

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“DISEÑO, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE NUEVAS
CARBOXAMIDAS BENCIMIDAZÓLICAS 1-METILADAS”**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. NAYELI LÓPEZ BALBIAUX



TUTOR: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

AÑO: 2005

m. 341725



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:	Dr. Manuel Jiménez Estrada
VOCAL:	Dra. Rachel Mata Essayag
SECRETARIO:	Dr. Benjamín Noguera Torres
PRIMER SUPLENTE:	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
SEGUNDO SUPLENTE:	Dr. Javier Ambrosio Hernández

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del **Dr. Rafael Castillo Bocanegra** y en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

SUSTENTANTE

Q.F.B. Nayeli López Balbiaux

AGRADECIMIENTOS

A **CONACYT** por el apoyo económico otorgado durante mis estudios de posgrado.

Al **Dr. Rafael Castillo Bocanegra** por el apoyo dado para la realización de este trabajo. Mi más profundo admiración y agradecimiento. Gracias Doc.

A la **Dra. Lilián Yépez y Amparo Tapia** por la realización de las pruebas biológicas.

A la **M. en C. Ma. Alicia Hernández Campos** por la supervisión y revisión de este trabajo.

A la **Q. Marisela Gutiérrez Franco, Q. Georgina Duarte Lisci y Q.F.B. Margarita Guzmán Villanueva** por el registro de los espectros de Infrarrojo y Masas. De igual manera a la **Q.F.B. Rosa Isela del Villar** por la capacitación que me otorgó para que yo lograra el registro de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

AGRADECIMIENTOS

...Y nuevamente te agradezco Señor por darme la fortaleza y resistencia para no caer, la razón para despejar mis dudas, la paciencia para continuar con mis más anhelados sueños. Gracias Señor.

*Yo tuve un enemigo que mis pasos seguía,
y aunque parezca extraño yo no lo conocía.
Mis planes, amistades y metas, todo desbarataba,
mis mejores deseos, por él no los lograba.*

*Un día pude atraparlo, reclamé su cinismo,
le destapé la cara y me encontré a mi mismo.
Pero desde ese día todo se transformó
pues aquel enemigo, mi amigo se volvió.*

*Hoy que estamos de acuerdo y descubrí esa fuerza,
ahora todo me viene más fácil y nada hay que me venza,
hoy comienzo dar a otros y no temo a mi destino.*

*Porque soy sólo yo quien marca mi camino
ahora ya no existe conflicto entre los dos.
ahora sé que puedo llegar a todo
....inclusive a Dios.*

*A Víctor, Diana y Nayhely
por reiterarme su apoyo e inmenso cariño
en estos momentos de mi vida. Por hacerlo más fácil. Gracias de todo corazón.*

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1. Panorama actual de las parasitosis en México.....	2
2.2. Agentes antiparasitarios.....	3
2.3. El bencimidazol como molécula bioactiva.....	6
2.4. Relación estructura-actividad de bencimidazoles antiparasitarios.....	7
2.5. Carboxamidas bencimidazólicas con actividad antiparasitaria.....	8
2.6. Mecanismos de acción de los bencimidazoles.....	12
2.7. <i>Giarda intestinalis</i> como modelo protozario.....	13
2.8. Métodos generales de síntesis de 1-metilbencimidazoles.....	14
2.8.1. A partir de bencimidazoles.....	14
2.8.2. A partir de 2-nitroanilinas.....	15
2.9. Métodos generales de síntesis de carboxamidas.....	18
2.9.1. A partir de halogenuros de acilo.....	18
2.9.2. A partir de ésteres.....	19
2.9.3. A partir de ácidos utilizando un agente acoplante.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	23
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	25
5.1. Parte Química.....	25
5.1.1. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22).....	25
5.1.2. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas 2-(cabamato de metilo)bencimidazólicas (23-27).....	26
5.2. Evaluación <i>in vitro</i> de la actividad antiprotozoaria contra <i>G. intestinalis</i>	29

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
6.1. Resultados de la parte Química.....	31
6.1.1. Carboxamidas-2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22).....	40
6.1.2. Intermediarios de reacción del Esquema 1	42
6.1.3. Carboxamidas 2-carbamato de metilo (23-27), e intermediarios de reacción 2-17 del Esquema 2	44
6.2. Efecto de las carboxamidas 1-metilbencimidazólicas (18-27) sobre <i>G. intestinalis</i>	49
7. CONCLUSIONES	54
8. PARTE EXPERIMENTAL	56
8.1. Instrumentación.....	56
8.2. Técnicas para la preparación de intermediarios y productos finales.....	58
8.2.1. Técnicas para la preparación de los compuestos del Esquema 1	58
8.2.1.1. 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (28).....	58
8.2.1.2. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (29).....	59
8.2.1.3. 3-Amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (30).....	59
8.2.1.4. 2-Mercapto-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo (31).....	59
8.2.1.5. 1-Metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo (32).....	60
8.2.1.6. Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico (33).....	61
8.2.1.7. 1-Metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (18).....	61
8.2.1.8. <i>N</i> ,1-Dimetil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (19).....	63
8.2.1.9. <i>N,N</i> ,1-Trimetil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (20).....	64
8.2.1.10. <i>N</i> -Etil-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (21).....	65
8.2.1.11. <i>N,N</i> -Dietil-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (22).....	66
8.2.2. Técnicas para la preparación de los compuestos del Esquema 2	67
8.2.2.1. Cloruro del 4-cloro-3-nitrobenzoilo (2).....	67
8.2.2.2. 4-Cloro-3-nitrobenzamida (3).....	68
8.2.2.3. 4-Cloro- <i>N</i> -metil-3-nitrobenzamida (4).....	69
8.2.2.4. <i>N,N</i> -dimetil-3-nitrobenzamida (5).....	69
8.2.2.5. 4-Cloro- <i>N</i> -etil-3-nitrobenzamida (6).....	70
8.2.2.6. 4-Cloro- <i>N,N</i> -dietil-3-nitrobenzamida (7).....	71
8.2.2.7. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzamida (8).....	71
8.2.2.8. <i>N</i> -Metil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (9).....	72

8.2.2.8.1. A partir de 4-Cloro-N-metil-3-nitrobenzamida (4).....	72
8.2.2.8.2. A partir de 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (28).....	73
8.2.2.9. <i>N,N</i> -Dimetil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (10).....	74
8.2.2.10. <i>N</i> -Etil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (11).....	74
8.2.2.11. <i>N,N</i> -Dietil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (12).....	75
8.2.2.12. 3-Amino-4-(metilamino)benzamida (13).....	75
8.2.2.13. 3-Amino- <i>N</i> -metil-4-(metilamino)benzamida (14).....	76
8.2.2.14. 3-Amino- <i>N,N</i> -dimetil-4-(metilamino)benzamida (15).....	77
8.2.2.15. 3-Amino- <i>N</i> -etil-4-(metilamino)benzamida (16).....	77
8.2.2.16. 3-Amino- <i>N,N</i> -dietil-4-(metilamino)benzamida (17).....	78
8.2.2.17. 5-(Aminocarbonil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo (23).....	79
8.2.2.18. 1-Metil-5-[(metilamino)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol- 2-ilcarbamato de metilo (24).....	80
8.2.2.19. 5-[(Dimetilamino)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol- 2-ilcarbamato de metilo (25).....	81
8.2.2.20. 5-[(Etilamino)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol- 2-ilcarbamato de metilo (26).....	82
8.2.2.21. 5-[(Dietilamino)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol- 2-ilcarbamato de metilo (27).....	83
9. LITERATURA CITADA.....	84
10. APÉNDICE.....	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Agentes antiprotozoarios comúnmente empleados en la terapéutica.....	4
Figura 2. Algunos fármacos bencimidazólicos utilizados en el tratamiento de infecciones parasitarias.....	5
Figura 3. Construcción del anillo de bencimidazol.....	6
Figura 4. Carboxamida bencimidazólica con amplio espectro de actividad antihelmíntica <i>in vitro</i>	8
Figura 5. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas con diferentes sustituyentes en 2.....	11
Figura 6. Mecanismo de acción de los bencimidazoles.....	13
Figura 7. Metilación de bencimidazoles 5(6)-sustituídos.....	14
Figura 8. Metilación de bencimidazoles con acetales dimetilados.....	15
Figura 9. Metilación de bencimidazoles vía aminación reductiva.....	15
Figura 10. Metilación directa de 2-nitroanilinas.....	16
Figura 11. Metilación usando catalizador de transferencia de fases.....	16
Figura 12. Metilación por sustitución nucleofílica aromática.....	16
Figura 13. Secuencia de síntesis para preparar 1-metilbencimidazoles.....	17
Figura 14. Formación de carboxamidas a partir de halogenuros de ácido.....	18
Figura 15. Formación de carboxamidas a partir de ésteres.....	19
Figura 16. Formación de carboxamidas utilizando DCC.....	19
Figura 17. Formación de carboxamidas utilizando CDI.....	20
Figura 18. Formación de carboxamidas utilizando EDC.....	20
Figura 19. Formación de carboxamidas utilizando yoduro de 2-cloro1-metilpiridinio.....	20
Figura 20. Aparato para la síntesis de carboxamidas.....	28
Figura 21. Aparato para la síntesis de cloruros de acilo.....	28
Figura 22. Aparato para la síntesis de carbamatos.....	29
Figura 23. Metodología seguida para la evaluación antiprotozoaria.....	30

Figura 24. Mecanismo de fragmentación de las carboxamidas 18-22 para dar el pico base de m/z de 205.....	41
Figura 25. Sistema ABX observado en los espectros de RMN ^1H de las carboxamidas 18-22.....	41
Figura 26. NOE diferencial de la carboxamida 21.....	42
Figura 27. Materias primas para la obtención del compuesto 9	46
Figura 28. Productos formados por $\text{S}_{\text{N}}\text{A}$ del compuesto 28.....	46
Figura 29. Espectro NOESY para la carboxamida 23.....	48
Figura 30. Actividad giardicida de compuestos bencimidazólicos con carbamato de metilo en posición 2.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Casos estudiados de parasitosis en 5937 niños en el Hospital Infantil de México.....	2
Tabla 2. Diversas clases de agentes terapéuticos utilizados como agentes antiparasitarios.....	4
Tabla 3. Actividad antihelmíntica de carboxamidas 2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazólicas.....	9
Tabla 4. Actividad antihelmíntica de carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas.....	10
Tabla 5. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas.....	10
Tabla 6. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas 1 <i>H</i> -bencimidazólicas.....	11
Tabla 7. Compuestos diseñados en el presente trabajo.....	22
Tabla 8. Rendimientos y constantes físicas de los compuestos finales 18-22	31
Tabla 9. Rendimientos y constantes físicas de los intermediarios de reacción 2-17 y 28-33	32
Tabla 10. Constantes espectroscópicas de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas.....	33
Tabla 11. Constantes espectroscópicas de las carboxamidas 2-(carbamato de metilo)bencimidazólicas.....	34
Tabla 12. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 1	35
Tabla 13. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 2	36
Tabla 14. Evaluación antiprotozoaria de las carboxamidas 18-23 sobre <i>G. intestinalis</i>	49
Tabla 15. Comparación de la actividad antiprotozoaria de las carboxamidas 18-22 con sus análogos 1 <i>H</i> -bencimidazoles.	51
Tabla 16. Actividades experimentales y calculadas de las carboxamidas 18-22 Para el ensayo contra <i>G. intestinalis</i>	53

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances tecnológicos y científicos en materia de salud, las enfermedades parasitarias provocadas por helmintos y protozoarios continúan siendo uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país y en otras partes del mundo.¹ Aunque la mortalidad ocasionada por estas infecciones es relativamente baja, las complicaciones no son raras y constantemente requieren atención hospitalaria.²

Tradicionalmente, las enfermedades parasitarias han sido ubicadas como padecimientos del tracto gastrointestinal; sin embargo, existen parasitosis que afectan a otros órganos y tejidos de un individuo, siendo éstas últimas consideradas como las de mayor índice de mortalidad y morbilidad por la Organización Mundial de la Salud.³

En la actualidad, la quimioterapia para combatir estas infecciones permanece como la alternativa de elección en el campo clínico, ya que no se cuenta aún con vacunas antiparasitarias de eficiencia significativa para prevenir las infecciones por estos parásitos.³ El empleo de fármacos nitroderivados como el Metronidazol y más recientemente la Nitazoxanida son considerados como alternativa principal en el tratamiento de las infecciones causadas por protozoarios. Sin embargo, la mayoría de estos agentes terapéuticos tienen efectos secundarios severos que limitan su uso a la fase aguda de la enfermedad.^{4,5} En el caso de las helmintosis, los fármacos de elección son los carbamatos bencimidazólicos (CB), como el Albendazol (ABZ) y Mebendazol (MBZ). Aunque estos fármacos no tienen efectos secundarios severos, su uso está limitado al tratamiento de parasitosis del tracto gastrointestinal, debido a la alta polaridad que disminuye su absorción y biodisponibilidad una vez que han sido administrados.^{6,7}

La participación de estos fármacos para combatir este tipo de infecciones ha sido de gran apoyo; sin embargo, pocas innovaciones se han hecho al respecto para incrementar su eficacia. Además, se ha encontrado que algunos parásitos han desarrollado resistencia a este tipo de compuestos,^{8,9} es por tal motivo que este trabajo presenta la síntesis de diez nuevos derivados bencimidazólicos tipo carboxamidas y su evaluación biológica sobre *G. intestinalis*. Con ello se pretende contribuir a la investigación sobre los requerimientos estructurales para la actividad antihelmíntica y antiprotozoaria, y con ello acrecentar una base de datos ya existente en el laboratorio L-122 del Departamento de Farmacia para el diseño racionalizado de fármacos antiparasitarios.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

2.1. Panorama actual de las parasitosis en México

Las parasitosis intestinales constituyen un grupo muy variado de padecimientos causados por diversos helmintos y protozoarios.^{10,11} Se estima que alrededor de 3,500 millones de habitantes en el mundo se ven afectadas, 450 millones de las cuales se enferman.¹² La prevalencia de estas infecciones en la República Mexicana, muestra que los helmintos más comunes que se pueden encontrar infectando al hombre son *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Ancylostoma duodenale*.¹³ En cuanto a los protozoarios que causan la mayoría de las infecciones están *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica*.¹³ (Tabla 1).

Tabla 1. Casos estudiados de parasitosis en 5935 niños en el Hospital Infantil de México¹⁰

Parásito	%
<i>Giardia intestinalis</i>	18.7
<i>Ascaris lumbricoides</i>	18.2
<i>Trichuris trichiura</i>	15.1
<i>Hymenolepis nana</i>	12.3
<i>Entamoeba histolytica</i>	7.2
Uncinarias	1.9

La giardiosis es una de las infecciones con más alta prevalencia distribuida homogéneamente en toda la República Mexicana. Aunque no es una causa de mortalidad importante, los síntomas y signos asociados a esta infección tienen graves implicaciones en las tasas de crecimiento de la población infantil, presentándose desde cuadros de diarreas agudas e incluso crónicas, hasta síntomas relacionados con la anemia.^{14,15} Se estima que más de 200 casos por cada 100,000 habitantes está infectada por este parásito.¹³

Ascaris lumbricoides, agente etiológico de la ascariosis, es otro parásito que junto con las uncinarias causan el 40% de infecciones helmínticas a nivel nacional; su incidencia es otro aspecto importante ya que provoca grandes problemas de desnutrición y anemia básicamente.¹³

La similitud del proceso patológico de algunas parasitosis, con otras enfermedades que no requieren reporte inmediato al sector salud, ha originado que los registros epidemiológicos tengan escaso valor dentro de los programas de vigilancia y control en nuestro país; sin embargo, el número de casos reportados demuestra que

lejos de disminuir las tasas de morbilidad, es un problema preocupante por el comportamiento de persistencia con el transcurso de los años, a pesar del incremento en medidas higiénicas, sanitarias y tratamiento masivos con fármacos antiparasitarios. En un principio, esta última medida ha sido de gran utilidad en el control de las infecciones parasitarias; sin embargo, a últimas fechas su uso ha favorecido la persistencia de parásitos resistentes.

En la **gráfica 1** se muestran las estadísticas sobre la incidencia de algunas parasitosis en nuestro país en los últimos años, en donde se aprecia una ligera disminución de las tasas de morbilidad para el año 2002.¹⁶

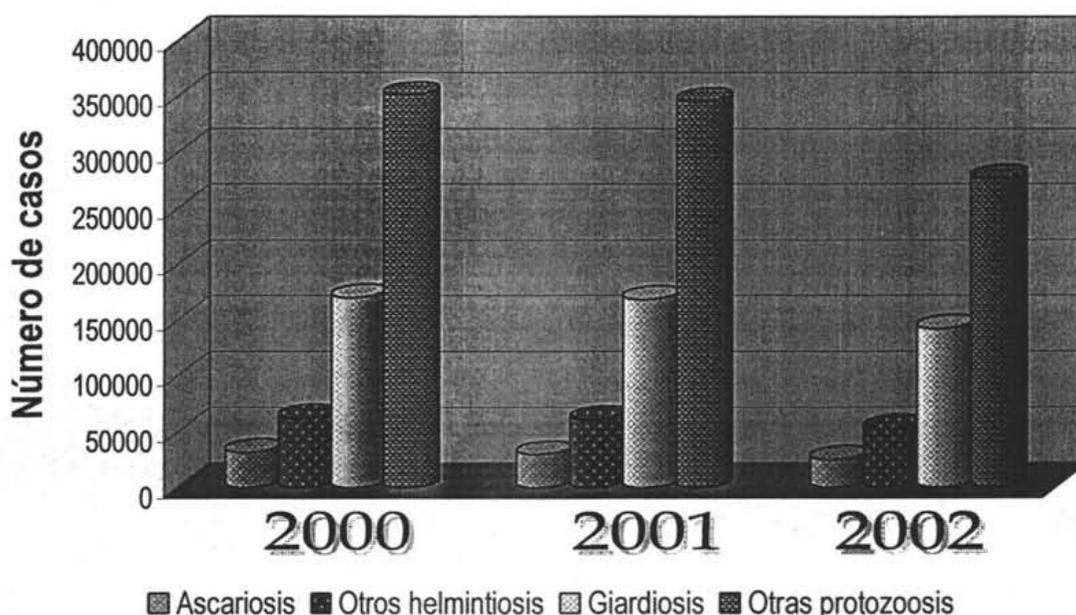


Gráfico 1. Número de casos de infecciones intestinales en México reportados hasta la semana 26 del 2002.¹⁶

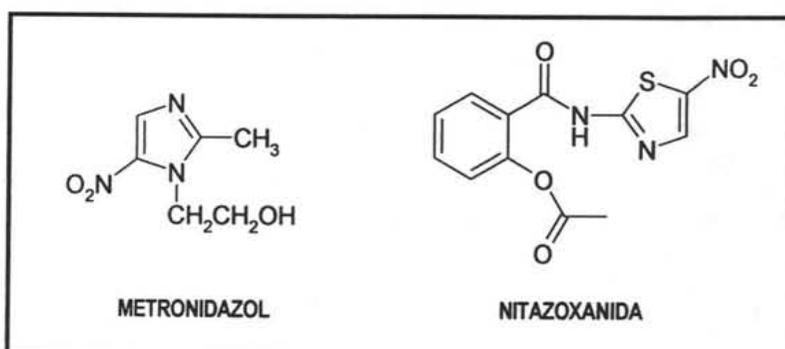
2.2. Agentes antiparasitarios

De manera análoga a otras enfermedades, el tratamiento de las parasitosis con farmacoterapia sigue siendo el método más eficaz y barato para controlar este tipo de infecciones.³ Los fármacos disponibles son especialmente útiles y con buena respuesta terapéutica para tratar las infecciones causadas por parásitos intestinales; sin embargo, no se puede decir lo mismo para el caso de los parásitos que tienen diseminación sistémica y se alojan en diversos tejidos del cuerpo humano o de animales domésticos.⁷ En la **Tabla 2** se presentan algunos tipos de fármacos para el empleo de infecciones parasitarias.

Tabla 2. Diversas clases de agentes terapéuticos utilizados como antiparasitarios.

GRUPO QUÍMICO	FÁRMACOS
Salicilanilidas	Closantel, Niclosamida, Diamfenitide
Acridinas	Quinacrina
Bencimidazoles	Albendazol, Tiabendazol, Mebendazol, Levamisol, Flubendazol, Triclabendazol
Pirimidinas	Pamoato de Pirantel, Pamoato de Oxantel
Nitroimidazoles	Metronidazol, Tinidazol, Nimorazol
Avermectinas	Ivermectinas
Otros	Nitazoxanida, Prazicuantel, Furazolidona, Diyodohidroxiquinoleína

La quimioterapia de las infecciones causadas por protozoarios (amibiosis, giardiosis y tricomoniosis) ha sido facilitada por el uso de Metronidazol y Nitazoxanida, los cuales son efectivos contra las formas intestinales y extraintestinales de la enfermedad; sin embargo, el inconveniente de utilizar estos fármacos es la alta toxicidad que presentan.^{4,5} El surgimiento de estos agentes para el tratamiento de las protozoosis nació en 1955 con la síntesis de la Azomicina (2-nitroimidazol), el cual mostró actividad contra *Tricomonas vaginalis*.¹⁷

**Figura 1.** Agentes antiprotozoarios comúnmente empleados en la terapéutica.

Para el caso de las infecciones causadas por helmintos, los fármacos 2-carbamatos bencimidazólicos 5-sustituídos (CB) son la mejor alternativa en el tratamiento. En la **Figura 2** se muestran al Albendazol, Mebendazol, entre otros, como algunos de los fármacos que se engloban dentro de esta clasificación.^{6,7} El éxito alcanzado con estos fármacos nació en el año de 1961 con el descubrimiento del Tiabendazol, el cual demostró tener amplio espectro de actividad antihelmíntica y alto índice terapéutico.⁶

Recientemente se demostró que el Albendazol y el Mebendazol son tan efectivos *in vitro*, como el Metronidazol, contra protozoarios tales como *Giardia intestinalis* y *Tricomonas vaginalis*.¹⁸⁻²⁰ Estudios *in vitro*, realizados con *Giardia intestinalis* en presencia de estos carbamatos bencimidazólicos, mostraron que el Albendazol y Mebendazol son 30 y 50 veces más activos que el Metronidazol; a su vez, se demostró que el Albendazol es 6 veces más efectivo que el Mebendazol, por lo que en la actualidad, este último fármaco se ha reemplazado por el Albendazol en el tratamiento de diversas parasitosis.

La participación de estos fármacos para combatir las enfermedades parasitarias ha sido de gran apoyo; sin embargo, pocas innovaciones se han realizado al respecto para incrementar su eficacia, además, nuevos problemas se han presentado debido a la resistencia que determinados parásitos han desarrollado por algunos fármacos.^{21,22}

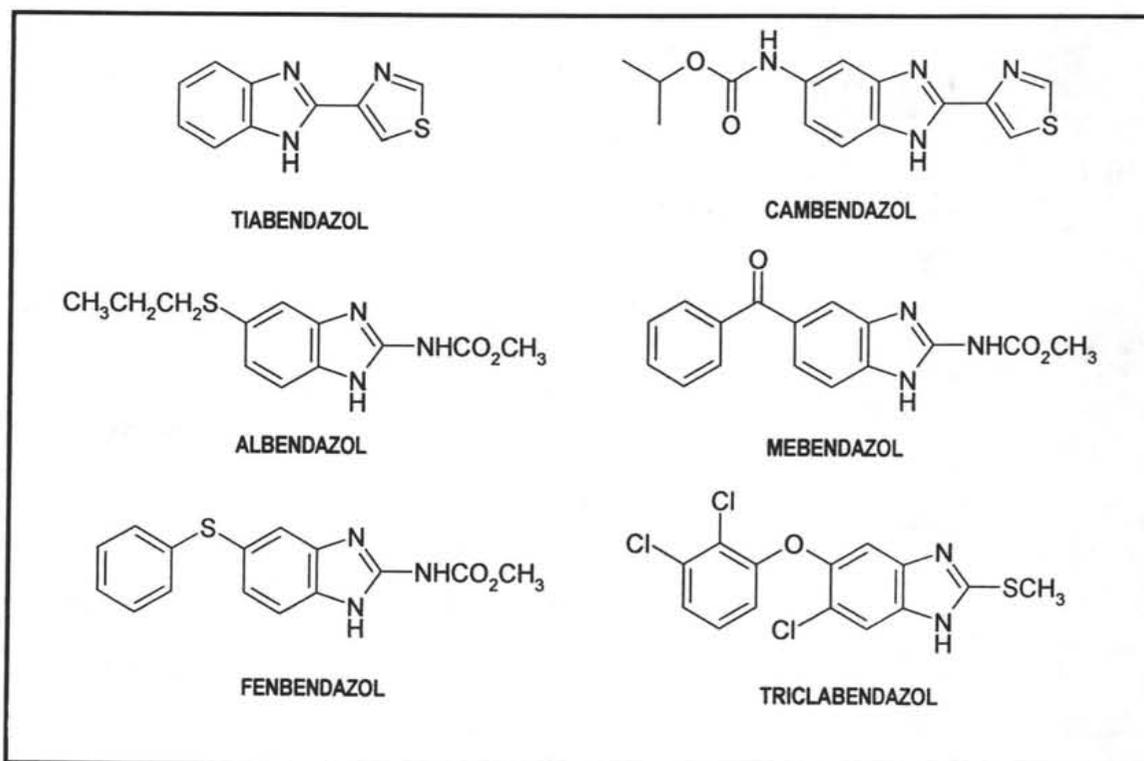


Figura 2. Algunos fármacos bencimidazólicos utilizados en el tratamiento de infecciones parasitarias.

2.3. El bencimidazol como molécula bioactiva

El interés en el anillo de bencimidazol como un núcleo para desarrollar moléculas potencialmente activas ha dado origen a un gran número de compuestos con propiedades antiparasitarias, antibacterianas, anticancerígenas, antivirales y antifúngicas entre otras.²³⁻²⁶

Dentro del contexto de moléculas con actividad antiparasitaria potencial, este heterociclo, formado por la fusión de un anillo de benceno con un imidazol por su cara d (**Figura 3**), marcó una nueva etapa en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales causadas por helmintos en el año de 1961, con el descubrimiento del Tiabendazol obtenido por la casa Merk.⁶ Su amplio espectro de actividad antihelmíntica y alto índice terapéutico, originó que se le considerara como el más activo de una serie de cientos de compuestos. Sin embargo, estudios posteriores mostraron su poca utilidad, ya que el Tiabendazol se metaboliza rápidamente por hidroxilación en la posición 5 del anillo bencimidazólico, reduciendo así la efectividad de este fármaco.²⁷

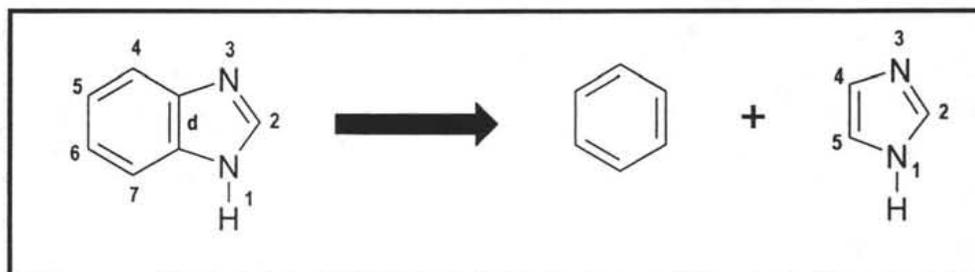


Figura 3. Construcción del anillo de bencimidazol

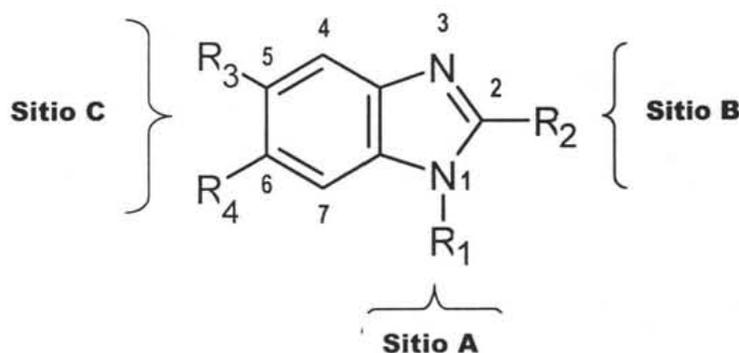
Con la finalidad de enfrentar la inactivación metabólica se desarrolló una nueva generación de compuestos antihelmínticos utilizados en medicina humana y veterinaria, conocidos como los bencimidazol 2-carbamatos de metilo (BC), de los cuales, el Albendazol y Mebendazol son los más representativos de este grupo (**Figura 2**).^{6,7} En la actualidad el Albendazol se ha caracterizado por ser el bencimidazol con el espectro antihelmíntico más amplio; sin embargo, su eficacia extraintestinal se ve reducida por su baja solubilidad en agua, propiedad que le confiere el grupo carbamato de metilo presente en la posición 2 del anillo bencimidazólico.^{6,7}

En este sentido, el reemplazamiento del grupo carbamato de metilo por un grupo metiltio, tal como se observa en el Triclabendazol (**Figura 2**), ha permitido mejorar la solubilidad y con ello la absorción de este fármaco, por

lo que actualmente se le considera como el fasciolicida de excelencia, ya que actúa contra los estados maduros e inmaduros de la *Fasciola hepatica*.²⁸⁻²⁹

2.4. Relación estructura-actividad de bencimidazoles antiparasitarios

La búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios que ofrezcan mayor espectro terapéutico ha sido objeto de estudio en el área de la Química-Farmacéutica para contar con nuevas moléculas activas que superen las propiedades intrínsecas de las existentes. En este sentido, se han realizado diversos estudios de modificación estructural al anillo de bencimidazol en las posiciones 1,2,5 y 6, permitiendo con ello establecer la siguiente información:



Sitio A:

La nucleofilicidad del nitrógeno de la posición 3 ha sido utilizada para preparar una gran cantidad de 1-alquil, aril, acil y arilalquil bencimidazoles, con la intención de comprender la importancia que tiene el átomo de hidrógeno en la actividad antiparasitaria, además de evitar el efecto tautomérico que sufre la molécula de bencimidazol.^{7,30,31} Los resultados indican que para conservar la actividad antihelmíntica por inhibición de la polimerización de la tubulina, el sustituyente del nitrógeno debe ser hidrógeno o un grupo que lo genere metabólicamente.

Sitio B:

Los cambios en la naturaleza de los sustituyentes de la posición 2 (H, CH₃, NHCO₂CH₃, SH, SCH₃, CF₃) juega un papel importante en el perfil antihelmíntico de la molécula.^{7,30,31}

Sitio C:

La presencia de un grupo farmacofórico en las posiciones 5(6) de los bencimidazoles 2-sustituídos es un factor importante para determinar el perfil biológico de estos compuestos. Los sustituyentes en estas posiciones previenen que la molécula sufra de metabolismo y pierda actividad.^{7,30,31}

2.5. Carboxamidas bencimidazólicas con actividad antiparasitaria

En la búsqueda de bencimidazoles antihelmínticos con amplio espectro de actividad contra parásitos intestinales y extraintestinales, se ha reportado la síntesis y evaluación de una amplia clase de carboxamidas bencimidazólicas 2-sustituídas.³² En estos estudios se ha encontrado que los bencimidazoles 2-carbamato con un grupo carboxamido en la posición 5, tal como lo presenta el compuesto llamado CDRI 87-144 (Figura 4), han demostrado tener un amplio espectro de actividad antihelmíntico *in vitro*.³²

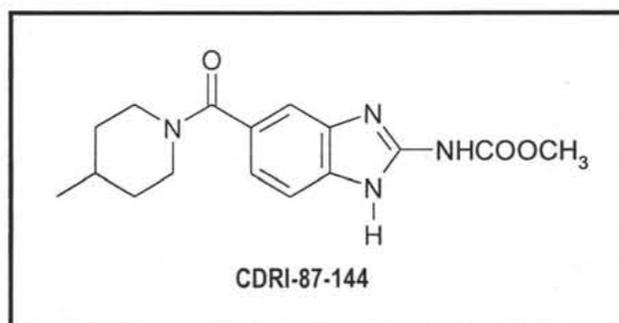
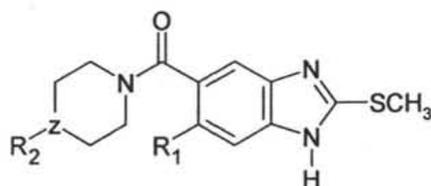


Figura 4. Carboxamida bencimidazólica con amplio espectro de actividad antihelmíntico *in vitro*

Teniendo como base la introducción de este grupo voluminoso en la posición 5 en el anillo bencimidazólico, en nuestro laboratorio se estructuró un proyecto de investigación encaminado a la obtención de nuevos derivados bencimidazólicos, que pudieran brindar información básica sobre los requerimientos estructurales para la acción antihelmíntica y antiprotozoaria. En una parte de este proyecto se diseñaron y sintetizaron los compuestos que se muestran en la Tabla 3. En ellos se aprecia un grupo metiltilio en la posición 2 del bencimidazol y un grupo carboxamida en la posición 5(6). El diseño de estos nuevos derivados bencimidazólicos se basó en las características estructurales que presentan el Triclabendazol y el compuesto CDRI 87-144. La actividad antihelmíntica *in vitro* contra *T. spiralis*, reportada para esta serie de compuestos, indicó que los derivados de piperazina (I y II) y los de piperidina (V y VI) presentaron una actividad equiparable con el Albendazol (Tabla 3).³³

Tabla 3. Actividad antihelmíntica de carboxamidas 2-(metiltilio)-1*H*-bencimidazólicas.

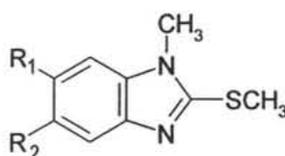


Compuesto	R ₁	R ₂	Z	% de Reducción de la capacidad metabólica de <i>T. spiralis</i>				
				Dosis (μM)				
				3.77	0.377	0.0377	0.00377	0.000377
I	H	H	CH	61	39	28	24	10
II	Cl	H	CH	48	29	19	15	12
III	H	CH ₃	CH	27	20	5	0	0
IV	Cl	CH ₃	CH	35	25	23	18	9
V	H	H	N	45	35	30	17	0
VI	Cl	H	N	40	35	28	21	0
VII	H	CH ₃	N	27	21	19	17	0
VIII	Cl	CH ₃	N	30	6	2	0	0
ABZ*				46	35	27	25	18

*ABZ = Albendazol

Ante el buen comportamiento antihelmíntico que presentaron estos compuestos, nuestro grupo de investigación posteriormente sintetizó y evaluó los derivados 1-metilados de las carboxamidas presentadas en la **Tabla 3**, para observar el comportamiento antihelmíntico y antiprotozoario. El diseño de estos compuestos se basó en la mejora de las propiedades intrínsecas de la molécula, como solubilidad, disminución de la polaridad y además de evitar el efecto tautomérico que sufre el anillo de bencimidazol. Como resultado de estos estudios se observó nula actividad antihelmíntica sobre el helminto *T. spiralis* (**Tabla 4**) y buena actividad protozoaria para los compuestos con relación estructural 1,6 (IX, X, XIII y XIV) contra el protozoario *G. intestinalis* (**Tabla 5**).³⁴⁻³⁶

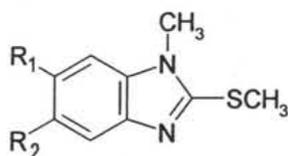
Tabla 4. Actividad antihelmíntica de carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas



Compuesto	R ₁	R ₂	% de Reducción de la capacidad metabólica de <i>T. spiralis</i>
IX	4-metilpiperidinilcarbonil	Cl	NR
X	piperidinilcarbonil	Cl	NR
XI	Cl	piperidinilcarbonil	NR
XII	Cl	4-metilpiperidinilcarbonil	NR
XIII	piperidinilcarbonil	H	NR
XIV	4-metilpiperidinilcarbonil	H	NR

NR = No redujo

Tabla 5. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas



Compuesto	R ₁	R ₂	Cl ₅₀ (μM) <i>G. intestinalis</i>
IX	4-metilpiperidinilcarbonil	Cl	0.099
X	piperidinilcarbonil	Cl	0.122
XI	Cl	piperidinilcarbonil	4.585
XII	Cl	4-metilpiperidinilcarbonil	6.753
XIII	piperidinilcarbonil	H	0.256
XIV	4-metilpiperidinilcarbonil	H	0.053
NTZ*			0.013
ABZ*			0.037
MTZ*			1.228

* NTZ = Nitazoxanida. ABZ = Albendazol, MTZ = Metronidazol

El reemplazamiento del grupo metiltio por un trifluorometilo y un carbamato de metilo en la posición 2 del anillo bencimidazólico, también ha sido objeto de estudio por nuestro grupo de investigación; demostrando con ello que dos carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas con estos sustituyentes provocó la merma de actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis*. (Figura 5)⁶¹

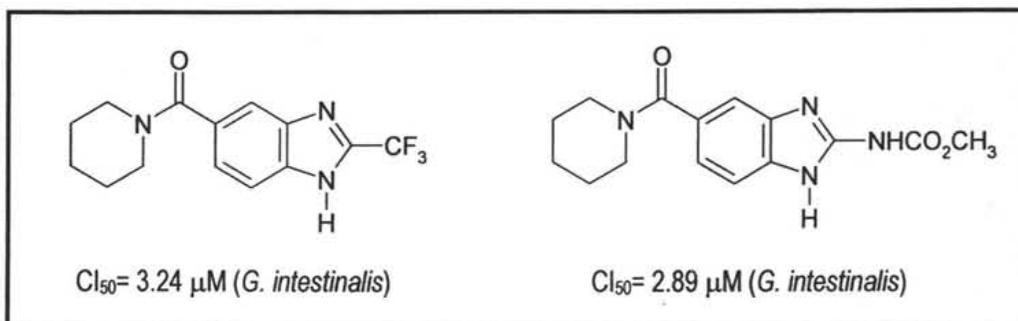
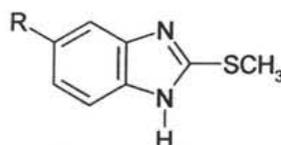


Figura 5. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas con diferentes sustituyentes en 2.

Con los resultados obtenidos y con la intención de adquirir mayor conocimiento sobre los efectos de las modificaciones estructurales para la actividad giardicida, posteriormente, se prepararon derivados bencimidazólicos colocando un sustituyente de menor tamaño en la posición 5 del tipo carboxamida y conservando el átomo de hidrógeno en la posición 1 y el metilitio en la posición 2. Los resultados de este nuevo trabajo mostraron una importante actividad antiprotozoaria en *G. intestinalis* y *T. vaginalis* (Tabla 6).³⁷

Tabla 6. Actividad antiprotozoaria de carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas



Compuesto	R	Cl_{50} (μM) (<i>G. intestinalis</i>)	Cl_{50} (μM) (<i>T. vaginalis</i>)
XV	R= NH ₂ CO-	0.070	0.212
XVI	R= CH ₃ NHCO-	0.018	0.162
XVII	R= (CH ₃) ₂ NCO-	0.072	0.029
XVIII	R= CH ₃ CH ₂ NHCO-	0.085	0.055
XIX	R= (CH ₃ CH ₂) ₂ NCO-	0.346	0.897
NTZ*		0.013	0.110
ABZ*		0.037	1.592
MTZ*		1.228	0.216

* NTZ = Nitazoxanida. ABZ = Albendazol, MTZ = Metronidazol

2.6. Mecanismos de acción de los bencimidazoles

Para explicar el modo de acción de los bencimidazoles se han llevado a cabo extensos estudios para establecer que la forma principal por la que estos compuestos ejercen la actividad antihelmíntica es a través del enlace directo de la molécula de bencimidazol con la tubulina de los parásitos, una proteína que forma parte del citoesqueleto de estos organismos. Esta unión se ha visto que altera la formación de los microtúbulos citoplasmáticos de los helmintos, incluso la inhibición de la polimerización de la tubulina, ocasionando con ello la pérdida de las funciones celulares, la disminución de los niveles energéticos y finalmente la inmovilización y muerte posterior del parásito.³⁸⁻⁴⁰ Se ha sugerido que para que la molécula del bencimidazol carbamato ejerza su efecto sobre la tubulina, éste debe tener un hidrógeno en la posición 1. Los 1*H*-bencimidazoles existen como mezcla de 2 compuestos debido al equilibrio tautomérico que presenta este heterociclo. Este fenómeno que se explica por la migración del hidrógeno 1 a la posición 3 afecta las posiciones 5 y 6 de la molécula;⁴¹ sin embargo, estudios recientes realizados por nuestro grupo de investigación han demostrado la actividad antihelmíntica y particularmente la antiprotozoaria de compuestos 1-metilbencimidazólicos, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente al de los carbamatos bencimidazólicos (CB).⁴²

Existen otros postulados que ponen de manifiesto el mecanismo de acción de estos compuestos, algunos incluyen la inhibición de la enzima fumarato reductasa, la cual se encuentra involucrada en el metabolismo de la glucosa; el bloqueo irreversible de la captación de este mismo monosacárido, así como la inhibición del metabolismo de lípidos de estos parásitos.⁴³ Sin embargo, algunas hipótesis revelan que estos trastornos bioquímicos podrían ser consecuencia de la interacción de algunos compuestos bencimidazólicos con la tubulina (**Figura 6**), por lo que faltaría por establecer de manera precisa el mecanismo dependiente de estos efectos bioquímicos y fisiológicos con esta proteína.⁷

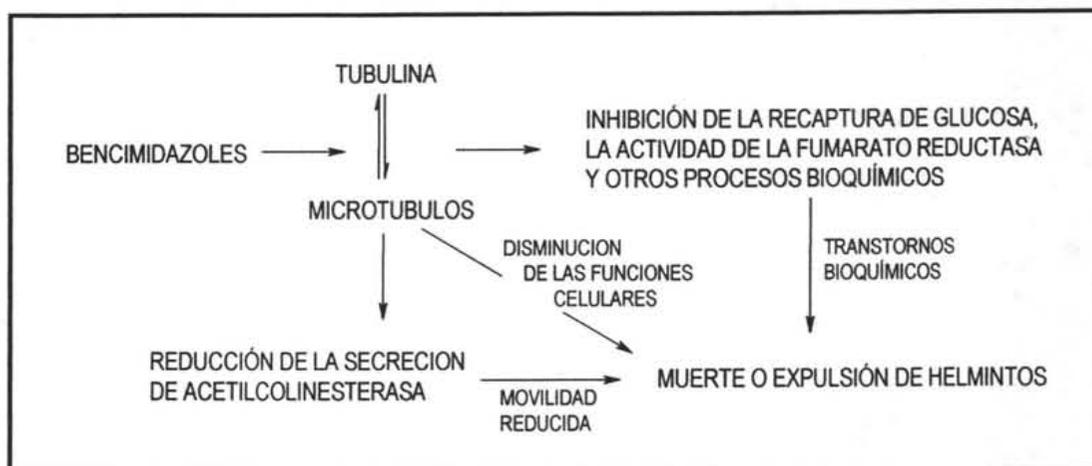


Figura 6. Mecanismo de acción de los bencimidazoles

2.7. *Giardia intestinalis* como modelo protozario

Giardia intestinalis es el parásito flagelado más común que causa la mayoría de las infecciones por protozoarios.⁴⁴ Al ser uno de los organismos de mayor incidencia patogénica intestinal en el mundo, representa una buena alternativa como modelo de estudio para la evaluación biológica de compuestos con potencial antiprotozario. La observación del parásito por microscopía electrónica de barrido ha sido una herramienta útil para saber que éste puede existir en la forma de trofozoito o como quiste, siendo este último la forma infectante para un hospedero.¹⁴ Una de las estructuras más importantes del trofozoito es el disco adhesivo que se encuentra en la superficie ventral, con el que se adhiere a la mucosa del intestino delgado.¹⁰ Además, se ha visto que su estructura en general está constituida por un prominente citoesqueleto formado principalmente por tubulina. Actualmente se ha evaluado la eficacia que muestra el Albendazol con este parásito, y se ha encontrado que a bajas concentraciones se altera el citoesqueleto y desaparece el disco adhesivo alterando por lo tanto la formación de los microtúbulos.⁴⁵

Alternativamente a este estudio microscópico se utiliza la técnica de subcultivos para evaluar el efecto, de compuestos recién sintetizados sobre este parásito. En esta técnica se emplea al Metronidazol como patrón de referencia, por ser el fármaco de elección en el tratamiento de la giardiasis. La información proporcionada por este método y mediante análisis Probit, es la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀), la cual es referida a la concentración en la que la mitad de la población de un sistema en estudio pierde viabilidad.⁴⁶

La disponibilidad de las técnicas anteriores, para evaluar las alteraciones estructurales, así como la viabilidad del organismo y el tiempo relativamente corto de incubación para realizar subcultivos en un estudio *in vitro*, proporciona una ventaja más para evaluar la actividad y la eficacia que podrían mostrar nuevos agentes antiparasitarios.

2.8. Métodos generales de síntesis de 1-metilbencimidazoles

Para la preparación de 1-metilbencimidazoles se han establecido varias secuencias de síntesis, las cuales dependen de la naturaleza y diversidad de los grupos sustituyentes presentes en el anillo bencimidazólico, de esta forma encontramos que se pueden sintetizar a partir del bencimidazol mismo y de 2-nitroanilinas, como se muestra a continuación.

2.8.1. A partir de bencimidazoles

1 Los *N*-metilbencimidazoles se pueden obtener por tratamiento del anillo bencimidazólico sustituido con yoduro de metilo en medio básico. Cuando el patrón de sustitución es asimétrico se genera una mezcla de isómeros en relación 1:1 (Figura 7).⁴⁷

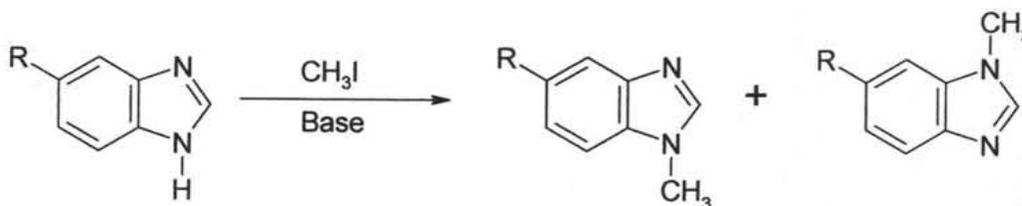


Figura 7. Metilación de bencimidazoles 5(6)-sustituídos

La mezcla de isómeros solo se obtiene cuando los sustituyentes en 5 y 6 son diferentes, de lo contrario cuando la molécula de bencimidazol es simétrica la metilación directa lleva a la formación de un solo derivado.

2 La *N*-metilación directa del anillo bencimidazólico, utilizando acetales dimetilados de dimetilformamida bajo condiciones anhidras, representa otra alternativa cuando la molécula de bencimidazol es simétrica (Figura 8).⁴⁸

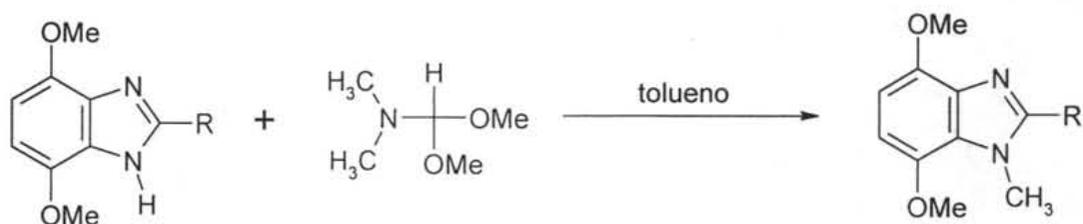


Figura 8. Metilación de bencimidazoles con acetales dimetilados

Esta técnica puede resultar con gran ventaja, ya que se alcanzan mayores rendimientos que cuando se usa sulfato de dimetilo o yoduro de metilo en medio básico; además, la preparación del acetal se realiza sin dificultad o incluso está comercialmente disponible.

3

La reacción de metilación via aminación reductiva usando paraformaldehído y cianoborohidruro de sodio en ácido acético es otra alternativa atractiva para la formación de 1-metilbencimidazoles con rendimientos aceptables (Figura 9).⁴⁹

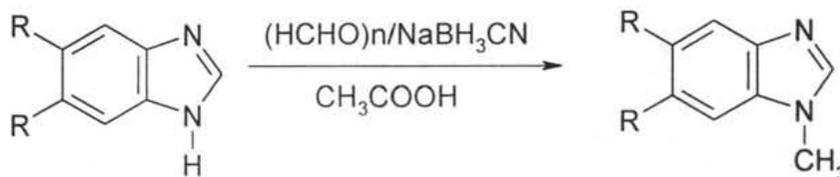


Figura 9. Metilación de bencimidazoles vía aminación reductiva

2.8.2. A partir de 2-nitroanilinas

Otros métodos constituyen la preparación de precursores adecuadamente sustituidos, para posteriormente ser ciclocondensados y formar el anillo de bencimidazol. Tal es el caso de las *N*-metil-*o*-fenilendiaminas, cuyo precursor inmediato son las *N*-metil-2-nitroanilinas. Los métodos de preparación más representativos se describen a continuación.

1

La metilación de las 2-nitroanilinas con sulfato de dimetilo en medio básico sin catalizador de transferencia de fases es una de las reacciones más usadas que da buenos rendimientos (Figura 10).⁵⁰

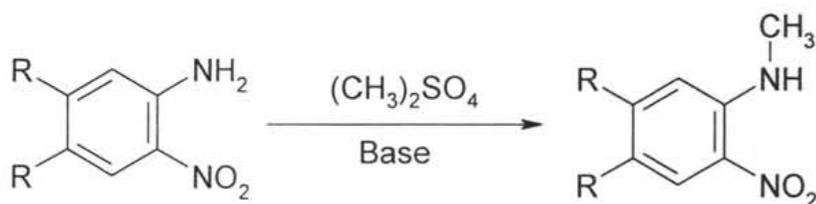


Figura 10. Metilación directa de 2-Nitroanilinas

Una variante a la técnica anterior es la metilación de las acetanilidas seguidas de nitración, usando catalizador de transferencia de fases y sulfato de dimetilo en medio básico (Figura 11).⁵¹

2

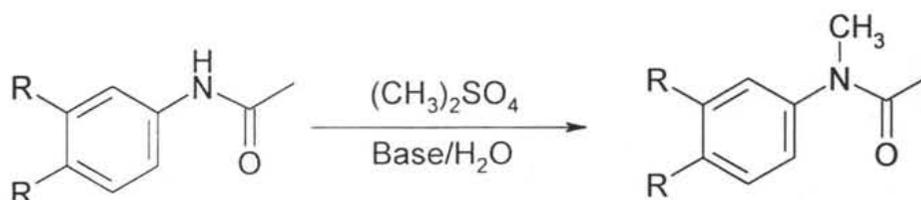


Figura 11. Metilación usando catalizador de transferencia de fases

La versatilidad de esta reacción depende tanto de los sustituyentes presentes así como del manejo de la técnica, ya que cuando aún se tengan las cantidades adecuadas de los reactivos, la adición de la base y del reactivo son un punto crítico para que la reacción se lleve a cabo fácilmente. Otra consideración importante es la selección correcta del disolvente.

Otro método para sintetizar 1-metilbencimidazoles, consiste en la *N*-metilación del 2-cloronitrobenzono sustituido mediante la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) con metilamina. Aunque es un método clásico, no es una reacción que de buenos rendimientos, ya que generalmente se obtienen productos secundarios, difíciles de separar, además su preparación requiere tiempos reacción prolongados (Figura 12).⁵²

3

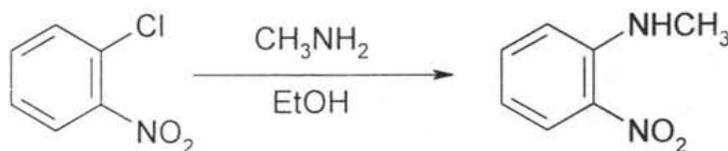


Figura 12. Metilación por sustitución nucleofílica aromática

4

Recientemente se descubrió un procedimiento selectivo para la síntesis de 1-metilbencimidazoles, reportado por Katritzki y cols.(1994).⁴⁷ El método se basa en la reacción de benzotriazolilmetilación.⁴⁷ Como sustrato se utiliza a una nitroanilina sustituida con un grupo electrodonador en la posición 4 y como reactivos al benzotriazol y formaldehído. Primeramente se forma un intermediario clave (XXI), que posteriormente, por medio de una secuencia de reacciones como se muestra en la **Figura 13**, da como resultado el bencimidazol *N*-metilado (XXIV). El rendimiento global reportado para esta ruta de síntesis es de 62%, realizada en una serie de cuatro pasos.

Una modificación a esta secuencia de síntesis consiste en hacer inicialmente una secuencia de reacciones, como la bencensulfonación del grupo amino con cloruro de bencensulfonilo y la reducción del grupo nitro con cloruro estanoso para generar a la amina (XXVII), que inmediatamente reacciona con el benzotriazol y formaldehído para dar el intermediario ya ciclado (XXVIII), que finalmente se reduce con borohidruro de sodio para dar al 1-metilbencimidazol (XXIX). El rendimiento global para esta ruta es del 50% en cuatro pasos.

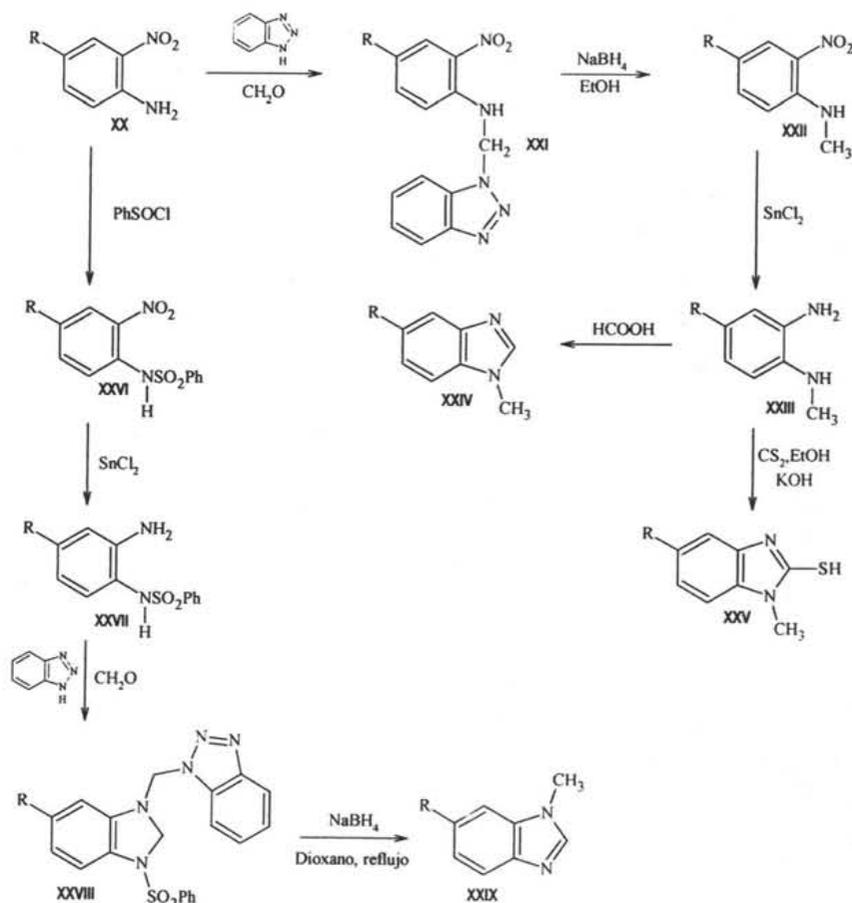


Figura 13. Secuencia de síntesis para preparar 1-metilbencimidazoles

2.9. Métodos generales de síntesis de carboxamidas

Las amidas son compuestos cuya representación estructural se denota por $-\text{CONR}_2$, siendo éste el grupo funcional clave en la estructura de las proteínas. La importancia de estos compuestos no sólo se ve reflejada en la síntesis de péptidos, sino también en la preparación de muchos compuestos de interés farmacéutico y productos naturales.⁵³ Las carboxamidas, que es el término involucrado para referirnos a este trabajo, es utilizado como sufijo en la formación de la nomenclatura sistemática para denotar el grupo $-\text{CONH}_2$.

La elaboración de estos compuestos resulta un poco difícil cuando directamente se hacen reaccionar ácidos carboxílicos y aminas, debido a que la reacción ácido-base entre ellos da como resultado la formación de la sal.⁵⁴ Entre los procedimientos reportados para la preparación de carboxamidas se han adoptado las condensaciones entre ácidos carboxílicos y aminas, vía la activación del ácido. Estas reacciones involucran el aislamiento o formación *in situ* de derivados de ácidos reactivos, por ejemplo halogenuros de ácido, anhídridos, amidas activadas y ésteres activados.⁵⁵

2.9.1. A partir de halogenuros de acilo

El método más común consiste en la reacción de halogenuros de acilo con amoníaco o aminas. Su preparación involucra el empleo de 2 equivalentes de la amina, o alguna otra base, como piridina o NaOH para captar el ácido producido en la reacción (reacción de Schotten-Bauman). En general, la reacción entre el cloruro de acilo y la amina tiene lugar a temperatura ambiente y produce un buen rendimiento (**Figura 14**).⁵⁶

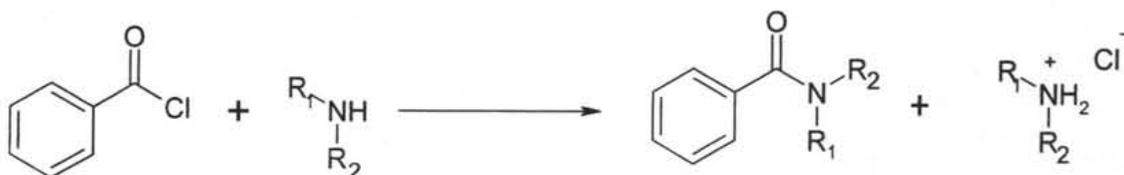


Figura 14. Formación de carboxamidas a partir de halogenuros de ácido.

2.9.2. A partir de ésteres

Los ésteres sufren sustitución nucleofílica en sus carbonos acílicos cuando se les trata con amoníaco o con aminas primarias y secundarias. Estas reacciones ocurren con más lentitud que las de los cloruros y anhídridos de acilo, por lo que generalmente no se utiliza (Figura 15).⁵⁵

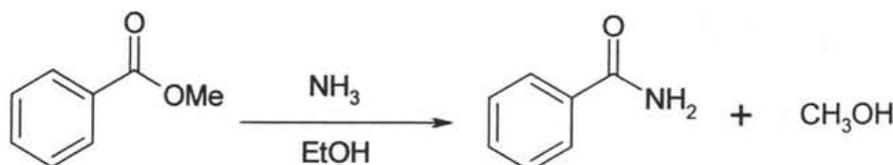


Figura 15. Formación de carboxamidas a partir de ésteres.

2.9.3. A partir de ácidos utilizando un agente acoplante

1 Un método excelente para la preparación de amidas, a partir de aminas y ácidos carboxílicos, utiliza *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como reactivo activante. Los rendimientos son generalmente elevados y las condiciones sumamente suaves como para permitir la utilización de este reactivo muy costoso en muchas síntesis de péptidos complejos (Figura 16).^{55,56}

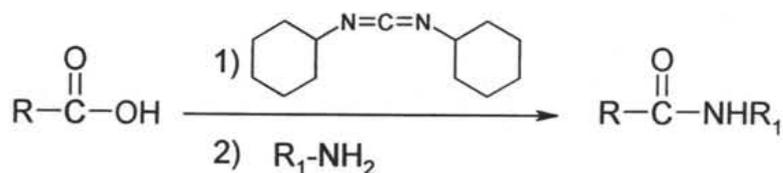


Figura 16. Formación de carboxamidas utilizando DCC.

2 Otro método de preparación de carboxamidas, utilizando un agente acoplante, consiste en la reacción de ácidos carboxílicos con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). Se forma un intermediario llamado imidazólido, al cual posteriormente se le adiciona la amina para finalmente obtener la amida correspondiente. Este método reporta buenos rendimientos y es relativamente fácil (Figura 17).⁵⁷

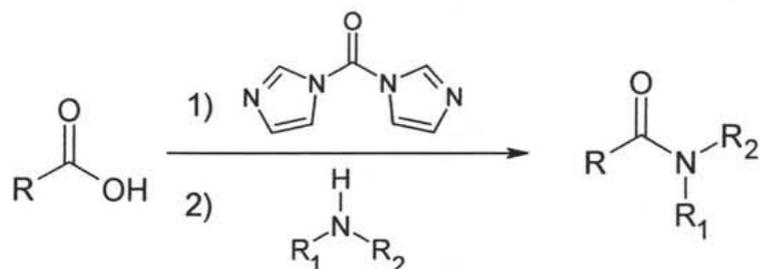


Figura 17. Formación de carboxamidas utilizando CDI.

3

El empleo de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) se ha convertido en el reactivo de elección para la formación de amidas por acoplamiento de aminas y ácidos carboxílicos ya que el grupo amino terciario puede separarse fácilmente por una simple extracción con una disolución acuosa ácida. Este método ha resultado conveniente para la síntesis de péptidos ya que el intermediario formado no se aísla y además se ha visto que disminuye tiempos de reacción (Figura 18).⁵⁸

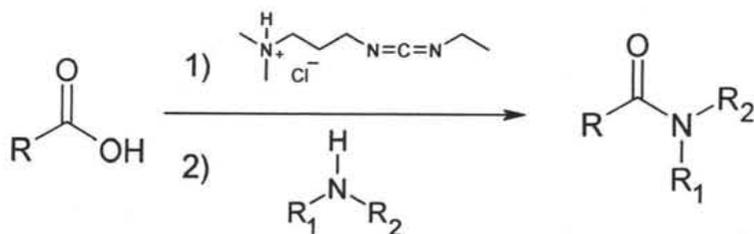


Figura 18. Formación de carboxamidas utilizando EDC.

4

La reacción de ácidos carboxílicos con una amina sustituida en presencia de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio en trietilamina (Et_3N), es otra alternativa atractiva para la formación de carboxamidas difíciles de preparar, dando rendimientos aceptables (Figura 19).⁵⁹

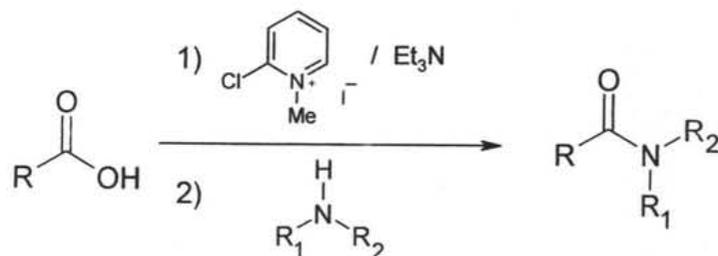


Figura 19. Formación de carboxamidas utilizando yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

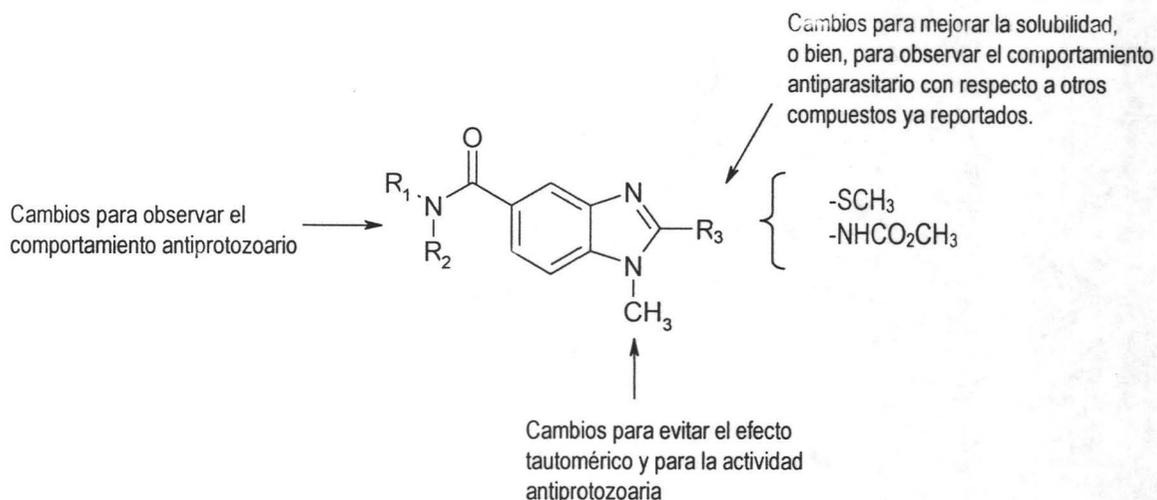
Si bien es cierto que existen actualmente fármacos disponibles, principalmente derivados bencimidazólicos, para combatir diversas enfermedades causadas por helmintos y protozoarios en nuestro país, desafortunadamente los estudios relacionados con las propiedades biofarmacéuticas de estos fármacos han revelado que presentan ciertas desventajas; tal es el caso de los problemas de toxicidad de los nitroderivados y la insolubilidad acuosa que presentan los carbamatos bencimidazólicos (CB).

Basándose en esto, y en las modificaciones estructurales que se han llevado a cabo en el anillo de bencimidazol, hoy se conoce por nuestro grupo de investigación, que los 1*H*-bencimidazoles con sustituyentes voluminosos de tipo carboxamido en la posición 5 del anillo bencimidazólico, han mostrado buena actividad antihelmíntica, a su vez, pobre actividad antiprotozoaria (**Tabla 3**). De ahí que nuevas moléculas fueran diseñadas y preparadas conservando el mismo patrón de sustitución a las carboxamidas anteriores, pero en lugar de presentar un grupo voluminoso, se colocó un grupo carboxamido de menor tamaño, mostrando con ello buena actividad antiprotozoaria (**Tabla 6**).

Sin embargo, hay que considerar que estos compuestos al ser 1*H*-bencimidazoles, pueden existir como mezcla de tautómeros, por lo que es necesario contar con estructuras definidas como los 1-metilbencimidazoles, para saber cuál de los dos isómeros es el responsable de la actividad, además de conocer la importancia que tiene el átomo de hidrógeno en la posición 1. El anclar de esta forma la molécula de bencimidazol, hoy ha permitido conocer que derivados bencimidazólicos 1-metilados realizados por nuestro grupo de investigación, han mostrado tener importante actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis*, especialmente aquellos derivados que tienen relación estructural 1,6 (**Tabla 5**).

Por lo que cabría preguntarse ¿los nuevos compuestos 1-metilados a sintetizar en este trabajo (**Tabla 7**) presentarán actividad contra los trofozoitos *G. intestinalis*? ¿Existe la posibilidad de que la introducción del grupo metilo en la posición 1, así como el patrón de sustitución en las posiciones 2, 5 y 6 del anillo bencimidazólico, mejore la actividad a sus análogos los 1*H*-bencimidazoles ya reportados anteriormente?

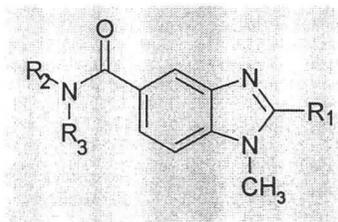
Es por este motivo que se pretende evaluar 10 nuevos compuestos considerando las siguientes variables de diseño estructural:



1. La introducción de un grupo pequeño tipo carboxamida en la posición 5 tomando en consideración la actividad antiprotozoaria presentada por los carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas. (Tabla 6).
2. Un grupo metilto en la posición 2, para mejorar las características de solubilidad, basándonos en el diseño del Triclabendazol (Figura 1), o bien, un grupo carbamato de metilo para conservar las características estructurales de los carbamatos bencimidazólicos (Figura 2).
4. La introducción de un grupo metilo en la posición 1 con la finalidad de evitar el efecto tautomérico que sufre la molécula del bencimidazol, además de incrementar la solubilidad y de conocer su importancia con respecto a sus análogos carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas que han mostrado actividad antiprotozoaria (Tabla 6).

Tabla 7. Compuestos diseñados en el presente trabajo.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃
18	SCH ₃	H	H
19	SCH ₃	CH ₃	H
20	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
21	SCH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H
22	SCH ₃	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -
23	NHCO ₂ CH ₃	H	H
24	NHCO ₂ CH ₃	CH ₃	H
25	NHCO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
26	NHCO ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H
27	NHCO ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -



4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

Siendo los compuestos 1*H*-bencimidazoles (Tabla 6) la base del diseño para la síntesis de diez nuevas carboxamidas 1-metilbencimidazólicas en este trabajo, y que además los derivados 1-metilbencimidazólicos han presentado actividad antiprotozoaria (Tabla 5):

- a) Es posible que mediante una secuencia de síntesis que nos lleve a la preparación de las carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas, estructuralmente diferentes en la posición 1 de los 1*H*-bencimidazoles (Tabla 6), se puedan tener compuestos con estructuras definidas, que permitan mostrar una buena actividad antiprotozoaria sobre el parásito *G. intestinalis*.
- b) Se espera que conservando el grupo carbamato de metilo en la posición 2 y colocando un metilo en la posición 1 del anillo bencimidazólico, se logre incrementar la actividad antiprotozoaria sobre *G. intestinalis*, con respecto a otros derivados bencimidazólicos reportados por nuestro grupo de investigación.

4.2. Objetivo General:

- ❖ Diseñar, sintetizar y evaluar la actividad antiprotozoaria de 10 nuevos derivados de carboxamidas 1-metilbencimidazólicas, con sustituyentes en la posición 2 del tipo metiltio (SCH₃) y carbamato de metilo (-NHCO₂CH₃), con la finalidad de delinear los requerimientos estructurales para la actividad antiprotozoaria y antihelmíntica y contribuir de esta forma al desarrollo de compuestos de utilidad terapéutica.

4.3. Objetivos Particulares:

- ❖ Realizar la síntesis de 10 nuevas carboxamidas 1-metilbencimidazólicas con sustituyentes en la posición 2 del tipo metiltio (SCH₃) y carbamato de metilo (NHCO₂CH₃) (Tabla 7).
- ❖ Purificar y determinar las propiedades físicas como puntos de fusión y *R_f* de los 10 compuestos finales así como sus intermediarios de reacción.
- ❖ Caracterizar los intermediarios y productos finales empleando técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (Espectrometría de masas).
- ❖ Determinar el potencial antiprotozoario de las 10 carboxamidas anteriores (Tabla 7), usando como modelo de protozoario a *G. intestinalis*.
- ❖ Analizar y comparar los resultados de la actividad antiprotozoaria con sus análogos carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas y otros bencimidazoles 2-carbamato de metilo reportados por nuestro grupo de investigación.

**DESARROLLO
EXPERIMENTAL**

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

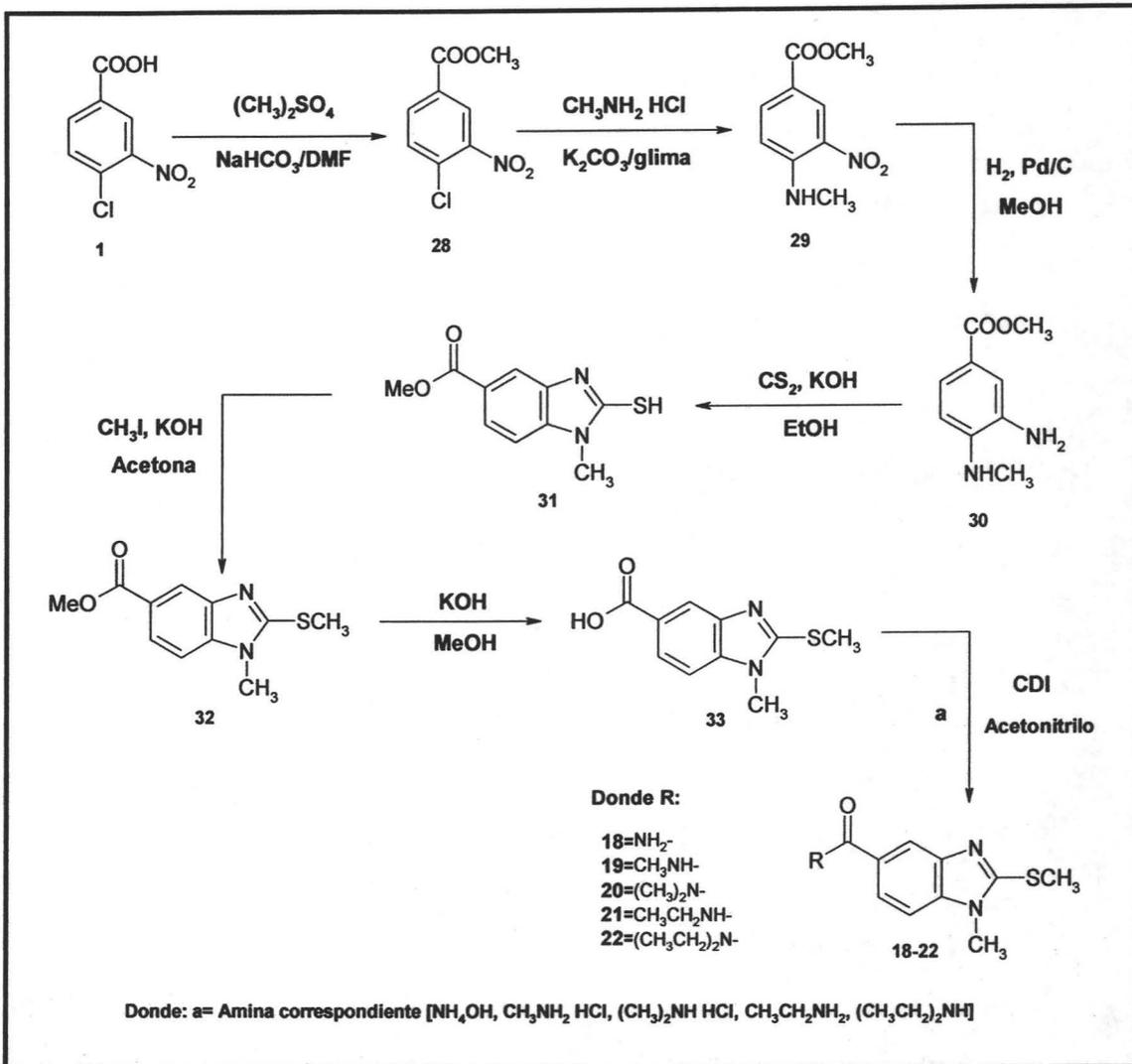
Para una mejor comprensión de las actividades llevadas a cabo en esta tesis, esta sección comprende dos partes. La parte química, donde se encuentran las secuencias de síntesis que llevan a la obtención de los compuestos de interés, así como una breve descripción de las mismas y las metodologías que se siguieron para la preparación de cada uno de los intermediarios y productos finales. En la segunda parte se presenta la descripción del ensayo de la actividad biológica a la que se sometieron los compuestos sintetizados.

5.1. Parte Química

5.1.1. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22)

Para la preparación de las carboxamidas **18-22** fue necesario preparar el Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**), como se muestra en el **Esquema 1**. Para ello se partió del Ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico comercial (**1**), el cual se esterificó con sulfato de dimetilo a pH 7 para dar el 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**28**), que posteriormente se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NA), con clorhidrato de metilamina y K_2CO_3 a presión, obteniendo el 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**29**). La reducción catalítica de **29** con Pd/C al 5% dio como producto al 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (**30**), el cual, inmediatamente se ciclocondensó con disulfuro de carbono en medio básico para dar el 2-mercapto-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**31**). El tratamiento posterior de este compuesto con yoduro de metilo en medio básico originó al 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**32**). Finalmente, este compuesto se sometió a la hidrólisis básica del éster a 50-60° para dar al ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**), que sirvió de materia prima para la síntesis de las 5 carboxamidas 2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas (**18-22**).

El tratamiento de **33** con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en acetonitrilo originó el imidazólido intermediario, el cual sin aislar, se hizo reaccionar con las aminas correspondientes como se observa en la **Figura 20**, generando así las carboxamidas (**18-22**).

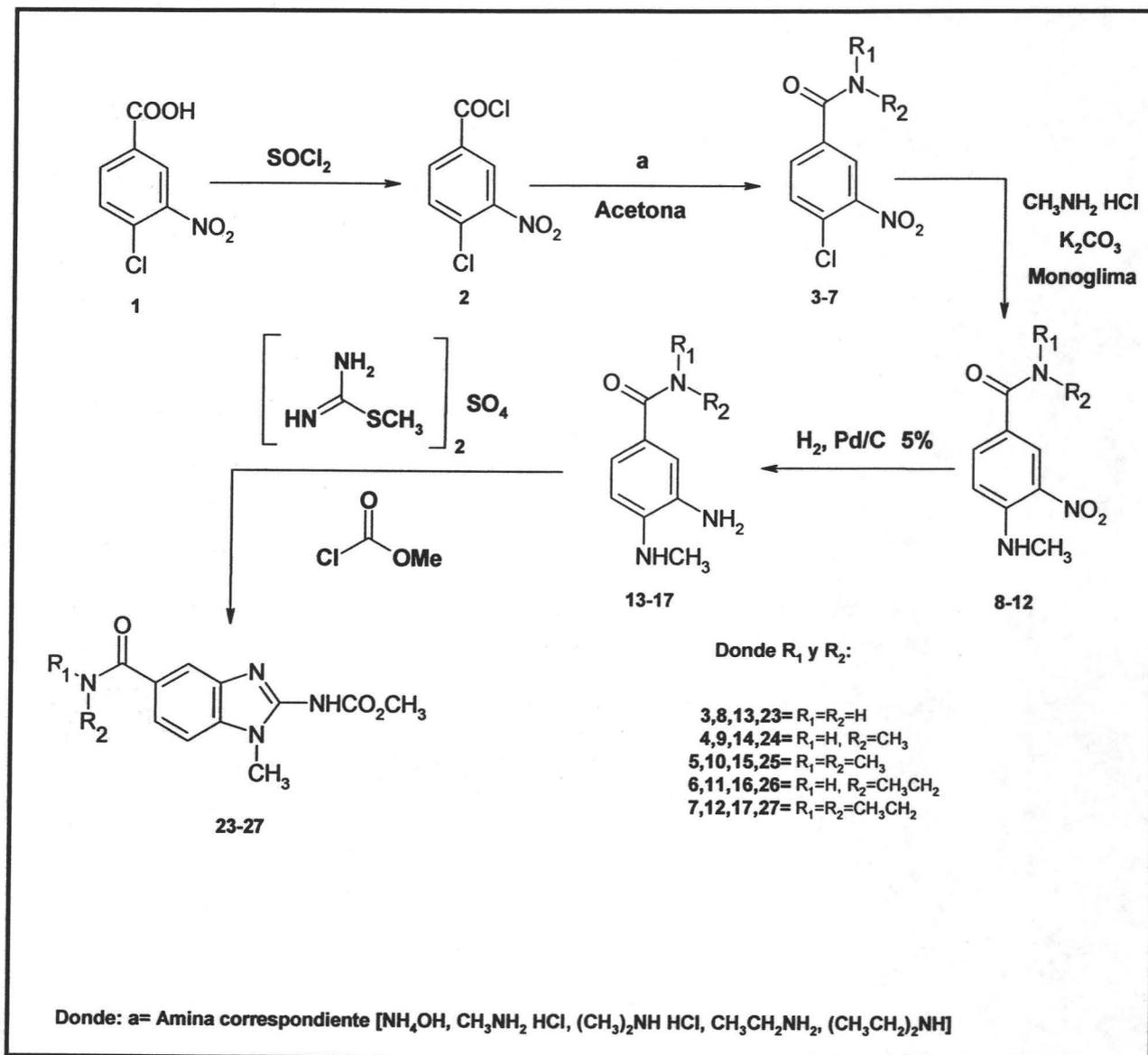


Esquema 1. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas.

5.1.2. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas 2-(carbamato de metilo)bencimidazólicas (23-27)

La preparación de las carboxamidas (23-27) se realizó de acuerdo a la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 2. La primera parte consistió en la activación del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico comercial (1) con SOCl_2 , para ello se montó el aparato que se muestra en la Figura 21. El cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo obtenido (2) se hizo reaccionar con las diferentes aminas para dar las amidas correspondientes (3-7), aquí también se improvisó el aparato que se muestra en la Figura 20. El tratamiento de estos compuestos con clorhidrato de metilamina a presión originó los productos de sustitución nucleofílica aromática (8-12), que posteriormente se sometieron a una reducción catalítica usando Pd/C al 5% como catalizador, para dar las *o*-

fenilendiaminas sustituidas (13-17). Finalmente, estos compuestos se ciclocondensaron con sulfato de S-metilisotiurea y clorformiato de metilo, a reflujo, para dar los carbamatos bencimidazólicos correspondientes (23-27). En esta última reacción se desprende metanotiol, el cual es sumamente fétido, por lo que también se improvisó el aparato que se muestra en la **Figura 22**.



Esquema 2. Secuencia de síntesis para la preparación de las carboxamidas bencimidazólicas (23-27).

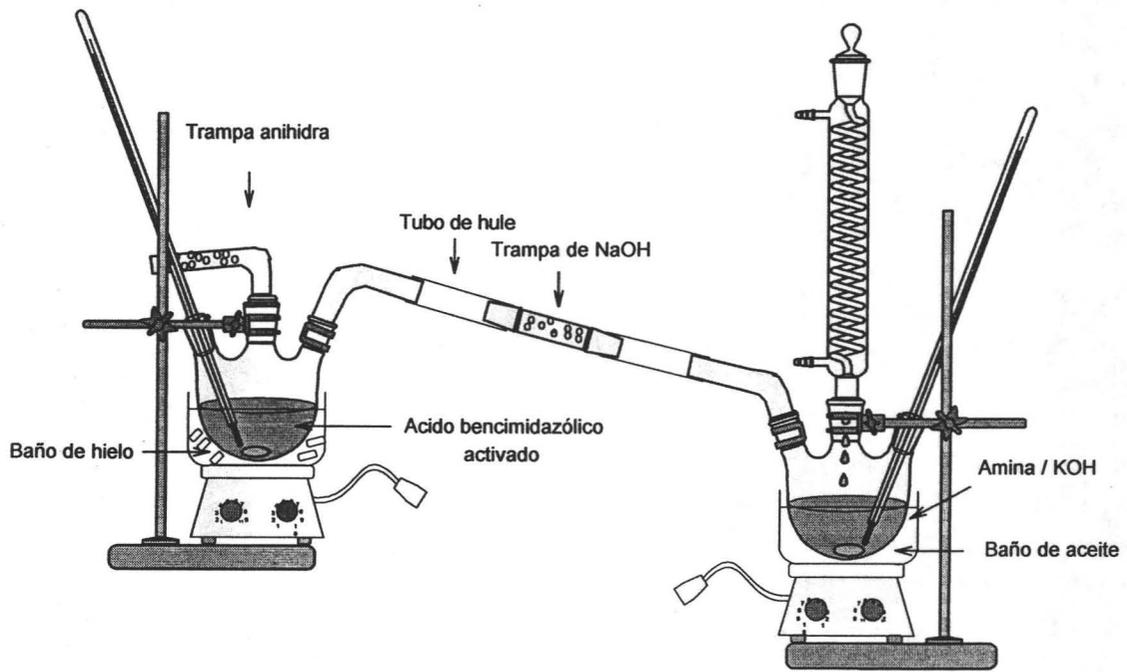


Figura 20. Aparato para la síntesis de carboxamidas

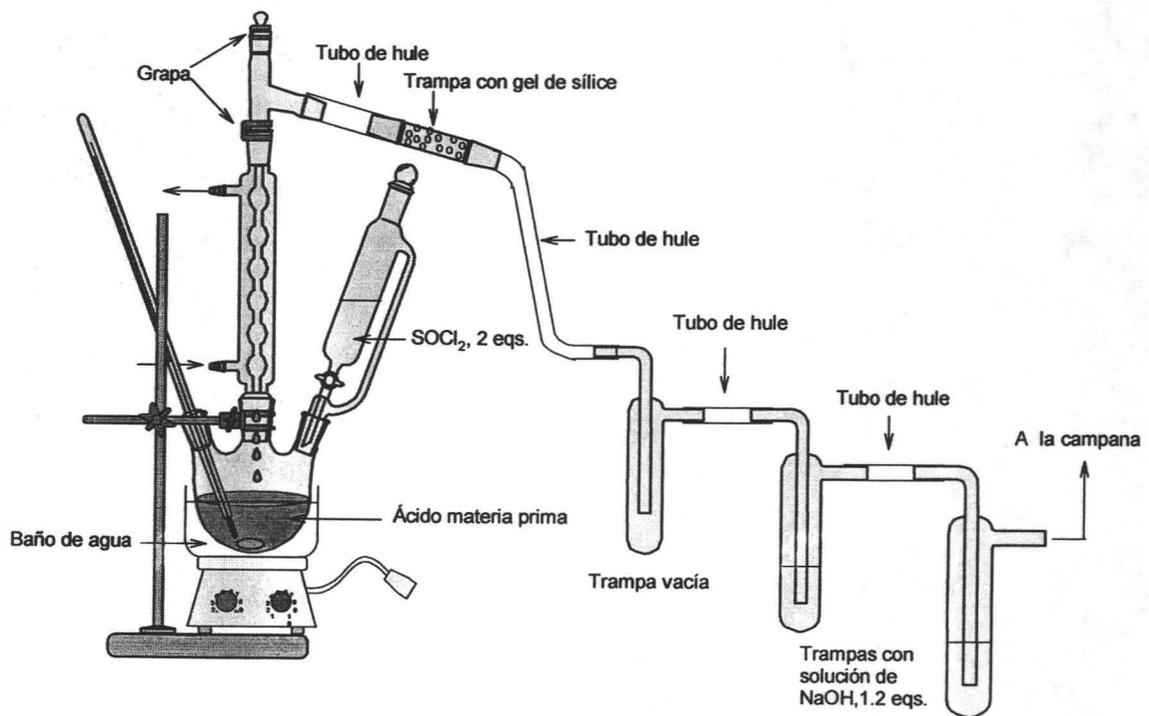


Figura 21. Aparato para la síntesis de cloruros de acilo

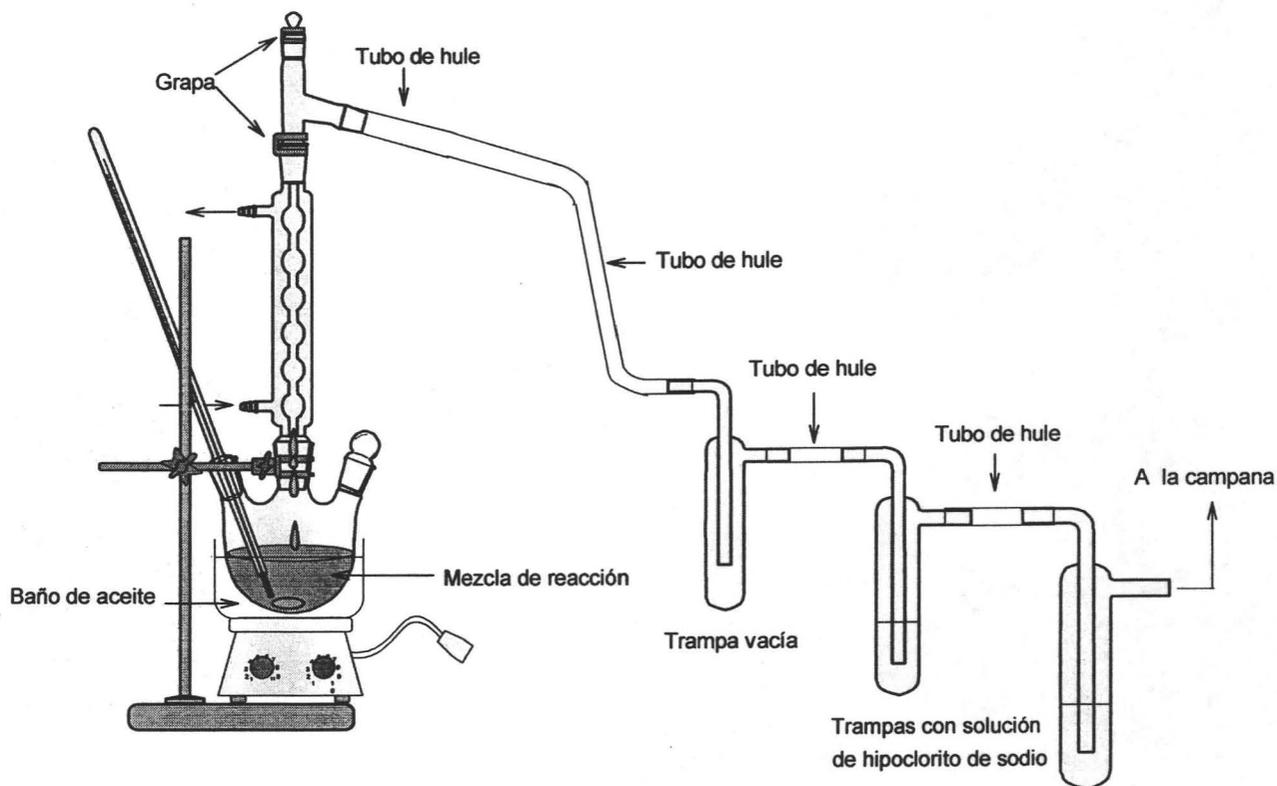


Figura 22. Aparato para la síntesis de carbamatos.

5.2. Evaluación *in vitro* de la actividad antiprotozoaria de las carboxamidas (18-27) contra *G. intestinalis*

Los ensayos biológicos de las carboxamidas (18-27) se llevaron a cabo por un método cuantitativo que evaluó la viabilidad de los trofozoitos de *G. intestinalis* después de la exposición a concentraciones crecientes de los compuestos de prueba.

El método descrito por Cedillo-Rivera y Muñoz,^{46,60} se basó en la incubación de 4×10^4 trofozoitos/mL de *G. intestinalis* a 37 °C por 48 horas, con concentraciones crecientes (5, 10, 50, 100 y 500 ng/mL) de los diferentes compuestos de prueba, además del Albendazol (ABZ), Nitazoxanida (NTZ) y Metronidazol (MTZ) que sirvieron como compuestos de referencia. Como control negativo se emplearon trofozoitos en medio libre de fármacos. Después de la incubación, los trofozoitos se lavaron y subcultivaron en medio fresco por otras 48 horas más. Al final de este periodo, los trofozoitos se contaron en una cámara de Neubauer.

Posteriormente, se realizó, mediante el análisis Probits, el cálculo de la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀), que correspondió a la concentración que inhibió al 50% el crecimiento de los trofozoitos (Figura 23).

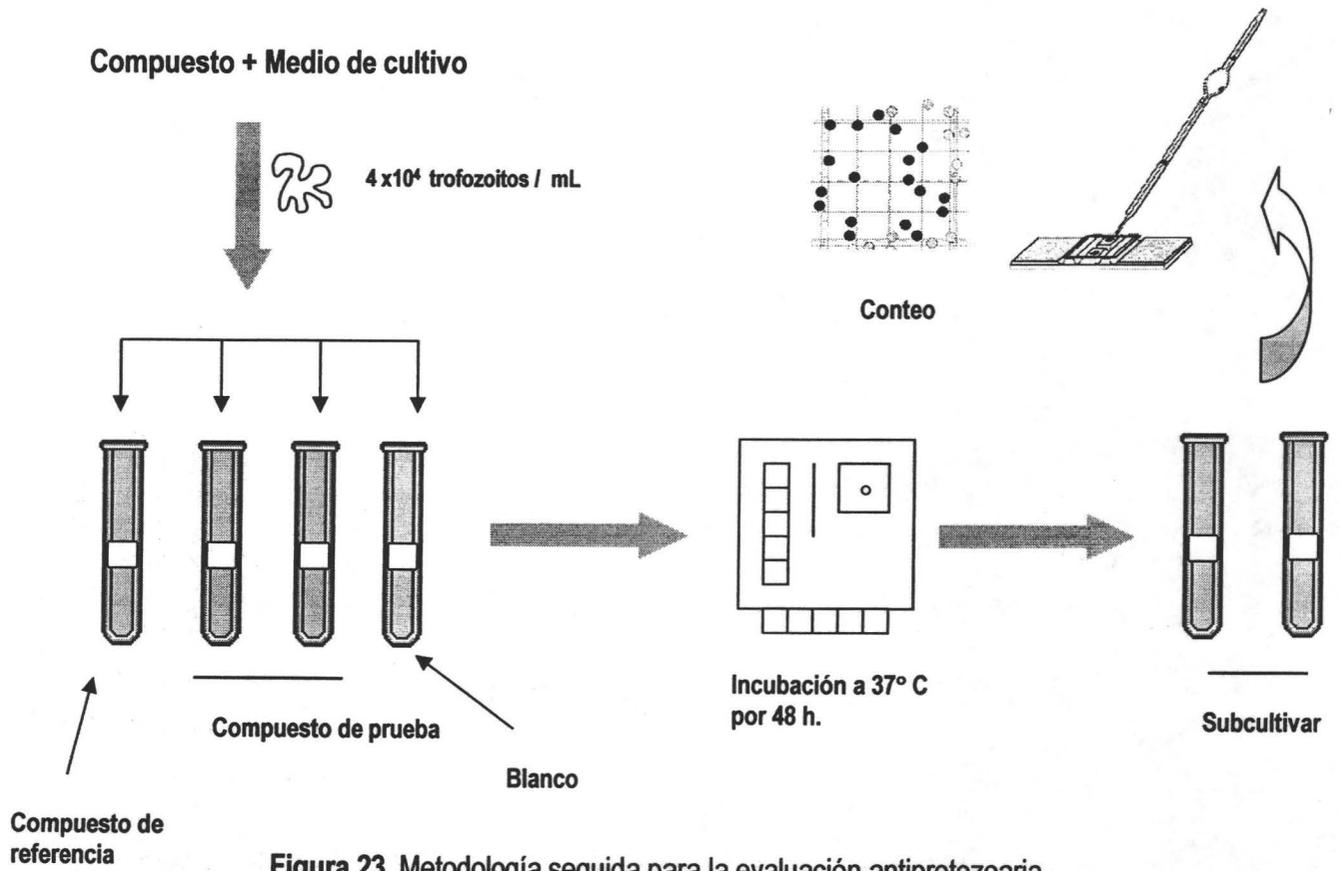


Figura 23. Metodología seguida para la evaluación antiprotozoaria.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Resultados de la parte Química

Las constantes físicas y los rendimientos obtenidos para los compuestos **18-27**, así como de los intermediarios, **2-17** y **28-33**, se muestran en las **Tablas 8 y 9**. Los datos espectroscópicos y espectrométricos de estos compuestos (**2-33**) se muestran en las **Tablas 10, 11, 12 y 13**.

Tabla 8. Rendimientos y constantes físicas de los compuestos finales **18-22**

Compuesto	Rendimiento Crudo (%)	Disolvente de Recristalización	Rendimiento Recristalizado (%)	pf (°C)	R _f (sistema)
18	86.43	MeOH	91.86	231.8-233.5	0.465 (II)
19	80.00	MeOH	91.66	185.2-185.9	0.418 (II)
20	88.39	MeOH	90.90	146.4-147.6	0.465 (II)
21	89.28	MeOH	93.00	158.6-159.4	0.465 (II)
22	81.66	MeOH	-----	117.1-117.9	0.255 (II)
23	73.18	CH ₃ CN	85.15	199.4-201.1	0.333 (II)
24	82.19	CH ₃ CN	81.51	246.4-247.8	0.362 (II)
25	82.51	CH ₃ CN	87.14	185.4-186.9	0.441 (II)
26	72.72	CH ₃ CN	80.94	208.9-210.0	0.372 (II)
27	79.27	MeOH	85.73	155.8-156.3	0.511 (II)

I: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 95:5

II: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 90:10

III: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 98:2

IV CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 99.5:0.5

V: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 80:20

Tabla 9. Rendimientos y constantes físicas de los intermediarios de reacción 2-17 y 28-33

Compuesto	Rendimiento Crudo (%)	Disolvente de Recristalización	Rendimiento Recristalizado	pf (°C)	R _f (sistema)
2	96.81	Hexano	93.14	52.6-53.8	ND
3	76.83	EtOH	85.71	153.2-154.1	0.368 (II)
4	85.47	AcOEt/Hexano	80.00	128.6-129.9	0.45 (I)
5	83.81	EtOH/H ₂ O	91.95	108.5-110.5	0.434 (I)
6	90.36	EtOH/H ₂ O	90.66	100.5-101.8	0.369 (I)
7	84.19	ND	----	ND	0.525 (III)
8	94.11	AcOEt/Hexano	87.10	242.9-243.5	0.385 (II)
9	76.62	EtOH/H ₂ O	83.57	205.9-206.9	0.500 (II)
10	89.74	EtOH-Hexano	91.10	125.2-126.4	0.391 (I)
11	86.89	EtOH	90.05	190.5-191.8	0.239 (I)
12	89.48	AcOEt/Hexano	87.96	89.9-91.3	0.391 (I)
13	91.33	----	----	----	0.118 (II)
14	91.40	----	----	----	0.254 (II)
15	91.47	----	----	----	0.142 (I)
16	92.24	----	----	----	0.34 (II)
17	93.18	----	----	----	0.196 (I)
28	97.23	Hexano	90.10	81.7- 82.4	0.683 (IV)
29	96.44	EtOH/H ₂ O	89.20	144.8-145.9	0.583 (IV)
30	94.56	----	----	----	0.521 (II)
31	79.00	EtOH	91.10	254.3-255.8	0.304 (I)
32	73.91	MeOH/H ₂ O	87.40	121.5-122.8	0.478 (I)
33	92.38	MeOH + DMF	89.00	289.6-291.1	0.517 (V)

ND= No determinado

I: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 95:5II: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 90:10III: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 98:2IV CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 99.5:0.5V: CHCl₃:MeOH + 1 gota de NH₄OH 80:20

Tabla 10. Constantes espectroscópicas de las carboxamidas 2-(metilitio)bencimidazólicas (18-22).

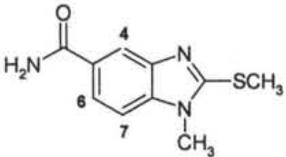
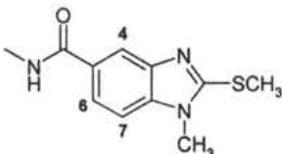
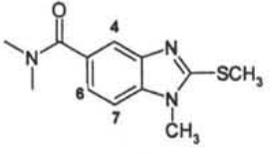
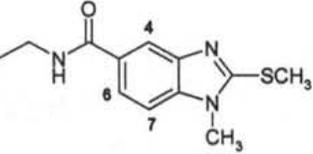
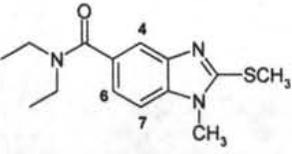
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>18 PM 221.28</p>	<p>Espectro 1, IR (KBr) cm^{-1}: 3358 y 3166 (-NH₂), 2924 (C-H alifático), 1657 (C=O de amida). Espectro 2, EM (IE/ID) m/z: M⁺ de 221 (100%) Espectro 3, RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 2.72 (s, 3H, SCH₃), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 7.25 (sa, 1H, int. con D₂O, NH₂), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-7), 7.75 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.92 (sa, 1H, int. con D₂O, NH₂), 8.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-4).</p>
 <p>19 PM 235.30</p>	<p>Espectro 4, IR (KBr) cm^{-1}: 3264 (-NH), 3069 (C-H aromático), 2999 y 2932 (C-H alifático), 1648 (C=O de amida), 1305 (C-N). Espectro 5, EM (IE/ID) m/z: M⁺ de 235 con un (95%), 205 (100%). Espectro 6, RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 2.72 (s, 3H, SCH₃), 2.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, -CONHCH₃), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 7.50 (d, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H, H-7), 7.71 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 8.02 (d, 1H, H-4), 8.36 (c, $J = 4.8$ Hz, 1H, int. con D₂O, -CONH).</p>
 <p>20 PM 249.33</p>	<p>Espectro 7, IR (KBr) cm^{-1}: 3071 (C-H aromático), 2929 y 2879 (C-H alifático), 1620 (C=O de amida), 1314 (C-N). Espectro 8, EM (IE/CG) m/z: M⁺ de 249 (25%), 205 (100%). Espectro 9, RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 2.72 (s, 3H, SCH₃), 2.95 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 7.22 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.50 (d, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H, H-7), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4).</p>
 <p>21 PM 249.33</p>	<p>Espectro 10, IR (KBr) cm^{-1}: 3269 (-NH), 3060 y 3008 (C-H aromático), 2978 y 2933 (C-H alifático), 1641 (C=O de amida), 1306 (C-N). Espectro 11, EM (IE/ID) m/z: M⁺ de 249 (73%), 205 (100%). Espectro 12, RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 1.12 (t, 3H, -CH₂CH₃), 2.72 (s, 3H, SCH₃), 3.24-3.31 (m, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.72 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 8.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 8.39 (t, 1H, int. con D₂O, -CONH).</p>
 <p>22 PM 277.38</p>	<p>Espectro 13, IR (KBr) cm^{-1}: 3050 (C-H aromático), 2981, 2962 y 2932 (C-H alifático), 1622 (C=O de amida). Espectro 14, EM (IE/ID) m/z: M⁺ de 277 (24%), 205 (100%). Espectro 15, RMN ¹H (TMS, Acetona-<i>d</i>₆) ppm: 1.16 (t, 6H, -CON(CH₂CH₃)₂), 2.77 (s, 3H, SCH₃), 3.42 (sa, 4H, CH₂), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 7.21 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.43 (d, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H, H-7), 7.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4).</p>

Tabla 11. Constantes espectroscópicas de las carboxamidas 2-(carbamato de metilo)bencimidazólicas (23-27).

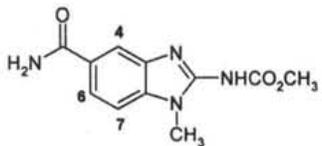
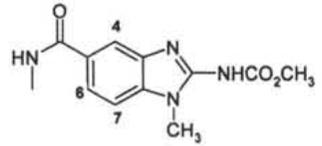
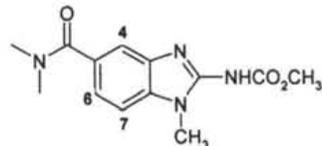
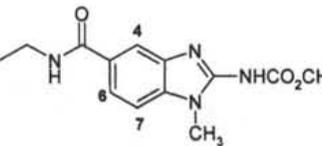
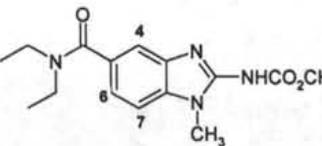
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>23 PM 248.23</p>	<p>Espectro 16, IR (KBr) cm^{-1}: 3388 y 3240 (NH y $-\text{NH}_2$), 2946 (C-H alifático), 1652 (C=O de amida), 1588 (C=O de carbamato), 1213, 1073 (N-CO-O).</p> <p>Espectro 17, EM (IE/ID) m/z: M^+ de 248 (5%), 200 (100%).</p> <p>Espectro 18, RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 3.50 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3 de carbamato), 7.28 (sa, 1H, int. con D_2O, NH_2), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-7), 7.73 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 7.96 (sa, 1H, int. con D_2O, NH_2), 12.16 (sa, 1H, int. con D_2O, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$).</p>
 <p>24 PM 262.26</p>	<p>Espectro 19, IR (KBr) cm^{-1}: 3315 ($-\text{NH}$), 2956 (C-H alifático), 1654 (C=O de amida), 1571 (C=O de carbamato).</p> <p>Espectro 20, EM (IE/ID) m/z: 262 (5%), 200 (100%)</p> <p>Espectro 21, RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 2.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, CONHCH_3), 3.52 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3 de carbamato), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.67 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.84 (s, 1H, H-4), 8.39 (c, $J = 4.8$ Hz, 1H, int. con D_2O, NHCH_3), 12.11 (sa, 1H, int. con D_2O, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$).</p>
 <p>25 PM 276.29</p>	<p>Espectro 22, IR (KBr) cm^{-1}: 3246 ($-\text{NH}$), 3017 (C-H aromático), 2953 (C-H alifático), 1625 (C=O de amida), 1602 (C=O de carbamato), 1205, 1081 (N-CO-O)..</p> <p>Espectro 23, EM (IE/CG) m/z: M^+ de 276 (5%), 200 (100%).</p> <p>Espectro 24, RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 2.94 (sa, 6H, CH_3 de amida), 3.51 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3 de carbamato), 7.24 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.43 (s, 1H, H-4), 12.03 (sa, 1H, int. con D_2O, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$).</p>
 <p>26 PM 276.29</p>	<p>Espectro 25, IR (KBr) cm^{-1}: 3268 ($-\text{NH}$), 3087 (C-H aromático), 2973 y 2939 (C-H alifático), 1643 (C=O de amida) 1581 (C=O de carbamato), 1208, 1077 (N-CO-O).</p> <p>Espectro 26, EM (IE/ID) m/z: M^+ de 276 (5%), 200 (100%).</p> <p>Espectro 27, RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 1.11 (t, 3H, CH_3 de amida), 3.23-3.28 (m, 2H, CH_2), 3.51 (s, 3H, NCH_3), 3.62 (s, 3H, CH_3 de carbamato), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, H-6), 7.88 (sa, 1H, H-4), 8.43 (t, 1H, int. con D_2O, CONH), 12.15 (sa, 1H, int. con D_2O, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$).</p>
 <p>27 PM 304.34</p>	<p>Espectro 28, IR (KBr) cm^{-1}: 3387 (NH), 3193 (C-H aromático), 2981 y 2939 (C-H alifático), 1658, 1612 y 1582 (banda ancha y compleja de C=O de amida y C=O de carbamato), 1210, 1077 (N-CO-O).</p> <p>Espectro 29, EM (IE/ID) m/z: 304 (5%), 200 (100%).</p> <p>Espectro 30, RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 1.10 (t, 6H, CH_3 de amida), 3.3 ppm (sa, CH_2), 3.50 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3 de carbamato), 7.18 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 7.42 (sa, 1H, H-7), 12.08 (sa, 1H, int. con D_2O, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$).</p>

Tabla 12. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 1.

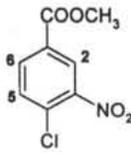
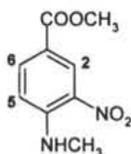
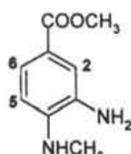
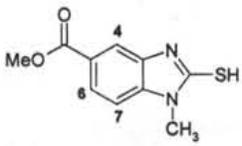
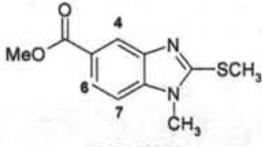
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>28 PM 215.59</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3099 y 3057 (C-H aromático), 2960 (CH_3 del éster), 1716 (C=O del cloruro), 1290 (C-O del éster), 1538 y 1356 (NO_2 aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ de 215 (41%), M^+ 2 (15%), 184 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 3.97 (s, 3H, CH_3 del éster), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-5), 8.17 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H, H-6), 8.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-2).</p>
 <p>29 PM 210.18</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3363 (-NH), 3097 (C-H aromático), 2956 (C-H alifático), 1709 (C=O del éster), 1564 (NO_2 aromático), 1224 (C-O del éster).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ 210 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 3.09 (d, 3H, NHCH_3), 3.90 (s, 3H, CH_3 del éster), 6.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-5), 8.08 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz 1H, H-6), 8.36 (sa, 1H, int. con D_2O, NHCH_3), 8.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-2).</p>
 <p>30 PM 180.20</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3351 y 3294 (-NH_2 y -NH), 2989, 2945 y 2876 (C-H alifático), 1672 (C=O del éster), 1219 (C-O del éster).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 180 (100%)</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 2.90 (s, 3H, NHCH_3), 3.59 (sa, 3H, int. con D_2O, NH_2 y NH), 3.84 (s, 3H, CH_3 del éster), 6.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.61 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, H-6).</p>
 <p>31 PM 222.26</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3070 y 3011 (C-H aromático), 2981 y 2947 (C-H alifático), 1708 (C=O de éster), 1308 (C-O del éster).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ 222 (100%)</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 3.66 (s, 3H, NCH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3 del éster), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.66 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-4), 7.81 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, 1H, H-6), 13.03 (sa, 1H, int. con D_2O, NH).</p>
 <p>32 PM 236.29</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 2987, 2932 y 2850 (C-H alifático), 1705 (C=O del éster), 1299 (C-O del éster), 1320 (SCH_3).</p> <p>Espectro 29, EM (IE/ID) m/z: M^+ 236 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.73 (s, 3H, SCH_3), 3.69 (s, 3H, NCH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3 del éster), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.81 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, H-6), 8.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-4).</p>

Tabla 12. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 1, continuación.

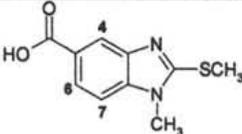
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>33 PM 222.26</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3075-2469 (banda ancha compleja de OH del ácido carboxílico), 3075 (C-H aromático), 2939 (C-H alifático), 1693 (C=O del ácido carboxílico), 1329 (SCH₃).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M⁺ 222 (100%)</p> <p>Espectro RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 2.73 (s, 3H, 3.69 SCH₃), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.80 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 8.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 13.12 (sa, 1H, int. con D₂O, OH).</p>

Tabla 13. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 2.

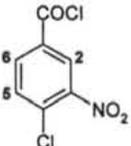
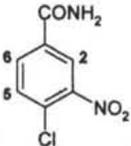
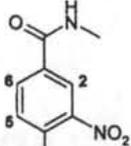
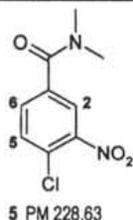
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>2 PM 220.00</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3086 (C-H aromático), 1756 (C=O del éster), 1539 y 1353 (NO₂ aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M⁺ 220 (4%), M+2 (35%), 184 (100%)</p> <p>Espectro RMN ¹H (TMS, CDCl₃) ppm: 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5), 8.24 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2).</p>
 <p>3 PM 200.57</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3464 y 3167 (NH₂), 3099 y 3079 (C-H aromático), 2780 (C-H alifático), 1678 (C=O de amida), 1538 y 1343 (NO₂ aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M⁺ 200 (62%), M+2 (21%), 184 (100%).</p> <p>Espectro RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 7.76 (sa, 1H, NH₂), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 8.14 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 8.28 (sa, 1H, NH₂).</p>
 <p>4 PM 214.60</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3343 (-NH), 3080 (C-H aromático), 2945 (C-H alifático), 1640 (C=O de amida), 1532 y 1347 (NO₂ aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M⁺ 214 (38%), M+2 (18%), 184 (100%)</p> <p>Espectro RMN ¹H (TMS, DMSO-<i>d</i>₆) ppm: 2.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, CH₃ de amida), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 8.11 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 8.79 (sa, 1H, int. con D₂O, -NH).</p>

Tabla 13. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 2, continuación.

COMPUESTO

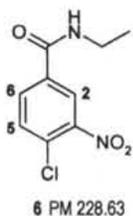
SEÑALES



Espectro IR (KBr) cm^{-1} : 3024 (C-H aromático), 2935 (C-H alifático), 1637 (C=O de amida), 1533 y 1359 (NO_2 aromático).

Espectro EM (IE/ID) m/z : M^+ 228 (27%), 184 (100%).

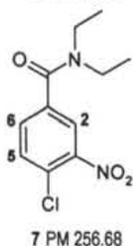
Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 3.02 (s, 3H, CH_3), 3.12 (s, 3H, CH_3), 7.61-7.60 (m, 2H, H-5, H-6), 7.96-7.95 (m, 1H, H-2).



Espectro IR (KBr) cm^{-1} : 3306 (-NH), 3067 (C-H aromático), 2940, 2983 y 2882 (C-H alifático), 1642 (C=O de amida), 1533 y 1354 (NO_2 aromático)

Espectro EM (IE/ID) m/z : 228 (49%), $M+2$ (16%), 184 (100%).

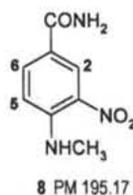
Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 1.27 (t, 3H, CH_3), 3.55-3.46 (m, 2H, CH_2), 6.60 (sa, 1H, int. con D_2O , N-H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.96 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.10$ Hz, 1H, H-6), 8.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H-2).



Espectro IR (KBr) cm^{-1} : 3075 (C-H aromático), 2976, 2937 y 2877 (C-H alifático), 1633 (C=O de amida), 1537 y 1352 (NO_2 aromático).

Espectro EM (IE/CG) m/z : M^+ 256 (20%), $M+2$ (8%) 184 (100%)

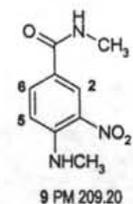
Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 1.28-1.17 (m, 6H, CH_3), 3.27 (sa, 2H, CH_2), 3.54 (sa, 2H, CH_2), 7.54 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.92 (d, 1H, $J=1.8$ Hz, H-2).



Espectro IR (KBr) cm^{-1} : 3455 y 3346 (-NH y NH_2), 3084 y 3014 (C-H aromático), 2917 y 2890 (C-H alifático), 1626 (C=O de amida), 1564 y 1356 (NO_2 aromático).

Espectro EM (IE/CG) m/z : M^+ 195 (100%)

Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.98 (d, $J=5.1$ Hz, 3H, CH_3), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-5), 7.27 (sa, 1H, NH_2), 8.01 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 2H, H-6, NH_2), 8.42 (c, $J=4.8$ Hz, 1H, NH_2), 8.64 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-2).



Espectro IR (KBr) cm^{-1} : 3386 y 3339 (-NH), 3085 (C-H aromático), 2937 (C-H alifático), 1625 (C=O de amida), 1522 (NO_2 aromático).

Espectro EM (IE/CG) m/z : M^+ 209 (67%), 179 (100%).

Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3): 3.02 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, $-\text{CONHCH}_3$), 3.08 (d, $J=5.1$ Hz, 3H, NHCH_3), 6.16 (sa, 1H, int. con D_2O , NHCH_3), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-5), 8.0 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, H-6), 8.29 (sa, 1H, int. con D_2O , $-\text{CONH}$), 8.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H-2).

Tabla 13. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 2, continuación.

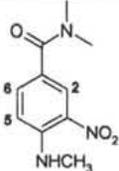
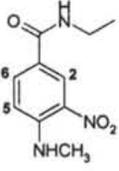
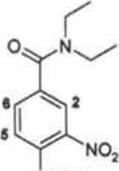
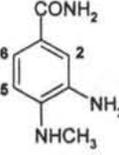
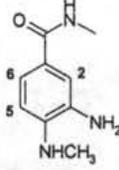
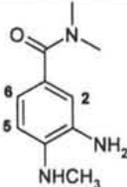
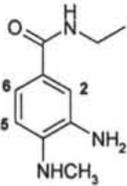
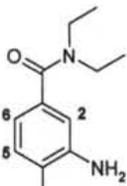
COMPUESTO	SEÑALES
 <p>10 PM 223.22</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3383 (NH), 2925 (C-H alifático), 1631 (C=O de amida), 1362 (NO_2 aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ 223 (36%), 179 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 3.10-3.07 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, NHCH_3), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 7.65 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2) 8.19 (sa, 1H, int. con D_2O, NHCH_3).</p>
 <p>11 PM 223.22</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3392 y 3314 (-NH), 3099 (C-H aromático), 2974 y 2921 (C-H alifático), 1621 (C=O de amida), 1524 y 1300 (NO_2 aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ 223 (50%), 179 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, CDCl_3) ppm: 1.26 (t, 3H, CH_3), 3.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H, NHCH_3), 3.45-3.54 (m, 2H, CH_2), 6.15 (sa, 1H, int. con D_2O, NHCH_3), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 8.01 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 8.28 (sa, 1H, int. con D_2O NHCH_2CH_3), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2).</p>
 <p>12 PM 251.28</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3395 (NH), 2978 y 2936 (C-H alifático), 1624 (C=O de amida), 1566 y 1359 (NO_2 aromático).</p> <p>Espectro EM (IE/ID) m/z: M^+ 251 (28%), 179 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.10 (t, 6H, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 2.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, NHCH_3), 3.32 (c, $J = 6.9$ Hz, 4H, CH_2), 7.01 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5), 7.56 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 8.33 (c, $J = 5.1$ Hz, 1H, NHCH_3).</p>
 <p>13 PM 165.19</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3419-3193 (Banda ancha y compleja de NH y NH_2), 3199 (C-H aromático), 2933 (C-H alifático), 1631 (C=O de amida).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 165 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, CH_3), 4.52 (s, 2H, int. con D_2O, NH_2), 5.12 (c, $J = 5.1$ Hz, 1H, int. con D_2O NHCH_3), 6.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.71 (sa, 1H, int. con D_2O, CONH_2), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 7.11 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 7.42 (sa, 1H, int. con D_2O, CONH_2).</p>
 <p>14 PM 179.21</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3402 (Banda ancha de NH y NH_2), 2938 (C-H alifático), 1599-1522 (Banda compleja de C=O de amida).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 179 (98%), 149 (100%).</p>

Tabla 13. Constantes espectroscópicas de intermediarios de reacción del Esquema 2, continuación

COMPUESTO	SEÑALES
 <p>15 PM 193.24</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3434, 3365 y 3281 (-NH, NH_2), 3052 (C-H aromático), 2975, 2928, 2886 (C-H alifático), 1607 (C=O de amida).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 193 (50%), 149 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 2.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, NHCH_3), 2.92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.59 (s, 2H, int. con D_2O, NH_2), 4.95 (c, $J = 5.1$ Hz, 1H, int. con D_2O, NHCH_3), 6.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 6.61-6.64 (m, 2H, H-2, H-6).</p>
 <p>16 PM 193.24</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3328 (-NH y NH_2), 3063 (C-H aromático), 2931, 3972 y 2873 (C-H alifático), 1620 (C=O de amida).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 193 (82%), 149 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 1.07 (t, 3H, CH_3), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, NHCH_3), 3.20 (c, $J = 7.2$ Hz, 3H, int. con D_2O, CH_2, NH_2), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.38-7.40 (m, 1H, H-6), 7.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 8.11 (t, 1H, int. con D_2O, NHCH_3).</p>
 <p>17 PM 221.29</p>	<p>Espectro IR (KBr) cm^{-1}: 3375 y 3269 (NH y NH_2), 2971, 2931 y 2874 (C-H alifático), 1601 (C=O de amida).</p> <p>Espectro EM (IE/CG) m/z: M^+ 221 (40%), 149 (100%).</p> <p>Espectro RMN ^1H (TMS, $\text{DMSO-}d_6$) ppm: 1.06 (t, 6H, CH_3), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, NHCH_3), 3.29 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 4.59 (sa, 2H, int. con D_2O, NH_2), 4.86 (c, $J = 5.1$ Hz, 1H, int. con D_2O, NHCH_3), 6.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.52-6.57 (m, 2H, H-2 y H-6).</p>

6.1.1. Carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22)

La preparación de los compuestos **18-22** mostrados en el **Esquema 1** se logró satisfactoriamente, con buenos rendimientos, con puntos de fusión definidos y alto grado de pureza (**Tabla 8**), para las pruebas de actividad giardicida.

La técnica utilizada para su preparación consistió en el tratamiento del ácido carboxílico (**33**) con el agente activante llamado 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), el cual reaccionó rápidamente con el ácido para generar al imidazólido intermediario a una temperatura de 50-60 °C; posteriormente, el intermediario reaccionó con la amina correspondiente para dar los productos finales de manera cuantitativa. Las ventajas de este método son la rapidez de reacción del CDI con el ácido, que la reacción se llevó a cabo en medio neutro y el producto secundario de reacción, el imidazol, se eliminó de la mezcla de reacción lavando con agua ácida.

La identificación estructural de estos compuestos se basó en los datos obtenidos de los análisis de IR, Masas y RMN ¹H.

El análisis de los espectros en el IR para los compuestos **18-22** mostró la señal característica del carbonilo a 1657, 1648, 1620, 1641 y 1622 cm⁻¹, respectivamente. Además, en estos espectros se observaron las bandas características de aminas secundarias a 3264 y 3269 cm⁻¹ para las carboxamidas **19** y **21**, y dos bandas de apreciable intensidad a 3358 y 3166 cm⁻¹ para el caso de la carboxamida **18**.

Los espectros de masas realizados por introducción directa de estos compuestos (**18-22**), mostraron los iones moleculares en una relación masa-carga (*m/z*) de 221, 235, 249, 249 y 277 que concuerdan con la masa molecular esperada para cada compuesto obtenido. Además, en todos los casos, a excepción de la carboxamida **18**, se observó que el pico base del espectro correspondió al ion acilio (*m/z* 205) generado por la ruptura del grupo funcional amida (**Figura 24**). En la carboxamida **18** también se observó de igual forma este fragmento, pero con un 25% de abundancia relativa, siendo ésta su principal pérdida. Finalmente el análisis por esta técnica demostró las pérdidas asignables a la parte alquílica (M-15 y M-29) de estos compuestos.

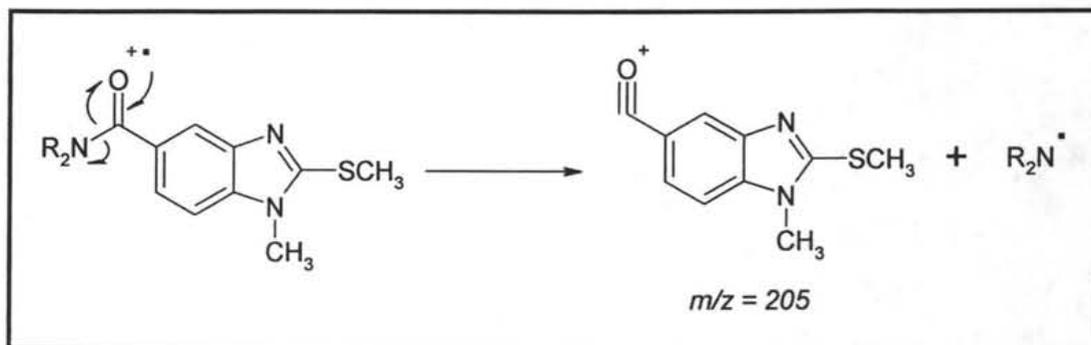


Figura 24. Mecanismo de fragmentación de las carboxamidas **18-22** para dar el pico base de m/z 205

En los espectros de RMN ^1H de las carboxamidas **18-22** se observó en todos los casos un sistema ABX, asignable a los protones 4, 6 y 7 para este serie de compuestos 1,2,5-trisustituídos. Los acoplamientos *orto*, *meta* y *para* de este sistema se ilustran en la Figura 25.

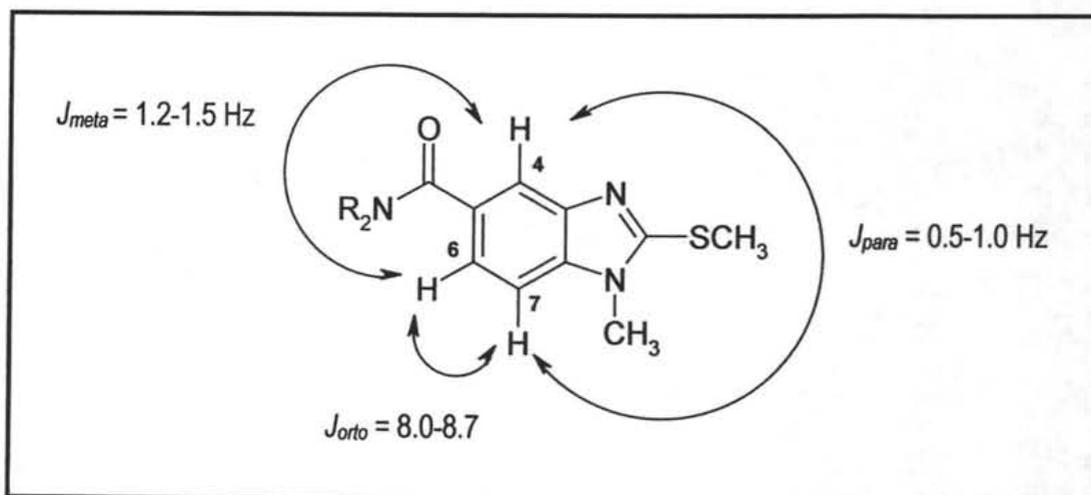


Figura 25. Sistema ABX observado en los espectros de RMN ^1H de las carboxamidas **18-22**

De manera adicional, en todos los casos se logró apreciar a campos altos las señales alifáticas atribuidas a la parte alquímica de estas moléculas. En el caso de la carboxamida **22** no se logró observar la multiplicidad que genera el grupo metilénico de la estructura, sin embargo el patrón de integración apoyada por espectrometría de masas confirmó la estructura deseada.

La relación estructural 1,5 para esta serie de compuestos (**18-22**) se confirmó a través del experimento NOE diferencial (Efecto Nuclear Overhauser en una dimensión) para la carboxamida **21**, donde se comprobó la correlación del H-7 del anillo aromático con el metilo de la posición 1, como se muestra en la **Figura 26**.

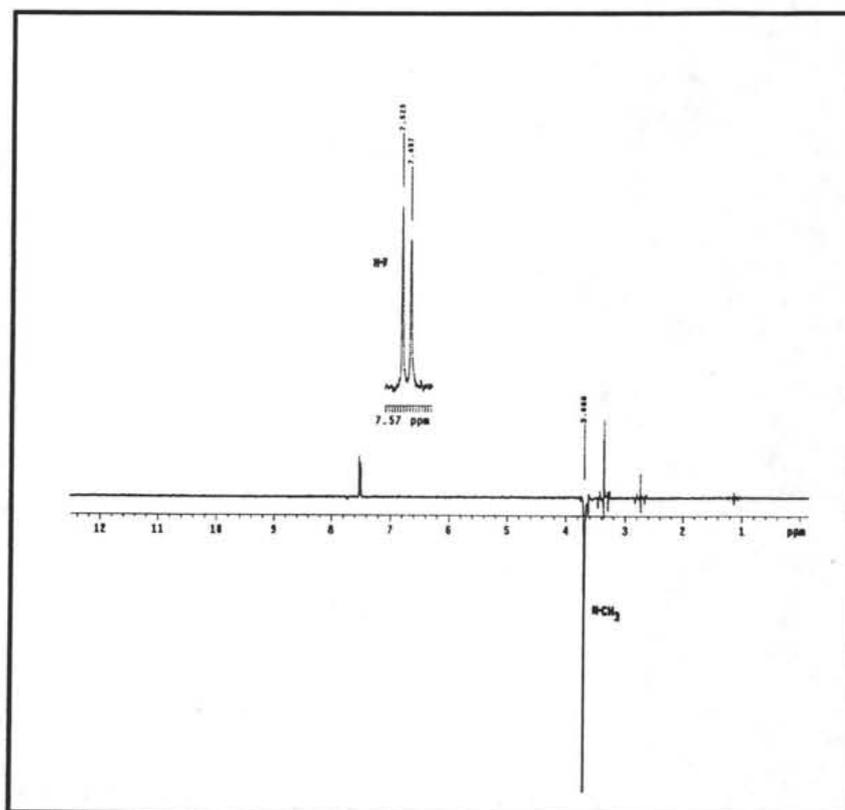


Figura 26. NOE diferencial de la carboxamida **21**

6.1.2. Intermediarios de reacción del Esquema 1 (**28-33**)

Los compuestos **28-33** se obtuvieron con rendimientos aceptables. Esta secuencia sintética comenzó con la esterificación del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (**1**) con sulfato de dimetilo en medio ligeramente básico, dando buen rendimiento para el producto obtenido (**28**). El empleo de sulfato de dimetilo en medio básico, en lugar de metanol y ácido inorgánico usados en la esterificación de Fisher, resultó ser un método conveniente de síntesis, ya que acorta el tiempo de reacción y no emplea grandes cantidades de disolvente. El cambio estructural se confirmó por los datos del espectro de RMN ^1H , donde se observó la señal del metilo del éster como un singlete a 3.97 ppm. La espectrometría de masas confirmó el peso molecular del compuesto ya que

el ión molecular se observó en una m/z de 215 (41%), también se observó en los espectros el fragmento M-31, correspondiente a la pérdida del O-CH₃, que originó al pico base del espectro.

La sustitución nucleofílica aromática (S_NA) de **28**, empleando clorhidrato de metilamina como reactivo para esta reacción, dio origen a la *N*-metilnitroanilina deseada (**29**). La cantidad de disolvente para esta reacción resultó ser determinante para la obtención del producto de interés, ya que se encontró que a mayor concentración de la mezcla se obtenía, además del producto esperado, productos secundarios atribuidos a la hidrólisis del éster aromático, así como la sustitución del OCH₃ del éster por la amina empleada para dar la amida. El análisis espectroscópico de IR mostró una banda a 3363 cm⁻¹ característico de las aminas secundarias. El cambio estructural por espectrometría de masas se comprobó por el ión molecular observado en una m/z de 210 que concuerda con la masa molecular esperada; además se observó la ausencia del M+2 que corroboró la sustitución del cloro. El espectro de RMN ¹H presentó un doblete a 3.09 ppm correspondiente al metilo del grupo metilamino, así como una señal amplia a 8.36 ppm característica del N-H de del mismo grupo (-NHCH₃), la cual desapareció cuando se hizo el intercambio con D₂O.

La hidrogenación catalítica del compuesto **29**, empleando Pd/C como catalizador, dio origen a la amina correspondiente (**30**) con un buen rendimiento del producto crudo. El espectro en el IR mostró dos bandas de intensidad media a 3351 y 3294 cm⁻¹ características de las aminas primarias, además de la desaparición de la señal característica del grupo nitro a 1623 cm⁻¹. En el espectro de masas se comprobó la masa molecular de este compuesto por la presencia del ion molecular con una relación m/z de 180, siendo éste a su vez, el pico base del espectro. En el espectro de RMN ¹H se demostró el cambio estructural por la presencia de una señal amplia a 3.59 ppm debida a la amina primaria, la cual desapareció cuando se realizó el intercambio con D₂O.

El tiol **31** se obtuvo con un rendimiento aceptable (79%) a través de la ciclocondensación con disulfuro de carbono en medio básico, la formación de xantato de etilo fue importante para la obtención del anillo bencimidazólico. Con la preparación previa del xantato de etilo se evitó la hidrólisis del éster, aún a 67-72°C. El cambio estructural se determinó por el análisis de masas donde se mostró el ión molecular con una relación m/z de 222 que correspondió al pico base del espectro. El espectro de RMN ¹H mostró, además del sistema ABX para el anillo bencimidazólico, un singulete a 13.03 ppm que integró para un hidrógeno y que desapareció en el intercambio con D₂O, éste comprobó la presencia del hidrógeno unido al nitrógeno en posición 3 del anillo de bencimidazol, cuando éste se encuentra en forma de tiona.

La metilación del tiol (**31**) via S_N2 con un equivalente de yoduro de metilo en medio básico llevó al compuesto **32** con rendimiento moderado. En el espectro de masas se comprobó la masa molecular del compuesto por el ión molecular con una m/z de 236 que también originó al pico base del espectro. En el espectro de RMN 1H se observaron señales aisladas a 2.73, 3.69 y 3.84 ppm, singuletes característicos del grupo S-CH₃, N-CH₃ y O-CH₃ respectivamente.

El ácido carboxílico **33** se obtuvo de manera cuantitativa mediante la hidrólisis básica a 50-60° del compuesto **32**. El procesamiento de esta reacción es un aspecto importante a considerar para obtener al producto con un buen rendimiento, ya que se observó que a un pH menor o mayor a 4 el ácido era soluble y se perdía en las aguas madres. En el espectro de IR se observó la banda compleja en 3075-2469 cm^{-1} debida al OH del ácido carboxílico. La espectrometría de masas mostró el ión molecular con una m/z de 222, lo cual confirmó la masa molecular de este compuesto. El análisis por RMN 1H mostró la presencia del grupo COOH por la señal amplia observada a 13.12 ppm correspondiente al OH y que desapareció con el intercambio de D₂O. Además, se comprobó la presencia de este producto por la desaparición de la señal a 3.84 ppm, que correspondía al metilo del éster.

6.1.3. Carboxamidas 2-carbamato de metilo (23-27) e intermediarios de reacción 2-17 del Esquema 2

La síntesis de las carboxamidas **23-27** se logró siguiendo la secuencia mostrada en el **Esquema 2**. La preparación involucró en un primer paso la activación del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico comercial (**1**) con cloruro de tionilo y en seguida la reacción con las aminas correspondientes.

A diferencia de las carboxamidas 2-(metiltio)benzimidazólicas (**18-22**), en cuya preparación se usó el CDI como agente acoplante y tiempos de reacción muy cortos, para esta serie no fue posible usar el CDI por la insolubilidad del compuesto **1**. La metodología usada en esta parte para preparar los compuestos **23-27** involucró un grado de complejidad mayor por la preparación y el aislamiento previo del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**).

Sin embargo, la síntesis de este halogenuro de ácido (**2**) se llevó a cabo de manera cuantitativa, mediante el empleo de 2 equivalentes de cloruro de tionilo a 85°C. La ventaja que presentó este reactivo fue que una vez terminada la reacción, el exceso de reactivo sin reaccionar pudo ser fácilmente eliminado de la mezcla de reacción por destilación simple. El cambio estructural se confirmó por el análisis del espectro de masas a través del ión molecular con una m/z de 220, que concuerda con la masa molecular esperada para este compuesto, un $M+2$ (35%) debida a la contribución del cloro, además de la pérdida del cloro para generar el ión con m/z de 184 que correspondió al pico base del espectro. La espectroscopia de RMN ^1H mostró el grupo de señales características de la parte aromática de esta molécula. Además en el espectro de IR se observó la banda a 1756 cm^{-1} característico del grupo carbonilo.

La preparación de las amidas **3-7** se llevó a cabo sin dificultad usando el aparato de síntesis mostrado en la **Figura 20**. En todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos y el cambio estructural se detectó en el espectro de masas por el fragmento de m/z de 184 (100%) correspondiente al ión acilio para cada compuesto y por el ión molecular que corroboró la masa molecular de cada amida ($m/z = 200, 214, 228, 228$ y 256 , respectivamente). En los espectros de IR se observaron señales específicas para grupos $-\text{NH}$ o $-\text{NH}_2$ a 3330 cm^{-1} . Los espectros de RMN ^1H mostraron las señales características y definidas para cada grupo de amidas a campo alto, así como las bandas amplias que desaparecieron con el intercambio con D_2O , atribuidas a los NH de cada estructura.

La sustitución nucleofílica aromática del átomo de cloro en las amidas **3-7** por un grupo metilamino originó los compuestos **8-12** con buenos rendimientos. En el caso del compuesto **9** es importante mencionar que se pudo obtener de 2 formas como se muestra en la **Figura 27**. Por un lado, **9** se logró obtener por sustitución nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{A}$) a partir de la amida **4**, siendo **9** el único producto obtenido con buen rendimiento. Por otro lado, **9** también se logró obtener a partir de **28** por una doble sustitución realizada bajo presión en un reactor a 130°C por 8 horas, donde se observó por el análisis de espectrometría de masas la presencia de tres productos correspondientes al producto esperado (**9**), al producto de hidrólisis (**9a**) y al producto de monosustitución (**9b**), **Figura 28**.

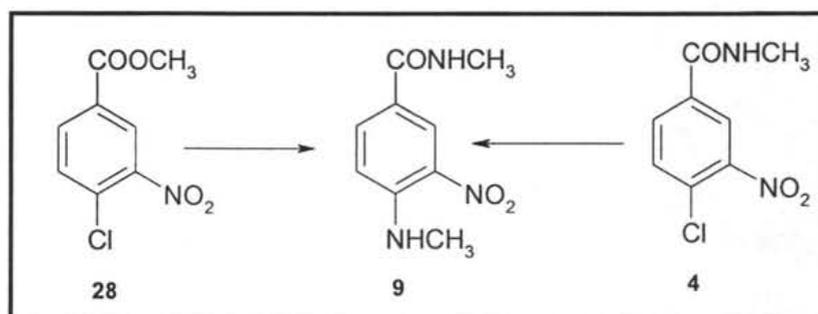


Figura 27. Materias primas para la obtención del compuesto 9

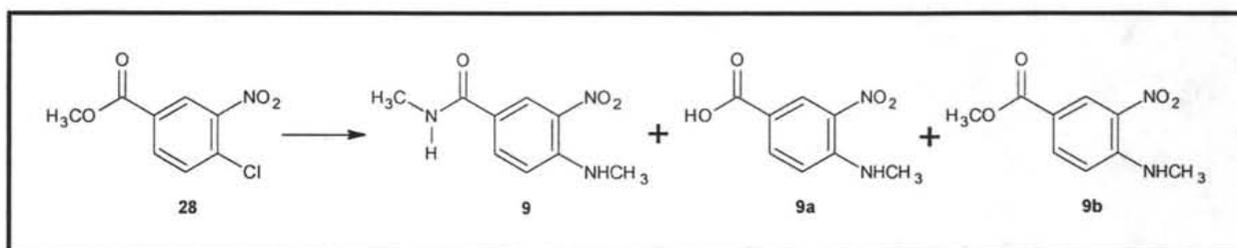


Figura 28. Productos formados por S_NA del compuesto 28

El tratamiento posterior de esta mezcla con KOH al 10% a reflujo por 5 horas dio origen al producto deseado (9), así como al producto de hidrólisis, el cual finalmente se separó ajustando el pH a 6 y por lavados de agua.

Los espectros de masas de los compuestos obtenidos por sustitución nucleofílica aromática (8-12) confirmaron en todos los casos la masa molecular de los productos por los iones moleculares con una m/z de 195, 209, 223, 223 y 251, respectivamente. Además, se confirmó por la desaparición del $M+2$ y por el fragmento de m/z de 179 (ión acilio) que en todos los casos a excepción del compuesto 8, correspondió al pico base del espectro. La espectroscopia IR para estos compuestos (8-12) mostró bandas complejas a 3300 cm^{-1} aproximadamente, para los grupos funcionales aminas de estos compuestos. El cambio estructural también fue confirmado por RMN ^1H , ya que los espectros presentaron a campos altos, un doblete correspondiente al grupo NH-CH_3 presente en estas estructuras, además en los compuestos 8 y 12 se logró observar el cuarteto resultado del acoplamiento entre el NH y el CH_3 .

La reducción catalítica de 8-12 para dar 13-17 se logró sin mayor dificultad y con excelentes rendimientos. En todos los casos se utilizó el producto crudo de reacción para la preparación de los carbamatos finales. Sin

embargo, la estructura de estas *o*-fenilendiaminas se logró confirmar por los datos de los espectros de masas, IR y RMN ^1H .

En los espectros de IR se observaron a $3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, bandas complejas atribuibles a los grupos NH y NH_2 presentes en estas estructuras. En los espectros de masas se observaron en todos los casos que los iones moleculares correspondieron con la masa molecular esperada para cada compuesto obtenido. El cambio estructural también se confirmó en los espectros de RMN ^1H , donde se observaron las señales características de la parte aromática de estos compuestos, además, de señales específicas del grupo NH_2 que desaparecieron cuando se realizó el intercambio con D_2O .

La ciclación del anillo bencimidazólico con sulfato de *S*-metilisotiurea y cloroformiato de metilo resultó ser un método práctico, con rendimientos aceptables, para la obtención de los compuestos finales (**23-27**). El cuidado especial que se tuvo durante el desarrollo de esta metodología fue el control del pH y la temperatura para la formación del intermediario de reacción, además, durante la reacción se utilizaron trampas consecutivas con hipoclorito de sodio para evitar el desprendimiento de metanotiol a la atmósfera.

El análisis de los espectros en el IR para estos compuestos (**23-27**) indicó en todos los casos las bandas de intensidad media característica del enlace N-H a $3300\text{-}3260\text{ cm}^{-1}$; de $1580\text{ a }1701\text{ cm}^{-1}$ se apreciaron dos bandas anchas y de gran intensidad originada por el grupo carbonilo del carbamato y por el carbonilo del grupo funcional amida. Además todos los compuestos mostraron dos bandas entre $1203\text{-}1213$ y $1077\text{-}1081$, clásicos de la vibración simétrica y asimétrica para la unión NCOO- de carbamatos. En los espectros de masas, realizados por introducción directa (ID), se apreciaron en todos los casos los iones moleculares con un 5% de abundancia relativa, además de los fragmentos M-32 , correspondientes a la pérdida de una molécula de metanol. Esto confirmó la presencia del enlace N-H del carbamato, ya que este hidrógeno formó parte de la molécula de metanol que se generó.

El cambio estructural por RMN ^1H para estos compuestos se mostró por el singulete que integró para 3H correspondiente al metilo del carbamato a campos altos, además de señales amplias que desaparecieron cuando se realizó el intercambio de D_2O , correspondientes al enlace N-H del carbamato. De igual forma se observaron señales específicas para la parte alquílica de cada compuesto y el sistema ABX que comprende este grupo de compuestos. En el caso de la carboxamida **27**, la señal correspondiente al grupo metilénico de

esta molécula no se observó claramente por esta técnica, ya que esta señal se empalmó con la del agua del disolvente empleado. Sin embargo, la espectrometría de masas corroboró la estructura de este compuesto.

La relación estructural 1,5 para estos compuestos se confirmó a través del experimento NOESY de RMN (Efecto Nuclear Overhauser en dos dimensiones), donde se mostró la correlación del H-7 del anillo aromático con el N-metilo de la carboxamida **23**, como se muestra en la **Figura 29**.

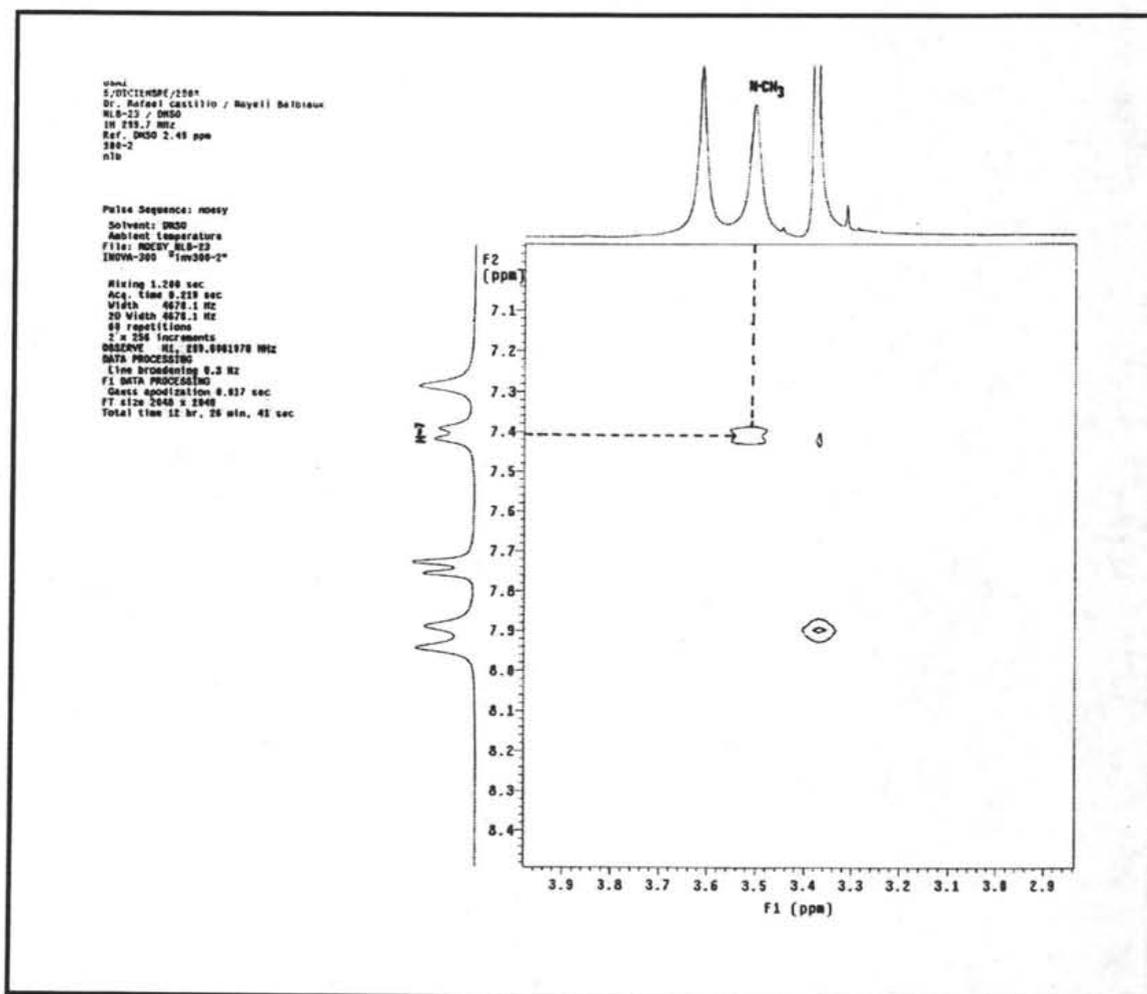
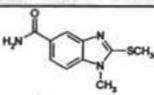
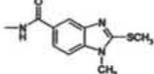
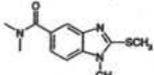
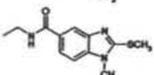
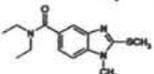
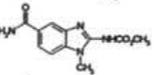
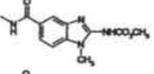
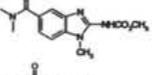
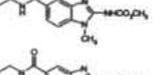
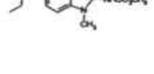


Figura 29. Espectro NOESY para la carboxamida **23**

6.2. Efecto de las carboxamidas 1-metilbencimidazólicas (18-27) sobre *G. intestinalis*

Los resultados de la prueba *in vitro* de la actividad antiprotozoaria de las 10 carboxamidas sintetizadas en este trabajo y de los fármacos empleados como controles positivos se muestran en la **Tabla 14**, en la cual se puede apreciar que fueron activos contra los trofozoitos del parásito. La efectividad de estos compuestos fue superior o equiparable a la mostrada por el Metronidazol, pero menos efectivos que la Nitazoxanida y el Albendazol.

Tabla 14. Evaluación antiprotozoaria de las carboxamidas 18-23 sobre *G. intestinalis*.

COMPUESTO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ (μM) <i>G. intestinalis</i>
18		0.253
19		0.225
20		0.108
21		0.242
22		0.068
23		0.056
24		0.259
25		0.860
26		1.264
27		0.606
Nitazoxanida		0.013
Albendazol		0.037
Metronidazol		1.228

Esto a la vez nos mostró que el efecto producido sobre este parásito resulta ser mejor cuando se trata de las carboxamidas **22** y **23** que para el resto de los compuestos, como se pudo observar en la CI_{50} obtenida mediante el análisis Probit.

En el caso de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (**18-22**), aunque todas presentaron actividad contra este parásito, especialmente se observó que la carboxamida **22** fue la más activa de esta serie (**Gráfico 2**), siendo 18 veces más activa que el Metronidazol y ligeramente inferior a la actividad presentada por el Albendazol.

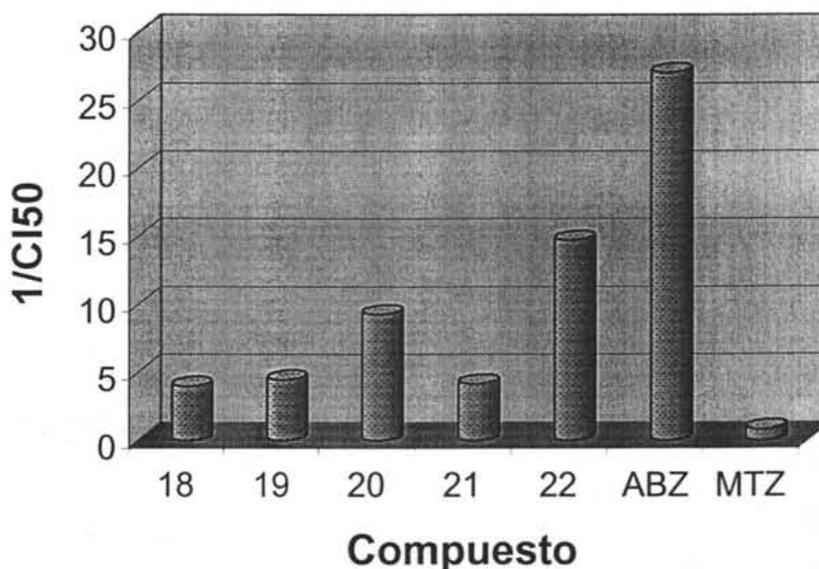


Gráfico 2. Actividad giardicida de las carboxamidas 2-(metiltio) bencimidazólicas (**18-22**).

Al comparar estos datos con sus análogos carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas mostradas en la **Tabla 6**, se observó que los compuestos previamente sintetizados por nuestro grupo de investigación, fueron más activos a los reportados en este trabajo, a excepción el compuesto **XIX** que resultó ser menos activo que su análogo **22**. Esto nos hace ver en las carboxamidas **18-22**, que el efecto del metilo de la posición 1 del bencimidazol confiere actividad antiprotozoaria, pero no supera a sus análogos 1*H*- bencimidazólicos (**Tabla 15**).

Esta comparación es especialmente importante ya que, al evitar el efecto tautomérico y contar con estructuras definidas, se demostró con este trabajo que las carboxamidas **18-22** con el metilo en posición 1, y que guarda relación 5 con el grupo carboxamida, disminuyó la actividad de sus análogos 1*H*-bencimidazólicos. Sin embargo, con esta información no se puede afirmar que los derivados 1-metilbencimidazólicos carezcan de

actividad antiprotozoaria, ya que se sabe por nuestro grupo de investigación³⁴⁻³⁶ que los derivados 1-metilados con relación estructural 1,6 han tenido actividad antiprotozoaria importante, por lo que faltaría por establecer la actividad de los isómeros posicionales, para tener un análisis más completo este trabajo.

Tabla 15. Comparación de la actividad antiprotozoaria de las carboxamidas **18-22** con sus análogos 1*H*-bencimidazoles.

Actividad antiprotozoaria de las carboxamidas bencimidazólicas 1-metiladas (18-22)		Actividad antiprotozoaria de las carboxamidas 1 <i>H</i> -bencimidazólicas.	
Compuesto	CI ₅₀ (<i>G. intestinalis</i>)	Compuesto	CI ₅₀ (<i>G. intestinalis</i>)
18	0.253	XV	0.070
19	0.225	XVI	0.018
20	0.108	XVII	0.072
21	0.242	XVIII	0.085
22	0.068	XIX	0.346

En el caso de las carboxamidas **23-27**, que contienen un grupo carbamato de metilo en la posición 2 del anillo bencimidazólico, se observó que la carboxamida **23**, fue la más activa en esta serie de compuestos (**Gráfico 3**), siendo 22 veces más activa que el Metronidazol y ligeramente menor a la actividad reportada por el Albendazol.

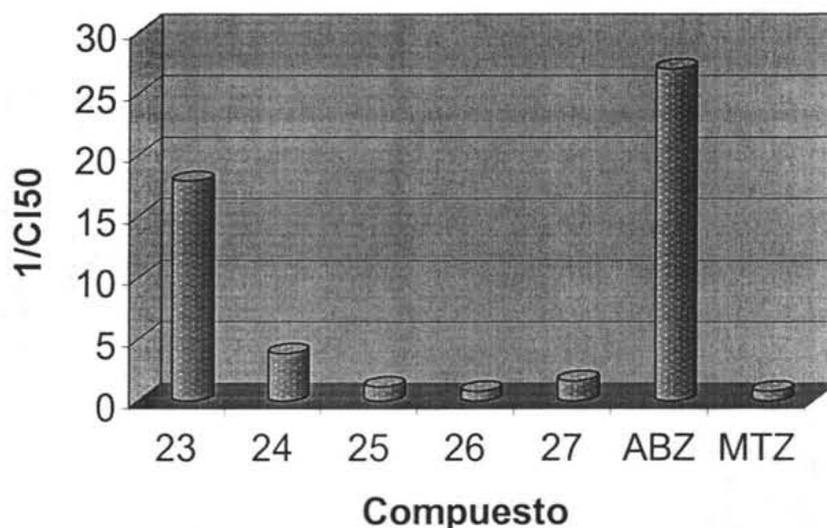


Gráfico 3. Actividad giadidica de las carboxamidas **23-27**.

Comparando la CI_{50} de estos compuestos con la serie de carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22) se observó que la actividad de las carboxamidas 23-27 disminuyó considerablemente, a excepción de la carboxamida 23 que presentó buena actividad sobre este parásito. Esto sugiere que el cambio del sustituyente de la posición 2 afectó la actividad antiprotozoaria contra este parásito.

La comparación de estos mismos compuestos (23-27) con respecto a otros compuestos que presentan un carbamato de metilo en la posición 2 del anillo bencimidazólico, se observó que los compuestos sintetizados en este trabajo, presentaron mejor actividad a la carboxamida (XX) y menor al compuesto XXI (Figura 30).

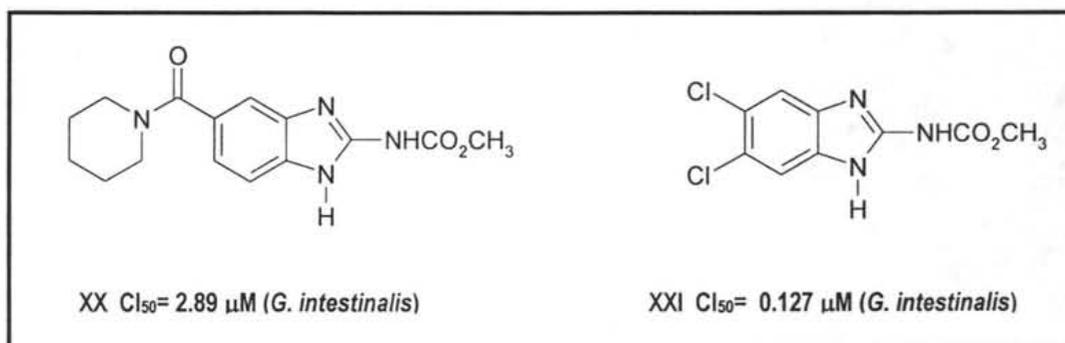


Figura 30. Actividad giardicida de compuestos bencimidazólicos con carbamato de metilo en posición 2.

La falta de información con respecto a otros carbamatos bencimidazólicos que tengan actividad contra *G. intestinalis*, hace compleja la interpretación de los datos, por lo que faltaría por acrecentar la base de datos con respecto a este tipo de compuestos para hacer un análisis comparativo.

Alternativamente a los resultados obtenidos en este trabajo, se realizaron estudios computacionales para predecir la actividad de las carboxamidas 2-(metiltio)bencimidazólicas (18-22). Los resultados de estos estudios obtenidos por el método kNN (*k*-Nearest-Neighbor, un método QSAR que emplea múltiples descriptores topológicos y que se basa en la similitud de las características estructurales y farmacológicas de compuestos que ya se tiene su actividad reportada), demostraron en unidades de potencia, que la predicción de la actividad giardicida es equiparable a la encontrada experimentalmente (Tabla 16).^{62,63}

Tabla 16. Actividades experimentales y calculadas de las carboxamidas (18-22) para el ensayo contra *G. intestinalis*

Compuesto	pCl ₅₀ experimental	pCl ₅₀ calculada
18	6.60	7.13 ± 0.25
19	6.65	7.09 ± 0.23
20	6.97	7.12 ± 0.25
21	6.62	6.92 ± 0.40
22	7.17	6.92 ± 0.27

En el caso de las carboxamidas 23-27, el modelo no resultó confiable, ya que la base de datos o la información con la que se cuenta de carbamatos bencimidazólicos contra *G. intestinalis* es muy escasa, por lo que se tendría que generar más compuestos de este tipo para posteriormente predecir la actividad de nuevos agentes con estas características.

Con esta información generada, resulta interesante seguir con este tipo de estudios, ya que más modelos predictivos de QSAR pueden ser desarrollados para ser incorporados en el diseño racional de nuevos compuestos antiparasitarios.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Con base en los objetivos planteados, los resultados obtenidos en el presente trabajo permitieron comprobar que tanto las carboxamidas **18-22**, como las carboxamidas **23-27** mostraron actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *G. intestinalis*, presentando mayor actividad que el Metronidazol, que es el fármaco de elección en el tratamiento de las protozoosis.

Para probar la primera hipótesis de trabajo se sintetizaron y evaluaron las carboxamidas bencimidazólicas con un sustituyente metilto en la posición 2 (**18-22**) mediante la secuencia de síntesis señalada en el **Esquema 1**. La síntesis de los intermediarios se llevó a cabo con rendimientos aceptables y todos ellos fueron purificados e identificados mediante la utilización de técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Los resultados de actividad antiparasitaria *in vitro* mostraron que todos los compuestos fueron activos contra *G. intestinalis*, pero en especial el compuesto **22**, siendo éste 18 veces más activo que el Metronidazol. Al comparar estos resultados con sus análogos carboxamidas 1*H*-bencimidazólicas, se demostró que el efecto del metilo de la posición 1 del anillo bencimidazólico mantuvo la actividad giardicida; sin embargo, no fue superior a la serie de compuestos previamente reportada por nuestro grupo de investigación.

Con los resultados obtenidos se puede apreciar la importancia que tiene el equilibrio tautomérico en el anillo bencimidazólico, ya que con la introducción de un grupo metilo en la posición 1 se obtienen dos estructuras isoméricas bien definidas; en este trabajo, solo se diseñaron, sintetizaron y evaluaron los derivados que tienen un metilo en la posición 1 y que guardan relación estructural en la posición 5 con el grupo carboxamida, por lo que faltaría por establecer de manera precisa la actividad de los regioisómeros 1,6 contra este mismo protozoario y con ello delinear los requerimientos estructurales para la actividad antiprotozoaria.

Para comprobar la segunda hipótesis del trabajo, se sintetizaron y evaluaron las carboxamidas bencimidazólicas con un sustituyente carbamato de metilo en la posición 2 (**23-27**). La síntesis de estos compuestos se realizó de acuerdo a la serie de reacciones del **Esquema 2**. Se obtuvieron rendimientos aceptables, tanto para los intermediarios como para los productos finales. La caracterización de éstos se basó en los datos obtenidos de los espectros de IR, RMN ¹H y masas. La actividad antiprotozoaria *in vitro* para estos compuestos confirmó que todos ellos fueron activos contra *G. intestinalis*, incluso mejor que el Metronidazol. En el caso de la carboxamida **23** se observó que ésta fue 22 veces más activa que el Metronidazol. Al comparar estos resultados con las carboxamidas **18-22** se observó una disminución en la actividad contra este

parásito, lo cual sugiere que el efecto del grupo carbamato afecta la actividad antiprotozoaria. Sin embargo, la relación que guarda este tipo de sustituyente con la actividad contra *G. intestinalis* es compleja, por lo que, con la información con la que se cuenta, no es fácil establecer los requerimientos estructurales de este tipo de moléculas para la actividad antiprotozoaria.

Por otro lado, en la parte sintética de las nuevas carboxamidas bencimidazólicas de esta tesis, cabe destacar el empleo del 1,1'carbonildiimidazol (CDI) en la preparación de las carboxamidas **18-22**, lo cual resultó ser un método práctico y fácil de implementar, ya que el intermediario que se genera, *in situ*, logró reaccionar rápidamente con las aminas correspondientes para la obtención de los productos finales. Sin embargo, el empleo del cloruro de tionilo para la formación de los derivados **23-27** fue un método obligado por la insolubilidad del ácido **1** (materia prima), por consiguiente, resultó ser un método más complejo pero con buenos rendimientos para los productos generados, además, el empleo de este reactivo es hasta cierto punto apropiado, puesto que los subproductos que se forman pueden separarse con facilidad de la mezcla de reacción.

Alternativamente a la síntesis y evaluación de estos compuestos se realizó el cálculo teórico de la actividad para esta serie de carboxamidas contra *G. intestinalis*, mostrando con este estudio la similitud de la actividad calculada con los resultados obtenidos experimentalmente. Esto resulta interesante, ya que con la información obtenida en este trabajo será posible acrecentar la base de datos y contribuir en estudios de estructura-actividad biológica de nuevos derivados bencimidazólicos con potencial actividad antiparasitaria.

PARTE EXPERIMENTAL

8. PARTE EXPERIMENTAL

Esta sección comprende la descripción de la instrumentación utilizada durante el desarrollo de este trabajo, así como las técnicas de preparación de cada uno de los compuestos finales e intermedios de reacción mostrados en los **Esquemas 1 y 2**.

8.1. Instrumentación

- ❖ Las hidrogenaciones catalíticas se realizaron en un hidrogenador marca Parr Modelo 3916EG con 60 lb/in² y 80 °C como capacidad máxima, adaptado a un tanque de hidrógeno INFRA y como catalizador Ni-Raney marca Aldrich.
- ❖ La determinación de los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Büchi Modelo B-540, utilizando capilares de vidrio y no están corregidos.
- ❖ La concentración de las soluciones se llevaron a cabo en un rotaevaporador marca Büchi Modelo R-114 con vacío generado con bomba de vacío marca GAST modelo 0523-V4F y compresora VWR Scientific Modelo 1107.
- ❖ Los espectros de masas por impacto electrónico (IE) se determinaron por cromatografía de gases (IE/CG) o por introducción directa de la muestra (IE/ID), en un aparato marca Jeol Modelo JMS-SX102A. La simbología utilizada es M⁺ = ión molecular, *m/z* = relación masa/carga y p.b. = pico base.
- ❖ Los espectros en el IR se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier, marca Perkin Elmer Modelo 1605, en pastilla de bromuro de potasio. Las señales se reportan en cm⁻¹.
- ❖ Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H), así como el registro de espectros de tipo bidimensional, se determinaron en un equipo Varian Modelo *Unity Inova* de 300 MHz, utilizando como disolventes dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), acetona deuterada

(acetona- d_6) y deuterocloroformo ($CDCl_3$). Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS) o los propios disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millon (ppm). La simbología empleada son: s = singulete, d = doblete, sd = singulete dobleteado, sa = singulete amplio, dd = doble de dobles, m = multiplete, c=cuarteto.

- ❖ El avance de las reacciones y la pureza de los compuestos se analizó por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60, GF-254 (Merck). Los compuestos orgánicos se visualizaron con luz ultravioleta (UV) y/o por exposición a vapores de yodo. Los sistemas de elución utilizados fueron los siguientes:

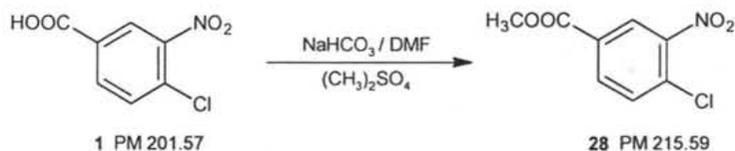
Sistema	Composición	Proporción
I	$CHCl_3:MeOH^*$	95:5
II	$CHCl_3:MeOH^*$	90:10
III	$CHCl_3:MeOH^*$	98:2
IV	$CHCl_3:MeOH^*$	99.5:0.5
V	$CHCl_3:MeOH$	80:20

* más 1 gota de NH_4OH

8.2. Técnicas para la preparación de intermediarios y productos finales

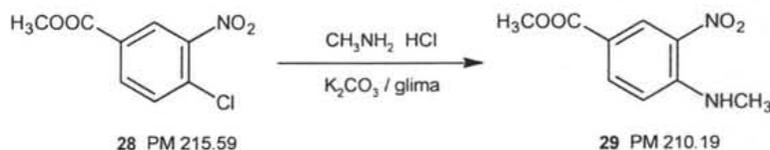
8.2.1. Técnicas para la preparación de los compuestos del Esquema 1

8.2.1.1. 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (28)



En un matraz "Taper Kontes" de 250 mL, provisto de termómetro, columna Vigreux y embudo de adición, se disolvieron 30 g (0.1488 mol) del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (**1**) en 90 mL de DMF a 40 °C. Posteriormente, se adicionó 25 g (2 equivalentes) de NaHCO₃ en suspensión acuosa; se verificó que el pH estuviera en 7 y se agregó gota a gota 21.3 mL (1.5 equivalentes) de sulfato de dimetilo a una temperatura de 60-65 °C. Al cabo de la adición, la mezcla se dejó reaccionando durante 1 hora en las mismas condiciones. Después de comprobar el consumo total de materia prima por CCF, la mezcla de reacción se vertió en agua, filtró al vacío y lavó repetidas veces con agua. De esta forma se obtuvo 31.2 g (97.24 %) de un sólido amarillo brillante cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.68$, sistema IV. Una pequeña parte se recristalizó de hexano dando unos cristales amarillos de aspecto algodonoso (90.10 %) con punto de fusión de 81.7- 82.4 °C.

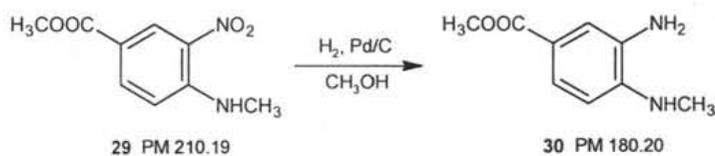
8.2.1.2. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (29)



En un vaso reactor PARR de 300 mL se mezclaron 7.2 g (0.0335 mol) de 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**28**), 13.54 g (3 equivalentes) de K₂CO₃, 200 mL de glime, 7.2 mL de agua y 8.92 g (4 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y

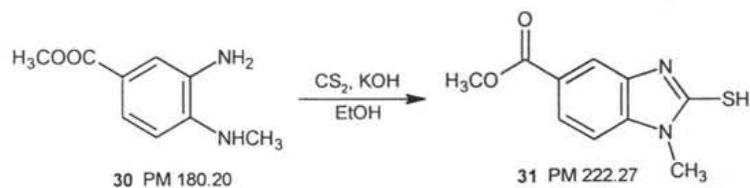
se calentó a 130 °C por 2 horas con agitación constante. Una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente verterla en agua, filtrarla al vacío y lavarla con agua en repetidas ocasiones. El producto crudo se secó al aire dando 6.77 g (96.15 %). Una pequeña parte se recrystalizó de EtOH-H₂O dando un sólido amarillo de aspecto algodonoso (89.20 %) cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.56$, sistema I). El punto de fusión fue de 144.8-145.9 °C.

8.2.1.3. 3-Amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (30)



En una botella de hidrogenación de 500 mL se mezclaron 9.5 g (0.0452 mol) del 4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**29**) y 0.95 g (10%) del catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 150 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H₂, después, se inició la reacción con 60 lb/in² de H₂. La reacción duró una hora aproximadamente, consumiendo 155 lb/in² de H₂. Una CCF reveló consumo total de materia prima por lo que la mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el filtrado en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvo 7.7 g (94.54 %) de un sólido violeta, que rápidamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.52$ (sistema II).

8.2.1.4. 2-Mercapto-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (31)

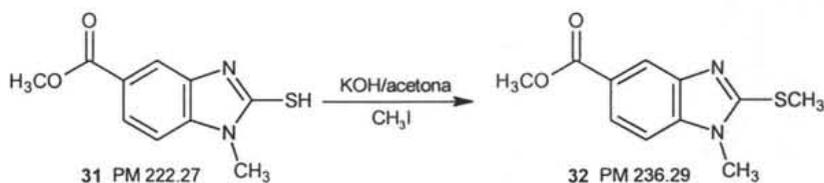


En un matraz "Taper Kontes" de 500 mL con 3 bocas, provisto de embudo de adición, condensador en posición de relujo, termómetro y atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 15.6 g (0.0866 mol) de la

o-fenilendiamina sustituida (**30**) en 170 mL de EtOH. Posteriormente, se fue adicionando, poco a poco, mediante el embudo de adición, una mezcla de xantato de etilo recién preparada como se indica abajo. Terminada la adición, se colocó un baño de agua caliente para elevar la temperatura entre 62-70 °C, y se dejó reaccionando por 2 horas. Una cromatoplaaca reveló el consumo total de **30** y la formación de un solo producto ($R_f = 0.30$, sistema I). La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se vertió sobre 700 mL de agua, se agitó mientras se ajustó el pH a 5 con solución de AcOH al 10 %. El sólido formado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua repetidas veces y se dejó secar al aire. El producto crudo, un sólido gris, pesó 15.2 g (79 %). Una pequeña parte del producto crudo se recristalizó de EtOH, previa decoloración con carbón activado, dando de esa forma unos cristales blancos (91.10 %) cuyo punto de fusión fue de 254.3-255.8 °C.

Preparación del Xantato de etilo: En un matraz "Taper Kontes" de 125 mL con 2 bocas, adaptado con termómetro, embudo de adición y agitación magnética, se disolvieron 10.47 mL (2 equivalentes) de CS₂ en 23 mL de EtOH a temperatura ambiente. Posteriormente, se le gotearon 9.72 g de KOH disueltos en 10 mL de agua (2 equivalentes). Terminado el goteo se continuó la agitación hasta que el medio de reacción tomó un color naranja, se enfrió con un baño de agua fría y se dejó agitando por aproximadamente 15 min. Después, la solución del xantato se pasó al embudo de adición de la reacción anterior.

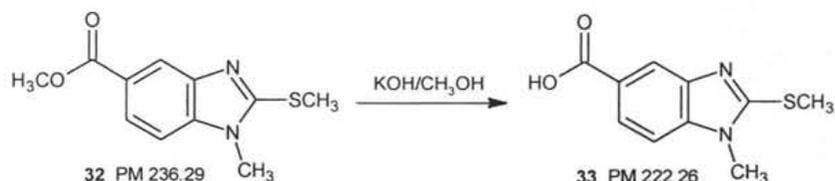
8.2.1.5. 1-Metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**32**)



En un matraz "Taper Kontes" de 250 mL, provisto de termómetro, embudo de adición, atmósfera de nitrógeno y sumergido en un baño de agua fría, se disolvieron 14 g (0.0630 mol) del compuesto **31** en 150 mL de acetona QP, a la solución formada se le adicionaron 3.53 g (1 equivalente) de KOH disueltos en 4 mL de agua. Posteriormente, se gotearon 3.9 mL (1 equivalente) de CH₃I. Terminada la adición, la reacción se agitó por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Una cromatoplaaca reveló el consumo total de **31** y la formación de un solo producto ($R_f = 0.48$, sistema I). La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó, se filtró al vacío y se lavó con agua repetidas

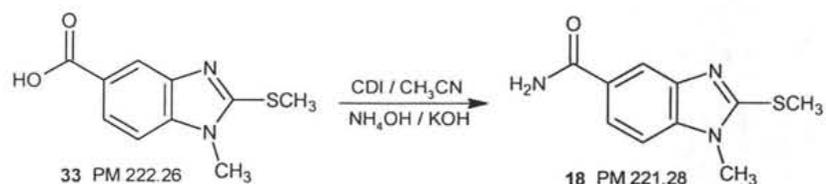
veces. De esa forma se obtuvo un sólido color violeta, el cual pesó 11 g (73.91 %). Una pequeña parte del producto crudo se recrystalizó de MeOH:H₂O, con previa decoloración con carbón activado, para generar unos cristales blancos (87.4 %) cuyo punto de fusión fue de 121.5-122.8 °C.

8.2.1.6. Acido 1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (33)



En un matraz "Taper Kontes" de 125 mL con 3 bocas, acondicionado con termómetro, embudo de adición, agitación magnética y condensador en posición de reflujo, se disolvieron 8.4 g (0.0355 mol) del compuesto **32** en 40 mL de MeOH, junto con 3.99 g (2 equivalentes) de KOH en solución acuosa, a temperatura ambiente. Posteriormente, mediante un baño de agua, la mezcla se calentó a 50-60 °C por 2 horas aproximadamente. La CCF realizada mostró el consumo total de la materia prima, por lo que la mezcla de reacción se procesó vertiéndola en agua y llevándola a pH 4 con H₂SO₄ al 20 %. El sólido formado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al aire dando 7.3 g (92.39 %) de un sólido color violeta, que analizado por CCF presentó una mancha con $R_f = 0.52$ (sistema V). Una pequeña parte del producto crudo se recrystalizó de MeOH + 10% de DMF, previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (89 %) cuyo punto de fusión fue de 289.6-291.1 °C.

8.2.1.7. 1-Metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (18)

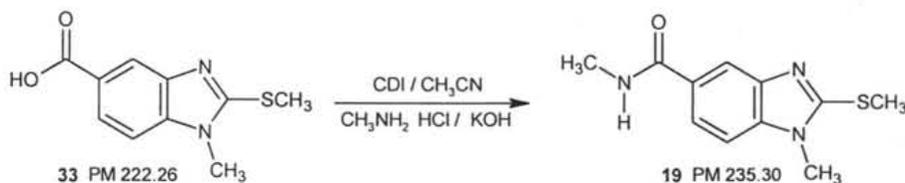


En un matraz de 3 bocas de 50 mL, acondicionado con 3 tapones de hule, se mezclaron, bajo condiciones anhidras, 1.09 g (1.5 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol, 1g (0.0045 mol) del ácido

1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**) y 15 mL de CH₃CN. Inmediatamente, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, una trampa de humedad, un embudo de adición y un termómetro; luego, la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que alcanzó la temperatura de 65-70 °C. En un lapso de tiempo corto se observó completa disolución y evolución de CO₂ de la mezcla de reacción. Una CCF realizada después de 1 hora mostró una mancha brillante a la luz corta del UV, correspondiente a la formación del imidazólido intermediario. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se colocó un baño de agua fría y se le pasó una corriente de NH₃ gas proveniente de un matraz generador adaptado al matraz de reacción, como se describe abajo.

La reacción procedió a una temperatura de 5-10 °C por aproximadamente 2 horas. Durante este tiempo se observó burbujeo constante de NH₃ gaseoso al matraz de reacción y la formación de un sólido en el fondo del matraz. Una CCF realizada después de este tiempo mostró consumo total del intermediario, por lo que la mezcla de reacción se filtró mediante vacío, se lavó con CH₃CN y se secó al aire. De esta manera se obtuvo 0.86 g (86.37 %) de producto crudo. Una pequeña parte se recristalizó de MeOH, con previa decoloración con carbón activado, para generar unos cristales blancos (91.86 %), los cuales en la CCF mostraron una sola mancha ($R_f = 0.465$, sistema II). El punto de fusión fue de 231.8 - 233.5 °C.

Generación de NH₃ gaseoso: En un matraz "Taper Kontes" de 25 mL, acondicionado con una columna Vigreux, y una trampa de NaOH unida al sistema de reacción principal (**Figura 20**), se colocaron 2.62 mL (5 equivalentes) de NH₄OH (considerándolo al 100 %) y se adicionó poco a poco 1.51 g (6 equivalentes) de KOH acuosa. Posteriormente, mediante un baño de agua, se elevó la temperatura a 50-60 °C y de esta forma se observó el burbujeo de NH₃ al sistema principal.

8.2.1.8. *N*,1-Dimetil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (19)

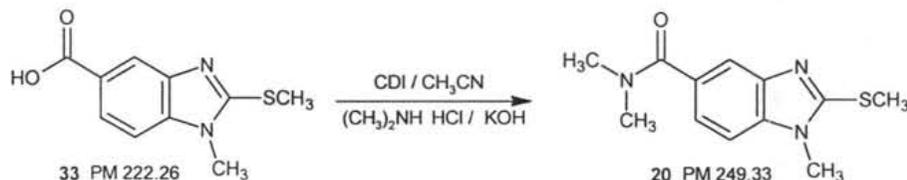
En un matraz de 3 bocas de 50 mL, acondicionado con 3 tapones de hule, se mezclaron, bajo condiciones anhidras, 1.09 g (1.5 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol, 1g (0.0045 mol) del ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**) y 15 mL de CH₃CN. Inmediatamente, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, una trampa de humedad, un embudo de adición y un termómetro; luego, la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que alcanzó la temperatura de 65-70 °C. En un lapso de tiempo corto se observó completa disolución y evolución de CO₂ de la mezcla de reacción. Una CCF realizada después de 1 hora mostró una macha brillante a la luz corta del UV, correspondiente a la formación del imidazólido intermediario. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se colocó un baño de agua fría y se le pasó una corriente de CH₃NH₂ gas proveniente de un matraz generador adaptado al matraz de reacción, como se describe abajo.

La reacción procedió a una temperatura de 5-10 °C por aproximadamente 2 horas. Durante este tiempo se observó burbujeo constante de CH₃NH₂ gaseosa al matraz de reacción y la formación de un sólido en el fondo del matraz. Una CCF realizada después de este tiempo mostró consumo total del intermediario, por lo que la mezcla de reacción se filtró mediante vacío, se lavó con CH₃CN y se secó al aire. De esta manera se obtuvo 0.84 g (79.34 %) de producto crudo. Una pequeña parte se recrystalizó de MeOH, con previa decoloración con carbón activado, para generar unos cristales blancos (91.86 %), los cuales en la CCF mostraron una sola mancha (*R*_f = 0.42, sistema II). El punto de fusión fue de 185.2-185.9 °C.

Generación de CH₃NH₂ gaseosa: En un matraz "Taper Kontes" de 25 mL, acondicionado con una columna Vigreux, y una trampa de NaOH unida al sistema de reacción principal (**Figura 20**), se colocaron 1.52 g (5 equivalentes) de CH₃NH₂ HCl y se adicionó poco a poco 1.51 g (6 equivalentes)

de KOH acuosa. Posteriormente, mediante un baño de agua, se elevó la temperatura a 50-60 °C y de esta forma se observó el burbujeo de metilamina al sistema principal.

8.2.1.9. *N,N*,1-Trimetil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (20)



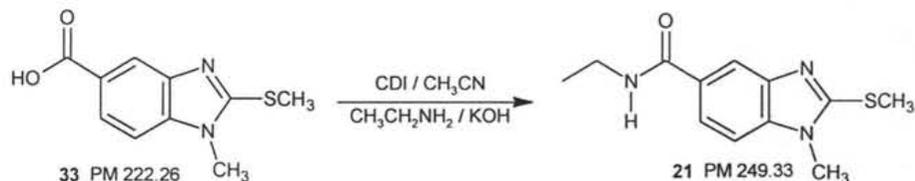
En un matraz de 3 bocas de 50 mL, acondicionado con 3 tapones de hule, se mezclaron, bajo condiciones anhidras, 1.09 g (1.5 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol, 1g (0.0045 mol) del ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**) y 15 mL de CH₃CN. Inmediatamente, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, una trampa de humedad, un embudo de adición y un termómetro; luego, la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que alcanzó la temperatura de 65-70 °C. En un lapso de tiempo corto se observó completa disolución y evolución de CO₂ de la mezcla de reacción. Una CCF realizada después de 1 hora mostró una macha brillante a la luz corta del UV, correspondiente a la formación del imidazólido intermediario. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se colocó un baño de agua fría y se le pasó una corriente de (CH₃)₂NH gas proveniente de un matraz generador adaptado al matraz de reacción, como se describe abajo.

La reacción procedió a una temperatura de 5-10 °C por aproximadamente 2 horas. Durante este tiempo se observó burbujeo constante de (CH₃)₂NH gaseosa al matraz de reacción y la formación de un sólido en el fondo del matraz. Una CCF realizada después de este tiempo mostró consumo total del intermediario, por lo que la mezcla de reacción se filtró mediante vacío, se lavó con CH₃CN y se secó al aire. De esta manera se obtuvo 0.99 g (88.25 %) 0 de producto crudo. Una pequeña parte se recrystalizó de MeOH, con previa decoloración con carbón activado, para generar unos cristales blancos (90.90%), los cuales en la CCF mostraron una sola mancha (*R*_f = 0.46, sistema II). El punto de fusión fue de 146.4-147.6 °C.

Generación de (CH₃)₂NH gaseosa: En un matraz "Taper Kontes" de 25 mL, acondicionado con una columna Vigreux, y una trampa de NaOH unida al sistema de reacción principal (**Figura 20**), se

colocaron 1.83 g 1 (5 equivalentes) de $(\text{CH}_3)_2\text{NH HCl}$ y se adicionó poco a poco 1.51 g (6 equivalentes) de KOH acuosa. Posteriormente, mediante un baño de agua, se elevó la temperatura a 50-60 °C y de esta forma se observó el burbujeo de dimetilamina al sistema principal.

8.2.1.9. *N*-Etil-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (21)

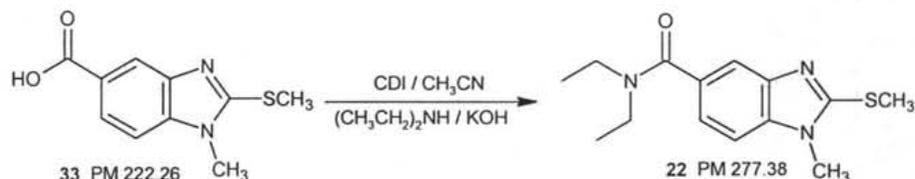


En un matraz de 3 bocas de 50 mL, acondicionado con 3 tapones de hule, se mezclaron, bajo condiciones anhidras, 1.09 g (1.5 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol, 1 g (0.0045 mol) del ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**) y 15 mL de CH₃CN. Inmediatamente, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, una trampa de humedad, un embudo de adición y un termómetro; luego, la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que alcanzó la temperatura de 65-70 °C. En un lapso de tiempo corto se observó completa disolución y evolución de CO₂ de la mezcla de reacción. Una CCF realizada después de 1 hora mostró una macha brillante a la luz corta del UV, correspondiente a la formación del imidazólido intermediario. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se colocó un baño de agua fría y se le pasó una corriente de CH₃CH₂NH₂ gaseosa proveniente de un matraz generador adaptado al matraz de reacción, como se describe abajo.

La reacción procedió a una temperatura de 5-10 °C por aproximadamente 2 horas. Durante este tiempo se observó burbujeo constante de etilamina gaseosa al matraz de reacción y la formación de un sólido en el fondo del matraz. Una CCF realizada después de este tiempo mostró consumo total del intermediario, por lo que la mezcla de reacción se filtró mediante vacío, se lavó con CH₃CN y se secó al aire. De esta manera se obtuvo 1.00 g (88.14 %) de producto crudo. Una pequeña parte se recrystalizó de MeOH, con previa decoloración con carbón activado, para generar unos cristales blancos (93.00 %), los cuales en la CCF mostraron una sola mancha ($R_f = 0.46$, sistema II). El punto de fusión fue de 158.6-159.4 °C.

Generación de etilamina gaseosa: En un matraz "Taper Kontes" de 25 mL, acondicionado con una columna Vigreux y una trampa de NaOH unida al sistema de reacción principal (**Figura 20**), se colocaron 1.83 g 1 (5 equivalentes) de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (solución acuosa al 70%) y se adicionó poco a poco 1.51 g (6 equivalentes) de KOH acuosa. Posteriormente, mediante un baño de agua, se elevó la temperatura a 50-60 °C y de esta forma se observó el burbujeo de etilamina al sistema principal.

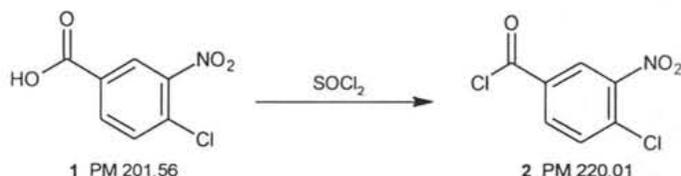
8.2.1.11. *N,N*-Dietil-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**22**)



En un matraz de 3 bocas de 50 mL, acondicionado con 3 tapones de hule, se mezclaron, bajo condiciones anhidras, 1.09 g (1.5 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol, 1 g (0.0045 mol) del ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**33**) y 15 mL de CH_3CN . Inmediatamente, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, una trampa de humedad, un embudo de adición y un termómetro; luego, la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que alcanzó la temperatura de 65-70 °C. En un lapso de tiempo corto se observó completa disolución y evolución de CO_2 de la mezcla de reacción. Una CCF realizada después de 1 hora mostró una macha brillante a la luz corta del UV, correspondiente a la formación del imidazólido intermediario. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 10 °C, luego, se incorporó 1.39 mL (3 equivalentes) de dietilamina (solución acuosa al 99 %) disuelta en 2 mL de CH_3CN . La mezcla de reacción se calentó nuevamente a 65 °C por 2 horas, se dejó enfriar y se concentró en el rotaevaporador hasta sequedad, el residuo oleoso obtenido se disolvió en 25 mL de AcOEt, se lavó primero con una solución de HCl al 5 %, luego con una solución de NaHCO_3 al 5 % y finalmente con agua salada. Posteriormente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se llevó a sequedad en el rotaevaporador de alto vacío. De esta forma se obtuvo 0.98 g (81.66 %) de una miel altamente viscosa. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.25$ (sistema II). Finalmente, el producto crudo obtenido se dejó en agitación con hexano, precipitando un sólido blanco cuyo punto de fusión fue de 117.1-117.9 °C.

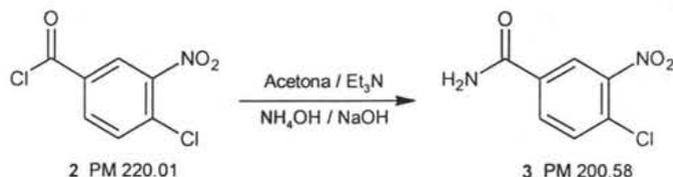
8.2.2. Técnicas para la preparación de los compuestos del Esquema 2

8.2.2.1. Cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (2)



En un matraz "Taper Kontes" de 250 mL con 3 bocas, adaptado con termómetro, agitación magnética, embudo de adición y condensador de agua en posición de reflujo, en cuyo extremo se adaptó una trampa anhidra conectada a 3 frascos lavadores con solución de NaOH al 10 % (Figura 21), se colocaron 151.177 g (0.75 mol) del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico comercial (1) y se le gotearon 109.41 mL (2 equivalentes) de SOCl₂ por medio del embudo de adición. Terminada la adición, se retiró el embudo de adición y se puso un tapón en su lugar. Se colocó un baño de aceite, se calentó, y cuando la temperatura alcanzó 82 °C se observó completa disolución de la mezcla de reacción y el desprendimiento de HCl gas. La reacción procedió en estas condiciones por aproximadamente 4 horas. Una muestra de la mezcla de reacción se trató con MeOH absoluto en caliente para detectar el éster por CCF. El resultado de esta prueba indicó el consumo total de 1, por lo que en seguida se cambió el sistema por uno de destilación simple para destilar el SOCl₂ sobrante de la reacción. A una temperatura de 76 °C se recuperó 63 mL de SOCl₂. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió en 200 mL de hexano frío. El sólido formado se separó por filtración al vacío, se lavó tres veces con hexano frío y se dejó secar al aire. De esta manera se obtuvieron 159.8 g (96.84 %) de un sólido color crema que posteriormente se recristalizó de hexano para generar 149 g (90.29 %) de cristales blancos cuyo punto de fusión fue de 52.6-53.8 °C (d).

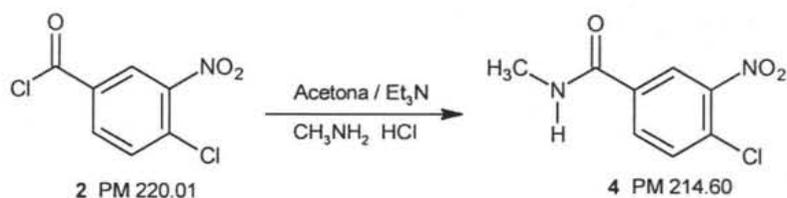
8.2.2.2. 4-Cloro-3-nitrobenzamida (3)



En un matraz "Taper Kontes" de 250 mL con 3 bocas, provisto de termómetro, agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo y un embudo de adición, se disolvieron 10 g (0.0455 mol) del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**) en 150 mL de acetona QP. En seguida se colocó un baño de hielo y una vez que el sistema alcanzó la temperatura de 5 °C se adicionó 6.3 mL (1 equivalente) de trietilamina. Posteriormente, se retiró el embudo de adición y se colocó un tapón de hule, además, se adaptó el sistema de la **Figura 20**, mediante el cual se burbujeó NH₃ gaseoso a la mezcla de reacción a 5 °C.

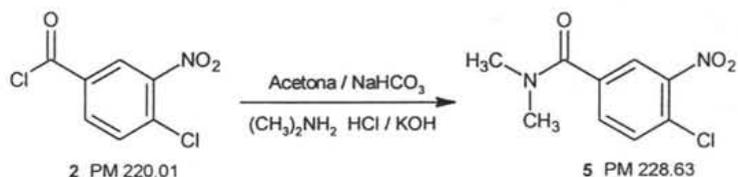
El NH₃ gaseoso se generó de la misma manera que se hizo para la preparación de **18** (pág. 64). Se utilizaron 21.2 mL (4 equivalentes) de NH₄OH (considerándolo al 100 %), y 9.09 g (5 equivalentes) de NaOH acuosa. Después de 2 horas de reacción, una CCF reveló el consumo total de la materia prima, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua, se agitó y el sólido formado se separó por filtración al vacío, se lavó en varias ocasiones con agua y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 7 g (76.78 %) de un sólido color crema, una sola mancha por CCF ($R_f = 0.37$, sistema II). Una parte del producto crudo se recristalizó de EtOH para generar 85.71 % de cristales blancos con punto de fusión de 153.2-154.1°C.

8.2.2.3. 4-Cloro-*N*-metil-3-nitrobenzamida (4)



En un matraz "Taper Kontes" de 125 mL con 3 bocas, acondicionado con termómetro, agitación magnética, trampa anhidra y un tapón de hule, se disolvieron 3 g (0.0136 mol) del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**) en 40 mL de acetona QP. Posteriormente, se colocó un baño de hielo y se enfrió a 5 °C, luego se inyectó, a través del tapón de hule, 1.88 mL (1 equivalente) de trietilamina y en seguida 3.68 g (4 equivalentes) de metilamina en forma de clorhidrato. Se agitó por 30 min más a 5-25 °C, al cabo de los cuales, una CCF indicó el consumo total de **2** y la formación de dos productos. La mezcla de reacción se vertió en agua y neutralizó con una solución de NaHCO₃ al 5 %. Finalmente, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire dando 2.5 g (85.43 %) de un sólido blanco, una sola mancha por CCF (*R*_f = 0.45, sistema I). El producto crudo se recristalizó de AcOEt/Hexano para generar 80 % de cristales blancos cuyo punto de fusión fue de 128.6-129.9 °C.

8.2.2.4. *N,N*-dimetil-3-nitrobenzamida (5)

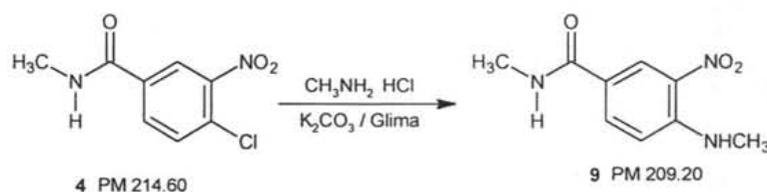


En un matraz "Taper Kontes" de 125 mL con 3 bocas, acondicionado con termómetro, agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo, baño de hielo y un tapón de hule, se disolvieron 10 g (0.0455 mol) del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**) en 40 mL de acetona Baker, junto con 3.8 g (1 equivalente) de NaHCO₃ a 5 °C. Posteriormente, se retiró el tapón de hule y se adaptó el sistema generador de dimetilamina que se muestra en la **Figura 20**

El dimetilamina gaseosa se generó de la misma manera que se hizo para la preparación de **20** (pág. 67). Se partió de 14.82 g (4 equivalentes) de $(\text{CH}_3)_2\text{NH HCl}$ y 12.74 g (5 equivalentes) de KOH acuosa.

Después de 1 hora, una CCF reveló el consumo total de la materia prima, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se filtró al vacío, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 8.7g (83.72 %) de un sólido color amarillo claro. Una pequeña parte del producto crudo se recrystalizó de $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ para generar 91.95% de unos cristales blancos cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.43$, sistema I). El punto de fusión fue de 108.5-110.5 °C.

8.2.2.5. 4-Cloro-N-etil-3-nitrobenzamida (6)



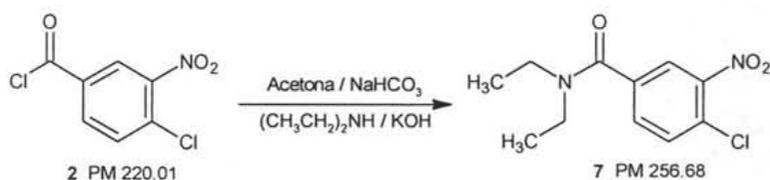
En un matraz "Taper Kontes" de 250 mL, adaptado con termómetro, agitación magnética, columna Vigreux, y un tapón de hule, se disolvieron 8 g (0.0364 mol) del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**) en 60 mL de CH_3CN y se adicionó 3.05 g (1 equivalente) de NaHCO_3 . Posteriormente, se colocó un baño de hielo, se retiró el tapón de hule y se adaptó un sistema generador de etilamina como el que se muestra en la **Figura 20**.

La etilamina gaseosa se generó de la misma manera que se hizo para la preparación de **21** (pág. 68). Se partió de 10.29 mL 14.82 g (5 equivalentes) de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (solución acuosa al 70 %) y 12.12 g (6 equivalentes) de NaOH .

Después de 2 horas, una CCF mostró el consumo total de la materia prima, por lo que la mezcla de reacción se procesó filtrándola, para después lavar el residuo con agua en repetidas ocasiones y dejarlo secar al aire.. El producto crudo, un sólido color amarillo claro, pesó 7.5g (90.22 %) presentó

una sola mancha en CCF ($R_f = 0.37$, sistema I), Una pequeña parte se recristalizó de EtOH/H₂O para generar 90.66% de cristales blancos, cuyo punto de fusión fue de 100.5-101.8 °C.

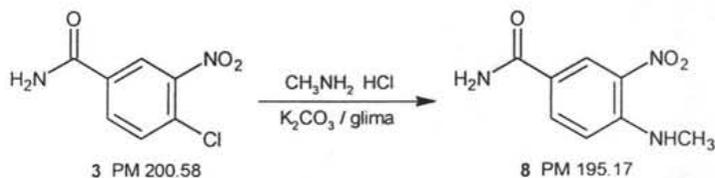
8.2.2.6. 4-Cloro-*N,N*-dietil-3-nitrobenzamida (7)



En un matraz "Taper Kontes" de 125 mL con 3 bocas, acondicionado con termómetro, agitación magnética, columna Vigreux y embudo de adición, se disolvieron 5 g (0.0227 mol) del cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (**2**) en 25 mL de acetona y se adicionó 1.90 g (1 equivalente) de NaHCO₃. En seguida se enfrió a 5 °C con un baño de hielo y se adicionó, poco a poco, mediante el embudo de adición, 2.35 mL (1 equivalente) de dietilamina (solución al 98 %) disuelta en 3 mL de acetona. La adición se hizo de tal manera que la temperatura no pasara de 28°C.

Después de 1 hora, una CCF mostró consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se concentró en el rotaevaporador hasta sequedad, el residuo oleoso se lavó con NaHCO₃ al 5 %, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvo 4.9 g (84.00 %) de un aceite, que en CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.525$, sistema III).

8.2.2.7. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzamida (8)

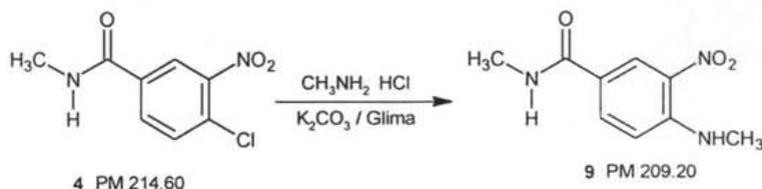


En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 7.0 g (0.035 mol) de 4-cloro 3-nitrobenzamida (**3**), 14.47g (3 equivalentes) de K₂CO₃, 210 mL de glima, y 9.69 g (4 equivalentes) de clorhidrato de

metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 4 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta manera se obtuvieron 6.4 g (93.96 %) de un sólido color naranja, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha por CCF ($R_f = 0.38$, sistema II). Una pequeña parte se recrystalizó de de AcOEt/hexano para generar unos cristales amarillos (87.10%). El punto de fusión fue de 242.9-243.5 °C.

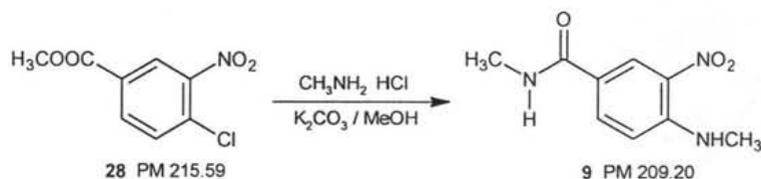
8.2.2.8. *N*-Metil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (9)

8.2.2.8.1. A partir de 4-Cloro-*N*-metil 3-nitrobenzamida (4)



En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 7.0 g (0.0326 mol) de 4-cloro-*N*-metil-3-nitrobenzamida (**4**), 13.53 g (3 equivalentes) de K_2CO_3 , 210 mL de glime, y 8.81 g (4 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 4 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta manera se obtuvieron 6.1 g (89.39 %) de un sólido color naranja, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.50$, sistema II). Una pequeña parte se recrystalizó de EtOH/ H_2O para generar unos cristales amarillos (85.68%). El punto de fusión fue de 205.9-206.9°C.

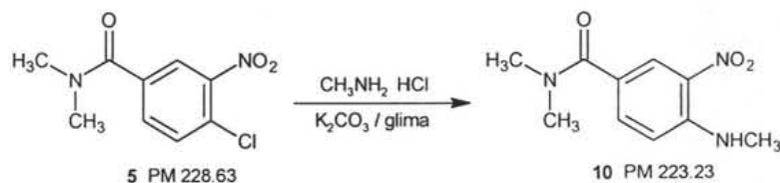
8.2.2.8.2. A partir de 4-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (28)



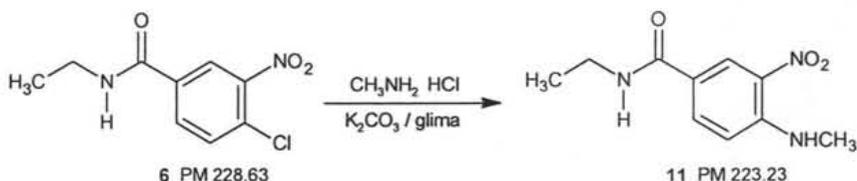
Por otra parte, este compuesto también se logró obtener a partir del 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**28**), como se describe a continuación:

En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 5.5 g (0.0255 mol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (**28**), 14.14 g (4 equivalentes) de K_2CO_3 , 75 mL de MeOH y 8.61 g (5 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 8 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló, además del consumo total de materia prima, la presencia de 2 productos principales, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar la mezcla en el rotaevaporador.

La mezcla obtenida se suspendió en 100 mL de una solución etanólica de KOH al 10% y se calentó a reflujo durante 5 horas. Una CCF realizada al término de este tiempo mostró solo una mancha, por lo que nuevamente se concentró en el rotaevaporador. Posteriormente, el residuo obtenido se llevó a pH 6 con H_2SO_4 al 20%, enseguida se observó un precipitado, el cual se separó por filtración al vacío, se lavó con agua en varias ocasiones y se secó al aire. De esta manera se obtuvieron 4.0 g (74.95 %) de un sólido amarillo, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.50$, sistema II). Una pequeña parte se recrystalizó de de EtOH/ H_2O para generar unos cristales amarillos (83.57%). El punto de fusión fue de 205.9-206.9°C.

8.2.2.9. *N,N*-Dimetil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (10)

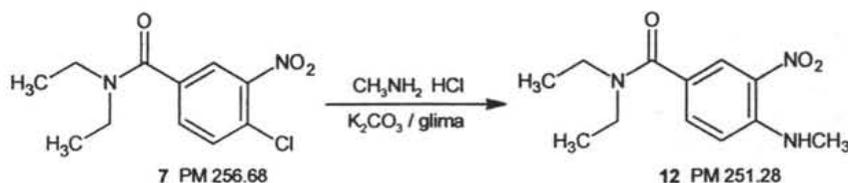
En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 7.2 g (0.0315 mol) de 4-cloro-*N,N*-dimetil-3-nitrobenzamida (**5**), 13.09 (3 equivalentes) de K_2CO_3 , 200 mL de glima y 8.51 g (4 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 4 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta manera se obtuvieron 6.3 g (89.62 %) de un sólido color naranja, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.39$, sistema I). Una pequeña parte se recristalizó de una mezcla de EtOH-hexano para generar unos cristales naranjas (91.10%). El punto de fusión fue de 125.2-126.4 °C.

8.2.2.10. *N*-Etil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (11)

En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 7.2 g (0.0315 mol) de 4-cloro-*N*-etil-3-nitrobenzamida (**6**), 12.84 g (3 equivalentes) de K_2CO_3 , 200 mL de glima, y 8.36 g (4 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 4 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta manera se obtuvieron 6.1 g (86.77 %) de un sólido color naranja, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.24$, sistema I). Una

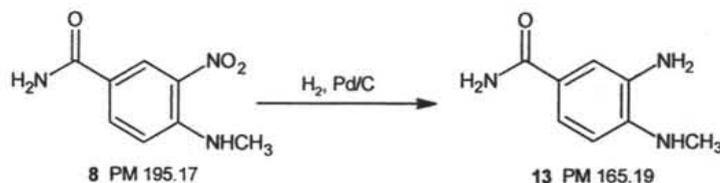
pequeña parte se recristalizó de EtOH para generar unos cristales naranjas (90.05 %). El punto de fusión fue de 190.5-191.8 °C.

8.2.2.11. *N,N*-Dietil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (12)



En un vaso reactor PARR de 300 mL se adicionaron 7.2 g (0.0281 mol) de 4-Cloro-*N,N*-dietil-3-nitrobenzamida (**7**), 11.80 g (3 equivalentes) de K_2CO_3 , 200 mL de glime y 7.68 g (4 equivalentes) de clorhidrato de metilamina. El vaso se cerró rápidamente, se ensambló al sistema y se calentó a 130° C por 4 horas con agitación constante. Después de este tiempo, una CCF reveló el consumo total de materia prima, por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, para posteriormente filtrar las sales y concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta manera se obtuvieron 6.3 g (89.38 %) de un sólido color naranja, cuyo análisis por CCF mostró una sola mancha ($R_f = 0.39$, sistema I). Una pequeña parte se recristalizó de una mezcla de AcOEt/hexano para generar unos cristales color naranja (87.96 %). El punto de fusión fue de 89.9-91.3 °C.

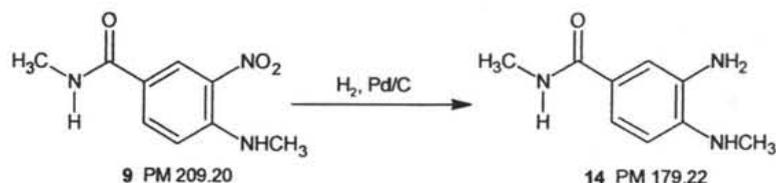
8.2.2.12. 3-Amino-4-(metilamino)benzamida (13)



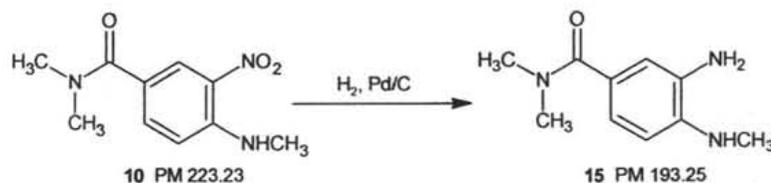
En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 1.5 g (0.0077 mol) del 4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (**8**) y 0.15 g (10 %) de catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 40 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H_2 ; después, se inició la reacción con 60 lb/in² de H_2 . Después de 3 horas,

una CCF reveló la ausencia de materia prima. El consumo de H₂ en este tiempo fue de 16 lb/in². La mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador Pd/C por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvieron 1.16 g (91.37 %) de un aceite color violeta, el cual inmediatamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.12$ (sistema II).

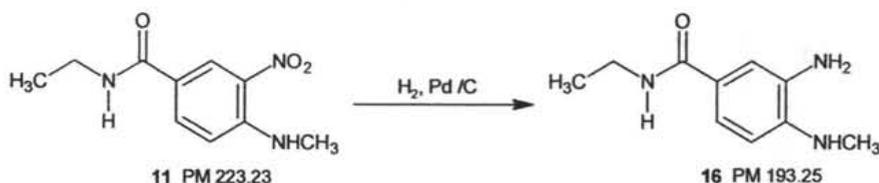
8.2.2.13. 3-Amino-*N*-metil-4-(metilamino)benzamida (14)



En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 1.5 g (0.0072 mol) de *N*-Metil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (**9**) y 0.15 g (10 %) de catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 40 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H₂; después, se inició la reacción con 40 lb/in² de H₂. Después de 3 horas, una CCF reveló la ausencia de materia prima. El consumo de H₂ en este tiempo fue de 17 lb/in². La mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador Pd/C por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvieron 1.17 g (91.05 %) de un aceite color violeta, el cual inmediatamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.25$ (sistema II).

8.2.2.14. 3-Amino-*N,N*-dimetil-4-(metilamino)benzamida (15)

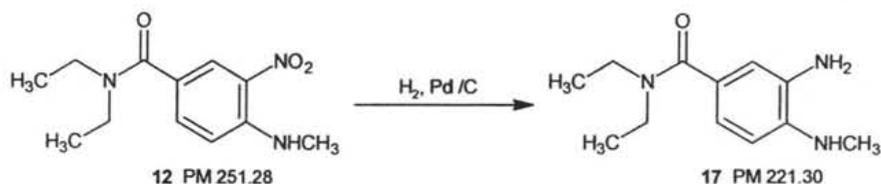
En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 1.5 g (0.0067 mol) de *N,N*-dimetil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (**10**) y 0.15 g (10 %) de catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 40 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H₂; después, se inició la reacción con 40 lb/in² de H₂ a una temperatura aproximada a 35 °C. Después de 3 horas, una CCF reveló la ausencia de materia prima. El consumo de H₂ en este tiempo fue de 15 lb/in². La mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador Pd/C por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvieron 1.18 g (90.87 %) de un sólido color violeta, el cual inmediatamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.14$ (sistema II).

8.2.2.15. 3-Amino-*N*-etil-4-(metilamino)benzamida (16)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 1.5 g (0.0067 mol) de *N*-etil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (**11**) y 0.15 g (10 %) de catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 40 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H₂; después, se inició la reacción con 40 lb/in² de H₂ a una temperatura

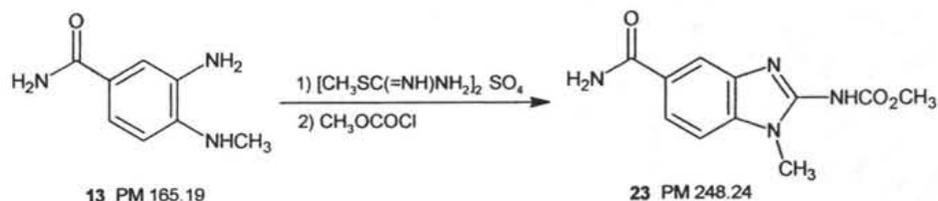
aproximada a 35 °C. Después de 3 horas, una CCF reveló la ausencia de materia prima. El consumo de H₂ en este tiempo fue de 14 lb/in². La mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador Pd/C por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvieron 1.19 g (91.64 %) de un sólido color violeta, el cual inmediatamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.34$ (sistema I).

8.2.2.16. 3-Amino-*N,N*-dietil-4-(metilamino)benzamida (17)



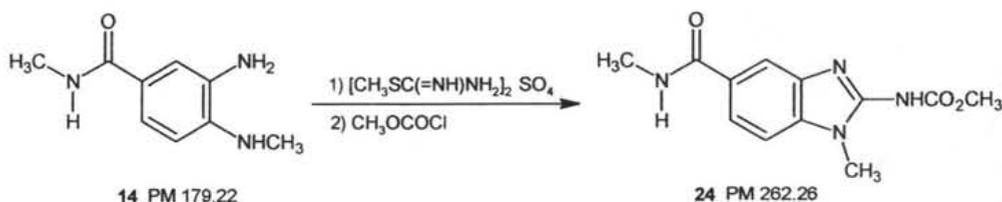
En una botella de hidrogenación de 500 mL se colocaron 1.5 g (0.0060 mol) de *N,N*-dietil-4-(metilamino)-3-nitrobenzamida (**12**) y 0.15 g (10 %) de catalizador Pd/C al 5 %. Se mezcló cuidadosa y homogéneamente, para luego adicionar 40 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la botella se colocó en el sistema de hidrogenación, se purgó la línea mediante 3 lavados de 30 lb/in² de H₂; después, se inició la reacción con 40 lb/in² de H₂ a una temperatura aproximada a 35 °C. Después de 3 horas, una CCF reveló la ausencia de materia prima. El consumo de H₂ en este tiempo fue de 15 lb/in². La mezcla de reacción se procesó inmediatamente eliminando, en un primer paso, el catalizador Pd/C por filtración al vacío, para posteriormente concentrar el producto en el rotaevaporador. De esta forma se obtuvieron 1.23 g (93.11 %) de un sólido color violeta, el cual inmediatamente se procesó para la siguiente reacción. El análisis por CCF mostró una sola mancha con $R_f = 0.19$ (sistema I).

8.2.2.17. [5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (23)



En un matraz de 100 mL; acondicionado con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo, en cuyo extremo se conectó a un sistema de 3 frascos lavadores que contenían una solución de hipoclorito de sodio (**Figura 22**), se disolvió 1 g (0.0061 mol) del 3-amino-4-(metilamino)benzamida (**13**) en 10 mL de una solución amortiguadora fresca de acetatos (preparada con 12.4 mL de AcOH + 4.4 g de acetato de sodio + 44 mL de agua). Posteriormente, se adicionó la mezcla del intermediario recién preparada como se indica abajo y se colocó un baño de aceite para llevarlo a reflujo. Después de 4 horas, una CCF reveló el consumo del intermediario por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 mL de agua helada, se filtró, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se secó al aire dando 1.1 g (73.20 %) de un sólido color violeta, una sola mancha por CCF con $R_f = 0.33$ (sistema II). El producto crudo se recrystalizó de CH_3CN , previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (85.15%) cuyo punto de fusión fue de 199.4-201.1 °C.

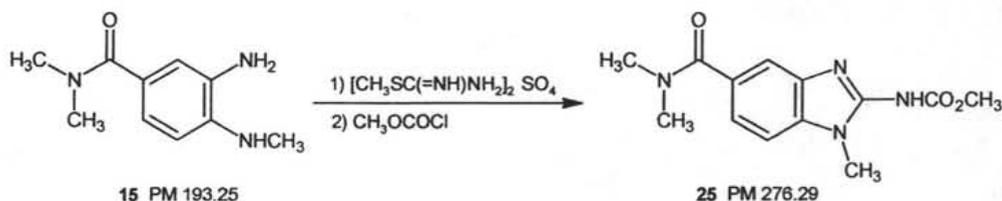
Preparación del intermediario de reacción: En un matraz "Taper kontes" de 50 mL con tres bocas, provisto de termómetro, agitación magnética y dos tapones de hule, se suspendió 1.68 g (2 equivalentes) de sulfato de S-metilisotiurea en 5 mL de agua. El sistema se enfrió a 5 °C, para luego adicionar 0.93 mL (2 equivalentes) de cloroformiato de metilo. Posteriormente, se adicionó mediante una jeringa una solución acuosa de NaOH al 25 % hasta que el pH del medio oscilara entre 7-7.5 y la temperatura entre 5-15 °C. Durante la adición se observó la presencia de un sólido blanco esponjoso que iba siendo más abundante cuando se acercaba a pH neutro. Una vez que permaneció constante el pH, el contenido de este matraz se vertió sobre el sistema de reacción descrito con anterioridad.

8.2.2.18. {1-Metil-5-[(metilamino)carbonil]-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (24)

En un matraz de 100 mL; acondicionado con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo, en cuyo extremo se conectó a un sistema de 3 frascos lavadores que contenían una solución de hipoclorito de sodio (**Figura 22**), se disolvió 1 g (0.0056 mol) de 3-amino-*N*-metil-4-(metilamino)benzamida (**14**) en 10 mL de una solución amortiguadora fresca de acetatos (preparada con 12.4 mL de AcOH + 4.4 g de acetato de sodio + 44 mL de agua). Posteriormente, se adicionó la mezcla del intermediario recién preparada como se indica abajo y se colocó un baño de aceite para llevarlo a reflujo. Después de 4 horas, una CCF reveló el consumo del intermediario por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 mL de agua helada, se filtró, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se secó al aire dando 1.2 g (82.00 %) de un sólido color violeta, una sola mancha por CCF con $R_f = 0.36$ (sistema II). El producto crudo se recristalizó de CH₃CN, previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (81.51 %) cuyo punto de fusión fue de 246.4-247.8 °C.

Preparación del intermediario de reacción: Se realizó de la misma manera que se describió anteriormente para la preparación del intermediario de **23**. Se partió de 1.55 g (2 equivalentes) sulfato de *S*-metilisotiurea en 5 mL de agua, a los cuales se les adicionó 0.86 mL (2 equivalentes) de cloroformiato de metilo e inyectó la solución de NaOH hasta pH constante de 7-7.5.

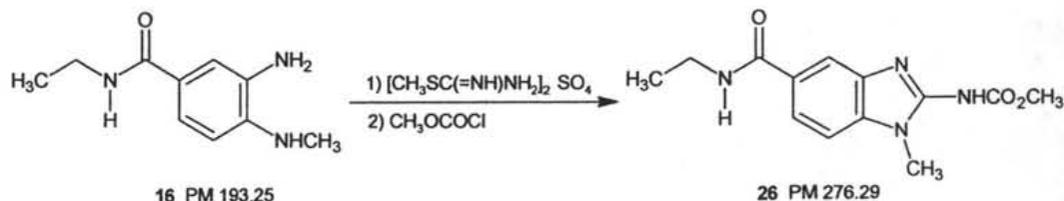
8.2.2.19. {5-[(Dimetilamino)carbonil]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}carbamato de metilo (25)



En un matraz de 100 mL; acondicionado con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo, en cuyo extremo se conectó a un sistema de 3 frascos lavadores que contenían una solución de hipoclorito de sodio (**Figura 22**), se disolvió 1 g (0.0052 mol) de 3-amino-*N,N*-dimetil-4-(metilamino)benzamida (**15**) en 10 mL de una solución amortiguadora fresca de acetatos (preparada con 12.4 mL de AcOH + 4.4 g de acetato de sodio + 44 mL de agua). Posteriormente, se adicionó la mezcla del intermediario recién preparada como se indica abajo y se colocó un baño de aceite para llevarlo a reflujo. Después de 4 horas, una CCF reveló el consumo del intermediario por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 mL de agua helada, se filtró, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se secó al aire dando 1.18 g (82.53 %) de un sólido color violeta, una sola mancha por CCF con $R_f = 0.44$ (sistema II). El producto crudo se recrystalizó de CH_3CN , previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (87.14 %) cuyo punto de fusión fue de 185.4-186.9 °C.

Preparación del intermediario de reacción: Se realizó de la misma manera que se describió anteriormente para la preparación del intermediario de **23**. Se partió de 1.44 g (2 equivalentes) sulfato de *S*-metilisoñurea en 5 mL de agua, a los cuales se les adicionó 0.80 mL (2 equivalentes) de cloroformiato de metilo e inyectó la solución de NaOH hasta pH constante de 7-7.5.

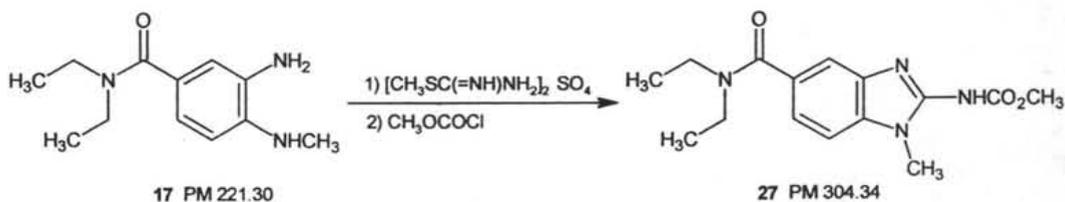
8.2.2.20. {5-[(Etilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (26)



En un matraz de 100 mL; acondicionado con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo, en cuyo extremo se conectó a un sistema de 3 frascos lavadores que contenían una solución de hipoclorito de sodio (**Figura 22**), se disolvió 1 g (0.0052 mol) de 3-amino-*N*-etil-4-(metilamino)benzamida (**16**) en 10 mL de una solución amortiguadora fresca de acetatos (preparada con 12.4mL de AcOH + 4.4g de acetato de sodio + 44 mL de agua). Posteriormente, se adicionó la mezcla del intermediario recién preparada como se indica abajo y se colocó un baño de aceite para llevarlo a reflujo. Después de 4 horas, una CCF reveló el consumo del intermediario por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 mL de agua helada, se filtró, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se secó al aire dando 1.04 g (72.74 %) de un sólido color violeta, una sola mancha por CCF con $R_f = 0.37$ (sistema II). El producto crudo se recristalizó de CH_3CN , previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (80.94 %) cuyo punto de fusión fue de 208.9-210.0 °C.

Preparación del intermediario de reacción: Se realizó de la misma manera que se describió anteriormente para la preparación del intermediario de **23**. Se partió de 1.44 g (2 equivalentes) sulfato de *S*-metilisotiurea en 5 mL de agua, a los cuales se les adicionó 0.80 mL (2 equivalentes) de cloroformiato de metilo e inyectó la solución de NaOH hasta pH constante de 7-7.5.

8.2.2.21. { 5-[(Dietilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (27)



En un matraz de 100 mL; acondicionado con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo, en cuyo extremo se conectó a un sistema de 3 frascos lavadores que contenían una solución de hipoclorito de sodio (**Figura 22**), se disolvió 1 g (0.0045 mol) de 3-amino-*N,N*-dietil-4-(metilamino)benzamida (**17**) en 10 mL de una solución amortiguadora fresca de acetatos (preparada con 12.4mL de AcOH + 4.4g de acetato de sodio + 44 mL de agua). Posteriormente, se adicionó la mezcla del intermediario recién preparada como se indica abajo y se colocó un baño de aceite para llevarlo a reflujo. Después de 4 horas, una CCF reveló el consumo del intermediario por lo que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 mL de agua helada, se filtró, se lavó con agua en repetidas ocasiones y se secó al aire dando 1.09 g (79.26 %) de un sólido color violeta, una sola mancha por CCF con $R_f = 0.51$ (sistema II). El producto crudo se recristalizó de CH₃OH, previa decoloración con carbón activado, para generar de esta forma unos cristales blancos (85.73 %) cuyo punto de fusión fue de 155.8-156.3 °C.

Preparación del intermediario de reacción: Se realizó de la misma manera que se describió anteriormente para la preparación del intermediario de **23**. Se partió de 1.25 g (2 equivalentes) sulfato de *S*-metilisotiurea en 5 mL de agua, a los cuales se les adicionó 0.70 mL (2 equivalentes) de cloroformiato de metilo e inyectó la solución de NaOH hasta pH constante de 7-7.5.

LITERATURA CITADA

10. LITERATURA CITADA

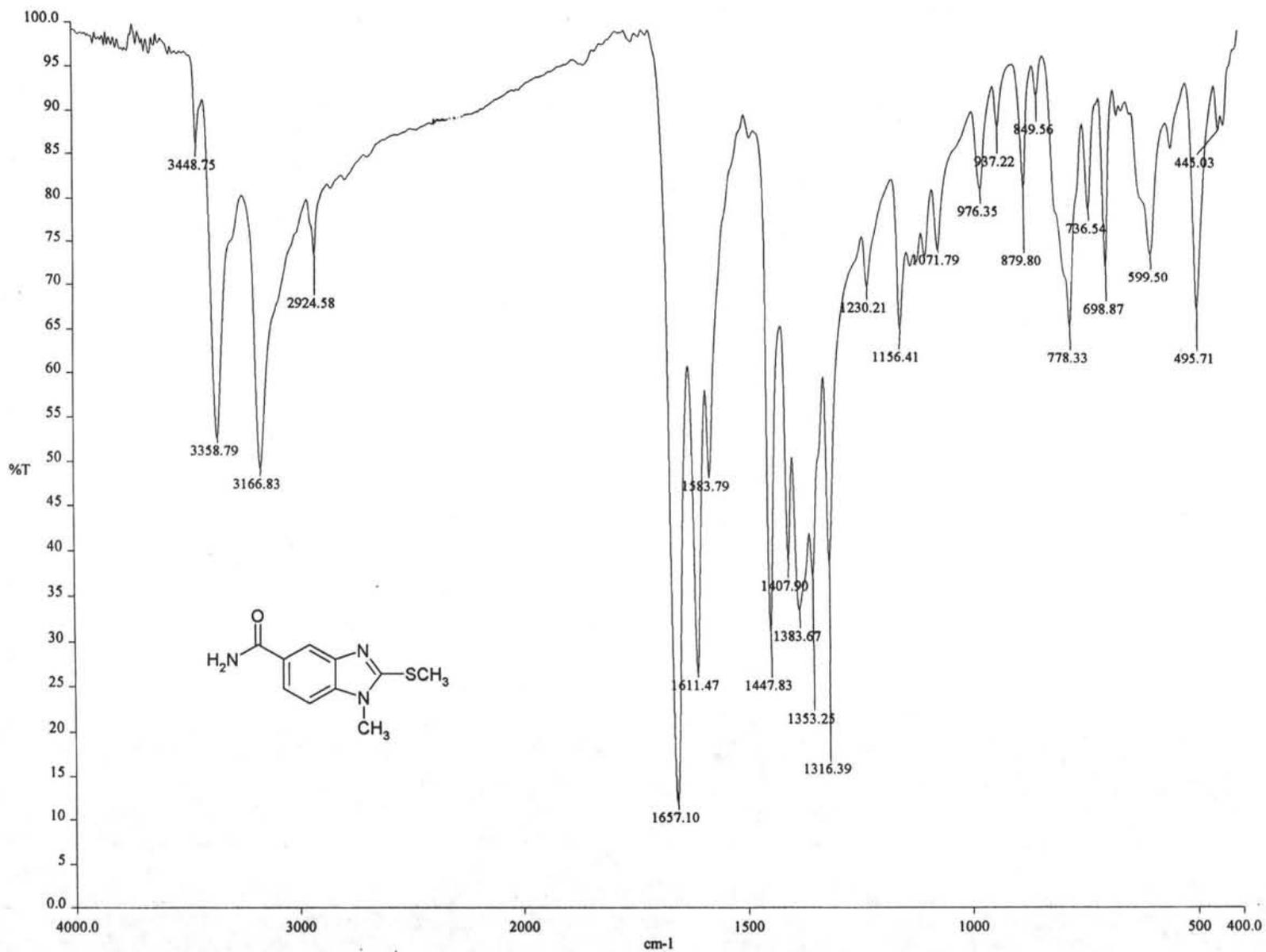
1. WHO-World Health Organization. TDR Strategic emphases matriz for tropical disease research. Switzerland, **2002**.
2. Ocampo, G.; Salgado, C.; La Omnipresencia de las Helmintiasis. *Salud Pública de México*, **1992**; 34(3).
3. Bell, A.; Chappell, L. The antiparasitic effects of Cyclosporin A: Possible drug targets and clinical applications. *General Pharmacology*, **1996**; 27(6):963-971.
4. Bendesky, A.; Menendez, D.; Ostrosky-Wegman, P. Is Metronidazole carcinogenic?. *Mutation Research*, **2002**, 511(2):133-144.
5. López-Nigro, M.; Palermo, A.; Mudry, M.; Carballo, M. Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. *Toxicology in vitro*, **2003**, 17(1), 35-40.
6. Townsend, L.B., Wise, D.S.; The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today*, **1990**; 6(4):107.
7. Sharma, S. Design New Drugs for Helminth Diseases: Lead Optimization in Benzimidazoles, *Adv. Drug. Res.* **1994**, 25, pp. 105-163
8. Martin, R.; Robertson, A.; Bjorn, H. Target site of anthelmintics. *Parasitology* , **1997**, 114, S111-S124.
9. Martin, R. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.*, **1997**, 154, 11-34.
10. Kumate, J.; Gutiérrez, G.; Muñoz, O.; Santos, J.; Manual de Infectología Clínica, 15ª Edición, Méndez Editores, México, D.F. **1998**; pp. 101.
11. Markell, R; Voge, J.; Parasitología Médica, **1990**; Ed. Iberoamericana pp. 151.
12. Las parasitosis a fin de siglo. <http://www.funcei.org.mx>
13. Ximénez, G.C.; Las parasitosis intestinales en México. Cuadernos funsalud No. 36. Fundación Mexicana para la Salud, **2002**. <http://www.funsalud.org.mx>
14. Rodríguez, G.R.; Rodríguez, G.L.; Cruz, C.A.; Eficacia y Seguridad de Mebendazol contra Nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños. *Revista Gastroenterológica, México* **1999**; 64(3):122-126.
15. Murray, R.P.; Kobayashi, S.G.; Pfaller, A.M.; Rosenthal, S.K.; Microbiología Médica, **2001**; 2^{da}. Edición, Ediciones Harcourt, España.
16. Boletín de Vigilancia Epidemiológica del IMSS, 2002. <http://www.ssa.gob.mx>
17. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Médico Panamericana, México, D.F., **1996**: Vol. 2, pp. 1049-1060, 1073-1091.

18. Meloni, B.P.; Thompson, R.C.; Reynoldson, J.A.; Seville, P.; Albendazole: A more effective anti-giardial agent *in vitro* than metronidazole or tinidazole. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **1990**; 84:375.
19. Hall, A.; Nahar, G.; Albendazole as a treatment for infections with *Giardia duodenalis* in children in Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **1993**; 87:84.
20. Edlind, T.D.; Hang, T. L.; Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles against *Giardia lamblia* *in vitro*, *The Journal of Infection Diseases*, **1990**; 162:1408-1411.
21. Roos, M.H.; The Molecular Nature of Benzimidazole Resistance in Helminths. *Parasitology Today*, **1990**; 6(4):125
22. Waller, P.J.; Resistance in Nematode Parasites of Livestock to the Benzimidazoles Anthelmintics, *Parasitology Today*, **1990**; 6(4):127.
23. Lackner, T.; Clissold, S.; Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs*, **1989**, 38, 204-225.
24. Habib, N.; Soliman, R.; Ashour, F.; Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives. *Pharmazie*, **1997**, 52, 746-749.
25. Sheenan, D.; Hitchcock, C.; Sibley, C.; Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1999**, 12, 40-79.
26. Kus, C.; Göker, H.; Altanlar, N.; Synthesis and antimicrobial activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstituted benzimidazole carboxamide and acetamide derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**; 334:361-365.
27. Gottschall, D.W.; Wang, R.; The Metabolism of Benzimidazole Anthelmintics. *Parasitology Today*, **1990**; 6(4):115.
28. Boray, J.C.; Crowfoot, P.D.; Strong, M.B.; Schellenbaum, M.; Vonorelli, M.; Sarasin, G.; Allison, J.R.; Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with Triclabendazole, *Vet. Rec.*, **1983**; 113:315-317.
29. Turner, K.; Armour, J.; Richards, R.J.; Anthelmintic efficacy of Triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep, *Vet. Rec.*, **1984**; 114:41-42.
30. Sharma, S. Approaches to design and synthesis of antiparasitic drugs. *Pharmacochemistry library*, vol. 25, Elsevier Science, Holanda, **1997**.
31. Navarrete Vazquez, G. Tesis doctoral. Diseño, Síntesis y Actividad Antiparasitaria de derivados del 2-(trifluorometil)benzimidazol. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2004**.

32. Gupta, S.; Khan, A.M.; Jain, M.K.; Katiyar, J.C.; Anthelmintic profile of methyl 5(6)-(4-methylpiperidin-1-yl)carbonylbenzimidazole-2-carbamate in experimental helminthiases. *Indian Journal of Experimental Biology*, **1990**; 28:475
33. Comunicación personal de la M. en C. Ma. Alicia Hernández Campos del artículo escrito para su publicación en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.
34. López Balbiaux, N. Tesis de Licenciatura. Síntesis y Actividad Antiparasitaria de Nuevos Derivados bencimidazólicos 1-metilados. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2003**.
35. Sandoval Rivera, E. Tesis de Licenciatura. Síntesis de Carboxamidas 1-metilbencimidazólicas con potencial actividad antiparasitaria. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2003**.
36. Islas Fonseca, Y. Tesis de Licenciatura. Síntesis alterna de dos 1-metil-6-carboxamidas bencimidazólicas con potencial actividad antiparasitaria. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2003**.
37. Vargas Benítez, P. Tesis de Licenciatura. Síntesis de Derivados del 5-aminocarbonil-1*H*-bencimidazol con potencial actividad antiparasitaria, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, UABJO, México, 2002.
38. Köler, P.; The Biochemical basis of Anthelmintic action and Resistance, *International Journal for Parasitology*, **2001**; 31.
39. Morgan, U.M.; Reynoldson, J.A.; Thompson, C.A.; Activities of Several Bencimidazoles and Tubulin Inhibitors against *Giardia* spp. In vitro, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1993**;37(2):328.
40. Lacey, E.; Mode of Action of Benzimidazoles, *Parasitology Today*, **1990**; 6(4): 112.
41. Horton, R.J.; Benzimidazoles in a Wormy World. *Parasitology Today*, **1990**; 6(4):106.
42. Sánchez Díaz, M.R. Tesis de Maestría. Síntesis de Derivados del 1-metilbencimidazol con Actividad Antihelmíntica Potencial. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **1999**.
43. Sarwal, R.; Sanyal, S.N.; Khera, S.; In vitro Effect of Benzimidazole Drugs on the Enzymes of Lipid Metabolism in *Trichuris globulosa*. *J. Parasitol.*, **1989**; 75(5):808.
44. Thompson, R.C.; Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. *International Journal for Parasitology*, **2000**; 30:1259.
45. Gardner, B.T.; Hill, R.D.; Treatment of Giardiasis, *Clinical Microbiology Reviews*, **2001**; 14(1):114
46. Roberto Cedillo-Rivera, Bibiana Chávez, Arturo González-Robles, Amparo Tapia, Lilian Yépez Mulia, In vitro Effect of Nitazoxanide Against *Etmamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* Trophozoites; *Journal Eukaryot Microbiology*, **2002**; 49(3):201-208.
47. Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**; 31:775.

48. Middleton, R.W.; Monney, H.; Parrick, N-Methylation of Heterocycles with Dimethylformamide Dimethyl Acetal. Synthesis, *Communications*, **1984**; 740-743.
49. Kasturi. T.R.; Jois, H.R.; Mathew, L.; A Novel Transformation of 3-Alkoxyisoquinolines to 3-Chloroisoquinolines and an Unusual Decyanation of 1,3-Dialkoxy-4-cyano-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines Under Vilsmeier-Haack Conditions, *Communications*, **1987**; 708.
50. Mendoza Romero, L. Tesis de Licenciatura. Síntesis de N-metil-2-nitroanilinas. Materia primas para la preparación de 1-metilbencimidazoles antiparasitarios. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2001**.
51. Brehme, R.; Phasentransfer-Katalysiert. Synthesis, **1976**; 113
52. Belstein Organische Chemie. Band XII, pp. 730, (Blanskma, R 21, 276).
53. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, T.; Tani, S.; Formation of Carboxamides by direct condensation of carboxylic acids and amines in alcohols using a new alcohol-and water-soluble condensing agent: DMT-MM, *Tetrahedron*, **2001**; 57:1551-1558.
54. Mc.Murry, Química Orgánica, **1999**, Ed. Iberoamericana, pp. 781-793.
55. Solomons, G.; Fundamentos de Química Orgánica, Ed. Limusa, México, **1990**.
56. Pine, S.; Hendrickson, J.; Cram, D.J.; Hammond, G.S.; Química Orgánica, 4ta. Edición, Ed. McGRAWHILL, pp. 346-348.
57. Staab, H.A.; Angew. Chem., **1962**; 74:407.
58. Sheenan, J.; Preston, J.. A rapid synthesis of oligopeptide Derivatives without Isolation of Intermediates. *JACS*, **1965**, 87(11): 2942-2943.
59. Cativiela, C.; Mayoral, J., Avenoza, A.; Peregrina, J.; Lahoz, F.; Gimeno, S. Asymmetric Diels-Alder Reactions of Chiral ϵ -2-Cyanocinnamates with Cyclopentadiene. *American Chemical Society*, **1992**, 57, 4664-4669.
60. Hill, D.; Pohl, R.; Pearson, R. *Giardia lamblia*: A culture Method for determining parasite viability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1986**, 35(6): 1129-1133.
61. Soriano Agatón, F. Tesis de Licenciatura. Síntesis del 5-carboxi-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol. Un bioprecursor y un análogo de tipo carboxamida. Facultad de Química, UNAM, México, D.F., **2002**
62. Medina Franco, J.L. Tesis Doctoral en proceso. Estudio de la interacción fármaco-receptor y diseño de compuestos de interés biológico mediante métodos computacionales. Facultad de Química, UNAM, México, D.F.
63. Zheng, W., Trosha, A. Novel Variable Selection Quantitative Structure Property Relationship Approach based on th k-Nearest Neighbor. *J. Chem. Inf. Comput.*, **2000**, 40, 185-194.

APÉNDICE



ESPECTRO No. 1. IR (KBr) cm⁻¹: 1-Metil-2-(metilitio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (18)

[Mass Spectrum]

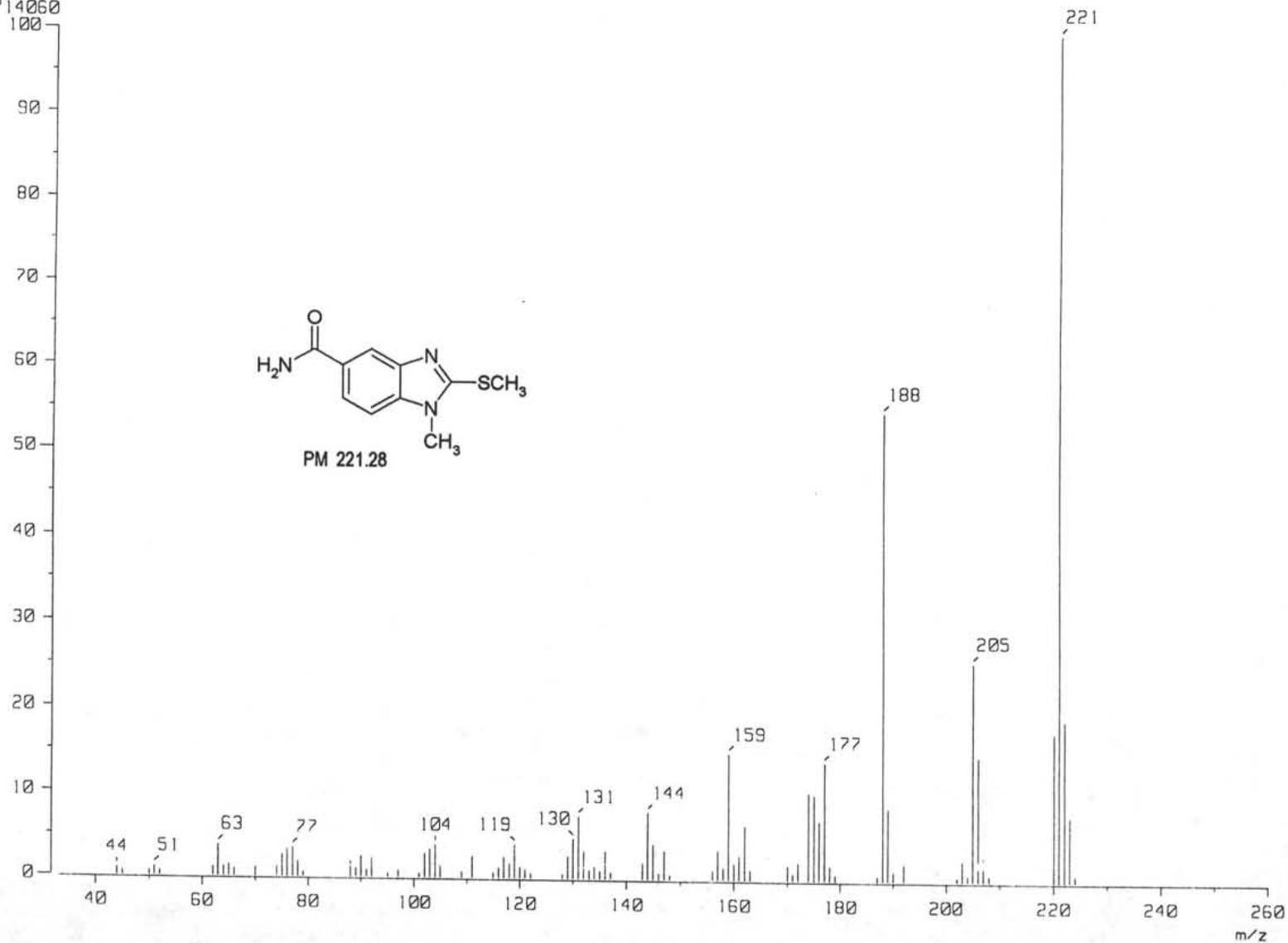
RT : 1.28 min

Ion Mode : EI+

16714060

Scan# : (88,94)-k((125,142))[k=1.0]

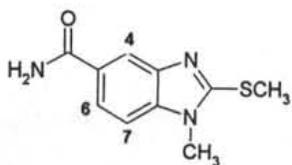
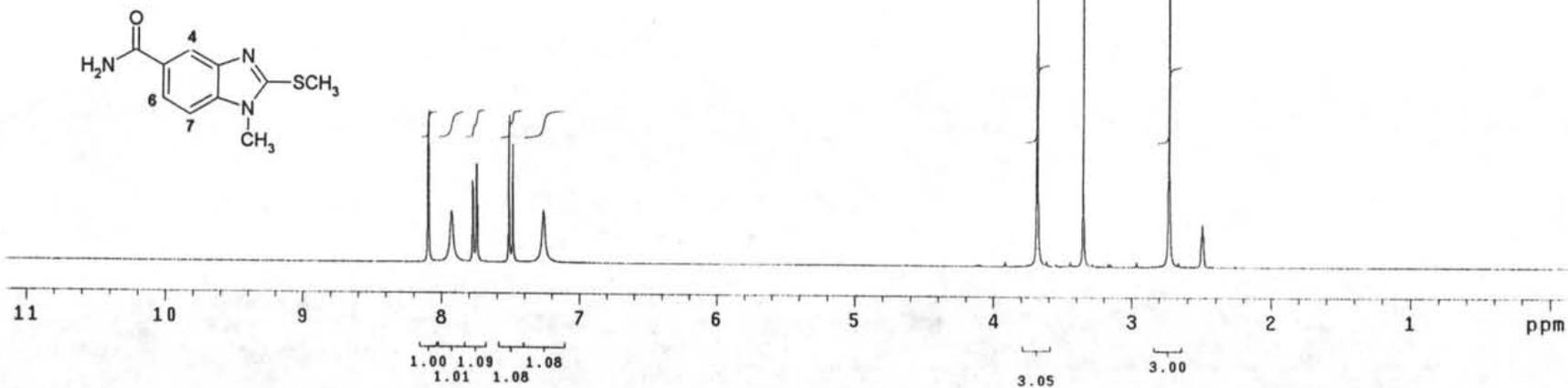
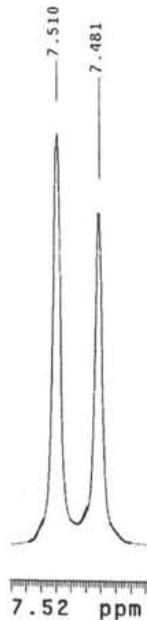
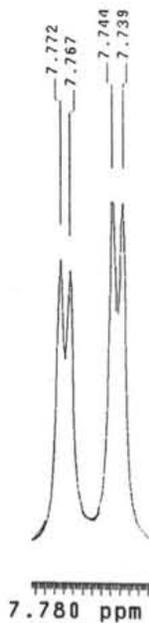
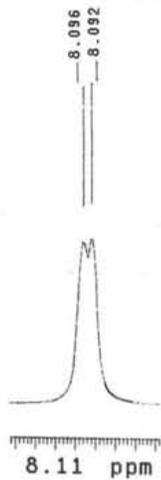
Int. : 1593.98



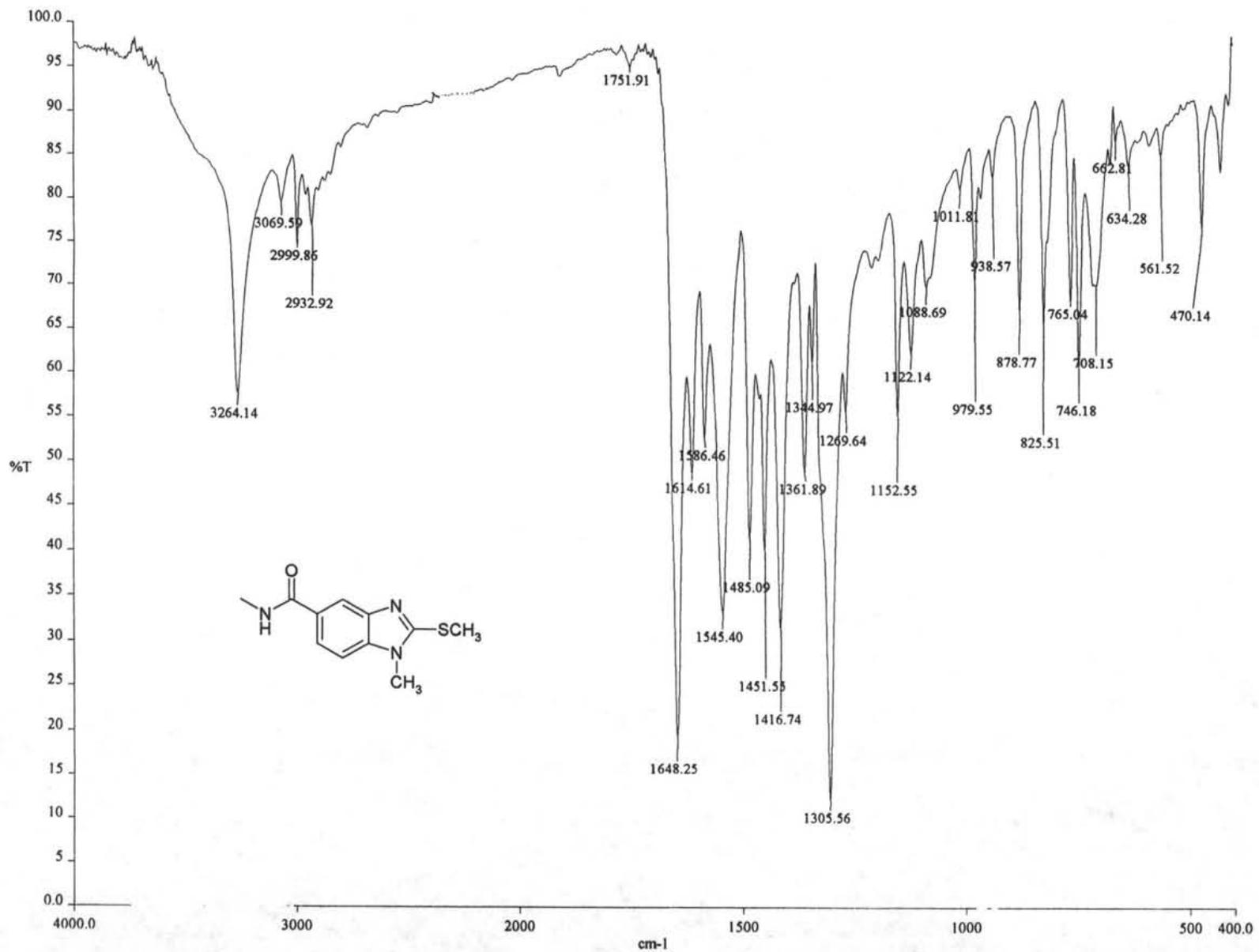
ESPECTRO No. 2. EM (IE/ID) *m/z*: 1-Metil-2-(metilitio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (18)

USM1
9/DICIEMBRE/2004
Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
NLB-18 / DMSO
1H 299.7 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
300-2
nlb

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 3. RMN ¹H (TMS, DMSO-*d*₆) ppm: 1-Metil-2-(metilitio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (18)



ESPECTRO No. 4. IR (KBr) cm^{-1} : *N*,1-Dimetil-2-(metilto)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (19)

[Mass Spectrum]

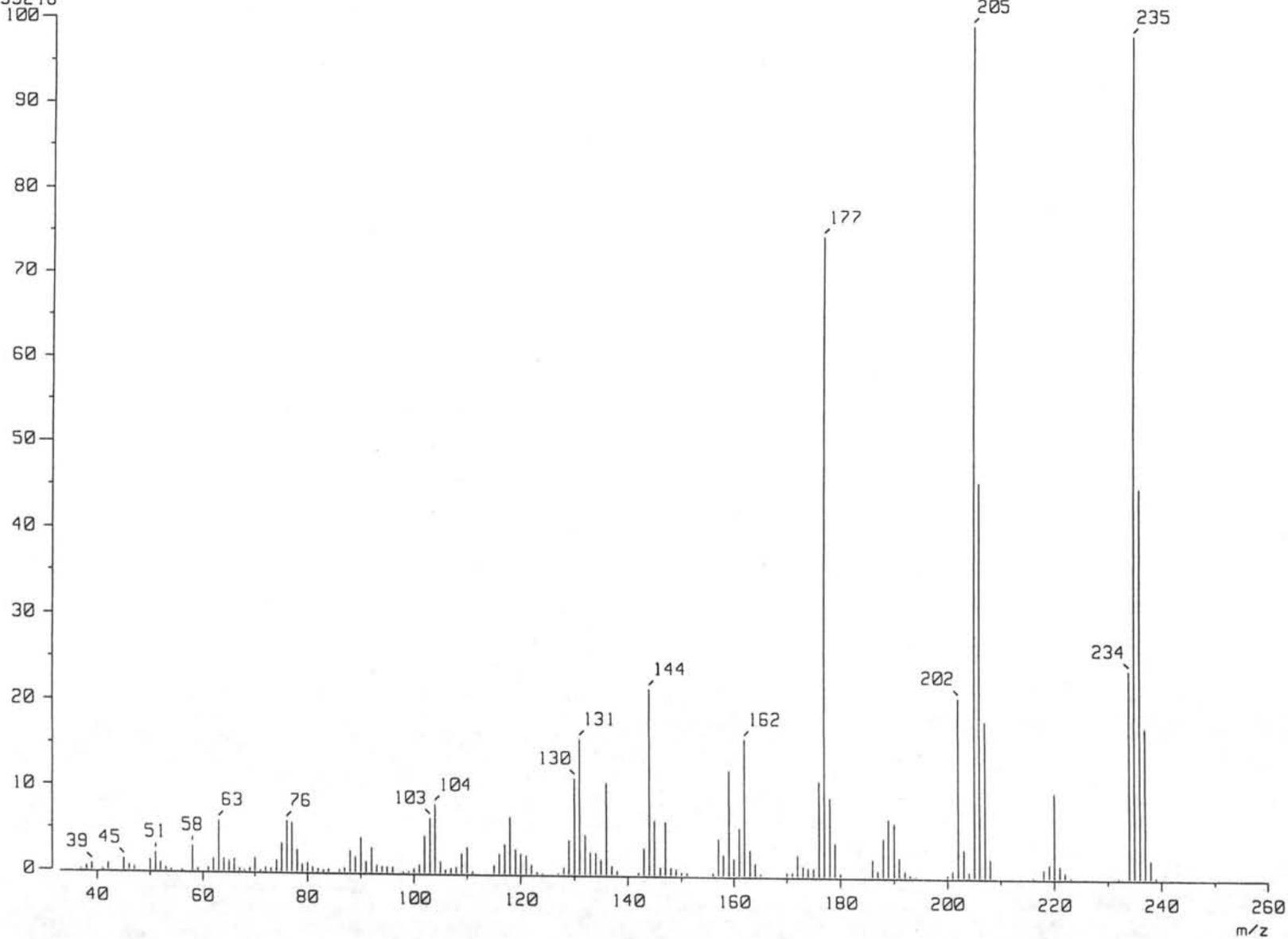
RT : 15.19 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (552,553)-k((562,571))[k=1.0]

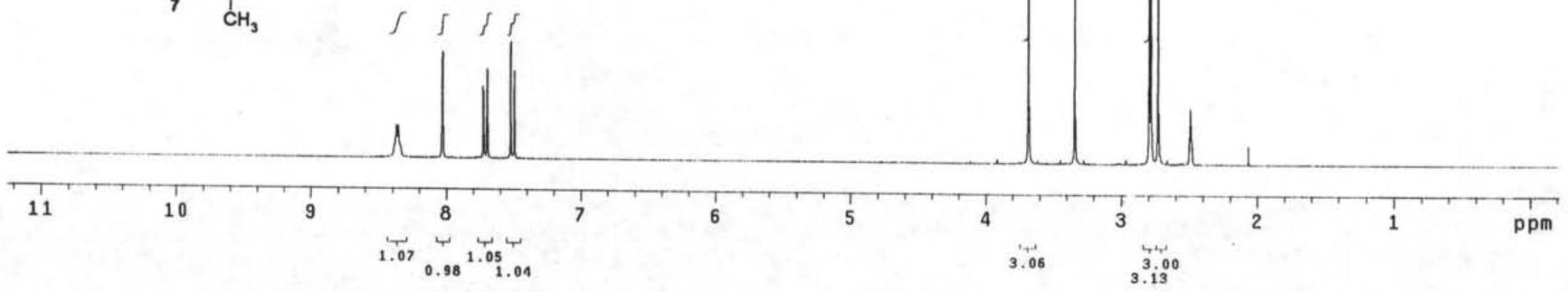
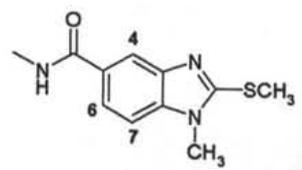
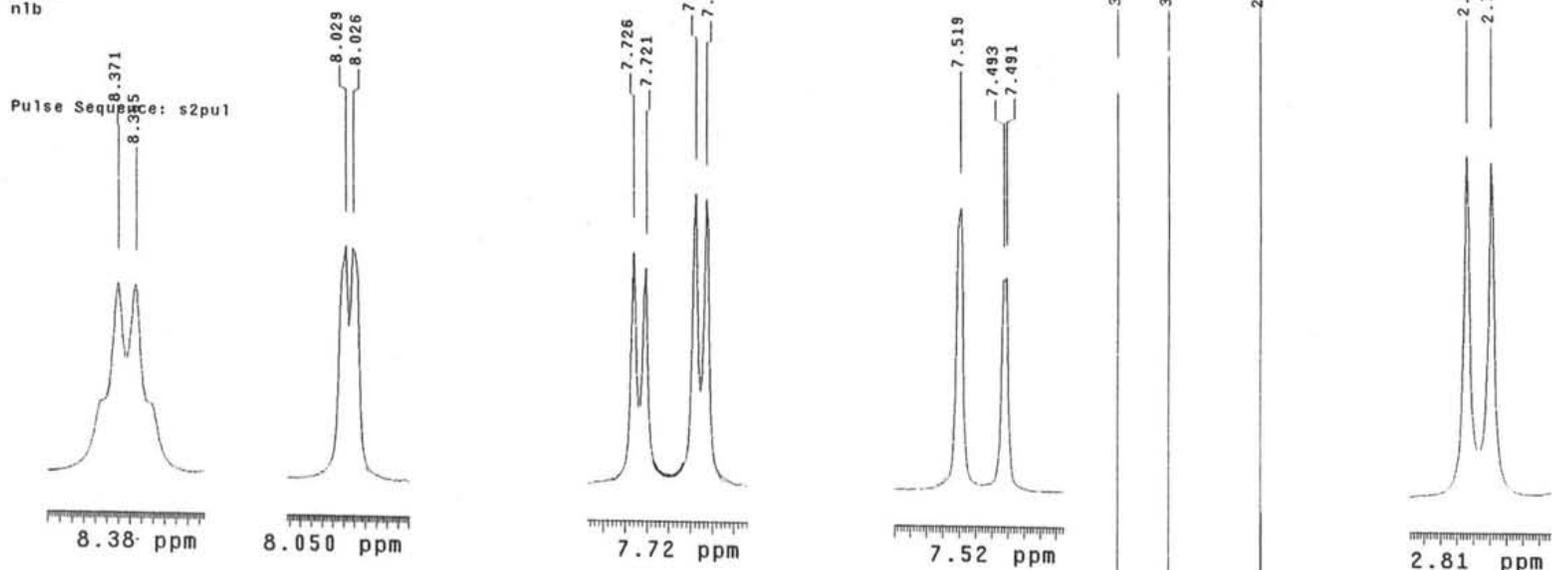
Int. : 947.50

9935218

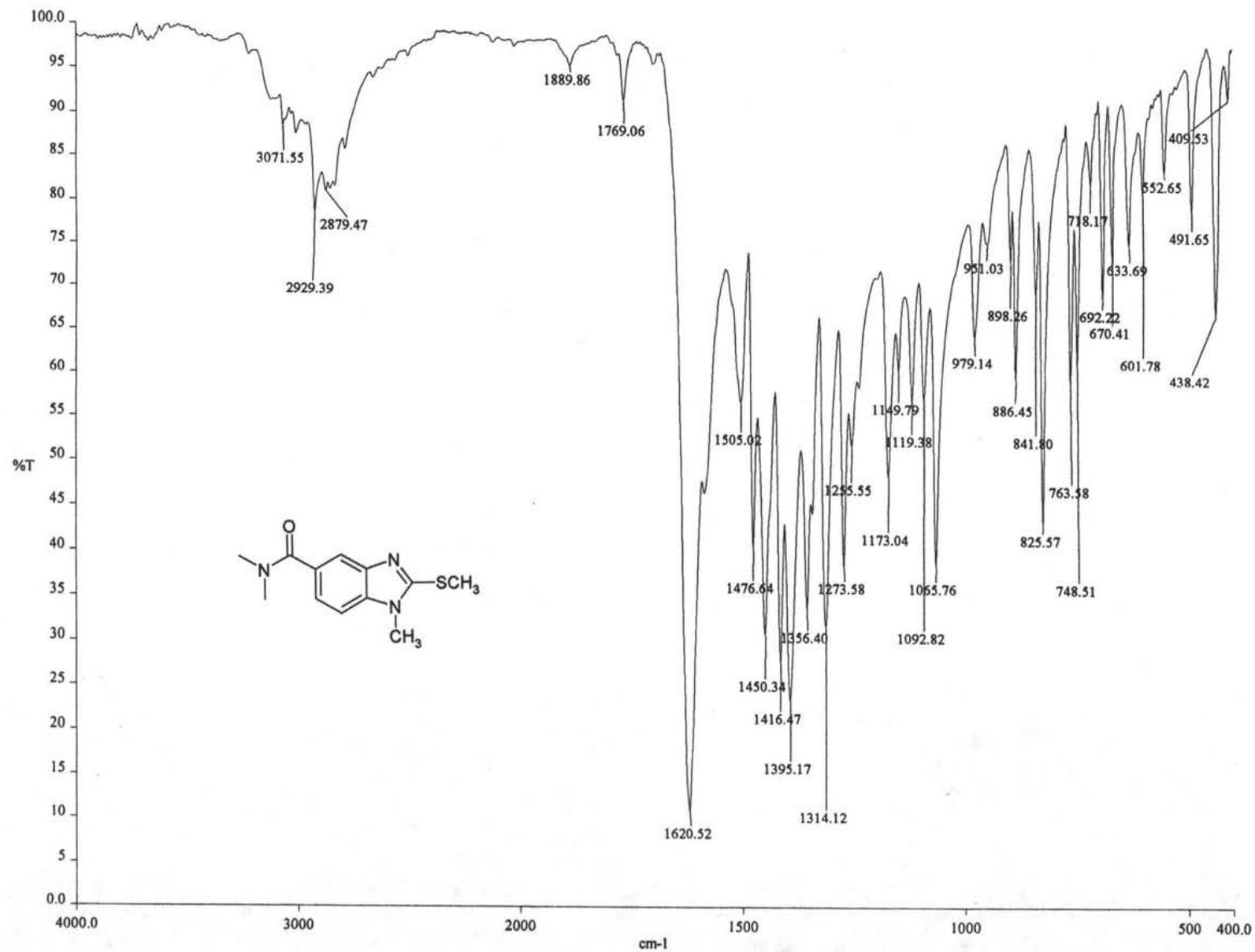


ESPECTRO No. 5 EM (IE/ID) m/z: N,1-Dimetil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (19)

USAI
 9/DICIEMBRE/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balblaux
 NLB-19 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.19 ppm
 300-2
 n1b



ESPECTRO No. 6. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: *N*,1-Dimetil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (19)



ESPECTRO No. 7. IR (KBr) cm⁻¹: *N,N,1*-Trimetil-2-(metiltilio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (20)

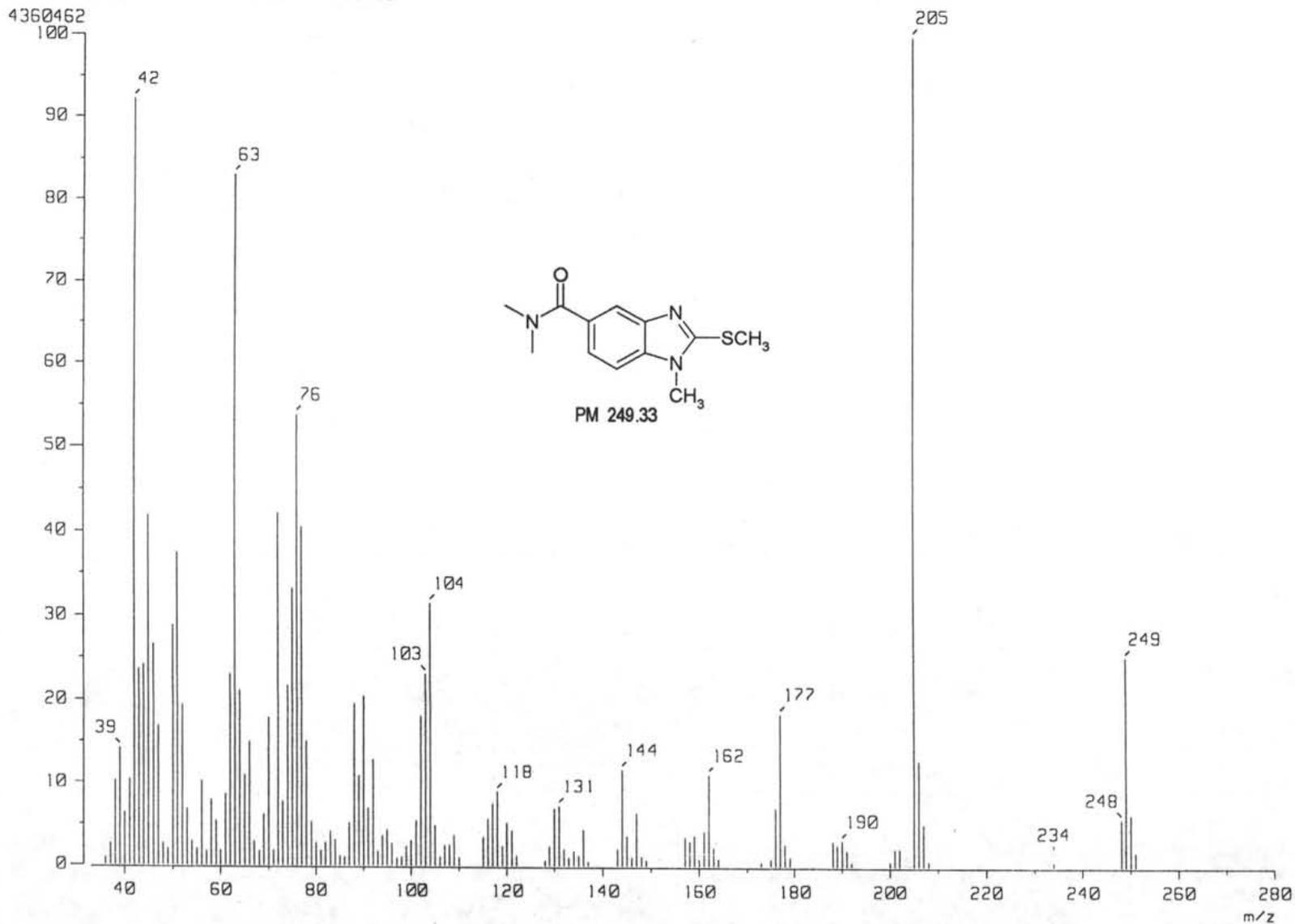
[Mass Spectrum]

RT : 0.80 min

Ion Mode : EI+

Scan# : 30-k((48,63))[k=1.0]

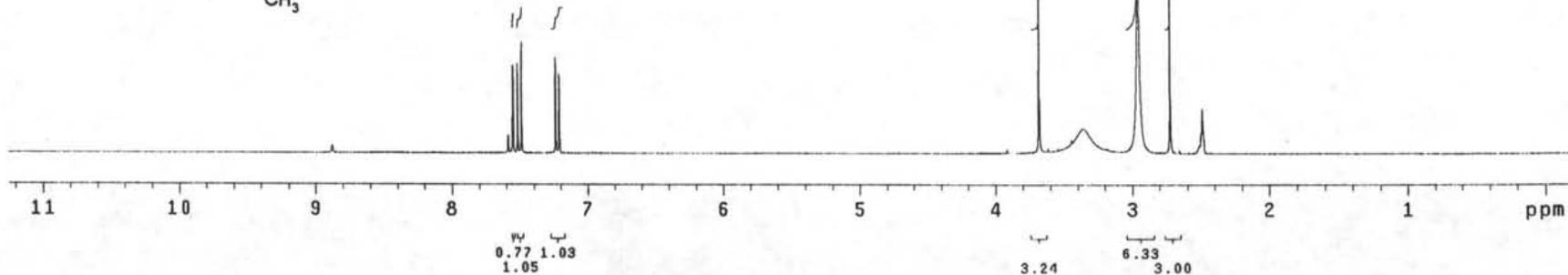
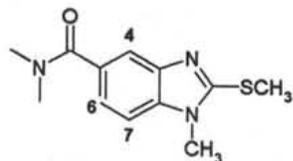
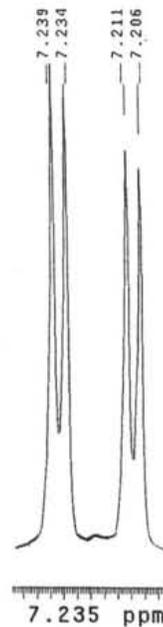
Int. : 415.85



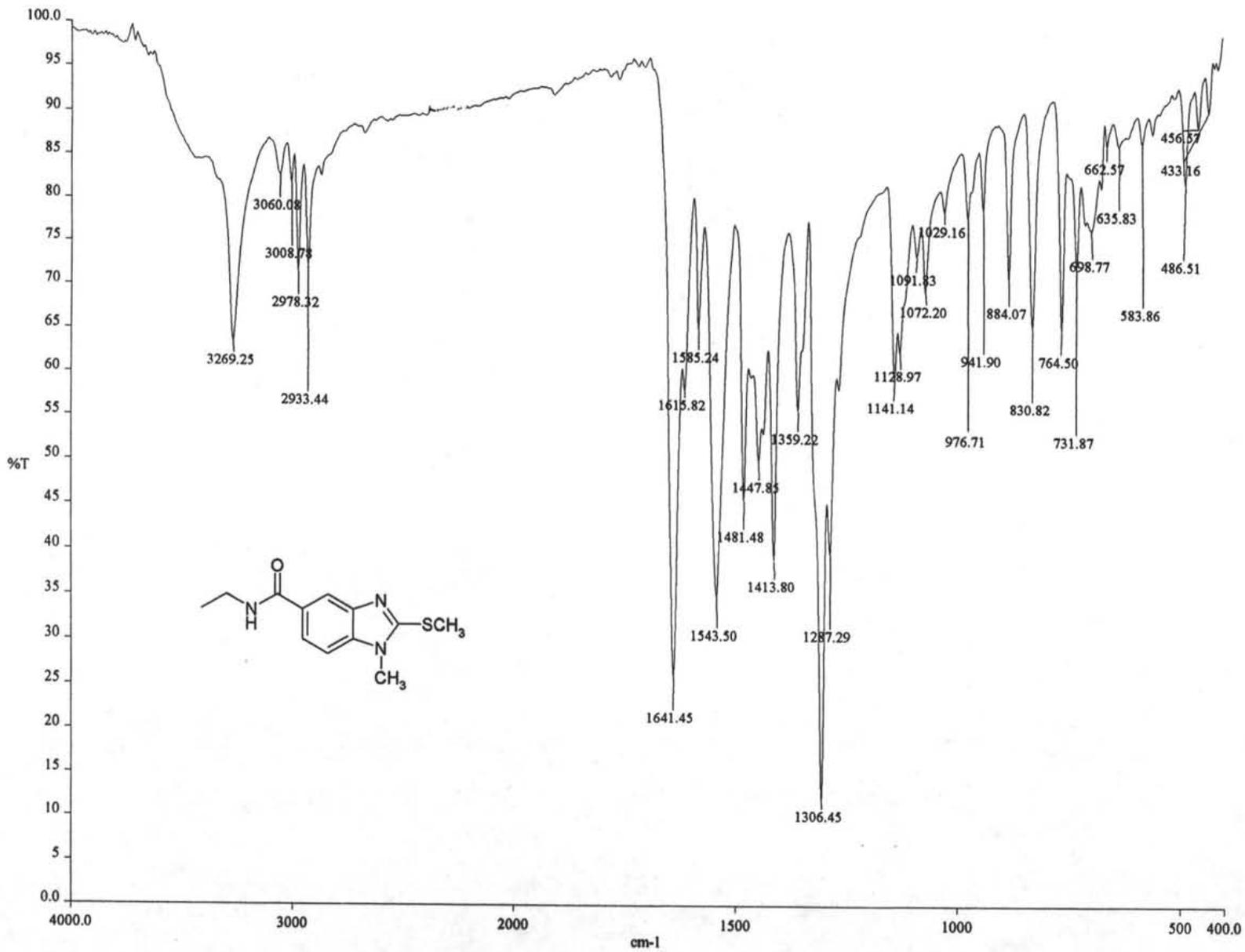
ESPECTRO No. 8. EM (IE/CG) m/z. N,N,1-Trimetil-2-(metilitio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (20)

uSai
 7/DICIEMBRE/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
 NLB-20 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-2
 nlb

Pulse Sequence: s2pul



ESPECTRO No. 9. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: *N,N*,1-Trimetil-2-(metiltilio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (20)



ESPECTRO No. 10. IR (KBr) cm⁻¹: N-Etil-1-metil-2-(metilto)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (21)

[Mass Spectrum]

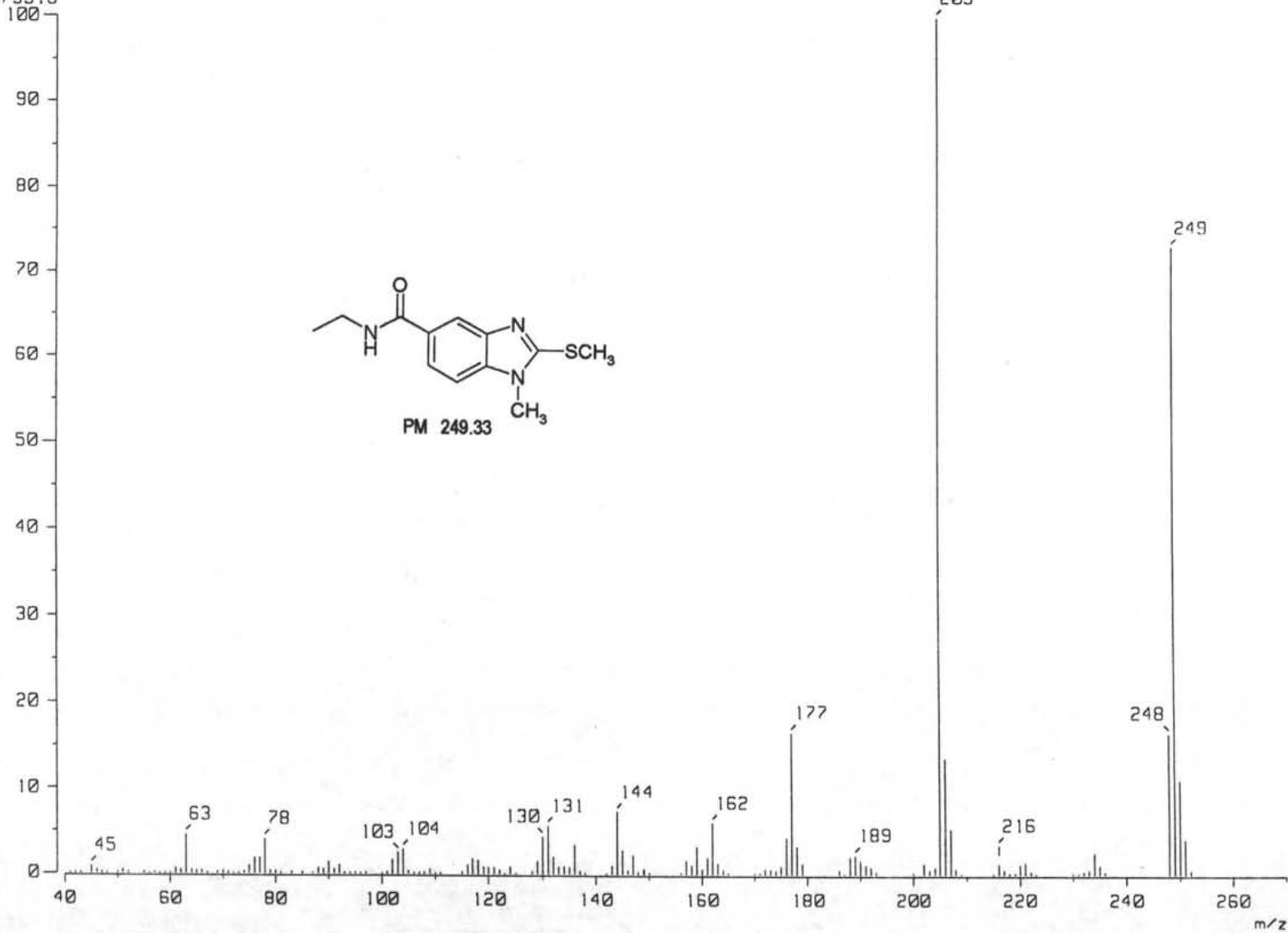
RT : 0.78 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (54,58)-k((177,216))[k=1.0]

Int. : 1351.73

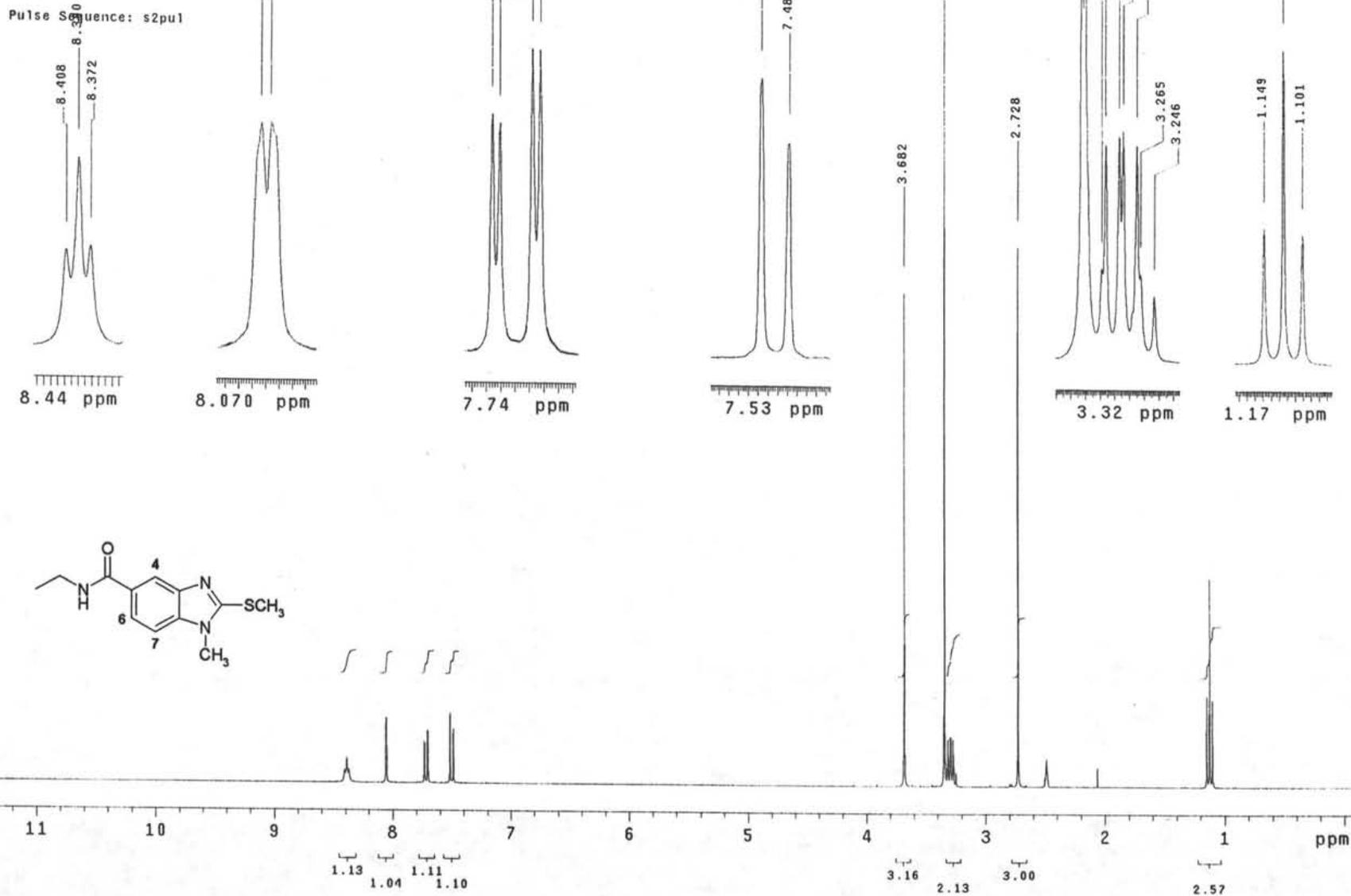
14173916



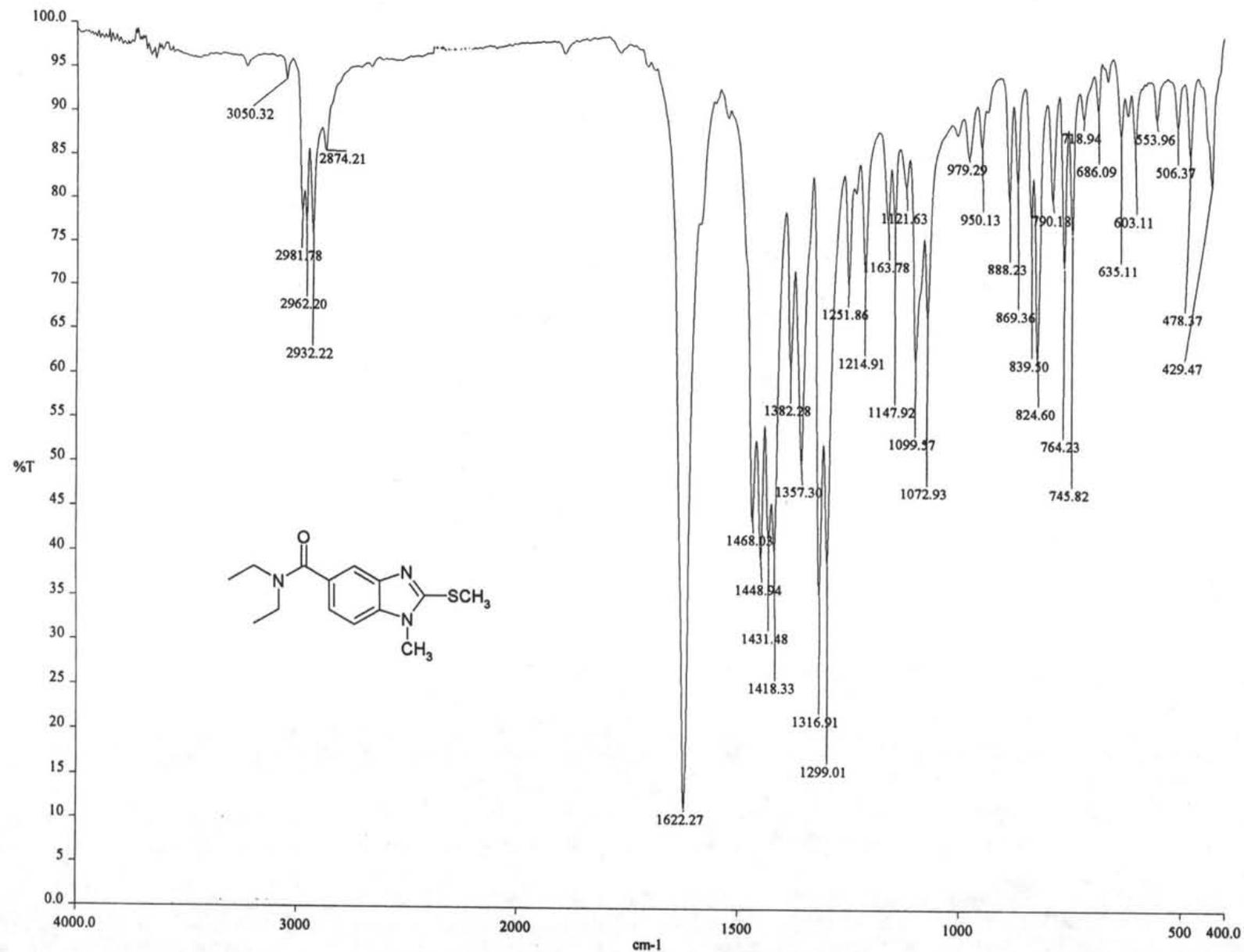
ESPECTRO No. 11. EM (EI/D) m/z. N-Etil-1-metil-2-(metilto)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (21)

USAi
 7/DICIEMBRE/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
 NLB-21 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref.: DMSO 2.49 ppm
 300-2
 n1b

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 12. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: N-Etil-1-metil-2-(metilto)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (21)



ESPECTRO No. 13. IR (KBr) cm⁻¹: *N,N*-Diethyl-1-metil-2-(metilfitio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (22)

[Mass Spectrum]

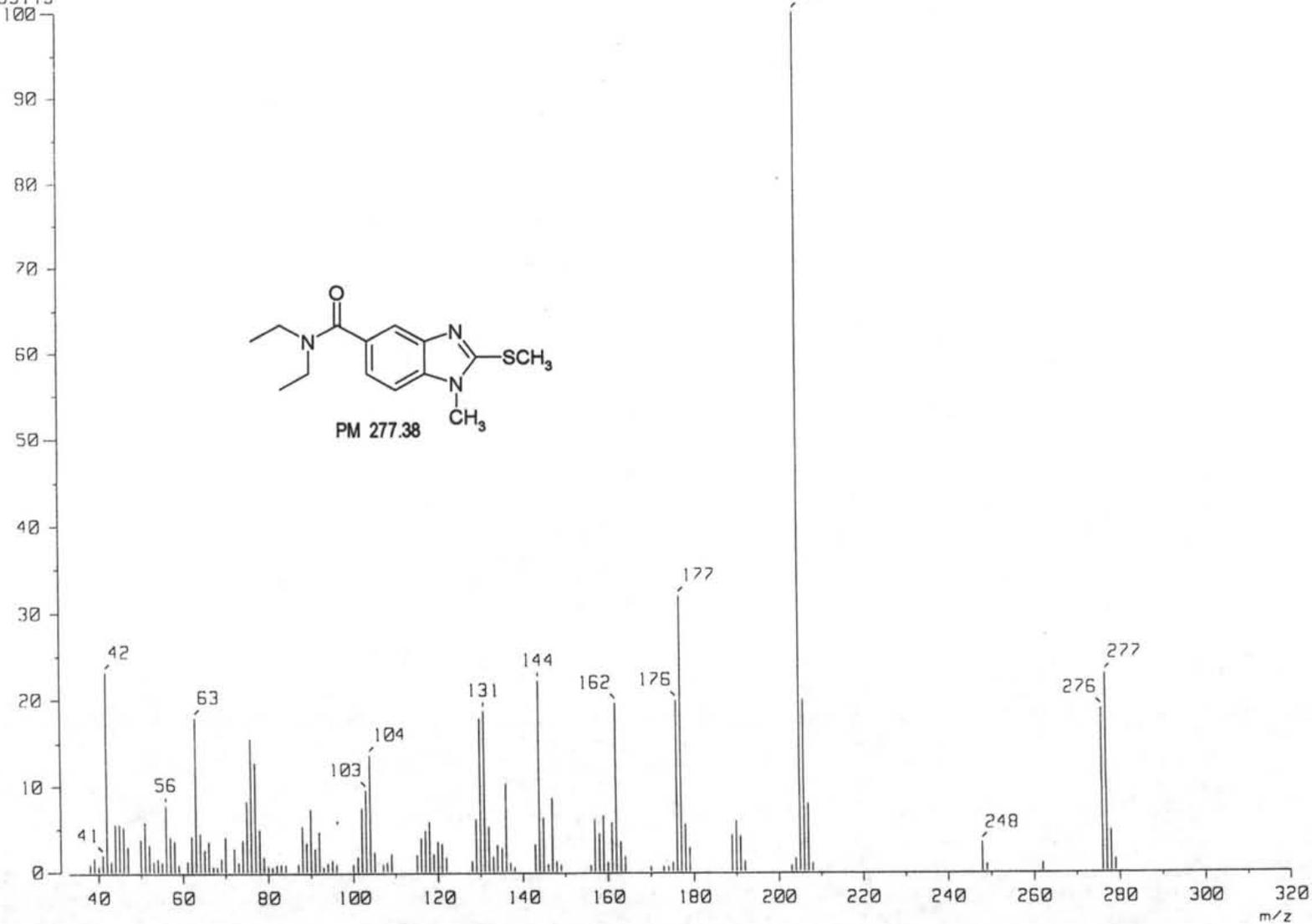
RT : 0.66 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (22,28)

Int. : 1009.48

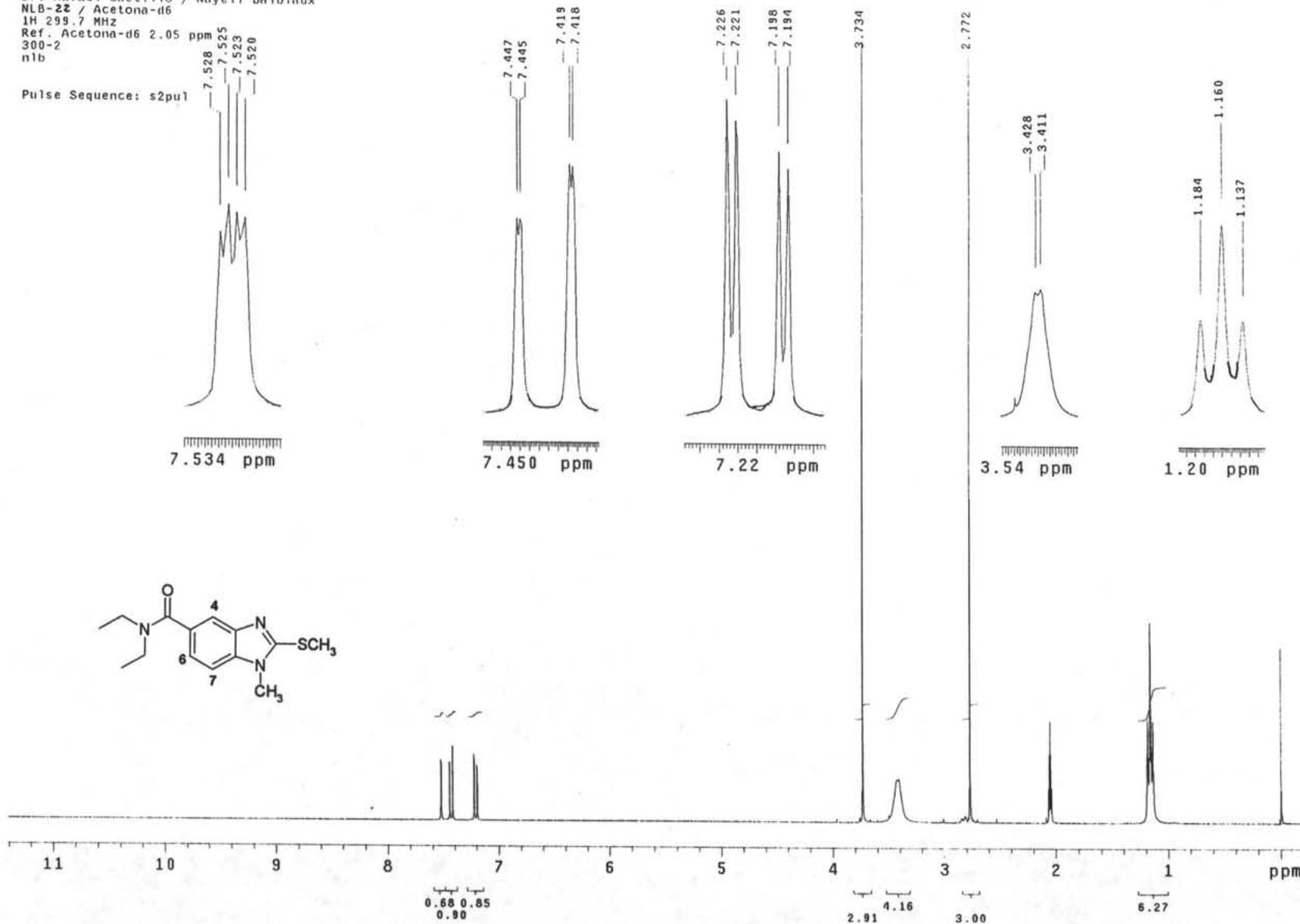
10585115



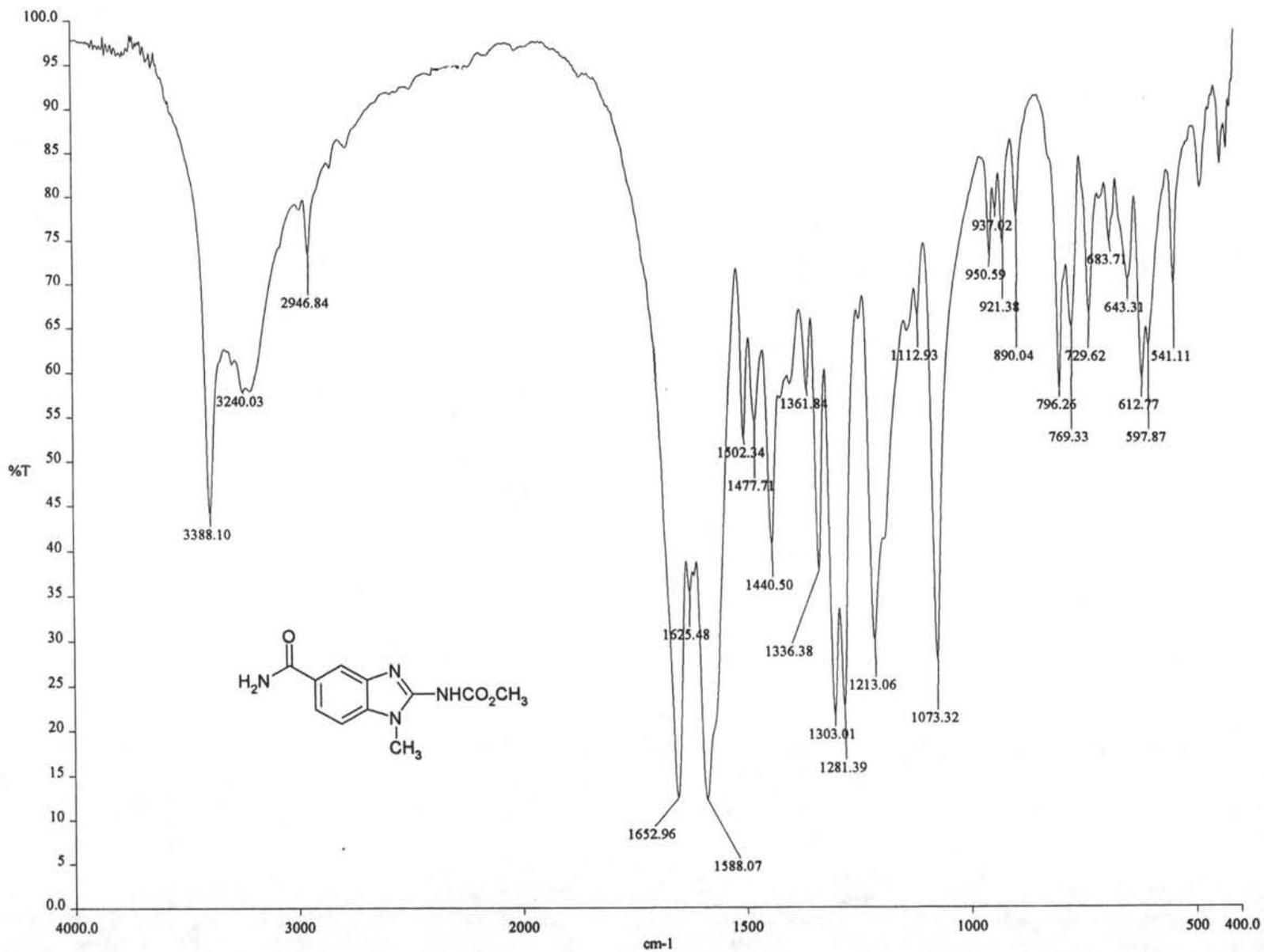
ESPECTRO No. 14. EM (IE/ID) m/z: N,N-Dietil-1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (22)

uSaj
 10/DICIEMBRE/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
 NLB-22 / Acetona-d6
 1H 299.7 MHz
 Ref. Acetona-d6 2.05 ppm
 300-2
 nlb

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 15. RMN ¹H (TMS, Acetona-d₆) ppm: *N,N*-Diethyl-1-metil-2-(metiltilo)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (22)



ESPECTRO No. 16. IR (KBr) cm⁻¹: [5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (23)

[Mass Spectrum]

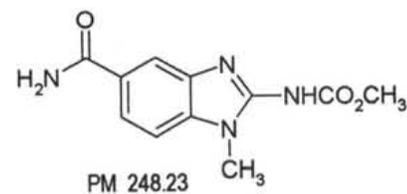
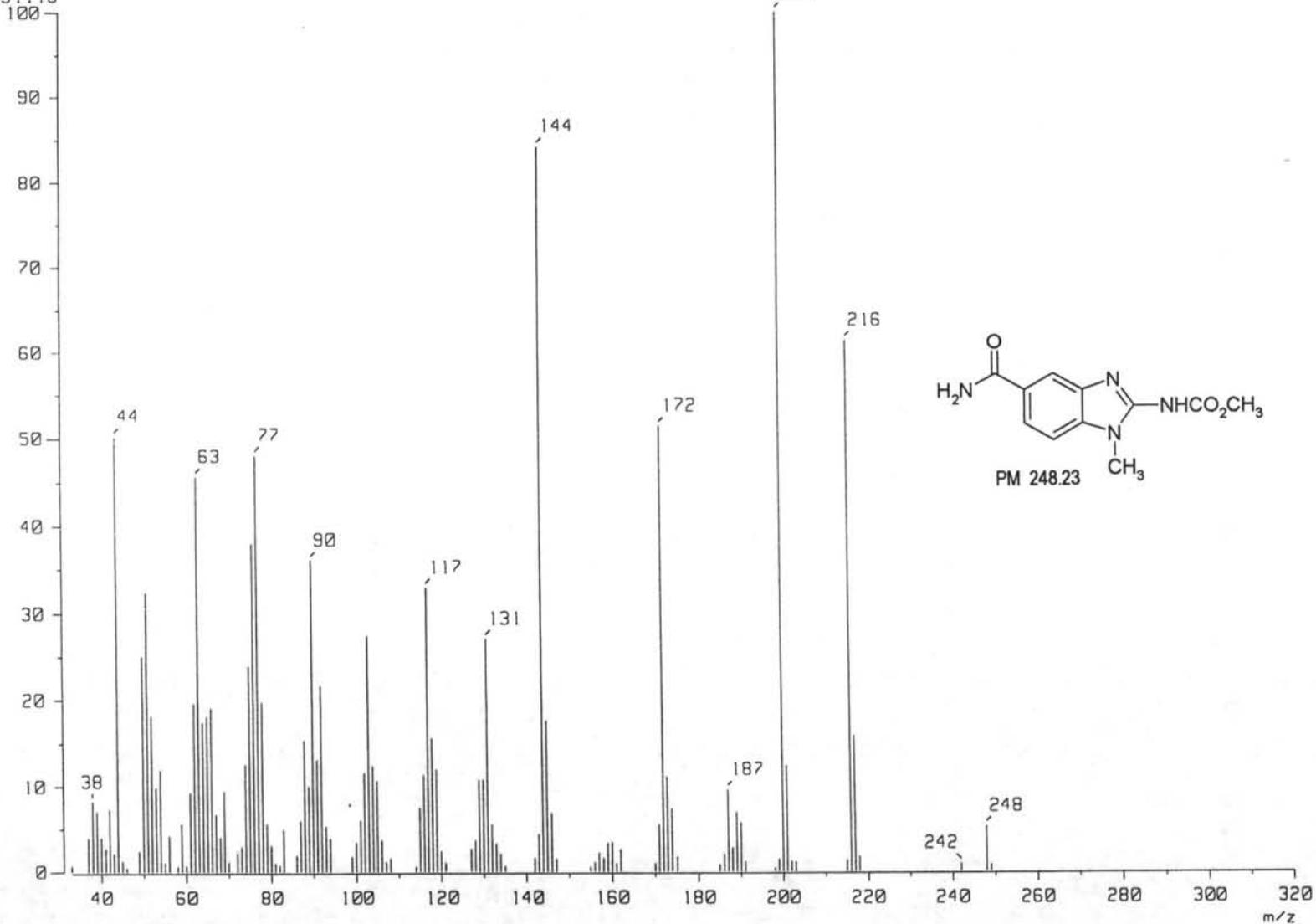
RT : 1.60 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (54,64)-k((5,12))[k=1.0]

Int. : 376.81

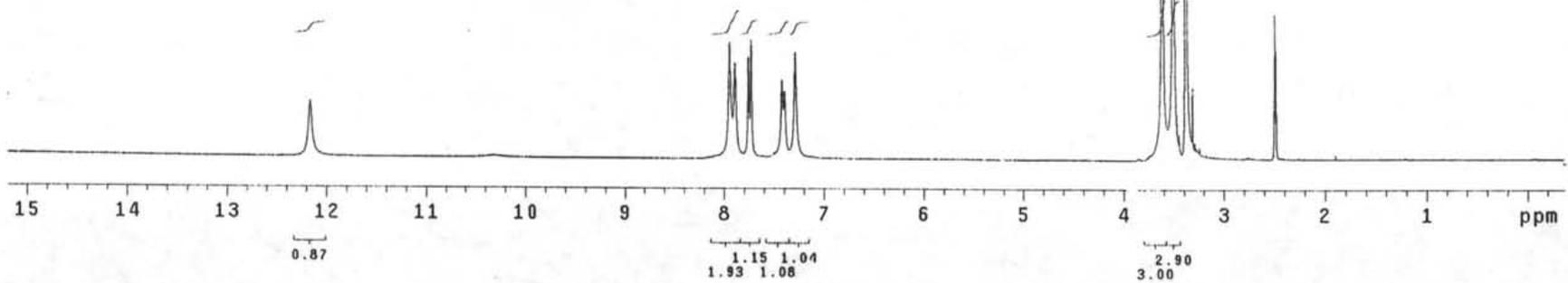
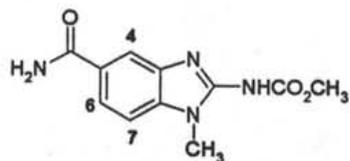
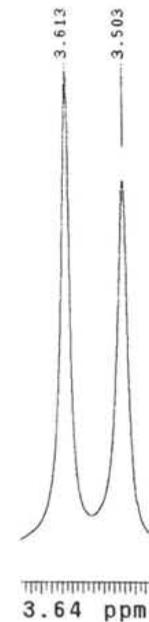
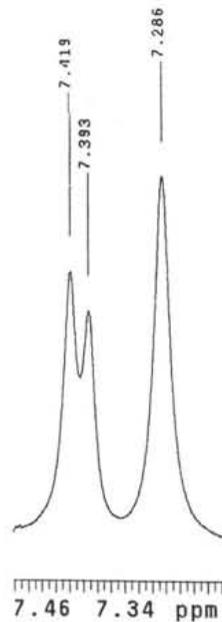
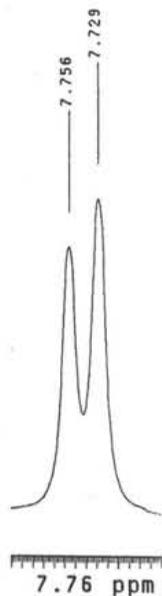
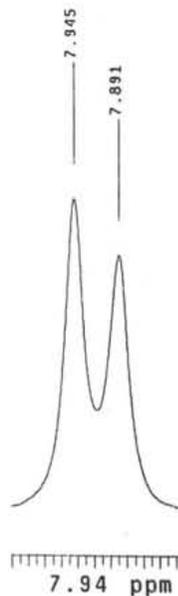
3951116



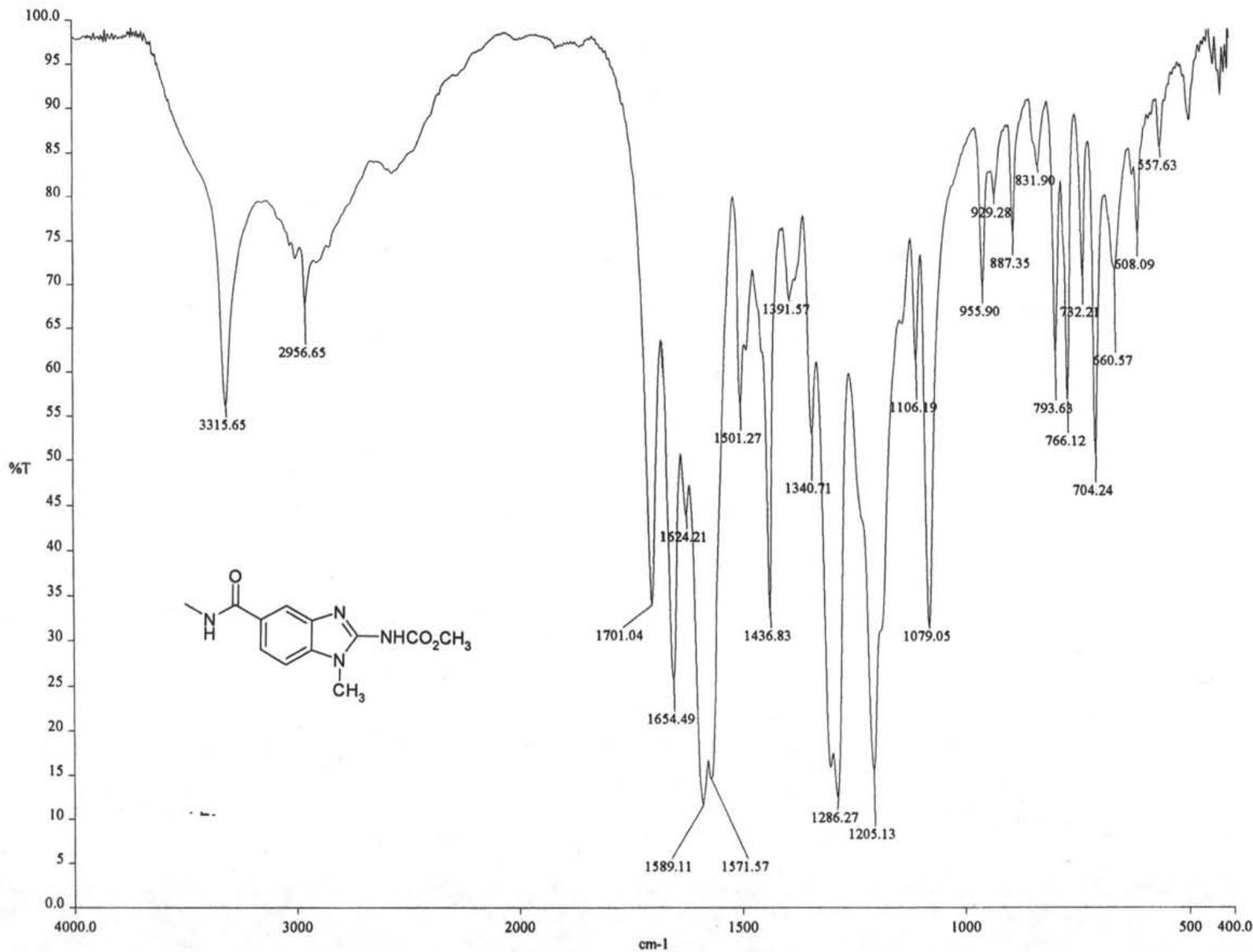
ESPECTRO No. 17. EM (IE/ID) m/z: [5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (23)

USAI
 2/DIC1EMPT/2004
 Dr. Rafael Castillo / nayeli Balbiaux
 NLB-23 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-1
 nlb

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 18. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: [5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (23)



ESPECTRO No. 19. IR (KBr) cm⁻¹: {1-Metil-5-[(metilamino)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (24)}

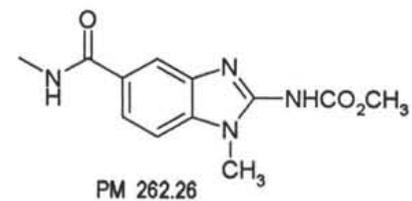
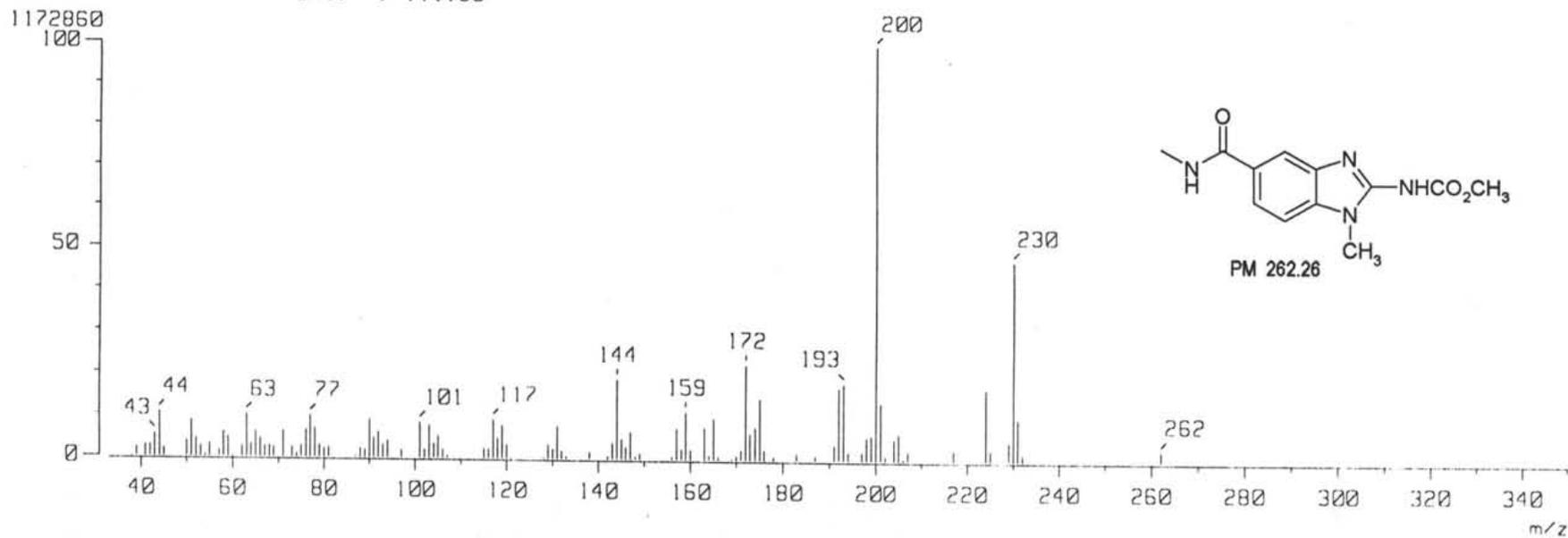
[Mass Spectrum]

RT : 1.46 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (52,56)

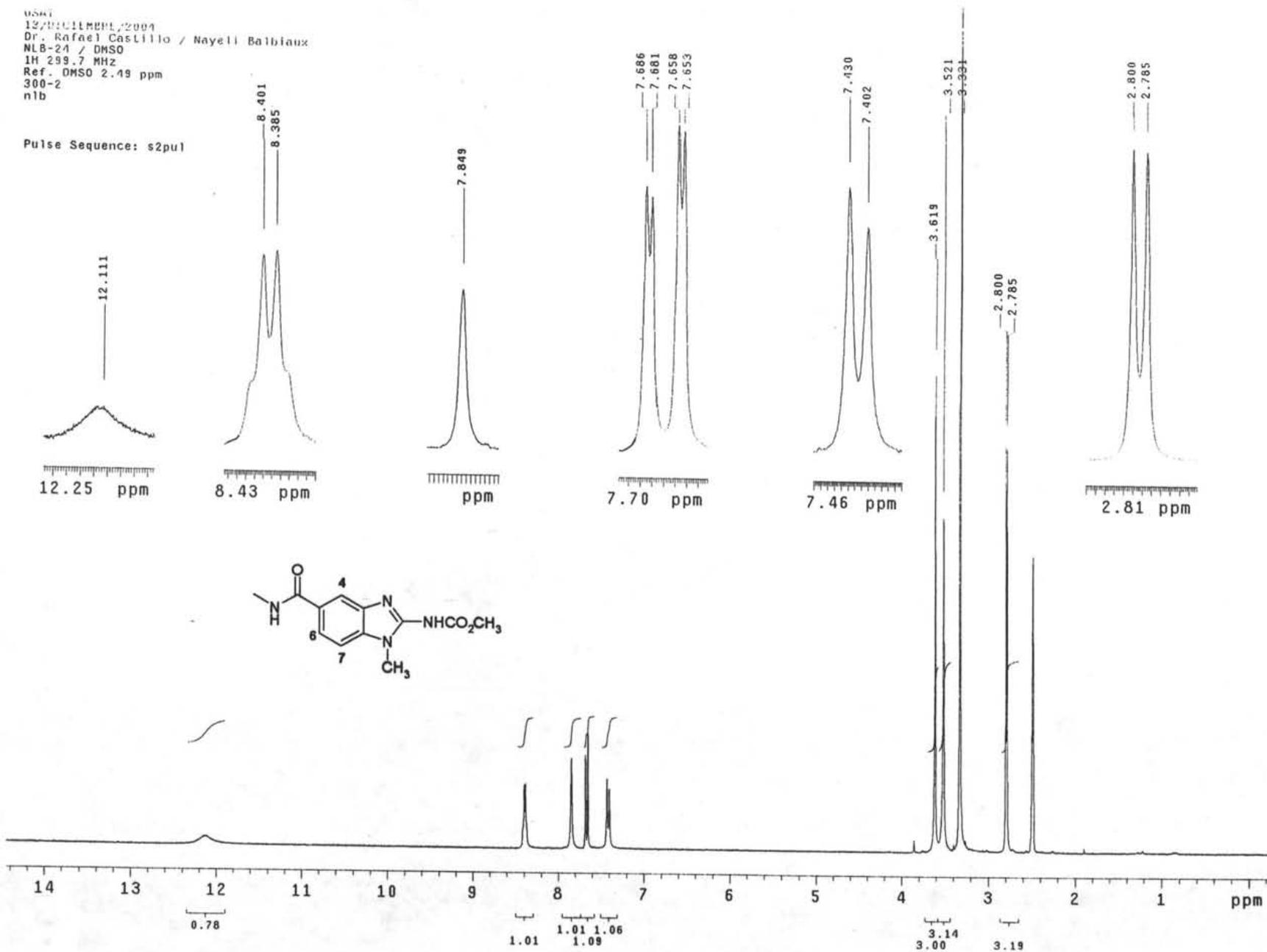
Int. : 111.85



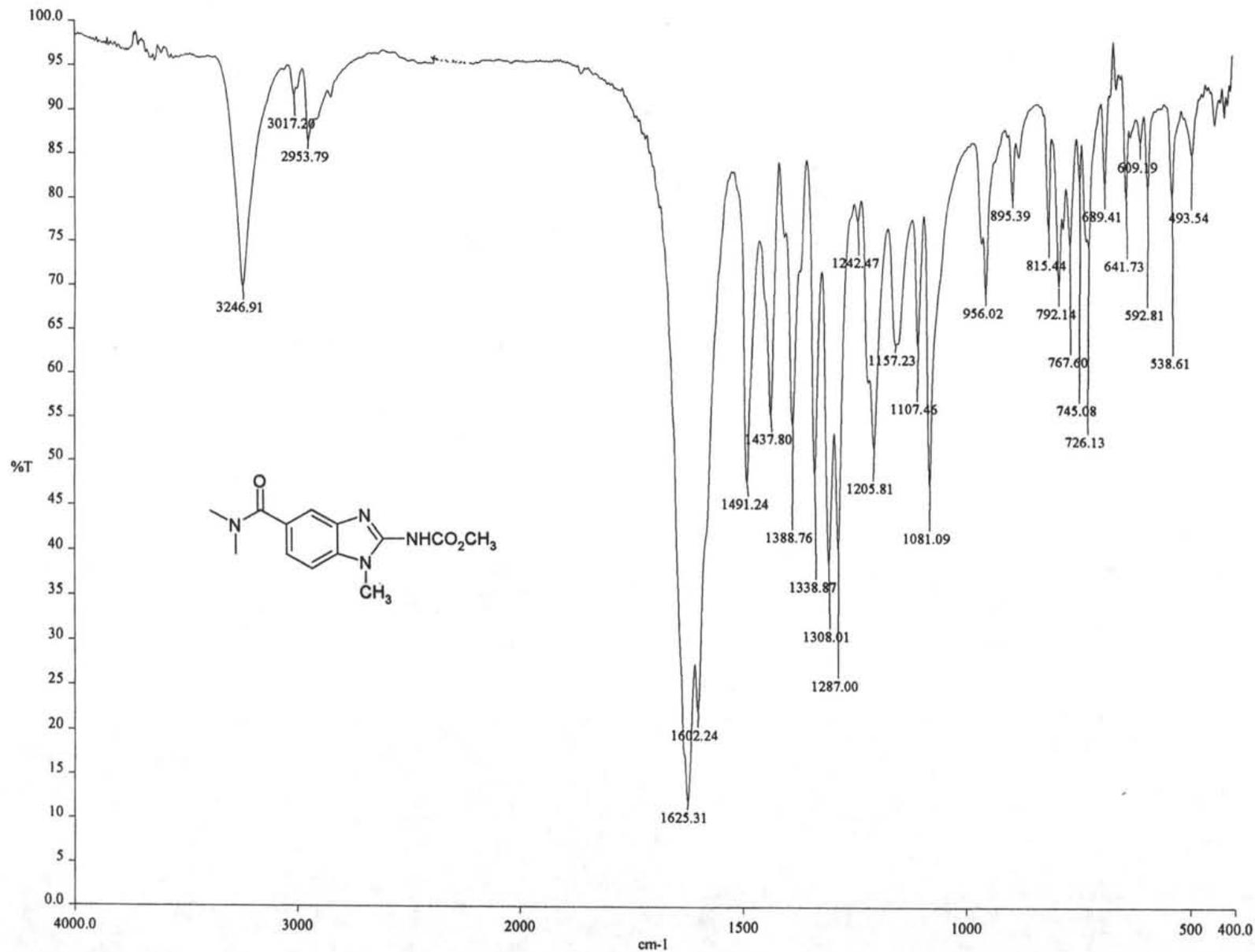
ESPECTRO No. 20. EM (IE/ID) m/z: {1-Metil-5-[(metilamino)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (24)

USM1
 12/01/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
 NLB-24 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-2
 n1b

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 21. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: {1-Metil-5-[(metilamino)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (24)}



ESPECTRO No. 22. IR (KBr) cm⁻¹: {5-[[Dimetilamino]carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (25)}

[Mass Spectrum]

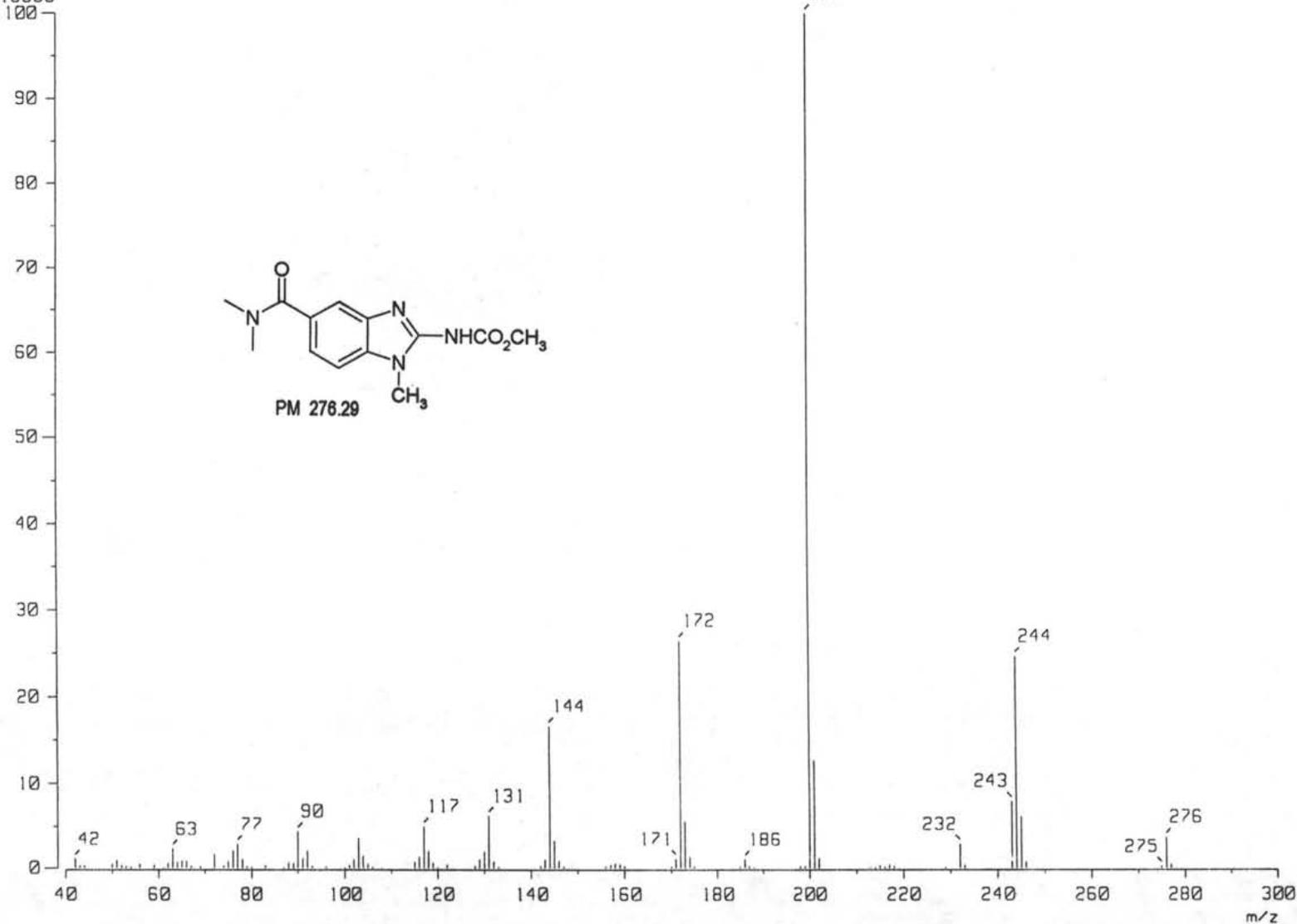
RT : 1.06 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (73,79)

Int. : 1041.07

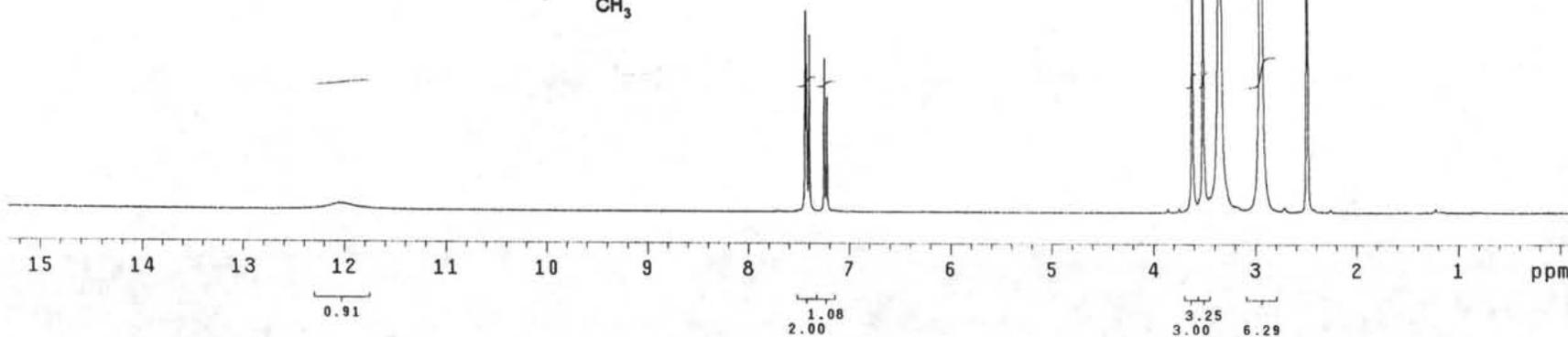
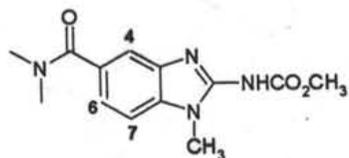
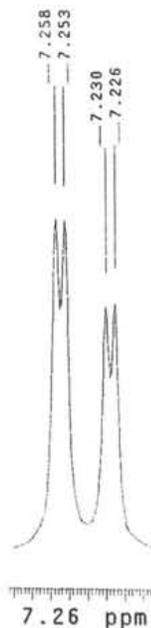
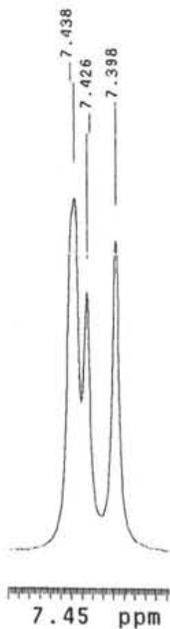
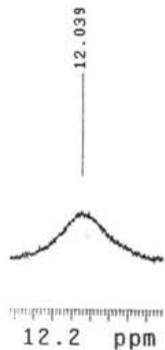
10916388



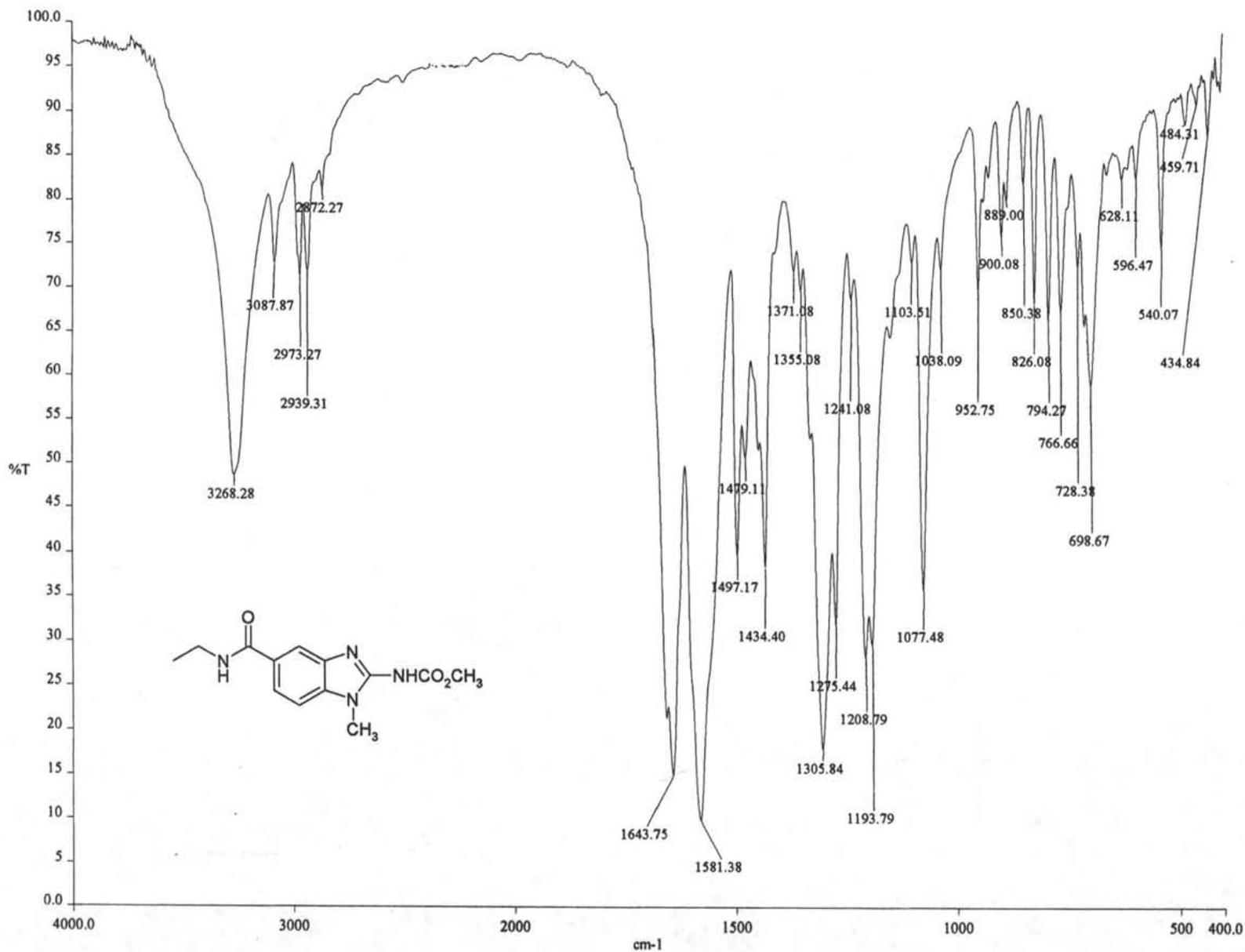
ESPECTRO No. 23. EM (IE/ID) m/z. {5-[(Dimetilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (25)

USM1
 13/DICIEMBRE/2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balblaux
 NLB-25 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-2
 n1b

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 24. RMN ¹H (TMS, DMSO-*d*₆) ppm: {5-[(Dimetilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (25)



ESPECTRO No. 25. IR (KBr) cm⁻¹: {5-[(Etilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (26)

[Mass Spectrum]

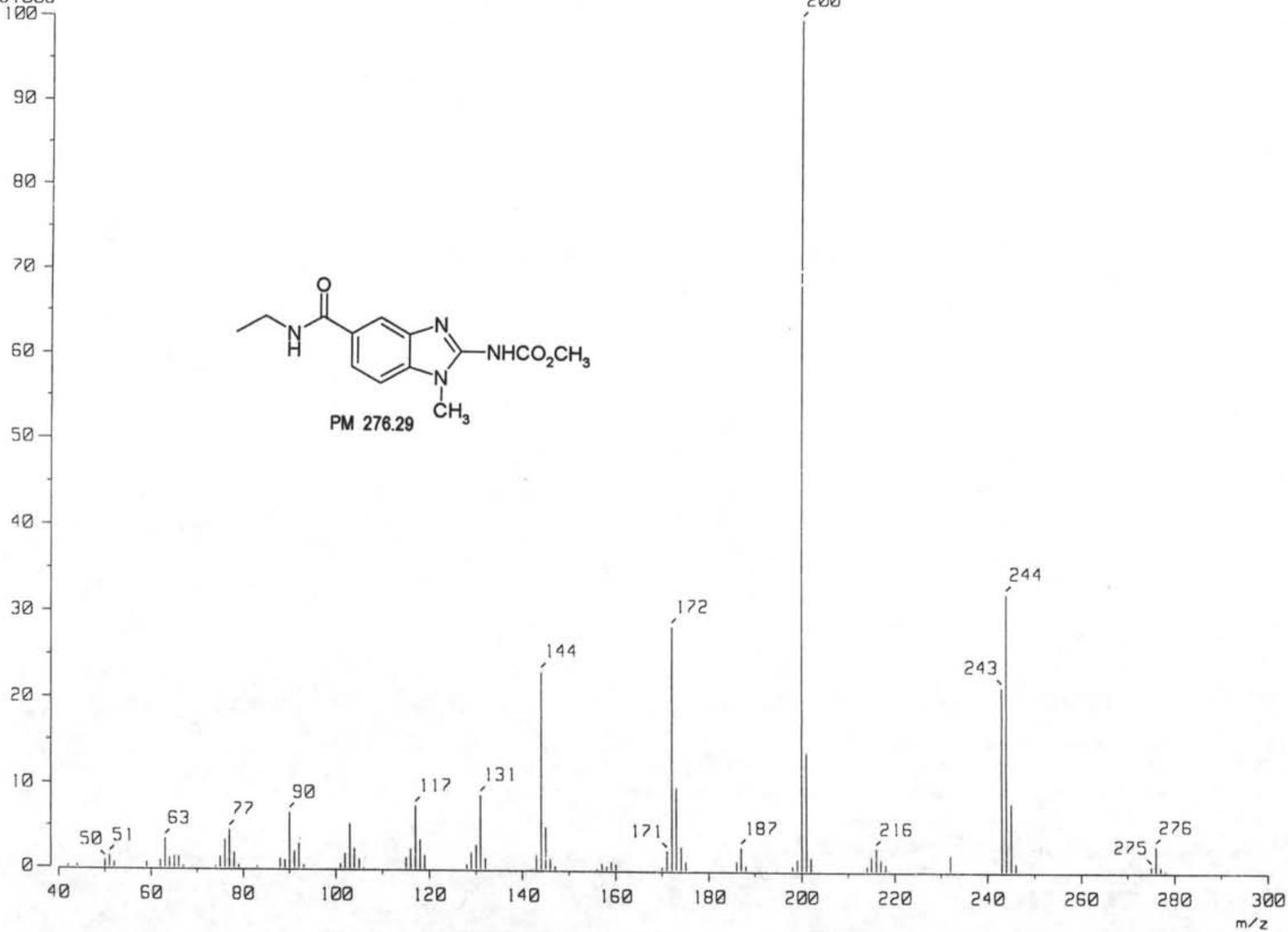
RT : 1.57 min

Ion Mode : EI+

Scan# : (103,121)-k((174,181))[k=1.0]

Int. : 301.46

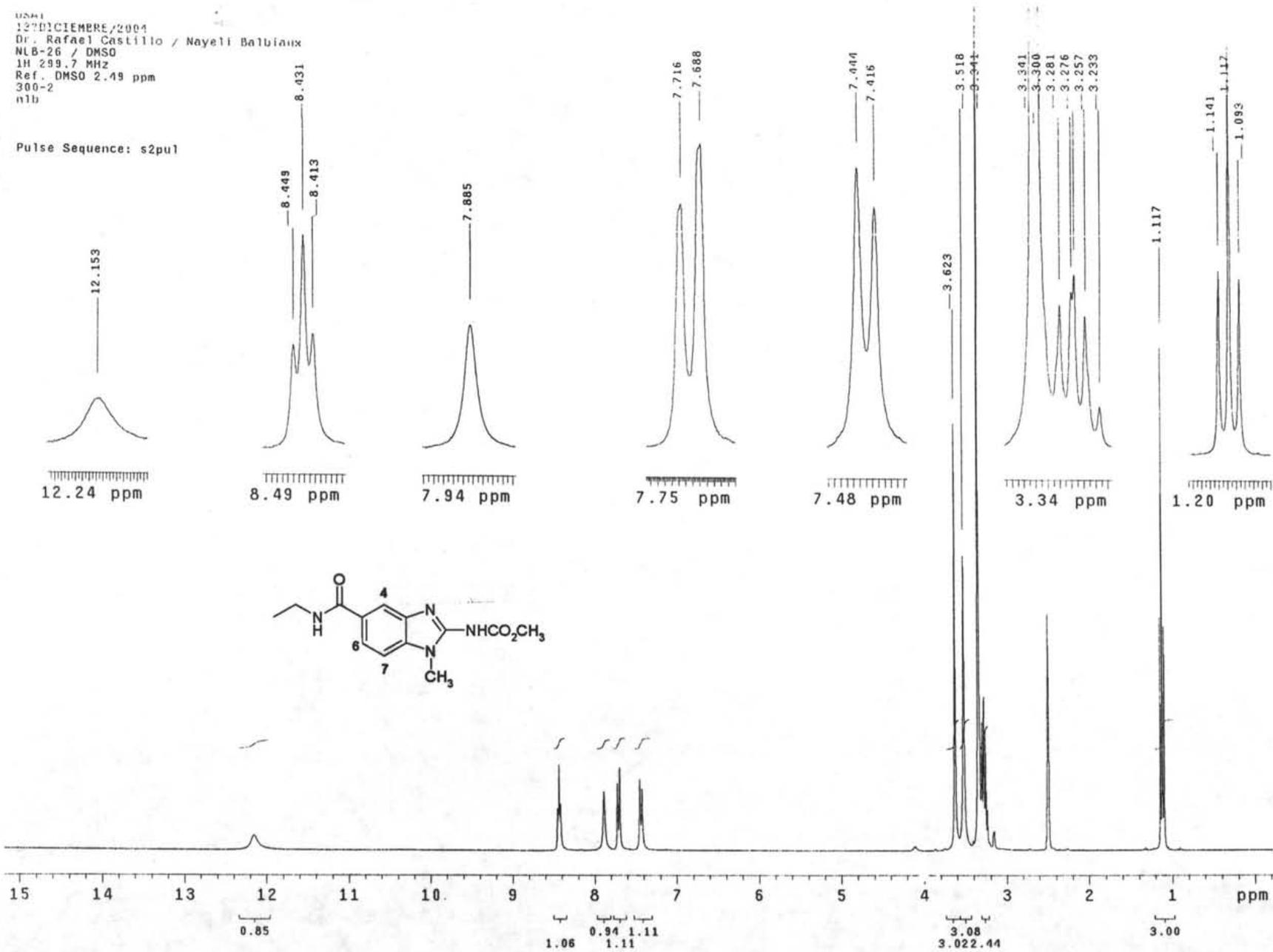
3161008



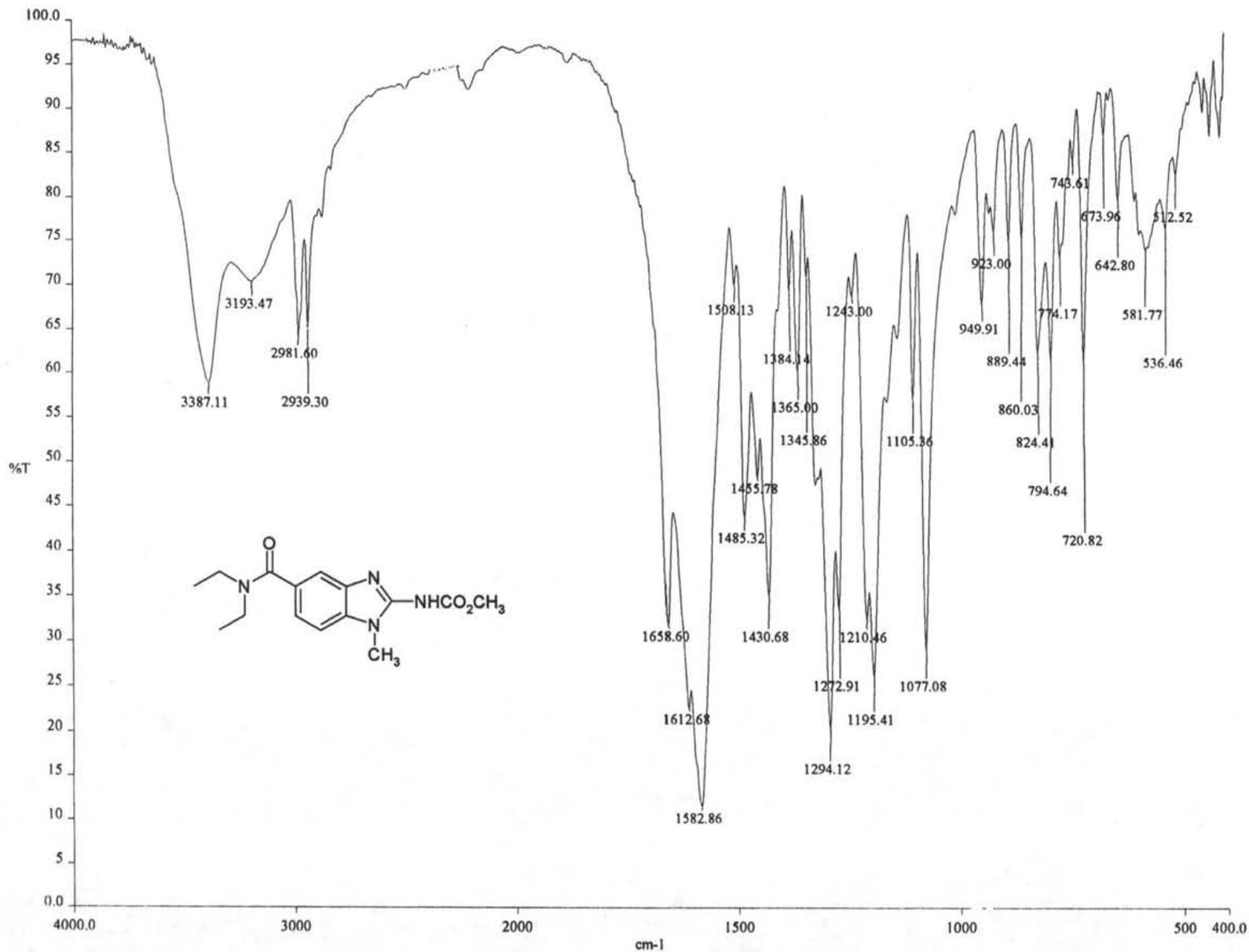
ESPECTRO No. 26. EM (IE/ID) m/z. {5-[(Etilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (26)

UNAF
 13 DE DICIEMBRE 2004
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbiaux
 NLB-26 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-2
 n1b

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 27. RMN ¹H (TMS, DMSO-*d*₆) ppm: {5-[(Etilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (26)}



ESPECTRO No. 28. IR (KBr) cm⁻¹: {5-[(Diethylamino)carbonyl]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (27)

[Mass Spectrum]

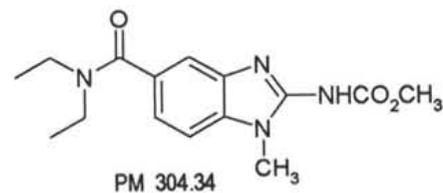
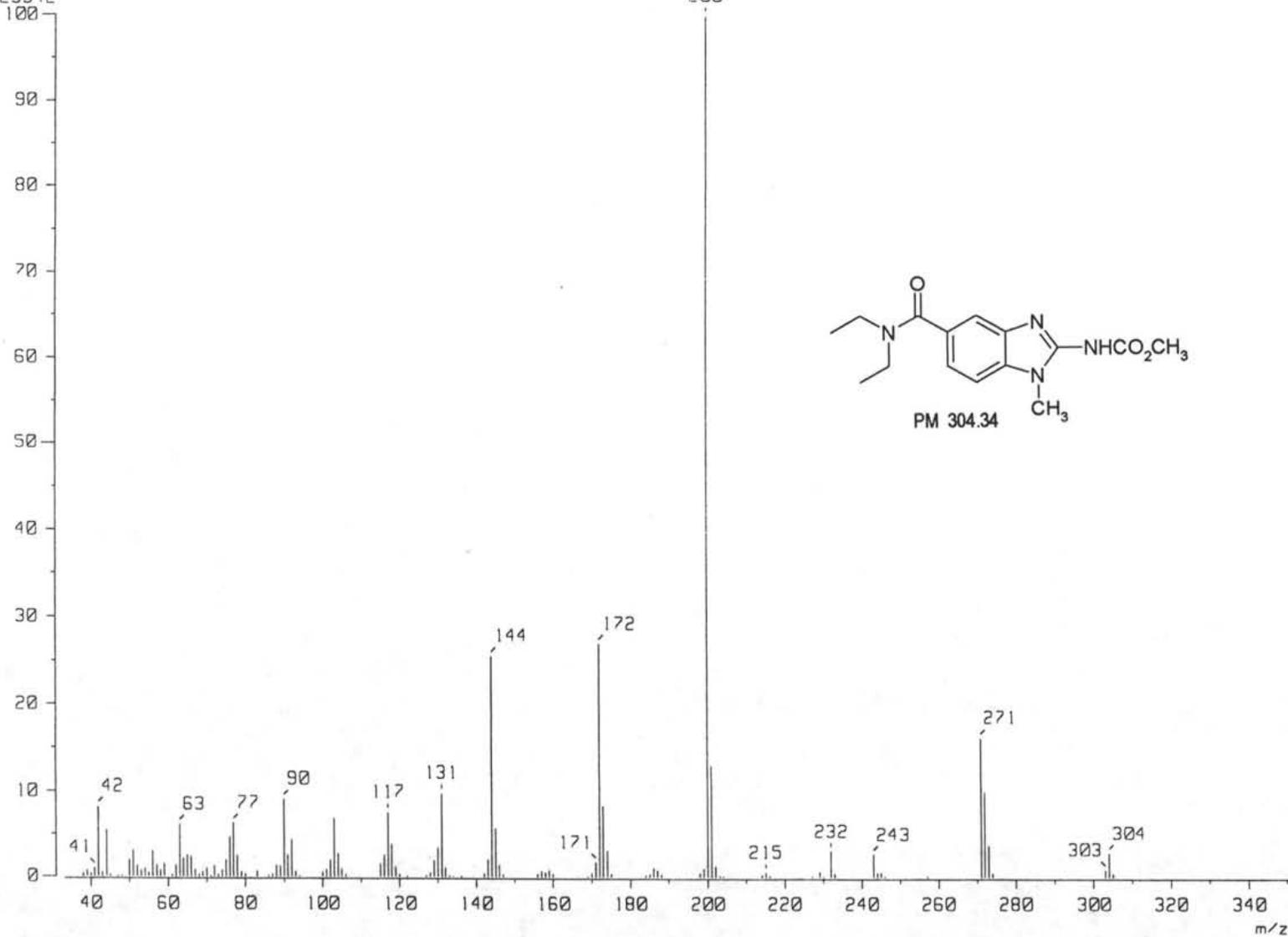
RT : 0.36 min

Ion Mode : EI+

Scan# : 14-k((2,3))[k=1.0]

Int. : 1318.93

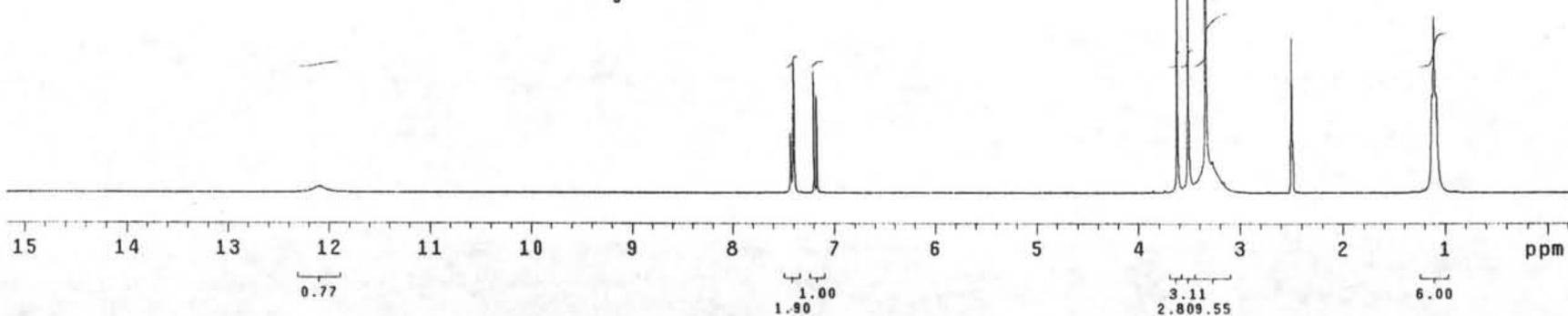
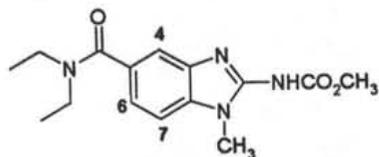
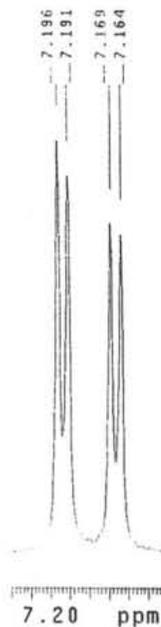
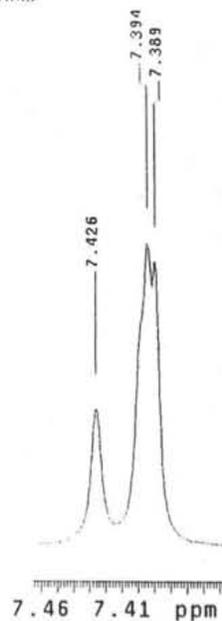
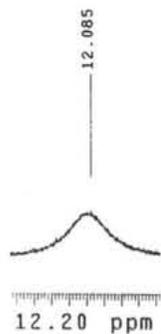
13829942



ESPECTRO No. 29. EM (IE/ID) m/z. {5-[(Dietilamino)carbonil]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (27)

0304
 12/01/2001
 Dr. Rafael Castillo / Nayeli Balbino
 NLB-27 / DMSO
 1H 299.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-1
 nlb

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No. 30. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: {5-[(Diethylamino)carbonyl]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (27)