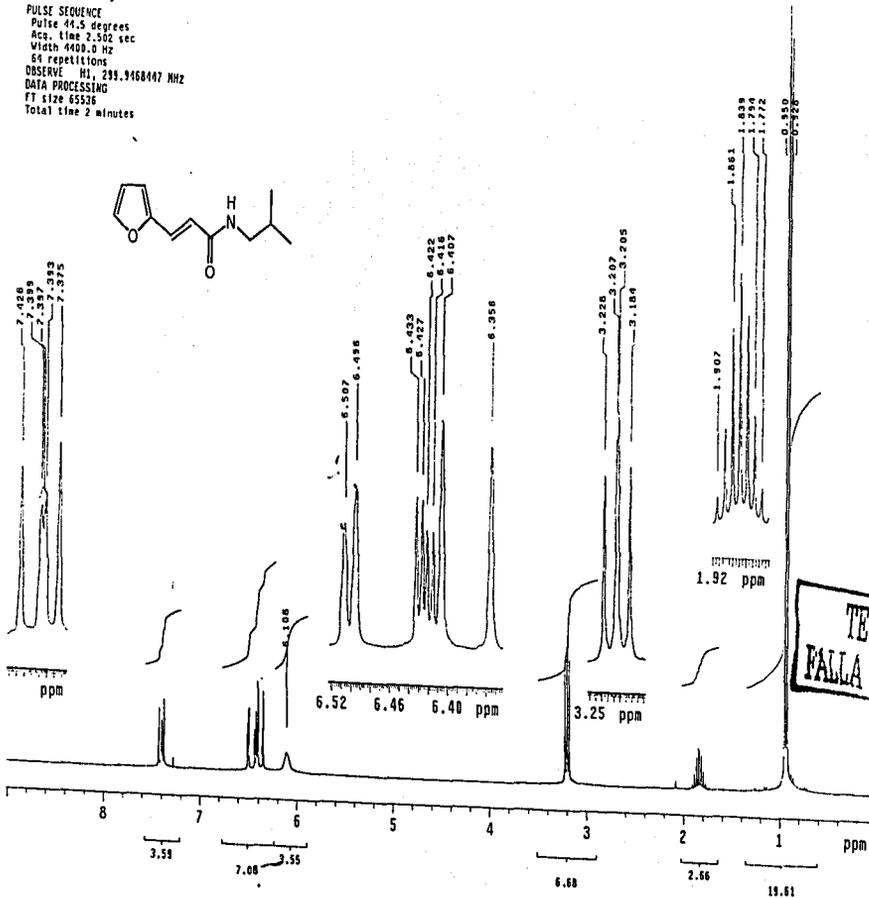
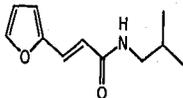
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

U.S. Gov't
Dra. R. Pozas
7-IV-63
AAH

Solvent: cdcl₃
Ambient temperature
UNITY-300 "rang"

PULSE SEQUENCE
Pulse 44.5 degrees
Acc. time 2.502 sec
Width 4400.0 Hz
64 repetitions

OBSERVE H1, 299.9160007 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 65520
Total time 2 minutes

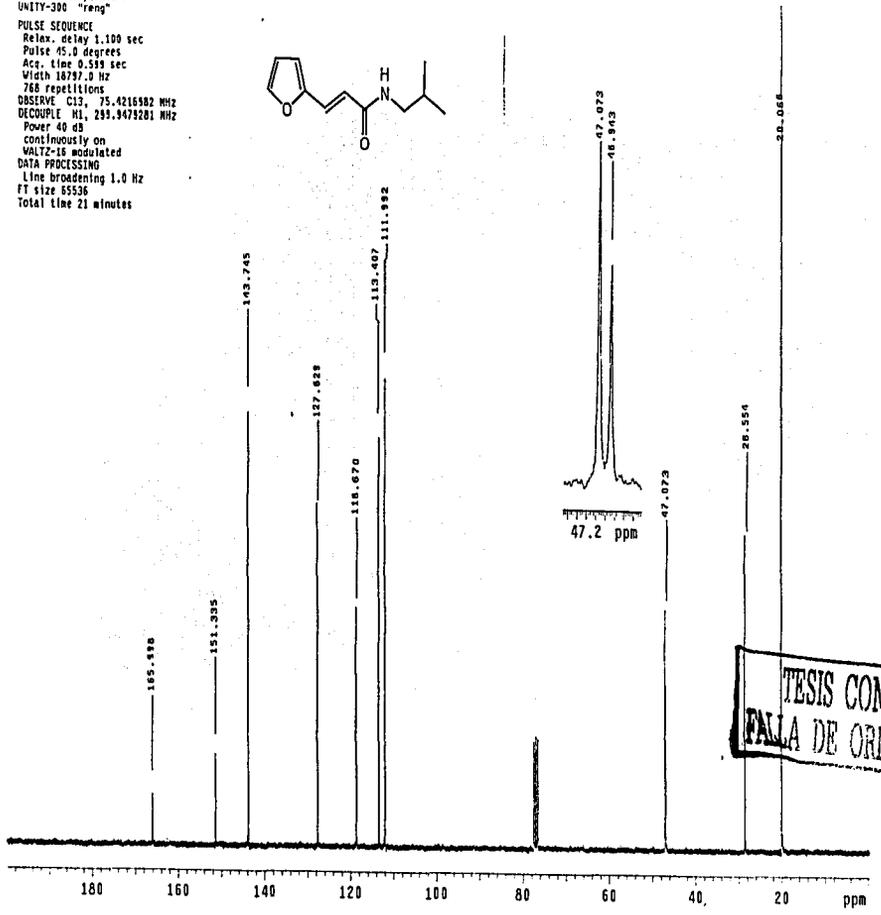
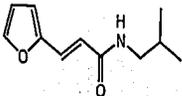


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

URANO-M
Dra. P. Pozas
7-IV-00
RAH

Solvent: cdcl3
Ambient temperature
UNITY-300 "reng"

PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.100 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.589 sec
Width 16787.0 Hz
768 repetitions
OBSERVE C13, 75.4216982 MHz
DECOUPLE H1, 289.9479281 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 minutes



TESIS CON
FALA DE ORIGEN

Mass Spectrum 1

RT : 9.84 min

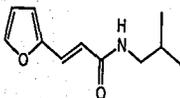
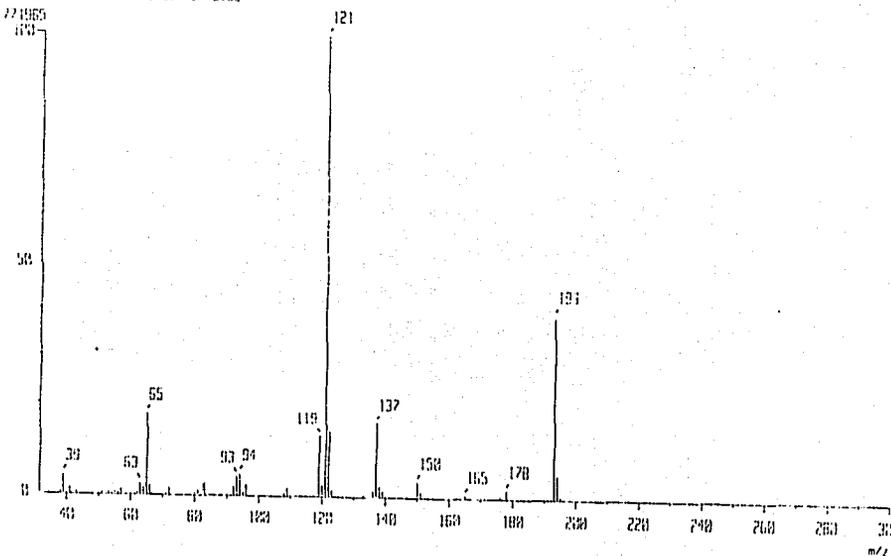
Scan# : (358,359)

Temp : 5.4 deg.C

Ion Mode : EI+

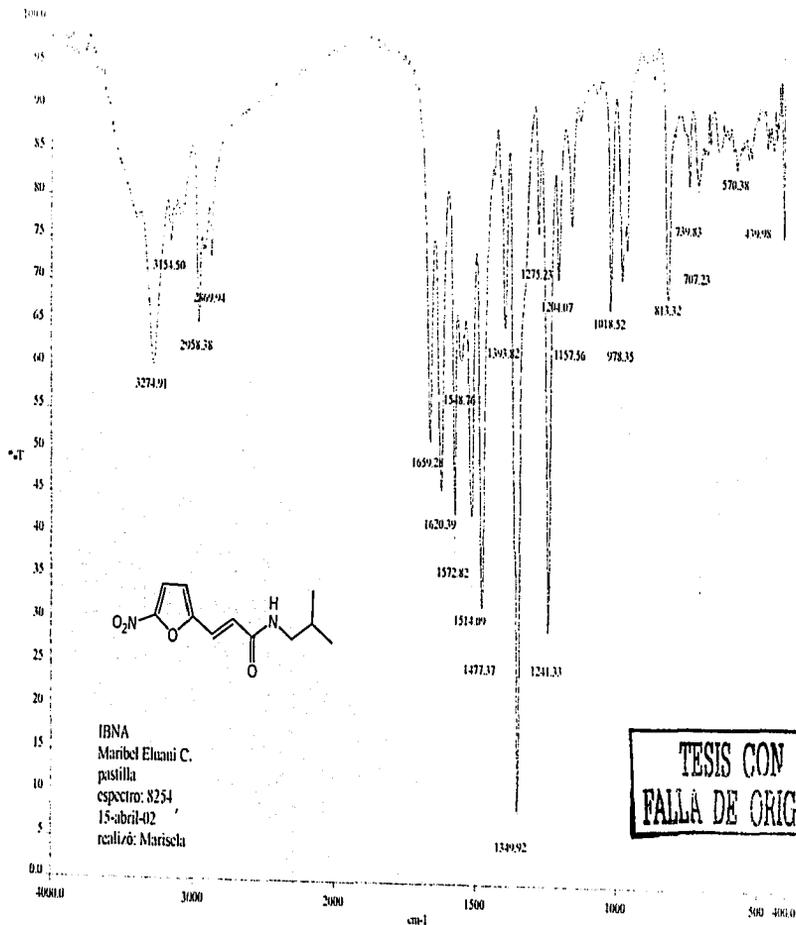
Int. : 73.62

Time (min)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

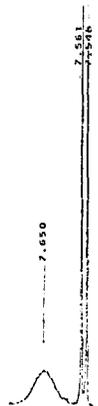
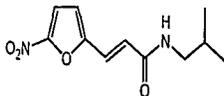
138



IBNA
 Maribel Eluani C.
 pastilla
 espectro: 8254
 15-abril-02
 realizo: Marischa

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

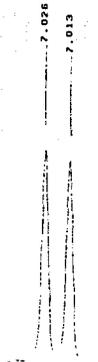
100%
C₁₂H₁₃N₂O₂
D.A. 231.2722
IEN 40.100000
H₁ 49.7 MHz
N11 Acetou-d₆ 7.01 ppm
400-1
00%



7.66 ppm



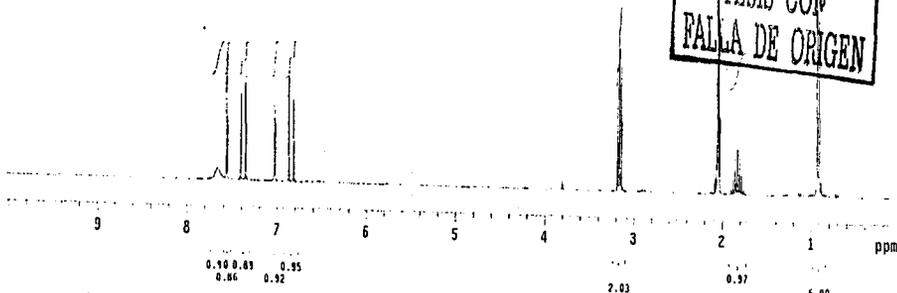
7.38 ppm



7.030 ppm

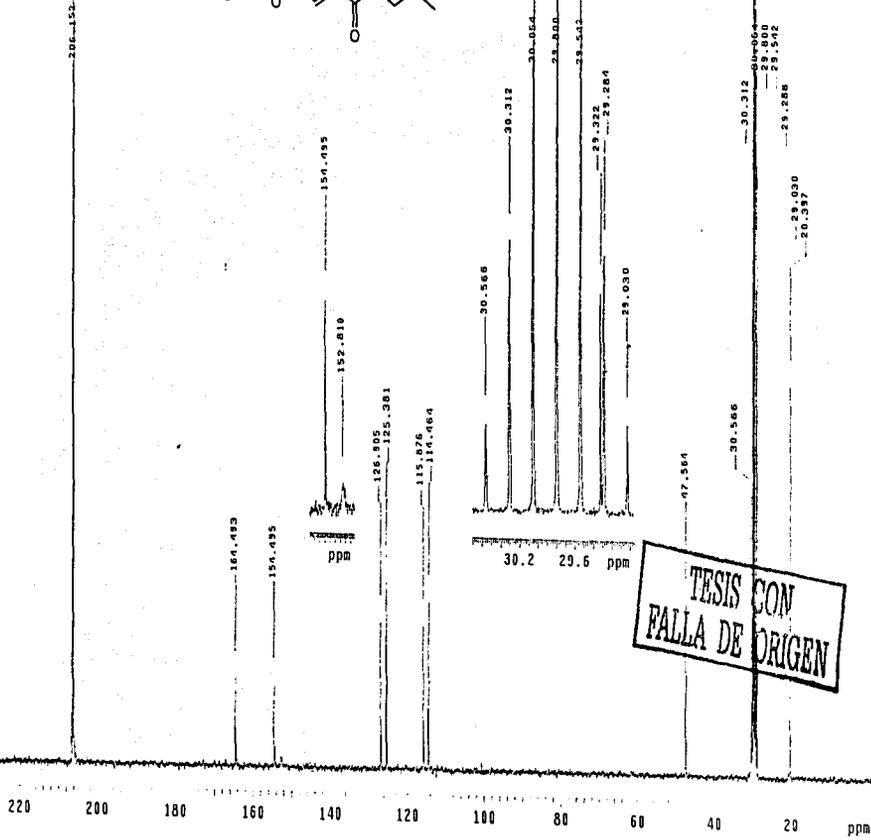
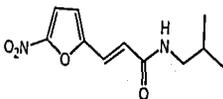


6.84 ppm



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

USGI
25.04.1968
Dist. R. 10.10.1968
125 - Acetona- d_6
130 75.5 Hz
ref. Acetona- d_6 29.8 ppm
200-1
O₂N



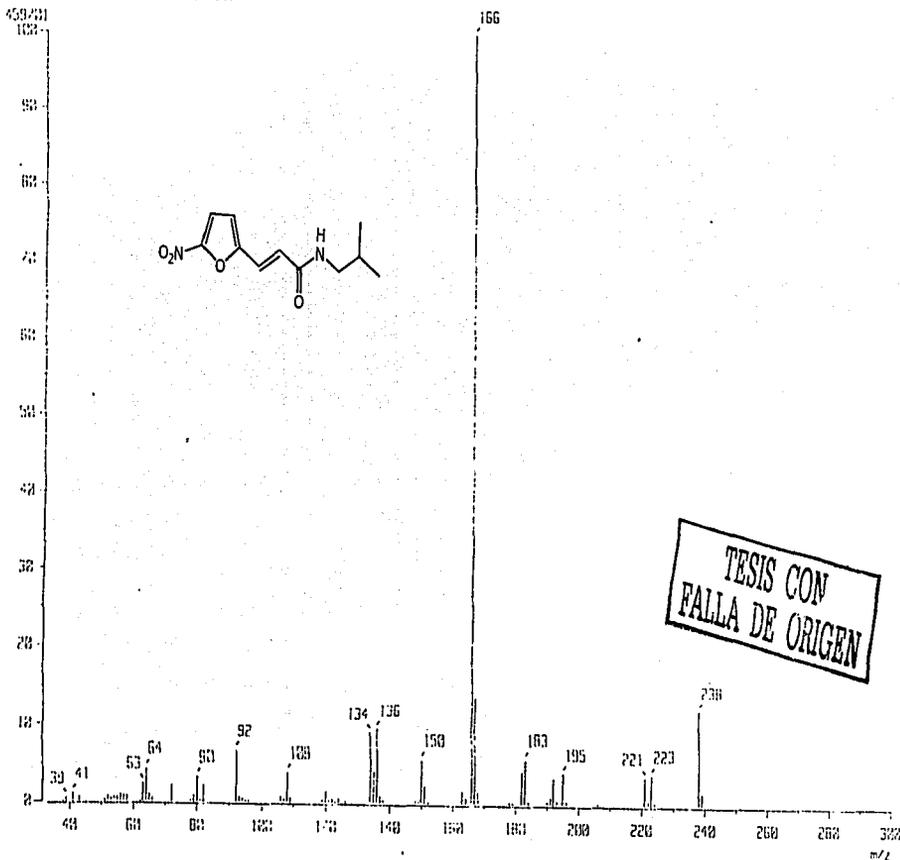
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[MASS Spectrum]

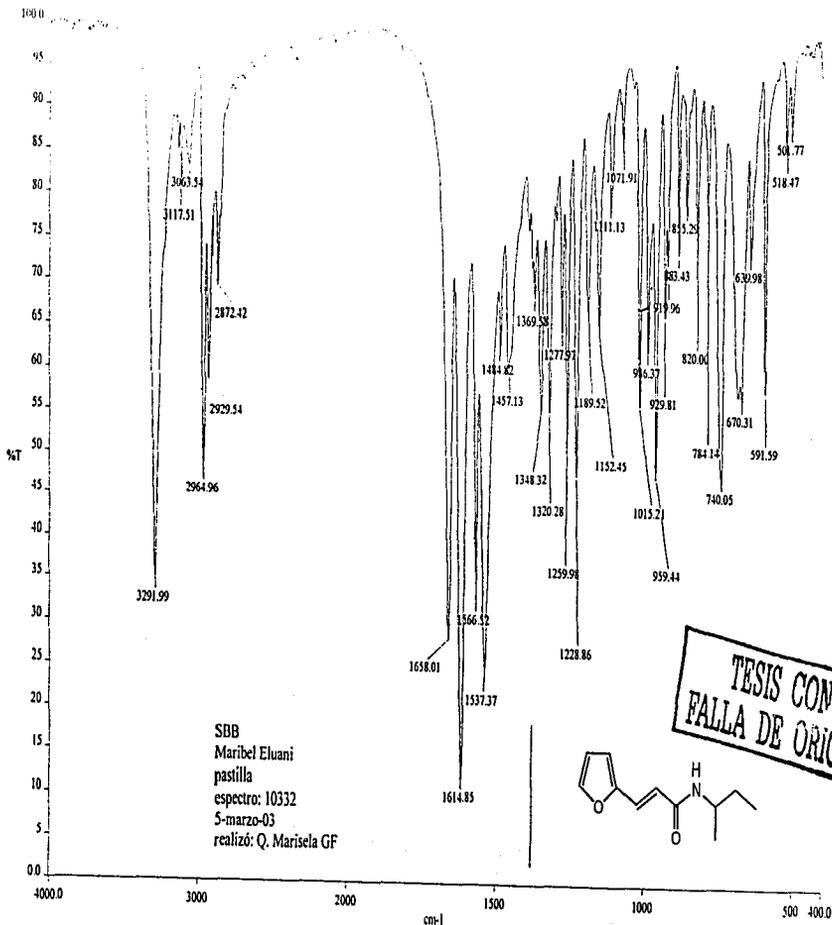
RT : 12.59 min
Ion Mode : EI⁺

Scan# : 458-456,477
Int. : 43,84

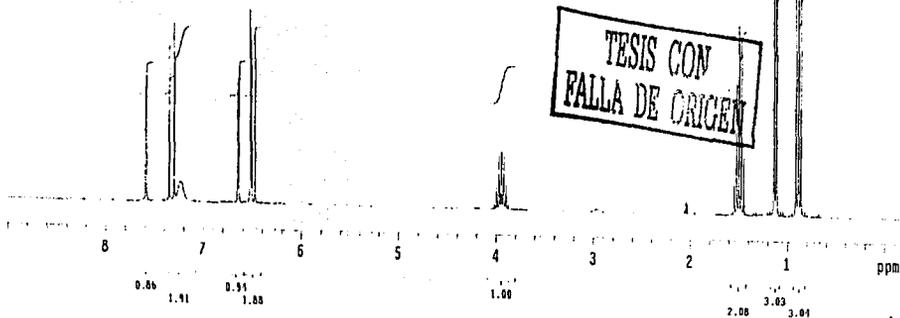
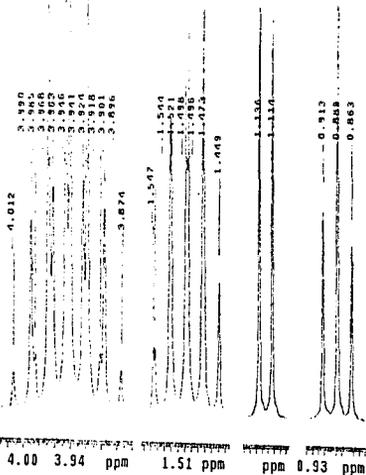
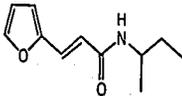
Temp : 22.2 deg. C



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



6241
 O. J. F. H. M. B. S. S.
 D. A. F. R. O. S. P. A. S. J. M. A. S. T. R. O. S.
 S. I. A. S. A. C. T. I. O. N. E. S.
 I. N. T. E. R. N. A. C. I. O. N. E. S.
 R. E. F. A. C. T. I. O. N. E. S.
 300-1
 v. m.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

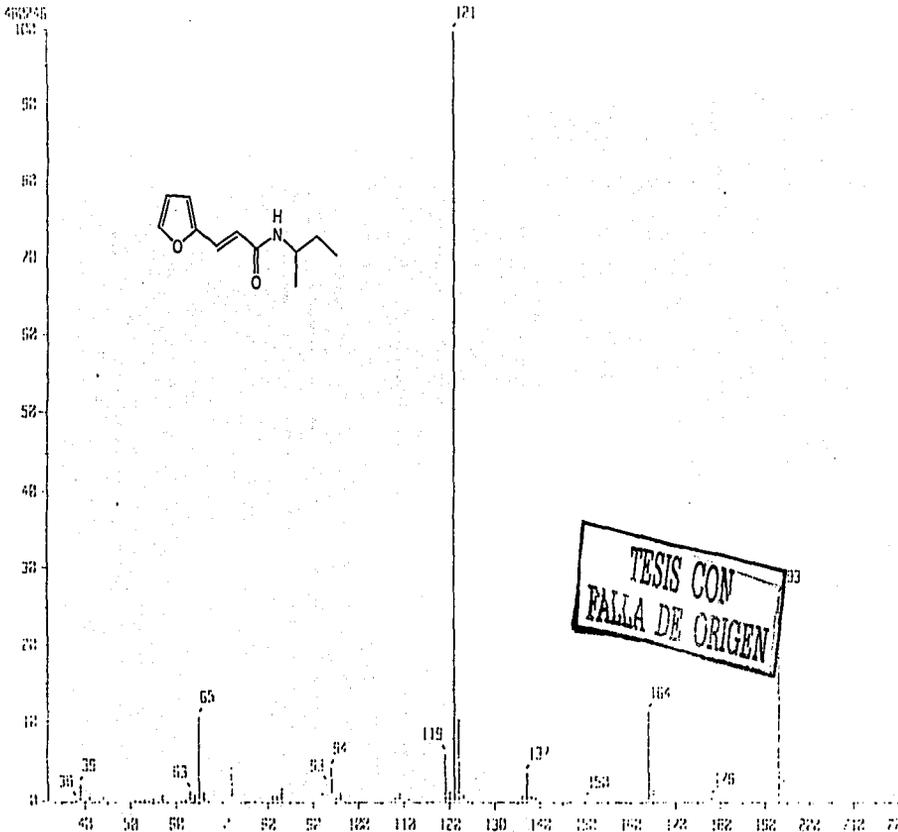
Mass Spectrometry

RT : 9.78 min

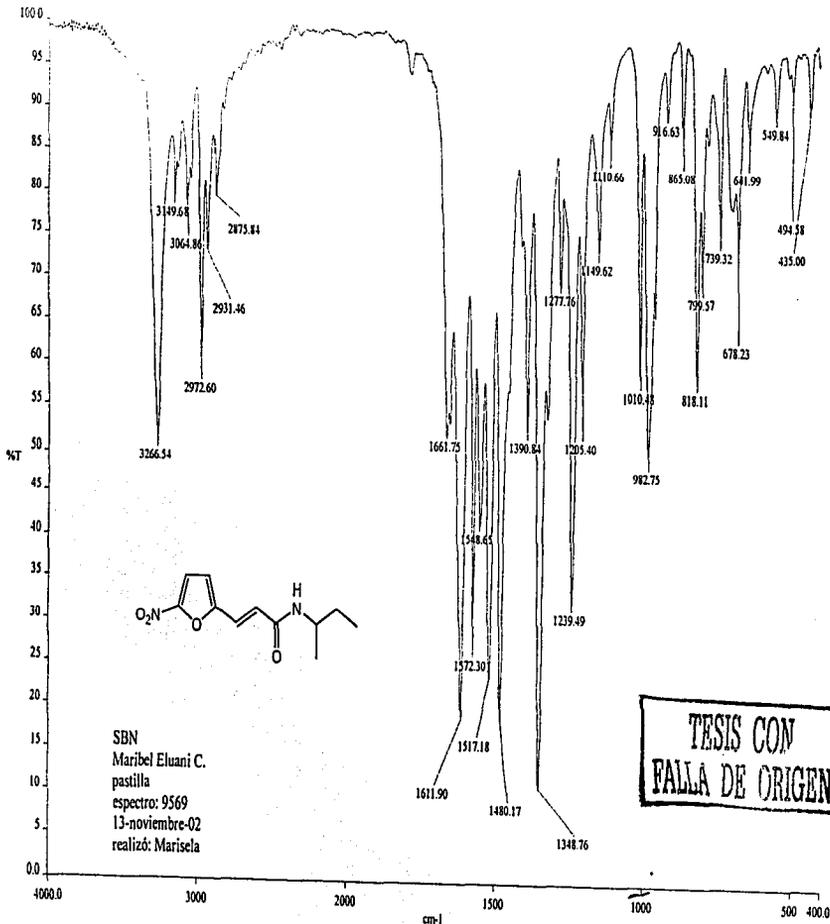
Scan : (9.534)-(9.810)-100-1... Temp : 27.5 deg.C

Ion Mode : EI+

Int. : 49.89



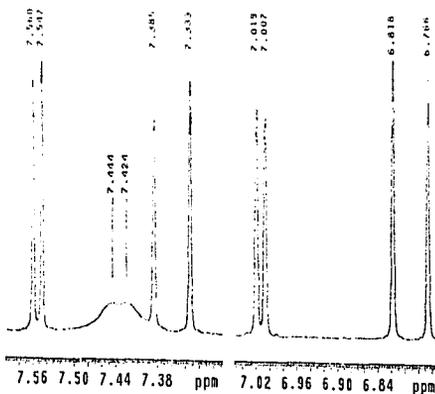
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



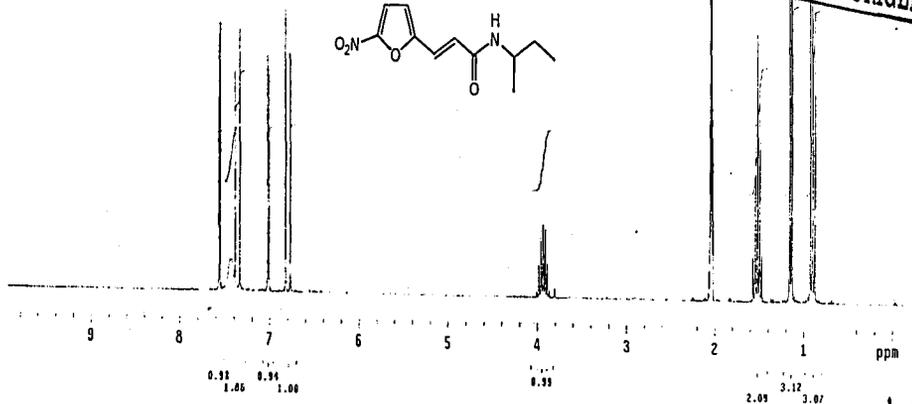
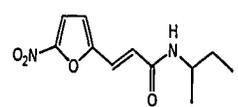
SBN
 Maribel Eluani C.
 pastilla
 espectro: 9569
 13-noviembre-02
 realizó: Marisela

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

1.041
 2.176x10⁴ 2.042
 Grd. 2000 Hz/ptp. 10000 Hz
 Sds. - Acetone-d₆
 Int. 33 - 1007
 Ref. Acetone-d₆ 2.01 ppm
 300-1
 0ym



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



148

[Mass Spectrum]

RT : 12.43 min

Scan# : 452-1465,4911

Temp : 29.2 deg.C

Ion Mode : FI

Int. : 67.49

655025
120

100

80

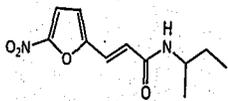
60

40

20

10

5



166

263

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

41

44

64

72

92

108

134

136

150

163

192

273

276

40

60

80

100

120

140

160

180

200

220

240

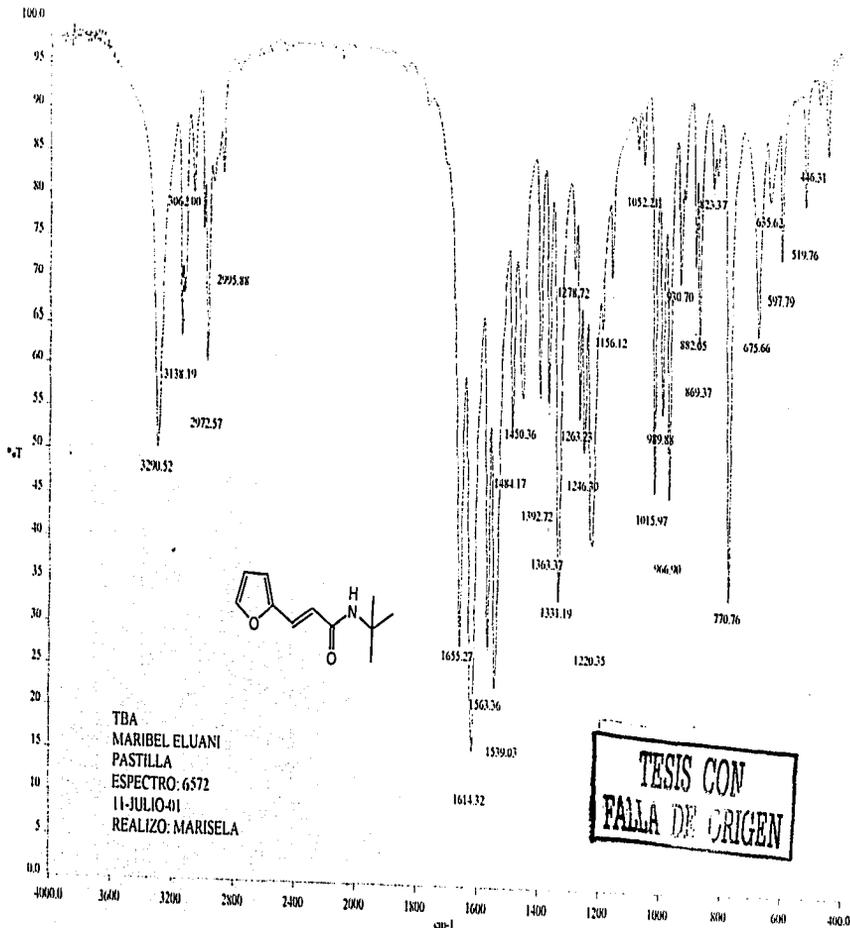
260

280

300

m/z

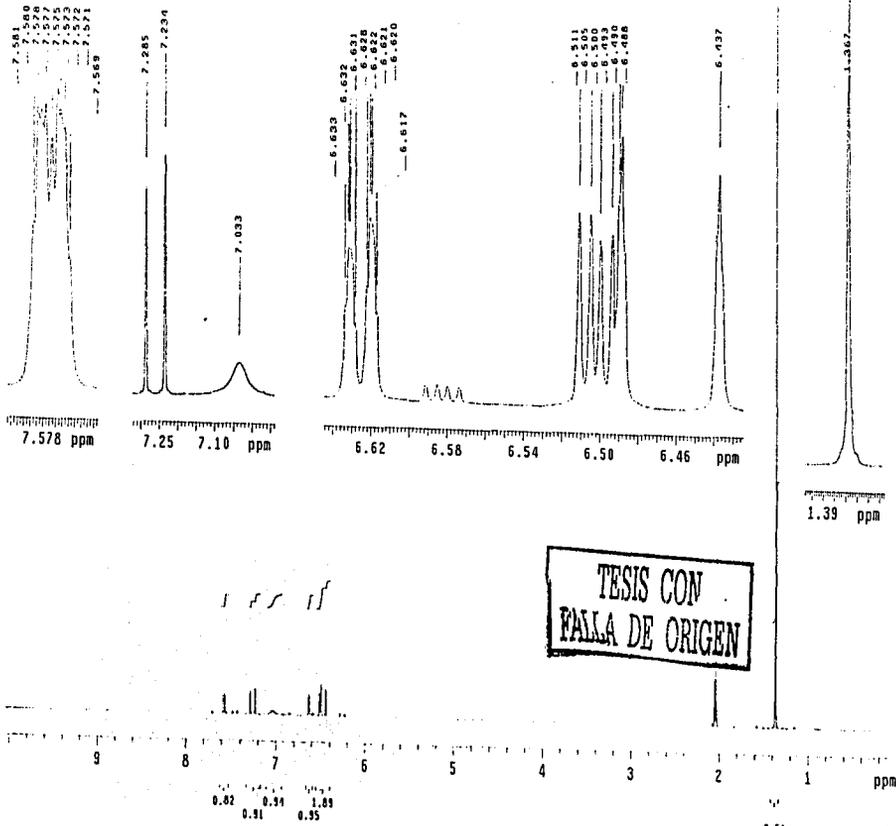
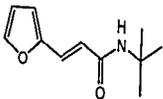
150



TBA
 MARIBEL ELUANI
 PASTILLA
 ESPECTRO: 6572
 11-JULIO-01
 REALIZO: MARISELA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

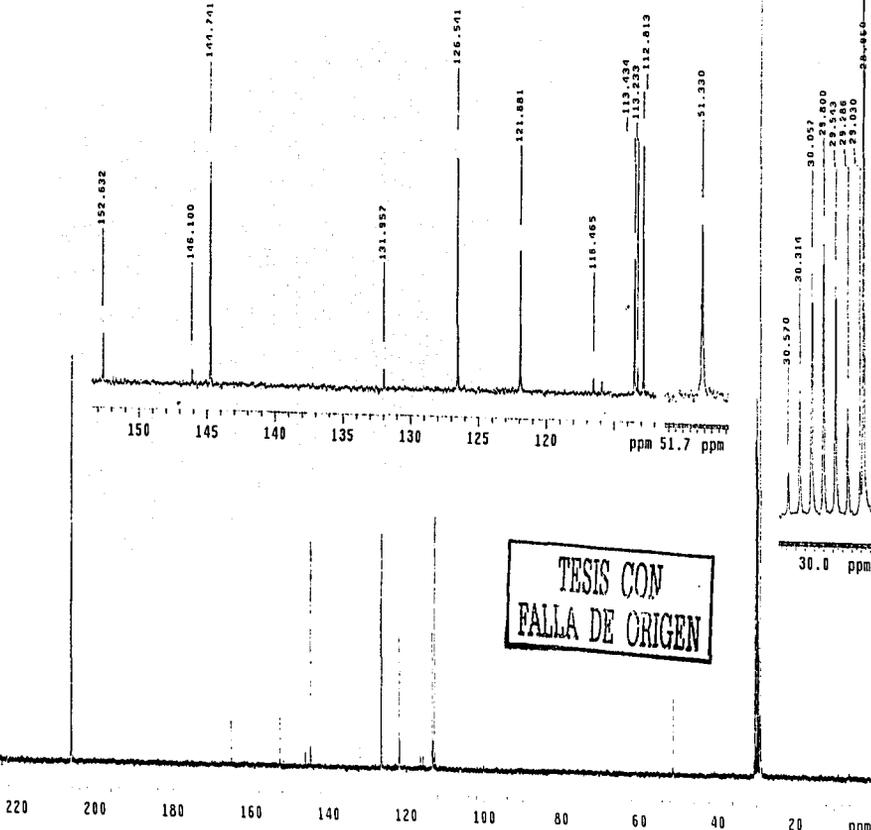
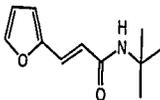
21 de noviembre 2002
 Dr. A. Ríos Páez, Madrid 1
 18 Accionaria
 IR 259.7 MHz
 Ref. Accionaria 2.01 ppm
 300-1
 0 ppm



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

152

1051
21 noviembre 200.
Dra. Alicia Pazos - Matthei L.
TG / Acetona-d6
120 75.5 MHz
ref. Acetona-d6 43.0 ppm
000-1
0ym



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

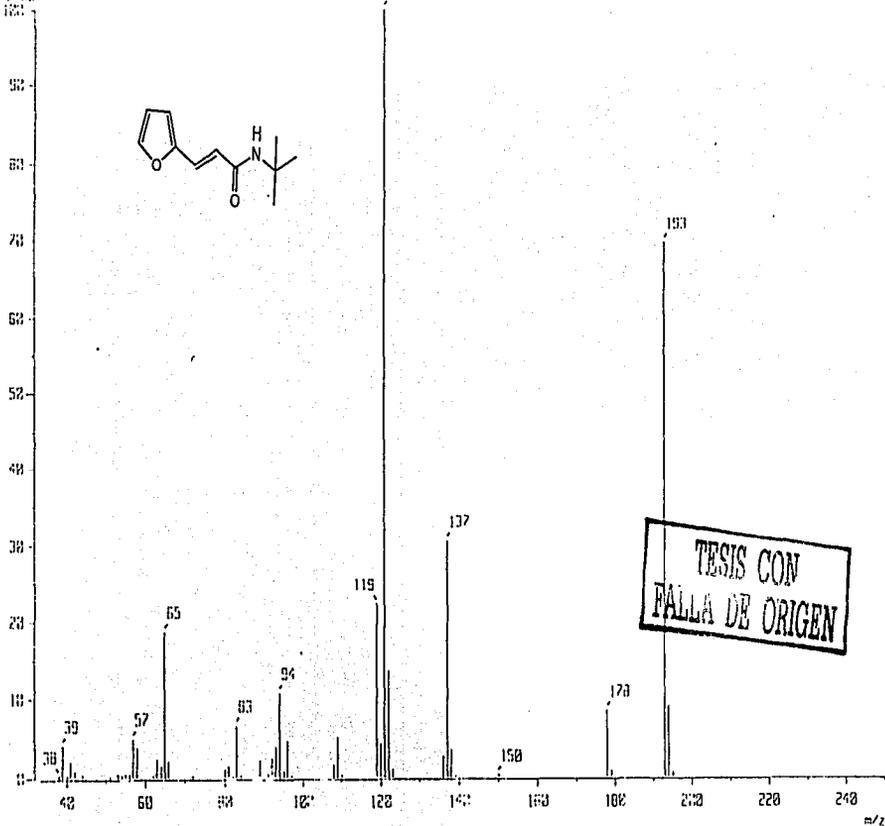
153

1. Nave Scan 1
RT : 8.25 min
Inj. Name : 11

Scan : 337 (349.142)
Int. : 83.65

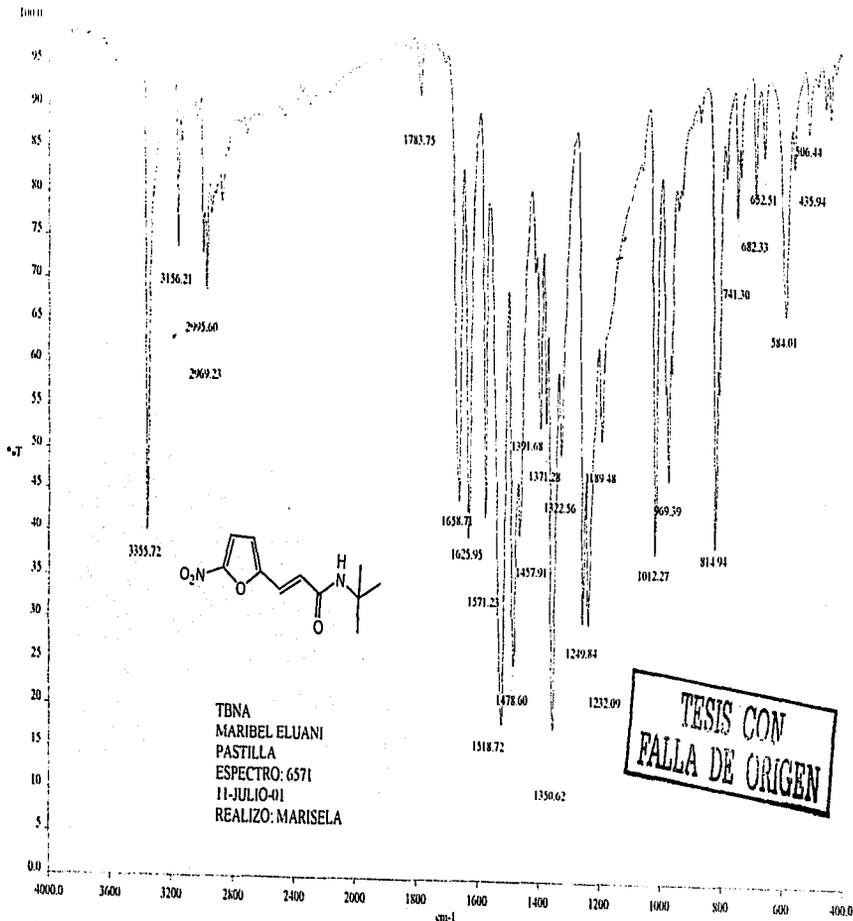
Temp : 29.5 mg.C

62823



m/z

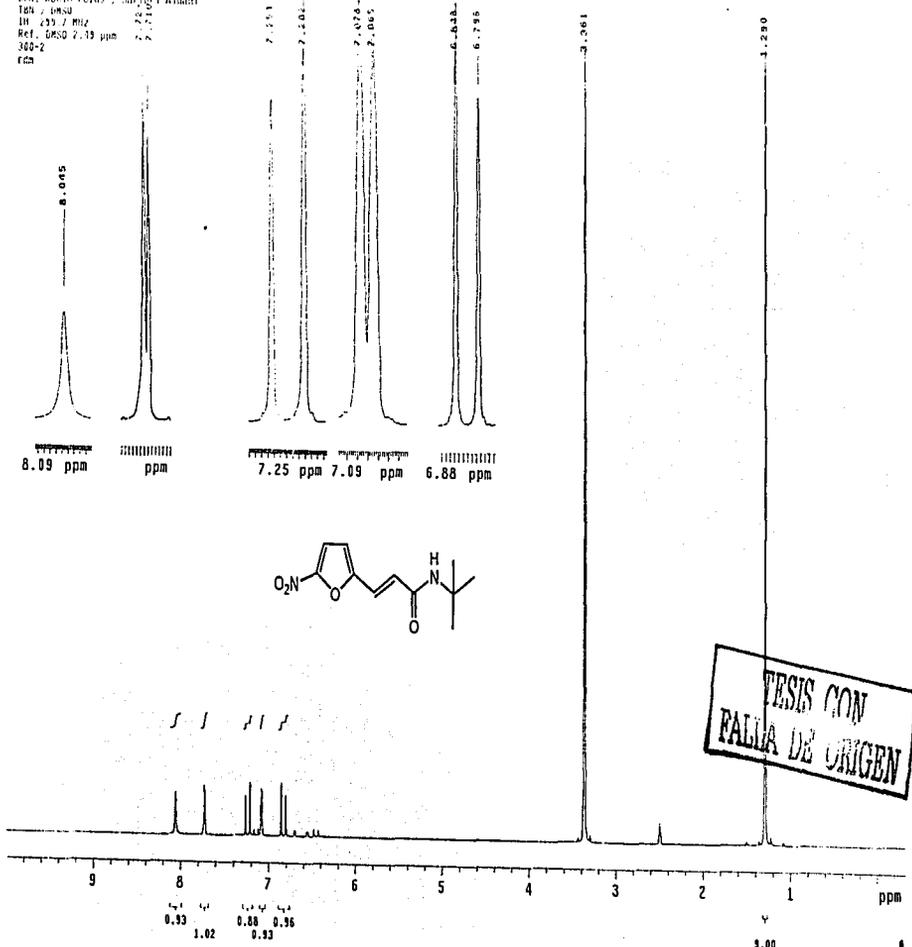
15A



a/spectra/6571.sp

135

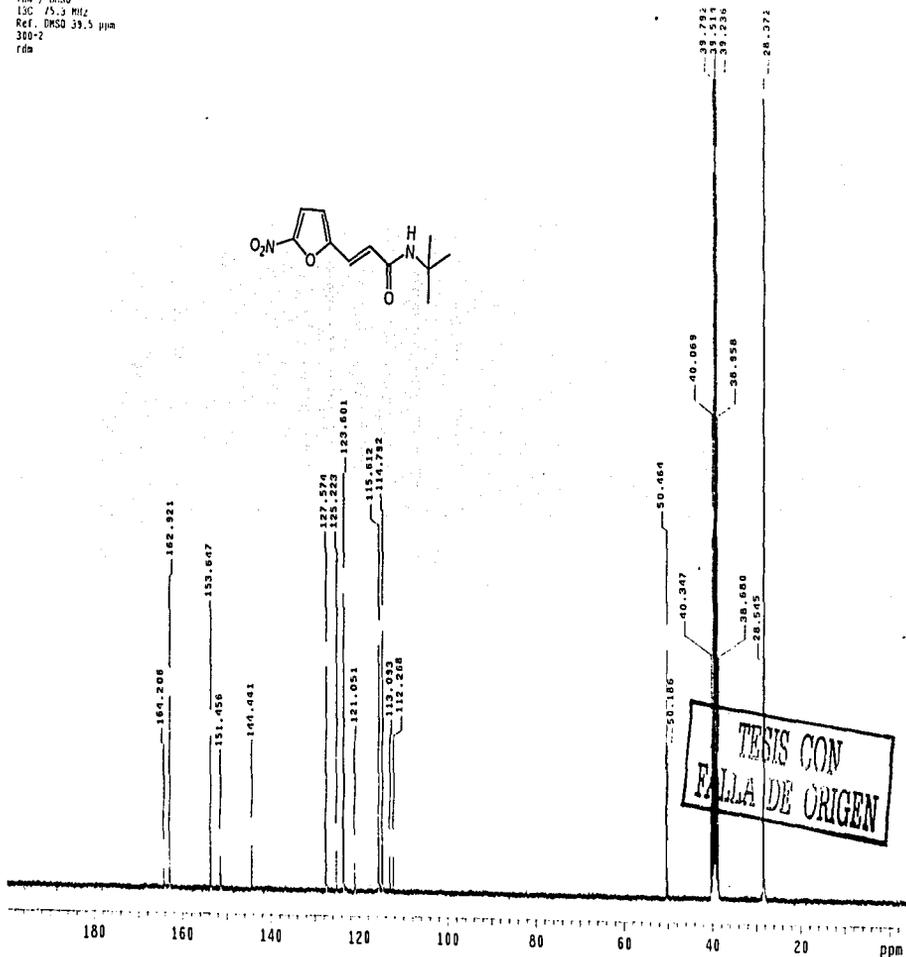
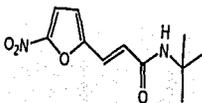
0.041
 29.484111.005
 Dis. Esp. en Polvo y Muestras Alambres
 TCM - 0.041
 IN 139.7 MHz
 Ref. GR50 7.73 ppm
 300-2
 fcm



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

156

10001
29, ABP11, 2000,
Dra. Foran Inozas / Marcel E. Inozas
Téc. / Inozas
Esc. 15, 9 MHz
Ref. DMSO 39.5 ppm
300-2
fda



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

159

[Mass Spectrum]

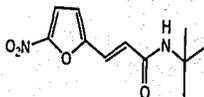
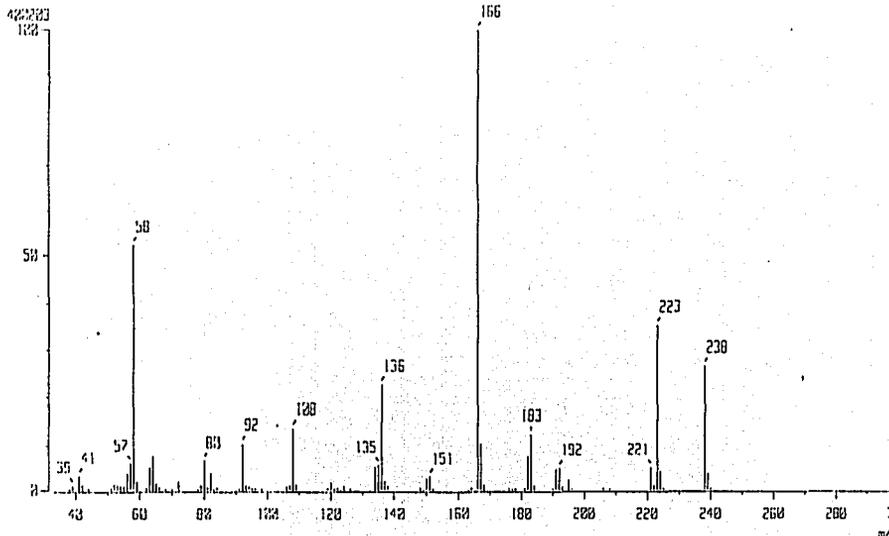
RI : 11.96 min

Scan# : 435

Temp : 20.2 arg.C

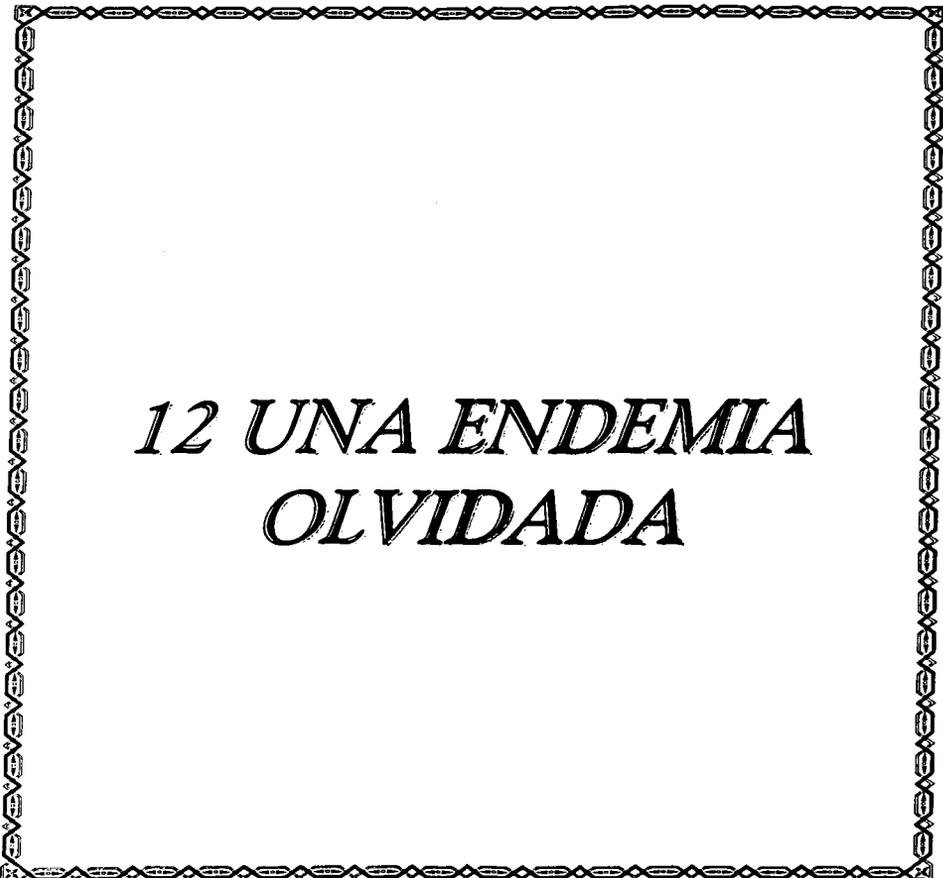
Ion Mode : EI

Int. : 30.12



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

158



*12 UNA ENDEMIAS
OLVIDADA*

UNA ENDEMIAS OLVIDADA.

Una endemia es una enfermedad que prevalece habitualmente en una región, país o bien afecta a un sector de la población la trypanosomiasis americana o enfermedad de Chagas solo se puede encontrar en América Latina y al sur de los Estados Unidos. A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, es prácticamente olvidada por los gobiernos y por muchos médicos. El mal de Chagas, se ha denominado "el mal de la pobreza" ya que afecta más fácilmente a la población de escasos recursos.

UN PADECIMIENTO ANTIGUO Y UN DESCUBRIMIENTO ESPECIAL.

Aunque hay trabajos arqueológicos que reportan evidencias de éste mal, en momias peruanas, y en el siglo XVI los cronistas españoles describieron la existencia de una enfermedad, que los colonizadores portugueses llamaban "mal de bicho". Éste padecimiento fue reconocido y estudiado en el año 1909 por el doctor brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas, quien realizaba estudios en Minas Gerais, lugar donde se le comisionó para dirigir una campaña de control de la Malaria.

El procedimiento por el cual Carlos Chagas descubrió la enfermedad fue muy especial ya que por lo general los médicos primero diagnostican la enfermedad y, después encuentran su forma de transmisión, en éste caso Chagas se percató de la gran cantidad de insectos que había en las casas de los habitantes en Minas Gerais, un artrópodo hematófago mejor conocido como chinche hocciona o chinche besucona, tomó algunos y los estudio por completo, encontró que en sus heces había algunos parásitos, que son los que causan la enfermedad.



159

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Carlos Chagas llamó a éste parásito Trypanosoma cruzi en honor a Oswaldo Cruz quien fue su maestro y además lo ayudo en la investigación anteriormente descrita.

¿CUÁNTOS ENFERMOS HAY Y CUALES SON SUS SÍNTOMAS?

Se estima que hay 24 millones de personas infectadas con Chagas, y el número de muertes por año promedia las 45 mil.

Tomando en cuenta la situación socioeconómica y habitacional, que hay en muchos poblados de Latinoamérica algunos especialistas aseguran que el Chagas constituye una mayor amenaza que el SIDA, ya que no hay control en la transfusión sanguínea ni tampoco son suficientes las campañas de erradicación de la chinche que es la principal forma de transmisión de la enfermedad



El mal provocado por el Trypanosoma Cruzi se ubica en el tope de la lista de enfermedades endémicas, en Brasil, por ejemplo la infección por Chagas tiene una incidencia del 6% sobre el total de la población

Las personas que padecen éste mal pueden presentar varios síntomas dependiendo de su edad y la forma en la que contrajeron la enfermedad; por ejemplo, los niños pequeños suelen presentar lo que se conoce como el signo de Romaña, que consiste en una especie de roncha en uno de los ojos; ésta roncha puede desaparecer espontáneamente, pero el trypanosoma siegue en el organismo del paciente.

El parásito entonces actúa en forma silenciosa atacando al corazón produciendo el megacardio al hígado y al bazo (megavíceras), en algunos casos llega a ser tan grave, que las personas casi no pueden tragar los alimentos o bien mueren de un paro cardíaco.

¿CÓMO SE PUEDE CONTRAER LA ENFERMEDAD Y CÓMO SE DIAGNOSTICA?

La enfermedad se puede contraer principalmente: por la picadura de la chinche hocciona, por transfusión sanguínea, por trasplante de órganos, por vía congénita (de la madre al feto durante el embarazo), o bien accidentalmente en el laboratorio.

Los médicos pueden diagnosticar si una persona tiene ésta enfermedad utilizando un método que se llama xenodiagnóstico, el cual consiste en hacer que una chinche, que haya crecido en el laboratorio libre del *Trypanosoma cruzi* pique al paciente, después se analizan las heces del artrópodo y si encuentra en ellas al *Trypanosoma* quiere decir que el paciente ha contraído la enfermedad.

¿QUÉ MEDICAMENTOS SE PUEDEN UTILIZAR PARA CURAR LA ENFERMEDAD?

Hasta hace algunos años los laboratorios Bayer producían el Nifurtimox un fármaco que medianamente podía curar la enfermedad aunque es un poco tóxico, pero dejó de producirla ya que las ganancias que esperaba por la venta del medicamento nunca llegaron; no tomó en cuenta que las personas que lo padecen son de escasos recursos.

Se ha intentado probar con algunos otros medicamentos, pero en realidad no se ha tenido mucho éxito.

Actualmente son pocos los grupos de investigadores que se dedican a buscar nuevos medicamentos para tratar éste mal, por que como ya se dijimos es una enfermedad de la pobreza y no hay industrias farmacéuticas que quieran invertir en éste tipo de medicamentos que no les darán jugosas ganancias.

El presente trabajo es un esfuerzo por encontrar algún medicamento que pueda ser útil para el tratamiento de ésta y otras enfermedades causadas por protozoarios.