



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE 5 CARBOXAMIDAS DERIVADAS DEL ÁCIDO 2-  
(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-5-IL CARBOXILICO  
CON POSIBLE ACTIVIDAD GIARDICIDA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

P R E S E N T A :

**BEATRIZ ELIZABETH REZA RAMÍREZ**



MEXICO, D. F.



EXÁMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m344253



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Beatriz E. Reza Ramírez

FECHA: 20 Mayo 2005

FIRMA: Beatriz E. Reza Ramírez

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE 5 CARBOXAMIDAS DERIVADAS DEL ÁCIDO 2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-5-IL CARBOXÍLICO CON POSIBLE ACTIVIDAD GIARDICIDA.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**PRESENTA  
BEATRIZ ELIZABETH REZA RAMÍREZ**

**México D.F**

**2005**

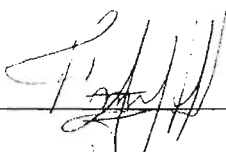
Jurado asignado:

Presidente	Prof. OFELIA ESPEJO GONZALEZ
Vocal	Prof. IRMA KORKOWSKI PLESS
Secretario	Prof. FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS
1er. Suplente	Prof. JOSE ALFREDO VAZQUEZ MARTINEZ
2° . Suplente	Prof. ELENA GUADALUPE RAMÍREZ LOPEZ

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 122 del Conjunto E . Departamento de Farmacia. Facultad de Química, UNAM.

Asesor: Dr. Francisco Hernández Luis.



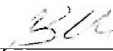
---

Supervisor técnico: M en C. Miguel Angel Vilchis Reyes.



---

Sustentante: Beatriz Elizabeth Reza Ramírez.



---

*A mi madre con todo cariño y agradecimiento...*

## ***Agradecimientos***

Agradezco el permitirme realizar mi trabajo de tesis a los profesores titulares del Laboratorio 122 del Conjunto E, Facultad de química, UNAM. Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. Francisco Hernández Luis y la M en C. Alicia Hernández Campos.

Agradezco de antemano a la Dirección General de Personal Académico Programa PAPIIT IN203101 por la beca otorgada para llevar a cabo esta tesis y por la compra de disolventes así como reactivos para la realización experimental de la misma.

Agradezco al Dr. Francisco Hernández Luis por su gran ayuda académica para llevar a cabo la realización de la parte experimental de la tesis.

Agradezco a la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) por los espectros realizados: Q. Maricela Gutiérrez, Q. Georgina Duarte, Q. Margarita Guzmán, Q. Rosa Isela del Villar y QFB Nayeli López.

Agradezco también al M en C. Miguel Angel Vilchis por asesorarme en cuanto a las técnicas para montar las reacciones. Así mismo agradezco a Israel Velázquez por su ayuda para entender adecuadamente lo realizado en este trabajo de tesis.

## Índice

	Pág
Introducción.....	8
1. Antecedentes.....	10
1.1 <i>Giardia intestinalis</i> agente causal de la giardiosis.....	10
1.1.1 Taxonomía.....	10
1.1.2 Morfología.....	11
1.1.3 Ciclo de vida.....	12
1.1.4 Epidemiología.....	14
1.1.5 Sintomatología.....	15
1.1.6 Tratamiento.....	15
1.2 Los Bencimidazoles como agentes giardicidas.....	17
1.2.1 La importancia antiparasitaria de los bencimidazoles.....	17
1.2.2 El hallazgo de los bencimidazoles giardicidas.....	18
2. Objetivos.....	22
2.1 Objetivo general.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3. Metodología.....	23
4. Resultados.....	27
5. Discusión de resultados.....	29
6. Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34
Apéndice A. Procedimientos experimentales.....	36
Síntesis del ácido 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico (1).....	37
Síntesis de 2-(Trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (2).....	38
Síntesis de la <i>N</i> -metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (3).....	39

Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (4).....	41
Síntesis de la <i>N</i> -etil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (5).....	43
Síntesis de la <i>N,N</i> -dietil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida (6) .....	44
Apéndice B. Espectros .....	45
Espectro No. 1 IR (KBr): Ácido 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il carboxílico.....	46
Espectro No. 2 EM (IE): Ácido 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il carboxílico .....	46
Espectro No. 3 RMN- <sup>1</sup> H ( DMSO-d <sub>6</sub> ): Ácido 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il carboxílico.....	47
Espectro No. 4 IR (KBr): 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	48
Espectro No. 5 EM (IE): 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	48
Espectro No. 6 RMN- <sup>1</sup> H (CH <sub>3</sub> OH-d <sub>4</sub> ): 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	49
Espectro No. 7 IR (KBr): <i>N</i> -metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	50
Espectro No. 8 EM (IE): <i>N</i> -metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	50
Espectro No. 9 RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): <i>N</i> -metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	51
Espectro No. 10 IR (KBr): <i>N,N</i> -dimetil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida .....	52
Espectro No. 11 EM (IE): <i>N,N</i> -dimetil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida .....	52
Espectro No. 12 RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): <i>N,N</i> -dimetil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	53
Espectro No. 13 IR (KBr): <i>N</i> -etil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	54



Espectro	No.	14	EM	(IE):	<i>N</i> -etil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	54
Espectro	No.	15	RMN- <sup>1</sup> H	(acetona-d <sub>6</sub> ):	<i>N</i> -etil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	55
Espectro	No.	16	IR	(KBr):	<i>N,N</i> -dietil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	56
Espectro	No.	17	EM	(IE):	<i>N,N</i> -dietil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	56
Espectro	No.	18	RMN- <sup>1</sup> H	(CDCl <sub>3</sub> ):	<i>N,N</i> -dietil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida.....	57

## Introducción

Las enfermedades parasitarias constituyen uno de los problemas cruciales de salud pública en los países en vías de desarrollo. En la República Mexicana, estas infecciones son causa severa de morbilidad y mortalidad en la población infantil, ya que cerca del 45 por ciento de los niños están infectados con parásitos. Entre los agentes causales de las parasitosis se encuentran helmintos y protozoarios. Dentro de los protozoarios se encuentran aquellos que infectan el tracto gastrointestinal y aquellos que invaden otros órganos y tejidos del organismo (parasitosis sistémicas). Dos de las enfermedades causadas por el primer grupo son la giardiosis y la amibiosis; en el segundo grupo se encuentran el paludismo, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis.

Los fármacos usados actualmente en el tratamiento de la giardiosis y la amibiasis incluyen a varios compuestos heterocíclicos con un grupo nitro como sustituyente común. Uno de estos heterociclos son los derivados del 5-nitroimidazol, tales como el Metronidazol (Mtz), Tinidazol, Ornidazol y Secnidazol; el primero es el fármaco de elección en el tratamiento de estos padecimientos. Los 5-nitroimidazoles presentan una serie de efectos adversos que incluyen vómito, vértigo, sabor metálico o amargo, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas y reacciones de hipersensibilidad. Además, son mutágenos en bacterias y carcinógenos en ratas, aunque esto no se ha comprobado en seres humanos. Para el caso de las infecciones sistémicas, se tienen pocos compuestos de utilidad clínica, tales como Artemisina, Benznidazol, Nifurtimox, Pentamidina. Todos ellos asociados con problemas de toxicidad al paciente y actualmente con problemas de resistencia de varias cepas infecciosas.

Por esta situación, nuestro grupo de investigación ha iniciado la búsqueda de nuevos compuestos derivados del bencimidazol como posibles agentes antiprotozoarios. Este grupo de compuestos muestra toxicidad selectiva y los cambios en las posiciones del anillo de bencimidazol a lo largo del tiempo, han provisto una serie de fármacos y profármacos efectivos en el tratamiento contra la parasitosis tanto de humanos como de animales. En este contexto se ubica el presente trabajo de tesis que tiene como finalidad la preparación de derivados del bencimidazol que posteriormente serán evaluados como

posibles antiprotozoarios, especialmente giardicidas, en estudios *in vitro* en el Hospital de Pediatría del IMSS-Siglo XXI, en México D.F.

## 1. Antecedentes

En este apartado se encuentra la información referencial del presente trabajo de tesis. La información está dividida en dos secciones principales: la primera contiene los aspectos relevantes de *Giardia intestinalis* como agente causal de la giardiosis; y en la segunda se encuentran generalidades sobre los bencimidazoles y la exploración de su actividad giardicida.

### 1.1 *Giardia intestinalis* como agente causal de la giardiosis

La giardiosis es una enfermedad infecciosa intestinal producida por el protozoario flagelado *Giardia intestinalis*, conocido también como *Giardia lamblia* o *Giardia duodenalis*. Aunque este padecimiento afecta a individuos de todas las edades, es más frecuentes en niños y personas inmunosuprimidas.<sup>1-3</sup>

#### 1.1.1 Taxonomía

Los protozoarios se clasifican en el reino Protista, subreino Protozoa. Para este último, se han reconocido siete phylum: *Sarcomastigophora*, *Labyrinthomorpha*, *Apicomplexa*, *Microspora*, *Ascetospora*, *Mixospora* y *Ciliophora*.<sup>4,5</sup> El phylum sarcomastigophora a su vez se divide en dos subphylum: *Mastigophora* y *Sarcodina*; *Giardia intestinalis* se localiza dentro del primero, ya que es una especie que se mueve mediante estructuras especializadas denominadas flagelos; y pertenece a la clase *Zoomastigophora* por carecer de clorofila y por obtener su fuente de nutrición heterotróficamente.<sup>5</sup> En la Tabla 1.1 se muestra la clasificación taxonómica completa de *Giardia intestinalis*.

Tabla 1.1 Clasificación *Giardia intestinalis*.<sup>6,7</sup>

Reino:	<i>Protista</i>
Subreino:	<i>Protozoa</i>
Phylum:	<i>Sarcomastigophora</i>
Subphylum:	<i>Mastigophora</i>
Clase:	<i>Zoomastigophora</i>
Orden:	<i>Diplomonadida</i>
Suborden:	<i>Diplomonadina</i>
Familia:	<i>Hexamitidae</i>
Género:	<i>Giardia</i>
Especie:	<i>intestinalis</i>

### 1.1.2 Morfología

*Giardia intestinalis* se presenta en dos formas: trofozoito, que corresponde a la forma vegetativa (o diagnóstica), y quiste que es la forma infectante y de resistencia del protozoario hacia condiciones adversas del medio ambiente.

El trofozoito es periforme, tiene una cara dorsal convexa y una ventral plana, mide 10-20  $\mu\text{m}$  de ancho y 2-4  $\mu\text{m}$  de espesor. Posee simetría bilateral y su cuerpo está dividido por dos engrosamientos citoplasmáticos, llamados axostilos o axonemas, que actúan como citoesqueleto (Figura 1.1). Perpendicular a los axostilos se encuentran los cuerpos parabasales, también conocidos como cuerpos medios, que pueden servir como reserva de proteínas del citoesqueleto. En el extremo anterior presentan dos núcleos vesiculares grandes que contienen un cariósoma central compuesto de cromatina. Por su cara ventral se encuentra el disco suctor, el cual funciona de manera semejante a una ventosa, construido por microtúbulos de dos proteínas, tubulina y giardina; esta estructura permite que el parásito se adhiera al epitelio intestinal del huésped. A distintas alturas de la superficie celular del parásito sobresalen cuatro pares de flagelos, los cuales nacen de estructuras denominadas blefaroplastos y, de acuerdo con su disposición, se designan en anterior, posterior, neutral y caudal; dichos flagelos son los que le otorgan movilidad al protozoario.<sup>1-4,7-11</sup> *Giardia intestinalis* tiene pocos organelos membranosos, carece de mitocondrias, peroxisomas, glicosomas e hidrogenosomas. Los organelos que se han encontrado en el citoplasma de los trofozoitos de *Giardia* son ribosomas, retículo endoplásmico y lisosomas, los cuales contiene hidrolasas, DNAsas, RNAsas, cistein-proteasas y fosfatasa ácida. Estas enzimas participan en la degradación de macromoléculas ingeridas por el parásito. Por otro lado, el aparato de Golgi sólo se ha encontrado en trofozoitos durante el proceso de enquistación, formando las vesículas específicas de estos procesos.<sup>7,8,12</sup>

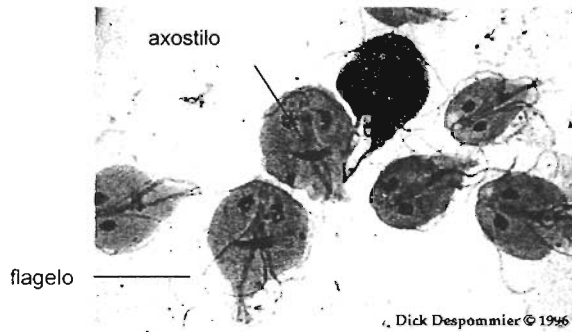


Figura 1.1. Trofozoitos de *Giardia intestinalis*

Los quistes son ovalados, miden de 8-12  $\mu\text{m}$  de longitud y de 7-10  $\mu\text{m}$  de ancho (Figura 1.2). Poseen una pared quística refringente; en el interior del citoplasma se pueden observar de dos a cuatro núcleos con cariosoma característico, restos flagelares, cuerpos parabasales y axostilo, dependiendo de la etapa de división en la que se encuentre <sup>2-4,7</sup>



Figura 1.2. Quiste del *Giardia intestinalis*

### 1.1.3 Ciclo de vida

Como se muestra en la Figura 1.3, el ciclo de vida se inicia cuando los quistes son ingeridos por el ser humano vía alimentos y bebidas contaminados. Al pasar por el estómago, la pared quística se reblandece por la exposición a la acidez gástrica; al llegar al duodeno, se rompe por el pH propio del intestino delgado. Cada quiste da lugar a dos

trofozoitos. Estos últimos comienzan a reproducirse activamente por fisión binaria longitudinal, que incluye la división del núcleo, del aparato neuromotor (blefaroplastos, axostilos y flagelos) y del disco suctor seguida de la separación del citoplasma. Los trofozoitos permanecen firmemente unidos a las microvellosidades intestinales por medio del disco suctor y envueltos en el moco que recubre la pared intestinal. Esto les permite resistir el peristaltismo. <sup>3,12,10-14</sup>

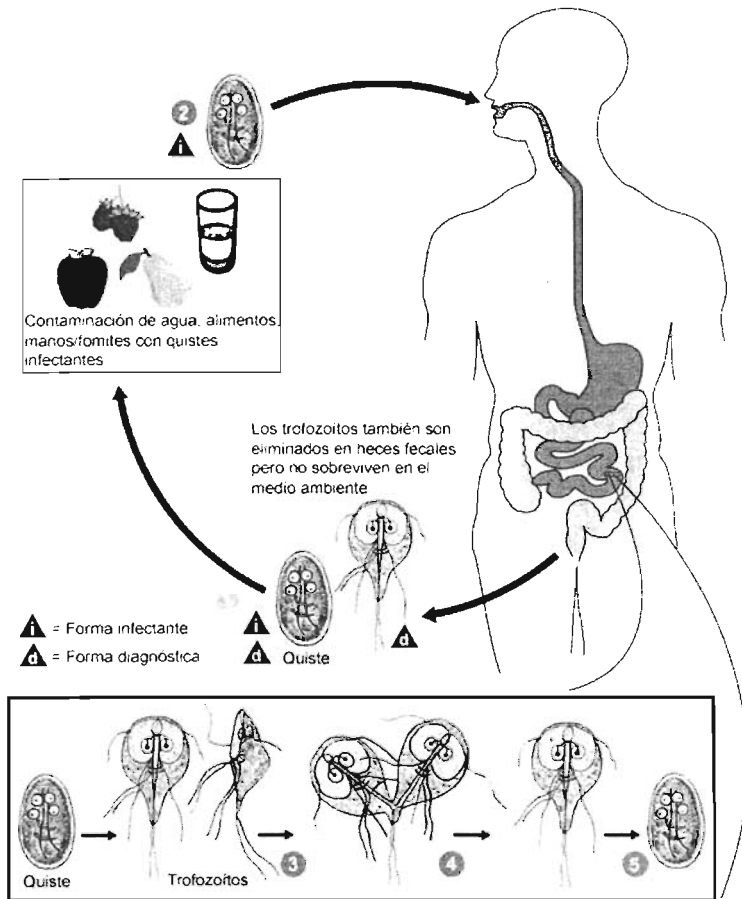


Figura 1.3 Ciclo de vida de *Giardia intestinalis*

El hábitat de *Giardia intestinalis* se encuentra en el intestino delgado, particularmente en el duodeno y la parte alta del yeyuno, algunas veces en los conductos biliares y la vesícula.<sup>7,8,10,13</sup>

Cuando las condiciones del medio intestinal son adversas, la forma vegetativa se enquista y sale al exterior con las heces del huésped. A diferencia de lo que ocurre con los trofozoitos, los quistes se encuentran en las heces de consistencia normal o dura, siendo capaces de infectar a un huésped susceptible o de reinfectar al mismo huésped.<sup>3,4,9,12,13</sup>

#### **1.1.4 Epidemiología**

La giardiosis es una infección cosmopolita, su incidencia epidemiológica varía entre un 2 y 7% en países industrializados y entre un 20 y 30% en países en vías de desarrollo. En México, varía entre 0.7 a 66%, siendo las regiones tropicales y subtropicales las más afectadas, sobre todo aquellas en donde las condiciones de higiene y alimentación son precarias.<sup>6, 14</sup>

Como ocurre con otras parasitosis intestinales, la giardiosis afecta a individuos de todas las edades, aunque las infecciones son más frecuentes en niños que en adultos. La enfermedad puede adquirirse directamente por contagio de persona a persona por la vía fecal-oral, siendo ésta vía la más observada en guarderías e instituciones similares; o bien, por alimentos o agua contaminada con materia fecal que contenga quistes de *Giardia intestinalis*. Otro mecanismo de transmisión es mediante el contacto ano-boca utilizado por personas con hábitos homosexuales. En estos individuos, la giardiosis es significativamente superior que en la población general.<sup>7, 9-11,14,13</sup>

Por otro lado, si tomamos en cuenta que esta parasitosis puede afectar a algunos animales domésticos, como el perro y el gato, podríamos pensar en estos como otra vía de contagio.<sup>2,7,13,16</sup> Se ha planteado que la facilidad de transmisión de *Giardia intestinalis* probablemente se deba a que la dosis infectante es tan baja como sólo 10 quistes.<sup>7,13,14</sup>



### 1.1.5 Sintomatología

La sintomatología depende principalmente de tres factores que son: número de quistes infecciosos, cepa parasitaria y estado nutricional e inmunológico del huésped. La infección se puede presentar como asintomática, presentada por la mayoría de las personas infectadas por este protozoo; o sintomática, en la cual la giardosis puede cursar de manera aguda o crónica.<sup>1,7,15-16</sup>

En los casos sintomáticos, tras un periodo de incubación promedio de diez días, las molestias más frecuentes en la fase aguda son: náusea, vómito, dolor abdominal epigástrico, flatulencias, distensión abdominal, anorexia y diarrea, observándose evacuaciones acuosas, fétidas, flotantes, sin moco ni sangre. Esta fase dura 3 a 4 días y, si no es atendida, la giardosis pasa a su fase crónica, en la cual se presentan cuadros diarreicos persistentes, pastosos; la anorexia y los dolores abdominales persisten y el paciente sufre una importante pérdida de peso; el cuadro puede persistir así por un lapso indefinido si no se recibe atención médica. Cuando la infección es muy grave, se desarrolla el síndrome de mala-absorción intestinal, en el que se observan evacuaciones frecuentes de heces tipo esteatorreicas sin sangre, desnutrición y retraso en el crecimiento.<sup>1,7,13,15</sup>

### 1.1.6 Tratamiento

Varios fármacos han sido utilizados para el tratamiento de la giardosis: Metronidazol (de elección), Tinidazol, Furazolidona<sup>18</sup> y recientemente, se está utilizando el Albendazol y Nitazoxanida (Figura 2). El problema que presenta el tratamiento en esta infección es que la actividad giardicida debe presentarse a nivel de duodeno y yeyuno, donde el tiempo de residencia del principio activo es de 3 h. La administración clínica de los fármacos antes mencionados es de entre 5 a 10 días con serios problemas de re-infección (Tabla 1.2). Adicionalmente, al Metronidazol, Tinidazol, Furazolidona, y Nitazoxanida, por su naturaleza de nitroaromáticos, se les ha atribuido actividad mutagénica;<sup>19</sup> el Albendazol por su parte es escasamente soluble en agua, por lo que prácticamente no se disuelve a nivel de duodeno y yeyuno, con la consecuente poca eficiencia antiparasitaria in vivo.

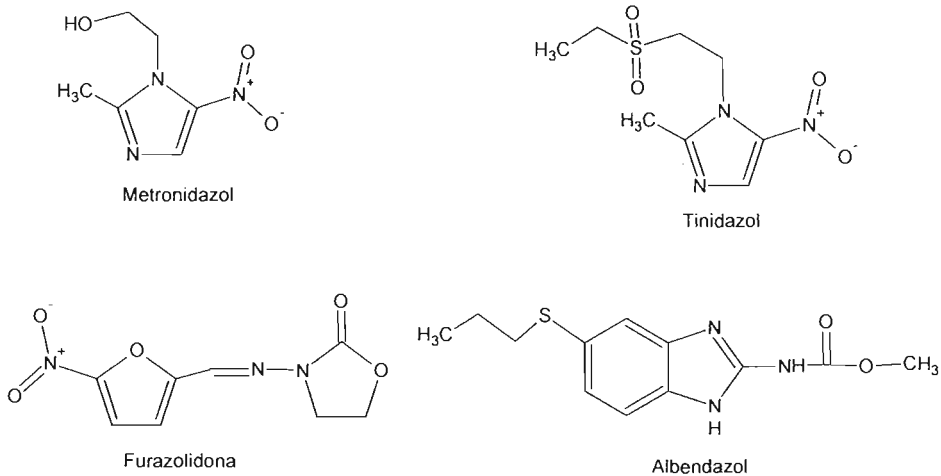


Figura 2. Fármacos utilizados contra *Giardia intestinalis*

Tabla 1.2. Posología y efectos adversos de compuestos giardicidas en adultos y niños.<sup>17</sup>

Compuesto	Dosis en adulto	Dosis pediátrica	Efectos adversos
Metronidazol	250 mg, 3 veces al día x 5-7 días.	5 mg/Kg, 3 veces al día x 7 días	Dolor de cabeza, vértigo, náusea.
Furazolidona	100 mg, 4 veces al día x 7-10 días.	2 mg/Kg, 3 veces al día x 10 días	Náusea y vómito, diarrea, coloración de orina. Reacciona desfavorablemente con inhibidores MAO. Causa hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
Albendazol	400 mg, una vez al día x 5 días.	15 mg/kg/día x 5-7 días (máximo, 400 mg)	Anorexia, constipación, teratogénesis en animales de experimentación.

## 1.2. Los bencimidazoles como agentes giardicidas

### 1.2.1 La importancia antiparasitaria de los bencimidazoles

En 1961 se descubrió que un derivado del bencimidazol: el Tiabendazol, presentaba actividad antiparasitaria de amplio espectro contra helmintos gastrointestinales. Sin embargo, los primeros estudios *in vivo* de esta sustancia indicaron que se biotransformaba rápidamente a un metabolito inactivo, situación que limitó su eficacia clínica.<sup>19</sup>

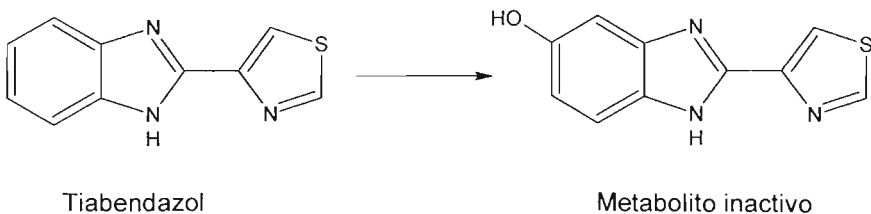


Figura 1.5 El Tiabendazol y su metabolito

A pesar de ello, el descubrimiento del Tiabendazol fue muy importante ya que marcó la llegada de un nuevo grupo estructural para el tratamiento de enfermedades parasitarias. Para optimizar y buscar nuevos derivados del bencimidazol como agentes antiparasitarios, se sintetizaron y evaluaron cientos de compuestos. De este trabajo surgió la segunda generación de bencimidazoles con grupos como carbamato de metilo, acilamino, y urea en posición 2. Los bencimidazol-2-carbamatos de metilo (Fig 1.4) se ubicaron como agentes antihelmínticos de amplio espectro con buena eficacia clínica y prácticamente reacciones secundarias nulas.<sup>19</sup> Dos compuestos de este grupo son los de mayor uso, el Albendazol y el Mebendazol.

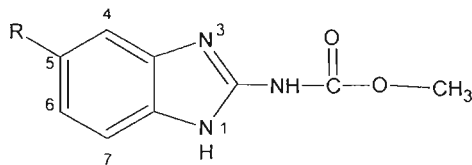


Figura 1.4. Estructura general de un bencimidazol-2-carbamato de metilo monosustituido

De los estudios cualitativos de relaciones estructura-actividad realizados en la segunda generación de bencimidazoles, se pudo determinar que para conservar e incrementar la actividad antihelmíntica del bencimidazol, era muy importante conservar sustituidas las posiciones 2 y 5 de esta estructura. Cualquier modificación en otra posición, causaría la pérdida de actividad biológica.<sup>19</sup>

### 1.2.2 El hallazgo de los bencimidazoles giardicidas

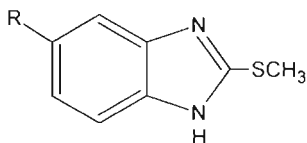
El grupo de trabajo de Dr. Roberto Cedillo del IMSS-Siglo XXI,<sup>25</sup> informó que el Albendazol y el Mebendazol presentaban actividad *in vitro* contra *Giardia intestinales*, inclusive con mayor potencia que el Metronidazol, fármaco de elección en el sector salud. Cuando el Albendazol fue administrado para el tratamiento de esta enfermedad, no mostró mayor eficacia que el Metronidazol, ya que se necesitaron prácticamente los mismos días de tratamiento a dosis de 15 mg/Kg. La posible explicación a este comportamiento fue atribuida a la escasa solubilidad acuosa del Albendazol y a su extenso metabolismo de primer paso. Es muy importante recordar que *Giardia intestinales* infecta la porción alta del intestino delgado (duodeno y yeyuno) donde el tiempo de permanencia del contenido intestinal, y por ende del fármaco, es de 2 a 3 horas. Si un compuesto no se encuentra completamente disuelto a este nivel, tendrá problemas para actuar, ya que este protozooario se encuentra pegado a las paredes del intestino.

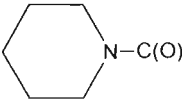
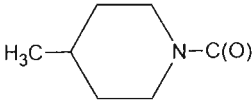
Ante el problema presentado por el Albendazol, se inició por nuestro grupo de investigación la síntesis y evaluación de derivados bencimidazólicos con mejores características de solubilidad acuosa. El primer grupo evaluado fue una serie de bencimidazoles con sustituyente metiltio en posición 2 y un grupo de tipo carboxamida en posición 5 (6) (Tabla 1.3).

Los resultados mostraron que el grupo metiltio le confiere actividad giardicida a la molécula del bencimidazol. Adicionalmente, la carboxamida en posición 5(6) debe ser pequeña para mantener los valores de  $CI_{50}$  menores a 1  $\mu M$ . Un inconveniente que tiene este grupo de compuestos, es el sustituyente metiltio en posición 2. Aunque le confiere

actividad giardicida al bencimidazol, es un grupo susceptible a sufrir metabolismo extenso de primer paso, lo que disminuiría su eficiencia en estudios *in vivo*.

Tabla 1.3. Derivados bencimidazólicos de tipo carboxamidas y su actividad giardicida *in vitro*.



R	CI <sub>50</sub> (μM)
H	0.040
NH <sub>2</sub> C(O)-	0.070
CH <sub>3</sub> NHC(O)-	0.018
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)-	0.072
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)-	0.085
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)-	0.346
	0.368
	3.918

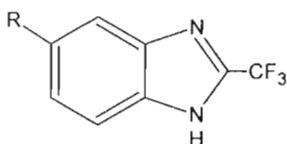
CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria media

El segundo grupo estudiado, presentaba un sustituyente trifluorometilo en posición 2 y diversos sustituyentes en posición 5(6), tres de los cuales forman parte de la estructura del Albendazol, Ricobendazol (metabolito activo del Albendazol) y Mebendazol (Tabla 1.4). A diferencia del grupo metiltio, el trifluorometilo no es susceptible a sufrir metabolismo de primer paso.

Los resultados anteriores muestran que el grupo trifluorometilo le confiere actividad giardicida a la molécula del bencimidazol. En los compuestos mostrados en la Tabla 1.4, los sustituyentes en posición 5(6), provocaron una disminución en la potencia

giardicida, inclusive aquellos que forman parte del Albendazol, Ricobendazol y Mebendazol.

Tabla 1.4. Derivados bencimidazólicos con trifluorometilo y su actividad giardicida *in vitro*.<sup>23</sup>



R	Cl <sub>50</sub> (μM)
H	0.107
Cl	1.282
CN	1.791
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	1.515
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)	6.370
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(O)	2.310

Cl<sub>50</sub>: concentración inhibitoria media

Ante los resultados anteriormente mostrados sería interesante contar con compuestos que presenten al sustituyente trifluorometilo en posición 2 y carboxamida pequeña en posición 5(6) para explorar su posible acción giardicida *in vitro* que se espera tengan una concentración inhibitoria media menor a 1 μM, debido a que se evitaría que el grupo CF<sub>3</sub> no sufriera metabolismo de primer paso, además que se observa que el contar con grupos voluminosos en posición 5(6) disminuyen la actividad, y las carboxamidas han resultado ser efectivas.

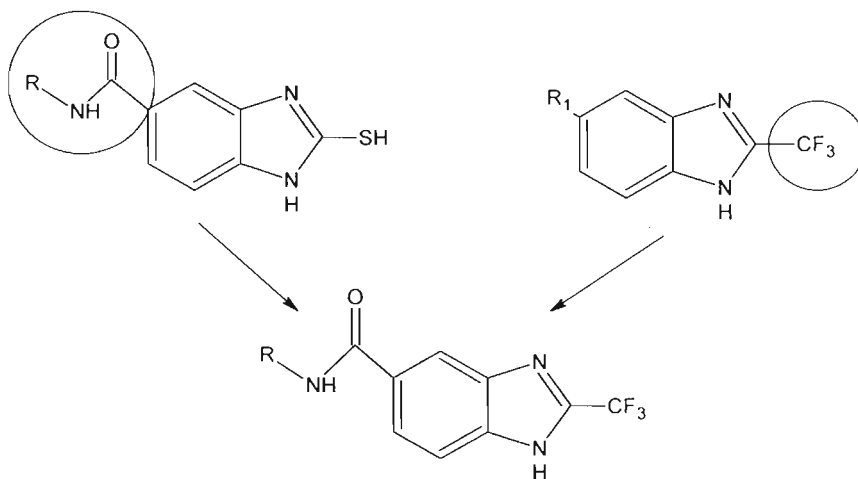


Figura 1.5. Combinación de dos porciones estructurales. Con la sustitución en posición 2 del trifluorometil y en 5(6) por carboxamida con el fin de obtener diferentes carboxamidas con posible actividad giardicida.

## 2. Objetivos

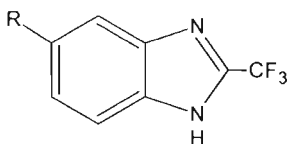
### 2.1 Objetivo general

Sintetizar cinco diferentes amidas en la posición 5(6) del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico.

### 2.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar los compuestos mostrados en la Tabla 1.5.
2. Determinar las propiedades físicas, tales como, punto de fusión,  $R_f$  y apariencia de los compuestos sintetizados.
3. Caracterizar estructuralmente a los compuestos sintetizados por métodos espectroscópicos y espectrométricos.

Tabla 1.5. Compuestos a preparar en este trabajo de tesis



No.	R	Nombre
1	HOC(O)-	Ácido 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico.
2	NH <sub>2</sub> C(O)-	2-(Trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida
3	CH <sub>3</sub> NHC(O)-	<i>N</i> -Metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)-	<i>N,N</i> -Dimetil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida
5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)-	<i>N</i> -Etil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida
6	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)-	<i>N,N</i> -Dietil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida



### 3. Metodología

Para la síntesis de los compuestos propuestos en la Tabla 1.5 se utilizó la siguiente estrategia general de preparación:

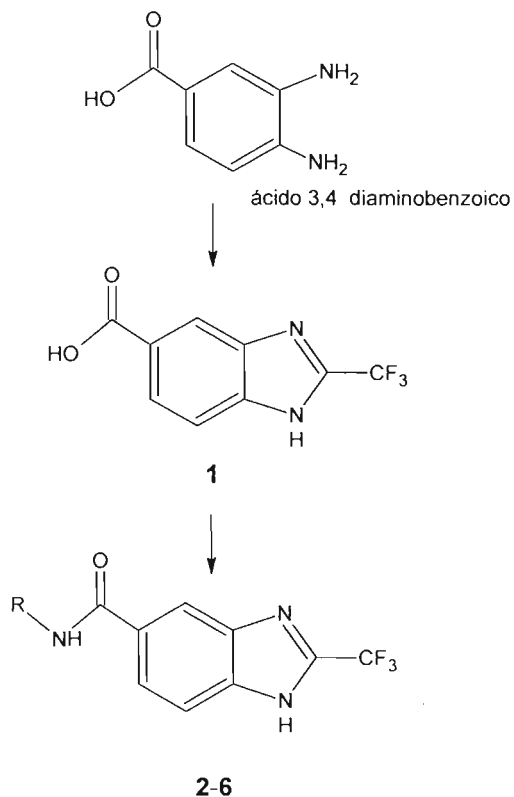


Figura 1.6. Estrategia general de preparación de los derivados bencimidazólicos

#### 3.1 Síntesis del ácido 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (1).

El compuesto **1** se sintetizó empleando al ácido 3,4-diaminobenzoico comercial como materia prima, la cual se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético/ácido clorhídrico diluido, para la obtención del bencimidazol correspondiente

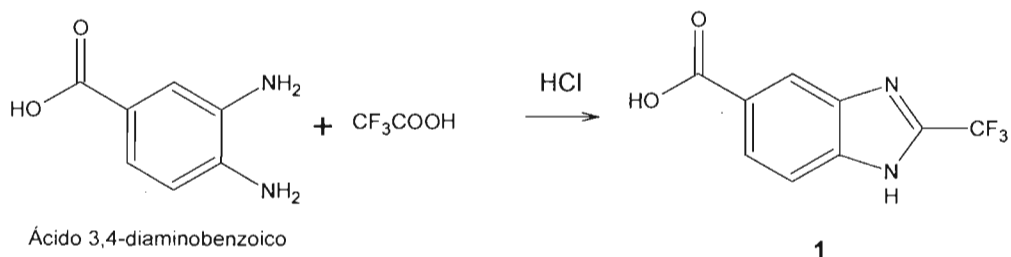


Figura 1.7. Obtención del compuesto 1

### 3.2 Síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (2), *N*-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (3) y *N,N* dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (4).

La preparación de estos compuestos se inició con la formación del cloruro de ácido del compuesto 1. Para la preparación de este cloruro de ácido carboxílico, se trató el compuesto 1 con cloruro de tionilo. En esta reacción se formaron como productos secundarios, SO<sub>2</sub> y HCl. Para eliminar los restos de SOCl<sub>2</sub> se adicionó benceno anhidro al matr az de reacción y destil o.

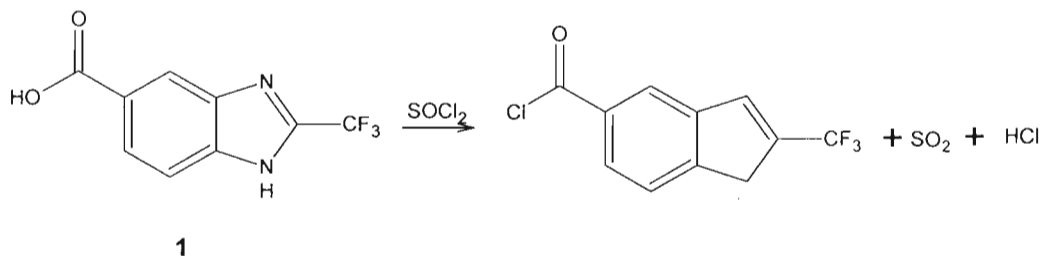


Figura 1.8. Preparación del cloruro de ácido del compuesto 1.

Una vez terminada la formación del cloruro de ácido, se adicionó trietilamina, una base poco nucleofílica, para neutralizar el ácido clorhídrico que se libera durante la reacción. Con ello se presentó un precipitado que fue el clorhidrato de trietilamonio. Posteriormente se incorporaron las aminas nucleofílicas para obtener las amidas correspondientes.

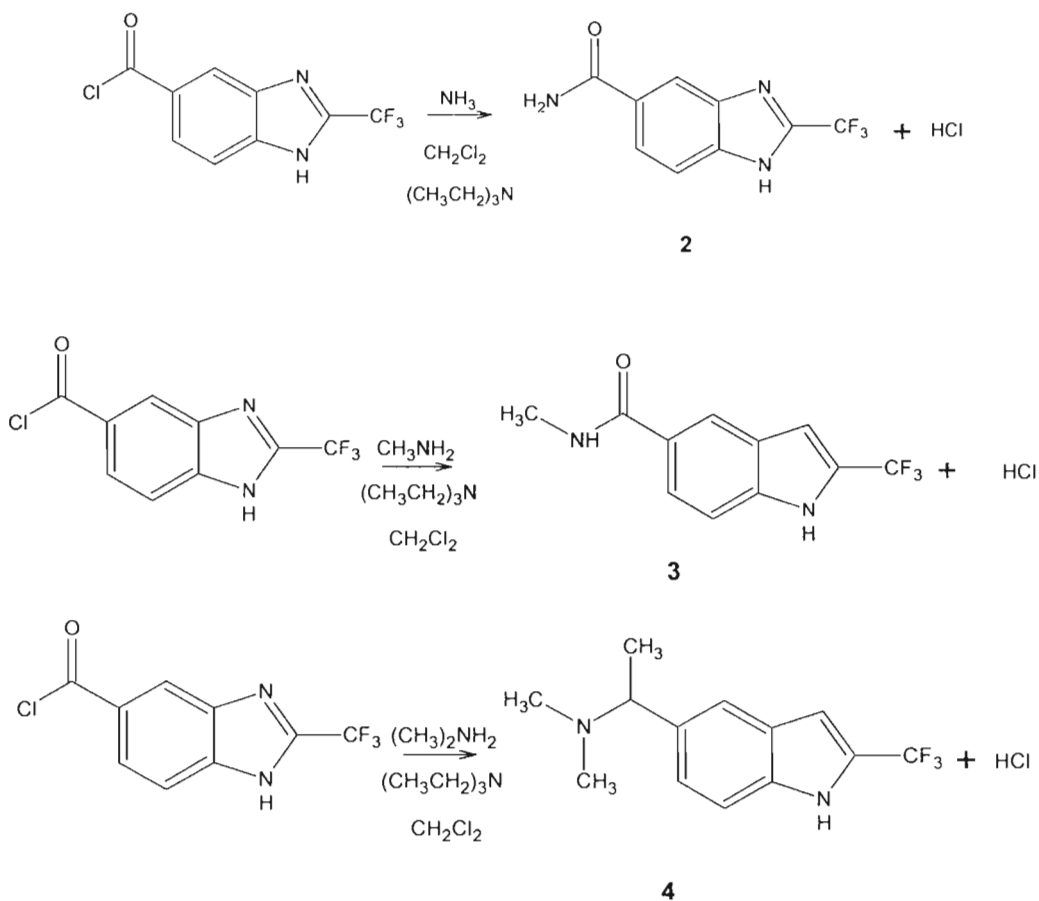


Figura 1.9. Obtención de las carboxamidas 2 – 4.

### 3.3 Síntesis de *N*-Etil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (5)

Para la formación del compuesto **5** se utilizó el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como agente acoplante, dando como producto secundario 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)urea, que precipita en el disolvente orgánico utilizado.

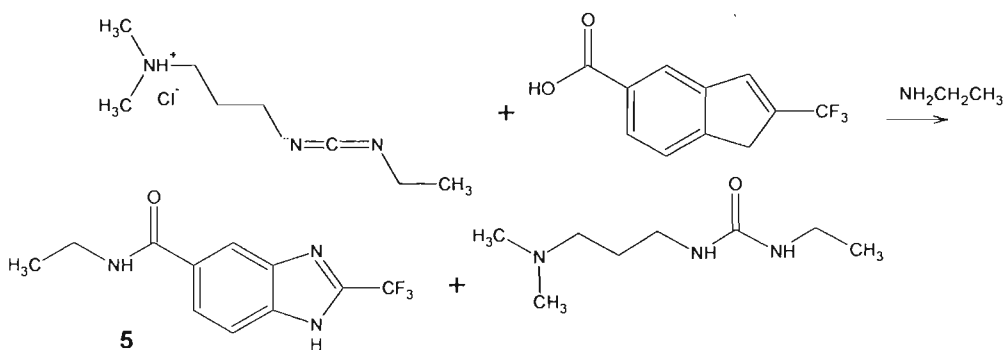


Figura 1.10. Formación del compuesto 5.

### 3.4. Síntesis de *N,N*-Dietil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (6)

Para la preparación de esta carboxamida se utilizó el compuesto 1, el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-*N*-metilpiridinio), trietilamina y etilamina.

El primer paso consiste en la activación del ácido, formando un intermediario de tipo éster por la sustitución nucleofílica del cloro; generando un mejor grupo saliente para el ataque nucleofílico de la amina, para dar la correspondiente amida y como producto secundario *N*-metilpiridin-2-ona.

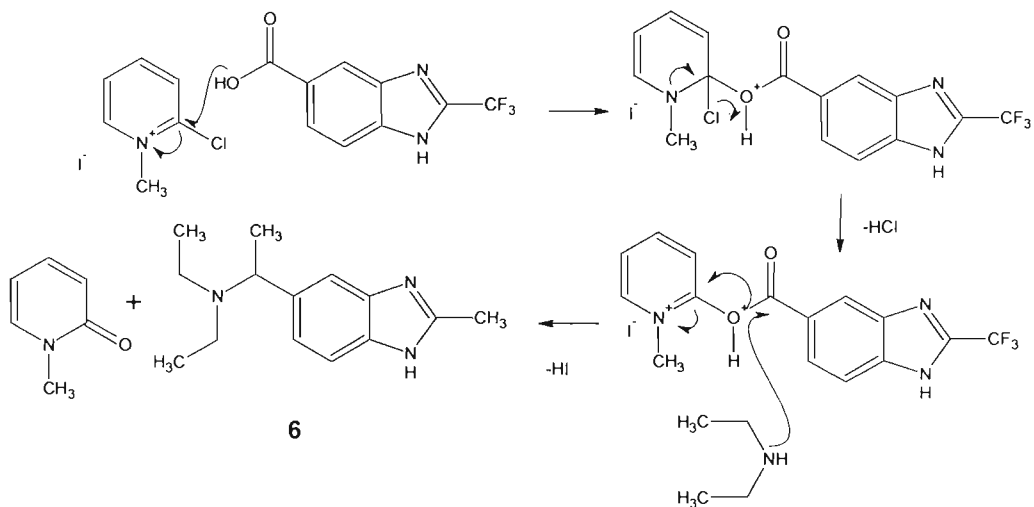


Figura 1.11 Obtención del compuesto 6

## 4. Resultados

Tabla 1.6 Constantes físicas de los compuestos sintetizados.

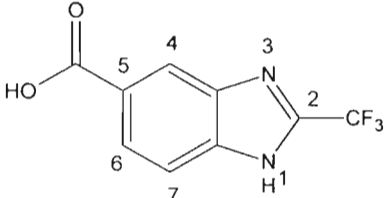
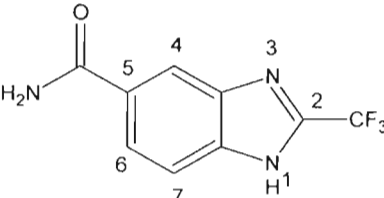
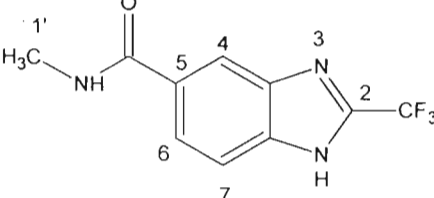
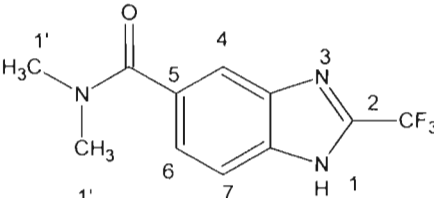
Compuesto	Punto de fusión (°C)	Rendimiento purificado	$R_f$ (sistema)	Aspecto
1	280.9-281.4	94.3%	0.2 (I)	Sólido color blanco
2	223.9-22.5.4	62.5%	0.25 (I)	Sólido color blanco
3	258.7-261.8	69.0%	0.2 (II)	Sólido color blanco
4	138.2-139.2	78.5%	0.25 (I)	Sólido color blanco
5	199.8-201.9	35.8%	0.49 (II)	Sólido color blanco
6	33-35°C	50.0%	0.5 (II)	Semisólido de color crema

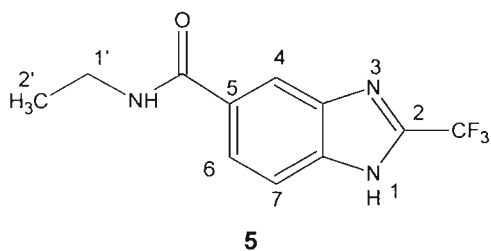
I.  $\text{CHCl}_3$ -acetona-éter de petróleo-ácido acético (10,6,15,0.6); II.  $\text{CHCl}_3$  -acetona (50:50).

### 4.1 Datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados

Los resultados espectroscópicos y espectrométricos se muestran en la siguiente tabla 1.7. Los espectros registrados se presentan en el Apéndice B del presente informe escrito.

**Tabla 1.7. Datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados**

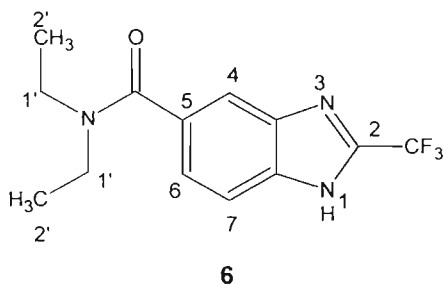
Estructura	Datos espectroscópicos
 <p style="text-align: center;"><b>1</b></p>	<p>Espectro 1, <b>IR</b><sub>v<sub>máx</sub></sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1711.96(C=O), 1158.35 (C-F), 3195.11 (-OH).</p> <p>Espectro 2, <b>EM</b>(IE) <i>m/z</i>: 230(100%, M<sup>+</sup>), 213 (71%,M<sup>+</sup>-17, -,OH), 185 (32%,M<sup>+</sup>-45 - COOH).</p> <p>Espectro 3, <b>RMN</b>-<sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>)8.3 (d, J=0.9,1-H,4), 7.9 (dd,J=8.4 y J=1.5,1-H,6), 7.7 (dd, J=8.4 y J=0.3, 1-H,7).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	<p>Espectro 4, <b>IR</b><sub>v<sub>máx</sub></sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 11662.44(C=O), 3400, 3144.58, 3047.90 (NH<sub>2</sub>-), 1163.7 (C-F).</p> <p>Espectro 5, <b>EM</b>(IE) <i>m/z</i>: 229 (60%, M<sup>+</sup>), 213 (100%,M<sup>+</sup>-16, -,NH<sub>2</sub>), 185(40%,M<sup>+</sup>-44,NH<sub>2</sub>CO-).</p> <p>Espectro 6, <b>RMN</b>-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8.3(m,1-H,4), 7.9 (ddd,J=8.7, J=1.8 y J=0.6, 1-H,6), 7.7 (dt, J=8.7, J=0.6, 1-H, 7).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	<p>Espectro 7, <b>IR</b><sub>v<sub>máx</sub></sub>(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1619.47(C=Oamida), 3306.20 (NH), 2963.15, 2915.17(-CH<sub>3</sub>), 2843.69,2776.15 (C-H alifático), 1155.30 (C-F).</p> <p>Espectro 8, <b>EM</b>(IE) <i>m/z</i>:243(45%,M<sup>+</sup>), 213 (100%,M<sup>+</sup>-30 CH<sub>3</sub>NH-), 185 (38%,M<sup>+</sup>-58CH<sub>3</sub>NHCO-).</p> <p>Espectro 9, <b>RMN</b>-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 14.14 (sa,1-H,1), 8.57 (d,J=4.4,1-H,4), 8.21(s,1-H, NH de CH<sub>3</sub>), 7.8 (d,J=8.4, 1-H,6), 7.7 (d,J=8.8,1-H,7),2.8(d,J=4.4,3-H,1').</p>
 <p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	<p>Espectro 10, <b>IR</b><sub>v<sub>máx</sub></sub>(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1609.47(C=Oamida), 3035.76 (R-N-R), 2955.62 (CH<sub>3</sub>-), 1154.57 (C-F).</p> <p>Espectro 11, <b>EM</b>(IE) <i>m/z</i>:257(66%,M<sup>+</sup>), 213 (100%,M<sup>+</sup>-44 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N). 185 (65%,M<sup>+</sup>-72 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO-).</p> <p>Espectro 12, <b>RMN</b>-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 14.14 (sa, 1-H,1), 7.75 (d, J=7.5, 2-H, 4 y 6), 7.4 (dd, J=8.4 y J=1.2, 1-H,7).</p>



Espectro 13,  $IR_{\text{máx}}$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  
 1636.67(C=O amida), 3335.09 (NH),  
 3075.59,2978.05,2939.24 ( $\text{CH}_3$ -), 2848 ( $\text{CH}_2$ ),  
 1164.74 (C-F).

Espectro 14,  $EM(IE)$   $m/z$ :257(34%, $M^+$ ), 213  
 (100%, $M^+-44$  ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ -), 185 (37%, $M^+-72$   
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCO}$ -).

Espectro 15,  $RMN$ - $^1H$  (Acetona- $d_6$ ) 12.99  
 (sa, 1-H, 1), 8.3 (d,  $J=1.5$ , 1-H, 4), 7.9 (dd,  
 $J=8.4$  y  $J=1.5$ , 2-H, 6 y 1), 7.7 (dd,  $J=8.7$  y  
 $J=0.9$ , 1-H, 7), 3.4 (cd,  $J=7.2$  y  $J=5.7$ , 2-H, 1'),  
 1.2 (t,  $J=7.2$ , 3-H, 2').



Espectro 16,  $IR_{\text{máx}}$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  
 1608.63(C=O amida), 2983.85( $\text{CH}_3$ -), 2881.82  
 ( $\text{CH}_2$ ), 1140.73 (C-F).

Espectro 17,  $EM(IE)$   $m/z$ :284(80%, $M^+$ ), 213  
 (100%, $M^+-71$  ( $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$ -), 185 (37%, $M^+-99$   
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCO}$ -).

Espectro 18,  $RMN$ - $^1H$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 12.44 (sa, 1-  
 H, 1), 7.68 (s, 1-H, 4), 7.29 (d,  $J=9.6$ , 1-H, 6),  
 7.2 (dd,  $J=8.4$  y  $J=1.5$ , 1-H, 7), 3.5 (c,  $J=6.6$ ,  
 4-H, 1'), 1.2(d,  $J=6.3$ , 6-H, 2').

## 5. Discusión de resultados

Para la síntesis de los compuestos se partió del ácido 3,4-diaminobenzoico comercial como materia prima. Primeramente se preparó al ácido 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (**1**) como intermediario común. Esta reacción ya había sido reportada por nuestro grupo de investigación<sup>25</sup>, y lo que se logró en este trabajo fue mejorar el rendimiento y optimizar la purificación del compuesto por métodos más sencillos que los inicialmente propuestos. En cuanto a su caracterización por métodos espectroscópicos y espectrométricos, tenemos que para IR se muestra la banda característica para el grupo  $-\text{C}=\text{O}$  a 1711.96, la banda ancha de  $-\text{OH}$  en  $3195.11\text{cm}^{-1}$  y el  $-\text{CF}_3$  a  $1158.35\text{cm}^{-1}$  (**Espectro 1**). En EM el ión molecular es de  $m/z = 229$  con la pérdida de  $-\text{OH}$  ( $M^+ -17$ ) y  $-\text{COOH}$  ( $M^+ -45$ ) (**Espectro 2**). En  $RMN$   $^1H$  se muestran las

señales características de los protones del bencimidazol a 8.3, 7.9 y 7.7 ppm (**Espectro 3**).

El compuesto **2** se preparó mediante la formación del cloruro de ácido del compuesto **1** y posterior formación de la amida con amoniaco. En este caso se empleó el  $\text{NH}_4\text{OH}$  que al reaccionar con una base fuerte como el  $\text{KOH}$  liberó al amoniaco; esta reacción provocó un calentamiento en el matraz donde se llevó a cabo la liberación. El amoniaco liberado se hizo pasar en forma gaseosa por el matraz que contenía el cloruro de ácido; con esto se obtuvo el compuesto **2**. En cuanto a la elucidación de la estructura del producto se tiene que el IR muestra una banda característica de  $\text{C}=\text{O}$  de "amida" a  $1662.44\text{ cm}^{-1}$  y en la región  $3144.58 - 3047.90\text{ cm}^{-1}$  se presentó una señal del mismo grupo funcional. Toda las señales de esa zona son anchas; además de presentar la característica de formarse dos bandas características de  $-\text{NH}_2$  conocida como resonancia de Fermín (**Espectro 4**). En la espectroscopia de masas (EM), el ión molecular es de  $m/z = 229$  observándose la pérdida de  $\text{NH}_2$  ( $\text{M}^+ - 16$ ) y de la carboxamida  $\text{NH}_2\text{CO}-$  ( $\text{M}^+ - 44$ ), (**Espectro 5**). En cuanto al espectro RMN  $^1\text{H}$ , se observaron las señales características de bencimidazol sustituido por un grupo trifluorometilo en posición **2** (**Espectro 6**).

Para la síntesis del compuesto **3** y **4** se procedió también a la formación del cloruro de ácido (**1**); sin embargo la diferencia con el compuesto **2** radicó en que la liberación de la amida se realizó en el mismo matraz de la mezcla de reacción ya que la amina correspondiente se encontraba en forma de clorhidrato. Para la liberación de la amida se utilizó como base, un exceso de trietilamina la cual debía de ser anhidra y por tanto formaría la sal correspondiente con el ácido liberado ( $\text{HCl}$ ). Fueron estas reacciones las que presentaron mayores problemas en sus primeras etapas, debido a que no se encontraba el disolvente adecuado para llevarlas a cabo. Primero se realizaron empleando dimetilformamida (DMF) como disolvente, sin embargo la purificación de la carboxamida resultaba difícil, al no encontrar un disolvente adecuado para la recristalización, ya que el producto siempre resultaba aceitoso. Así mismo, cuando se lavaba una solución del aceite en acetato de etilo, con agua carbonatada al 5% para eliminar los restos posibles de materia prima se perdía mucho del producto posiblemente



por cosolvenca entre la DMF y el agua o bien porque el compuesto es soluble en el agua.

Toda la problemática se resolvió al cambiar la DMF por el cloruro de metileno, con lo cual se obtuvieron las condiciones de una reacción más limpia y fácil de manejar. Por esta razón este fue el disolvente que se utilizó para todas las reacciones llevadas a cabo en este trabajo experimental.

Para el caso del compuesto **3** el IR presenta la señal de amida (-NH-) a  $3306.20\text{ cm}^{-1}$ , asimismo, la presencia de metilo a  $2963.15$ ,  $2915.17$  y  $2843.69\text{ cm}^{-1}$  con estiramientos de C-H, el grupo C=O hasta  $1619.47\text{ cm}^{-1}$  y el  $-\text{CF}_3$  a  $1155.30\text{ cm}^{-1}$  (**Espectro 7**). En EM el ión molecular es de  $m/z = 243$  y se tienen las pérdidas de  $\text{CH}_3\text{NH-}$  ( $\text{M}^+-30$ ) y  $\text{CH}_3\text{NHCO-}$  ( $\text{M}^+-58$ ) es decir el mismo patrón de fragmentación que el compuesto **1** (**Espectro 8**). En RMN  $^1\text{H}$  se observa la señal del protón del imidazol a  $14.14\text{ ppm}$  y los protones del anillo aromático a  $8.57$ ,  $7.8$  y  $7.7\text{ ppm}$ ; a  $2.8\text{ ppm}$  la presencia de un doblete que da característica de los protones de metilo y un singulete a  $8.21\text{ ppm}$  que representa el protón de la amida (**Espectro 9**).

En el caso del compuesto **4** se observa la señal de amida (-NCO-) a  $3426.61\text{ cm}^{-1}$  y de metilos ( $\text{CH}_3$ -) a  $3035.76$  y  $2955.62\text{ cm}^{-1}$ ; así mismo, el grupo C=O da una señal a  $1609.47\text{ cm}^{-1}$  y  $\text{CF}_3$  a  $1154.57\text{ cm}^{-1}$  (**Espectro 10**). Nuevamente la confirmación de la estructura viene con EM donde el ión molecular es de  $m/z = 257$ , con el mismo patrón de fragmentación que las anteriores amidas; se muestra la pérdida de  $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$  ( $\text{M}^+-44$ ) y  $(\text{CH}_3)_2\text{NCO-}$  ( $\text{M}^+-72$ ) (**Espectro 11**). En RMN  $^1\text{H}$  se muestra nuevamente la presencia del protón del imidazol a  $14.14\text{ ppm}$ , los protones del anillo aromático a  $7.75$ ,  $7.4\text{ ppm}$  y los protones equivalentes de los metilos como un singulete a  $2.94\text{ ppm}$  (**Espectro 12**).

Para la síntesis del compuesto **5** se utilizó el agente acoplante 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida el cual forma un intermediario con el ácido carboxílico **1**. Posteriormente se hace pasar una corriente de etilamina para formar la amida correspondiente (**5**). La formación del intermediario fue cuestión de minutos debido a la

alta liposolubilidad del acoplante y por ende su alta solubilidad con el disolvente; en este caso el cloruro de metileno. Esta reacción también se intentó con la formación de cloruro de ácido, sin embargo la mezcla de reacción resulto difícil de purificar. También se utilizó el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-*N*-metilpiridinio) como acoplante, reacción que tardó tres días y de la cual resultaron tres compuestos identificados, que resultaron ser dimetilaminopiridina (DMAP) catalizador, el posible compuesto esperado y la formación del éster metílico como producto mayoritario (sistema CHCl<sub>3</sub>/Acetona, 50:50). Con esto se puede decir que se favoreció la formación del éster metílico, al llevarse a cabo la reacción de metilación del carboxilo de **1**, más favorablemente que la sustitución del cloro del reactivo de Mukaiyama. Sin embargo el patron que presentaba la mezcla de la reacción en cromatoplaça, sirvieron para tomar al posible producto como referencia en la nueva reacción utilizando el acoplante 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil) carbodiimida, lo cual resultó de mucha ayuda.

En cuanto a la elucidación de los espectros tenemos que para IR a 1636.67 cm<sup>-1</sup> aparece la señal de carbonilo de amida, a 3335.09 cm<sup>-1</sup> (NH) y a 3075.59, 2978.05, 2939.24 cm<sup>-1</sup> la señal de metilo, 2848 cm<sup>-1</sup> de metileno, y a 1164.74 cm<sup>-1</sup> de C-F (**Espectro 13**). Para EM el ión molecular es de  $m/z = 257$  con la misma fragmentación que los compuestos **2**, **3** y **4** los cuales corresponden a la pérdida en este caso de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH- (M<sup>+</sup>-44) y (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHCO- (M<sup>+</sup>-72) (**Espectro 14**). En RMN <sup>1</sup>H tenemos que aparece en 12.99 ppm el protón del imidazol, los protones del grupo metileno a 3.4 ppm como un cuádruplete dobleteado y los del metilo a 1.2 ppm como un triplete; también con señales con desplazamiento similares al resto de los compuestos anteriores y las señales de los protones del anillo bencenoide se presentan a 8.3, 7.9 y 7.7 ppm respectivamente (**Espectro 15**).

Para el compuesto **6** se empleó el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-*N*-metilpiridinio) con el compuesto **1**, trietilamina y la correspondiente amina, Dietiletilamina 97% y NH<sub>4</sub>OH. En esta reacción el primer paso fue la formación del intermediario, activando al grupo carbonilo para el ataque nucleofílico por parte de la dietilamina, para formar la amida correspondiente (**6**) y como producto secundario una piridona. Para la

elucidación de espectros tenemos que se encuentra la señal de carbonilos de amida a  $1608.63\text{ cm}^{-1}$ , a  $2983.85\text{ cm}^{-1}$  señal correspondiente a metilos, a  $2881.82\text{ cm}^{-1}$  la señal de metilenos, y a  $1140.73\text{ cm}^{-1}$  señal de C-F (**Espectro 16**). En el caso de EM encontramos que el ión molecular es  $m/z = 284$  con el mismo patrón de fragmentación que las anteriores amidas, observándose la pérdida de  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}^-$  ( $M^+ - 71$ ) y de  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NHCO}^-$  ( $M^+ - 99$ ) (**Espectro 17**). Para el caso de RMN  $12.44\text{ ppm}$  el protón del imidazol, las señales de los protones del anillo aromático a  $7.6$ ,  $7.29$  y  $7.2\text{ ppm}$  y los protones equivalentes del grupo metileno a  $3.5\text{ ppm}$  y a  $1.2\text{ ppm}$  los protones equivalentes del grupo metilo (**Espectro 18**).

Este compuesto presentó el punto de fusión más bajo, ya que se solidifica después de días a temperatura ambiente o bien, exponiéndose al vacío.

## 6. Conclusiones

La síntesis de los compuestos obtenidos no fue tan sencilla para todos los compuestos como se planeaba en un principio. Con los resultados obtenidos se puede puntualizar lo siguiente:

- Se obtuvieron los compuestos **2-6**, los cuales se identificaron por técnicas espectrométricas y espectroscópicas.
- Los compuestos **2,3** y **4** se obtuvieron con buen rendimiento:  $62.5\%$ ,  $69\%$ ,  $78.54\%$  respectivamente a través de la formación del cloruro de ácido. La técnica resultó sencilla y adecuada para la síntesis.
- Los compuestos **5** y **6** se obtuvieron con rendimiento bajo de  $35.8\%$  y  $50\%$ . Probablemente la purificación de los compuestos no fue la idónea o bien se propondría mejorar la técnica para sintetizar los compuestos con el fin de mejorar el rendimiento, tomando en cuenta el trabajo aquí realizado.

## Bibliografía

1. Tay, J; Lara, R; Velasco, O; Gutierrez, M; *Parasitología Médica*. Mendez editores. México. 1995, pp. 77-82.
2. <http://www.parasitología.uchile.cl/apuntes de clases / PRIVATE/Medicina/apuntes medicina/parasitosis/giardiosis.htm>.
3. Atias, A; Neghme, A; *Parasitología Clínica*. Editado por Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Chile. 1988, pp. 146-150.
4. Romero, R; *Microbiología y Parasitología Humana*. Editorial Panamericana. México. 1999, pp, 586-587, 604-607.
5. Pelczar, M.J; Chan,E; Krieg,N; *Microbiology* .Editorial Mac Graw Hill. USA. 1986. pp. 403-404.
6. Thompson, A; Reynoldson, J.A; Lymberly, A.J; *Giardia From Molecules to Disease*. Inetrnational. 1994, pp 3-31,71-72,293-309,317-323, 329-335, 339-347, 368-379.
7. [http://www.seime.org/control/revi\\_Para/pdf7Giardia.pdf](http://www.seime.org/control/revi_Para/pdf7Giardia.pdf).
8. Gillin, F.D; Reiner, D,S; McCaffery, J.M. Cell Biology of de primitive eucaryote Giardia Lamblia. *Anual Review of Microbiology*. 1996, (50): 679-705.
9. Chester, P; Clifton, R; Wayne, E. *Parasitología Clínica*. Salvat editores. México.1992, pp 52-56.
10. Brown, H.A; Neva, F.A. *Parasitología Clínica*. Editorial Interamericana. México. 1995,pp 46-49.
11. Markell, E.K; Voge, M; John,D. *Parasitología Médica*. Editorial Interamericana México. 1990, pp 54-59.
12. Intestinal Parasites. <http://www.who.int/ctd/intpara/index.html>. Agosto-2004.
13. Díaz, J.V; Fernández-Alonso, M.E; *Giardiasis: Una breve revisión. Perspectivas diagnósticas en el laboratorio clínico*. México. 1996, (44):87-91.
14. Almiral, P; Escobedo, A; Núñez, F.A; Carmenate, A. *Infección por Giardia lamblia*. Boletín Epidemiológico Semanal . 2001, 11(9).
15. Cheng C.T., Bogitsh B.J. *Human Parasitology*. Second Edition. Academia Press. E.U.A. 1998, pp 95-101.
16. Ximénez, C. *Las parasitosis intestinales en México*. Cuadernos Fundación salud. 2002, (36): 17-55.

17. Adam, R.D. 2001. Biology of Giardia lamblia. *Clinical Microbiology, Review*. 14(3): 447-475.
18. Gardner, T. By Hill D.R. Treatment of Giardiasis. *Clinical Microbiology, Review*. 2001, 14(1) :114-128.
19. Townsend, L.B and Wise, D.S. The Syntesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles . *Parasitology Today*. 1990,6 ( 4) : 107-112.
20. Lacey , E . Mode of action of benzimidazoles; *Parasitology Today* .1990, 6(4): 112-115.
21. Burton, D.E; A.J.Lambie, A.J. Ludgate and D.T Sagggers. 2-trifluoromethyl benzimidazoles: A new class of herbicidal compounds. *Nature* .1996, (208): 1166-1170.
22. Jones, O.T.G . Activity of 2-trifluoromethylbenzimidazoles as uncouplers of oxidative phosphorylation. *Nature* .1965, (208): 1169-1170.
23. Navarrete-Vazquez Gabriel; Cedillo ,Roberto; Hernández Campos, Alicia; Yépez ; Hernández-Luis, Francisco; Valdéz, Juan ; Castillo, Rafael and col. Syntesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl)-benzimidazoles Derivaties; *Bioorganic & and Chemistry Letters*.2001, (11): 187-190.
24. Gull K; Dawson P.J; Davis C. and Byard E.H. Mictotubules as Target Organelles for Bencimidazole Anthelmintic Chemotherapy. *Biochemical Society*. 1987, (15):59-60.
25. Piña Gallardo B.E. Preparación de tres profármacos del 5-carboxi-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol. *Tesis de Licenciatura. Facultad de Química UNAM*. 2003
26. Soriano Agaton F.N. Síntesis del 5-carboxi-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol, un bioprecursor y un análogo de tipo carboxamida. *Tesis de Licenciatura.Facultad de Química UNAM*. 2002

## **Apéndice A. Procedimientos experimentales**

### **Equipo utilizado**

Los puntos de fusión se determinaron por capilar en un aparato Büchi Mod B-540. Para concentrar y evaporar disolventes se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi modelo R-114 con baño Büchi modelo B-480 y condensador marca VWR Scientific modelo 1107, acoplado a una bomba de vacío marca GAST modelo 0523-V4F-G582DX.

Para el calentamiento y agitación de las reacciones, se emplearon parrillas Corning modelo PC-220 .

**Cromatografía en capa fina, columna y preparativa.** Para la cromatografía en capa fina (c.c.f.) se usaron placas de vidrio recubiertas con gel de sílice GF 254 (Merck). Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60, gránulos de 0.2-0.5 mm, malla 35-70 (Merck). Para la cromatografía preparativa se usaron placas de vidrio de 20 x 20 cm con sílica gel (Merck). Los compuestos se revelaron con luz UV y por exposición a vapores de yodo.

## **Síntesis del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (1)**

En un matraz bola de 500 ml con una sola boca, equipado con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y canastilla de calentamiento, se colocaron 10g (0.0658 mol) del ácido 3,4 diaminobenzoico, se le agregaron 50 ml de HCl concentrado y 20 ml de agua, y se dejó agitando hasta solución homogénea. Posteriormente, se adicionaron 10 ml (0.1346 mol) del ácido trifluoroacético y se adaptó al matraz un refrigerante de agua en posición de reflujo; la mezcla de reacción se calentó con una canastilla de calentamiento a reflujo durante 7 horas.

Después de haberse enfriado a temperatura ambiente, la emulsión formada se filtró al vacío en un matraz Büchner y se lavó varias veces con agua. El filtrado se desechó previamente neutralizado con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Para la purificación del producto oscuro obtenido, se procedió a disolverlo en metanol y adicionarle carbón activado en una proporción del 5% (p/p). La suspensión se colocó a reflujo durante aproximadamente 3 horas con agitación constante. Transcurrido el tiempo, la suspensión se separó por filtración en un embudo sobre celita. El filtrado se concentró a presión reducida, resultando un sólido color crema. Por lo tanto se procedió a disolver el sólido en acetato de etilo, esta solución se pasó por una cama de alúmina puesta sobre un filtro de vidrio poroso al vacío. Posteriormente se evaporó el acetato de etilo, obteniéndose un sólido color blanco, cuyo rendimiento final fue del 94.3%, p.f =280.9-281.4 °C y un  $R_f$  de 0.2 con la fase móvil de cloroformo/acetona/éter de petróleo /ácido acético (10:6:15:0.6).

## Síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (2)

En un matraz de bola de 50 ml con dos bocas, adaptado con un refrigerante de agua en posición de reflujo unido a una trampa para gases, con un tapón de hule y agitación magnética se colocaron 0.5g (0.00215 mol) del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**1**) con 4 ml de SOCl<sub>2</sub> (0.203 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un baño maría durante 40 minutos.

Transcurrido el tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción y posteriormente, se le adaptó al matraz una cabeza de destilación con una trampa anhidra para destilar el cloruro de tionilo sobrante junto con 15 ml de benceno, lo cual se realizó por triplicado.

Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo y se le adaptó al matraz un globo y un embudo dosificador de líquidos, y se agregaron 30 ml de diclorometano. Se adaptó un sistema con trampa de NaOH para burbujear la amina empleando 3 ml de hidróxido de amonio, 2 g de KOH y 5 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas, después de las cuales, precipitó un sólido blanco de peso 0.622 mg, cuyo rendimiento representa el 62.5%, con un p.f de 223.9-225.4 °C y un *R<sub>f</sub>* de 0.25 en el sistema cloroformo/acetona (50:50).



### **Síntesis de la *N*-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (3)**

En un matraz de bola de 50 ml con dos bocas, adaptado con un refrigerante de agua en posición de reflujo unido a una trampa para gases, con un tapón de hule y agitación magnética, se colocaron 1g (0.0043 mol) del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**1**) con 5 ml de SOCl<sub>2</sub> (0.254 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un baño maría durante 40 minutos.

Transcurrido el tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción. Posteriormente se le adaptó al matraz una cabeza de destilación con una trampa anhidra para destilar el cloruro de tionilo sobrante junto con 15 ml de benceno, este procedimiento se realizó por duplicado.

Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se le adaptó al matraz un globo y un embudo dosificador de líquidos, y se agregaron 30 ml de diclorometano, 0.8 g(0.019mol) de clorhidrato de metilamina y 5 ml de trietilamina, la cual se dosificó lentamente con el embudo dosificador de líquidos. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 horas.

Terminado el tiempo de reacción, la suspensión se separó por filtración al vacío, el sólido separado no absorbió con luz UV, eran las sales precipitadas de trietilamina. El filtrado se lavó con 1 ml de agua carbonatada saturada, cambiando inmediatamente su aspecto de amarillo pálido a traslucido. Esta solución se dejó en agitación durante 10 minutos y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro.

Se procedió a evaporar el cloruro de metileno obteniéndose un aceite color ámbar. A este aceite se le agregaron 5 ml de acetona con lo cual precipitaron nuevamente sales de trietilamina.

Se evaporó la acetona quedando una resina con un peso de 1.5 g. A ésta se le agregaron aproximadamente 2 ml de nitrometano el cual permitió la formación de un sólido blanco, mismo que fue recristalizado de este mismo disolvente. El producto

obtenido fue un sólido blanco con un peso de 0.730 g. El rendimiento fue del 69%, un  $R_f$  de 0.2 en el sistema  $\text{CHCl}_3$ /acetona/éter de petróleo/ácido acético (10:6:15:0.6) y un punto de fusión de 258.7-261.8 °C.

#### **Síntesis de la *N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (4)**

En un matraz de bola de 50 ml adaptado con un refrigerante de agua en posición de reflujo unido a una trampa para gases, septo y agitación magnética, se colocaron 1g del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico con 5 ml de  $\text{SOCl}_2$  (0.254 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un baño maría durante 40 minutos.

Transcurrido el tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción y posteriormente, se le adaptó al matraz una cabeza de destilación con una trampa anhidra para destilar el cloruro de tionilo sobrante junto con 15 ml de benceno, este procedimiento se realizó por duplicado.

Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo y se le adaptó al matraz un globo y un embudo dosificador de líquidos. Se agregaron 30 ml de diclorometano, 0.8 g de clorhidrato de dimetilamina (0.00975mol) y 5 ml de trietilamina, la cual se dosificó lentamente con el embudo para la liberación del gas. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 horas.

Terminado el tiempo de reacción, la suspensión se separó por filtración en un embudo Büchner. El sólido obtenido que no presentó señal a la luz UV eran las sales precipitadas del clorhidrato de trietilamina. El filtrado se lavó con 1 ml de agua carbonatada saturada, se dejó en agitación durante 10 minutos y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro.

Al evaporar el cloruro de metileno se obtuvo un aceite de color ámbar con un peso de 1.8 g. A este aceite se le agregaron 5 ml de acetona de donde precipitaron nuevamente sales de trietilamina.

Se evaporó la acetona y se obtuvo una resina con un peso de 1.5754 g. A ésta se le agregaron aproximadamente 5 ml de etilenglicol con lo que precipitaron nuevamente sales de trietilamina. Se procedió a concentrar el éter etilenglicol quedando nuevamente

una resina. Nuevamente se procedió a redisolverta en acetona para hacerla pasar sobre una cama de alúmina y así obtener un líquido color amarillo pálido.

Posteriormente al evaporar la acetona quedó una miel color amarillo muy ligero en la cual se indujo la cristalización con la espátula, obteniéndose un sólido color amarillo pálido que se recrystalizó con benceno. Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un peso de 0.8773 g y cuyo rendimiento fue del 78.54% con un  $R_f$  de 0.25 en el sistema  $\text{CHCl}_3$ /acetona/éter de petróleo/ácido acético (10:6:15:0.6) y un punto de fusión de 138.2-139.2 °C

### Síntesis de la *N*-etil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (5)

En un matraz de bola de 50 ml con dos bocas, adaptado con una columna Vigroux unida a un globo conteniendo nitrógeno, un septo y agitación magnética, se colocaron 1g (0.0043mol) del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**1**), 2.5g (0.013mol) del intermediario 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil) carbodiimida, 20 ml de cloruro de metileno, 0.052 g(0.00042mol) de catalizador 4-dimetilaminopiridina como catalizador. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, se adaptó una trampa de NaOH para el burbujeo de 3 ml de etilamina la cual fue liberada de su solución acuosa con 2g de KOH. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas.

Después de terminada la reacción, se procedió a concentrar el cloruro de metileno, obteniéndose 1.8 g de un aceite color ámbar. El compuesto se purificó por cromatografía en columna con el sistema cloroformo/metanol (97:3) .

Se obtuvo un sólido blanco que pesó 400 mg cuyo rendimiento corresponde al 35.8% y con un  $R_f$  de 0.49 con el sistema cloroformo /acetona (50:50), con un punto de fusión de 199.8-201.9 °C.

### Síntesis de la *N,N*-dietil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (6)

En un matraz de bola de 50 ml con dos bocas, adaptado con una columna VigroX unida a un globo conteniendo nitrógeno, un septo y agitación magnética, se colocaron 1 g (0.0043 mol) del ácido 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**1**), 0.6 g (0.00235 mol) del 2-cloro-*N*-metilpiridinio, 20 ml de cloruro de metileno, 0.6 (0.0043 mol) ml de trietilamina y 0.1 ml de dietilamina (0.00096 mol) al 99%. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3 días a temperatura ambiente, protegiéndola de la luz.

Transcurrido el tiempo de reacción, se le agregaron 1 ml de una solución saturada de carbonato de sodio, se realizó la separación de fases y se procedió a evaporar el cloruro de metileno, obteniéndose un aceite color ámbar intenso de peso 0.8294 g, el cual se purificó por cromatografía en columna con el sistema cloroformo/metanol (97:3) .

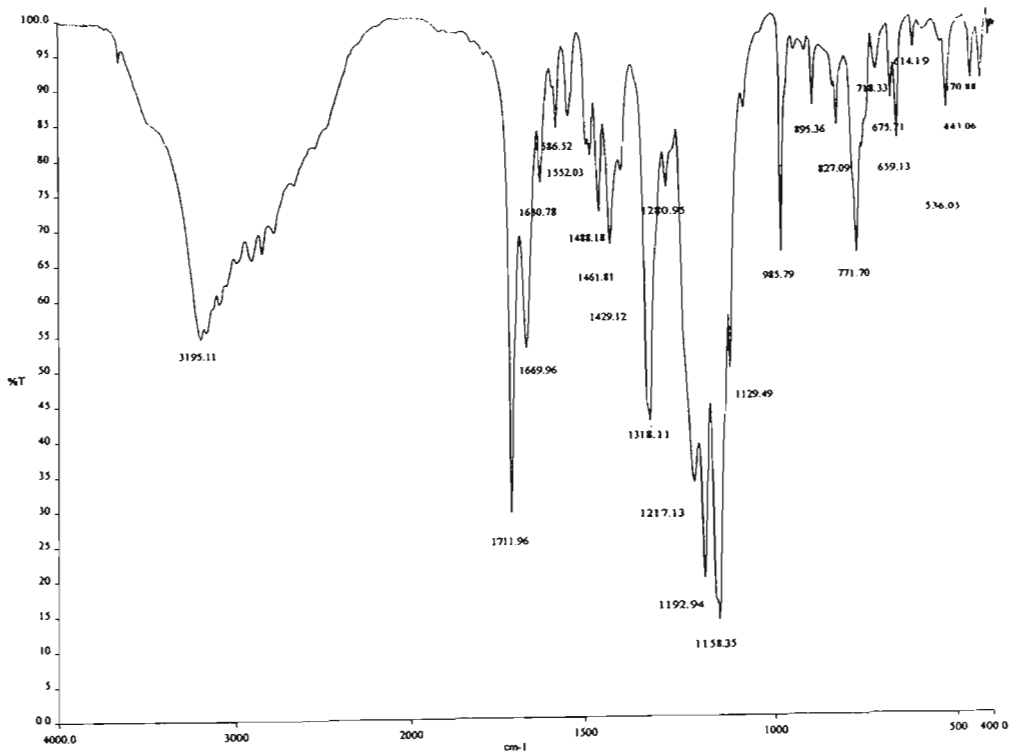
Se obtuvo un aceite color ámbar con un peso de 0.6207g cuyo rendimiento fue del 50% y un  $R_f$  de 0.5 con el sistema cloroformo/acetona (50:50). Este aceite se solidificó después de 3 días a temperatura ambiente, o bien durante un día en cámara de vacío.

## Apéndice B. Espectros

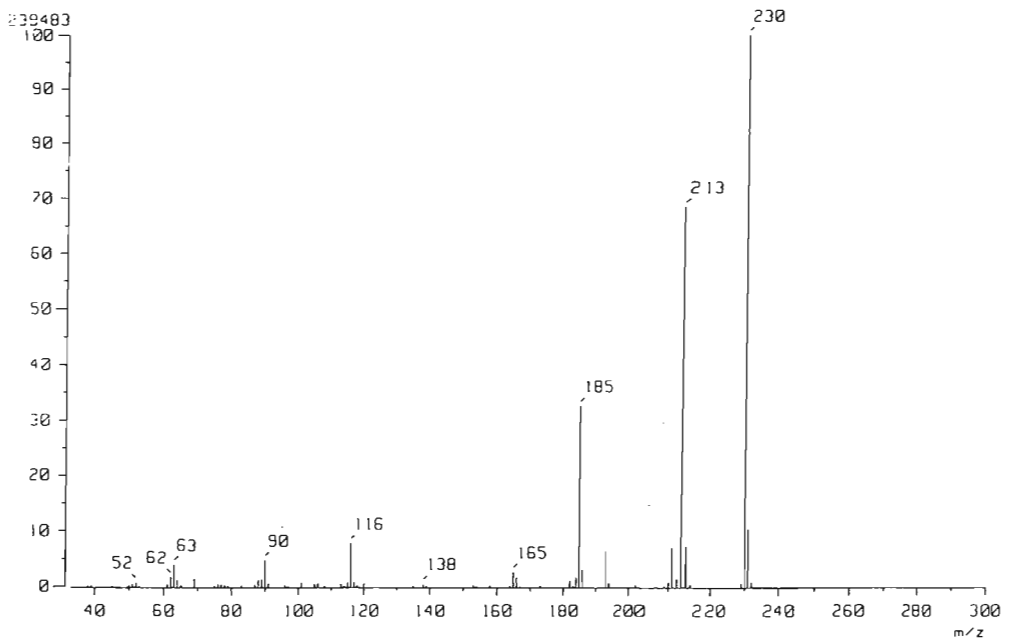
En este apéndice, se muestran los espectros de los compuestos finales sintetizados (1-6)

### Equipo

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de transformadas de Fourier Mod FT-IR-1605 en pastilla de KBr, las señales se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica RMN  $\text{H}^1$  (300 MHz) se registraron en un aparato Varian VXR-300S. Se utilizó dimetilsulfóxido- $d_6$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm). Los espectros de masas, por impacto electrónico (IE, 70 eV), se determinaron en un aparato Jeol modelo JMS-SX102A. La aplicación de la muestra fue por introducción directa o mediante cromatografía de gases(EM-CG).

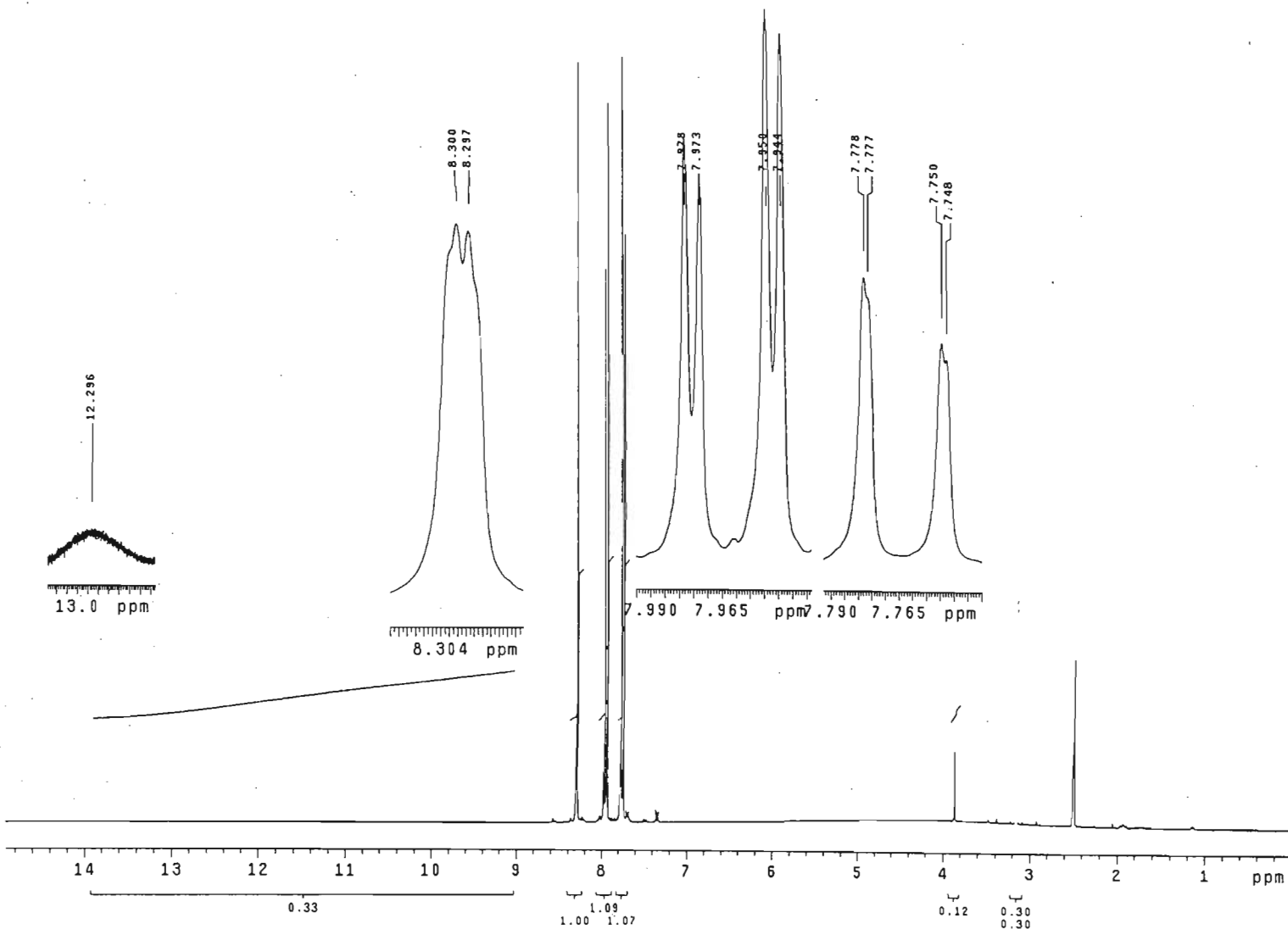


Espectro No. 1 IR (KBr): Ácido 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il carboxílico

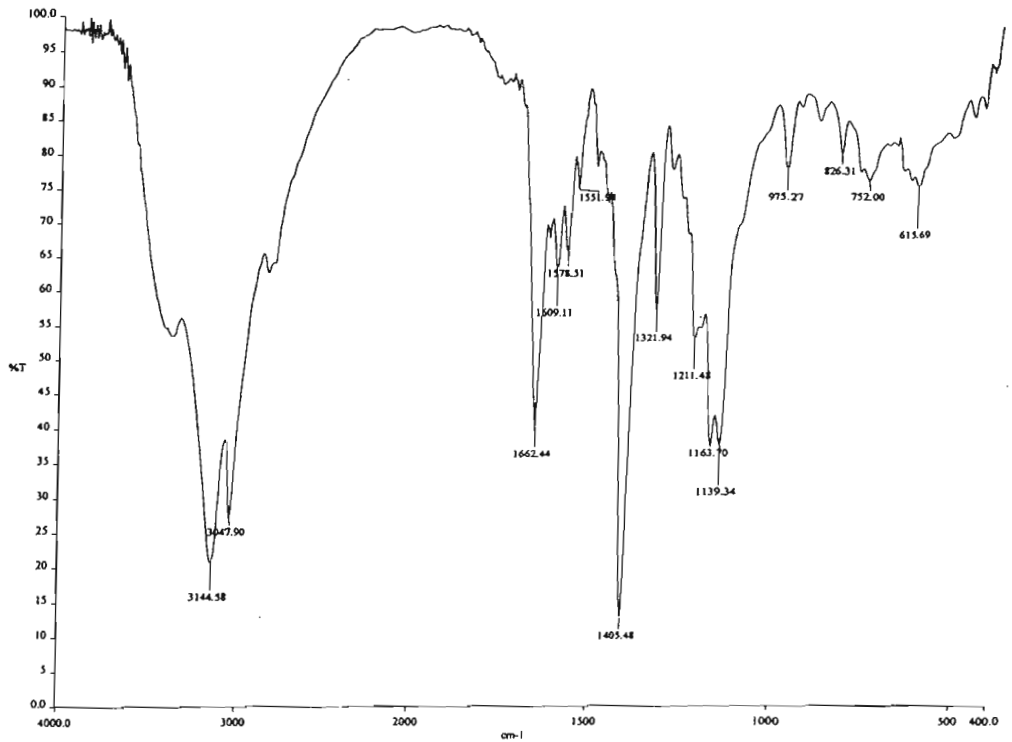


Espectro No. 2 EM (IE): Ácido 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il carboxílico

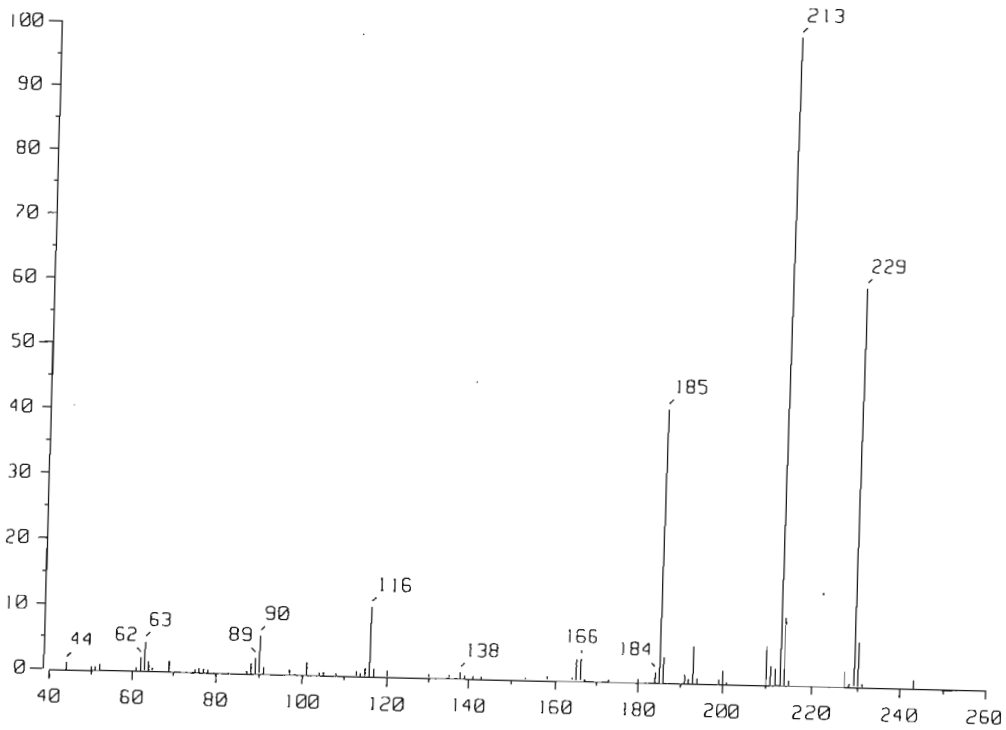




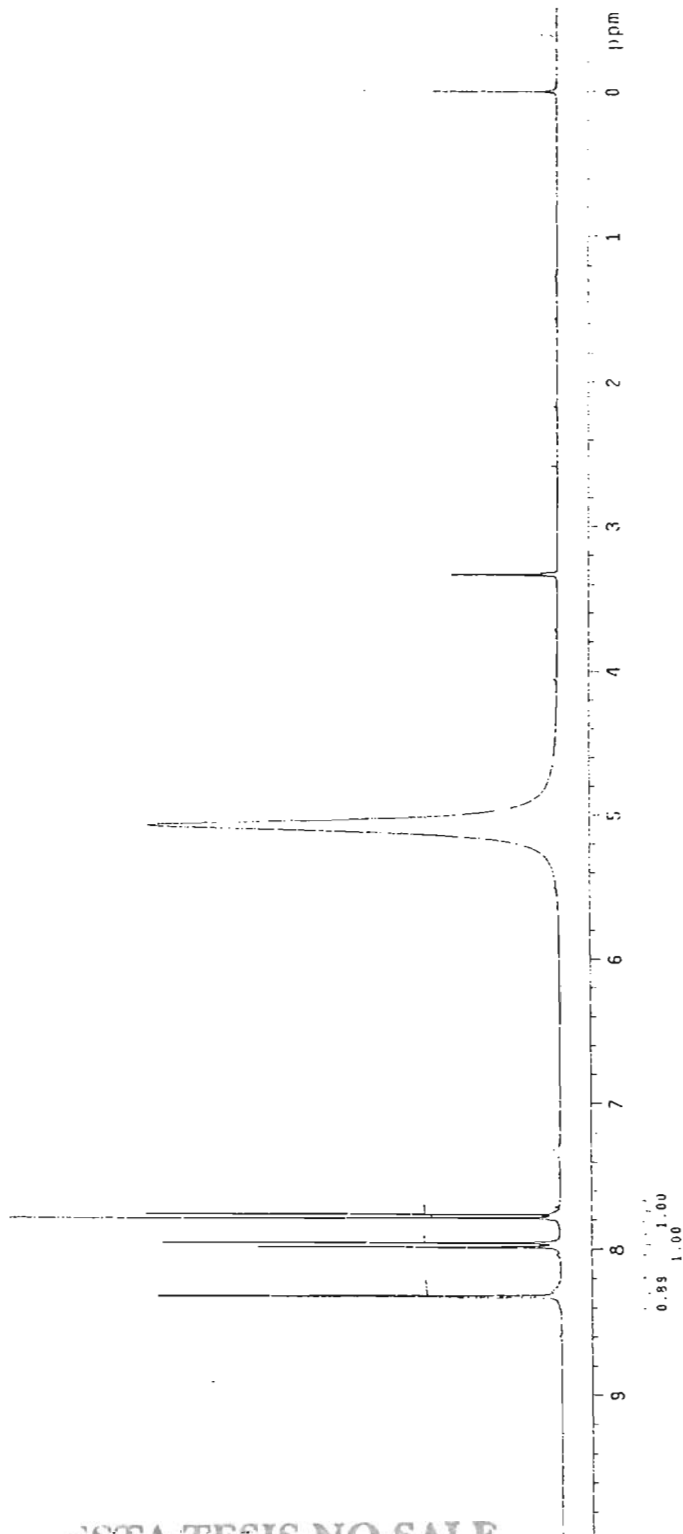
**Espectro No. 3 RMN-<sup>1</sup>H ( DMSO-d<sub>6</sub>): Ácido 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il carboxílico**



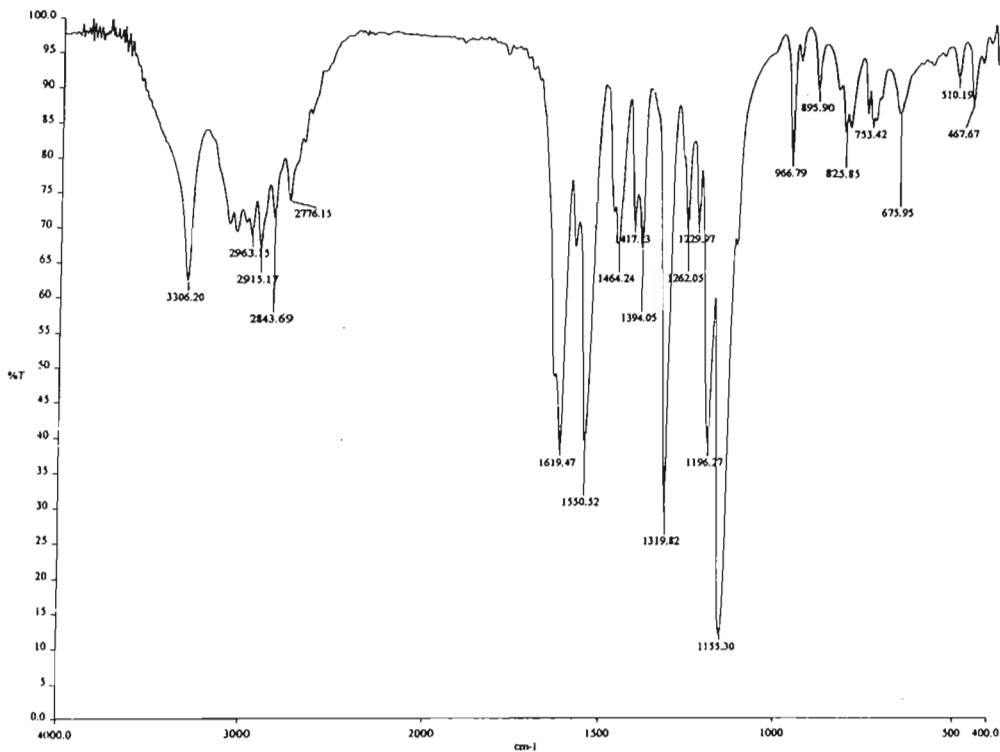
**Espectro No. 4 IR (KBr): 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida**



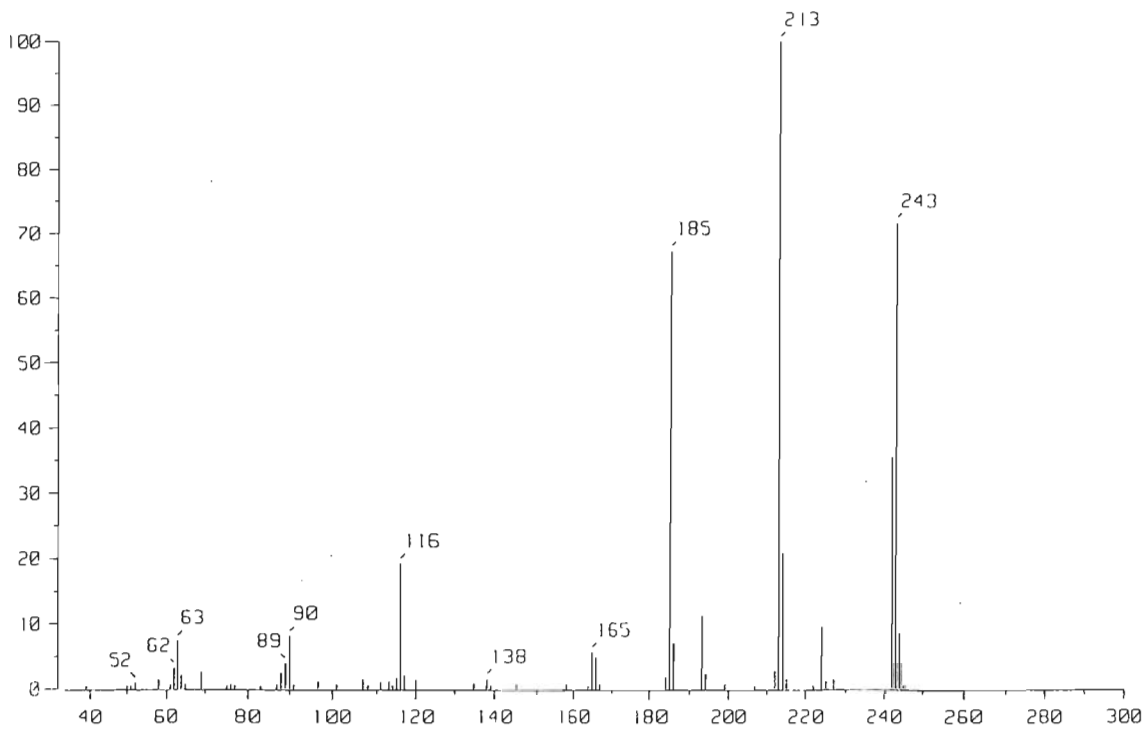
**Espectro No. 5 EM (IE): 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida**



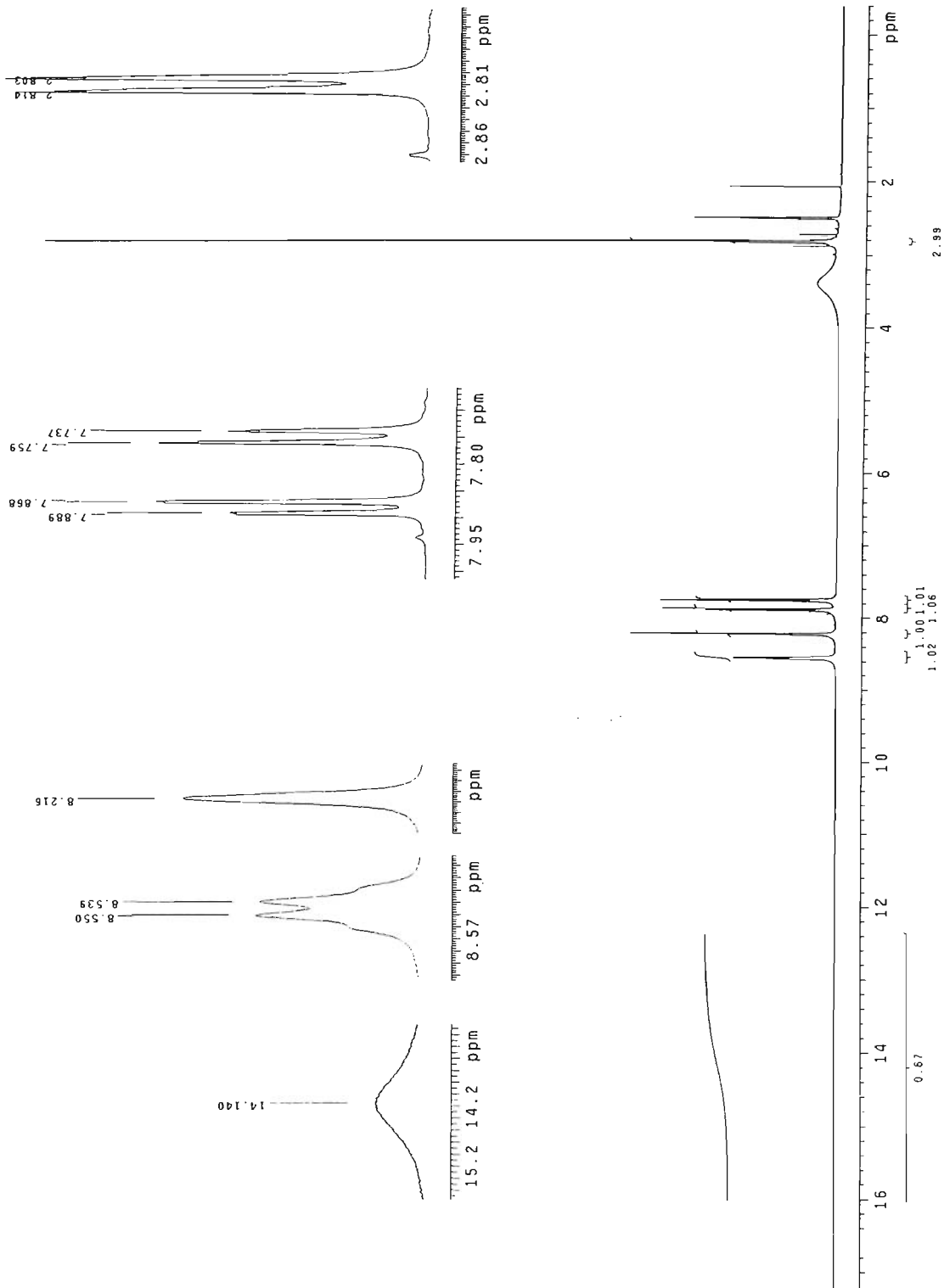
Espectro No. 6 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CH}_2\text{OH-d}_3$ ): 2-((trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



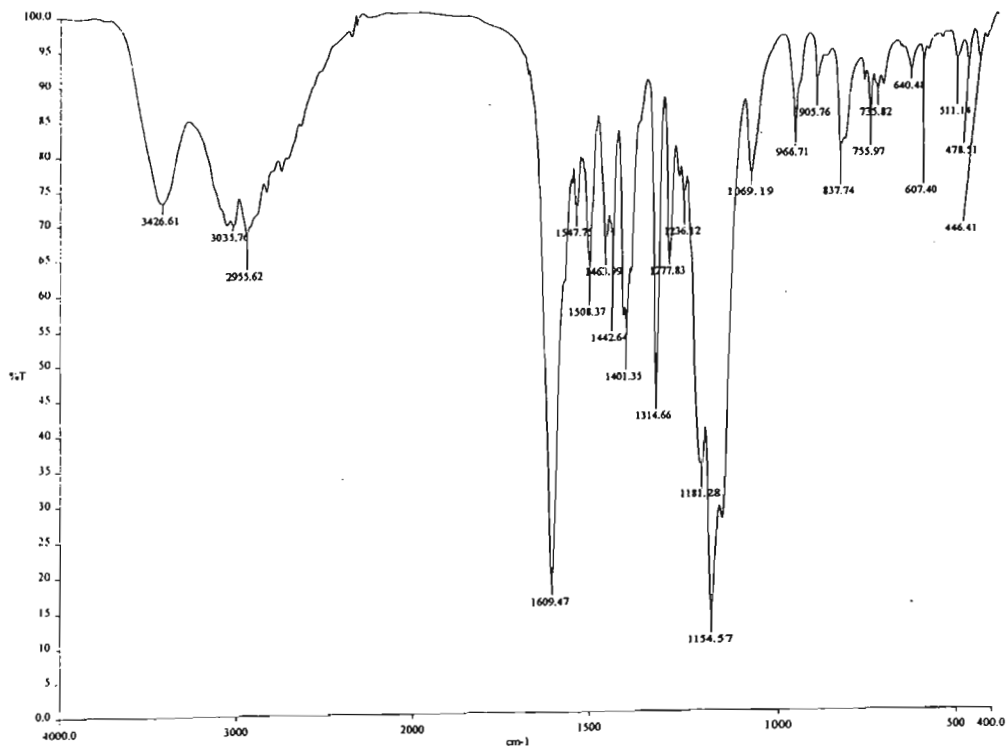
**Espectro No. 7 IR (KBr):** *N*-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



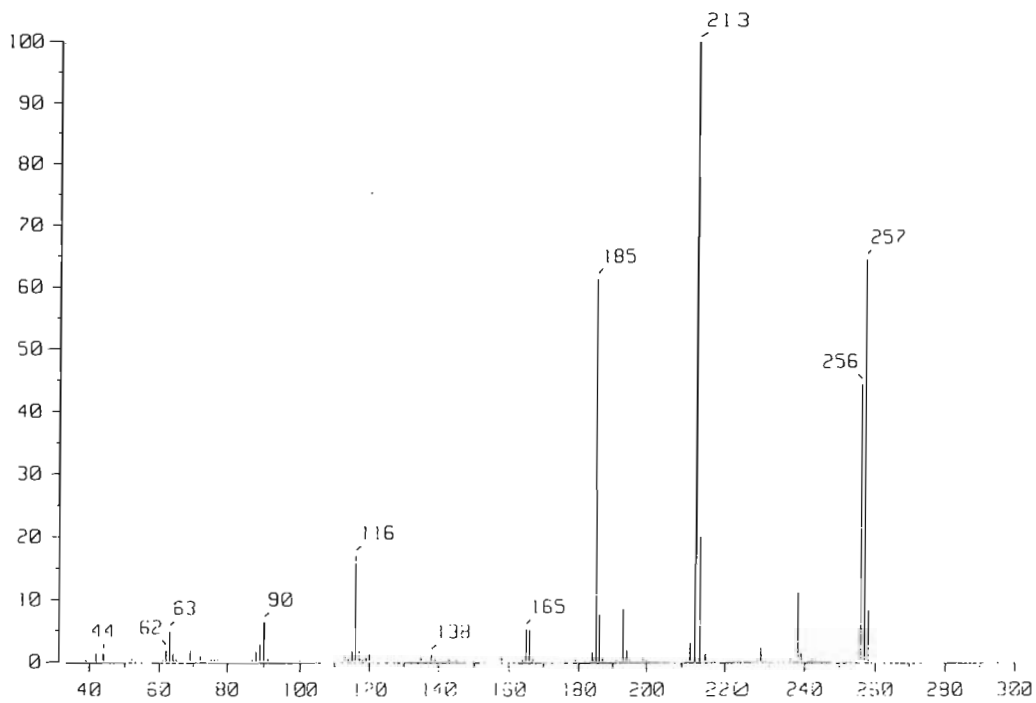
**Espectro No. 8 EM (IE):** *N*-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



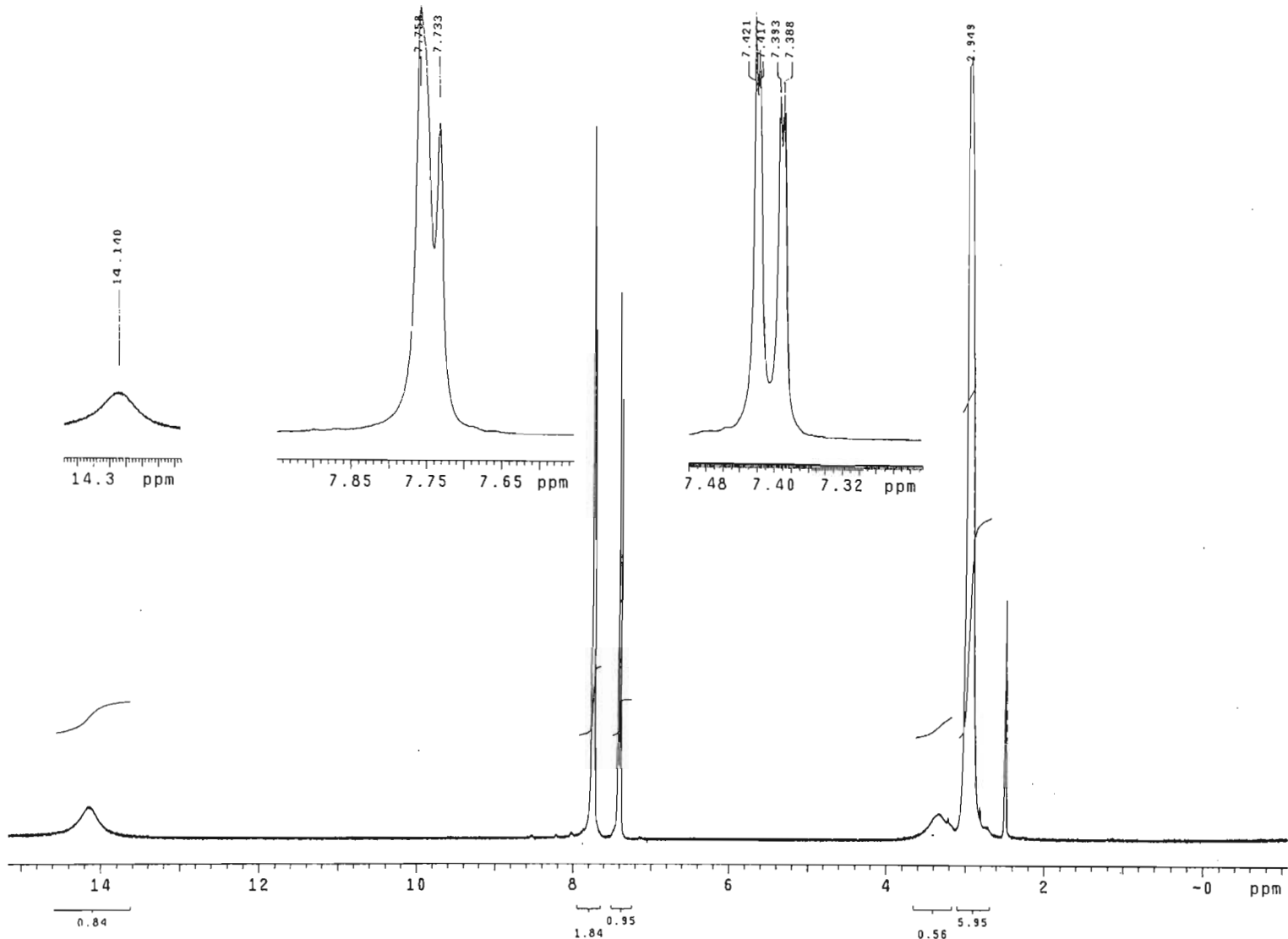
Espectro No. 9 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): N-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



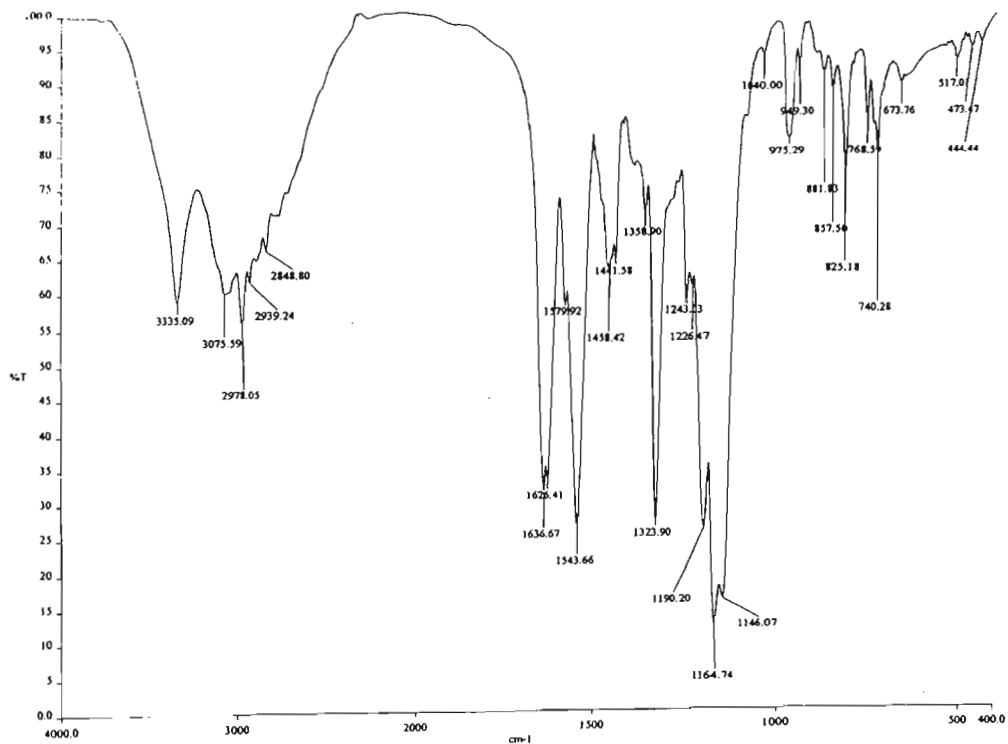
Espectro No. 10 IR (KBr): *N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



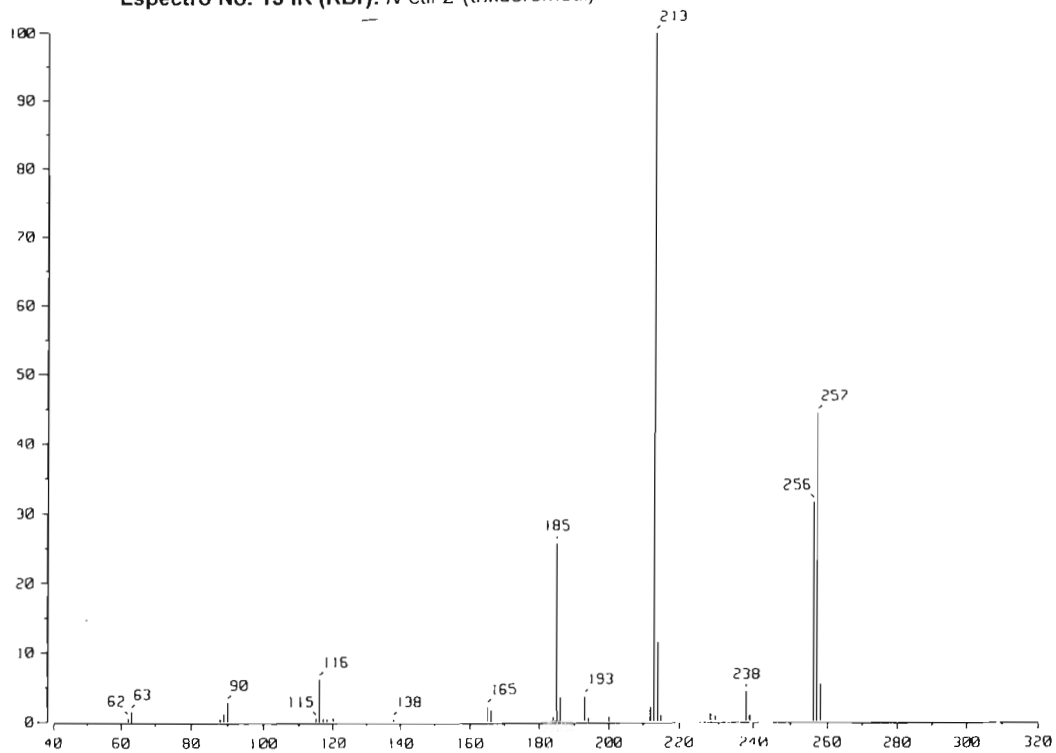
Espectro No. 11 EM (IE): *N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida <sup>m/z</sup>



Espectro No. 12 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): *N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida

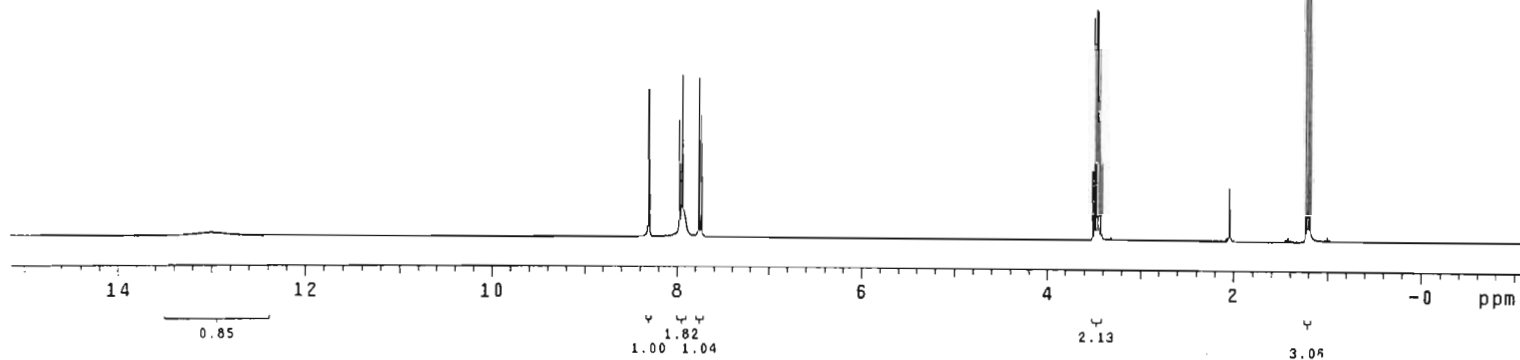
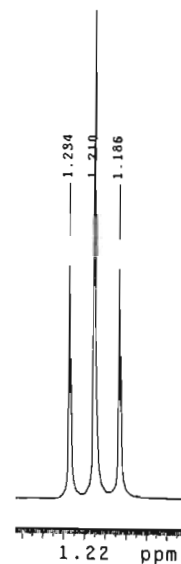
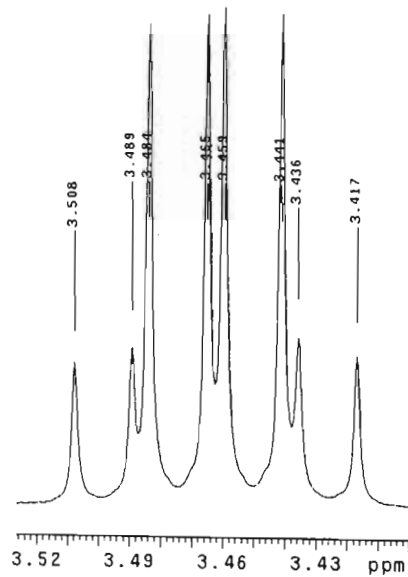
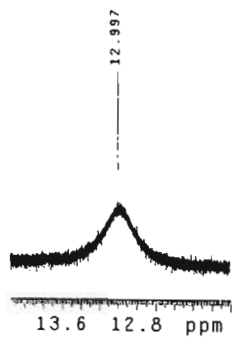


**Espectro No. 13 IR (KBr):** *N*-etil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

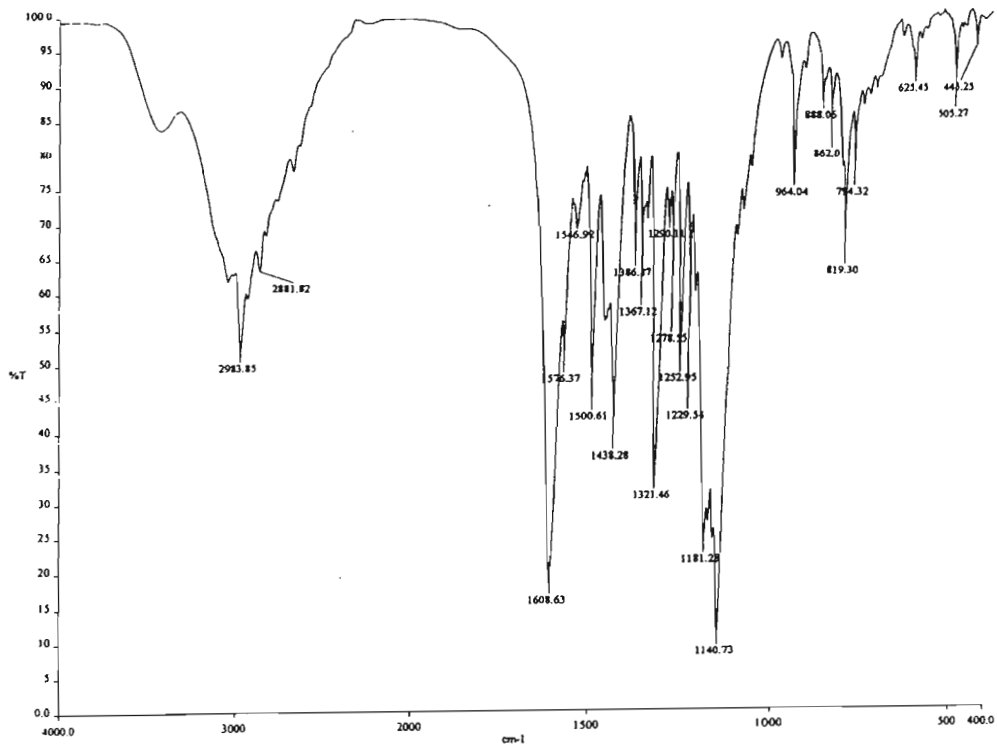


**Espectro No. 14 EM (IE):** *N*-etil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

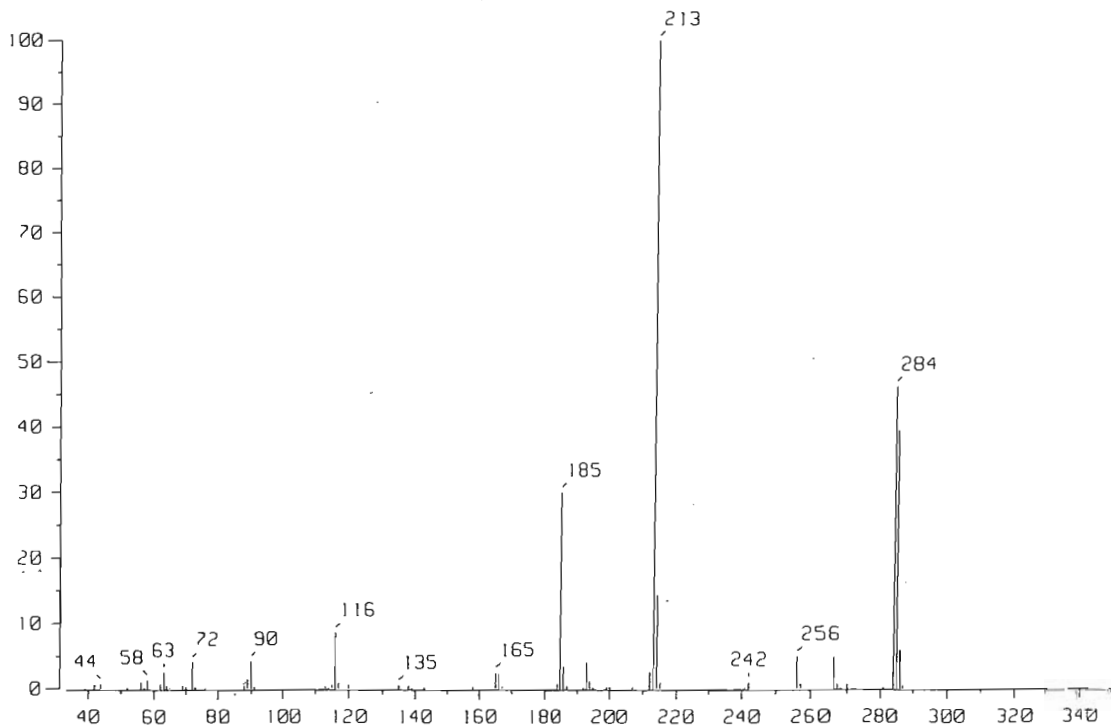




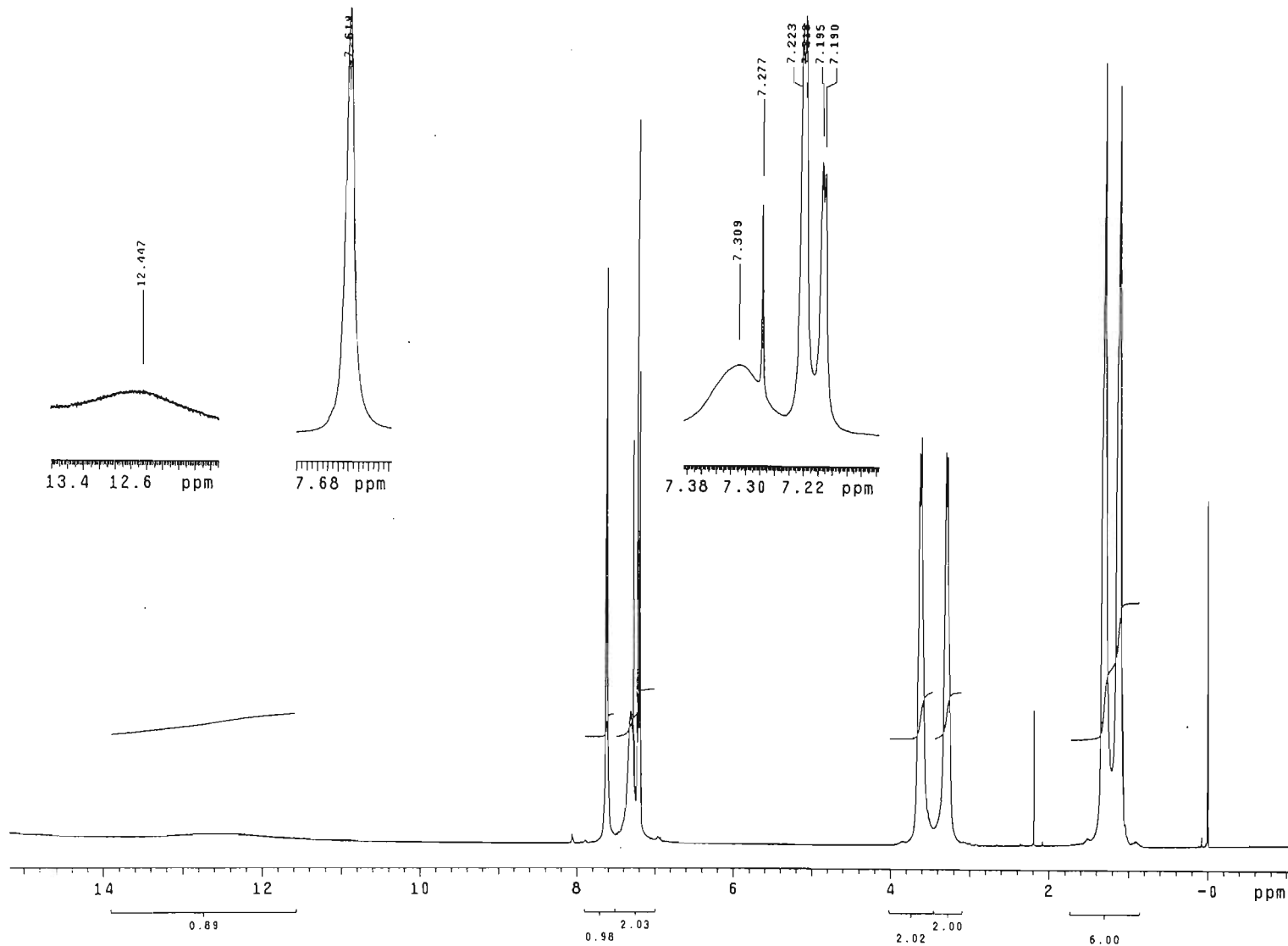
Espectro No. 15 RMN-<sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): *N*-etil-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida



Espectro No. 16 IR (KBr): *N,N*-dietil-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida



Espectro No. 17 EM (IE): *N,N*-dietil-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida



Espectro No. 18 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N,N*-dietil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida