



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD GIARDICIDA DE NUEVOS DERIVADOS *DI-* Y *TRI-* SUSTITUIDOS DEL
1-METILBENCIMIDAZOL

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. EN C. DAVID VALDEZ PADILLA



TUTOR: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

AÑO: 2012



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Dr. Rafael Castillo Bocanegra, le agradezco por aceptarme como su alumno y brindarme la oportunidad para desarrollar este proyecto de doctorado, gracias por su apoyo, recomendaciones y enseñanzas tan valiosas.

Agradezco a los miembros del comité tutorial y tutorial ampliado Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Enrique Ángeles Anguiano, Dra. Lilián Yépez Mulia y Dr. Benjamín Ortiz Mendoza por sus indicaciones y recomendaciones para mejorar mi formación doctoral.

Asimismo, agradezco la revisión y las sugerencias de corrección al documento de tesis del jurado asignado para el examen de grado: Dra. Rachel Mata Essayag, Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora, Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas, Dr. Benjamín Ortiz Mendoza y Dr. José Alfredo Vázquez Martínez. Sus indicaciones han sido de mucha importancia en la redacción de este documento.

A la Mtra. Olivia Soria Arteche y al Mtro. Walter Alberto Gloria Greimel les doy las gracias por sus valiosos consejos para mejorar mi formación.

Agradezco a la Mtra. Alicia Hernández Campos por sus consejos para la realización de esta tesis, al Mtro. Jaime Pérez Villanueva por sus enseñanzas de QSAR y al Dr. Sergio Rodríguez Morales por proporcionar el modelo de QSAR.

A la Dra. Lilían Yépez Mulia y Biol. Amparo Tapia Contreras por sus esfuerzos en las determinaciones de las pruebas biológicas en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

A la Mtra. Rosa Isela del Villar, Mtro. Víctor Manuel Arroyo Sánchez, Mtra. Georgina Duarte Lisci, Q. Marisela Gutiérrez Franco, Mtra. Nayeli López Balbiaux y Q.F.B. Víctor Hugo Lemus Neri, de la Unidad de Servicios de Apoyo la Investigación (USAI), Facultad de Química, UNAM, les agradezco la determinación de los espectros. Sin su entusiasta participación este trabajo de tesis no se habría terminado

A mis compañeros de laboratorio del L-122 les doy las gracias por el apoyo brindado durante la realización de la tesis.

Agradezco al CONACyT el apoyo de la beca otorgada (con número de becario: 185007) durante mis estudios de doctorado, así como el apoyo de los proyectos V43629-M y 80093. También agradezco a la DGAPA por el apoyo otorgado al proyecto IN211806.

A la UNAM por permitirme realizar mis estudios.

DEDICATORIAS

A mi familia, gracias por sus consejos y todo el apoyo para seguir adelante.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dra. Rachel Mata Essayag

Vocal: Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora

Vocal: Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas

Vocal: Dr. Benjamín Ortíz Mendoza

Secretario: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Esta tesis se desarrolló en la Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Laboratorio L-122, de la UNAM, Ciudad Universitaria, bajo la dirección del Dr. Rafael Castillo Bocanegra. La parte Biológica se desarrolló en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia.

PUBLICACIÓN:

Los resultados de esta tesis están publicados en el siguiente artículo:

Valdez-Padilla, D.; Rodríguez-Morales, S.; Hernández-Campos, A.; Hernández-Luis, F.; Yépez-Mulia, L.; Tapia-Contreras, A.; Castillo, R. *Bioorg.Med. Chem.* **2009**, *17*, 1724.

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS:

V Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Los días 28 y 29 de Mayo de **2009**.

Zacatecas, Zacatecas, México.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Enfermedades parasitarias	3
2.1.1. Giardiosis	3
2.1.2. Tricomonosis	5
2.2. Tratamiento antiparasitario	6
2.3. Derivados del bencimidazol como agentes antiprotozoarios	6
2.3.1. Derivados del 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol	8
2.3.2. Derivados del 1 <i>H</i> -Bencimidazol	11
2.3.3. Derivados del 2-(Trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol	13
2.3.4. Derivados de carboxamidas bencimidazólicas	14
2.4. Problemática en el descubrimiento de fármacos	16
2.5. Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC)	18
2.6. Análisis comparativo de campos moleculares (CoMFA)	19

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. HIPÓTESIS	22
5. OBJETIVOS	22
5.1. Objetivo general	22
5.2. Objetivos específicos	22
5.2.1.- Aplicar la metodología computacional CoMFA para diseñar nuevos derivados del bencimidazol con alta predicción de actividad antiprotozoaria	22
5.2.2.- Sintetizar y caracterizar los compuestos diseñados	22
5.2.3.- Someter los nuevos compuestos sintetizados a pruebas de actividad antiprotozoaria	22
5.2.4.- Validar la metodología de CoMFA empleada	22
6. MATERIALES Y MÉTODOS	23
6.1. Metodología computacional	23
6.1.1. Selección de la base de datos	23
6.1.2. Construcción de los compuestos y análisis conformacional	25
6.1.3. Alineación	26
6.1.4. CoMFA, potenciales electrostáticos y estéricos	26

6.1.5. Análisis estadístico	26
6.1.6. Diseño de los derivados del bencimidazol	27
6.2. Parte química	29
6.2.1. Síntesis de las <i>N</i> -Metil- <i>o</i> -feniléndiaminas (1-4)	30
6.2.2. Síntesis de los derivados 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (17,23,29,35) y los 2- Acetil-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (18,24,30,36)	31
6.2.3. Síntesis de los 2-(Hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (5-8) y de los 1-Metil-1 <i>H</i> - bencimidazol-2-carbaldehídos (9-12)	32
6.2.4. Síntesis de las 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamidas (13-15,19-21,25-27,31-33)	32
6.2.5. Síntesis de los 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxilatos de etilo (16,22,28,34)	33
6.3. Parte biológica	33
6.3.1. Evaluación antiprotozoaria de los derivados del 1-metilbencimidazol (13-36)	34
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
7.1. Parte química	36
7.2. Parte biológica	51
8. VALIDACIÓN DEL MÉTODO CoMFA	55
9.CONCLUSIONES	58

10. PARTE EXPERIMENTAL	60
10.1.1. Instrumentación	60
10.1.2. Cromatografía	61
10.1.3. Reactivos y disolventes	61
10.1.4. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-(Hidroximetil)	
-1-metil-1 <i>H</i> - bencimidazoles (5-8)	61
10.1.4.1. 6-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (5)	62
10.1.4.2. 5-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (6)	62
10.1.4.3. 5,6-Dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (7)	62
10.1.4.4. 2-(1-Hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (8)	62
10.1.5. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-(1-Hidroxietil)	
-1-metil-1 -bencimidazoles (17, 23, 29, 35)	62
10.1.5.1. 6-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (17)	63
10.1.5.2. 5-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (23)	63
10.1.5.3. 5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (29)	63
10.1.5.4. 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (35)	63
10.1.6. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 1-Metil	
-1 <i>H</i> -bencimidazol-2- carbaldehído (9-12)	63
10.1.6.1. 6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (9)	64

10.1.6.2. 5-Cloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-2-carbaldehído (10)	64
10.1.6.3. 5,6-dicloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-2-carbaldehído (11)	64
10.1.6.4. 1-Metil-1<i>H</i>-bencimidazol-2-carbaldehído (12)	64
10.1.7. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-Acetil-1-metil-1<i>H</i>- bencimidazoles (18, 24, 30, 36)	64
10.1.7.1. 2-Acetil-6-Cloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol (18)	65
10.1.7.2. 2-Acetil-5-Cloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol (24)	65
10.1.7.3. 2-Acetil-5,6-Dicloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol (30)	65
10.1.7.4. 2-Acetil-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol (36)	65
10.1.8. Procedimiento general para la síntesis de los derivados de la 1-Metil-1<i>H</i>-Bencimidazol-2- carboxamidas (13-15, 19-21, 25-27, 31-33)	65
10.1.8.1. 6-Cloro-1-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-2-carboxamida (13)	66
10.1.8.2. 6-Cloro-<i>N</i>,1-dimetil-1<i>H</i>-bencimidazol-2-carboxamida (14)	66
10.1.8.3. 6-Cloro-<i>N,N</i>,1-trimetil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (15)	66
10.1.8.4. 5-Cloro-1-metil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (19)	66
10.1.8.5. 5-Cloro-<i>N</i>,1-dimetil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (20)	66
10.1.8.6. 5-Cloro-<i>N,N</i>,1-trimetil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (21)	66
10.1.8.7. 5,6-Dicloro-1-metil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (25)	66
10.1.8.8. 5,6-Dicloro-<i>N</i>,1-dimetil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (26)	66
10.1.8.9. 5,6-Dicloro-<i>N,N</i>,1-trimetil-1<i>H</i>-benzimidazol-2-carboxamida (27)	66

10.1.8.10. 1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (31)	66
10.1.8.11. <i>N</i> ,1-Dimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (32)	67
10.1.8.12. <i>N,N</i> ,1-Trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (33)	67
10.1.9. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 1-metil-1 <i>H</i> - bencimidazol-2- carboxilatos de etilo (16, 20, 24, 28)	67
10.1.9.1. 6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16)	67
10.1.9.2. 5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22)	67
10.1.9.3. 5,6-Dicloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)	67
10.1.9.4. 1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (34)	68
10.2. Parte biológica	68
10.2.1. Parásitos	68
10.2.2. Ensayos de susceptibilidad	68
11. BIBLIOGRAFÍA	69
APÉNDICE 1. ESTUDIOS PRELIMINARES SOBRE LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS (13-36)	76
1. Primer Análisis Retrosintético	76
1.1. Síntesis de las <i>N</i> -Metil- <i>o</i> -fenilendiaminas (1-4)	77
1.2. Estudio sobre la síntesis del ácido 5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxílico (64)	77
1.2.1. Vía el 5-Cloro-2-hidroximetil-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (6)	77

1.2.2. Vía el Ácido 1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxílico (70)	78
1.2.3. Vía oxidación del 2-Acetil-5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (24) con bromo y NaOH	79
1.2.4. Vía oxidación del 5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (10)	80
1.2.5. Vía el 5,6-dicloro-2-(triclorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (72)	81

APÉNDICE 2. ESPECTROSCOPIA, ESPECTROMETRÍA Y ANÁLISIS ELEMENTAL

DE LOS DERIVADOS DEL 1- METIL-1<i>H</i>-BENCIMIDAZOL (5-36)	82
6-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (5)	82
5-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (6)	88
5,6-Dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (7)	94
2-(1-Hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (8)	99
6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (9)	104
5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (10)	109
5,6-dicloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (11)	114
1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehído (12)	118
6-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (17)	122
5-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (23)	129
5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (29)	138
2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (35)	145
2-Acetil-6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (18)	151
2-Acetil-5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (24)	157

2-Acetil-5,6-Dicloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (30)	163
2-Acetil-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol (36)	168
6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamida (13)	173
5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (19)	182
5,6-Dicloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (25)	191
1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (31)	198
6-Cloro- <i>N</i> ,1-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamida (14)	207
5-Cloro- <i>N</i> ,1-dimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (20)	216
5,6-Dicloro- <i>N</i> ,1-dimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (26)	224
<i>N</i> ,1-Dimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (32)	231
6-Cloro- <i>N</i> , <i>N</i> ,1-trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (15)	238
5-Cloro- <i>N</i> , <i>N</i> ,1-trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (21)	245
5,6-Dicloro- <i>N</i> , <i>N</i> ,1-trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (27)	252
<i>N</i> , <i>N</i> ,1-Trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxamida (33)	258
6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16)	265
5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22)	273
5,6-Dicloro-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)	281
1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-carboxilato de etilo (34)	287

ANEXO (PUBLICACIÓN)

ESQUEMAS, FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS

2. ANTECEDENTES	3
Figura 1. Ciclo vital de <i>Giardia intestinalis</i>	4
Figura 2. Ciclo vital de <i>Trichomonas vaginalis</i>	5
Figura 3. Fármacos usados en el tratamiento contra protozoarios	6
Tabla 1. Estructura y actividad de los derivados del 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol	9
Tabla 2. Estructura y actividad contra <i>G. intestinalis</i> de los derivados del 1 <i>H</i> -bencimidazol	11
Figura 4. 4,5,6,7-tetracloro-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol contra <i>Ancylostoma caninum</i> , <i>Hemonchus contortus</i> , <i>Ascaris summ</i> y <i>Fasciola hepática</i>	13
Tabla 3. Estructura y actividad contra <i>G. intestinalis</i> de los derivados del 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol	13
Figura 5. Carbamato antihelmíntico	14
Tabla 4. Estructura y actividad contra <i>G. intestinalis</i> de las carboxamidas bencimidazólicas	15
Esquema 1. Etapas y el tiempo para descubrir un fármaco	17
Tabla 5. Ejemplos de fármacos desarrollados por métodos computacionales	18
Figura 6. Métodos generales del DiFAC y su integración en el diseño racional de fármacos	19
6. MATERIALES Y MÉTODOS	23
Tabla 6. Base de datos de derivados del bencimidazol	23
Tabla 7. Resultados del estudio CoMFA	27
Figura 7. Contornos estéricos y electrostáticos del modelo CoMFA	27
Tabla 8. Derivados del bencimidazol diseñados por CoMFA	28

Esquema 2. Análisis retrosintético	30
Esquema 3. Síntesis de la <i>o</i> -Fenilendiaminas	31
Esquema 4. Oxidación del alcohol	31
Esquema 5. Síntesis de los carbaldehídos	32
Esquema 6. Síntesis de las carboxamidas	33
Esquema 7. Síntesis de los carboxilatos de etilo	33
Esquema 8. Evaluación antiprotozoaria	35
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
Tabla 9. Constantes físicas y rendimientos obtenidos de los derivados del 1-Metilbencimidazol sintetizados (5-36)	43
Tabla 10. Espectroscopia, espectrometría y análisis elemental de los derivados del 1- metilbencimidazol (5-36)	45
Tabla 11. Actividad de los derivados (13-36) en μM contra <i>G. intestinalis</i> y <i>T. vaginalis</i>	52
Tabla 12. Actividad de los derivados (13-36) en pCl_{50} contra <i>G. intestinalis</i> y <i>T. vaginalis</i>	53
8. VALIDACIÓN DEL MÉTODO CoMFA	55
Tabla 13. Actividades predichas por CoMFA y experimentales de <i>Giardia Intestinalis</i> de los derivados del 1-metilbencimidazol (13-36)	55
Gráfica 1. Las actividades experimentales versus actividades predichas	56
Gráfica 2. Las actividades experimentales versus actividades predichas	57
10. PARTE EXPERIMENTAL	60
Figura 8. Derivados del 2-(Hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (5-8)	62
Figura 9. Derivados del 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (17, 23, 29, 35)	62

Figura 10. Derivados del 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carbaldehídos (9-12)	63
Figura 11. Derivados del 2-Acetil-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazoles (18, 24, 30, 36)	64
Figura 12. Derivados de la 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamidas (13-15, 19-21, 25-27, 31-33)	65
Figura 13. Derivados del 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxilatos de etilo (16, 20, 24, 28)	67
APÉNDICE 1. ESTUDIOS PRELIMINARES SOBRE LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS (13-36)	76
Esquema 9. Primer análisis retrosintético	76
Esquema 10. Síntesis de la <i>o</i> -Fenilendiaminas	77
Esquema 11. Síntesis del 1-Metilbencimidazol	78
Esquema 12. Síntesis de los 1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxilatos de etilo	79
Esquema 13. Vía bromoformo	80
Esquema 14. Síntesis del 1-Metilbencimidazol en condiciones ácidas	80
Esquema 15. Vía Triclorometil	81

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de Etilo
Anal. Calcd.	Análisis Calculado
c	Señal Cuádruple
ccf	Cromatografía en Placa Fina
Cl ₅₀	Concentración Inhibitoria Media
CoMFA	Análisis Comparativo de Campos Moleculares
conc.	Concentrado
d	Señal Doble
dd	Señal Doble de Dobles
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DIFAC	Diseño de Fármacos Asistido por Computadora
DMSO-d ₆	Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado
EIMS	Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico
Exp.	Experimental
FAB	Bombardeo Rápido de Átomos
FABMS	Espectrometría de Masas por Bombardeo Rápido de Átomos
FABHRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución por Bombardeo Rápido de Átomos
Hora, horas	h
Hz	Hertz
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
M ⁺	Ion Molecular
m	Señal Múltiple
MnO ₂ act	Dióxido de Manganeso Activado
Mmol	Milimol
Me ₄ Si	Tetrametilsilano
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NOE	Efecto Nuclear Overhauser

ABREVIATURAS

NOESY	Espectroscopia con Efecto Nuclear Overhauser
Ni-Raney	Níquel Raney
n.e.	No Se Estimó
OMS	Organización Mundial de la Salud
pb	Pico Base
Pf	Punto de Fusión
PM	Peso Molecular
ppm	Partes por millón
PLS	Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales
q^2	Coefficiente de Correlación Cruzada
QSAR	Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad
QSAR-3D	Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad en tres Dimensiones
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
Ref	Referencia
r^2	Coefficiente Convencional de Correlación
s	Señal Simple
sa	Señal Amplia
sd	Señal Simple Dobleada
SEE	Error Estándar de Estimación
SDEP	Error Estándar de Predicción
t	Señal Triple
UIMEIP	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
UV	Ultravioleta
μM	Micromol
δ	Desplazamiento Químico

RESUMEN

En esta tesis se describe el diseño y la síntesis de los siguientes derivados del 1-metil-1*H*-bencimidazol: 2-aminocarbonil-6-cloro (**13**), 6-cloro-2-(metilamino)carbonil (**14**), 6-cloro-2-(dimetilamino)carbonil (**15**), 2-carbetoxi-6-cloro (**16**), 6-cloro-2-(1-hidroxietil) (**17**), 2-acetil-6-cloro (**18**), 2-aminocarbonil-5-cloro (**19**), 5-cloro-2-(metilamino)carbonil (**20**), 5-cloro-2-(dimetilamino)carbonil (**21**), 2-carbetoxi-5-cloro (**22**), 5-cloro-2-(1-hidroxietil) (**23**), 2-acetil-5-cloro (**24**), 2-aminocarbonil-5,6-dicloro (**25**), 5,6-dicloro-2-(metilamino)carbonil (**26**), 5,6-dicloro-2-(dimetilamino)carbonil (**27**), 2-carbetoxi-5,6-dicloro (**28**), 5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil) (**29**), 2-acetil-5,6-dicloro (**30**), 2-aminocarbonil (**31**), 2-(metilamino)carbonil (**32**), 2-(dimetilamino)carbonil (**33**), 2-carbetoxi (**34**), 2-(1-hidroxietil) (**35**) and 2-acetil (**36**). El diseño de los compuestos (**13-36**) como posibles giardicidas se realizó en parte empleando la metodología computacional de CoMFA. Los compuestos sintetizados se caracterizaron por sus datos espectrocópicos y espectrométricos. La evaluación antiparasitaria in vitro contra *Giardia intestinalis* mostró que los compuestos (**13-16**) fueron más potentes que el metronidazol, el fármaco de elección para esta parasitosis. La mayoría de los compuestos anteriores fueron equiparables en actividad al albendazol, un compuesto con potente actividad giardicida. Adicionalmente, los compuestos (**13-36**) se evaluaron in vitro contra *Trichomonas vaginalis*. En este modelo de parásito los compuestos ensayados fueron más potentes que el albendazol. La mayoría de ellos fueron tan activos como el metronidazol, destacando los compuestos (**22,23,27-30**) y (**34**) que fueron significativamente más potentes que este fármaco.

ABSTRACT

In this thesis the design and synthesis of the following 1-methyl-1*H*- benzimidazole derivatives is described: 2-aminocarbonyl-6-chloro (**13**), 6-chloro-2-(methylamino)carbonyl (**14**), 6-chloro-2-(dimethylamino)carbonyl (**15**), 2-carbetoxy-6-chloro (**16**), 6-chloro-2-(1-hydroxyethyl) (**17**), 2-acetyl-6-chloro (**18**), 2-aminocarbonyl-5-chloro (**19**), 5-chloro-2-(methylamino)carbonyl (**20**), 5-chloro-2-(dimethylamino)carbonyl (**21**), 2-carbetoxy-5-chloro (**22**), 5-chloro-2-(1-hydroxyethyl) (**23**), 2-acetyl-5-chloro (**24**), 2-aminocarbonyl-5,6-dichloro (**25**), 5,6-dichloro-2-(methylamino)carbonyl (**26**), 5,6-dichloro-2-(dimethylamino)carbonyl (**27**), 2-carbetoxy-5,6-dichloro (**28**), 5,6-dichloro-2-(1-hydroxyethyl) (**29**), 2-acetyl-5,6-dichloro (**30**), 2-aminocarbonyl- (**31**), 2-(methylamino)carbonyl (**32**), 2-(dimethylamino)carbonyl (**33**), 2-carbetoxy (**34**), 2-(1-hydroxyethyl) (**35**) and 2-acetyl (**36**). The design of compounds (**13-36**) as possible giardicidal agents was done, in part, by CoMFA computational methodology. The synthesized compounds were characterized by their spectroscopic and spectrometric data. The in vitro antiparasitic activity against *Giardia intestinalis* indicated that (**13-16**) were more potent than metronidazole, the drug of choice for this infection. Most of the compounds tested were as active as albendazole, a potent giardicidal agent. In addition, (**13-36**) were tested in vitro against *Trichomonas vaginalis*. In this test, all of them were more active than albendazole. Most of them were as active as metronidazole; in particular, compounds (**22,23,27,28,29,30**) and (**34**) were more potent than this drug.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias causadas por protozoarios y helmintos todavía son un problema de salud pública en países en vías de desarrollo, entre ellos México. Estas enfermedades ocupan uno de los primeros lugares de morbilidad en el ámbito mundial. De acuerdo a la OMS, más de la mitad de la población mundial está infectada con algún tipo de parásito. Entre ellos, *Giardia intestinalis*, el agente causal de la Giardiasis que afecta principalmente a la población infantil causando retraso en el crecimiento y desarrollo. La OMS ha estimado que más de 200 millones de infecciones se adquieren anualmente en todo el mundo.⁶² Por otro lado, *Trichomonas vaginalis* es el agente causal de la enfermedad de transmisión sexual en humanos llamada trichomonosis, con una incidencia de más de 200 millones de personas en el mundo.^{62, 63} En ambas parasitosis, giardiasis y trichomonosis, el fármaco de elección es el metronidazol, un nitroimidazol que ha estado en el mercado por más de 40 años.^{8,10,11} Aunque el metronidazol es un excelente agente terapéutico, tiene efectos colaterales que limitan su uso, además, el consumo indiscriminado ha llevado a la generación de cepas resistentes a este fármaco.⁶⁴ La nitazoxanida es un fármaco nitroheterocíclico de creación relativamente reciente que se ha usado con éxito en el tratamiento de la giardiasis; sin embargo, debido a la diferente respuesta individual a los fármacos, es imprescindible contar con más opciones de tratamiento. Por consiguiente, la búsqueda de nuevos agentes giardicidas y trichomonicidas es de la mayor importancia. En este aspecto, desde el año 1995, investigadores de la Facultad de Química, Departamento de Farmacia y del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS han unido esfuerzos en un proyecto de investigación amplio cuyo propósito es el diseño, síntesis y determinación de la actividad antiparasitaria, incluyendo la giardicida y trichomonicida, de derivados del bencimidazol.

Como parte de este programa, encaminado a determinar los requerimientos estructurales que deben tener los derivados del bencimidazol para presentar actividad antiparasitaria, se han sintetizado y evaluado un número elevado de compuestos que a la fecha constituyen una base de datos estructura-actividad antiparasitaria significativa que ha servido, conjuntamente con información de la actividad antiparasitaria reportada

por otro grupo y evaluada en el Centro Médico Nacional, para aplicar un diseño racional y computarizado de nuevos derivados del bencimidazol. En particular, en esta tesis se diseñaron y sintetizaron derivados del 1-metil-1*H*-bencimidazol sustituidos en la posición 2 con grupos aminocarbonilo, *N*-metilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxietilo y acetilo; y en el anillo bencenoide con o sin cloro. Posteriormente, los compuestos sintetizados fueron evaluados in vitro contra *G. intestinalis* y *T vaginalis*.

2. ANTECEDENTES

2.1. Enfermedades parasitarias

Las enfermedades parasitarias del tracto gastrointestinal son probablemente las más frecuentes entre la población mexicana, debido, entre otras causas, a la falta de servicios sanitarios y agua potable, inadecuada higiene personal y la ingesta de alimentos mal cocidos.¹⁻³ Las parasitosis intestinales son una de las principales causas de morbilidad;⁴ éstas pueden producirse por la ingestión de quistes de protozoos, huevos o larvas de gusanos, o por la penetración de larvas por vía transcutánea desde el suelo. Cada parásito realiza un recorrido específico en el huésped y puede pasar a nivel sistémico e invadir uno o varios órganos.⁵ De acuerdo a la OMS, en 1998 el número total de humanos infectados en el mundo fue estimado en más de 3,500 millones, de una población total de 5,960 millones.⁶ En los humanos, la población principalmente afectada es la de niños y jóvenes entre 1 y 19 años. A pesar de los avances científicos logrados en los últimos 50 años, las enfermedades parasitarias causadas por protozoarios y helmintos siguen prevaleciendo.⁷ De importancia para esta tesis se encuentran *Giardia intestinalis*, que causa la giardiosis y *Trichomonas vaginalis*, que causa la trichomonosis.

2.1.1. Giardiosis

La giardiosis o giardiasis es una infección del intestino delgado causada por *Giardia intestinalis*; un parásito unicelular, flagelado, anaerobio tolerante.⁸ Es causa común de diarrea endémica y epidémica en todo el mundo y es especialmente frecuente entre los niños en sitios en que las condiciones sanitarias son deficientes. El periodo de incubación es de 1 a 2 semanas después de la ingestión de los quistes, presentando diversos síntomas como náuseas, calambres estomacales, diarrea y vómito. La etapa aguda puede durar de 3 a 4 días, pero puede persistir durante mucho más tiempo.⁸ Aunque no es una causa importante de mortalidad, su fisiopatología tiene graves implicaciones en las tasas de crecimiento de la población infantil.² Los quistes son las formas resistentes responsables de la transmisión de la giardiosis. Los quistes y trofozoítos (**Figura 1**) se encuentran en las heces (estadio diagnóstico) (1). La infección ocurre por la ingestión de quistes en agua y alimentos contaminados (2). En el intestino

delgado la eclosión libera a los trofozoítos (cada quiste produce dos trofozoítos) (3). Los trofozoítos se multiplican longitudinalmente por fisión binaria longitudinal, permaneciendo en el lumen del intestino delgado proximal donde pueden estar libres o adheridos a la mucosa del duodeno por el disco de succión ventral (4). El enquistamiento ocurre cuando el parásito transita hacia el colon. El estadio de quiste se encuentra más comúnmente en las heces no diarreicas (5). Puesto que los quistes son infectantes, es posible la transmisión de persona a persona. A veces los animales son infectados con *G. intestinalis*, pero no está clara su importancia como reservorio.⁹

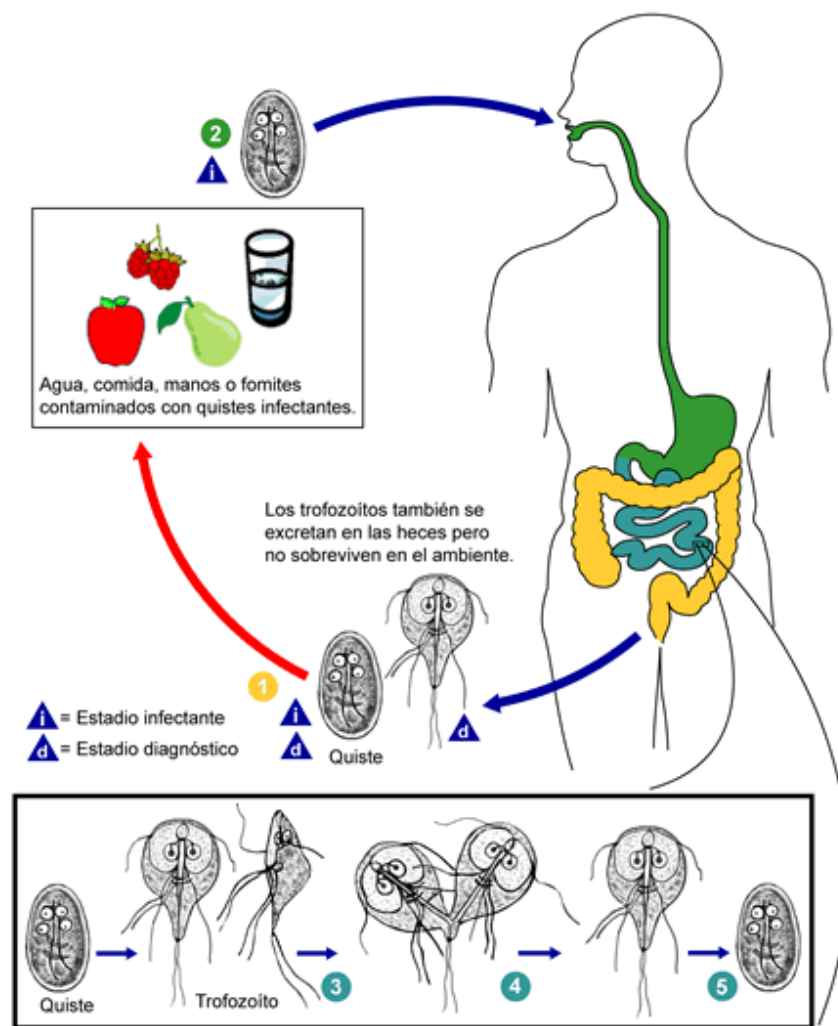


Figura 1. Ciclo vital de *Giardia intestinalis*.

2.1.2. Trichomonosis

La trichomonosis, tricomonosis o tricomoniasis es una enfermedad común de transmisión sexual causada por el protozoo flagelado *Trichomonas vaginalis* (**Figura 2**) que afecta el tracto urogenital tanto de hombres como de mujeres. Los trofozoítos tienen cuatro flagelos anteriores libres y uno asociado a lo largo del borde exterior de la membrana ondulatoria.⁸ El parásito se reproduce en las mucosas de las vías urinarias y genitales en la forma de trofozoíto, esta misma forma es la infectante por contacto directo, pues no se conoce la forma de quiste; no sobrevive al medio ambiente y se dividen por fisión binaria.² La OMS ha estimado que más de 200 millones de infecciones se adquieren anualmente en todo el mundo.^{6,62} El parásito infecta principalmente el epitelio escamoso del aparato genital, pero puede ser recuperado de la uretra y se ha encontrado en las trompas de Falopio y la pelvis. En los hombres, *T. vaginalis* provoca uretritis y prostatitis.⁹

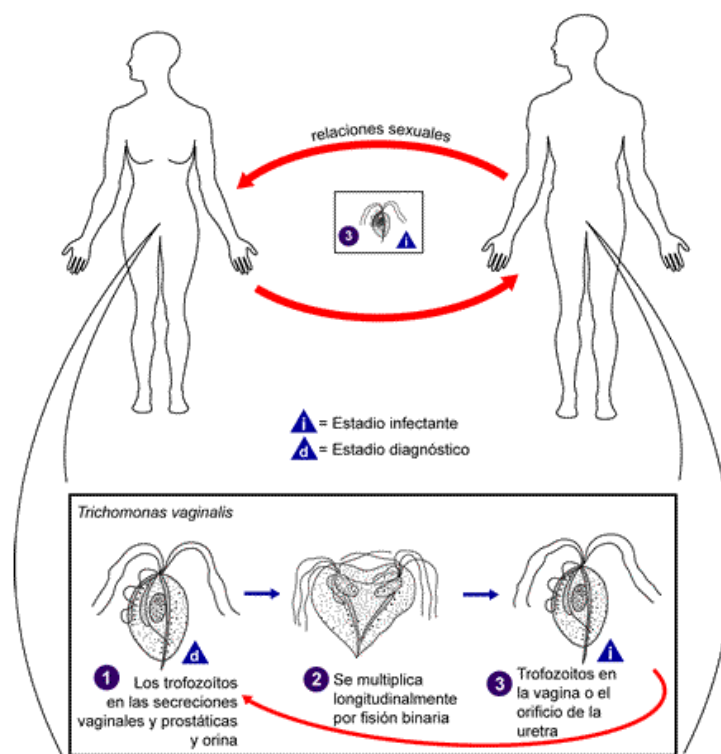
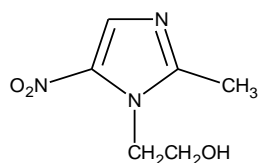


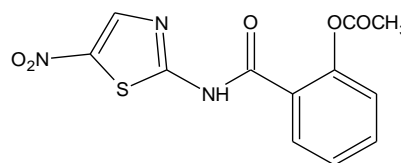
Figura 2. Ciclo vital de *Trichomonas vaginalis*.

2.2. Tratamiento antiparasitario

En el tratamiento de la giardiosis y tricomonosis se emplea como fármaco de elección al metronidazol, un nitroimidazol que ha estado en el mercado por más de 40 años; sin embargo, los efectos secundarios y la aparición de cepas resistentes a este derivado limitan su uso.^{8,10,11} Recientemente se ha encontrado que la nitazoxanida, un nitrotiazol, es también un antiparasitario de amplio espectro de acción (**Figura 3**).¹²



Metronidazol



Nitazoxanida

Figura 3. Fármacos usados en el tratamiento contra protozoarios.

2.3. Derivados del bencimidazol como agentes antiprotozoarios

Hasta hace poco se consideraba que la actividad antiparasitaria de los bencimidazol 2-carbamatos era únicamente antihelmíntica; sin embargo, se ha demostrado que el albendazol y el mebendazol son efectivos in vitro contra protozoarios como *G. intestinalis* y *T. vaginalis*, entre otros.¹³⁻¹⁵ Los ensayos clínicos han mostrado que el albendazol es tan efectivo como el metronidazol en el tratamiento de la giardiosis.¹⁶⁻¹⁸

Considerando la problemática de las enfermedades parasitarias, investigadores del laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, UNAM y del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS, crearon un proyecto amplio de investigación en el año 1995 encaminado a obtener información básica sobre los requerimientos estructurales para la actividad antihelmíntica y antiprotozoaria de los derivados del bencimidazol.

En este proyecto se tomó en cuenta las ventajas y desventajas, enlistadas abajo, de los derivados del bencimidazol y de los nitroheterociclos como agentes antiparasitarios.

(a) Ventajas de los 2-Carbamatos Bencimidazol

Amplio espectro de acción.

Relativamente económicos.

Actúan preferentemente en el tracto gastrointestinal.

Relativamente fáciles de preparar.

Mecanismo de acción bien definido.

(b) Desventajas de los 2-Carbamatos Bencimidazol

Sumamente insolubles.

Poca absorción y baja biodisponibilidad.

No son recomendados para parasitosis extraintestinales.

Un reto formularlos para inyectables de uso veterinario.

Han generado resistencia en los parásitos.

(c) Ventajas de los Nitroheterociclos

Amplio espectro de acción sobre organismos anaeróbicos.

Se pueden formular de muchas maneras.

Alta absorción y biodisponibilidad.

Recomendados también para infecciones sistémicas.

(d) Desventajas de los Nitroheterociclos

Efectos secundarios indeseables.

Alta toxicidad.

Han generado resistencia en los parásitos.

Tomando en consideración lo anterior, se emprendió un estudio sistemático de síntesis y actividad antiparasitaria de derivados del bencimidazol, del cual se describe a continuación lo más importante para esta tesis.

2.3.1. Derivados del 1-Metil-1*H*-bencimidazol

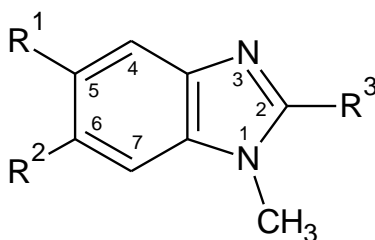
El primer grupo de compuestos que se diseñó, sintetizó y evaluó contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* se presenta en la **Tabla 1**. Como se aprecia, estos compuestos (**RSD1-24**) son derivados del bencimidazol que en la posición 1 tienen un grupo metilo. En la posición 2 tienen un grupo de diferente polaridad: hidrógeno, metilo, amino, mercapto, metiltio y carbamato de metilo. En el anillo bencenoide pueden o no tener uno o dos cloros.¹⁹ La introducción del grupo metilo en la posición 1 se consideró por los motivos siguientes:

- (a) Para evitar el efecto tautomérico que sufre la molécula del bencimidazol, lo que permitiría tener compuestos con estructuras bien definidas.
- (b) Para conocer la importancia que tiene el hidrógeno en la posición 1 en la actividad antiprotozoaria.
- (c) Para disminuir la polaridad y aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos diseñados.

El sustituyente carbamato de metilo en la posición 2 se consideró por ser el sustituyente en los compuestos antihelmínticos como el albendazol, mebendazol y otros. Los compuestos con este sustituyente indicarían si se requiere el hidrógeno en la posición 1 para la actividad antiprotozoaria, como se requiere para la actividad antihelmíntica. Los otros sustituyentes en la posición 2 se consideraron por la posibilidad de formar puentes de hidrógeno fuertes (NH₂), débiles (SH, SCH₃), o hidrofóbicos (CH₃). El grupo SCH₃ también se consideró porque puede oxidarse metabólicamente y formar el sulfóxido (SOCH₃), especie activa en el albendazol y triclabendazol. La sustitución en las posiciones 5 y 6, con el H o Cl, definiría los requerimientos estereoelectrónicos para la actividad antiprotozoaria. Los efectos en la actividad antiprotozoaria de los sustituyentes en la posición 2 se correlacionarían con el núcleo no sustituido y esta información obtenida se manejaría como una base de datos

para realizar un Estudio Cuantitativo de Relaciones Estructura-Actividad (QSAR), que daría como resultado nuevas moléculas con sus actividades antiparasitarias predichas, que posteriormente, las nuevas moléculas se sintetizarían y evaluarían sus actividades antiparasitarias experimentales, y aumentaría la base de datos con nuevas moléculas.

Tabla 1. Estructura y actividad de los derivados del 1-Metil-1*H*-bencimidazol



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	<i>G.intestinalis</i> IC ₅₀ (μM)	<i>T. vaginalis</i> IC ₅₀ (μM)
RSD1	H	H	H	143.450	73.870
RSD2	H	H	CH ₃	0.089	4.321
RSD3	H	H	NH ₂	1.360	0.482
RSD4	H	H	SH	0.018	2.786
RSD5	H	H	SCH ₃	0.033	0.898
RSD6	H	H	NHCO ₂ CH ₃	0.499	1.314
RSD7	Cl	H	H	53.110	25.700
RSD8	Cl	H	CH ₃	0.144	0.481
RSD9	Cl	H	NH ₂	0.242	0.148
RSD10	Cl	H	SH	0.045	35.540

Tabla 1.....continuación

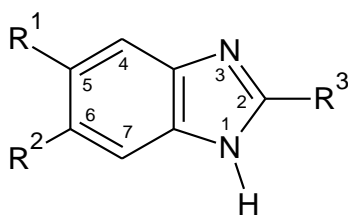
RSD11	Cl	H	SCH ₃	0.028	9.924
RSD12	Cl	H	NHCO ₂ CH ₃	0.956	0.438
RSD13	H	Cl	H	85.660	24.390
RSD14	H	Cl	CH ₃	0.044	3.268
RSD15	H	Cl	NH ₂	0.132	142.300
RSD16	H	Cl	SH	0.020	0.503
RSD17	H	Cl	SCH ₃	0.122	1.091
RSD18	H	Cl	NHCO ₂ CH ₃	0.320	0.349
RSD19	Cl	Cl	H	80.070	32.640
RSD20	Cl	Cl	CH ₃	0.055	17.620
RSD21	Cl	Cl	NH ₂	0.074	5.115
RSD22	Cl	Cl	SH	0.008	26.310
RSD23	Cl	Cl	SCH ₃	0.024	8.421
RSD24	Cl	Cl	NHCO ₂ CH ₃	0.233	0.538
Metronidazol				1.228	0.216
Albendazol				0.037	1.592
Nitazoxanida				0.013	0.110

Los estudios de microscopia de barrido y transmisión de trofozoítos de *G. intestinalis* tratados con los compuestos **RSD14** y **RSD20** demostraron que éstos no interaccionan con la β tubulina del parásito, como lo hace el albendazol, lo que afectan es la membrana del parásito, a la que le dan un aspecto poroso. El estudio anterior permitió establecer que el mecanismo de acción de los 1-metilbencimidazoles sobre *G. intestinalis* es diferente al del albendazol; también, que en el 1*H*-bencimidazol no se requiere tener un hidrógeno en la posición 1 y un carbamato de metilo en posición 2 para tener actividad antiprotozoaria.^{19, 20}

2.3.2. Derivados del 1*H*-Bencimidazol

Posteriormente se sintetizaron y evaluaron in vitro contra *G.intestinalis* los análogos (**JVG1-18**) de los compuestos anteriores, con el hidrógeno en la posición 1 en vez del grupo CH₃.²¹ Los resultados de esos estudios se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Estructura y actividad contra *G. intestinalis* de los derivados del 1*H*-bencimidazol



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	<i>G.intestinalis</i> IC ₅₀ (μM)
JVG1 25	H	H	H	0.008
JVG2 26	H	H	CH ₃	0.317
JVG3 27	H	H	NH ₂	1.902
JVG4 28	H	H	SH	0.040
JVG5 29	H	H	SCH ₃	0.045

Tabla 2.....continuación

JVG6 30	H	H	NHCO ₂ CH ₃	0.057
JVG7 31	H	Cl	H	0.282
JVG8 32	H	Cl	CH ₃	0.156
JVG9 33	H	Cl	NH ₂	0.030
JVG10 34	H	Cl	SH	0.081
JVG11 35	H	Cl	SCH ₃	0.005
JVG12 36	H	Cl	NHCO ₂ CH ₃	0.066
JVG13 37	Cl	Cl	H	0.358
JVG14 38	Cl	Cl	CH ₃	0.065
JVG15 39	Cl	Cl	NH ₂	0.218
JVG16 40	Cl	Cl	SH	0.078
JVG17 41	Cl	Cl	SCH ₃	0.227
JVG18 42	Cl	Cl	NHCO ₂ CH ₃	0.127
Metronidazol				1.228
Albendazol				0.037

De nuevo se obtuvieron compuestos más activos que el metronidazol, aunque ligeramente menos activos que sus análogos 1-metilados. En estos compuestos se comprobó que los carbamatos de metilo inhiben débilmente la polimerización de la tubulina in vitro;²¹ también, que aunque no tengan el carbamato de metilo en la posición 2, tienen buena actividad giardicida.

2.3.3. Derivados del 2-(Trifluorometil)-1*H*-bencimidazol

Para ampliar la base de datos existente se consideró importante sintetizar y evaluar la actividad antiparasitaria de derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol, ya que estaba reportado que el 4,5,6,7-tetracloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol tenía actividad antiparasitaria contra *Ancylostoma caninum*, *Hemonchus contortus*, *Ascaris summ* y *Fasciola hepatica*.²²

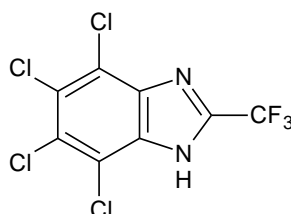
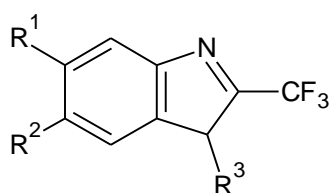


Figura 4. 4,5,6,7-tetracloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol contra *Ancylostoma caninum*, *Hemonchus contortus*, *Ascaris summ* y *Fasciola hepatica*

Los compuestos que se sintetizaron y evaluaron in vitro contra *G. intestinalis* se muestran en la **Tabla 3**. En estos compuestos (**GNV1-7**) se mantiene el grupo trifluorometilo en la posición 2 y se varía la sustitución en la posición 1 y en el anillo bencenoide.²³

Tabla 3. Estructura y actividad contra *G. intestinalis* de los derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	<i>G.intestinalis</i> IC ₅₀ (μM)
GNV1	H	H	H	0.107

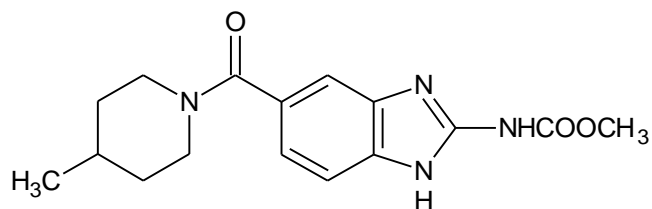
Tabla 3.....continuación

GNV2	Cl	H	H	1.282
GNV3	Cl	Cl	H	0.078
GNV4	H	H	CH ₃	0.064
GNV5	Cl	H	CH ₃	0.042
GNV6	H	Cl	CH ₃	0.127
GNV7	Cl	Cl	CH ₃	0.260
Metronidazol				1.228
Albendazol				0.037
Nitazoxanida				0.013

Se aprecia que la introducción del grupo 2-(trifluorometilo) es tolerada, ya que los compuestos evaluados, con excepción de **GNV2**, resultaron con mejor actividad giardicida que el metronidazol, aunque no superaron la actividad mostrada por el albendazol y nitazoxanida.

2.3.4. Derivados de carboxamidas bencimidazólicas

Basados en el perfil antihelmíntico de amplio espectro reportado para el compuesto {5(6)-[(4-Metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (comp. CDRI 87-144),²⁴ se consideró interesante explorar la actividad antiparasitaria de derivados del bencimidazol con sustituyentes carboxamidas en las posiciones 5 y/ó 6.

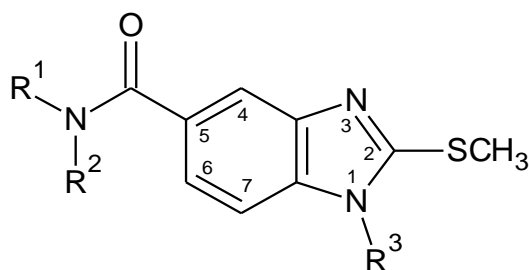


{5-[(4-Metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Figura 5. Carbamato antihelmíntico

Los compuestos diseñados, sintetizados y evaluados contra *G. intestinalis* se muestran en la **Tabla 4**. En estos compuestos se explora la influencia del grupo carboxamido en la posición 5 y/ó 6, variando el tipo de sustituyente sobre el nitrógeno de la amida, además, en la posición 1 puede ser metilo o hidrógeno, y conservando en la posición 2 el grupo metiltilio.

Tabla 4. Estructura y actividad contra *G. intestinalis* de las carboxamidas bencimidazólicas



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	<i>G. intestinalis</i> CI ₅₀ (μM)
PVB1	H	H	H	0.070
PVB2	H	CH ₃	H	0.018
PVB3	CH ₃	CH ₃	H	0.072
PVB4	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	H	0.085
PVB5	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	H	0.346
NLB1	H	H	CH ₃	0.253
NLB2	H	CH ₃	CH ₃	0.225
NLB3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0.108
NLB4	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃	0.242
NLB5	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃	0.068

Tabla 4.....continuación

MTZ				1.228
ABZ				0.037
NTZ				0.013

Como se aprecia en la **Tabla 4**, el grupo carboxamido es bien tolerado. Se obtuvieron compuestos con hidrógeno en la posición 1²⁵ que fueron más activos que el metronidazol y sus derivados 1-metilados²⁶. Sin embargo, con excepción del compuesto **PVB2**, ninguno fue más activo que el albendazol o la nitazoxanida.

2.4. Problemática en el descubrimiento de fármacos

La necesidad de contar con nuevos fármacos antiparasitarios se ve reflejada por la carencia de vacunas, pobres instalaciones sanitarias y hábitos de higiene en los países en vías de desarrollo, intolerancia a los fármacos existentes por sus efectos secundarios en algunos casos y la generación de cepas resistentes a los antiparasitarios. Sin embargo, los esfuerzos encaminados al descubrimiento de nuevos fármacos antiparasitarios son insuficientes. Por ejemplo, de 1,300 nuevos fármacos introducidos al mercado mundial de 1975 a 1999, sólo 13 eran antiparasitarios. En el año 2000 sólo aproximadamente el 0.1% de inversión global fue destinado al descubrimiento de nuevos fármacos antiparasitarios.²⁷ En consecuencia, el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos antiparasitarios requiere de tiempo y dinero, que en la actualidad se traduce en casi 15.5 años con una inversión de alrededor 800 millones de dólares.²⁸

En el **Esquema 1** se presentan las etapas y el tiempo para descubrir un nuevo fármaco en la actualidad. Por ejemplo, de los 15.5 años totales, 6.5 años tardan las etapas de descubrimiento de la entidad molecular y la fase preclínica, las cuales se distribuyen de la manera siguiente:

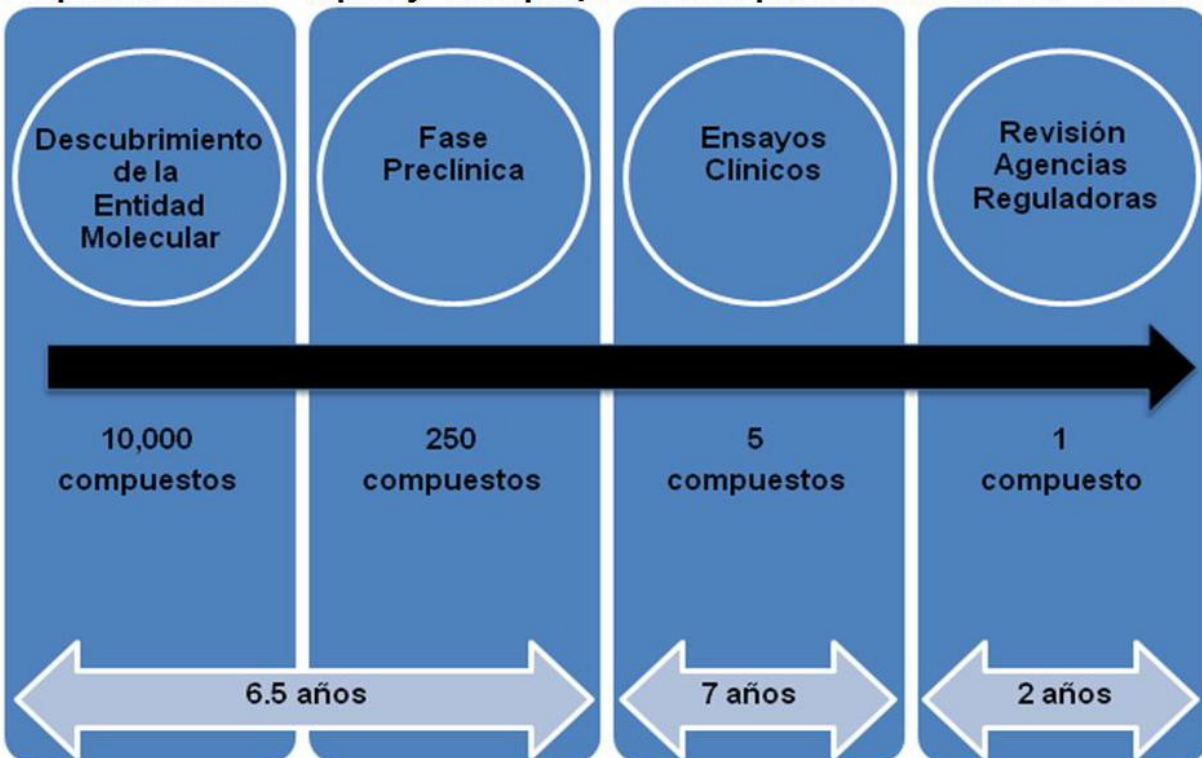
- (a) Investigaciones del descubrimiento de un nuevo compuesto con actividad biológica.

(b) La etapa de optimización de los numerosos compuestos que se han aislado de las fuentes naturales o por síntesis.

(c) Evaluación biológica de los compuestos seleccionados.

(d) La elección y optimización de uno de ellos, denominado compuesto líder o cabeza de serie.

Esquema 1. Las etapas y tiempo promedio para descubrir un fármaco



Los resultados de estas etapas generan información básica sobre los requerimientos estructurales para el diseño de un mejor fármaco, y, finalmente, se obtiene una base de datos formada por compuestos con sus actividades biológicas en común. No obstante, esta base de datos crece con el tiempo. Por lo tanto, la base de datos es tan grande que es complicado generar información estructural para mejorar o crear un nuevo fármaco.

2.5. Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC)

Actualmente, la industria farmacéutica y grupos de investigación de universidades han incorporado metodologías computacionales para el descubrimiento y optimización de fármacos. Desde hace cuatro décadas se puede generar la información estructural, disminuir los costos y el tiempo para crear u optimizar un fármaco, usando el DIFAC, a partir de evaluar una gran cantidad de compuestos con sus actividades biológicas comunes. De esta manera, el DIFAC se define como el uso de diversos métodos computacionales para relacionar la actividad biológica de un compuesto con su estructura.²⁹ Ejemplos de fármacos que se han comercializado con la asistencia de métodos computacionales se encuentran resumidos en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Ejemplos de fármacos desarrollados por métodos computacionales

Compuesto	Nombre comercial (compañía farmacéutica)	Uso	Método computacional	Ref.
Norfloxacina	NOROXIN® (Kyorin Pharmaceutical)	Antibacteriano	QSAR	30
Losartan	COZAAR® (DuPont (BMS) Merck)	Tratamiento de hipertensión	Modelado molecular y QSAR	31
Nelfinavir	VIRACEPT® (Pfizer)	Tratamiento del SIDA	Diseño basado en la estructura	32
Eprosartan	TEVETEN® (Smithkline Beecham)	Tratamiento de la hipertensión	Modelado molecular	33, 34
Zolmitriptan	ZOMING® (Wellcome, Zeneca)	Tratamiento de la migraña	Modelado molecular, desarrollo del farmacóforo	35
Indinavir	CRIXIVAN® (Merck)	Tratamiento del SIDA	Diseño basado en la estructura	36

Los objetivos de DIFAC son tres:

1. Descubrir nuevos líderes.
2. Optimizar a los líderes ya existentes.
3. Seleccionar de un grupo dado a los candidatos que tienen mayor probabilidad de convertirse en fármacos exitosos.

El DIFAC asume que compuestos similares con una actividad biológica en común, se unen en el mismo sitio receptor. Estas estrategias del DIFAC se agrupan en dos: la primera es cuando se conoce la estructura del blanco o receptor, y en consecuencia, se usan los estudios derivados del diseño basado en la estructura del receptor, y el segundo es cuando se desconoce la estructura del blanco o receptor pero se conoce la estructura y actividad biológica en común de una serie de moléculas.³⁷⁻³⁹

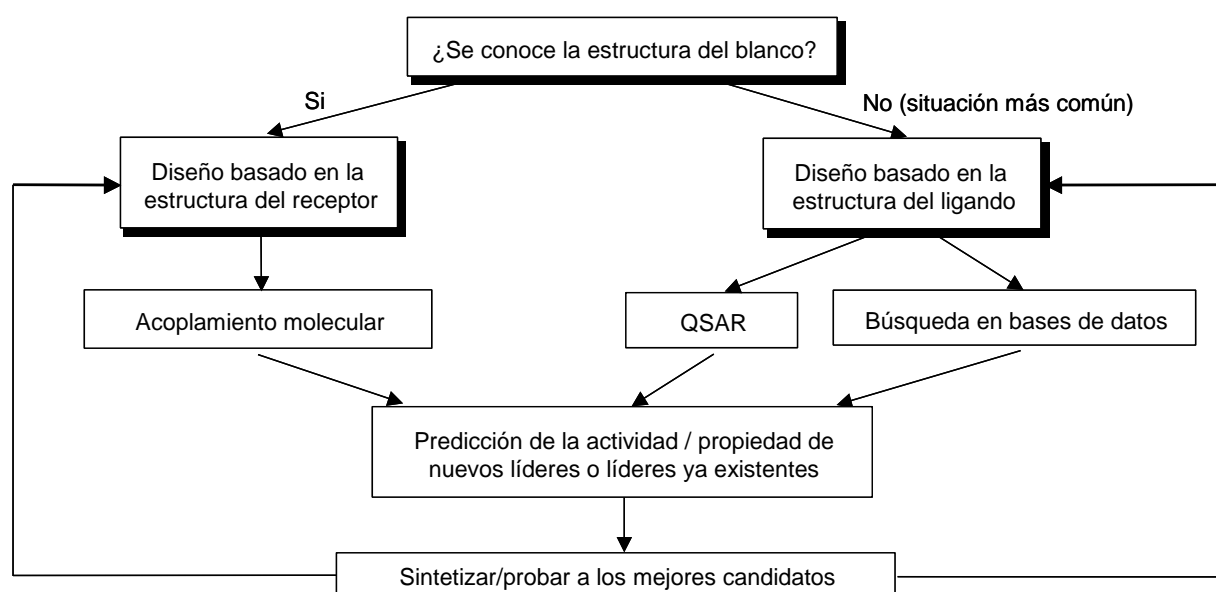


Figura 6. Métodos generales del DiFAC y su integración en el diseño racional de fármacos.⁴⁰

2.6. Análisis comparativo de campos moleculares (CoMFA)

Considerando que a través de los años se ha creado una serie de bencimidazoles con sus actividades in vitro contra *Giardia Intestinalis*, en este proyecto se utilizó la segunda metodología llamada diseño basado en la estructura del ligando, porque no se conoce la estructura del receptor. Estos estudios son parte de los llamados Estudios Cuantitativos de las Relaciones Estructura-Actividad en tres Dimensiones antiparasitaria, en donde se describe la actividad biológica en términos de propiedades de la estructura del ligando.⁴¹ Una metodología QSAR-3D es el Análisis Comparativo de Campos Moleculares para el desarrollo de nuevos fármacos. Esta metodología es muy útil porque muestra los resultados en forma gráfica en tres dimensiones, que

pueden interpretarse fácilmente en términos de interacciones estéricas y electrostáticas importantes para que el ligando se una al receptor. A continuación, se presentan los objetivos, las características y etapas de un estudio CoMFA:

Objetivos del estudio CoMFA

1. Predecir la actividad biológica de compuestos todavía no sintetizados o que no han sido evaluados biológicamente.
2. Diseñar fármacos con actividad óptima, utilizando el resultado gráfico donde aparecen los campos estéricos, electrostáticos favorables y desfavorables para la actividad biológica.

El estudio puede manejar series de compuestos estructuralmente distintos y puede predecir nuevos compuestos con características que no existían en la base de datos.

Los campos estéricos y electrostáticos tienen relación directa con las interacciones importantes fármaco-receptor.

Características de un estudio CoMFA

1. Las propiedades se miden en la estructura de la molécula en su geometría 3D.
2. Las propiedades se calculan utilizando el software adecuado.
3. Las propiedades se conocen como campos:
 - Campo estérico: Define el tamaño y la forma de la molécula.
 - Campo electrostático: Define regiones ricas/pobres de electrones de la molécula.

Las etapas de un estudio CoMFA

1. Determinación de la actividad biológica de los compuestos a estudiar.
2. Construcción de moléculas utilizando un software.
3. Identificación de la conformación activa (conformación de mínima energía).

4. Alineación de los confórmeros de mínima energía.
5. Se integra una tabla de los confórmeros con sus actividades biológicas.
6. Cálculo de interacciones estéricas y electrostáticas en una grilla (malla de puntos) en 3D.
7. Análisis estadístico de los datos estableciendo una relación matemática que involucra la actividad biológica con propiedades estéricas y electrostáticas.
8. Validación del estudio CoMFA.
9. El estudio CoMFA muestra sus resultados en forma gráfica donde aparecen los campos estéricos y electrostáticos.

Después de desarrollar el estudio CoMFA que correlacione la actividad biológica con sus propiedades estéricas y electrostáticas, la siguiente etapa es la validación del estudio. La validación consiste en evaluar la capacidad del estudio CoMFA para predecir la actividad biológica. Para realizar la validación se necesita un grupo de compuestos con el que se desarrolla el estudio CoMFA que se llama grupo de entrenamiento y la metodología llamada validación cruzada, comúnmente la validación cruzada se llama dejar-uno-afuera en donde cada compuesto se excluye una vez y se predice su actividad biológica por un método estadístico y como resultado se obtiene un coeficiente de correlación cruzada q^2 (cuando $0.5 \leq q^2 \leq 0.7$, el modelo tiene mucho poder predictivo).⁴² Por tanto, la capacidad de predicción de un estudio CoMFA puede considerarse como el criterio más importante para evaluar la eficiencia del estudio.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la problemática de la prevalencia de la giardiosis, los efectos secundarios adversos del fármaco de elección y la aparición de cepas resistentes de *G. intestinalis* al metronidazol, es de la mayor importancia la investigación conducente a la creación de compuestos con alta actividad giardicida, con efectos colaterales bajos o nulos, de fácil preparación y bajo costo. Para ello surge la inquietud de saber si es posible emplear la base de datos existente de derivados del bencimidazol evaluados contra *G. intestinalis* y el estudio CoMFA para encontrar este tipo de compuestos.

4. HIPÓTESIS

El método de CoMFA podrá ayudar a diseñar y predecir la actividad de nuevos derivados del 1-metilbencimidazol con actividad giardicida.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Este proyecto tiene como objetivo el diseño, la síntesis y la evaluación antiprotozoaria de derivados del bencimidazol con el propósito de obtener información básica sobre los requerimientos estructurales que deben de tener los derivados del bencimidazol para tener actividad antiparasitaria.

5.2. Objetivos específicos

5.2.1.- Aplicar la metodología computacional CoMFA para diseñar nuevos derivados del bencimidazol con alta predicción de actividad antiprotozoaria.

5.2.2.- Sintetizar y caracterizar los compuestos diseñados.

5.2.3.- Someter los nuevos compuestos sintetizados a pruebas de actividad antiprotozoaria.

5.2.4.- Validar la metodología de CoMFA empleada.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo realizado en esta tesis se divide en tres partes: la primera, la metodología computacional, comprende la metodología de CoMFA empleada para el diseño de los compuestos **(13-36)**⁶⁵; la segunda, la química, comprende los métodos sintéticos estudiados que llevaron a la preparación de los compuestos diseñados; y la tercera, la biológica que describe la metodología empleada en la evaluación antiparasitaria in vitro de los compuestos preparados frente a *G. intestinalis* y *T. vaginalis*.

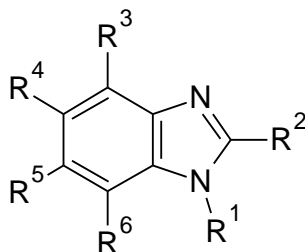
6.1. Metodología computacional

El estudio profundo de CoMFA para *G. intestinalis* llevó al diseño de los compuestos **(13-36)** y comprendió las siguientes etapas:

6.1.1. Selección de la base de datos

Se seleccionó la base de datos que se muestra en la **Tabla 6**, la cual está formada por compuestos sintetizados en su mayoría en el laboratorio L-122 de la Facultad de Química de la UNAM. Aunque la procedencia de los compuestos de la **Tabla 6** es diferente, todos ellos se evaluaron contra *G. intestinalis* en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del IMSS, Siglo XXI.

Tabla 6. Base de datos de derivados del bencimidazol



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	<i>Giardia Intestinales</i> Exp. pCl ₅₀	<i>Giardia intestinales</i> Calc. pCl ₅₀
1 ^a	H	CH ₃	H	H	H	H	6.49	6.858
2 ^a	H	NH ₂	H	H	H	H	5.72	6.756
3 ^a	H	NHCO ₂ CH ₃	H	H	H	H	7.24	6.68
4 ^a	H	SH	H	H	H	H	7.39	6.96
5 ^a	H	SCH ₃	H	H	H	H	7.34	7.15
6 ^a	H	H	H	H	H	H	8.09	NT
7 ^a	H	CH ₃	Cl	H	H	H	6.80	6.83
8 ^a	H	NH ₂	Cl	H	H	H	7.52	6.75

Tabla 6.....continuación

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	<i>Giardia</i> <i>Intestinales</i> Exp. pCl ₅₀	<i>Giardia</i> <i>intestinales</i> Calc. pCl ₅₀
9 ^a	H	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	H	H	7.18	6.67
10 ^a	H	SH	Cl	H	H	H	7.09	6.95
11 ^a	H	SCH ₃	Cl	H	H	H	8.30	7.13
12 ^a	H	H	Cl	H	H	H	6.54	6.62
13 ^a	H	CH ₃	Cl	Cl	H	H	7.18	6.88
14 ^a	H	NH ₂	Cl	Cl	H	H	6.66	6.79
15 ^a	H	NHCO ₂ CH ₃	Cl	Cl	H	H	6.89	6.71
16 ^a	H	SH	Cl	Cl	H	H	7.10	6.99
17 ^a	H	SCH ₃	Cl	Cl	H	H	6.64	7.18
18 ^a	H	H	Cl	Cl	H	H	6.44	6.66
19 ^b	H	CF ₃	H	H	H	H	6.97	6.42
20 ^b	H	CF ₃	Cl	H	H	H	5.89	6.41
21 ^b	H	CF ₃	Cl	Cl	H	H	7.10	6.45
22 ^b	CH ₃	CF ₃	H	H	H	H	7.19	6.37
23 ^b	CH ₃	CF ₃	Cl	H	H	H	7.37	6.36
24 ^b	CH ₃	CF ₃	H	Cl	H	H	6.89	6.39
25 ^b	CH ₃	CF ₃	Cl	Cl	H	H	6.58	6.40
26 ^c	H	CF ₃	H	PropilS	H	H	5.81	5.86
27 ^c	CH ₃	CF ₃	H	PropilS	H	H	5.85	5.93
28 ^c	H	CF ₃	H	PropilS=O	H	H	5.19	4.66
29 ^c	CH ₃	CF ₃	H	PropilS=O	H	H	5.36	5.71
30 ^c	CH ₃	CF ₃	PropilS	H	H	H	4.98	5.82
31 ^c	CH ₃	CF ₃	PropilS=O	H	H	H	4.68	4.59
32 ^c	H	CF ₃	Benzoil	H	H	H	5.63	5.45
33 ^c	CH ₃	CF ₃	Benzoil	H	H	H	5.95	5.35
34 ^c	CH ₃	CF ₃	H	Benzoil	H	H	5.89	5.10
35 ^d	H	CF ₃	H	H	H	H	6.97	6.42
36 ^d	H	CF ₃	Cl	H	H	H	5.89	6.41
37 ^d	H	CF ₃	F	H	H	H	6.31	6.32
38 ^d	H	CF ₃	CF ₃	H	H	H	5.64	5.78
39 ^d	H	CF ₃	CN	H	H	H	5.38	6.06
40 ^d	CH ₃	CF ₃	CF ₃	H	H	H	5.05	5.73

Tabla 6.....continuación

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	<i>Giardia</i> <i>Intestinales</i> Exp. pCl ₅₀	<i>Giardia</i> <i>intestinales</i> Calc. pCl ₅₀
41 ^d	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	H	H	5.05	5.99
42 ^e	H	CF ₃	H	Br	Br	H	6.92	6.47
43 ^e	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	6.25	6.55
44 ^e	H	C ₂ F ₅	Br	H	Br	H	7.70	6.62
45 ^f	H	SC ₂ H ₄ OH	Cl	H	Cl	H	7.42	7.24
46 ^f	H	SC ₂ H ₄ OH	Br	H	Br	H	6.97	7.24
47 ^f	H	SC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	Cl	H	Cl	H	7.68	7.25
48 ^f	H	SC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	Br	H	Br	H	7.53	7.25
49 ^f	H	SC ₂ H ₄ N(etil) ₂	Cl	H	Cl	H	7.72	7.63
50 ^f	H	SC ₂ H ₄ N(etil) ₂	Br	H	Br	H	7.46	7.62
51 ^f	H	SC ₃ H ₆ N(CH ₃) ₂	Cl	H	Cl	H	7.14	7.40
52 ^f	H	SC ₃ H ₆ N(CH ₃) ₂	Br	H	Br	H	7.69	7.57
53 ^f	H	SC ₂ H ₄ (NC ₅ H ₁₀)	Cl	H	Cl	H	7.26	7.19
54 ^f	H	SC ₂ H ₄ (NC ₅ H ₁₀)	Br	H	Br	H	6.89	7.19
55 ^f	H	SC ₂ H ₄ (NC ₄ H ₈ O)	Cl	H	Cl	H	7.4	7.25
56 ^f	H	SC ₂ H ₄ (NC ₄ H ₈ O)	Br	H	Br	H	7.22	7.25
57 ^f	H	SC ₂ H ₄ (p-C ₆ H ₄ NO ₂)	Cl	H	Cl	H	7.08	7.26
58 ^f	H	SC ₂ H ₄ (p-C ₆ H ₄ NO ₂)	Br	H	Br	H	7.42	7.24
Albendazol							7.40	
Metronidazol							5.92	

^aAdaptado de Ref. 43. ^bAdaptado de Ref. 23. ^cAdaptado de Ref. 44. ^dAdaptado de Ref. 45. ^eAdaptado de Ref. 46. ^fAdaptado de Ref. 47. Las unidades de las actividades in vitro de las moléculas fueron transformadas de µg/ml a M (mol/l), pCl₅₀ = -Log (IC₅₀).

6.1.2. Construcción de los compuestos y análisis conformacional

Los compuestos de la **Tabla 6** se construyeron con *Sybyl 7.3*; posteriormente se realizó el análisis conformacional de las moléculas en el módulo de *Sybil 7.3* con el método semiempírico PM3. Este análisis conformacional se realizó para encontrar la conformación de mínima energía de cada compuesto. El análisis conformacional fue hecho en las posiciones R¹, R² y R³ de los derivados del bencimidazol con incrementos

de 60° C. Después de obtener el confórmero de mínima energía de cada compuesto, se optimizaron sus geometrías.

6.1.3. Alineación

El confórmero del compuesto **11** de la **Tabla 6**, con la más alta actividad experimental (pCl_{50} 8.30), se seleccionó como plantilla para alinear al resto de las moléculas. No obstante, se consideró que la conformación propuesta para los compuestos obtenida de la optimización, puede no corresponder a la conformación bioactiva.

6.1.4. CoMFA, potenciales electrostáticos y estéricos

Se construyó una tabla formada por los confórmeros con sus respectivas actividades in vitro contra *G. intestinalis* (pCl_{50}). A los confórmeros se les calcularon sus cargas de Gasteiger-Hückel. Para calcular los potenciales electrostáticos y estéricos de cada uno de los confórmeros se usó el módulo de CoMFA, asimismo, estos potenciales se determinaron a través de una red de puntos alrededor (el espacio de la rejilla fue de 5 Å) del confórmero en tres dimensiones utilizando como partícula de prueba un carbón sp^3 para el cálculo de potenciales estéricos y un carbón sp^3 con carga +1 para el cálculo de potenciales electrostáticos.

6.1.5. Análisis estadístico

Para correlacionar los potenciales electrostáticos y estéricos con la actividad experimental (pCl_{50}) se utilizó el método PLS. La predictibilidad calculada del estudio CoMFA se evaluó por la validación cruzada de dejar-uno-afuera. Para realizar la metodología de validación cruzada se necesita un grupo de compuestos que se llama grupo de entrenamiento, de éstos, cada compuesto se excluye o deja-afuera una vez en el estudio, después se predice la actividad biológica del grupo de entrenamiento sin el compuesto excluido. Esto se realiza para todos los compuestos del grupo de entrenamiento; posteriormente, por un método estadístico y como resultado se obtiene un coeficiente de correlación cruzada q^2 (cuando $0.5 \leq q^2 \leq 0.7$, quiere decir que el modelo tiene mucho poder predictivo). Aplicando esta metodología, el estudio CoMFA predijo las actividades contra *G.intestinalis* de los confórmeros de las moléculas mostradas en la **Tabla 6**. Igualmente, se muestra también el SEE, este valor se utiliza para evaluar las actividades predichas por el modelo de CoMFA. Asimismo, para evaluar una actividad predicha se realiza la diferencia de la actividad predicha menos

su actividad experimental, sin considerar su signo del resultado, y el resultado se compara con el valor de SEE. Por ejemplo, cuando el valor absoluto de la diferencia es menor o igual al doble de SEE, entonces, es una buena predicción por el estudio CoMFA. De igual forma, cuando la actividad Calculada–Actividad experimental $\leq 2(SEE)$, en consecuencia, es una buena predicción por el CoMFA.

6.1.6. Diseño de los derivados del bencimidazol

El estudio CoMFA arrojó los siguientes resultados que se muestran en la **Tabla 7** y el resultado gráfico que muestra los contornos estéricos y electrostáticos en la **Figura 6**.

Tabla 7. Resultados del estudio CoMFA

Número de Componentes	2
q^2	0.487
SDEP	0.663
SEE	0.594
r^2	0.588
F-valor	38.538
Filtro de Columna	4 kcal Cut-off
Contribución Estérica	0.422
Contribución Electroestática	0.578

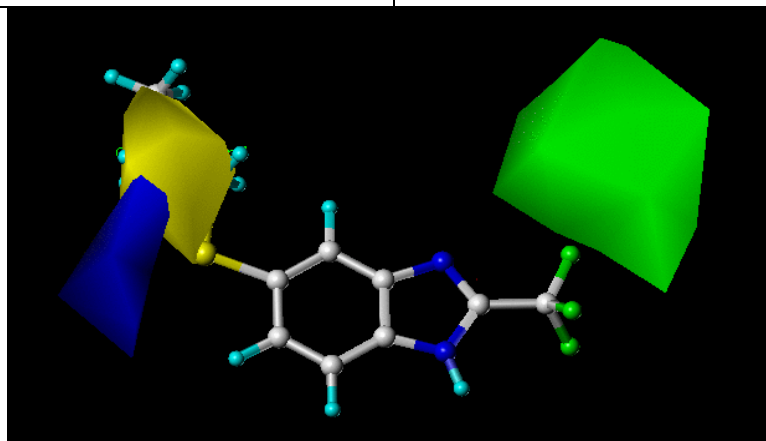



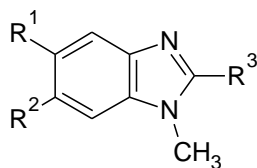


Figura 7. Contornos estéricos y electrostáticos del modelo CoMFA.

-  Contorno estérico, la actividad aumenta con grupos voluminosos.
-  Contorno estérico, la actividad disminuye con grupos voluminosos.
-  Contorno electrostático, la actividad disminuye con grupos con cargas negativas.

Con el análisis del resultado gráfico se diseñaron las carboxamidas, ésteres, alcoholes y cetonas (**13-36**) que se muestran en la **Tabla 8** y con el estudio CoMFA se predijeron sus actividades contra *G. intestinalis*.

Tabla 8. Derivados del bencimidazol diseñados por CoMFA

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Calc. pCl ₅₀
13	H	Cl	CONH ₂	7.28
14	H	Cl	CONHCH ₃	7.15
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.90
16	H	Cl	COOCH ₂ CH ₃	7.32
17 ^b	H	Cl	CH (OH)CH ₃	n.e. ^a
18 ^c	H	Cl	COCH ₃	n.e.
19	Cl	H	CONH ₂	6.63
20	Cl	H	CONHCH ₃	6.45
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	6.38
22	Cl	H	COOCH ₂ CH ₃	6.01
23	Cl	H	CH (OH)CH ₃	n.e.
24	Cl	H	COCH ₃	n.e.
25	Cl	Cl	CONH ₂	6.34
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	6.82
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.13
28	Cl	Cl	COOCH ₂ CH ₃	7.56
29	Cl	Cl	CH (OH)CH ₃	n.e.
30	Cl	Cl	COCH ₃	n.e.
31 ⁴⁹	H	H	CONH ₂	7.03
32	H	H	CONHCH ₃	6.71
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	6.29
34 ⁵⁰	H	H	COOCH ₂ CH ₃	7.16
35 ⁵¹	H	H	CH (OH)CH ₃	n.e.
36 ⁵¹	H	H	COCH ₃	n.e.

La $q^2=0.48$

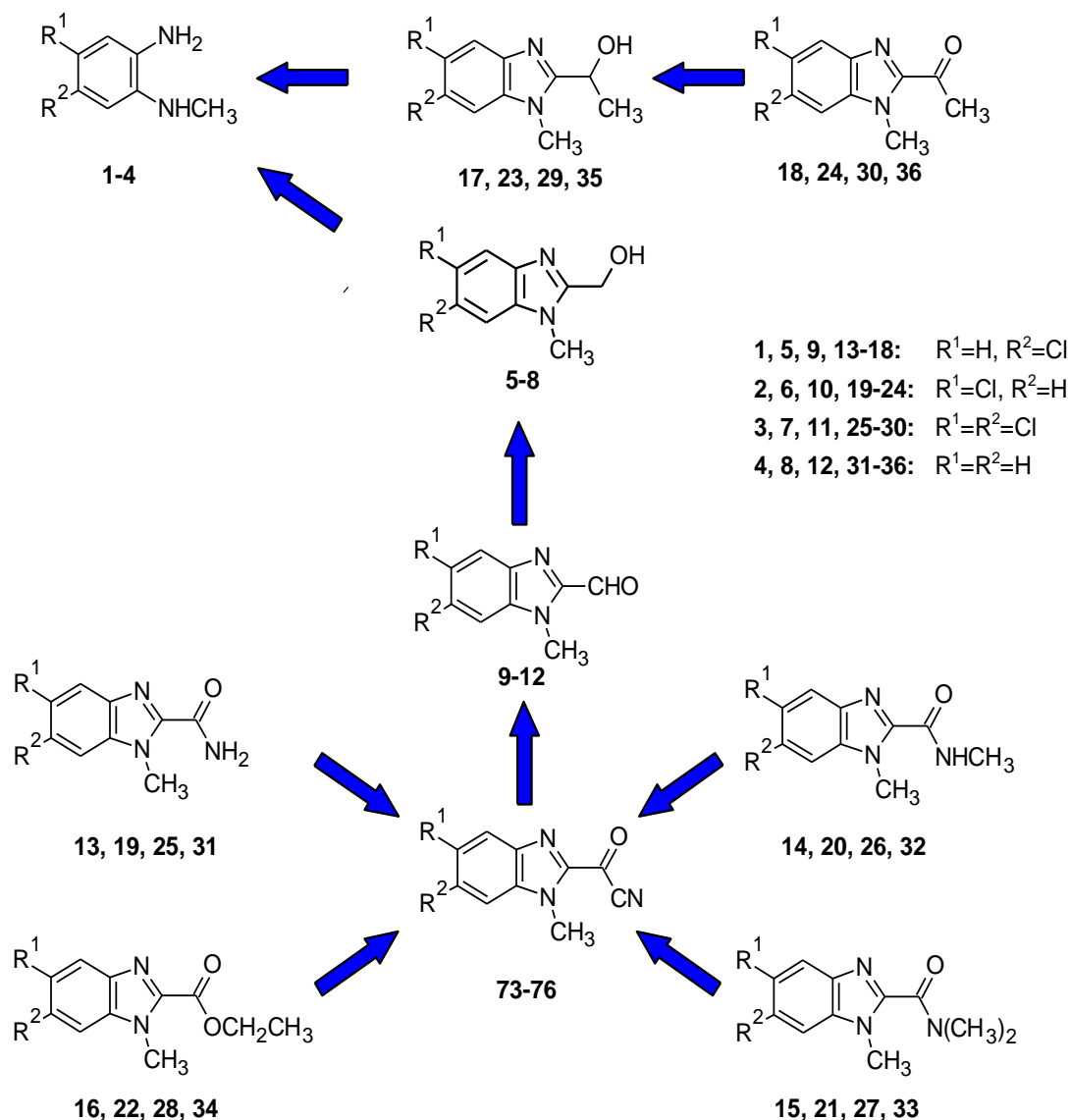
^an.e. no se estimó su actividad giardicida

^{b,c} En la **Tabla 8** se adicionaron los alcoholes y cetonas (**17-18, 23-24, 29-30, 35-36**) porque reúnen los requisitos estéricos y electrostáticos establecidos para tener actividad giardicida por el estudio gráfico CoMFA para *G. intestinalis*.

6.2. Parte química

En esta parte se presenta la síntesis de los derivados del bencimidazol (**13-36**). Cabe mencionar que no existía en la literatura científica información que permitiera sintetizar derivados del bencimidazol con un grupo carboxamido o alcoxicarbonilo en la posición 2. Por consiguiente se realizaron estudios preliminares para la síntesis de estos compuestos. Los métodos estudiados permitieron la preparación de algún intermediario, pero no de todos los compuestos propuestos. En el **Apéndice 1** se presenta una discusión sobre los Estudios Preliminares realizados. A continuación se describe la metodología sintética que llevó a los compuestos (**13-36**).

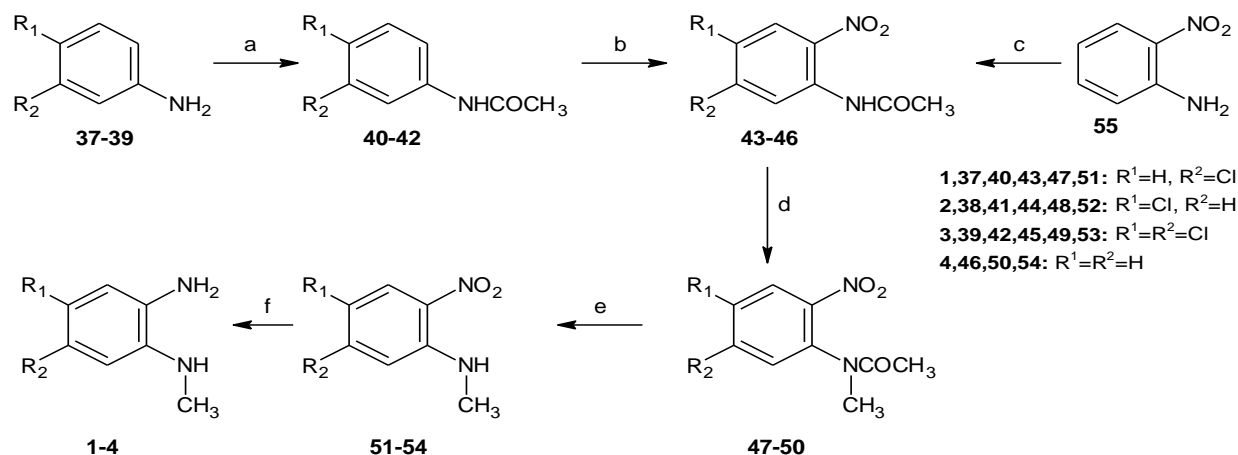
Para llevar a cabo la preparación de los compuestos anteriores se realizó un análisis retrosintético, el cual se presenta el **Esquema 2**. Se consideró estratégico obtener las carboxamidas (**13-15,19-21,25-27,31-33**) y los ésteres (**16,22,28,34**) al someter el cianuro de acilo hipotético (**73-76**) a una sustitución nucleofílica con la amina apropiada o etanol. El intermediario (**73-76**) podría generarse a partir del aldehído (**9-12**) proveniente del 2-hidroxietilo (**5-8**), generado a partir de la *N*-metil-*o*-feniléndiamina adecuada (**1-4**). Por otro lado, esta estrategia permitió ver que los derivados 2-(1-hidroxietil) (**17,23,29,35**) y 2-acetilos (**18,24,30,36**) también podrían generarse a partir de (**1-4**).

Esquema 2. Análisis retrosintético**6.2.1. Síntesis de las *N*-Metil-*o*-feniléndiaminas (1-4)**

Primeramente se realizó la síntesis de las *o*-feniléndiaminas monocloradas, dicloradas y sin cloro (**1-4**) de acuerdo a las reacciones que muestran en el **Esquema 3**. Se inició con la anilina comercial (**37-39**) adecuadamente sustituida, la cual se protegió con anhídrido acético para dar las acetanilidas (**40-42**); la nitración de éstas y la acetilación de la 2-nitroanilina (**55**) llevó a la obtención de las 2-nitroacetanilidas (**43-46**). La posterior *N*-metilación de las 2-nitroacetanilidas con sulfato de dimetilo en medio básico dio las correspondientes *N*-metilnitroacetanilidas (**47-50**), las cuales se hidrolizaron con H_2SO_4 en caliente y llevaron a las *N*-metil-2-nitroanilinas (**51-54**) que sometidas a una

reducción catalítica con H_2 /Nickel-Raney dieron las *N*-metil-*o*-feniléndiaminas precursoras (**1-4**).

Esquema 3. Síntesis de la *o*-Fenilendiaminas

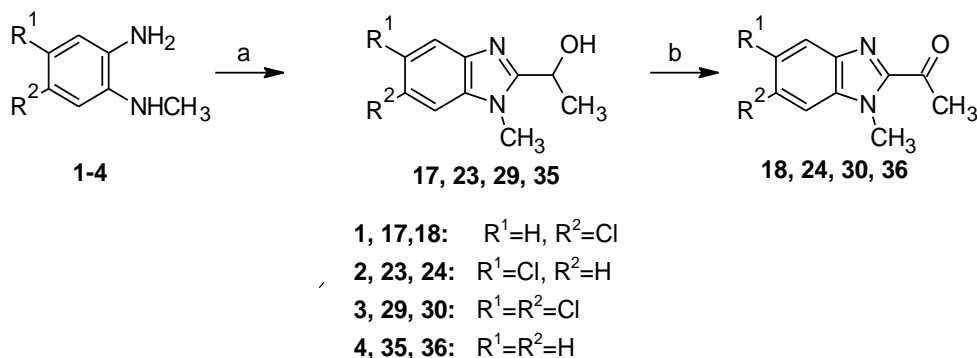


(a) Ac_2O ; (b) HNO_3, H_2SO_4 o HNO_3 fum, Ac_2O , 5-10 °C; (c) Ac_2O, H^+ ; (d) $(CH_3)SO_4$, monoglisma, $H_2O, NaOH$; (e) $H_2SO_4, 90$ °C; (f) $H_2, Raney-Nickel$ (50%), $AcOEt/Etanol$.

6.2.2. Síntesis de los derivados del 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**17,23,29,35**) y los del 2-Acetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (**18,24,30,36**).

En este estudio se trató la *N*-metil-*o*-feniléndiamina adecuada (**1-4**) con exceso de ácido láctico y presencia de HCl en caliente. El derivado 2-(1-hidroxietilo) obtenido (**17,23,29,35**) se sometió a una oxidación suave con exceso de MnO_2 act., lo que llevó al derivado 2-acetilo correspondiente (**18,24,30,36**), según las reacciones que se muestran en el **Esquema 4**.

Esquema 4. Oxidación del alcohol

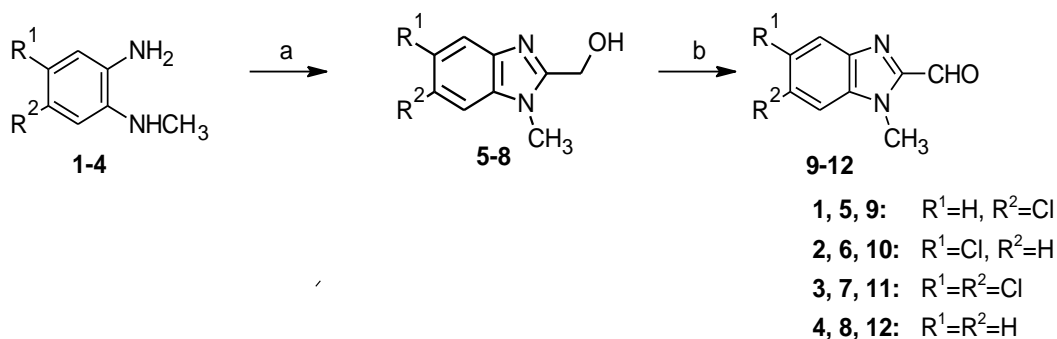


(a) $HOOCCH(OH)CH_3, HCl, calor$; (b) MnO_2 act., CH_2Cl_2 .

6.2.3. Síntesis de los 2-(Hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazoles (**5-8**) y de los 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehídos (**9-12**).

En este estudio se trató la *N*-metil-*o*-feniléndiamina adecuada (**1-4**) con exceso de ácido glicólico y presencia de HCl en caliente; el producto obtenido (**5-8**) se sometió a una oxidación suave con exceso de MnO₂ act., lo que llevó a los correspondientes derivados 1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehídos (**9-12**), según las reacciones que se muestran en el **Esquema 5**.

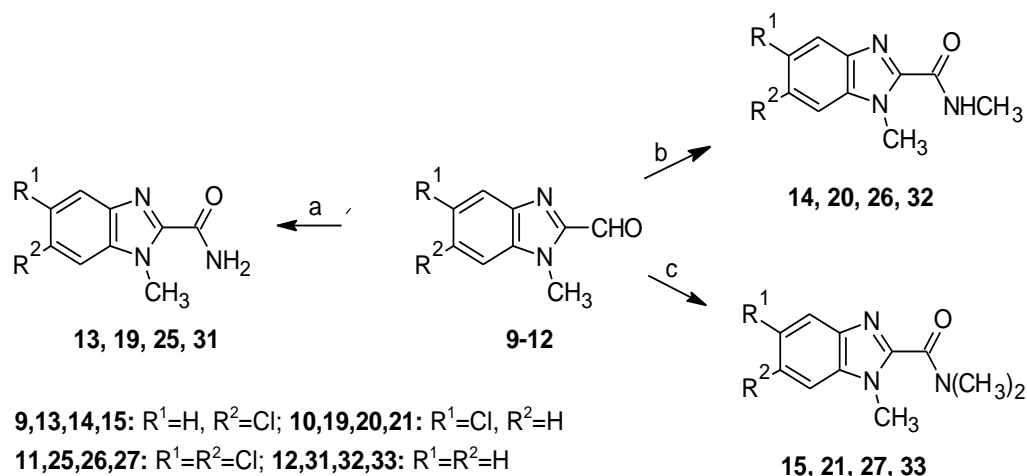
Esquema 5. Síntesis de los carbaldehídos



(a) HOOCCH₂OH, HCl, calor; (b) MnO₂ (act.), CH₂Cl₂

6.2.4. Síntesis de las 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamidas (**13-15,19-21,25-27,31-33**)

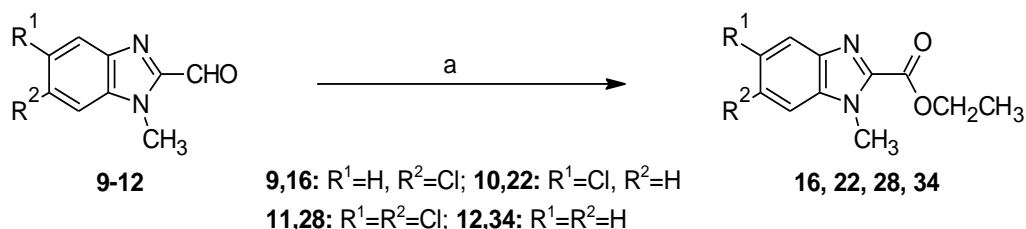
Para preparar las carboxamidas, según el **Esquema 6**, se saturó una solución fría de isopropanol con la amina adecuada (NH₃, CH₃NH₂, (CH₃)₂NH₂) en forma gaseosa seca y luego se adicionó NaCN, el carbaldehído apropiado (**9-12**) y MnO₂ act.⁵⁹ La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente prolongadamente y luego se filtró a través de una capa de celita, seguido de una segunda filtración en una pequeña columna empacada con gel de sílice.

Esquema 6. Síntesis de las carboxamidas

(a) (1) NH_3 en isopropanol, 0 °C (2) MnO_2 (act.), NaCN, 0 °C; (b) (1) NH_2CH_3 en isopropanol, 0 °C (2) MnO_2 (act.), NaCN, 0 °C; (c) (1) $NH(CH_3)_2$ en isopropanol, 0 °C (2) MnO_2 (act.), NaCN, 0 °C.

6.2.5. Síntesis de los 1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxilatos de etilo (16,22,28,34)

Para preparar los carboxilatos de etilo (**16,22,28,34**), de acuerdo al **Esquema 7**, se preparó una solución de NaCN en etanol absoluto y en frío se le adicionó el carbaldehído adecuado (**9-12**) y MnO_2 act.⁵⁹ La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente prolongadamente y luego se filtró a través de una capa de celita, seguido de una segunda filtración en una pequeña columna empacada con gel de sílice.

Esquema 7. Síntesis de los carboxilatos de etilo

(a) EtOH, MnO_2 (act.), NaCN, 0 °C.

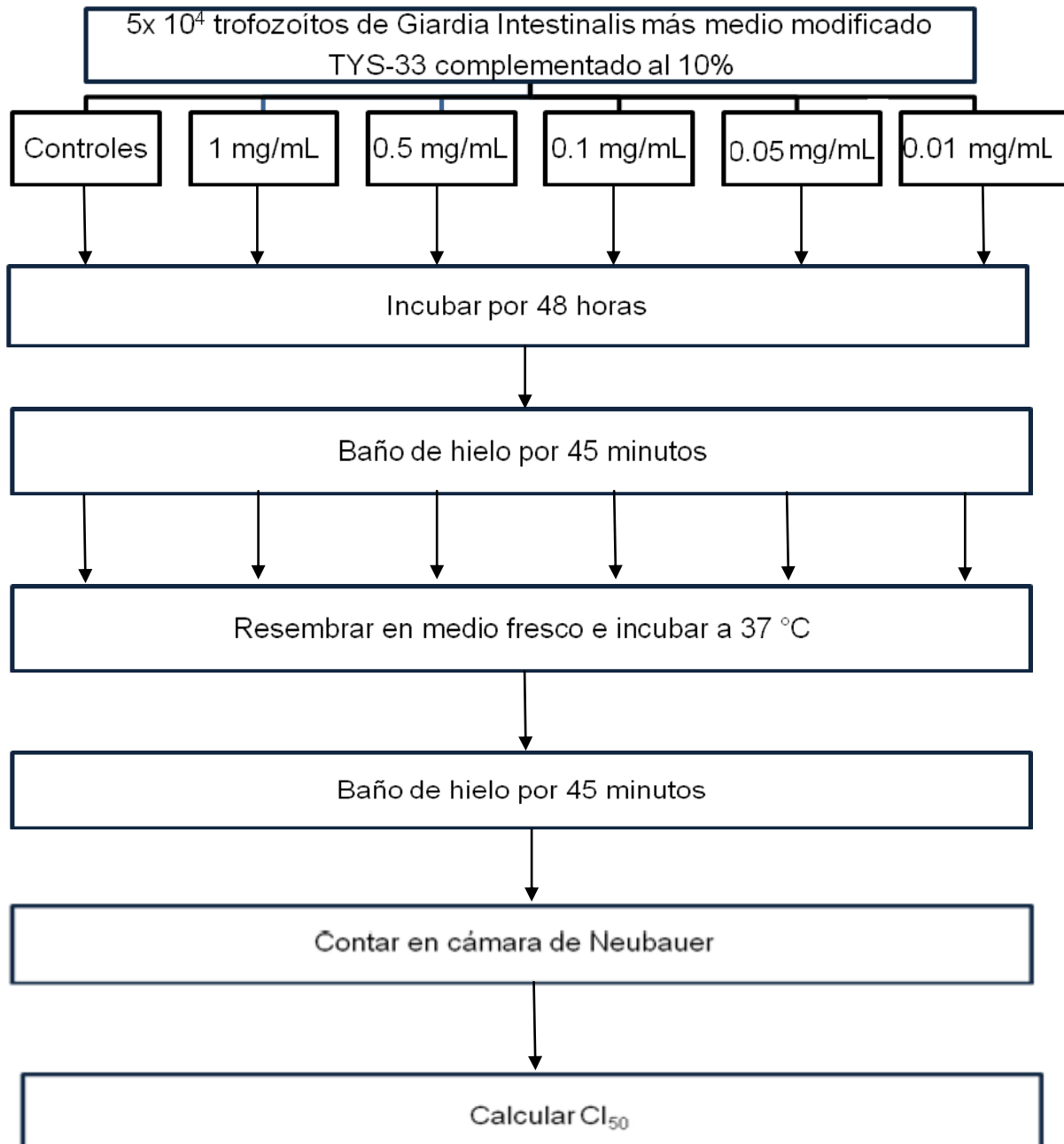
6.3. Parte biológica

La actividad antiprotozoaria in vitro de los compuestos (**13-36**) se evaluó contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), a cargo de la

Dra. Lilian Yépez Mulia. Para estos ensayos se siguió el método descrito por Cedillo Rivera.¹³ El método general aplicado a cada parásito varió solamente en el número de trofozoitos incubados, correspondiendo a 5×10^4 trofozoitos/mL para *G. intestinalis* y 6×10^3 trofozoitos/mL para *T. vaginalis*.

6.3.1. Evaluación antiprotozoaria de los derivados del 1-metilbencimidazol (13-36)

La evaluación antiprotozoaria se muestra en forma general en el **Esquema 8**, se incubó el número de trofozoitos correspondientes según el tipo de parásito a evaluar (como se describió anteriormente) con los diferentes compuestos a concentraciones de 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 y 1 µg/mL. El albendazol y metronidazol se usaron como controles positivos y el DMSO libre de fármacos como control negativo. Los tubos se incubaron a 37 °C por 48 h. Posteriormente se sembraron en medio fresco por 48 h más. Finalmente, se determinó el número de trofozoitos por mililitro en una cámara de Neubauer. Los resultados se analizaron por medio de una análisis probit para determinar la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) de cada uno de los compuestos que corresponde a la concentración del compuesto que inhibió en 50 % el crecimiento de los trofozoitos. Cabe mencionar que las actividades de los compuestos (13-36) fueron determinadas por duplicado de tres experimentos.

Esquema 8. Evaluación antiprotozoaria

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se presentan, primeramente, los resultados obtenidos en la parte química, así como una discusión breve de la metodología empleada y un análisis de los datos espectroscópicos y espectrométricos que permitieron caracterizar a los compuestos sintetizados (**5-36**). Posteriormente se presentan los datos obtenidos de la evaluación antiparasitaria de los compuestos (**13-36**) contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*.

7.1. Parte química

En la **Tabla 9** se muestran los resultados de rendimientos y constantes físicas de los derivados del 1-metilbencimidazol sintetizados y en la **Tabla 10** se presentan los datos espectroscópicos y espectrométricos

Derivados 2-hidroximetilo (5-8). Estos compuestos se obtuvieron con buenos rendimientos mediante la reacción de Phillips entre el ácido glicólico y la 1-metil-*o*-feniléndiamina adecuadamente sustituida (**1-4**). La síntesis procedió sin complicaciones en medio ácido y con calor. Los productos obtenidos con buenos rendimientos fueron sólidos que se recrystalizaron bien de etanol. En la **Tabla 10** se observa que para los compuestos (**5-8**) los espectros de RMN ^1H (3,9,15,20) muestran una señal simple alrededor de 3.8 ppm para los protones del grupo CH_3 en la posición 1 del núcleo de bencimidazol, también se observa en estos espectros una señal doble para los protones del CH_2 acoplados al grupo OH, cuyo protón aparece como señal triple. Por tratamiento con D_2O , en los espectros de RMN ^1H (4,10,16,21), la señal doble se hace sencilla y la señal del OH desaparece. Adicionalmente, en los espectros de RMN ^1H también se realizaron experimentos NOE (26,31) para localizar la interacción de los hidrógenos del metilo en la posición 1 y el protón en posición 7 del núcleo del bencimidazol. Así, en el espectro 26 se aprecia que las señales de alrededor de 3.7 ppm del NCH_3 y 7.6 ppm del H-7, aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. Por otro lado, los espectros de RMN ^{13}C (6,12,17,22) muestran una señal entre 29.81-30.07 ppm para el carbono NCH_3 ; entre 56.35-56.83 ppm se observa una señal para el

carbono CH_2OH y para el carbono **C-2** (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra en 153.95-155.62 ppm. En los espectros de IR (1,7,13,18) se observa una banda ancha de 3112 a 3173 cm^{-1} la cual es consistente con la presencia del grupo OH en estos compuestos. Los datos de los espectros de masas (2,8,14,19) confirman la presencia de los cloros en los compuestos **(5)**: m/H/% 197 (100), 199 (32.5); **(6)**: m/% 196 (100), 198 (32.5) y **(7)**: m/% 230 (100), 232 (65), 234 (10.6). También se aprecia la ausencia del cloro en **8** y la masa esperada.

Derivados 2-formilo o 2-carbaldehídos (9-12). Estos derivados también se obtuvieron sin complicaciones y con buenos rendimientos mediante la oxidación⁵¹ de los 2-hidroxi metilos **(5-8)**. En todos los casos, los espectros de RMN ^1H (25,30,35,39) muestran una señal simple alrededor de 4.12 ppm para los protones del grupo CH_3 en la posición 1 del núcleo de bencimidazol, también se observa en estos espectros la señal más importante, que es una señal simple para el protón del aldehído CHO en alrededor de 10.10 ppm. Los espectros NOE (26,31) muestran que las señales de alrededor de 4.18 ppm del NCH_3 y 7.4 ppm del H-7 aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. Por otro lado, en los espectros de RMN ^{13}C (27,32,36,40) se aprecia una señal entre 31.67-31.86 ppm para el carbono NCH_3 ; para el carbono **C-2** (en medio de los dos nitrógenos) se encuentra en alrededor de 147.13 ppm y aproximadamente de 185.16 para el carbono del carbaldehído CHO. En los espectros de IR (23,28,33,37) se observa una banda larga y delgada en 1700.3 cm^{-1} la cual es consistente con la presencia del carbonilo del aldehído ($\text{C}=\text{O}$) en estos compuestos. Los datos de los espectros de masas (24,29,34,38) confirman la presencia de los cloros en los compuestos **(9)** y **(10)**: m/% 194 (100); 196 (32.5) y **(11)**: m/% 228 (100); 230 (65); 232 (10.6). También se aprecia la ausencia del cloro en **(12)** y la masa esperada.

Las carboxamidas **(13,19,25,31)** y los ésteres se prepararon a partir de los 2-carbaldehídos **(9-12)** por tratamiento con KCN, seguido de oxidación con MnO_2 activado y posterior sustitución nucleofílica con una amina o etanol.⁵⁹

Derivados 2-carboxamidas (13,19,25,31). La obtención de las 2-carboxamidas resultó ser un método novedoso para este tipo de compuestos. Se realizó en presencia de NH_3

seco que se burbujeo en el seno de la reacción; los rendimientos fueron de bajos a moderados. Los productos obtenidos fueron sólidos que se recrystalizaron bien con H₂O o etanol. En la **Tabla 10** se muestran sus datos espectroscópicos y espectrométricos. Los espectros de RMN ¹H (96,105,106,114,121,122) muestran una señal simple alrededor de 4.08 ppm para los protones del grupo CH₃ en la posición 1 del núcleo de bencimidazol, también se observa en estos espectros dos singuletes para los protones de NH₂ en aproximadamente 7.87 y 8.28 ppm, las cuales desaparecen por tratamiento con D₂O (97,107,115,123,124). También se realizaron experimentos NOESY para localizar la interacción de los hidrógenos del metilo del grupo NCH₃ en la posición 1 y el protón en posición 7 del núcleo del bencimidazol. En el espectro NOESY (98,108) se muestra que las señales de alrededor de 4.0 ppm del NCH₃ y 7.8 H-7, tienen correlación, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH₃ y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro y 6-cloro. Los espectros de RMN ¹³C (99,100,109,115,125) muestran una señal alrededor de 32.33 ppm para el carbono NCH₃; para el carbono C2 (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra alrededor de 146.02 ppm y para el carbono del carbonilo alrededor de 161.5 ppm. En los espectros de IR (92,101,110,117) se observa una banda ancha alrededor entre 3112 a 3173 cm⁻¹ la cual es consistente con la presencia de los dos protones del NH₂ en estos compuestos y en aproximadamente 1680 cm⁻¹ aparece la señal para el carbonilo de las carboxamidas. Los datos de los espectros de masas (94,103,112,119) confirman la presencia de los cloros en los compuestos **(13)**: m/% 209 (100); 211 (32.5), **(19)**: m+H/% 210 (100); 212 (32.5) y **(25)**: m/% 243 (100); 245 (65); 247 (10.6), y la ausencia de cloro en **(31)**. En el análisis elemental (93,102,111,118), los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos. En masas de alta resolución (95,104,113,120) la masa molecular estimada es consistente con la masa molecular observada.

Derivados 2-N-metilcarboxamidas (14,20,26,32). Se prepararon siguiendo la técnica descrita anteriormente. Los compuestos se obtuvieron sin complicaciones con rendimientos bajos a moderados. Los productos obtenidos fueron sólidos que se recrystalizaron bien con etanol o H₂O. En la **Tabla 10** se muestran los datos

espectroscópicos y espectrométricos de estas amidas. Los espectros de RMN ^1H (130,131,139,147,154) muestran un doblete alrededor de 3.03 ppm para los protones del grupo metilo del NHCH_3 de la carboxamida en la posición 2 del núcleo del bencimidazol. Por tratamiento con D_2O el doblete se transforma en singulete. También se observa en estos espectros, alrededor de 4.21 ppm, un singulete debido a los protones del grupo metilo en la posición 1 del núcleo del bencimidazol y en alrededor 8.90 ppm aparece un singulete para el grupo NH de la carboxamida en 2, el cual desaparece por tratamiento con D_2O (132,140, 155). El espectro NOE (133) muestra que las señales de alrededor de 4.1 ppm del NCH_3 y 7.4 ppm del H-7 aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. En el espectro NOESY (141) se muestra que las señales de alrededor de 4.1 ppm del NCH_3 y 7.4 H-7, tienen correlación, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro y 6-cloro. Los espectros de RMN ^{13}C (134,142,148,149,156) muestran una señal alrededor de 25.9 ppm del carbono NHCH_3 , cercano a 32.1 ppm para NCH_3 y para el carbón C-2 (en medio de los dos nitrógenos) se encuentra alrededor de 144.06 ppm, cerca de 159.75 ppm aparece la señal del carbono del carbonilo. En los espectros de IR (126,135,143,150) se observa una banda ancha alrededor entre 3403.27 a 3341.7 cm^{-1} la cual es consistente con la presencia del protón NH en estos compuestos y en aproximadamente 1670.3 cm^{-1} para el carbonilo de la carboxamida. Los datos de los espectros de masas (128,137,145,152) confirman la presencia de los cloros en los compuestos **(14)** y **(20)**: m/% 223 (100); 225 (32.5), **(20)**: m+H/% 224 (100); 226 (32.5) y **(26)**: m+H/% 258 (100); 260 (65); 262 (10.6), así como ausencia del halógeno en **(32)**; además, la masa esperada para cada uno de estos compuestos. En el análisis elemental (127, 136, 144, 151) los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos. En masas de alta resolución (129,138,146,153), la masa molecular estimada es consistente con la masa molecular observada.

Derivados 2-*N,N*-dimetilcarboxamidas (15,21,27,33). Estos compuestos se obtuvieron sin complicaciones con moderados rendimientos. Los productos obtenidos se recrystalizaron bien con etanol, sin embargo, la *N,N*-dimetilcarboxamida (**33**) no se cristalizó porque al calentarla se descomponía. En la **Tabla 11** se muestran los datos espectroscópicos y espectrométricos de estos compuestos. Los espectros de RMN ^1H (161,168,175,181,182) muestran dos singuletes alrededor de 3.17 y 3.34 ppm para los protones de los dos CH_3 de la carboxamida; alrededor de 3.90 ppm aparece un singulete para el grupo metilo NCH_3 en la posición 1 del núcleo del bencimidazol. El espectro NOE (162) muestran que las señales de alrededor de 3.9 ppm del NCH_3 y 7.4 ppm del H-7 aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. En el espectro NOESY (169) se muestra que las señales de alrededor de 3.9 ppm del NCH_3 y 7.3 H-7, tienen correlación, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro y 6-cloro. Los espectros de RMN ^{13}C (163,170,176,183) muestran una señal alrededor de 31.37 ppm del carbono sobre el nitrógeno en la posición 1, cercano a 35.47 y 38.97 ppm aparece la señal para los carbonos del $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, mientras que para el carbono en **C-2** (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra en aproximadamente 145.95 ppm y alrededor 160.80 ppm aparece una señal para el carbono del carbonilo. En los espectros de IR (157, 164,171,177) se observa una banda ancha alrededor de 1645 cm^{-1} para el carbonilo de la carboxamida. Los datos de los espectros de masas (160,167,173,179) confirman la presencia de los cloros en los compuestos (**15, 21**): $m/\%$ 237 (100); 239 (32.5), y (**27**): $m+H/\%$ 272 (100); 274 (65); 276 (10.6), así como la ausencia del halógeno en (**33**); además, la masa esperada para cada uno de estos compuestos. En análisis elemental (158,165,172,178) los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos. En masas de alta resolución (159,166,174,180), la masa molecular estimada es consistente con la masa molecular observada.

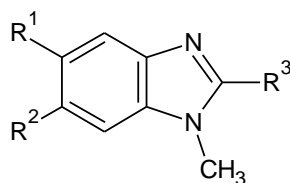
Derivados 2-carboxilatos de etilo (16,22,28,34). Al igual que en la síntesis de las carboxamidas se desarrolló un método novedoso para la preparación de estos compuestos, los cuales se obtuvieron sin complicaciones con moderados rendimientos. Los productos obtenidos se recrystalizaron bien con etanol, no obstante **(34)** fue un líquido que se purificó por destilación de bulbo a bulbo. En la **Tabla 10** se muestran los datos espectroscópicos y espectrométricos de los compuestos **(16,22,28)** y **(34)**. Los espectros de RMN ^1H (188,189,196,197,204,209) muestran un triplete alrededor de 1.48 ppm para el grupo metilo del éster, en 4.11 ppm se muestra un singulete para el metilo NCH_3 en posición 1, alrededor de 4.5 ppm aparece un cuarteto para el metileno del grupo etilo. En el espectro NOESY (190) se muestra que las señales de alrededor de 4.1 ppm del NCH_3 y 7.4 H-7, tienen correlación, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro y 6-cloro. El espectro NOE (198) muestra que las señales de alrededor de 4.0 ppm del NCH_3 y 7.2 ppm del H-7 aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH_3 y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro, por otra parte, Los espectros de RMN ^{13}C (191, 199, 205, 210) muestran una señal alrededor de 14.19 ppm que corresponde al carbono del CH_3 del grupo etilo, cercano a 32.21 ppm para NCH_3 , alrededor de 62.31 ppm se muestra una señal para el carbono del metileno del grupo etilo, para el carbono **C-2** (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra en 141.65 ppm y alrededor de 159.74 ppm aparece la señal para el carbono del carbonilo. En los espectros de IR (184,192, 200, 206) se observa una banda ancha alrededor en aproximadamente 1720 cm^{-1} para el carbonilo del éster. Los datos de los espectros de masas (186, 194, 202, 207) confirman la presencia de los cloros en los compuestos **(16)** y **(22)**: $m/\%$ 238 (100); 240 (32.5), **(27)**: $m+H/\%$ 273 (100); 275 (65); 277 (10.6) y en **(28)** la ausencia del halógeno en **(34)**; además, la masa esperada para cada uno de estos compuestos. En análisis elemental (185, 193, 201) los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos. En masas de alta resolución (187, 195, 203, 208), la masa molecular estimada es consistente con la masa molecular observada.

Derivados 2-(1-hidroxietilo) (17,23,29,35). Se obtuvieron con buenos rendimientos por reacción de Phillips en caliente entre el ácido láctico y la o-feniléndiamina adecuada (1-4). La síntesis procedió sin complicaciones y los productos obtenidos se recrystalizaron bien con etanol, etanol/H₂O y H₂O. En la **Tabla 10** se muestran los datos espectroscópicos y espectrométricos de estos compuestos. Los espectros de RMN ¹H (44, 51, 60, 67) muestran un doblete alrededor de 1.57 ppm para los protones del grupo metilo del grupo etilo en la posición 2, en 3.84 ppm se muestra un singulete para el metilo NCH₃ en posición 1, alrededor de 5.03 ppm aparece un multiplete para el metino (CH), el cual, al tratarlo con D₂O se transforma en cuarteto, alrededor de 5.65 ppm se muestra un doblete para el protón del alcohol, la cual desaparece por tratamiento con D₂O. Adicionalmente, en los espectros de RMN ¹H también se realizaron experimentos NOE (46, 31) para localizar la interacción de los hidrógenos del metilo en la posición 1 y el protón en posición 7 del núcleo del bencimidazol. Así, en los espectros (46, 31), se aprecia que las señales de alrededor de 3.8 ppm del NCH₃ y 7.6 ppm del H-7, aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH₃ y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. Los espectros de RMN ¹³C (47, 54,55, 56, 63, 69) muestran una señal alrededor de 21.21 ppm para el carbono del CH₃ del grupo etilo en posición 2, cercano a 30.24 ppm una señal para el carbono del NCH₃, alrededor de 63.03 ppm se muestra una señal para el carbono del metino (CH) del grupo etilo en 2, para el carbono C2 (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra en aproximadamente en 157.04 ppm. En los espectros de IR (41, 48, 57, 64) se observa una banda ancha alrededor de 3166.0 cm⁻¹ para el grupo OH. Los datos de los espectros de masas (43, 50, 59, 66) confirman la presencia de los cloros en los compuestos (17) y (23): m/% 210 (100); 212 (32.5), y (29): m+H/% 244 (100); 246 (65); 248 (10.6) asimismo, la ausencia del halógeno en (35), además, de la masa esperada para cada uno de estos compuestos. En análisis elemental (42, 49, 58, 65) los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos.

Derivados 2-acetilo (18,24,30,36). Se obtuvieron con buenos rendimientos por oxidación de los 2-hidroxietilo (17,23,29,35). La síntesis procedió sin complicaciones y

los productos obtenidos se recrystalizaron bien con AcOEt, o etanol y H₂O. En la **Tabla 10** se muestran los datos espectroscópicos y espectrométricos de estos compuestos. Los espectros de RMN ¹H (73,79,85,90) muestran un singlete alrededor de 2.82 ppm para el metilo del grupo acetilo, otro singlete aparece en 4.08 ppm para el metilo NCH₃ en posición 1. Los experimentos NOE (**74, 80**) identificar los isómeros (**18**) y (**24**). Adicionalmente, en los espectros de RMN ¹H también se realizaron experimentos NOE (74, 80) para localizar la interacción de los hidrógenos del metilo en la posición 1 y el protón en posición 7 del núcleo del bencimidazol. Así, en los espectros (74, 80), se aprecia que las señales de alrededor de 4.0 ppm del NCH₃ y 7.4 ppm del H-7, aumentan su tamaño, demostrando su posición y la interacción espacial que hay en los protones del NCH₃ y el H-7, lo que permitió diferenciar, con las constantes de acoplamiento, los isómeros 5-cloro de 6-cloro. Los espectros de RMN ¹³C (75, 81, 86, 91) muestran una señal alrededor de 27.99 ppm para el carbono CH₃ del grupo acetilo en posición 2, cercano a 32.41 ppm aparece la señal para el carbono del NCH₃, igualmente, para el carbono C-2 (en medio de los dos nitrógenos) la señal se encuentra en aproximadamente en 146.64 ppm y alrededor de 192.93 ppm se encuentra el carbono de la cetona. En los espectros de IR (70, 76, 82, 87) se observa una banda ancha alrededor en aproximadamente 1689.1 cm⁻¹ para el carbonilo del grupo cetona. Los datos de los espectros de masas (71, 77, 84, 89) confirman la presencia de los cloros en los compuestos (**18,24**): m/% 208 (100); 210 (32.5), (**30**): m+H/% 242 (100); 244 (65); 246 (10.6), y la ausencia del halógeno en (**36**), además, la masa esperada para cada uno de estos compuestos. En análisis elemental (72, 78, 83, 88) los porcentajes experimentales de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno son consistentes con los porcentajes teóricos.

Tabla 9. Constantes físicas y rendimientos obtenidos de los derivados del 1-Metilbencimidazol sintetizados (**5-36**)



Comp.	R ¹	R ²	R ³	PM	Pf en °C ^a	Rend. (%)	Rf ^b
5	H	Cl	CH ₂ (OH)	196.63	180-181 (EtOH)	75	0.26 (I)

Tabla 9.....continuación

6	Cl	H	CH ₂ (OH)	196.63	181.3-181.9 (EtOH)	92	0.20 (I)
7	Cl	Cl	CH ₂ (OH)	231.07	195.9-196.2(EtOH)	60	0.19 (I)
8	H	H	CH ₂ (OH)	162.18	145-146(EtOH)	80	0.33 (II)
9	H	Cl	HCO	194.61	182.3-183 (AcOEt)	84	0.48 (II)
10	H	H	HCO	194.61	170.6-171.7 (AcOEt)	80	0.61 (II)
11	Cl	Cl	HCO	229.06	189.9-190.8 (AcOEt)	77	0.38 (II)
12	Cl	H	HCO	160.17	120.4-121.4 (AcOEt)	84	0.77 (II)
13	H	Cl	CONH ₂	209.63	246.8-247.3 (H ₂ O)	56	0.41 (I)
14	H	Cl	CONHCH ₃	223.65	171-171.8 (EtOH)	46	0.53 (I)
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	237.68	108.8-109.2 (EtOH)	46	0.93 (IV)
16	H	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	238.67	142.6-143.2 (EtOH)	50	0.64 (III)
17	H	Cl	CH (OH)CH ₃	210.66	175.5-176.5 (EtOH)	85	0.39 (I)
18	H	Cl	COCH ₃	208.64	188.5-189.6 (AcOEt)	73	0.66 (II)
19	Cl	H	CONH ₂	209.63	184.7-185.1 (EtOH)	30	0.69 (I)
20	Cl	H	CONHCH ₃	223.65	190.3-191.2 (EtOH)	56	0.65 (I)
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	237.68	161.6-162.4 (EtOH)	48	0.43 (IV)
22	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	238.67	150.2-151 (EtOH)	46	0.56 (III)
23	Cl	H	CH (OH)CH ₃	210.66	95.5-96.8 EtOH/H ₂ O)	75	0.32 (I)
24	Cl	H	COCH ₃	208.64	97.4-97.8 (EtOH)	65	0.62 (II)
25	Cl	Cl	CONH ₂	244.07	245.8-246.6 (EtOH)	61	0.56 (I)
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	258.10	213.4-214.6 (EtOH)	71	0.44 (I)
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	272.13	176.2-176.6 (EtOH)	60	0.56 (IV)
28	Cl	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	273.11	152-153 (EtOH)	64	0.26 (III)
29	Cl	Cl	CH (OH)CH ₃	244.01	181-182.4 (EtOH)	70	0.58 (I)
30	Cl	Cl	COCH ₃	243.03	182.6-183.2 (EtOH)	69	0.58 (II)
31	H	H	CONH ₂	175.18	202-202.6 (EtOH)	36	0.66 (I)
32	H	H	CONHCH ₃	189.21	94.7-96.2 (H ₂ O)	55	0.67 (I)
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	203.24	43.8-44.8	69	0.24 (IV)
34 ^c	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	205.09	200°C 0.5mmHg	48	0.53 (III)
35	H	H	CH (OH)CH ₃	176.21	131.6-132 (H ₂ O)	74	0.38 (I)
36	H	H	COCH ₃	174.19	73-74 (H ₂ O)	65	0.25 (II)

^a(Disolvente de recristalización). ^bSistema cromatográfico: I, CHCl₃-MeOH 8:2 más una gota ácido acético; II, CHCl₃-MeOH 9:1 más una gota de ácido acético; III, CHCl₃-MeOH 8:2; IV, CHCl₃-MeOH 95:5. ^cEn el compuesto 34 se muestra el punto de ebullición.

Tabla 10. Espectroscopia, espectrometría y análisis elemental de los derivados del 1-metilbencimidazol (5-36)

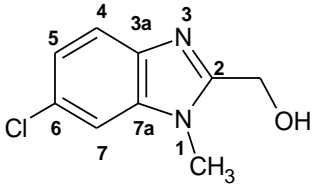
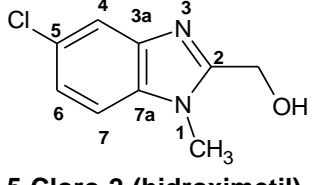
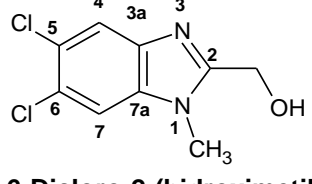
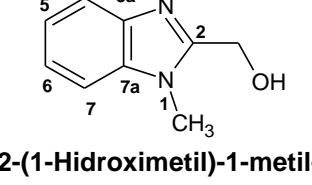
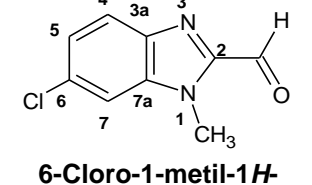
Compuesto	Señales
 <p>6-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5)</p>	<p>RMN ¹H No. 1 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 3.79 (s, 3H, CH₃N), 4.71 (d, 2H, CH₂, <i>J</i> = 6.0 Hz, se convierte en s con D₂O), 5.70 (t, H, OH, <i>J</i> = 6.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.18 (dd, 1H, H-5, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.58 (d, H-4, <i>J</i> = 6.0), 7.67 (d, H-7, <i>J</i> = 3.0 Hz). RMN ¹³C No. 2 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 30.07 (NCH₃), 56.35 (CH₂OH), 110.14 (C-7), 120.17 (C-4), 121.70 (C-5), 126.70 (C-6), 136.86 (C-7a), 140.55 (C-3a), 155.23 (C-2). IR No. 3 (cm⁻¹): 3173.2 (O-H), 1609.7 (C=C), 1045.2 (C-O). FABMS No. 4 m/z (% rel. int.): 196 (M⁺, 17), 197 (100), 195 (40), 167 (16).</p>
 <p>5-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (6)</p>	<p>RMN ¹H No. 5 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 3.81 (s, 3H, CH₃N), 4.70 (d, 2H, CH₂OH, <i>J</i> = 4.2 Hz, se convierten s con D₂O), 5.65 (t, 1H, CH₂OH, <i>J</i> = 4.2 Hz, intercambio con D₂O), 7.25 (dd, 1H, C-6, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.55 (d, C-7, <i>J</i> = 6.6), 7.63 (d, C-4, <i>J</i> = 1.5). RMN ¹³C No. 6 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 30.06 (NCH₃), 56.38 (CH₂OH), 111.40 (C-7), 118.34 (C-4), 122.19 (C-5), 125.82 (C-5), 134.91 (C-7a), 142.64 (C-3a), 155.62 (C-2). IR No. 7 (cm⁻¹): 3112.5 (O-H), 1614.5 (C=C), 1054.7 (C-O). EIMS No. 8 m/z (% rel. int.): 196 (M⁺, 100), 195 (39), 167 (31), 167 (35).</p>
 <p>5,6-Dicloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (7)</p>	<p>RMN ¹H No. 9 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 3.81 (s, 3H, CH₃N), 4.69 (d, 2H, CH₂OH, <i>J</i> = 4.2 Hz, se convierten s con D₂O), 5.69 (t, 1H, OH, <i>J</i> = 6.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.84 (s, 1H, H-4), 7.93 (s, 1H, H-7). RMN ¹³C No. 10 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 30.17 (NCH₃), 56.24 (CH₂OH), 111.82 (C-7), 119.92 (C-4), 123.80 (C-5), 124.52 (C-6), 135.59 (C-7a), 141.26 (C-3a), 156.58 (C-2). IR No. 11 (cm⁻¹): 3213.4 (O-H), 1614.7 (C=C), 1037.8 (C-O). EIMS No. 12 m/z (% rel.int.): 230 (M⁺, 230), 229 (52), 201 (50), 199 (20).</p>
 <p>2-(1-Hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (8)</p>	<p>RMN ¹H No. 13 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 3.80 (s, 3H, CH₃N), 4.70 (d, 2H, CH₂OH, <i>J</i> = 5.7 Hz, se convierten s con D₂O), 5.60 (t, 1H, OH, <i>J</i> = 6 Hz, intercambio con D₂O), 7.20 (m, 2H, H-5, H-6), 7.52 (m, 2H, H-4, H-7). RMN ¹³C No. 14 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 29.81 (NCH₃), 56.43 (CH₂OH), 109.90 (C-7), 118.90 (C-4), 121.37 (C-5), 122.10 (C-6), 136.06 (C-7a), 141.78 (C-3a), 153.95 (C-2); IR No. 15 (cm⁻¹) 3141.2 (O-H), 1615.9 (C=C), 1038.2 (C-O). EIMS No. 16 m/z (% rel. int.): 162 (M⁺, 100), 161 (54), 133 (44).</p>
 <p>6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (9)</p>	<p>RMN ¹H No. 17 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.12 (s, 3H, CH₃N), 7.35 (d, 1H, H-5, <i>J</i> = 6.00 Hz), 7.47 (s, 1H, H-7), 7.83 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 6.00 Hz), 10.09 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C No. 18 (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.67 (NCH₃), 110.78 (C-7), 123.44 (C-4), 125.40 (C-5), 132.89 (C-6), 137.74 (C-7a), 141.42 (C-3a), 147.03 (C-2), 185.00 (CO). IR No. 19 (cm⁻¹): 2849.7 (OC-H), 1700.3 (C=O), 1473.4 (C-N). EI No. 20 m/z (% rel. int.): 165 (100), 194 (M⁺, 60), 166 (54).</p>

Tabla 10.....continuación

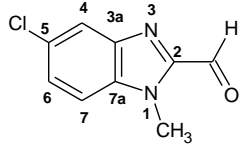
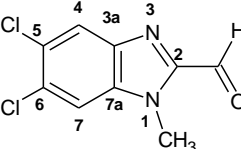
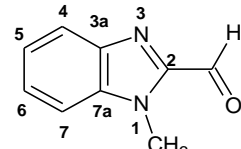
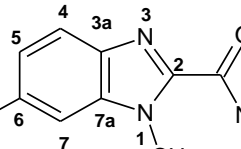
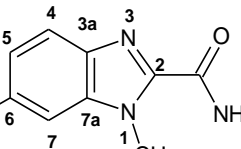
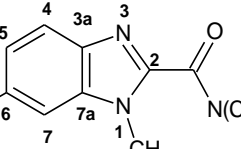
 <p>5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (10)</p>	<p>RMN ¹H No. 21 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (s, 3H, CH₃N), 7.39 (d, 1H, H-7, <i>J</i> = 9.00 Hz), 7.43 (dd, 1H, H-6, <i>J</i> = 3.00 Hz, <i>J</i> = 6.00 Hz), 7.88 (d, 1H, H-4, <i>J</i> = 3.00 Hz), 10.10 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C No. 22 (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.70 (NCH₃), 111.74 (C-7), 121.91 (C-4), 127.61 (C-6), 129.95 (C-5), 135.65 (C-7a), 143.43 (C-3a), 147.13 (C-2), 185.03 (CHO); IR No. 23 (cm⁻¹): 2865.64 (OC-H), 1696.76 (C=O), 1471.45 (C-N). IEMS No. 24 m/z (% rel.int.): 194 (M⁺, 100), 138 (40), 165 (38).</p>
 <p>5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (11)</p>	<p>RMN ¹H No. 25 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.08 (s, 3H, CH₃N), 7.59 (s, 1H, H-4), 7.99 (s, 1H, H-7); 10.08 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C No. 26 (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.86 (NCH₃), 112.21 (C-7), 123.56 (C-4), 128.44 (C-5), 128.82 (C-7a), 135.88 (C-6), 141.83 (C-3a), 147.17 (C-2), 184.71 (CHO); IR No. 27 (cm⁻¹) 2853.0 (OC-H), 1702.4 (C=O), 1474.4 (C-N); EIMS No. 28 m/z (% rel. int.): 199 (100), 201 (68), 228 (M⁺, 64).</p>
 <p>1-Metil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (12)</p>	<p>RMN ¹H No. 29 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.09 (s, 3H, CH₃N), 7.39 (m, 2H, H-6, H-7, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 2.1 Hz), 7.89 (tt, 2H, H-4, H-5, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.1 Hz), 10.07 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C No. 30 (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.43 (NCH₃), 110.77 (C-7), 122.47 (C-4), 124.21 (C-6), 126.95 (C-5), 137.10 (C-7a), 142.90 (C-3a), 146.35 (C-2), 185.16 (CHO). IR No. 31 (cm⁻¹): 2865.6 (OC-H), 1660.1 (C=O), 1482.1 (C-N). EIMS No. 32 m/z (% rel. int.): 131 (100), 132 (M⁺, 58), 160 (M⁺, 70).</p>
 <p>6-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (13)</p>	<p>RMN ¹H No. 33 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.08 (s, 3H, NCH₃), 7.29 (dd, 1H, H-5, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.71 (d, 1H, H-4, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.81 (d, 1H, H-7, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.87 y 8.28 (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O). RMN ¹³C No. 34 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 31.99 (NCH₃), 111.25 (C-7), 121.30 (C-4), 123.31 (C-5), 128.60 (C-6), 137.33 (C-7a), 139.30 (C-3a), 144.93 (C-2), 161.06 (CO). IR No. 35 (cm⁻¹): 3351.9, 3220.6 (N-H), 1665.0 (C=O), 1465.8 (C-N). IE No. 36 m/z (% rel. int.): 209 (M⁺, 100), 165 (50), 152 (30). Anal. Calc. No. 37 para C₉H₈ClN₃O (209.63): C, 51.56; H, 3.86; N, 20.04, encontrado: C, 51.83; H, 4.01; N, 19.71. FABHRMS No. 38 calc. para C₉H₈ClN₃O (M⁺) 209.0356, encontrado: 209.0362.</p>
 <p>6-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (14)</p>	<p>RMN ¹H No. 39 (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.03 (d, 3H, NHCH₃, <i>J</i> = 3.9, s con D₂O), 4.21 (s, 3H, NCH₃), 7.33 (dd, 1H, H-5, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 6.3 Hz), 7.45 (d, 1H, H-7, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.68 (d, 1H, H-4, <i>J</i> = 6.3 Hz), 7.88 (s, 1H, NH, intercambio con D₂O). RMN ¹³C No. 40 (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 25.90 (NHCH₃), 32.10 (NCH₃), 110.47 (C-7), 121.19 (C-4), 124.36 (C-5), 130.42 (C-6), 137.24 (C-7a), 139.08 (C-3a), 144.06 (C-2), 159.75 (CO). IR No. 41 (cm⁻¹): 3403.2, 3341.7 (N-H), 1670.3 (C=O), 1465.4 (C-N); IEMS No. 42 m/z (% rel. int.): 223 (M⁺, 47), 166 (100), 165 (48). Anal. Calc. No. 43 para C₁₀H₁₀ClN₃O (223.65): C, 53.70; H, 4.51; N, 18.79, encontrado: C, 53.72; H, 4.49; N, 18.64. FABHRMS No. 44 calc. para C₁₀H₁₁ClN₃O (MH⁺) 224.0591, encontrado: 224.0597.</p>
 <p>6-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (15)</p>	<p>RMN ¹H No. 45 (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.17 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.34 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.90 (s, 3H, NCH₃), 7.27 (dd, 1H, H-5, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, H-7, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.69 (d, 1H, C-4, <i>J</i> = 8.8 Hz). RMN ¹³C No. 46 (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 31.37 (NCH₃), 35.47 y 38.97 (N(CH₃)₂), 109.95 (C-7), 121.42 (C-4), 123.56 (C-5), 129.84 (C-6), 135.94 (C-7a), 139.95 (C-3a), 145.92 (C-2), 160.80 (CO). IR No. 47 (cm⁻¹): 1644.8 (C=O), 1464.1 (C-N); IEMS No. 48 m/z (% rel. int.): 237 (M⁺, 12), 180 (70), 166 (100), 165 (40). Anal. Calc. No. 49 para C₁₁H₁₂ClN₃O (237.68): C, 55.59; H, 5.09; N, 17.68, encontrado: C, 55.70; H, 5.46; N, 17.74. FABHRMS No. 50 calc. para C₁₁H₁₃ClN₃O (MH⁺) 238.0747, encontrado: 238.0749.</p>

Tabla 10.....continuación

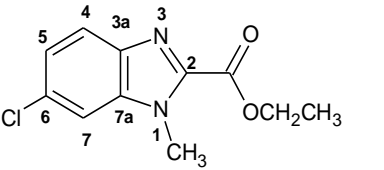
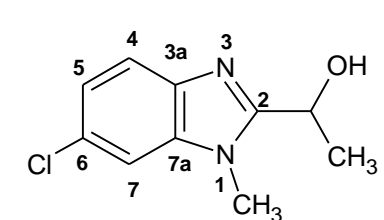
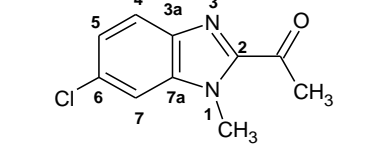
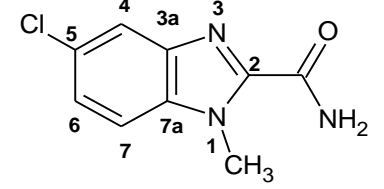
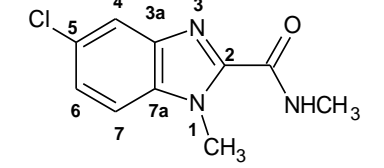
 <p>6-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16)</p>	<p>RMN ¹H No. 51 (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (t, 3H, CH₃, J = 6.9 Hz), 4.11 (s, 3H, NCH₃), 4.50 (q, 2H, CH₂, J = 6.9 Hz), 7.29 (dd, 1H, H-5, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, H-7, J = 0.6 Hz, J = 1.9 Hz), 7.8 (dd, 1H, H-4, J = 0.6 Hz, J = 8.7 Hz). RMN ¹³C No. 52 (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 14.19 (CH₃), 32.21 (NCH₃), 62.31 (CH₂), 110.34 (C-7), 122.74 (C-4), 124.65 (C-5), 131.39 (C-6), 137.09 (C-7a), 140.07 (C-3a), 141.65 (C-2), 159.74 (CO). IR No. 53 (cm⁻¹): 1720.0 (C=O), 1493.0, 1259.8, 1221.7 (C-O). FAB No. 54 m/z (% rel. int.): 238 (M⁺, 35), 193 (10), 166 (100), 165 (30). Anal. Calc. No. 55 para C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (238.67): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74, encontrado: C, 55.45; H, 4.63; N, 11.70. FABHRMS No. 56 calc. para C₁₁H₁₂ClN₂O₂ (MH⁺) 239.0587, encontrado: 239.0585.</p>
 <p>6-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-benzimidazol (17)</p>	<p>RMN ¹H No. 57 (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 1.57 (d, 3H, CH₃, J = 6.6 Hz), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 5.03 (qt, 1H, CH, J = 6.0 Hz, se convierte q con D₂O), 5.65 (d, 1H, OH, J = 6.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.18 (dd, 1H, H-5, J = 3.0 Hz, J = 9.0 Hz), 7.59 (d, 1H, H-4, J = 9.0 Hz), 7.68 (d, 1H, H-7, J = 3.0 Hz). RMN ¹³C No. 58 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.21 (CH₃), 30.24 (NCH₃), 63.03 (CH), 109.46 (C-7), 119.51 (C-4), 122.90 (C-5), 128.68 (C-6), 136.29 (C-7a), 139.09 (C-3a), 157.04 (C-2). EIMS No. 59 m/z (% rel. int.): 210 (M⁺, 62), 208 (34), 195 (100), 193 (38), 167 (57), 165 (54). IR No. 60 (cm⁻¹): 3166.0 (O-H), 1607.0 (C=C), 1069.9 (C-O). Anal. Calc. No. 61 para C₁₀H₁₁ClN₂O (210.66): C, 57.01; H, 5.26; N, 13.30, encontrado: C, 57.52; H, 5.24; N, 13.15.</p>
 <p>2-Acetil-6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol (18)</p>	<p>RMN ¹H No. 62 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.82 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, CH₃N), 7.31 (dd, H, H-5, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz), 7.41 (d, H, H-7, J = 2.1 Hz), 7.78 (d, H, H-4, J = 8.7 Hz). RMN ¹³C No. 63 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.99 (CH₃), 32.41 (NCH₃), 110.48 (C-7), 122.72 (C-4), 124.73 (C-5), 131.79 (C-6), 137.35 (7a), 139.92 (C-3a), 146.64 (C-2), 192.93 (CO). IR No. 64 (cm⁻¹): 1689.12 (C=O), 1610.72 (C=C); EIMS No. 65 m/z (% rel. int.): 208 (M⁺, 100), 165 (96), 210 (32). Anal. Calc. No. 66 para C₁₀H₉ClN₂O (208.64): C, 57.57; H, 4.35; N, 13.43, encontrado: C, 57.91; H, 4.43; N, 13.47.</p>
 <p>5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)</p>	<p>RMN ¹H No. 67 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 4.09 (s, 3H, NCH₃), 7.37 (dd, 1H, H-6, J = 2.1 Hz, J = 8.7 Hz), 7.68 (dd, 1H, H-7, J = 0.6 Hz, J = 8.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, H-4, J = 0.3 Hz, J = 2.1 Hz), 7.86 y 8.25 (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O). RMN ¹³C No. 68 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.33 (NCH₃), 111.37 (C-7), 120.39 (C-4), 125.50 (C-6), 129.21 (C-5), 135.58 (C-7a), 141.58 (C-3a), 143.56 (C-2), 161.28 (CO). IR No. 69 (cm⁻¹): 3399.3, 3285.6 (N-H), 1665.3 (C=O), 1463.7 (C-N); FAB No. 70 m/z (% rel. int.): 210 (MH⁺, 100), 209 (M⁺, 22), 193 (30), 154 (65). Anal. Calc. No. 71 para C₉H₈ClN₃O (209.63): C, 51.56; H, 3.85; N, 20.04, encontrado: C, 51.52; H, 3.72; N, 19.79. FABHRMS No. 72 calc. para C₉H₉ClN₃O (MH⁺) 210.0434, encontrado: 210.0436.</p>
 <p>5-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (20)</p>	<p>RMN ¹H No. 73 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 2.79 (d, 3H, NHCH₃, J = 5.1, s con D₂O), 4.09 (s, 3H, NCH₃), 7.36 (dd, 1H, H-6, J = 1.8 Hz, J = 8.8 Hz), 7.69 (d, 1H, H-7, J = 8.7 Hz), 7.73 (d, 1H, H-4, J = 1.8 Hz), 8.96 (d, 1H, NH, J = 4.8 Hz, intercambio con D₂O); RMN ¹³C No. 74 (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.13 (NHCH₃), 32.46 (NCH₃), 111.60 (C-7), 119.49 (C-4), 125.78 (C-6), 130.04 (C-5), 134.80 (C-7a), 139.65 (C-3a), 143.59 (C-2), 158.96 (CO). IR No. 75 (cm⁻¹): 3396.7 (N-H), 1673.5 (C=O), 1466.8 (C-N). FABMS No. 76 m/z (% rel. int.): 224 (MH⁺, 100), 223 (M⁺, 15), 193 (12), 154 (58). Anal. Calc. No. 78 para C₁₀H₁₀ClN₃O (223.65): C, 53.70; H, 4.51; N, 18.79, encontrado: C, 53.80; H, 4.48; N, 18.69. FABHRMS No. 79 calc. para C₁₀H₁₁ClN₃O (MH⁺) 224.0591, encontrado: 224.0593.</p>

Tabla 10.....continuación

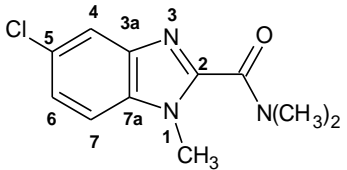
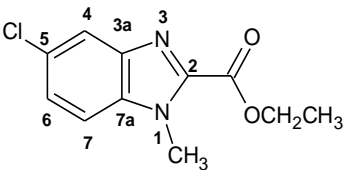
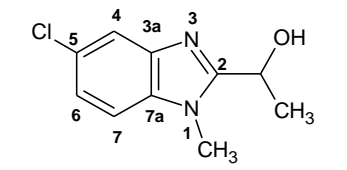
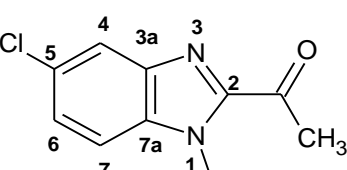
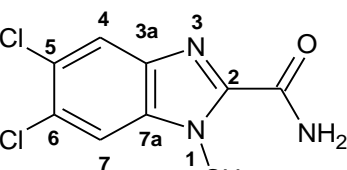
 <p>5-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (21)</p>	<p>RMN ¹H No. 80 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.34 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.94 (s, 3H, NCH₃), 7.34 (m, 2H, H-6 y H-7), 7.77-7.78 (m, 1H, H-4); RMN ¹³C No. 81 (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.50 (NCH₃), 35.56 y 39.06 (N(CH₃)₂), 10.77 (C-7), 120.29 (C-4), 124.63 (C-6), 128.46 (C-5), 134.03 (C-7a), 142.17 (C-3a), 146.33 (C-2), 160.92 (CO). IR No. 82 (cm⁻¹): 1631.3 (C=O), 1460.6 (C-N). IEMS No. 83m/z (% rel. int.): 237 (M⁺, 12), 180 (72), 166 (100). Anal. Calc. No. 84 para C₁₁H₁₂ClN₃O (237.68): C, 55.59; H, 5.09; N, 17.68, encontrado: C, 55.60; H, 5.16; N, 17.71. FABHRMS No. 85 calc. para C₁₁H₁₃ClN₃O (MH⁺) 238.0747, encontrado: 238.0744.</p>
 <p>5-Chloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22)</p>	<p>RMN ¹H No. 86 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 4.13 (s, 3H, NCH₃), 4.52 (q, 2H, CH₂, J = 7.2 Hz), 7.32 (dd, 1H, H-6, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, H-4, J = 0.4 Hz, J = 2.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, H-7, J = 0.4 Hz, J = 8.8 Hz). RMN ¹³C No. 87 (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.23 (CH₃), 32.29 (NCH₃), 62.44 (CH₂), 110.42 (C-7), 122.71 (C-4), 124.82 (C-6), 131.51 (C-5), 137.04 (C-7a), 139.82 (C-3a), 141.53 (C-2), 159.65 (CO). IR (cm⁻¹): 1720.6 (C=O), 1260.8, 1220.2 (C-O). IEMS No. 88 m/z (% rel. int.): 238 (M⁺, 40), 193 (8), 166 (100), 165 (32). Anal. calc. No. 89 para C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (238.67): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74, encontrado: C, 55.69; H, 4.65; N, 11.82. FABHRMS No. 90 calc. para C₁₁H₁₂ClN₂O₂ (MH⁺) 239.0587, encontrado: 239.0585.</p>
 <p>5-Chloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-benzimidazol (23)</p>	<p>RMN ¹H No. 91 (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56 (d, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 5.05 (qt, 1H, CH, J = 6.0 Hz, se convierte q con D₂O), 5.70 (d, 1H, OH, J = 3.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.24 (dd, 1H, H-6, J = 3.0 Hz, J = 7.25 Hz), 7.54 (d, 1H, H-7, J = 6.0 Hz), 7.64 (d, H, H-4). RMN ¹³C No. 92 (75.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21.36 (CH₃), 30.17 (NCH₃), 61.93 (CH), 111.27 (C-7), 118.34 (C-4), 122.06 (C-6), 125.73 (C-5), 135.02 (C-7a), 142.42 (C-3a), 158.06 (C-2). EIMS No. 93 m/z (% rel. int.): 210 (M⁺, 10), 195 (30), 167(100), 165 (65). IR No. 94 (cm⁻¹): 3131.4 (O-H), 1625.4 (C=C), 1114.7 (C-O). Anal. Calc. No. 95 para C₁₀H₁₁ClN₂O (210.66): C, 57.01; H, 5.26; N, 13.30, encontrado: C, 56.98; H, 5.35; N, 13.32.</p>
 <p>2-Acetil-5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol (24)</p>	<p>RMN ¹H No. 96 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, CH₃N), 7.31 (dd, H, C-7, J = 0.6 Hz, J = 8.7 Hz), 7.36 (dd, H, C-6, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz), 7.82 (dd, H, C-4, J = 0.9 Hz, J = 1.8 Hz). RMN ¹³C No. 97 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.09 (CH₃), 32.47 (NCH₃), 111.42 (C-7), 121.17 (C-4), 126.57 (C-6), 129.42 (C-5), 135.28 (7a), 141.73 (C-3a), 146.67 (C-2), 192.92 (CO). IR 1689.6 (C=O), 1605.9 (C=C). IEMS No. 98 m/z (% rel. int.): 165 (100), 208 (M⁺, 52), 180 (32); Anal. Calc. No. 99 para C₁₀H₉ClN₂O (208.64): C, 57.57; H, 4.35; N, 13.43, encontrado: C, 57.39; H, 4.16; N, 13.45.</p>
 <p>5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (25)</p>	<p>RMN ¹H No. 100 (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07 (s, 3H, NCH₃), 7.92 (s, 1H, H-4), 8.03 (s, 1H, H-7), 8.30 y 8.30 (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O); RMN ¹³C No. 101 (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 32.30 (NCH₃) 113.19 (C-7), 120.98 (C-4), 125.49 (C-5), 126.64 (C-6), 136.07 (C-7a), 139.91 (C-3a), 146.02 (C-2), 160.78 (CO). IR No. 102 (cm⁻¹): 3416, 3309 (N-H), 1697.33, 1680.01 (C=O), 1460.30 (C-N); EIMS No. 103 m/z (% rel. int.): 243 (M⁺, 100), 199 (56), 186 (28). Anal. Calc. No. 104 para C₉H₇Cl₂N₃O (244.07): C, 44.29; H, 2.89; N, 17.22, encontrado: C, 44.46; H, 3.14; N, 17.02. FABHRMS No. 105 calc. para C₉H₈Cl₂N₃O (MH⁺) 244.0044, encontrado: 244.0045.</p>

Tabla 10.....continuación

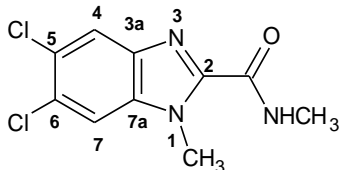
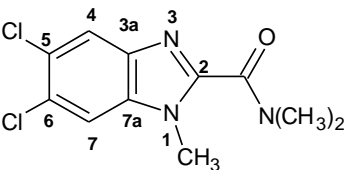
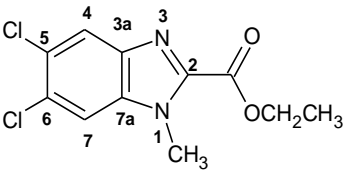
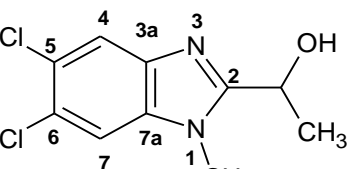
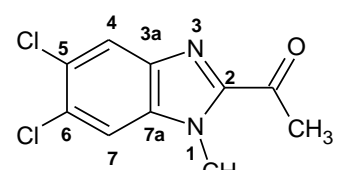
 <p>5,6-Dicloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (26)</p>	<p>RMN ¹H No. 106 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (d, 3H, NHCH₃, <i>J</i> = 3.9 Hz, s con D₂O), 4.26 (s, 3H, NCH₃), 7.64 (s, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-7), 8.38 (s, 1H, NH, intercambio con D₂O); RMN ¹³C No. 107 (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.33 (NHCH₃) 32.87 (NCH₃), 112.45 (C-7), 120.35 (C-4), 129.76 (C-5), 129.89 (C-6), 130.38 (C-7a), 136.21 (C-3a), 143.45 (C-2), 157.72 (CO). IR No. 108 (cm⁻¹): 3416 (N-H), 1685 (C=O), 1456.9 (C-N). FABMS No. 109 m/z (% rel. int.): 258 (70), 257 (M⁺, 13), 154 (100), 136 (72). Anal. Calcd. No. 110 para C₁₀H₉Cl₂N₃O (258.10). C, 46.53; H, 3.51; N, 16.28, encontrado: C, 46.87; H, 3.56; N, 16.03. FABHRMS No. 111 calcd para C₁₀H₁₀Cl₂N₃O (MH⁺) 258.0201, encontrado: 258.0209.</p>
 <p>5,6-Dicloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (27)</p>	<p>RMN ¹H No. 112 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.33(s, 3H, N(CH₃)₂), 3.92 (s, 3H, NCH₃), 7.53 (s, 1H, H-4), 7.88 (s, 1H, H-7). RMN ¹³C No. 113 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.73 (NCH₃), 35.68 and 39.09 (N(CH₃)₂), 111.44 (C-7), 121.73 (C-4), 127.26 (C-5), 128.49 (C-6), 134.58 (C-7a), 140.43 (C-3a), 146.85 (C-2), 160.41 (CO). IR No. 114 (cm⁻¹): 1634.4 (C=O), 1460.1 (C-N). IEMS No. 115 m/z (% rel. int.): 237 (M⁺, 12), 180 (72), 166 (100). FABMS No. 116 m/z (% rel. int.): 272 (MH⁺, 100), 271 (M⁺, 7), 154 (50), 136 (28). Anal. Calc. No. 117 para C₁₁H₁₁Cl₂N₃O (272.13): C, 48.55; H, 4.07; N, 15.44, encontrado: C, 48.42; H, 4.27; N, 15.72. FABHRMS No. 118 calc. para C₁₁H₁₂Cl₂N₃O (MH⁺) 272.0357, encontrado: 272.0354.</p>
 <p>5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)</p>	<p>RMN ¹H No. 119 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.14 (s, 3H, NCH₃), 4.53 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.58 (s, 1H, H-7), 7.99 (s, 1H, H-4). RMN ¹³C No. 120 (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.21 (CH₃) 32.52 (NCH₃), 62.67 (CH₂), 111.87 (C-7), 122.79 (C-4), 128.28 (C-5), 130.03 (C-7a), 135.65 (C-6), 140.48 (C-3a), 142.51 (C-2), 159.48 (CO); IR No. 121 (cm⁻¹): 1731.6 (C=O), 1273.1, 1211.3 (C-O). FABMS No. 122 m/z (% rel. int.): 273 (100), 272 (M⁺, 13), 154 (60), 136 (44). Anal. Calc. No. 123 para C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂ (273.11): C, 48.37; H, 3.69; N, 10.26, encontrado: C, 48.42; H, 3.37; N, 10.36. FABHRMS No. 124 calc. para C₁₁H₁₁Cl₂N₂O₂ (MH⁺) 273.0198, encontrado: 273.0199.</p>
 <p>5,6-Dicloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-1H-benzimidazol (29)</p>	<p>RMN ¹H No. 125 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 1.56 (d, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.83 (s, 3H, CH₃N), 5.02 (q, H, CH, <i>J</i> = 6.6 Hz, convierte q con D₂O), 5.66 (d, H, OH, 6.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.82 (s, H, H-4), 7.86 (s, H, H-7). RMN ¹³C No. 126 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 21.28 (CH₃), 30.44 (NCH₃), 61.88 (CH), 111.82 (C-7), 120.06 (C-4), 123.84 (C-5), 124.56 (C-6), 135.79 (C-7a), 141.09 (C-3a), 158.06 (C-2); IR No. 127 (cm⁻¹): 3262.3 (O-H), 1616.8 (C=C), 1101.0 (C-O); EIMS No. 128 m/z (% rel. int.): 229 (M⁺, 100), 201 (45), 230 (60), 244 (50). Anal. Calc. No. 129 para C₁₀H₁₀Cl₂N₂O (244.01): C, 49.00; H, 4.11; N, 11.43, encontrado: C, 48.89; H, 4.19; N, 11.40.</p>
 <p>2-Acetil-5,6-dicloro-1-metil-1H-benzimidazol (30)</p>	<p>RMN ¹H No. 130 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.82 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, CH₃N), 7.52 (s, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-7); RMN ¹³C No. 131 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.02 (CH₃), 32.59 (NCH₃), 111.85 (C-7), 122.78 (C-4), 127.98 (C-5), 130.13 (C-6), 135.91 (7a), 140.53 (C-3a), 147.41 (C-2), 192.89 (C=O); IR No. 132 (cm⁻¹) 1690.8 (C=O), 1609.9 (C=C); IEMS No. 133 m/z (% rel. int.): 242 (M⁺, 100), 244 (60), 199 (48). Anal. Calc. No. 134 para C₁₀H₈Cl₂N₂O (243.08.64): C, 49.41; H, 3.32; N, 11.52, encontrado: C, 49.42; H, 3.50; N, 11.53.</p>

Tabla 10.....continuación

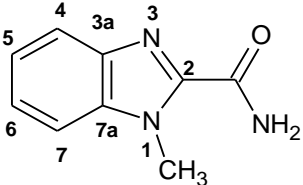
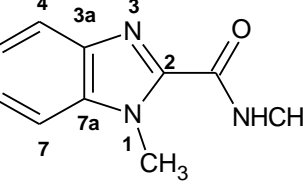
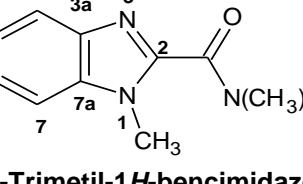
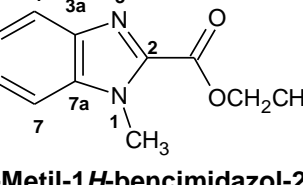
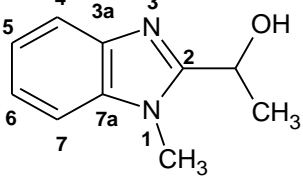
 <p>1-Metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (31)²⁹</p>	<p>RMN ¹H No. 135 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.23 (s, 3H, NCH₃), 5.87 y 7.73 (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O), 7.35–7.47 (m, 3H, H-4, H-5 y H-6), 7.79 (ddd, 1H, H-7, J = 0.8 Hz, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz). RMN ¹³C No. 136 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.15 (NCH₃), 110.53 (C-7), 120.64 (C-4), 123.70 (C-5), 124.94 (C-6), 136.91 (C-7a), 140.69 (C-3a), 142.49 (C-2), 161.59 (CO); EIMS No. 137 m/z (% rel. int.): 175 (M⁺, 100), 131 (49), 118 (27), 104 (15). IR No. 138 (cm⁻¹): 3360.7, 3219.6 (N-H), 1666.5, (C=O), 1462.2 (C-N). Anal. Calc. No. 139 para C₉H₉N₃O (175.18): C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99, encontrado: C, 62.07; H, 5.25; N, 23.95. FABHRMS No. 140 calc. para C₉H₉N₃O (M⁺) 175.0746, encontrado: 175.0738.</p>
 <p>N,1-Dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (32)</p>	<p>RMN ¹H No. 141 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 2.81 (d, 3H, NHCH₃, J = 5.1 Hz, s con D₂O), 4.10 (s, 3H, NCH₃), 7.26–7.38 (m, 2H, H-5 y H-6), 7.62 (d, 1H, H-4, J = 7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, H-7, J = 7.8 Hz), 8.90 (d, 1H, NH, J = 4.2 Hz, intercambio con D₂O). RMN ¹³C No. 142 (75.4 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 25.80 (NHCH₃), 31.66 (NCH₃), 111.20 (C-7), 119.87 (C-4), 122.91 (C-5), 123.97 (C-6), 136.54 (C-7a), 140.66 (C-3a), 143.98 (C-2), 159.89 (CO). IR No. 143 (cm⁻¹): 3257.5 (N-H), 1670.8 (C=O), 1466.6 (C-N). EIMS No. 144 m/z (% rel. int.): 189 (M⁺, 55), 160 (22), 132 (100). Anal. Calc. No. 145 para C₁₀H₁₁N₃O (189.21). C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21, encontrado: C, 63.78; H, 5.81; N, 21.93. FABHRMS No. 146 calc. para C₉H₉N₃O (M⁺) 175.0746, encontrado: 175.0738.</p>
 <p>N,1-Trimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (33)</p>	<p>RMN ¹H No. 147 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.16 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.33 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 7.28–7.41 (m, 3H, H-4, H-5 y H-6), 7.79 (ddd, 1H, H-7, J = 0.9 Hz, J = 2.2 Hz, J = 8.4 Hz). RMN ¹³C No. 148 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.15 (NCH₃), 35.39 y 38.96 (N(CH₃)₂), 109.83 (C-7), 120.47 (C-4), 122.75 (C-5), 123.98 (C-6), 135.28 (C-7a), 141.33 (C-3a), 145.16 (C-2), 161.26 (CO). IR No. 149 1640.5 (C=O), 1463.5 (C-N). EIMS No. 150 m/z (% rel. int.): 203 (M⁺, 10), 146 (70), 132 (100). Anal. Calc. No. 151 para C₁₁H₁₃N₃O (203.24): C, 65.01; H, 6.45; N, 20.68, encontrado: C, 65.33; H, 6.27; N, 20.23. FABHRMS No. 152 calc. para C₁₁H₁₃N₃O (M⁺) 203.1059, encontrado: 203.1055.</p>
 <p>1-Metil-1H-bencimidazol-2-carboxilato de etilo(34)³⁰</p>	<p>RMN ¹H No. 153 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.48 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 4.16 (s, 3H, NCH₃), 4.51 (q, 2H, CH₂, J = 7.2 Hz), 7.33–7.46 (m, 3H, H-4, H-5 y H-6), 7.92 (ddd, 1H, H-7, J = 0.9 Hz, J = 2.1 Hz, J = 8.1 Hz); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.17 (CH₃) 32.07 (NCH₃), 62.21 (CH₂), 110.32 (C-7), 121.72 (C-4), 123.83 (C-5 y C-6), 125.50 (C-6), 136.50 (C-7a), 140.80 (C-3a), 141.26 (C-2), 159.92 (CO). IR No. 154 (cm⁻¹): 1718.6 (C=O), 1256.1, 1232.2 (C-O); EIMS No. 155 m/z (% rel. int.): 204 (M⁺, 10), 132 (19), 60 (94), 43 (100). FABHRMS No. 156 calc. para C₁₁H₁₃N₃O₂ (MH⁺) 205.0977, encontrado: 205.0980.</p>
 <p>2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (35)³¹</p>	<p>RMN ¹H No. 157 (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 1.58 (d, 3H, CH₃, J = 3.0 Hz), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 5.05 (qt, 1H, CH, J = 6.4 Hz, se convierte q con D₂O), 5.62 (d, 1H, OH, J = 6.0 Hz, intercambio con D₂O), 7.20 (m, 2H, H-5, H-6), 7.51 (d, 1H, H-7, J = 6.0 Hz), 7.60 (d, 1H, H-4, J = 6.0 Hz); RMN ¹³C No. 158 (75.5 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 18.11 (CH₃), 25.62 (NCH₃), 57.39 (CH), 105.82 (C-7), 114.84 (C-4), 117.30 (C-6), 117.91 (C-5), 132.12 (C-7a), 137.28 (C-3a), 152.21 (C-2). IR No. 159 (cm⁻¹): 3452 (O-H), 1616.5 (C=C), 1101.6 (C-O). EIMS No. 160 (m/z (% rel. int.): 176 (M⁺, 4), 174 (30), 158 (78), 157 (100), 131 (52). Anal. Calc. No. 161 para C₁₀H₁₂N₂O (176.21): C, 68.16; H, 6.86; N, 15.90, encontrado: C, 69.18; H, 7.77; N, 16.11.</p>

Tabla 10.....continuación

<p>2-Acetil-1-metil-1H-benzimidazol(36)³¹</p>	<p>RMN ¹H No. 162 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.86 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, NCH₃), 7.35–7.49 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7.91 (d, 1H, H-4, J = 8.1 Hz); RMN ¹³C No. 163 (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.22 (CH₃), 32.32 (NCH₃), 110.57 (C-7), 121.53 (C-6), 124.05 (C-4), 126.11 (C-5), 136.60 (7a), 140.73 (C-3a), 145.54 (C-2), 192.86 (CO); IR No. 164(cm⁻¹) 1684.3 (C=O), 1613.8 (C=C). EIMS No. 165 m/z (% rel. int.): 174 (M⁺, 18), 131(19), 91 (88), 76 (100). Anal. Calc. No. 166 para C₁₀H₁₀N₂O (174.19): C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08, encontrado: C, 68.52; H, 6.02; N, 16.13.</p>
---	--

En el **anexo de espectros** se explican detalladamente las señales de los espectros.

7.3. Parte biológica

La evaluación antiparasitaria de los compuestos sintetizados (**13-36**) se realizó en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS) bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia.

En este capítulo se presentan los resultados de la actividad biológica in vitro de los compuestos (**13-36**) contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*. Los datos obtenidos se presentan en la **Tabla 11** en μM y en la **Tabla 12** en pCl₅₀. Para calcular la pCl₅₀ se convirtieron los valores de concentración inhibitoria media (Cl₅₀) según la fórmula siguiente:

$$pCl_{50} = -\log \left(\frac{\text{actividad observada en micromoles}}{1,000,000} \right)$$

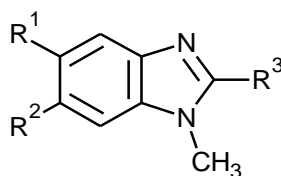
A manera de ejemplo, los valores de pCl₅₀ para los compuestos (**13,14,15,16**) contra *G. intestinalis* son:

Para **13** pCl₅₀ = -log(0.0763/1000000) = -log(7.63 x 10⁻⁸) = 7.12

Para **14** pCl₅₀ = -log(0.0715/1000000) = -log(7.15 x 10⁻⁸) = 7.15

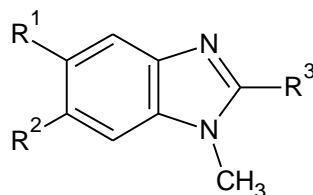
Para **15** pCl₅₀ = -log(0.0400/1000000) = -log(4.00 x 10⁻⁸) = 7.40

Para **16** pCl₅₀ = -log(0.0482/1000000) = -log(4.82 x 10⁻⁸) = 7.32

Tabla 11. Actividad de los derivados (**13-36**) en μM contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*

Comp.	R ¹	R ²	R ³	<i>Cl</i> ₅₀ <i>G. Intestinalis</i> ¹ $\mu\text{M}(\text{pCl}_{50})$	<i>Cl</i> ₅₀ <i>T. Vaginalis</i> ¹ $\mu\text{M}(\text{pCl}_{50})$
13	H	Cl	CONH ₂	0.0763 ± 0.0014 (7.12)	0.1094 ± 0.0040(6.96)
14	H	Cl	CONHCH ₃	0.0715 ± 0.0089(7.15)	0.1051 ± 0.0112(6.98)
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	0.0400 ± 0.0063(7.40)	0.2383 ± 0.0232(6.62)
16	H	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0482 ± 0.0063(7.32)	0.0189 ± 0.0021(7.72)
17	H	Cl	CH (OH)CH ₃	0.0712 ± 0.0047(7.15)	0.1091 ± 0.0047(6.96)
18	H	Cl	COCH ₃	0.0670 ± 0.0048(7.17)	0.2276 ± 0.0071(6.64)
19	Cl	H	CONH ₂	0.2338 ± 0.0001(6.63)	0.1860 ± 0.0001(6.73)
20	Cl	H	CONHCH ₃	0.3577 ± 0.0089(6.45)	0.3577 ± 0.0089(6.45))
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	0.2440 ± 0.0084(6.61)	0.2104 ± 0.0084(6.68)
22	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0398 ± 0.0020(7.40)	0.0272 ± 0.0063(7.57)
23	Cl	H	CH (OH)CH ₃	0.0379 ± 0.0000(7.42)	0.0949 ± 0.0047(7.02)
24	Cl	H	COCH ₃	0.0503 ± 0.0002(7.30)	0.1318 ± 0.0071(6.68)
25	Cl	Cl	CONH ₂	0.4619 ± 0.0513(6.34)	0.1339 ± 0.0089(6.87)
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	0.1511 ± 0.0116(6.82)	0.2247 ± 0.0155(6.65)
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	0.0735 ± 0.0037(7.13)	0.0753 ± 0.0055(7.12)
28	Cl	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0275 ± 0.0001(7.56)	0.0293 ± 0.0001(7.53)
29	Cl	Cl	CH (OH)CH ₃	0.0203 ± 0.0040(7.69)	0.0407 ± 0.0040(7.39)
30	Cl	Cl	COCH ₃	0.0349 ± 0.0020(7.46)	0.0637 ± 0.0061(7.20)
31	H	H	CONH ₂	0.0942 ± 0.0029(7.03)	0.1655 ± 0.0143(6.78)
32	H	H	CONHCH ₃	0.0608 ± 0.0132(7.22)	0.1084 ± 0.0079(6.96)
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	0.5117 ± 0.0541(6.29)	0.4305 ± 0.0271(6.37)
34	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0686 ± 0.0098(7.16)	0.0857 ± 0.0024(7.07)
35	H	H	CH (OH)CH ₃	0.0681 ± 0.0057(7.17)	0.1674 ± 0.0085(6.78)
36	H	H	COCH ₃	0.0861 ± 0.0057(7.06)	0.2095 ± 0.0028(6.68)
Albendazol				0.0370 ± 0.0030(7.43)	1.5900 ± 0.1250 (5.80)
Metronidazol				1.2260 ± 0.1250 (5.91)	0.2360 ± 0.0160 (6.63)

¹La actividad de los compuestos (**13-36**) se determinó dos veces por triplicado a concentraciones de 0.005, 0.01, 0.05, 0.1 y 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tabla 12. Actividad de los derivados (**13-36**) en pCl_{50} contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*

Comp.	R ¹	R ²	R ³	pCl_{50} <i>G. intestinalis</i> ¹	pCl_{50} <i>T. vaginalis</i> ¹
13	H	Cl	CONH ₂	7.11	6.96
14	H	Cl	CONHCH ₃	7.14	6.97
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.39	6.62
16	H	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.31	7.72
17	H	Cl	CH (OH)CH ₃	7.14	6.96
18	H	Cl	COCH ₃	7.17	6.64
19	Cl	H	CONH ₂	6.63	6.73
20	Cl	H	CONHCH ₃	6.44	6.44
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	6.61	6.67
22	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.40	7.56
23	Cl	H	CH (OH)CH ₃	7.42	7.02
24	Cl	H	COCH ₃	7.29	6.88
25	Cl	Cl	CONH ₂	6.33	6.87
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	6.82	6.64
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.13	7.12
28	Cl	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.56	7.53
29	Cl	Cl	CH (OH)CH ₃	7.69	7.39
30	Cl	Cl	COCH ₃	7.45	7.19
31	H	H	CONH ₂	7.02	6.78
32	H	H	CONHCH ₃	7.21	6.96
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	6.29	6.36
34	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.16	7.06
35	H	H	CH (OH)CH ₃	7.16	6.77
36	H	H	COCH ₃	7.06	6.67
Albendazol				7.43	5.79
Metronidazol				5.91	6.62

¹ pCl_{50} = $-\log$ (Actividad In vitro); $\mu = 10^{-6}$

En las **Tablas 11 y 12** se presentan las actividades in vitro en micromoles y pCl_{50} contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* de los derivados del 1-metilbencimidazol (**13-36**).

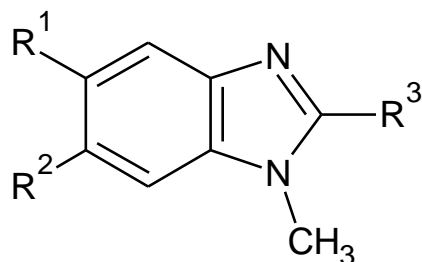
También, como referencia se encuentran las actividades del metronidazol y albendazol que son los fármacos para tratar la Giardiosis y Trichomonosis. Para la presente discusión se consideran los resultados presentados en la **Tabla 12** por la facilidad del manejo de las actividades in vitro que están en forma de pCl_{50} . Esto es, mientras más grande es el número pCl_{50} más activo es el compuesto evaluado. En general se aprecia que contra *G. intestinalis* los compuestos **(13-36)** fueron más activos que el metronidazol y solo el éster diclorado **(28)** y los alcoholes diclorados **(29)** y **(30)** fueron más activos que el albendazol. Los ésteres **(16, 22, 28, 34)** fueron más activos que las carboxamidas **(13-15), (19-21), (25-27)** y **(31-33)**, los alcoholes **(17, 23, 29, 35)**, y las cetonas **(18, 24, 30)** y **(36)**. Considerando la sustitución en el anillo bencenoide, los compuestos monoclorados **(13-18)** fueron más activos que sus isómeros **(19-24)**, también, más activos que los compuestos diclorados **(25-30)** y sin cloro **(31-36)**. Por otra parte, los compuestos **(13-36)** también fueron evaluados in vitro contra *T. vaginalis* y todos ellos resultaron ser más activos que el albendazol; la mayoría de ellos fue equiparable en actividad al metronidazol, solo **(15)** y **(30)** resultaron menos activos. Se aprecia que el éster monoclorado **(16)** fue más activo que los compuestos **(13-15)** y **(17-36)** y que los compuestos **(13-14), (16-19), (21-32)** y **(34-36)** fueron más activos que el metronidazol. Mientras que el grupo de ésteres **(16, 22, 28, 34)** fue más activo que el de las carboxamidas **(13-15, 19-21, 25-27, 31-33)**, alcoholes **(17, 23, 29, 35)** y cetonas **(18, 24, 30, 36)**. De acuerdo al patrón de sustitución en el anillo bencenoide, el grupo de compuestos diclorados **(25-30)** fue más activo que el de los compuestos monoclorados **(13-24)** y los compuestos sin cloro **(31-36)**.

Para ambos parásitos, el éster diclorado **(28)** fue más activo que los compuestos **(13-27)** y **(29-36)**. Así mismo, el grupo de los ésteres **(16, 22, 28, 34)** fue más activo que el de las carboxamidas **(13-15, 19-21, 25-27, 31-33)**, alcoholes **(17, 23, 29, 35)** y cetonas **(18, 24, 30, 36)**. Por otra parte, considerando la sustitución en el anillo bencenoide, el grupo de compuestos diclorados **(25-30)** fue más activo que el de los compuestos monoclorados **(13-24)** y los compuestos sin cloro **(31-36)**.

8. VALIDACIÓN DEL MÉTODO CoMFA

En la **Tabla 13** se presentan las actividades experimentales y predichas por CoMFA de los compuestos (**13-16,19-22,25-28,31-34**) contra *G. Intestinalis*, y el valor absoluto de la diferencia de la actividad predicha menos la actividad experimental. También, se muestra el SEE (Error Estándar de Estimación) calculado por CoMFA, este valor de SEE se utiliza para evaluar las actividades predichas por el modelo de CoMFA.

Tabla 13. Actividades predichas por CoMFA y experimentales de *G. Intestinalis* de los derivados del 1-metilbencimidazol (**13-36**), SEE = 0.663



Comp.	R ¹	R ²	R ³	Pred. ² pCl ₅₀	Exp. ¹ pCl ₅₀	IpCl ₅₀ (Pred. – Exp.) <i>G. Intestinalis</i>
13	H	Cl	CONH ₂	7.28	7.11	0.17
14	H	Cl	CONHCH ₃	7.15	7.14	0.01
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.90	7.39	0.51
16	H	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.32	7.31	0.01
19	Cl	H	CONH ₂	6.63	6.63	0.00
20	Cl	H	CONHCH ₃	6.45	6.44	0.01
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	6.38	6.61	0.23
22	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	6.01	7.40	1.39
25	Cl	Cl	CONH ₂	6.34	6.33	0.01
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	6.82	6.82	0.00
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	7.13	7.13	0.00
28	Cl	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.56	7.56	0.00
31	H	H	CONH ₂	7.03	7.02	0.01
32	H	H	CONHCH ₃	6.71	7.21	0.50
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	6.29	6.29	0.00
34	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	7.16	7.16	0.00
Albendazol					7.43	
Metronidazol					5.91	

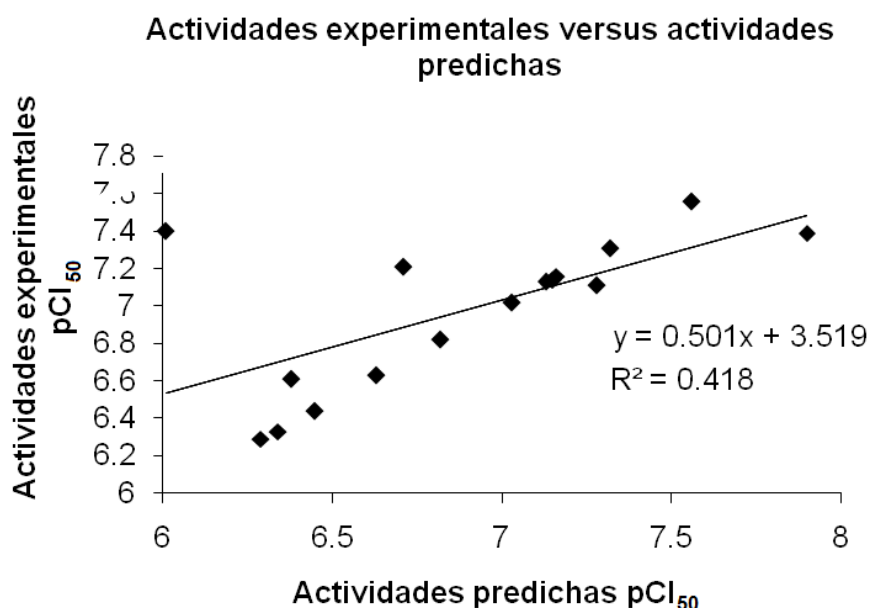
¹Exp. = Experimental

²Pred.= Predicha

Considerando la fórmula: $|(actividad\ calculada - experimental)| \leq 2(SE)$, en consecuencia, es una buena predicción. Entonces, el estudio de CoMFA predijo acertadamente 15 actividades experimentales de los compuestos **(13-16,19-22,25-28, 31-34)**, sin embargo, la actividad experimental del éster **(22)** no fue predicha acertadamente porque la diferencia de $|(actividad\ calculada - actividad\ experimental)| > 2(SE)$, por ende, **(1.39 > 1.10)**. Resumiendo, el estudio CoMFA predijo acertadamente 15 actividades experimentales de 16 actividades experimentales de los compuestos **(13-16,19-22,25-28,31-34)** que fueron diseñados por el estudio CoMFA.

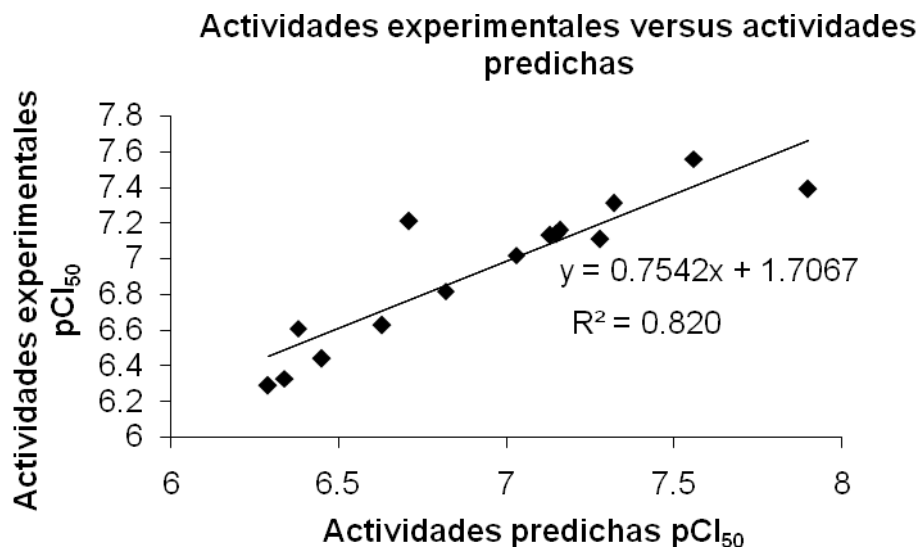
En la **Gráfica 1** se presentan las actividades experimentales contra las actividades calculadas. Asimismo, la **Gráfica 1** presenta un coeficiente de linealidad de $R^2 = 0.418$, y por tanto, no existe una buena correlación entre las actividades experimentales y actividades predichas, porque la actividad experimental del éster **(22)** no fue predicha acertadamente.

Gráfica 1.



En la **Gráfica 1** no existe una buena correlación entre las actividades predichas y las actividades experimentales. Sin embargo, en la **Gráfica 2** cuando omitimos el punto **(6.01, 7.4)**, que corresponde al éster **(22)**, el cual no fue una predicción acertada. En esa línea, al omitir el punto **(6.01, 7.4)** se obtiene una mejor correlación entre las actividades experimentales y actividades predichas, y en consecuencia, su coeficiente de correlación aumentó de $R_1^2 = 0.418$ a $R_2^2 = 0.82$.

Grafica 2.



Entonces, para obtener estudios CoMFA predictivos, es necesario demostrar que el estudio CoMFA pueda predecir las actividades de nuevos compuestos, así mismo, el estudio CoMFA para el modelo de *G. Intestinalis* que predijo las actividad giardicida de los 16 compuestos **(13-16,19-22,25-28,31-34)** mostró una alta capacidad predictiva, porque el valor de la predicción fue semejante al valor experimental, a pesar de no predecir la actividad experimental del éster **(22)**. De igual manera, existen algunos términos muy utilizados como por ejemplo, "**outliers**", que proviene de la eliminación de uno o más compuestos pertenecientes al conjunto inicial por tener un comportamiento estadístico anómalo, por ende, el éster **(22)** eliminado es un outlier.^{41,42}

9. CONCLUSIONES

Después de un trabajo intenso de síntesis de derivados del bencimidazol y su evaluación in vitro contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* se desprenden las siguientes conclusiones:

- ✓ Los ácidos 1-Metilbencimidazol-2-carboxílicos son difíciles de obtener ya que se descarboxilan fácilmente, no así los análogos 1-H.
- ✓ La preparación de las *N*-metil-*o*-feniléndiamias por la metodología seguida conduce a la obtención de estas materias primas sin dificultad, con alta pureza y con buenos rendimientos.
- ✓ La preparación de los derivados 2-hidroximetilo y 2-(1-hidroxietilo) por ciclocondensación de Phillips es un método adecuado para la obtención de estos intermediarios con alta pureza y rendimiento.
- ✓ La ruta sintética vía la formación in situ de cianuro de acilo a partir de un aldehído (**9-12**), en presencia de MnO₂ y tratado con la amina adecuada o etanol resultó ser un camino conveniente para la preparación de carboxamidas (**13-15,19-21, 25-27,31-33**) o ésteres (**16,22,28,34**), aunque los rendimientos globales fueron bajos. Esto sugiere una optimización de la metodología estudiada.
- ✓ Se obtuvieron 20 nuevos derivados del bencimidazol, los compuestos (**13-16,19-30,32,33**).
- ✓ El éster diclorado (**28**) y los alcoholes diclorados (**29**) y (**30**) resultaron más activos que el albendazol, contra *Giardia intestinalis* in vitro.
- ✓ Los ésteres (**16,22,28,34**) fueron más activos que las carboxamidas (**13-15,19-21,25-27,31-33**), alcoholes (**17,23,29,35**) y cetonas (**18,24,30,36**). Considerando la sustitución en el anillo bencenoide, los compuestos monoclorados (**13-18**) fueron más activos contra *G. intestinalis* que sus isómeros monoclorados (**19-24**), que los compuestos diclorados (**25-30**) y sin cloro (**31-36**).

- ✓ Los compuestos **(13-36)** fueron más activos que el albendazol contra *T. vaginalis*, lo que permite ver el potencial como moléculas líderes en la búsqueda de nuevos agentes trichomonocidas.
- ✓ El éster diclorado **(28)** fue el más activo de los compuestos en el ensayo contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*. Así mismo, el grupo de los ésteres **(16,22,28,34)** fue más activo que las carboxamidas **(13-15,19-21,25-27,31-33)**, alcoholes **(17, 23,29,35)** y cetonas **(18,24,30,36)** para ambos parásitos. Por otra parte, considerando la sustitución en el anillo de bencenoide, el grupo de compuestos diclorados **(25-30)** fue más activo que el de los compuestos monoclorados **(13-24)** y los compuestos sin cloro **(31-36)**.
- ✓ De acuerdo a el patrón de sustitución en el anillo de bencenoide, el grupo de ésteres sustituidos en la posición 6 por cloro mostraron mejor actividad contra *G. intestinalis*, además, el grupo de ésteres sustituidos en la posición 5 por cloro mostraron mejor actividad contra *T. vaginalis*.
- ✓ Por lo tanto, el grupo de los ésteres **(16,22,28,34)** presentó mejor actividad que las carboxamidas **(13-15,19-21,25-27,31-33)**, alcoholes **(17,23,29,35)** y cetonas **(18,24,30,36)** contra ambos protozoarios. Igualmente, de acuerdo al patrón de sustitución en el anillo bencenoide, el grupo de ésteres sustituidos en la posición 6 por cloro mostraron mejor actividad contra *G. intestinalis*, además, el grupo de ésteres sustituidos en la posición 5 por cloro mostraron mejor actividad contra la *T. vaginalis* que los otros grupos de compuestos de la **Tabla 12**.
- ✓ Los compuestos **(13-36)** son una buena guía para estudios posteriores para el desarrollo de nuevos giardicidas, ya que resultaron ser más activos in vitro que el metronidazol, fármaco de elección contra *G. intestinalis*.
- ✓ El modelo de CoMFA para *G. intestinalis* es un modelo con alta capacidad predictiva ya predijo acertadamente 15 de 16 actividades in vitro.
- ✓ Los resultados proporcionados de la parte computacional (CoMFA) y biológica constituyen una base para diseñar mejores bencimidazoles giardicidas.

Capítulo 10. PARTE EXPERIMENTAL

En este apartado se describen la instrumentación, cromatografía, reactivos y disolventes, así como los procedimientos generales de síntesis de los intermediarios y productos finales (5-34).

10.1.1. Instrumentación

El peso de las sustancias se determinó en una balanza granataria OHAUS E4000, o bien, en una balanza analítica Sartorius A210P.

Para efectuar las reacciones a temperatura constante, se empleó una parrilla IKA modelo IKAMAG RET básica con sensor de temperatura modelo IKATRON ETS-D4 fuzzy. Para determinar el punto de ebullición se utilizó un aparato Büchi Drive Unit, Glass Oven B-580.

La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida por medio de un rotaevaporador Büchi CR-114 con condensador vertical de dedo frío y baño B-480. El condensador se llenó con líquido refrigerante de automóvil y se enfrió con un elemento refrigerante en espiral Brinkmann modelo IC30. Para disminuir la presión del Sistema (hasta 1 mmHg) se utilizó una bomba de vacío marca Vacuubrand modelo PC 610 con regulador de vacío integrado CVC2. Alternativamente se utilizó un rotaevaporador Büchi CR-205 con condensador vertical de dedo frío y baño B-490. El condensador se llenó con líquido refrigerante de automóvil y se enfrió con un elemento refrigerante en espiral Brinkmann modelo IC30 (hasta -30 °C de capacidad). Para disminuir la presión del Sistema (hasta 10 mmHg) se utilizó una bomba de vacío marca Büchi V-500 con regulador de vacío V-800.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Büchi B-450 utilizando capilares de vidrio y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de transformada de Fourier modelo FT-IR-1600 en pastilla de bromuro de potasio, la frecuencia de las señales se reportan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón y Carbono (RMN ^1H y RMN ^{13}C) se obtuvieron en un espectrómetro Varian EM-390 (300, 400 MHz) y en un

espectrómetro un Varian Unity 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (Me_4Si , $\delta = 0$) en CDCl_3 o DMSO-d_6 y los valores de J en Hz.

Los espectros de masas se determinaron en los espectrómetros JEOL JMS-SX102A y JEOL 1Ax505HA en el Instituto de Química, UNAM. La simbología utilizada es M^+ = ion molecular, m/z = relación masa/carga y pb = pico base.

Los análisis elementales se obtuvieron en un instrumento Fisions EA1108.

La hidrogenación catalítica se realizó en un aparato de hidrogenación Parr Modelo 3916 EG a 60 lb/in^2 y 250 cc como máxima capacidad, utilizando un tanque de hidrógeno de la casa INFRA y como catalizador Ni-Raney (al 10 %) de la casa Aldrich; para esto, la botella de hidrogenación conteniendo la sustancia por reducir, el catalizador y el disolvente se lavó tres veces con 30 lb/in^2 de hidrógeno y succión y después se sometió a la hidrogenación a 60 lb/in^2 hasta que no se consumió más hidrógeno.

10.1.2. Cromatografía

El progreso de las reacciones y pureza de los compuestos sintetizados se determinó por cromatografía en placa fina (ccf) empleando cromatoplasmas de la casa Merck recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor. Los compuestos orgánicos se visualizaron con luz ultravioleta (UV) y/o por exposición a vapores de yodo.

10.1.3. Reactivos y disolventes

Las materias primas **(1-4)** se sintetizaron en el laboratorio a partir de 2-nitroanilina, 3-cloroanilina, 4-cloroanilina y 3,4-dicloroanilina comerciales (Aldrich) vía acetilación, nitración, metilación e hidrólisis, seguido de reducción catalítica con H_2 y Ni-Raney.

El dióxido de manganeso activado (MnO_2 act.) se adquirió de la empresa Fluka. Los disolventes empleados en las reacciones fueron del grado RA.

10.1.4. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-(Hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (5-8)

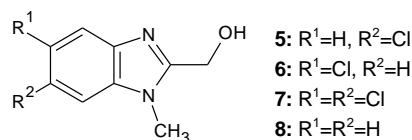


Figura 8. Derivados del 2-(Hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**5-8**).

En un matraz bola de 100 mL con tres bocas, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y baño de aceite, se colocaron la *N*-metil-1,2-fenilendiamina (0.082 mol) adecuada (**1-4**), 1.5 mol de ácido glicólico y 10 mL de HCl conc., luego, se calentó a 95 °C durante 12 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se se permitió llegar la temperatura ambiente y se vertió sobre un vaso de precipitados de 500 mL con 100 mL de agua, después, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto crudo se separó por filtración al vacío y se lavó con agua hasta pH neutro, después, se dejó secar al aire

10.1.4.1. 6-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**5**). Recristalizado de etanol dio 11.8 g (75%) de cristales blancos con pf 180-181 °C.

10.1.4.2. 5-Cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**6**). Recristalizado de etanol dio 14.5 g (92%) de un polvo blanco con pf 181.3-181.9 °C.

10.1.4.3. 5,6-Dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**7**). Recristalizado de etanol dio 11.3 g (60%) de un polvo blanco con pf 195.9-196.2 °C.

10.1.4.4. 2-(1-Hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**8**). Recristalizado de etanol dio 10.6 g (80%) de cristales blancos con pf 145-146 °C.

10.1.5. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**17,23,29,35**)

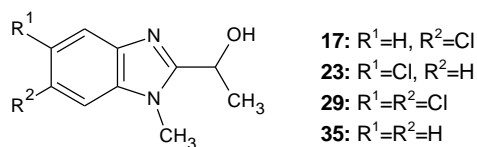


Figura 9. Derivados del 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**17,23,29,35**).

En un matraz bola de 100 mL con tres bocas, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y baño de aceite, se colocaron la *N*-metil-1,2-fenilendiamina (0.053 mol) adecuada (**1-4**), 1.3 equivalentes de ácido láctico y 10 mL de HCl conc., luego se calentó a 95 °C durante 12 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se vertió sobre un vaso de precipitados de 500 mL con 100 mL de agua, después, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto crudo se separó por filtración al vacío y se lavó con agua hasta pH neutro, después, se dejó secar al aire.

10.1.5.1. 6-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**17**). Recristalizado de etanol dio 9.7 g (85%) de cristales blancos con pf 175.5-176.5 °C.

10.1.5.2. 5-Cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**23**). Recristalizado de una mezcla agua-etanol (4:1) dio 13.45 g (75%) de cristales blancos con pf 95.5-96.8 °C.

10.1.5.3. 5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**29**). Recristalizado de etanol dio 8.9 g (70%) de cristales blancos con pf 181-182.4 °C.

10.1.5.4. 2-(1-Hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (**35**). Recristalizado de agua dio 10.6 g (74%) de cristales blancos con cafés: pf 131.6-132 °C.

10.1.6. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**9-12**)

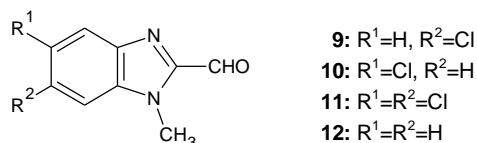


Figura 10. Derivados del 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**9-12**).

En un matraz de bola de 500 mL, equipado con agitación magnética, se mezcló el 2-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (0.012 mol) adecuado (**5-8**) y 1.0 equivalente de dióxido de manganeso (IV) activado en 250 mL de diclorometano y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente por tres días. Después se filtró a través de una cama de celita y se lavó con 25 mL de diclorometano. El filtrado se sometió de nuevo a oxidación con un equivalente de MnO_2 act., y se monitoreó por ccf hasta la desaparición de la materia prima. Después, la mezcla de reacción se filtró por una cama de celita y se lavó con 50 mL de CH_2Cl_2 ; enseguida, el filtrado se pasó sobre una capa de gel de sílice, la cual se lavó con AcOEt para remover los residuos de MnO_2 y compuestos polares.

10.1.6.1. 6-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**9**). Recristalizado de acetato de etilo dio 1.9 g (84%) de cristales blancos con pf 182.3-183 °C.

10.1.6.2. 5-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**10**). Recristalizado de acetato de etilo dio 1.5 g (80%) de cristales blancos con pf 170.6-171.7 °C.

10.1.6.3. 5,6-dicloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**11**). Recristalizado de acetato de etilo dio 1.5 g (77%) de cristales blancos con pf 189.9-190.8 °C.

10.1.6.4. 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (**12**). Recristalizado de acetato de etilo dio 1.6 g (84%) de cristales blancos con pf 120.4-121.4 °C.

10.1.7. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 2-Acetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (**18, 24, 30, 36**)

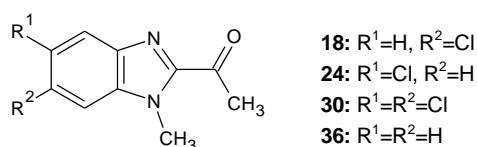


Figura 11. Derivados del 2-Acetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (**18, 24, 30, 36**).

En un matraz de bola de 500 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 2 g (0.0094 mol) del 2-(hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol adecuado (**17, 23, 29, 35**) y 10 equivalentes de dióxido de manganeso (IV) activado en 250 mL de CH_2Cl_2 , luego se agitó a temperatura ambiente durante un día. Terminada la reacción de oxidación, la mezcla se filtró dos veces, primero a través de una cama de celita, la cual se lavó con

50 mL de CH_2Cl_2 , después, a través de una pequeña columna empacada con gel de sílice, la cual se lavó AcOEt para remover los residuos de MnO_2 y compuestos polares.

10.1.7.1. 2-Acetil-6-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (**18**). Recristalizado de AcOEt dio 1.42 g (72%) de cristales blancos con pf 188.5-189.6 °C.

10.1.7.2. 2-Acetil-5-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (**24**). Recristalizado de etanol dio 1.28 g (65%) de cristales blancos con pf 97.4-97.8 °C.

10.1.7.3. 2-Acetil-5,6-Dicloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (**30**). Recristalizado de etanol dio 1.36 g (69%) de cristales blancos con pf 182.6-183.2 °C.

10.1.7.4. 2-Acetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (**36**). Recristalizado de agua dio 1.28 g (65%) de cristales blancos con pf 73-74 °C.

10.1.8. Procedimiento general para la síntesis de los derivados de la 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (**13-15, 19-21, 25-27, 31-33**)

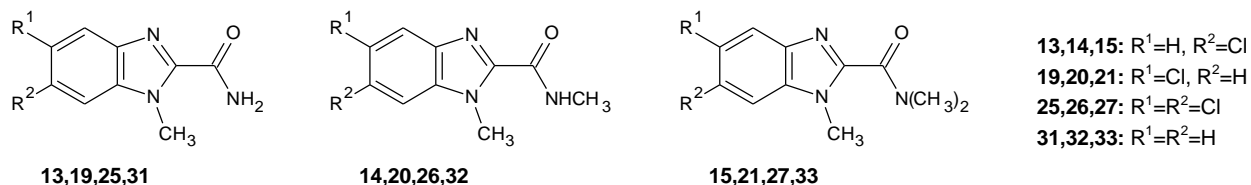


Figura 12. Derivados de la 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (**13-15, 19-21, 25-27, 31-33**).

En un matraz de 1 litro y dos bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, baño de hielo-sal, entrada de la amina adecuada en forma de gas seco y válvula de seguridad anhidra, se colocaron 100 mL de isopropanol y cuando la temperatura llegó a 0-5 °C se incorporaron con 5 mmoles de la amina apropiada (NH_3 , NH_2CH_3 o $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$) generada en otro matraz de bola por adición de una solución concentrada de sosa sobre el clorhidrato de la amina; el gas generado se secó previamente por su paso a través de una trampa con granallas de sosa. A la solución saturada de la amina en isopropanol se le adicionó 5 mmoles de cianuro de sodio y se agitó por cinco min., después, se adicionó 1 mmol del 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído apropiado (**9-**

12) y 20 mmoles de MnO_2 act. La mezcla de reacción se agitó en frío durante 4 h y después a 25 °C por 24 h. Para trabajar la mezcla de reacción se adicionaron 100 mL de CH_2Cl_2 y se filtró con succión a través de una capa de celita, la cual se lavó con 50 mL más de CH_2Cl_2 . El filtrado se pasó ahora por una pequeña columna empacada con gel de sílice, la cual se lavó con AcOEt.

10.1.8.1. 6-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (**13**). Recristalizado de agua 1g (56%) dio un sólido ligeramente café con pf 246.8-247.3 °C.

10.1.8.2. 6-Cloro-*N*,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (**14**). Recristalizado de etanol dio 0.6 g (46%) polvo ligeramente café con pf 171-171.8 °C.

10.1.8.3. 6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**15**). Recristalizado de etanol dio 0.8 g (46%) de un polvo blanco con pf 108.8-109.2 °C.

10.1.8.4. 5-Cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**19**). Recristalizado de etanol dio 0.35 g (30%) cristales blancos con pf 184.7-185.1 °C.

10.1.8.5. 5-Cloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**20**). Recristalizado de etanol dio 0.7g (56%) cristales ligeramente café con pf 190.3-191.2 °C.

10.1.8.6. 5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**21**). Recristalizado de etanol dio 0.33 g (48%) cristales blancos con pf 161.6-162.4 °C.

10.1.8.7. 5,6-Dicloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**25**). Recristalizado de etanol dio 0.86 g (61%) de cristales café con pf 245.8-246.6 °C.

10.1.8.8. 5,6-Dicloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**26**). Recristalizado de etanol dio 0.72 g (71%) de cristales café con pf 213.4-214.6 °C.

10.1.8.9. 5,6-Dicloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**27**). Recristalizado de etanol dio 1 g (60%) de cristales blancos con pf 176.2-176.6 °C.

10.1.8.10. 1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**31**). Recristalizado de etanol dio 1.2 g (36%) de cristales amarillos con pf 202-202.6 °C.

10.1.8.11. *N*,1-Dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**32**). Recristalizado de agua dio 1.12 g (62%) de cristales cafés con pf 94.7-96.2 °C.

10.1.8.12. *N,N*,1-Trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (**33**). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 0.60 g (69%) y pf 43.8–44.8 °C.

10.1.9. Procedimiento general para la síntesis de los derivados del 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**16**, **20**, **24**, **28**)

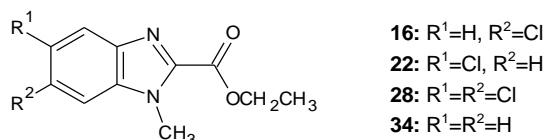


Figura 13. Derivados del 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**16**, **20**, **24**, **28**).

En un matraz de bola de 100 mL con dos bocas, equipado con termómetro y agitación magnética, se mezclaron a 0-5-°C etanol absoluto (50 mL), NaCN (5 mmol), el 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carbaldehído apropiado (**9-12**) (1 mmol) y dióxido de manganeso (IV) activado (20 mmol). La mezcla de reacción se selló con un tapón de hule (séptum) y se agitó por 4 h a 0 °C, después, por 24 h a temperatura ambiente. Para trabajar la mezcla de reacción se adicionaron 100 mL de CH₂Cl₂ y se filtró con succión a través de una capa de celita, la cual se lavó con 50 mL más de CH₂Cl₂. El filtrado se pasó ahora por una pequeña columna empacada con gel de sílice, la cual se lavó con AcOEt.

10.1.9.1. 6-Cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**16**). Recristalizado de etanol dio 0.31 g (50%) de cristales blancos con pf 142.6-143.2 °C.

10.1.9.2. 5-Cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**22**). Recristalizado de etanol dio 0.64 g (46 %) de cristales blancos con pf 150.2-151.0 °C.

10.1.9.3. 5,6-Dicloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**28**). Recristalizado de etanol dio 0.74 g (68%) de cristales cafés con pf 152-153 °C.

10.1.9.4. 1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**34**). El producto crudo se destiló de bulbo a bulbo y se obtuvieron 0.42 g (48%) de un aceite amarillo con p.eb. 200 °C a 0.5 mmHg.

10.2. Parte biológica

En esta parte se da a conocer la cepa del parásito empleado y la metodología de evaluación in vitro de los compuestos finales (**5-34**).

10.2.1. Parásitos

En todas las evaluaciones in vitro se emplearon el aislado de *G. intestinalis* IMSS:0981:1 y la cepa de *T. vaginalis* GT3. Los trofozoítos de estos parásitos se mantuvieron en medio TYI-S suplementado con 10% de suero de ternera y bilis bovina.

10.2.2. Ensayos de susceptibilidad

Los ensayos de susceptibilidad se realizaron siguiendo la metodología reportada,^{13,14} con algunas modificaciones. En breve, 4×10^5 trofozoítos de *G. intestinalis* o 4×10^4 trofozoítos de *T. vaginalis* se incubaron a 37 °C durante 48 h con diferentes concentraciones del compuesto a evaluar, cada uno disuelto en DMSO. Paralelamente se incubaron como control una cantidad equivalente de DMSO, y como control positivo albendazol y metronidazol. Al final de la incubación, las células se lavaron y se subcultivaron por 48 h en medio fresco al que no se le adicionó ningún compuesto. Los trofozoítos se contaron con un hemocitómetro y se calcularon la concentración inhibitoria 50% (IC₅₀), junto con los respectivos límites de confianza del 95% por el análisis Probit. Los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se repitieron tres veces.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Quihui-Cota, L.; Valencia, M.E.; Crompton, D.W.T.; Phillips, S.; Hagan, P.; Diaz-Camacho, S.P.; Tejas, A.T. Prevalence and intensity of intestinal parasitic infections in relation to nutritional status in Mexican schoolchildren. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2004**, *98*, 653-659.
2. Quihui, L.; Valencia, M.E.; Crompton, D.W.T.; Phillips, S.; Hagan, P.; Morales, G.; Diaz-Camacho, S.P. Role of the employment status and education of mothers in the prevalence of intestinal parasitic infections in Mexican rural schoolchildren. *BMC Public Health*, **2006**, *6*, 225-232.
3. Tay, J. Las enfermedades parasitarias intestinales, las más frecuentes en México, Boletín UNAM DGCS-573; **2003**.
4. Sánchez, J.T.; Tay, Z.J.; Guerrero, R.L.; Romero, C.R.; Ruíz, S.D.; García, R.C. *Rev. Fac. Med., UNAM*, **2000**, *43* No.3.
5. Medina, A.F.; Mellado, P.M.J.; García, H.M.; Piñeiro, P.R.; Fontelos, P.M. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: *Infec. Ped.*, **2008**, 74-83.
6. Reporte de la OMS, **1998**.
7. Crompton, D.W.T. How much human helminthiasis is there in the world? *J. Parasitol.*, **1999**, *85*(3), 397-403.
8. Upcroft, P.; Upcroft, J.A.; Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2001**, *14*, 150-164.
9. Laboratory identification of parasites of public health concern. www.dpd.cdc.gov/dpdx.
10. Cudmore, S.L.; Delgaty, K.L.; Hayward-McClelland, S.F.; Petrin, D.P.; Garber, G.E. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*., *Clin. Microbiol. Rev.*, **2004**, *17*, 783-793.
11. Sobel, J.D.; Nyirjesy, P.; Brown, W. Tinidazole therapy for metronidazole resistant vaginal trichomoniasis., **2001**, *33*, 1341-1346.
12. (a) Rossignol, J.-F.; Maisonneuve, H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1984, *33*, 511.;
(b) Romero Cabello, R.; Guerrero, R.L.; Muñoz García, M.R. Geyne Cruz, A.

- Nitazoxanide for the treatment of of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **1997**, *91*, 701-703.; (c) Doumbo, O.; Rossignol, J.-F.; Pichard, E.; Traore, H.A.; Dembele, T.M.; Diakite, M.; Traore, F.; Diallo, D.A. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1997**, *56*, 637-639.; (d) Romero-Cabello, R.; Guerrero, R.L.; Muñoz García, M.R.; Geyna Cruz, A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal ptozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1997**, *91*, 701-703.
13. Cedillo-Rivera, R.; Muñoz, O. In-vitro susceptibility of *Giardia Lamblia* to albendazole, mebendazole and other chemotherapeutic agents. *J. Med. Microbiol.* **1992**, *37*, 221-224.
 14. (a) Chávez, B.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Palomo, A. *Giardia lamblia*:ultrastructural study of the effect of benzimidazoles. *J. Protozool.*, **1992**, *39*, 510-515.; (b) Chávez, B.; Espinoza Castellano, M.; Cedillo Rivera, R.; Ramírez, A.; Martínez Palomo, A. Effects of albendazole on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. *Arch. Med. Res.*, **1992**, *23*, 63-67.
 15. Sears, S. D.; O'Hare. In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agentes. *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, *32*, 144-146.
 16. Hall, A.; Nahar, Q. Albendazol as a treatment for infections with *Giardia duodenalis* in children in Bangladesh. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1993**, *87*, 84-86.
 17. Romero Cabello, R.; Robert, L.; Muñoz García, R.; Tanaka, J. Randomized study comparing the safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. *Rev. Lat. Microbiol.*, **1995**, *4*, 315-323.
 18. Rodríguez-García, R.; Aburto-Bandala, M.; Sánchez-Maldonado, M.I. Effectiveness of albendazole in the treatment of giardiasis in children. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.*, **1996**, *53*, 173-177.
 19. (a) Sánchez-Díaz, M.R. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM, México, DF., **1999**; (b) Hernández Martínez A. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM, México, DF., **2008**.
 20. Frayha, G.J.; Smyth, J.D.; Gobert, J.G.; Savel, J. The mechanisms of action of

- antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *Gen. Pharmac.* **1997**, *28*, 273-299.
21. Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Tapia, A., Cortés, R., Hernández, M., Castillo, R. Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 2221-2224.
22. Buechel, K. H.; Flucke, W. *Chem. Abs.*, **1972**, 76,116.
23. Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo-Rivera, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R., Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. Synthesis and antiparasitic activity of 2-(trifluorometil)benzimidazole derivatives.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 187-190.
24. Gupta, S.; Khan, A.M.; Jain, M.K.; Katiyar, J.C.; Naim, S.S.; Singh, S.K.; Sharma, S. , *Indian J. Exp. Biol.*, **1990**, *28*, 475-479.
25. Vargas Benítez, P. Tesis experimental de Licenciatura, Carrera de QFB, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. **2002**.
26. López Balbiaux, N. Tesis experimental de Maestría en Ciencias Químicas, UNAM, **2005**.
27. Pink, R.; Hudson, A.; Annick Mouriés, M.; Bendig, M., *Nature*, **2005**, *4*, 727-740.
28. <http://www.impre.com/laopinion/noticias/2011/8/18/medicinas-pueden-ser-nuevos-me-268111-1.html>
29. Hopfinger, A. J. Computer-assisted drug design. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1133-1139.
30. Koga, H.; Itoh, A.; Murayama, S.; Suzue, S.; Irikura, T. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1358-1363.
31. Duncia, J. V.; Chiu, A. T.; Carini, D. J.; Gregory, G. B.; Jonson, A. L.; Price, W. A.; Wells, G. J.; Wong, P. C.; Calabrese, J. C.; Timmermans, P. B. M. W. M. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1312-1329.
32. Kaldor, S.W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F.; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dressman, B. A.; Hatch, S. D.; Khalil, D. A.; Kosa, M. B.; Lubbehusen, P. P.; Muesing, M. A.;

- Patick, A. K.; Reich, S. H.; Su, K. S.; Tatlock, J. H. Viracept (nelfinavir mesylate, AG1343): A potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3979-3985.
33. Weinstock, J.; Keenan, R. M.; Samanen, J.; Hempel, J.; Finkelstein, J. A.; Franz, R. G.; Gaitanopoulos, D. E.; Girard, G. R.; Gleason, J. G. Hill, D. T.; Morgan, T. M.; Peishoff, C. E.; Aiyar, n.; Brooks, D. P.; Fredrickson, T. A.; Ohlstein, E. H.; Ruffolo, Jr. R. R.; Stack, E. J.; Sulpizio, A. C.; Wiedley, E. F.; Edwards, R. M. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids: potent and selective angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1514-1517.
34. Keenan, R. M.; Weinstock, J.; Finkelstein, J. A.; Franz, R. G.; Gaitanopoulos, D. E.; Girard, G. R.; Hill, D. T.; Morgan, T. M.; Samanen, J. M. Peishoff, C. E.; Tucker, L. M.; Aiyar, N.; Griffin, e.; Ohlstein, E. H.; Stack, E. J.; Weidley, E. F.; Edwards, R. M. Potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 2. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1880-1892.
35. Buckingham, J.; Glen, R. C.; Hill, A. P.; Hyde, R. M.; Martin, G. R.; Robertson, A. D.; Salmon, J. A.; Woollard, P. M. Computer-aided design and synthesis of 5-substituted tryptamines and their pharmacology at the 5-HT_{1D} receptor: discovery of compounds with potential anti-migraine properties. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3566-3580.
36. Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, m. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. L-735,524: The design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443-3451.
37. Lozano, J. J.; Pastor, M.; Cruciani, G.; Gaedt, K.; Centeno N. B.; Gago, F; Sanz, F. 3D-QSAR methods on the basis of ligand–receptor complexes. Application of COMBINE and GRID/GOLPE methodologies to a series of CYP1A2 ligands. *J. Comput.-Aided. Mol. Des.* **2000**, *14*, 341-353.
38. Sippl, W.; Contreras, J-M.; Parrot, I.; Rival, Y. M.; Wermuth, C. G. Structure-based 3D QSAR and design of novel acetylcholinesterase inhibitors. *J. Comput.-Aid. Mol. Des.* **2001**, *15*, 395-410.

39. Sippl, W. Development of biologically active compounds by combining 3D QSAR and structure-based design methods. *J. Comput.-Aid. Mol. Des.* **2002**, *16*, 825-830.
40. Reddy, M. R.; Parrill, A. L. Overview of rational drug design. En *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*, Parril, A. L., Reddy, M. R., Eds.; ACS Symposium Series 719; American Chemical Society, Washington, DC, 1999; pp 1-11.
41. Kubinyi, H. *3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications*. ESCOM, **1993**.
42. A. Golbraikh, A. Tropsha. Beware of q²! *J. Mol. Graph. Model.* **2002**, *20*, 269-279.
43. Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Tapia, A.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2221-2224.
44. Navarrete-Vázquez, G.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. Synthesis and antiparasitic activity of Albendazole and Mebendazole analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4615-4622.
45. Navarrete-Vázquez, G.; Rojano-Vilchis, M.; Yépez-Mulia, L.; Meléndez, V.; Gerena, L.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Hernández-Luis, F. Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 135-141.
46. Andrzejewska, M.; Yépez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R., Tapia, A.; Vilpo, L.; Vilpo, J.; Kazimierczuk, Z. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Euro. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 973-978.
47. Andrzejewska, M.; Yépez-Mulia, L.; Tapia, A.; Cedillo-Rivera, R.; Laudy, A.; Starościak, B.; Kazimierczuk, Z. Synthesis, and antiprotozoal and antibacterial activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 323-329.
48. Feitelson, B.; Mamalis, P.; Moulalim, J.; Petrow, V.; Stephenson, O.; Sturgeon, B. Some benzimidazole derivatives. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2389-2398.

49. Phillips, M. A. The formation of 2-substituted benzimidazoles *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393-2399.
50. Heinz Becker, *Organicum. Practical Handbook of Organic Chemistry.* **1973**,^{1a} Edición, Pergamon Press LTD, Oxford, New York, 362.
51. Nalan, T., Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5251-5256.
52. Chen, Y.; Hedberg, K.; Guarino, K. Vinyl protecting group for benzimidazole nitrogen: Synthesis of benzimidazole-penam alcohol. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1067-1068.
53. Ramaiah K.; Grossert S, Hooper DL, Dubey PK, Ramanatham J. Synthesis of 2-acetylbenzimidazole and related benzimidazole derivatives. *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, *76*, 140-144.
54. Bistrzycki A. , Przeworski G. La constitución de los compuestos de *o*-diaminas y ácidos α -ceto. acetilación de benzimidazoles. *Ber.* **1912**, *45*, 3483-3495.
55. Makhluף AJ. Haddadin, Hiba H. N. Murad. Reaction of diphenylketene with 1-methylbenzimidazole. A reinvestigation. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2518-2519.
56. Corey, J.; Gilman, N.; Ganem, B. E. New methods for the oxidation of aldehydes to carboxylic acids and esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616-5617.
57. (a) Holan, G.; Samuel, L.; Ennis, C.; Hinde, W. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part I. Formation. *J. Chem. Soc.* **1967**, 20-25.; (b) Holan, G., Samuel L. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part II. Reactions of 2-trihalogenomethylbenzimidazoles with ammonia and amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 25-29.; (c) Ennis, C.; Holan, G.; Samuel, L.; Hinde, W. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part III. Reactions of 2-trichloromethylbenzimidazole with nucleophiles. *J. Chem. Soc.* **1967**, 30-33.; (d) Ennis, C.; Holan, G.; Samuel, L. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part IV. Reactions with difunctional nucleophiles. Formation of heterocyclic rings on the 2-position of benzazoles. . Reactions of 2-trihalogenomethylbenzimidazole. *J. Chem. Soc.* **1967**, 33-39.
58. Vijay, J. A simple access to trichloroacetimidates. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *9*, 1481-1484.

59. Gilman, N. The preparation of carboxylic amides from aldehydes by oxidation. *Chem. Commun.* **1971**, 733-734.
60. Dubey, P.; Prasada-Reddy, P.; Srinivas, K. *Synth. Commun.* **2007**, 1675.
61. Muller, G.; Riehl, J.; Schenk, K.; Hopfgartner, G.; Piguet, C.; Bünzli, G. Lanthanide triple helical complex with a chiral bis(benzimidazole)pyridine derivate. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3101-3110.
62. (a) Berkman, D.; Lescano, A.; Gilman, R.; Lopez, S.; Black, M. La Detención Temprana del Crecimiento Afecta el Desarrollo Cognitivo *Lancet.* **2002**, 359, 564-571.; (b) <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2924s/2.html>.
63. Mead, J.; Fernandez, M.; Romagnoli, P.; Secor, W. Use of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates to evaluate correlation of gene expression and metronidazole resistance. *J. Parasitol.* **2006**, 92, 196-199.
64. Upcroft, J.; Dunn, L.; Wright, J.; Benakli, K.; Upcroft, P.; Vanelle, P. 5-Nitroimidazole drugs effective against metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* and *Giardia duodenalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 344-347.
65. Esta parte se realizó previamente en nuestro laboratorio por el Dr. Sergio Rodríguez Morales durante una estancia posdoctoral.

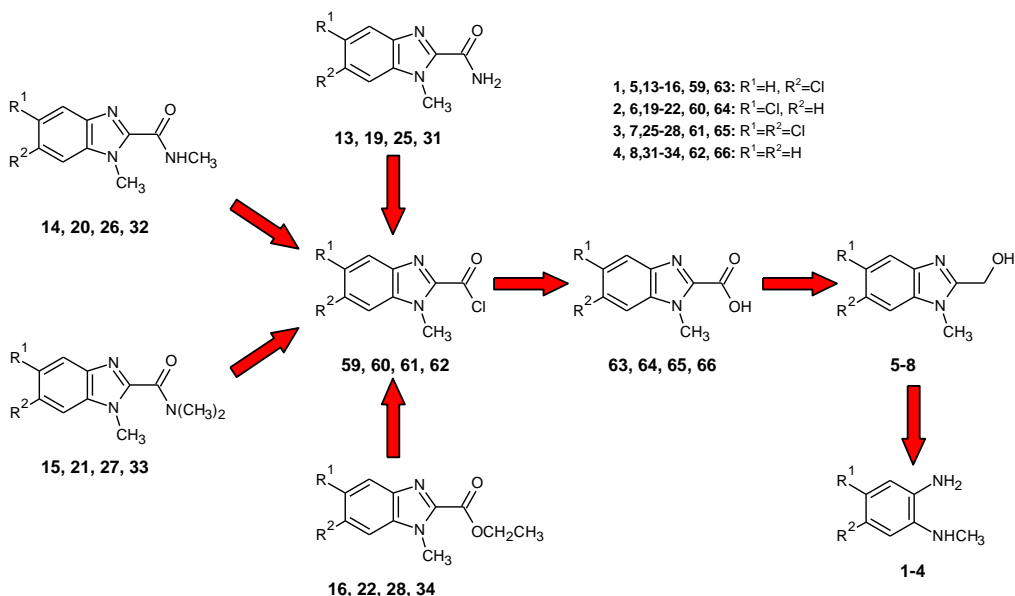
APÉNDICE 1. ESTUDIOS PRELIMINARES SOBRE LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS (13-36)

Para la síntesis de las carboxamidas (**13-36**) se realizaron estudios preliminares que permitieron la preparación de algunos de los compuestos. A continuación se describe el estudio preliminar.

1. Primer Análisis Retrosintético

La primera estrategia seguida se basó en el análisis retrosintético que se muestra en el **Esquema 9**. Se planteó obtener las carboxamidas (**13-15,19-21,25-27,31-33**) y los ésteres (**16,22,28,34**) al someter el cloruro de acilo (**59-62**) a una sustitución nucleofílica con la amina apropiada o etanol. El cloruro de acilo se visualizó que se podría obtener a partir de la activación del correspondiente ácido carboxílico precursor (**63-66**), que a su vez sería el producto de una oxidación del precursor 2-hidroximetilo (**5-8**),⁴⁸ y éste a su vez se podría obtener por una reacción de Phillips⁴⁹ de ciclocondensación entre la *N*-metil-*o*-fenilendiamina (**1-4**) y el ácido glicólico.

Esquema 9. Primer análisis retrosintético

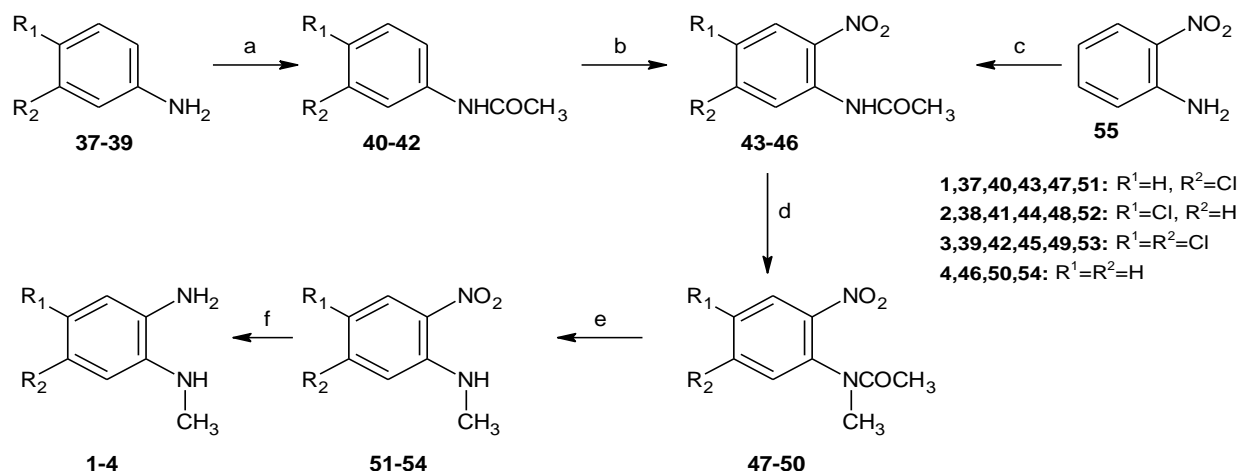


Primeramente se procedió a la síntesis de las *o*-fenilendiaminas precursoras, lo que se describe a continuación.

1.1. Síntesis de las *N*-Metil-*o*-fenilendiaminas (1-4)

Primeramente se realizó la síntesis de las *o*-fenilendiaminas monocloradas, dicloradas y sin cloro (1-4) de acuerdo a las reacciones que muestran en el **Esquema 10**. Esta parte se realizó sin mayor complicación. Se inició con la anilina comercial (37-39) adecuadamente sustituida, la cual se protegió con anhídrido acético y se obtuvieron las acetanilidas (40-42); la nitración de éstas y la acetilación de la 2-nitroanilina (55) llevó a la obtención de las 2-nitroacetanilidas (43-46). La posterior *N*-metilación de las 2-nitroacetanilidas con sulfato de dimetilo en medio básico dio las correspondientes *N*-metilnitroacetanilidas (47-50), las cuales se hidrolizaron con H₂SO₄ en caliente y llevaron a las *N*-metil-2-nitroanilinas que sometidas a una reducción catalítica con H₂/Nickel-Raney dieron las *N*-metil-*o*-fenilendiaminas precursoras (1-4).

Esquema 10. Síntesis de la *o*-Fenilendiaminas



(a) Ac₂O; (b) HNO₃, H₂SO₄ o HNO₃ fum, Ac₂O, 5-10 °C; (c) Ac₂O, H⁺; (d) (CH₃)SO₄, monoglima, H₂O, NaOH; (e) H₂SO₄, 90 °C; (f) H₂, Raney-Nickel (50%), AcOEt/Etanol.

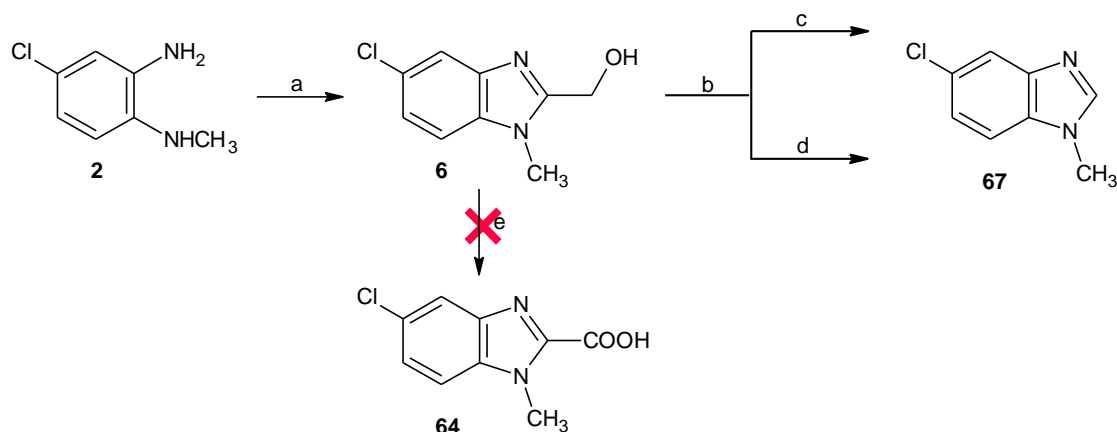
El siguiente estudio fue sobre la síntesis de los ácidos precursores. Para ello se inició con la preparación de uno de ellos (64) ya que se contaba con suficiente cantidad de la *o*-feniléndiamina precursora (2).

1.2. Estudio sobre la síntesis del ácido 5-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxílico (64)

1.2.1. Vía el 5-Cloro-2-hidroximetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (6)

El estudio comenzó con una reacción de ciclocondensación de Phillips entre **(2)** y el ácido glicólico según el **Esquema 11**, lo que llevó a la obtención del 5-cloro-2-hidroxi-1-metil-1*H*-bencimidazol **(6)** con excelentes rendimientos. Una vez obtenido **(6)**, éste se sometió a una reacción de oxidación: (a) con KMnO_4 en agua⁶⁰ a 2 temperaturas diferentes (5 °C y 50 °C), con una base fuerte (NaOH) y con una débil (Na_2CO_3). En ambos casos se obtuvo el 5-cloro-1-metilbencimidazol **(67)**, éste se identificó por tener un R_f en ccf idéntico al de una muestra pura del 5-cloro-1-metilbencimidazol **(67)**; (b) con yodo en agua y carbonato de potasio a 50 °C por 48 h, reacción que no dio producto alguno, observándose solamente materia prima sin reaccionar.

Esquema 11. Síntesis del 1-metilbencimidazol



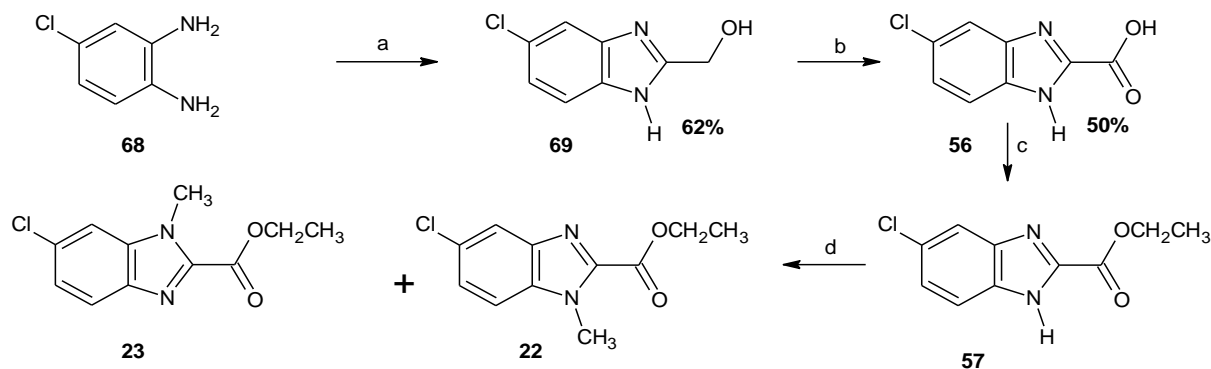
(a) HOOCCH_2OH , H_2O , Calor; (b) KMnO_4 , H_2O ; (c) NaOH , 5 ó 50 °C; (d) K_2CO_3 , 5 ó 50 °C; (e) I_2 , K_2CO_3 , H_2O .

1.2.2. Vía el Ácido 1*H*-bencimidazol-2-carboxílico (70)

En este estudio se trató la *o*-fenilendiamina **(68)** con ácido glicólico en caliente y se obtuvo el 2-(hidroximetil)-1*H*-bencimidazol **(69)** en un 62% de rendimiento (**Esquema 12**), la posterior oxidación con permanganato de potasio en medio básico llevó al ácido 1*H*-bencimidazol-2-carboxílico **(56)** en un 50%. La activación de éste con 1,1'-carbonildiimidazol⁶¹ y posterior tratamiento in situ con etanol dio el 1*H*-bencimidazol-2-carboxilato de etilo **(57)** (identificado por RMN ¹H, RMN ¹³C y por espectrometría de masas). El compuesto **(57)** se sometió ahora a una *N*-metilación con sulfato de dimetilo y dio una mezcla de ésteres isoméricos **(22,23)**. Esta mezcla de ésteres no se pudo

separar por cromatografía de placa preparativa o columna, por lo que se consideró una ruta no viable para obtener los ésteres o en su caso las carboxamidas.

Esquema 12. Síntesis de los 1-Metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxilatos de etilo



(a) HOOCCH₂OH, HCl, calor; (b) KMnO₄, H₂O, 60 °C; (c) 1) CH₃CN, 1,1'-carbonildiimidazol, N₂, 70 °C; 2) CH₃CH₂OH; (d) 1) acetona, (CH₃)₂SO₄, 0 °C; 2) NaOH (50%), 30 °C.

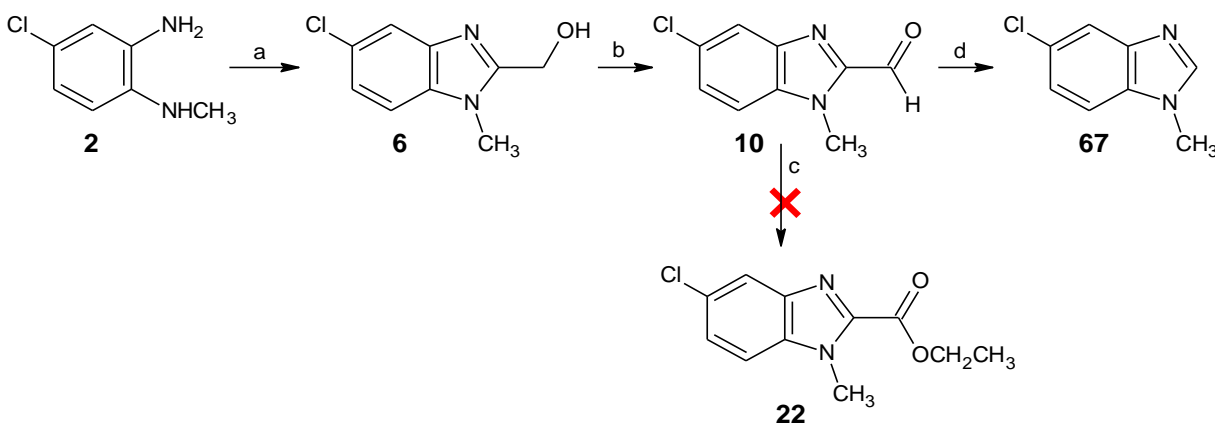
1.2.3. Vía oxidación del 2-Acetil-5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (**24**) con bromo y NaOH

En este estudio se realizó una ciclocondensación de Phillips entre la 4-cloro-*N*-metil-*o*-fenilendiamina (**2**) y el ácido láctico, reacción que llevó al 5-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metilbencimidazol (**23**) en un 85% de rendimiento (**Esquema 13**). La posterior oxidación de (**23**) con dióxido de manganeso activado en CH₂Cl₂⁵¹ dio un 65% del 2-acetil-5-cloro-1-metilbencimidazol (**24**). Cuando (**24**) se sometió a una reacción con bromo y sosa, por la vía del bromoformo,^{50,52-54} se produjo el 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol (**67**) pero no el ácido 5-cloro-1-metilbencimidazol-2-carboxílico (**64**) esperado. Los mismos resultados se obtuvieron cuando la cetona (**24**) se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico en ácido acético a temperatura ambiente.⁵⁵ El producto que se recuperó de esta reacción fue de nuevo el producto de descarboxilación (**67**).

1.2.4. Vía oxidación del 5-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído(10)

En otro estudio para obtener el ácido 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxílico (**64**), primeramente se sintetizó el 5-cloro-2-hidroximetil-1-metil-1*H*-bencimidazol (**6**) (**Esquema 14**) y éste se oxidó con dióxido de manganeso activado en diclorometano,⁵⁵ lo que llevó al el 5-cloro-1-metilbencimidazol-2-carbaldehído (**10**). Enseguida, (**10**) se mezcló con dióxido de manganeso activado, cianuro de sodio, ácido acético y etanol,⁵⁶ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. La reacción no se llevó a cabo ya que solo se detectó materia prima (**10**). Cuando la oxidación de (**10**) se hizo con dicromato de potasio se obtuvo otra vez el 5-cloro-1-metilbencimidazol (**67**).

Esquema 14. Síntesis del 1-metilbencimidazol en condiciones ácidas



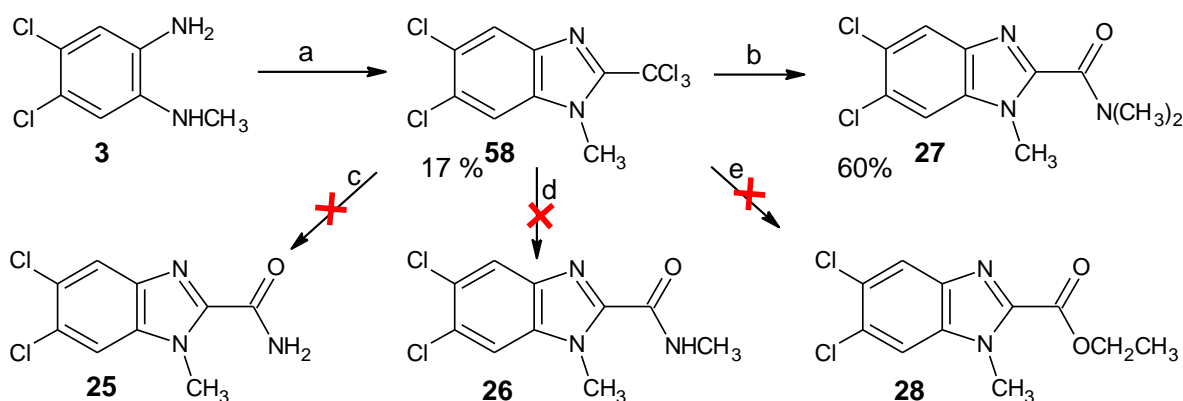
(a) HOOCCH₂OH, HCl, calor; (b) MnO₂ (act.), CH₂Cl₂ ; (c) MnO₂ (act.), NaCN, CH₃COOH, etanol; (d) K₂Cr₂O₇, H₂SO₄

1.2.5. Vía el 5,6-dicloro-2-(triclorometil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (72)

En un enfoque diferente a los anteriores (**Esquema 15**) se partió de la 4,5-dicloro-*N*-metil-*o*-fenilendiamina (**3**) que se hizo reaccionar con Cl₃CCN en presencia de *N*(butil)₄HSO₄, CH₃OH, NaOH y CH₂Cl₂ a 0 °C, condiciones que generan el tricloroimidato de metilo, para dar el 5,6-dicloro-2-(triclorometil)-1-metilbencimidazol (**58**).^{57,58} Este intermediario se trató con el clorhidrato de *N,N*-dimetilamina y dio una de las carboxamidas finales, la 5,6-dicloro-*N,N*,1-trimetilbencimidazol-2-carboxamida (**27**). Sin embargo, cuando (**58**) se trató con hidróxido de amonio, clorhidrato de metilamina o

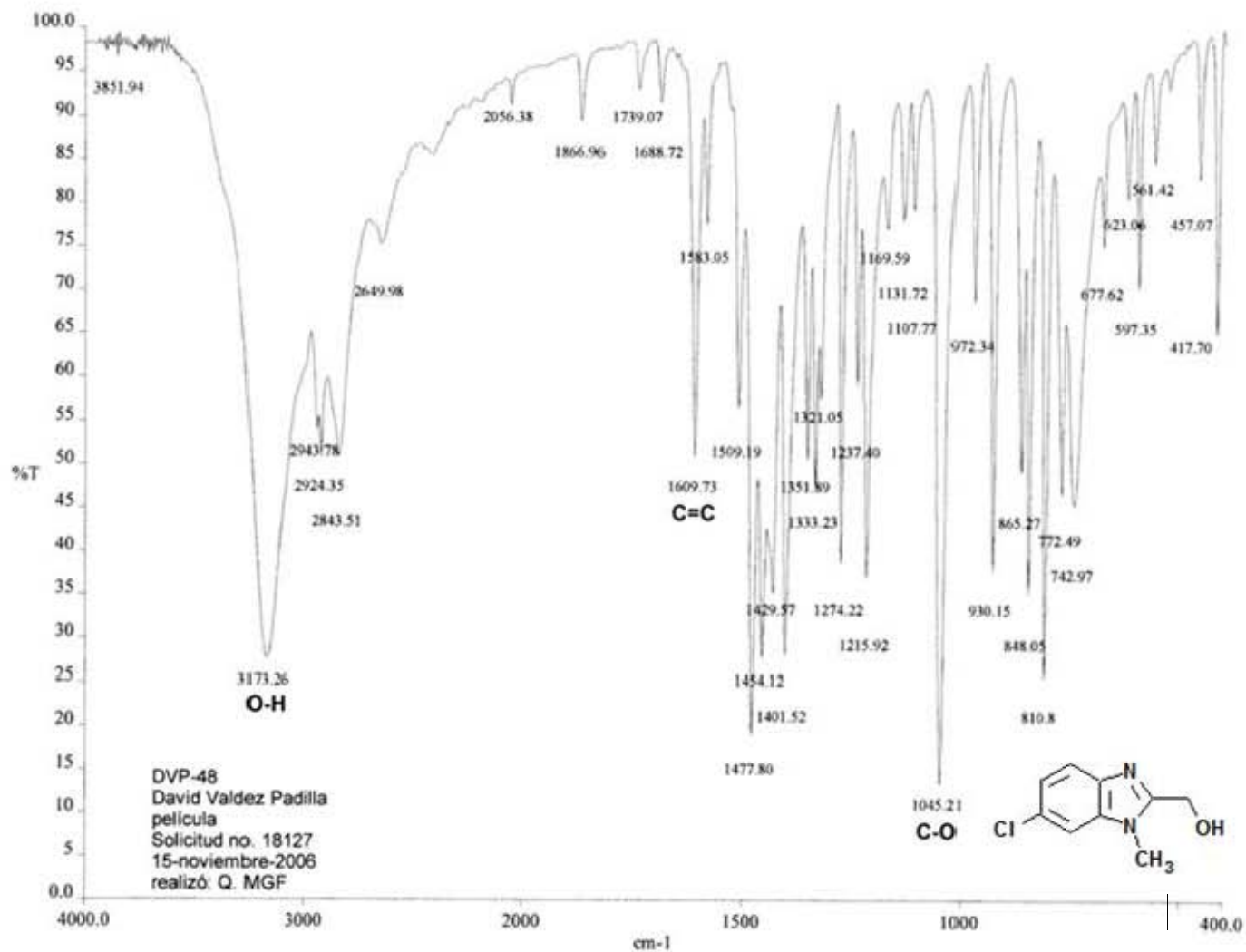
etanol dio una mezcla de compuestos compleja. Esta mezcla de compuestos no se pudo separar por cromatografía de placa preparativa o columna, por lo que se consideró una ruta no viable para obtener las carboxamidas, o en su caso, los ésteres, por lo que no se pudieron obtener los respectivos derivados (**25**), (**26**), ó (**28**) por este método. Sólo se pudo obtener la la 5,6-dicloro-*N,N*,1-trimetilbencimidazol-2-carboxamida (**27**) porque la *N,N*-dimetilamina tiene menor poder nucleofílico (por su mayor impedimento estérico) para atacar a lo intermediarios del 5,6-dicloro-2-(triclorometil)-1-metilbencimidazol (**58**), no obstante, los nucleófilos NH₃, NH₂CH₃ y CH₃CH₂OH sí pueden atacar a los intermediarios del 5,6-dicloro-*N,N*,1-trimetilbencimidazol-2-carboxamida (**27**), por su menor impedimento estérico.

Esquema 15. Vía triclorometil



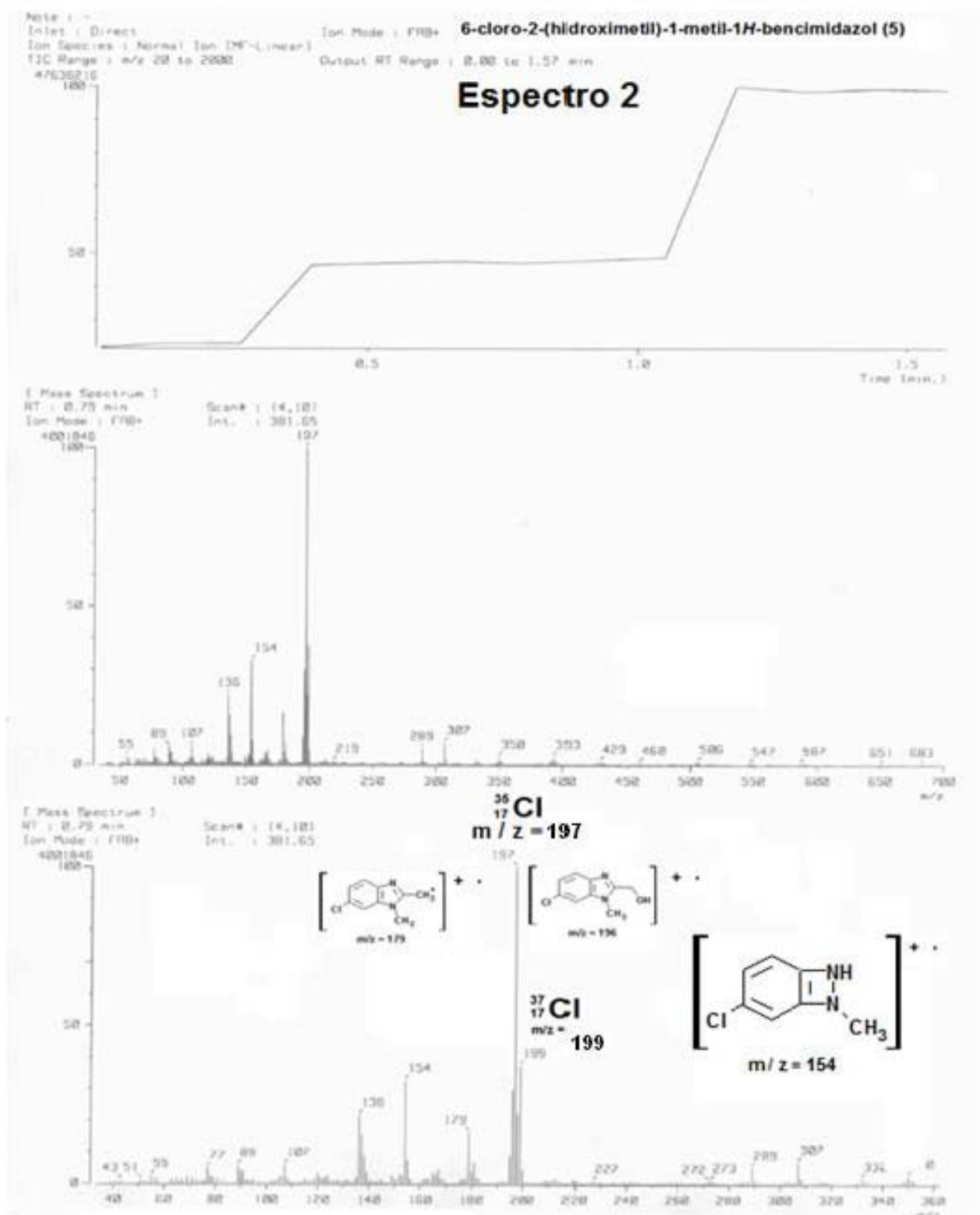
(a) 1) CH₃OH, NaOH (50%), *N*(butil)₄HSO₄, CH₂Cl₂, 0 °C; 2) Cl₃CCN, 0 °C; (b) clorhidrato de NH(CH₃)₂, (40%), acetona; (c) NH₄OH, 40 °C; (d) clorhidrato de NH₂CH₃, acuoso, 40 °C; (e) Etanol, 40 °C.

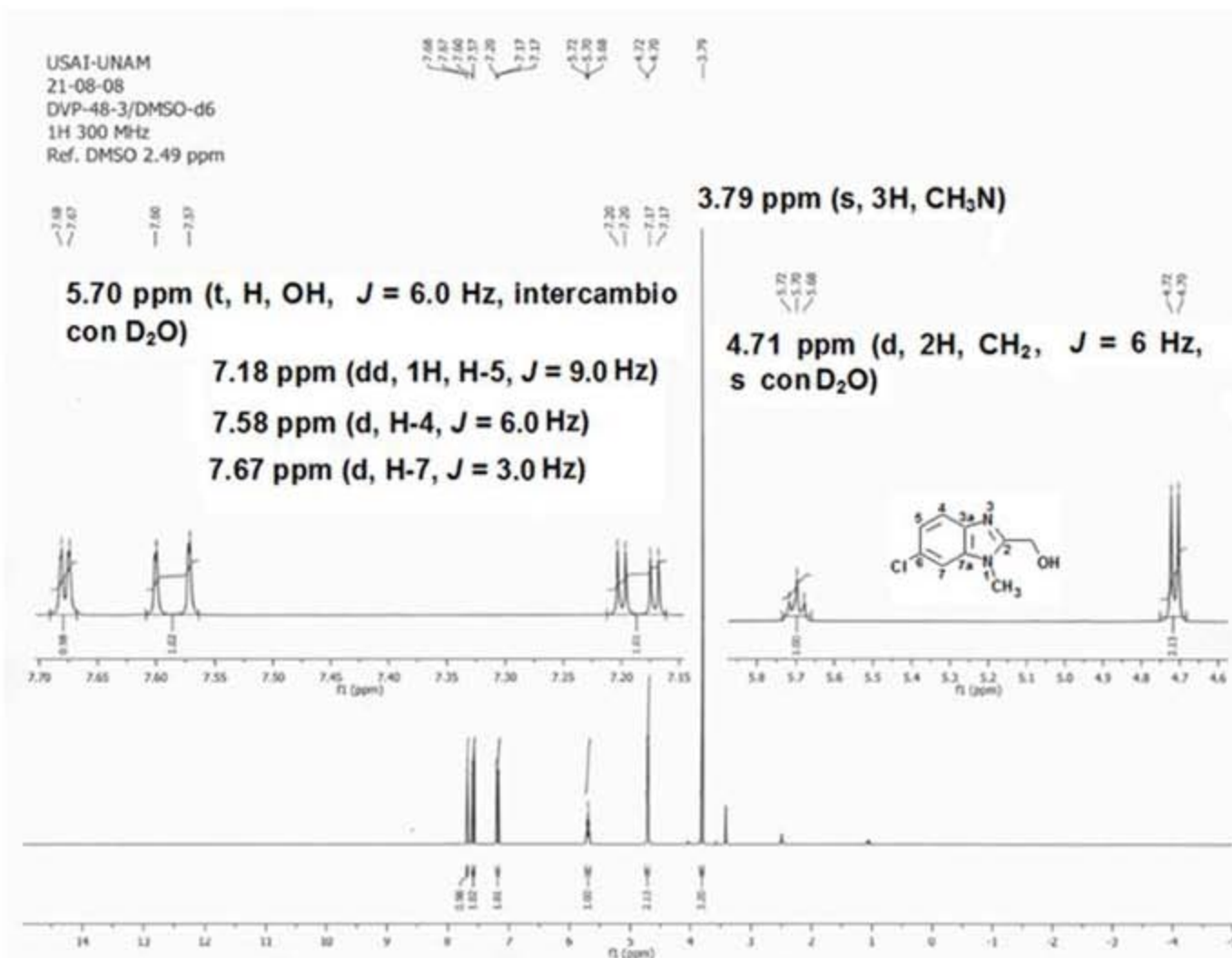
Finalmente, las rutas sintéticas presentadas anteriormente no fueron viables para sintetizar las carboxamidas y ésteres (**13-16,19-22,25-28,31-34**). Sin embargo, los resultados de estos estudios sintéticos fueron útiles y con base al análisis de la información bibliográfica, se encontró una ruta sintética final para producir los derivados del 1-metilbencimidazol (**13-36**), la cual se presenta en el **CAPÍTULO 6** de **MATERIALES Y MÉTODOS**.



c:\pel_data\spectra\rafael castillo\18127dvp.sp - usai

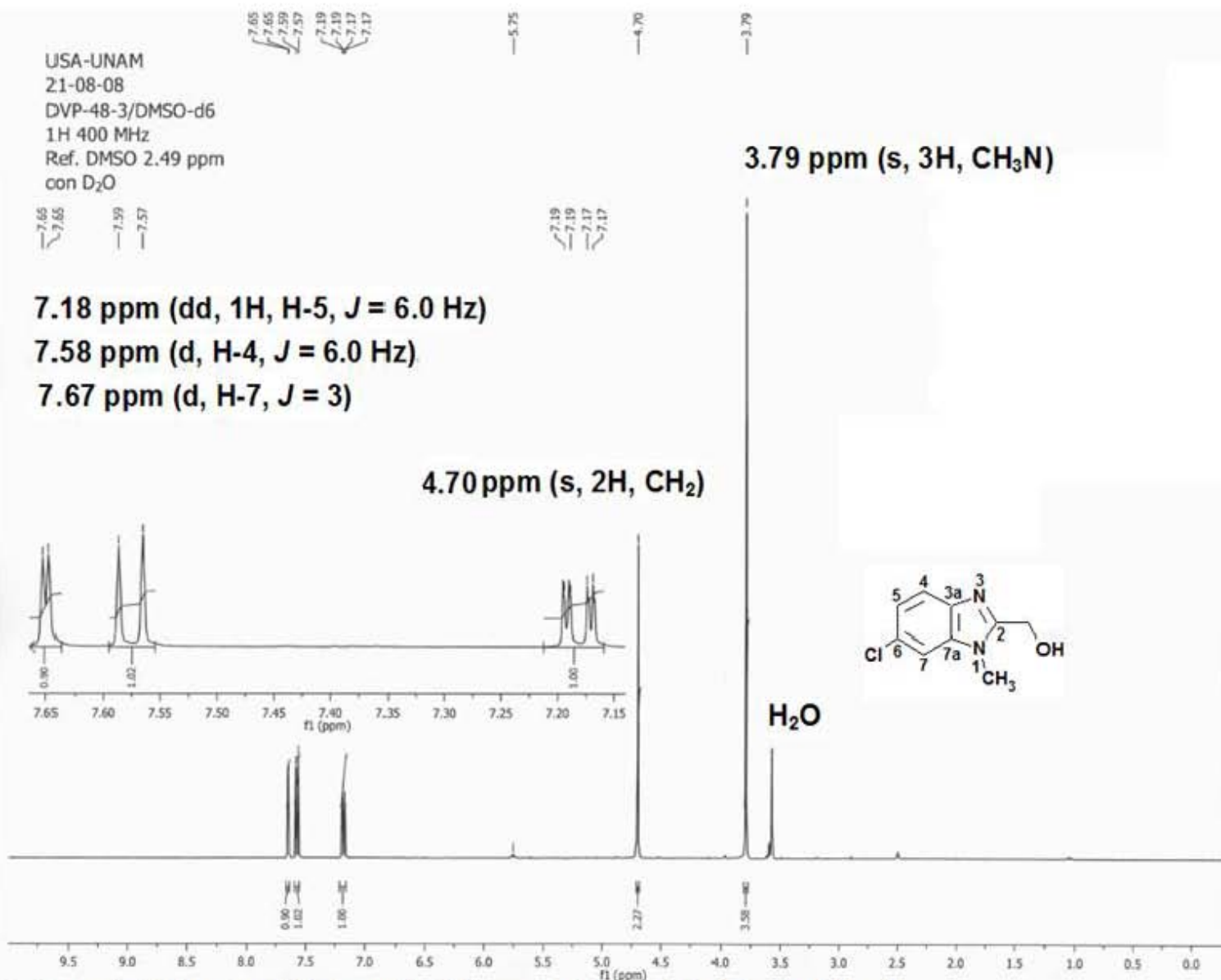
6-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5)
Espectro 1



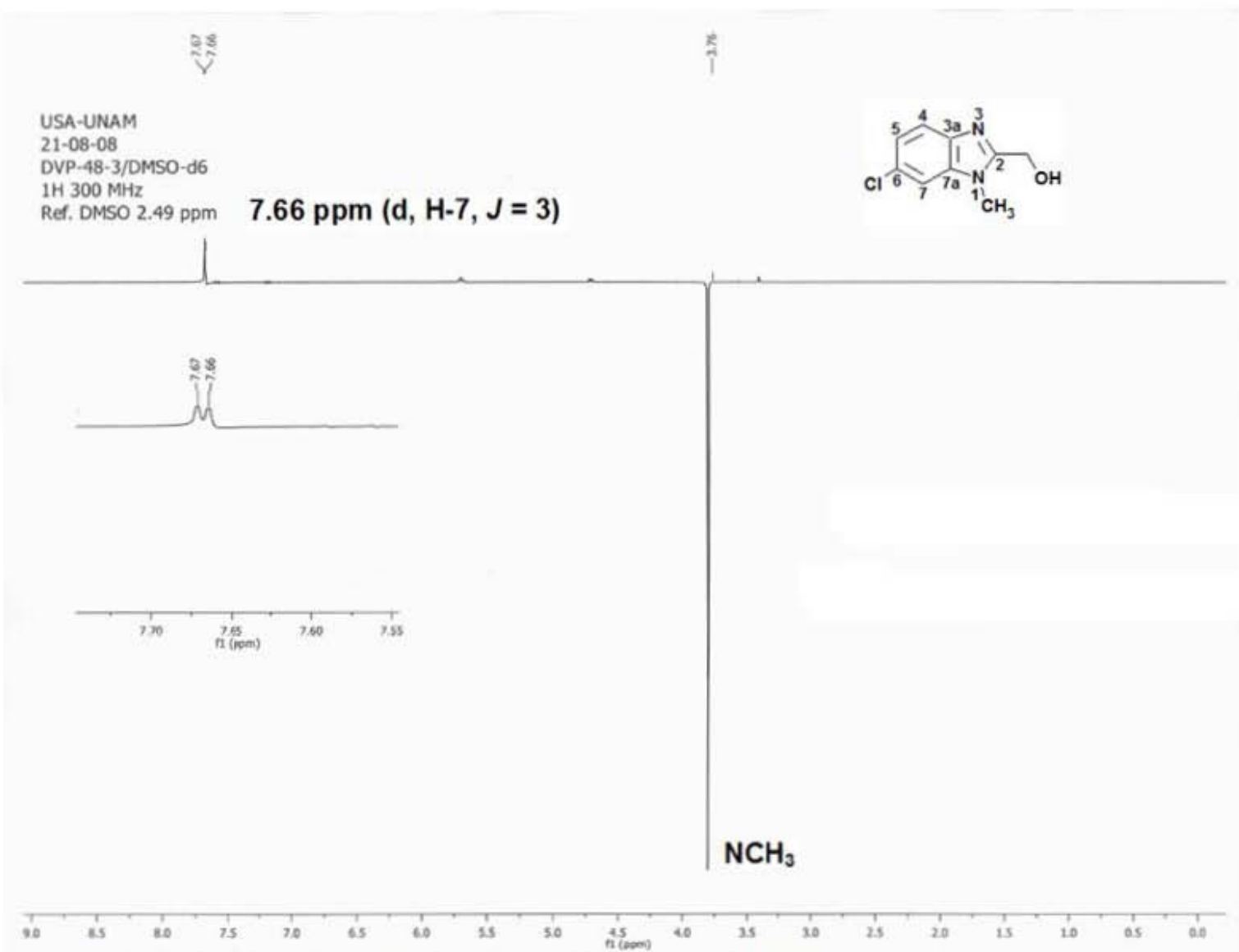


6-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5)
Espectro 3

USA-UNAM
 21-08-08
 DVP-48-3/DMSO-d6
 1H 400 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 con D₂O

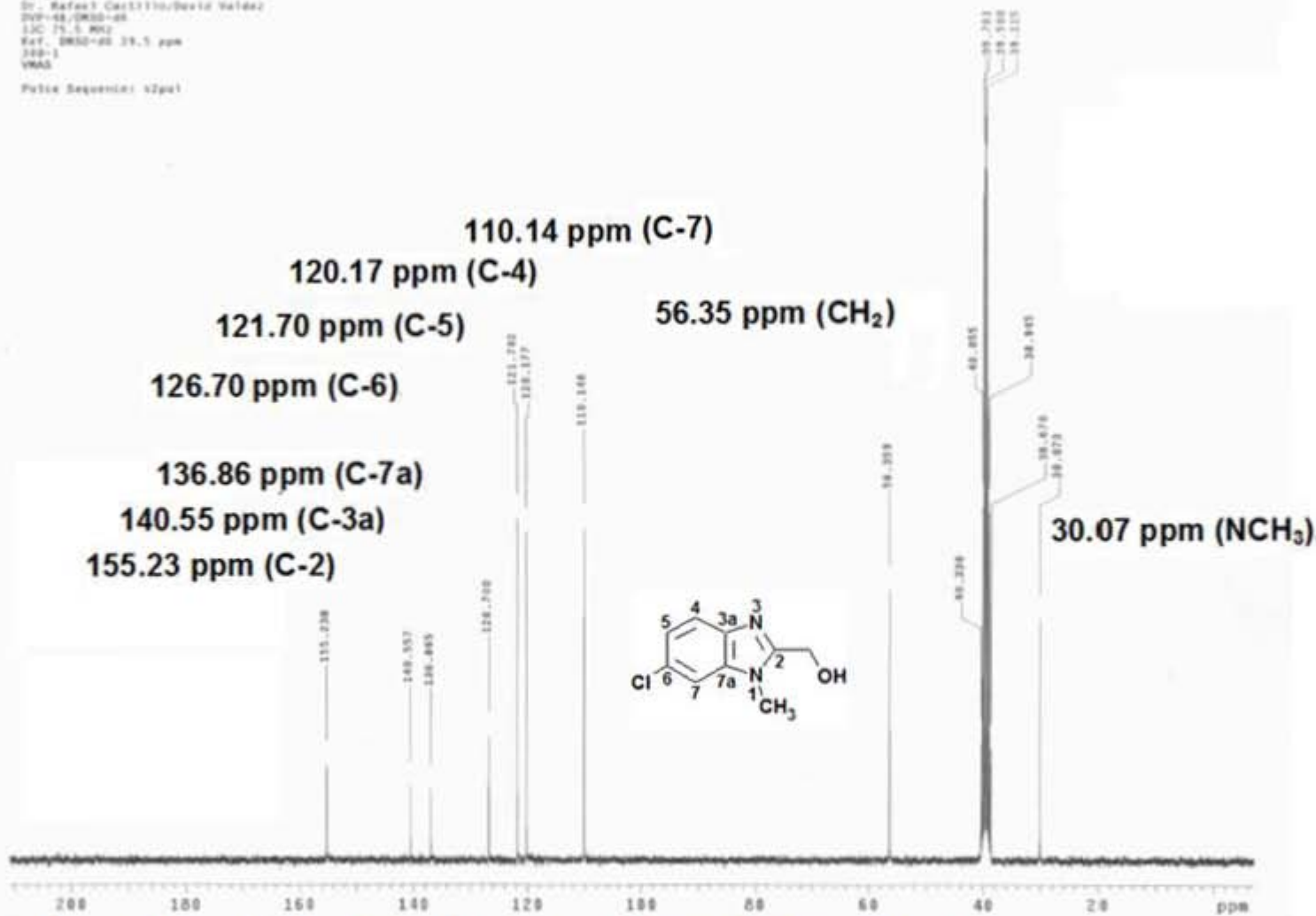


6-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5) Espectro 4

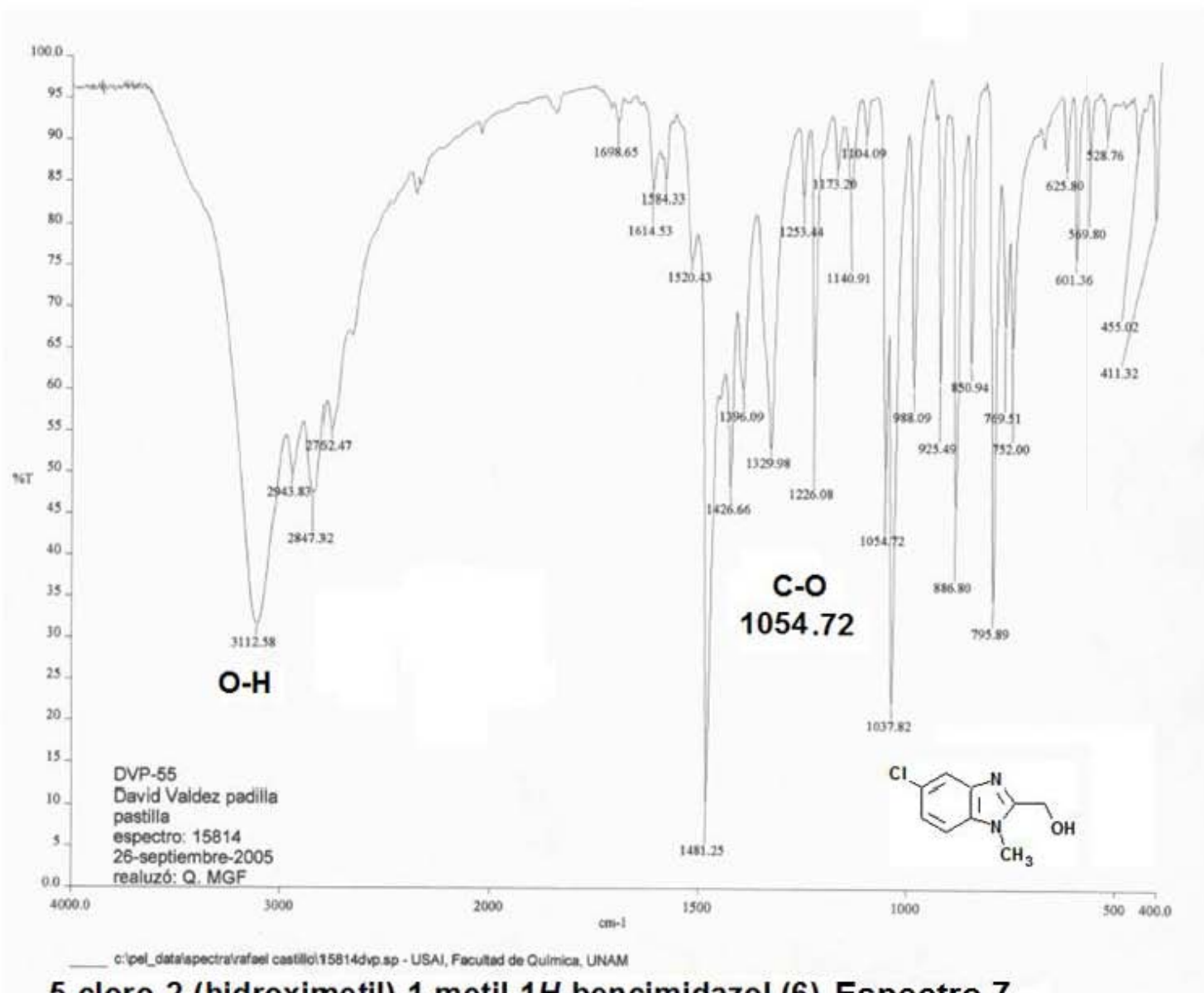


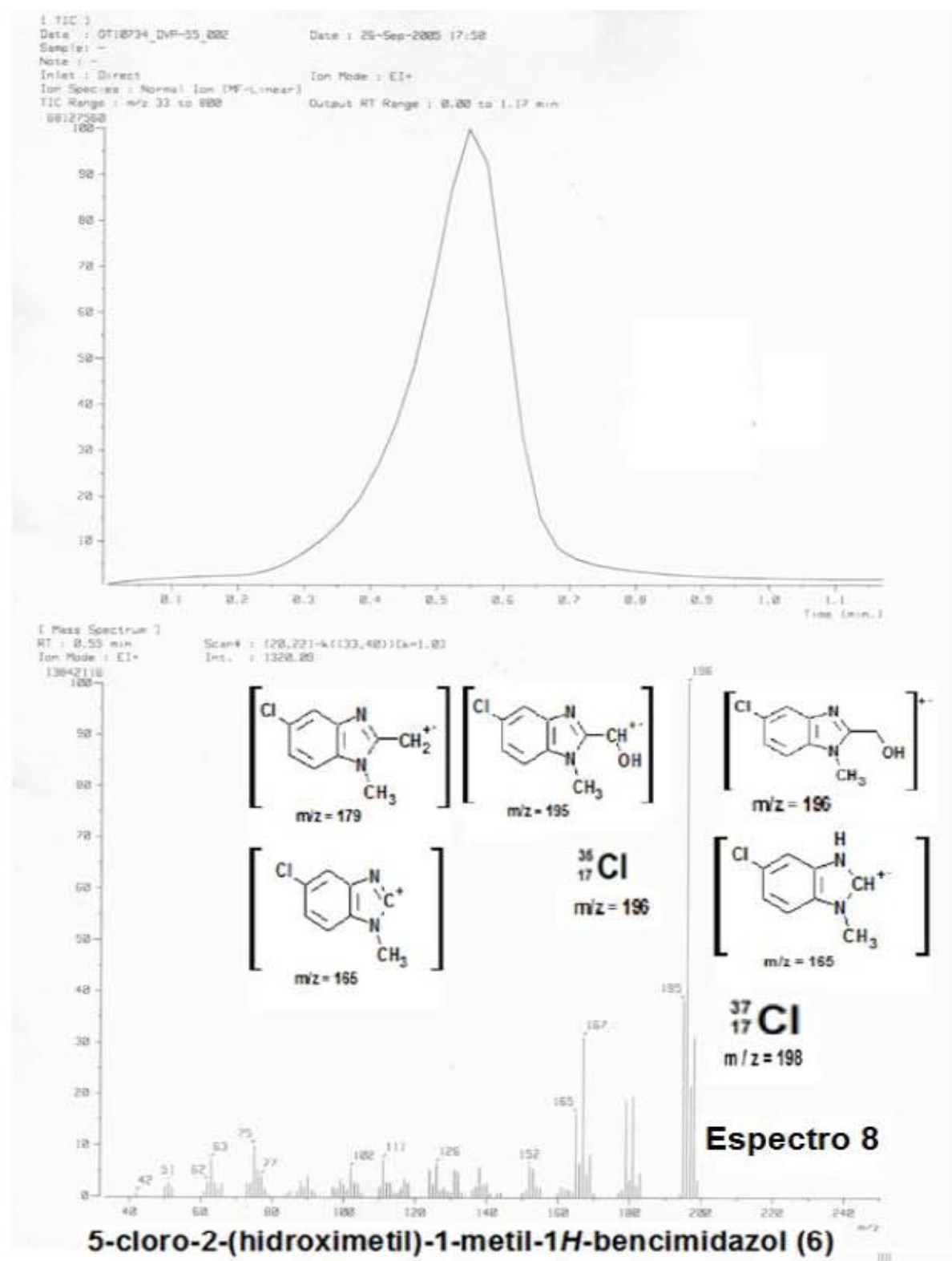
6-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5) Espectro 5

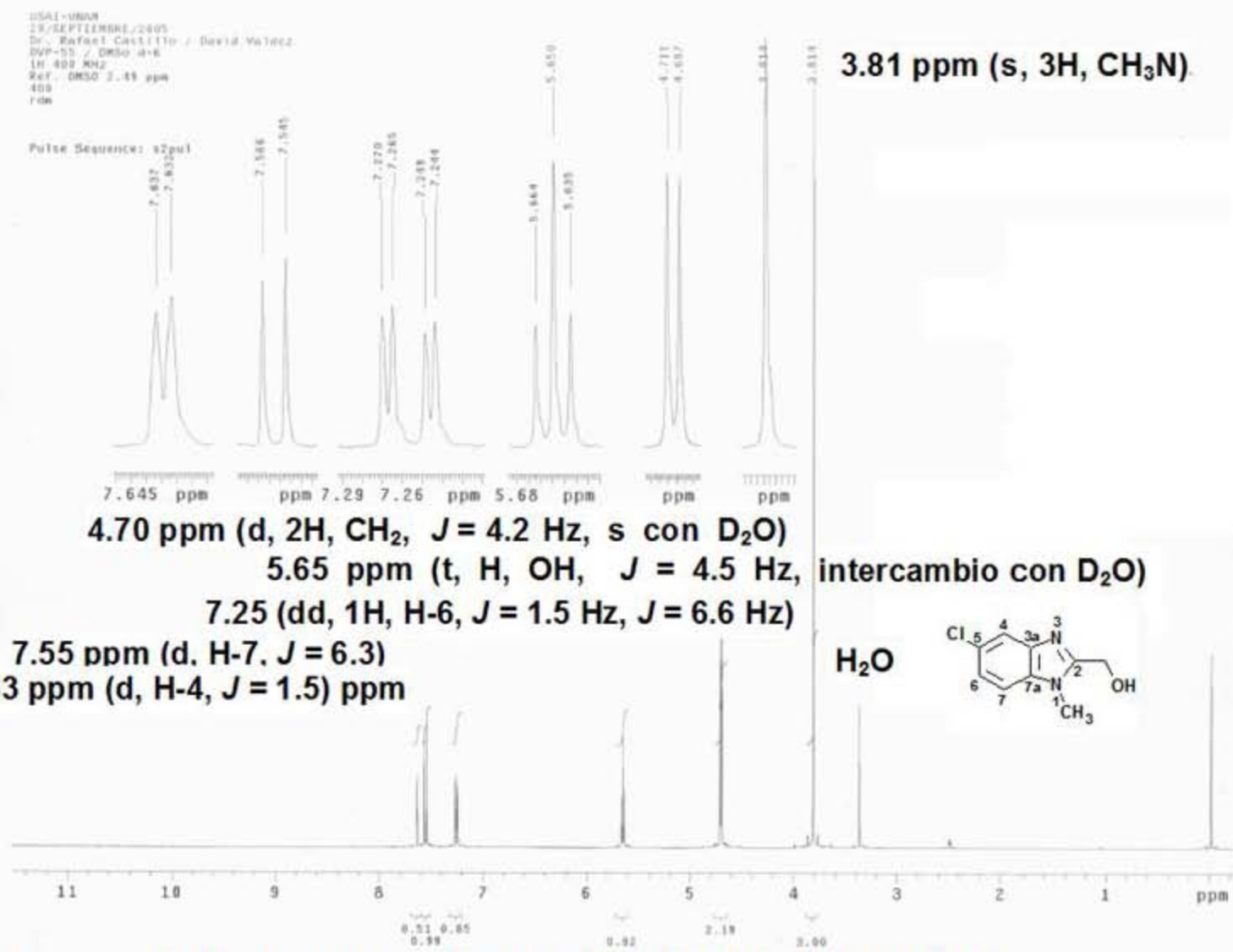
USAC-UMOR
 08-01-07
 Dr. Rafael Castellano/Beata Valdez
 DVP-48/UMOR-03
 13C 75.5 MHz
 Ref. DMSO-d6 29.5 ppm
 249-1
 VMS
 Pulsa Secuencia: 12pul



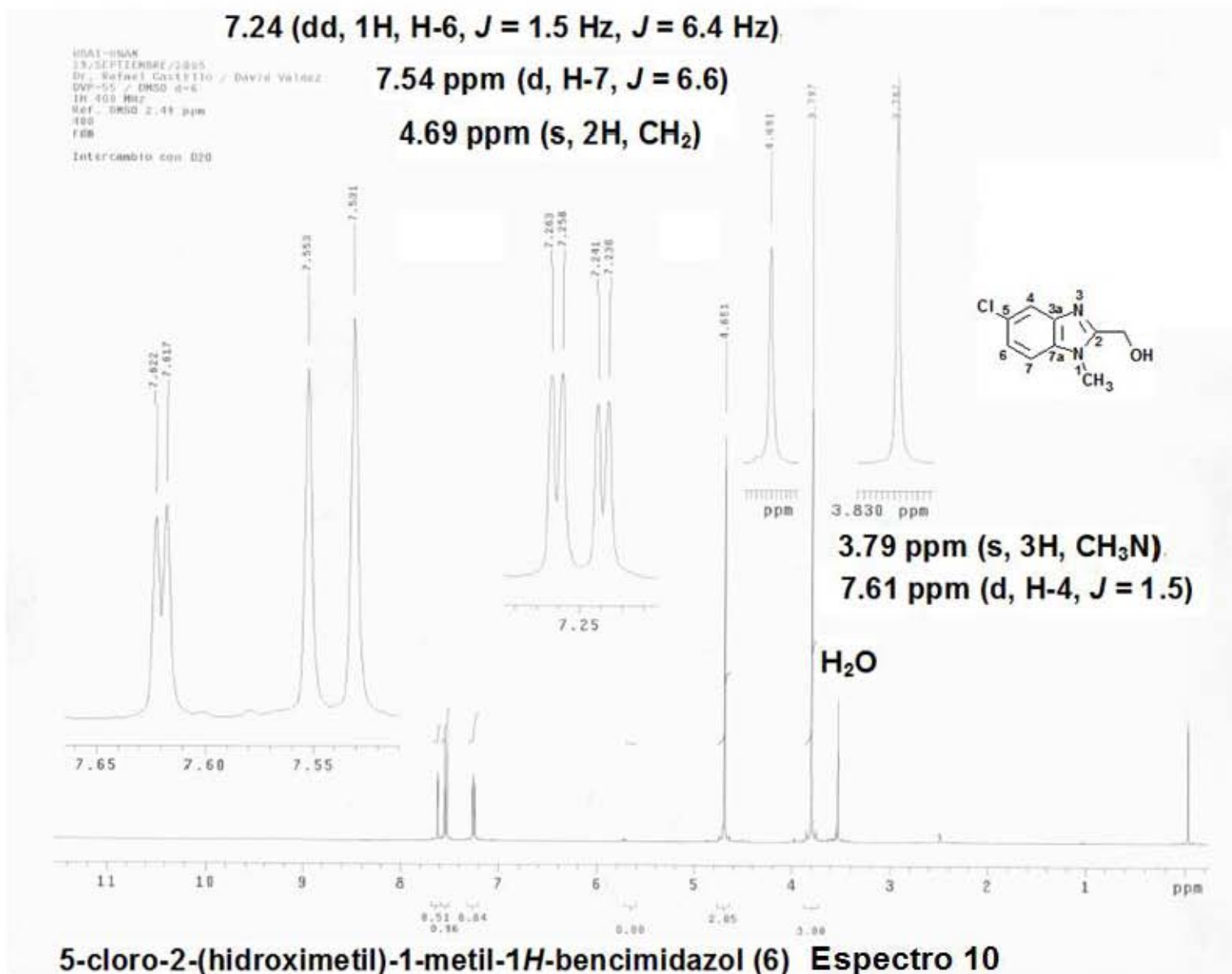
6-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (5) Espectro 6



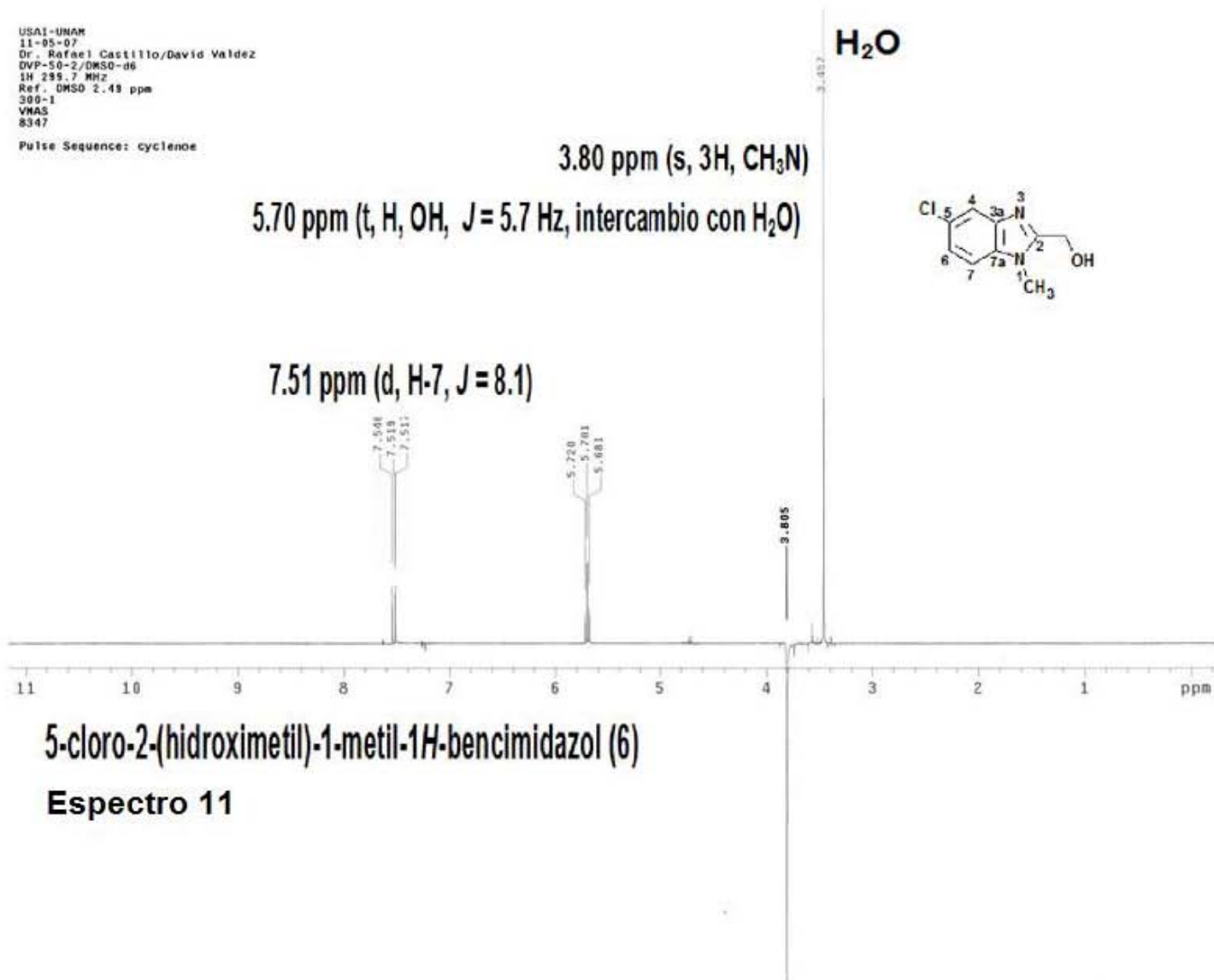


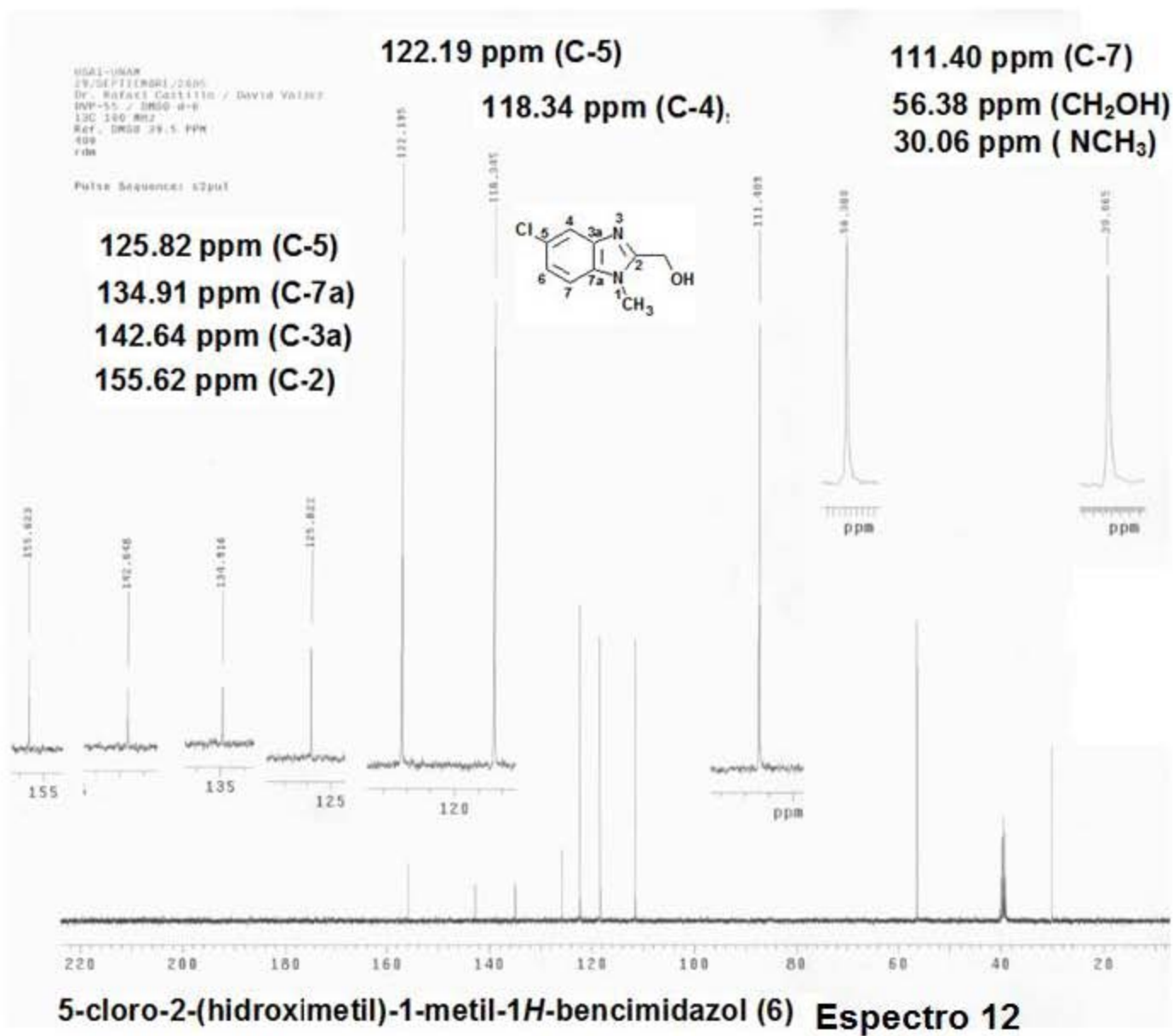


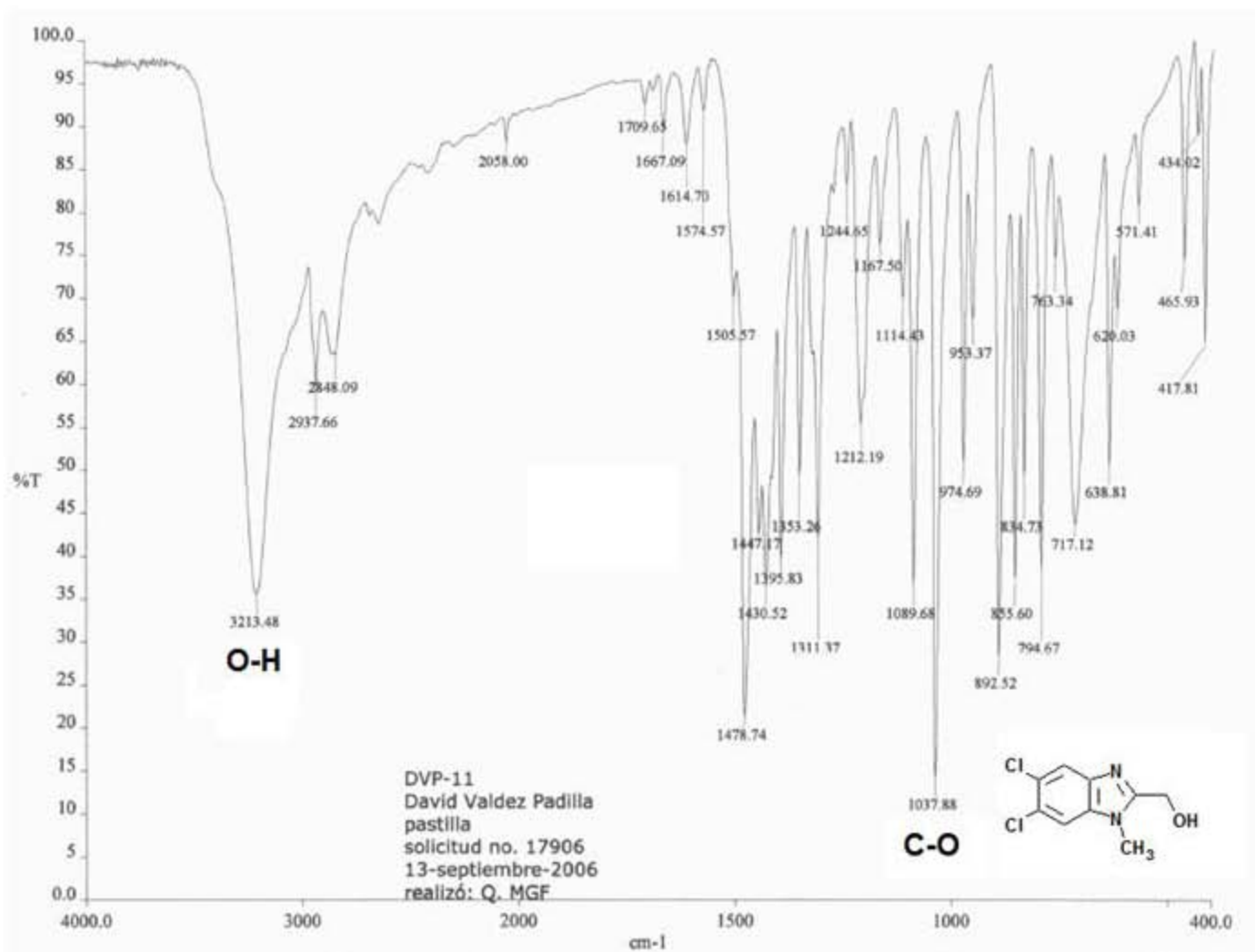
5-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (6) Espectro 9



USAI-UNAM
11-05-07
Dr. Rafael Castillo/David Valdez
DVP-50-2/DMSO-d6
1H 299.7 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
300-1
VNAS
8347
Pulse Sequence: cyclenoe



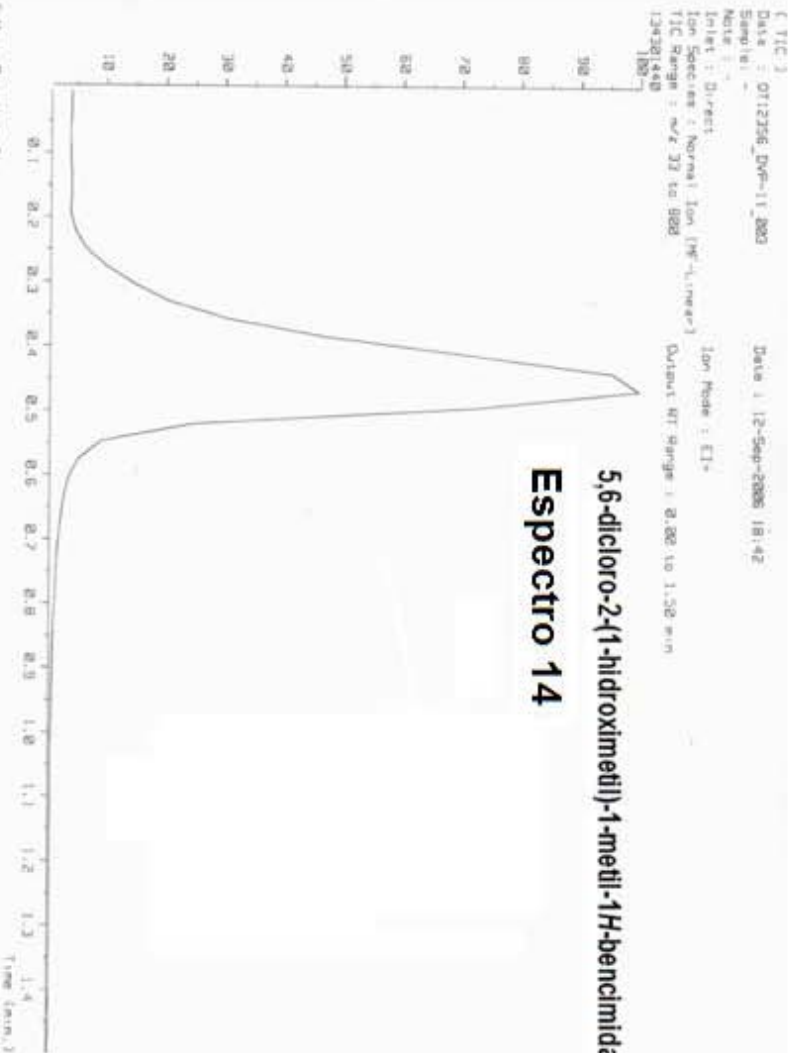




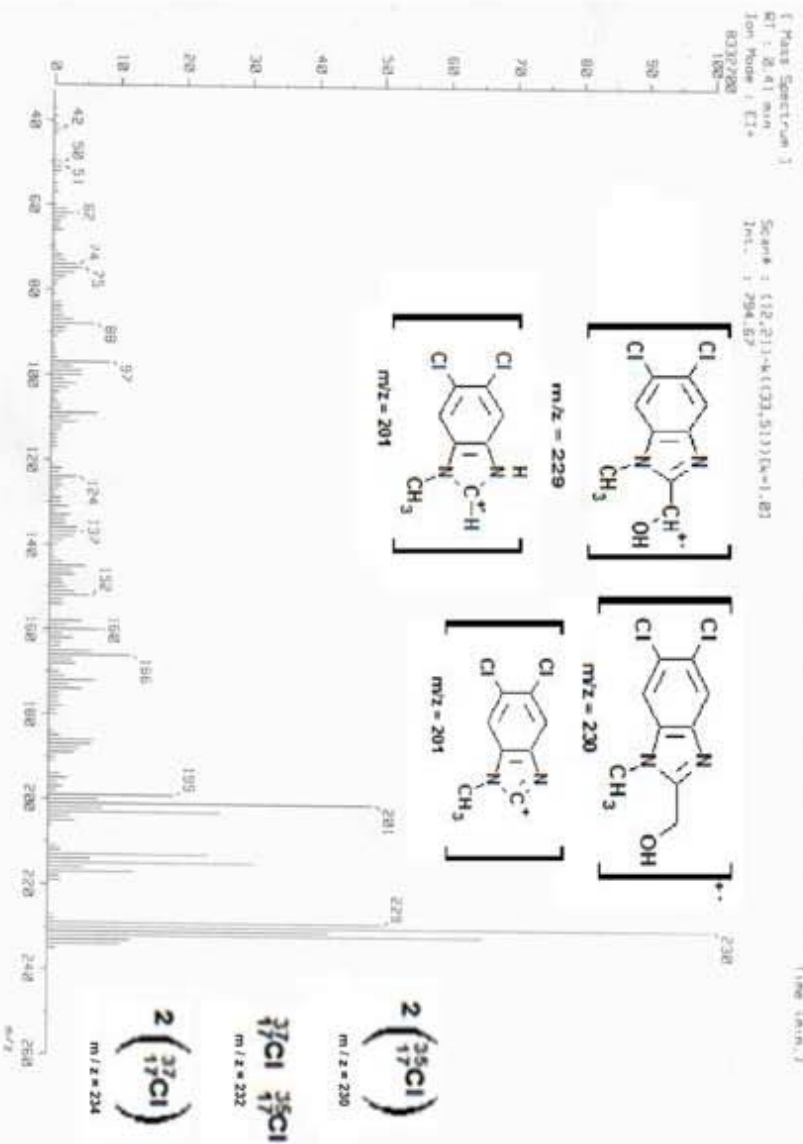
Espectro 13

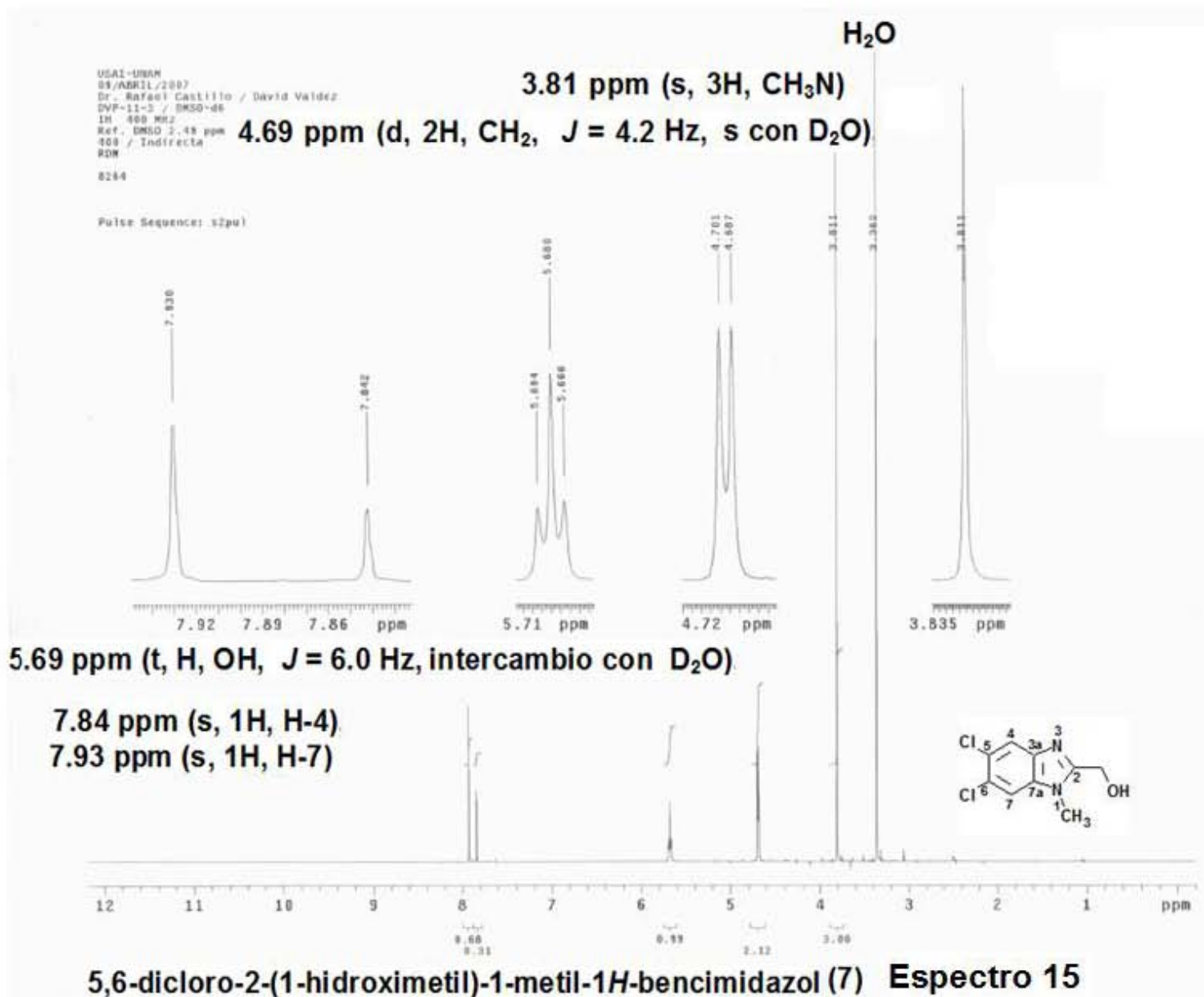
5,6-dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H- bencimidazol (7)

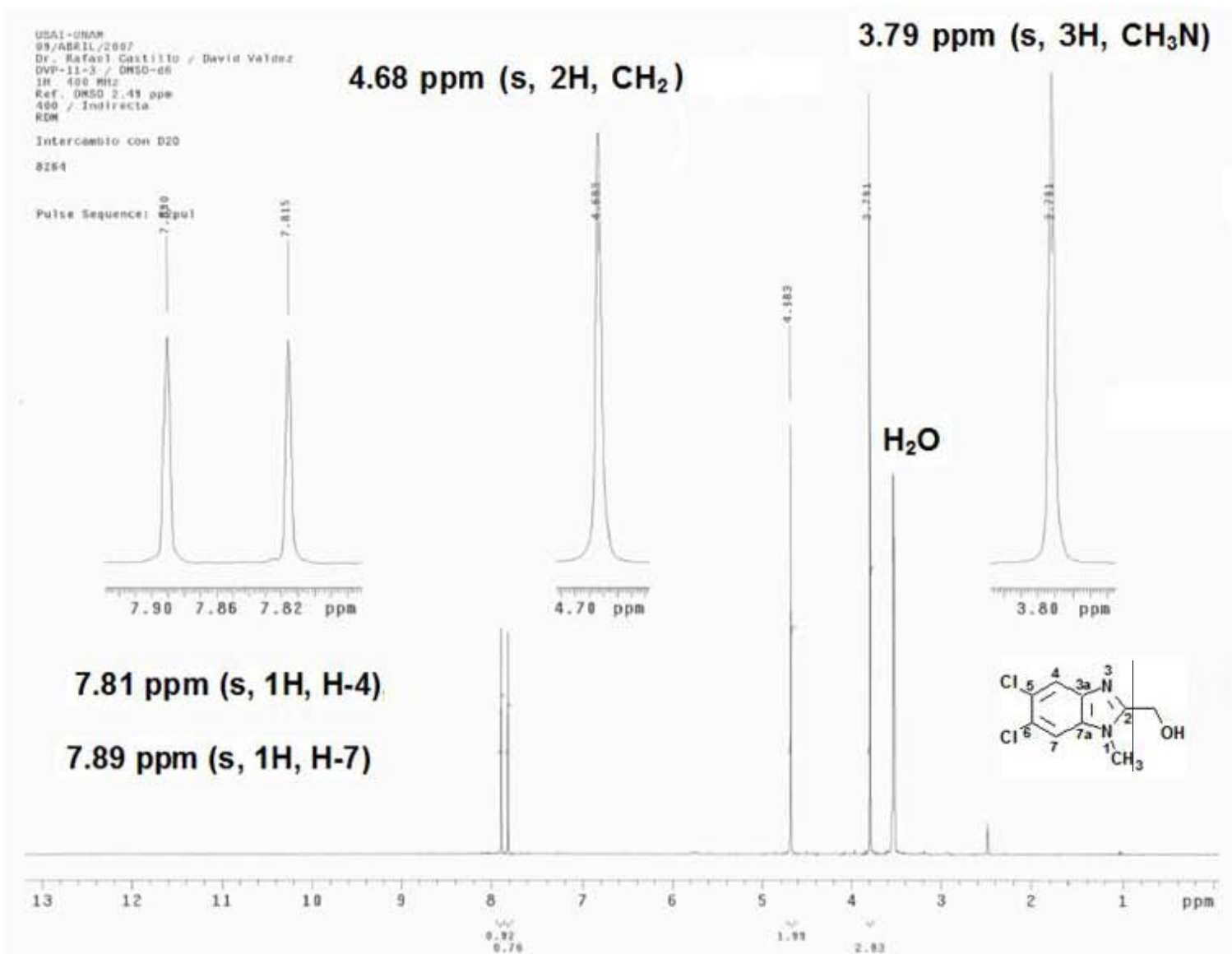
c:\pel_data\spectra\rafael castillo\17906dvp.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM



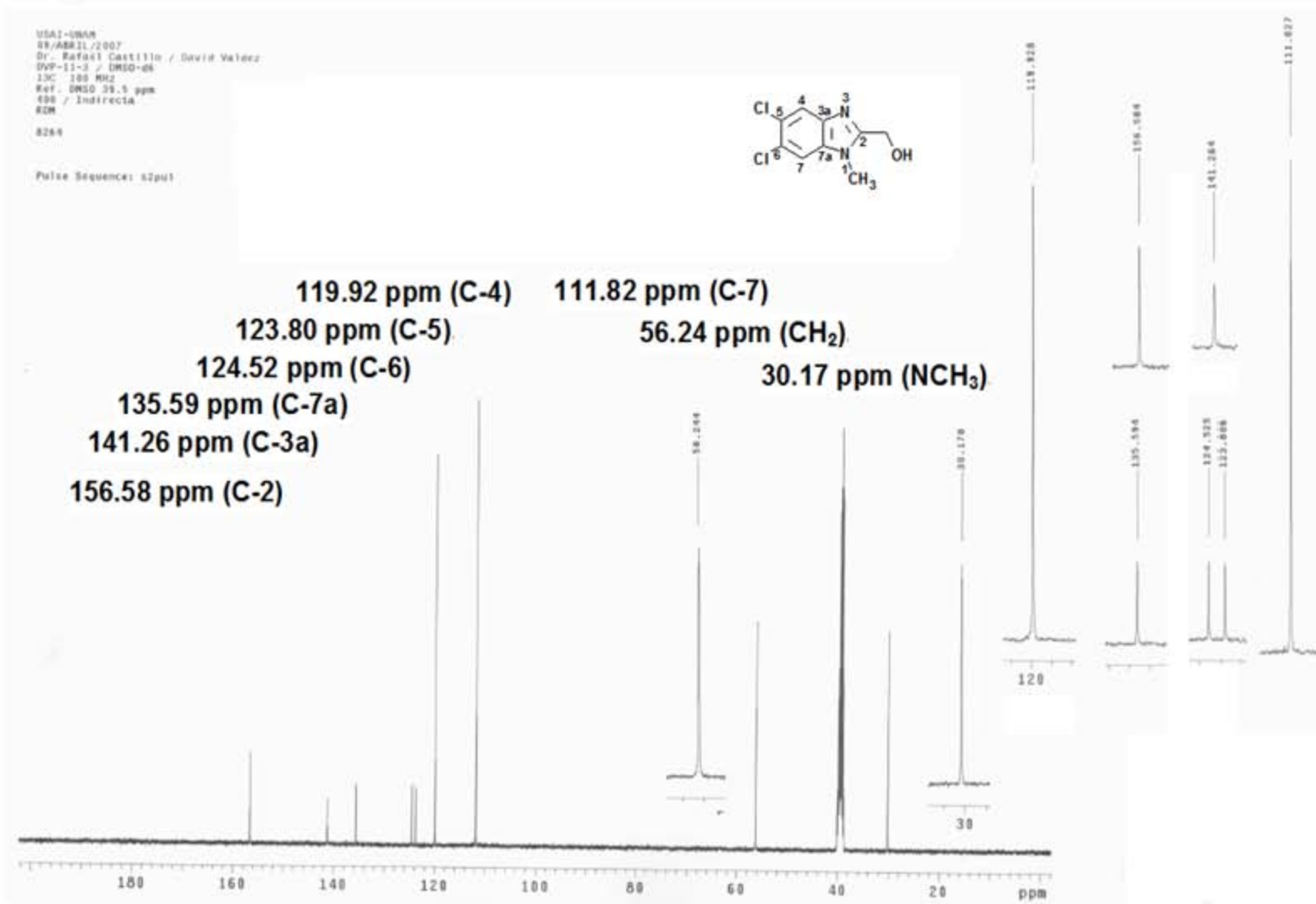
5,6-dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H-benzimidazol (7)
Espectro 14



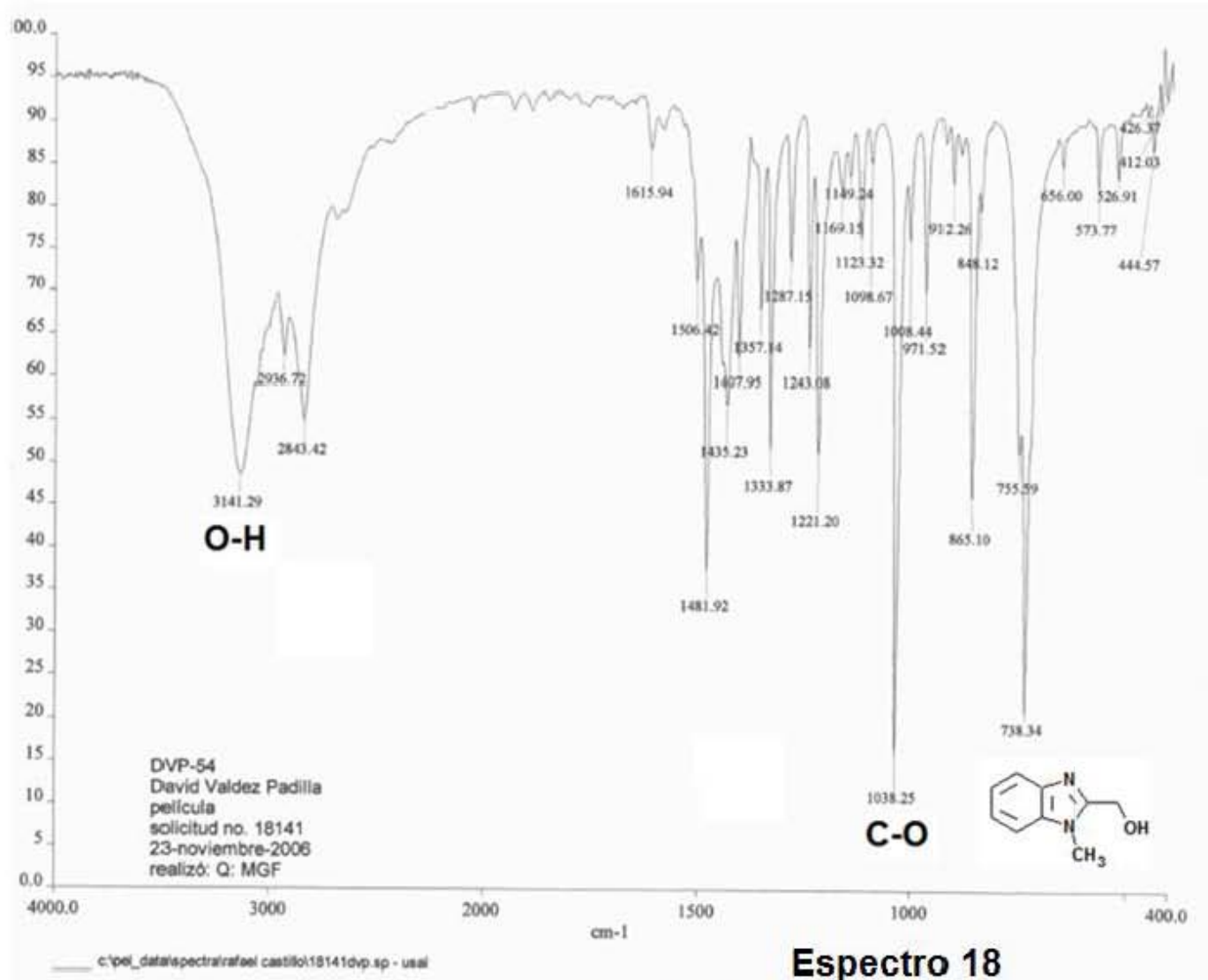




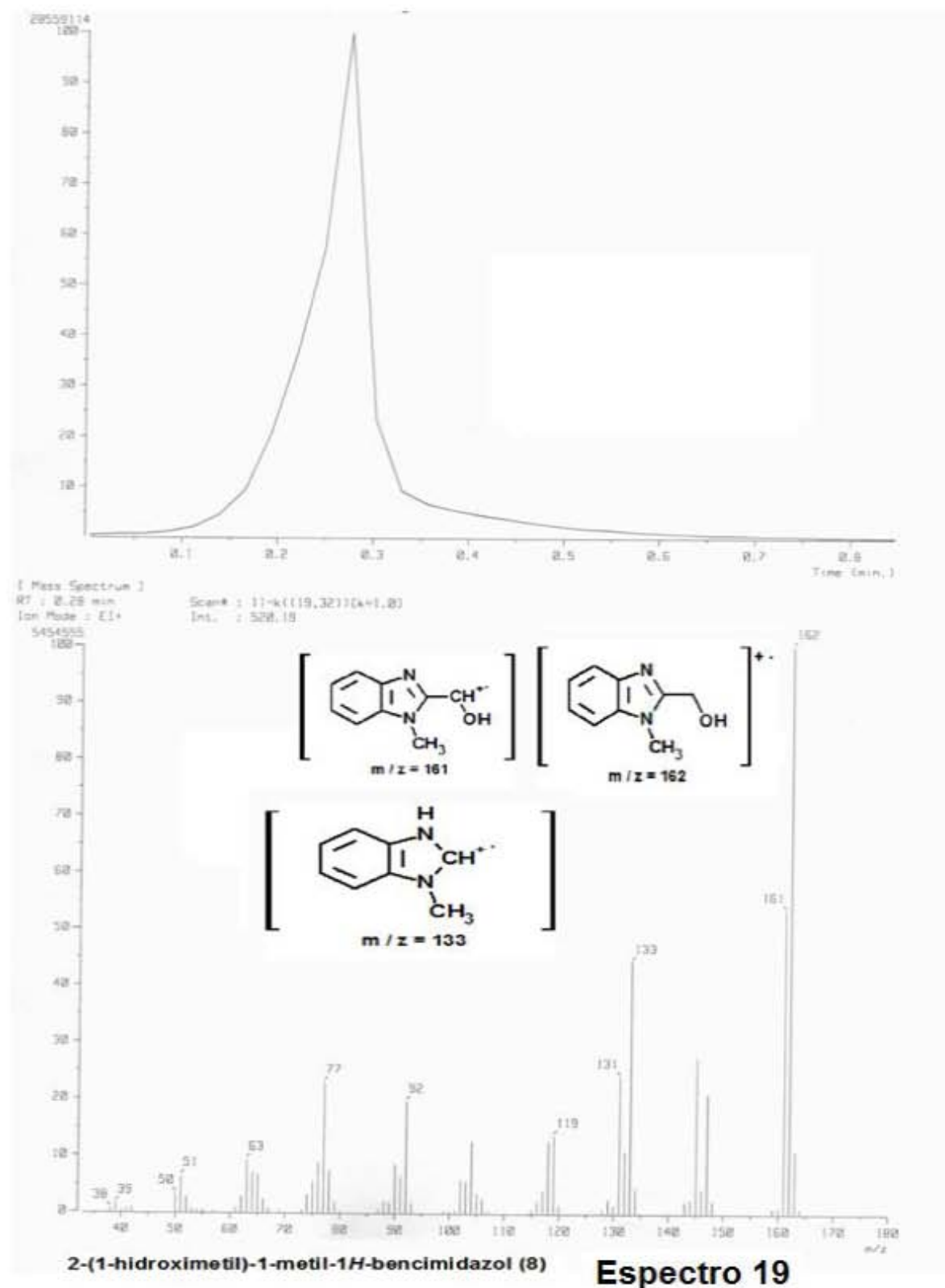
5,6-dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol(7) Espectro 16



5,6-dicloro-2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (7) Espectro 17

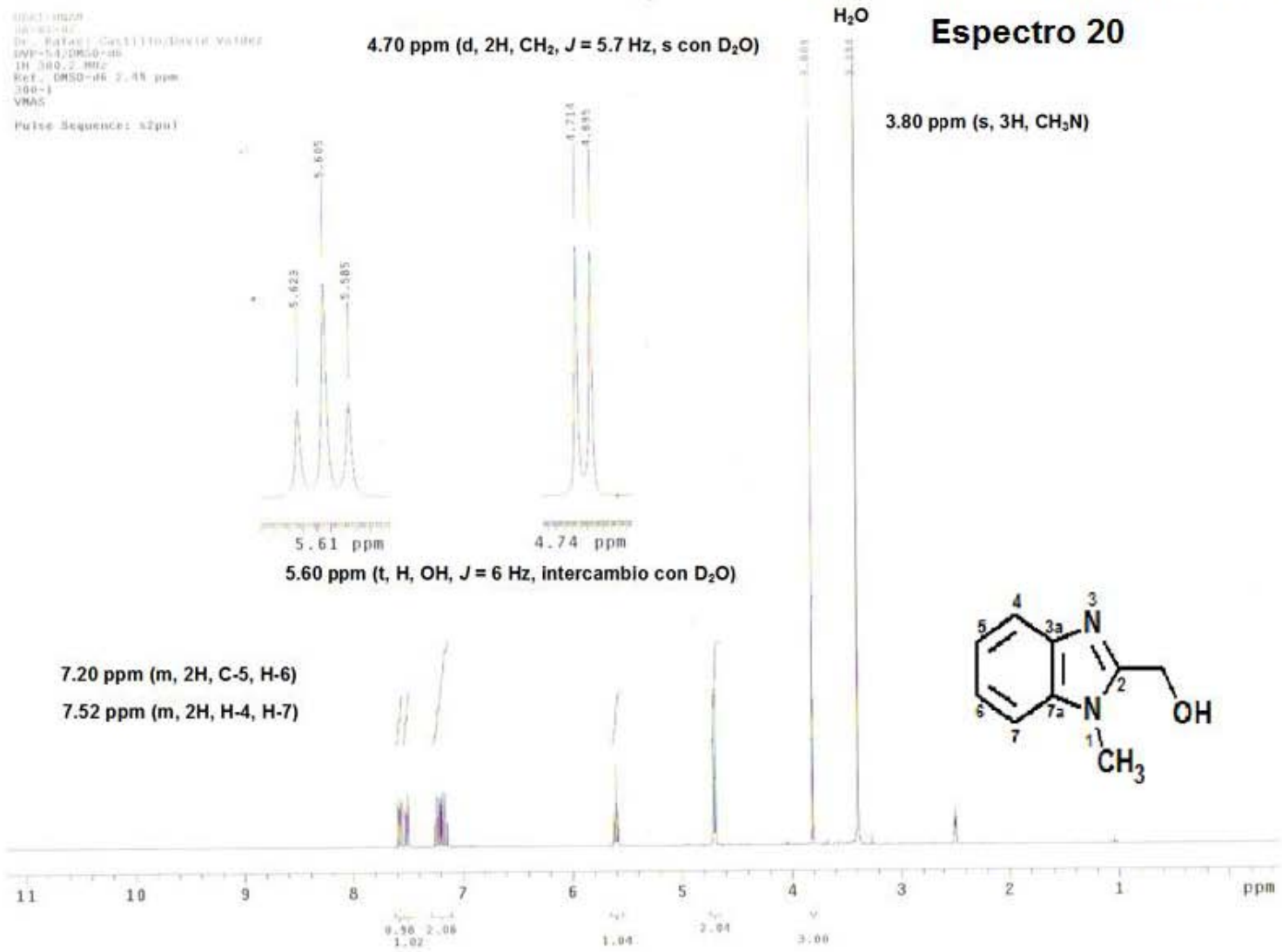


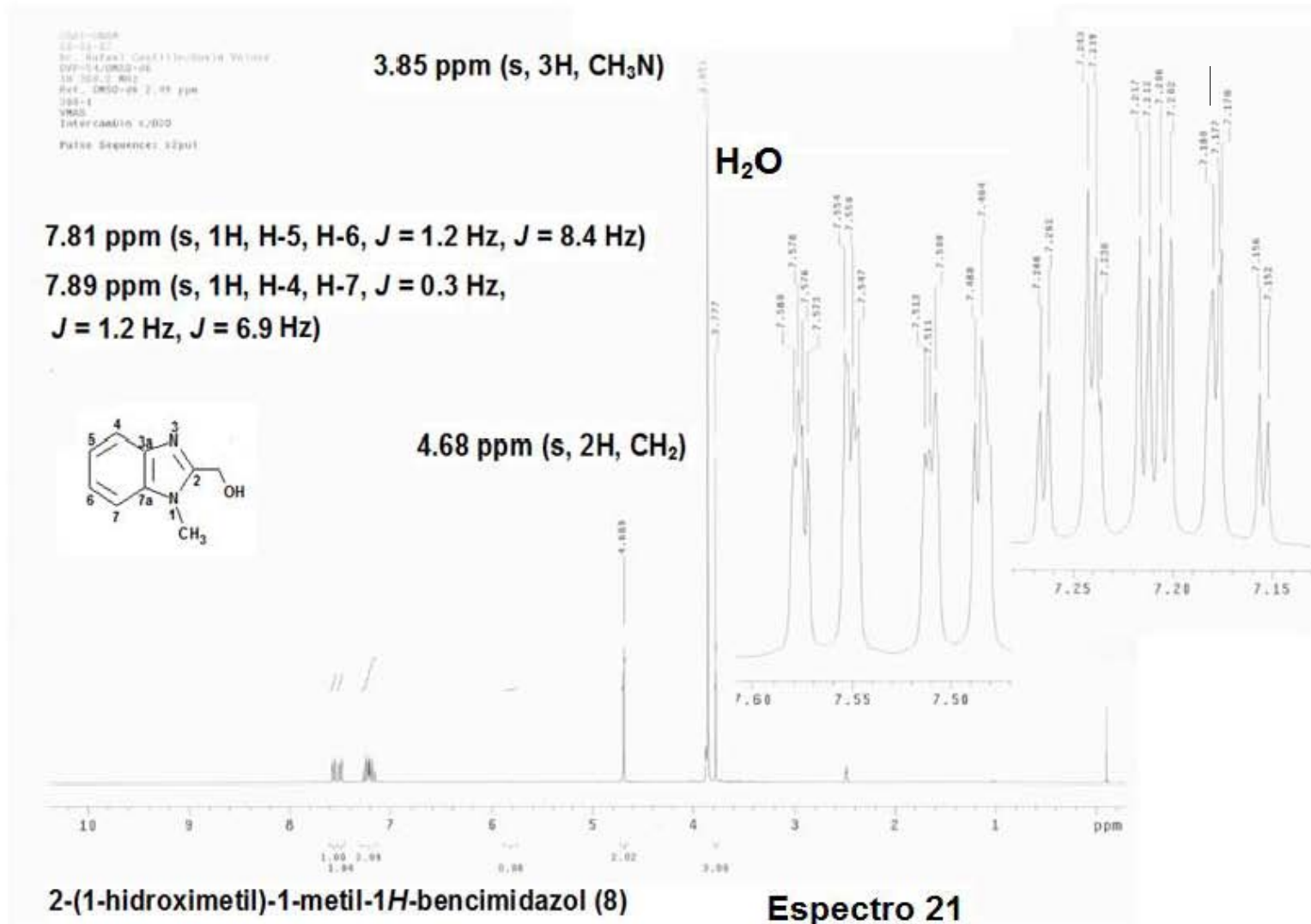
2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (8)



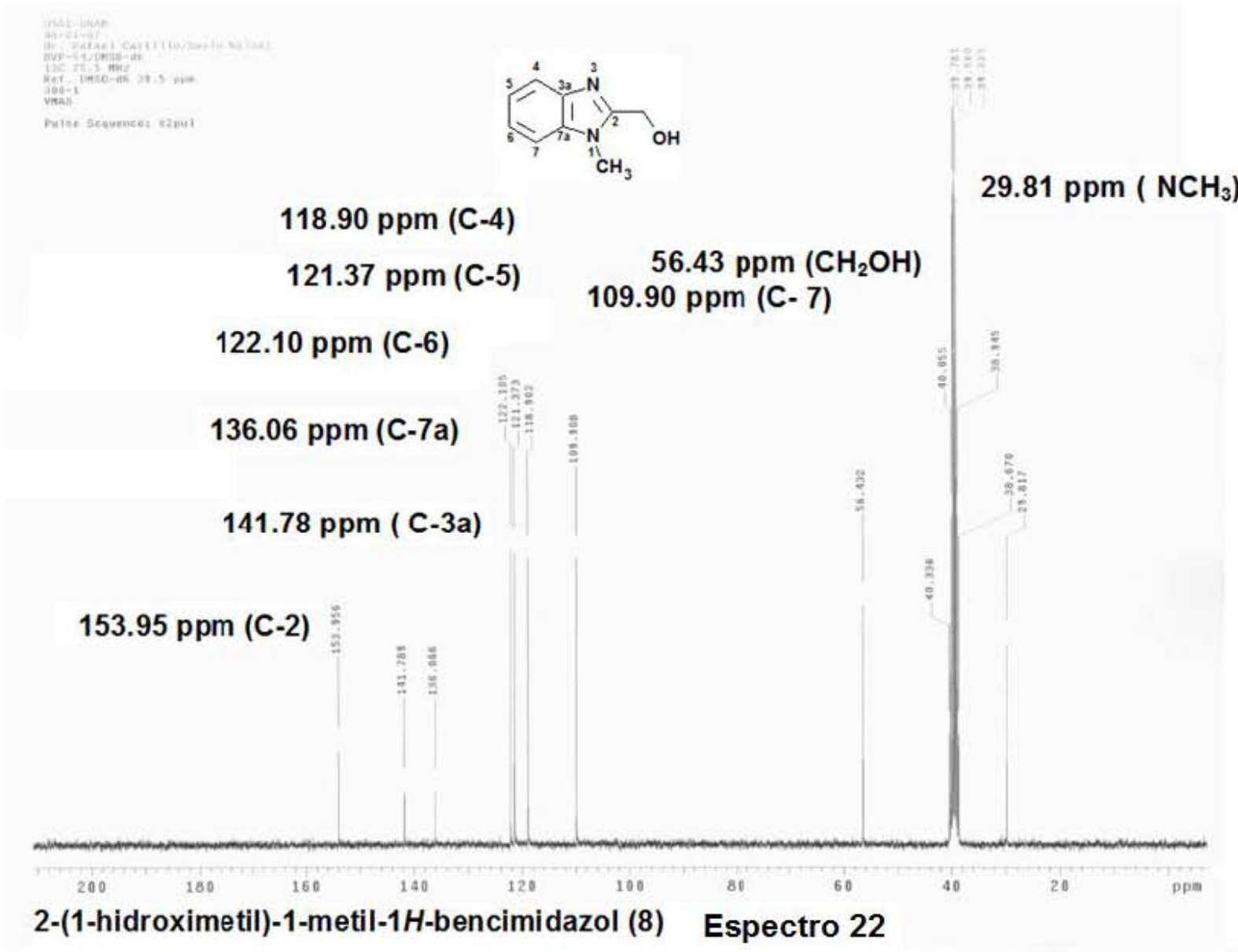
2-(1-hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (8)

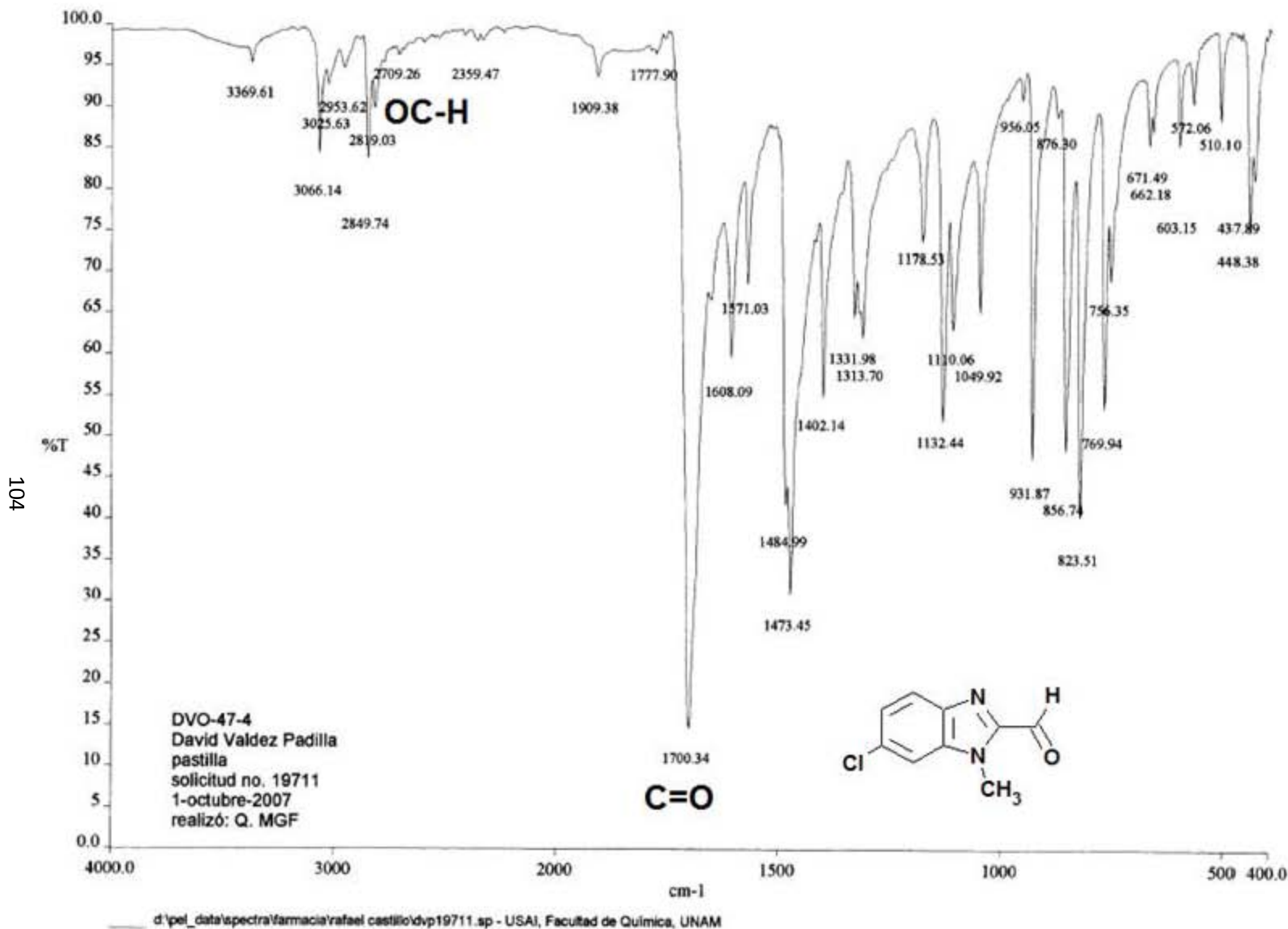
Espectro 20





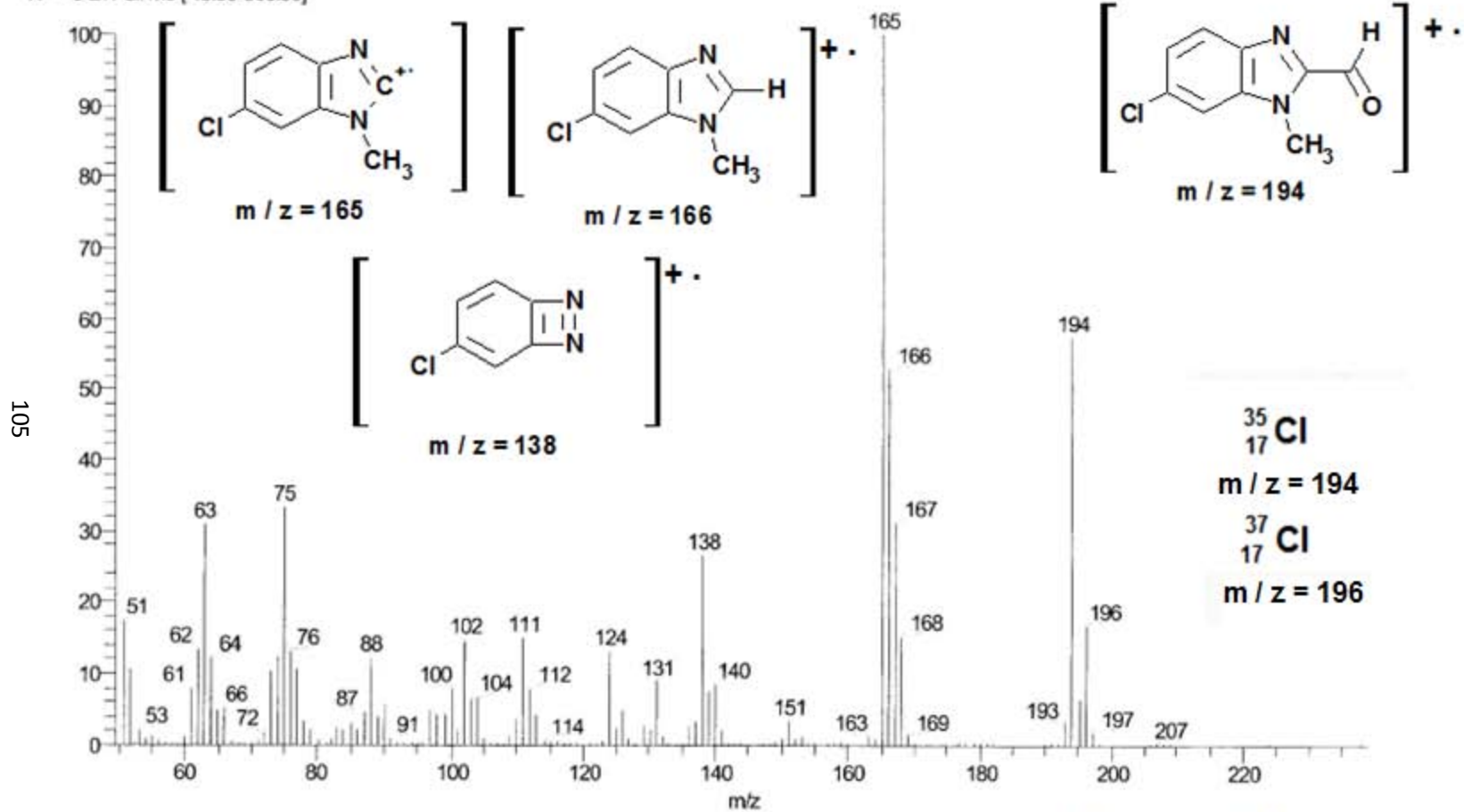
103



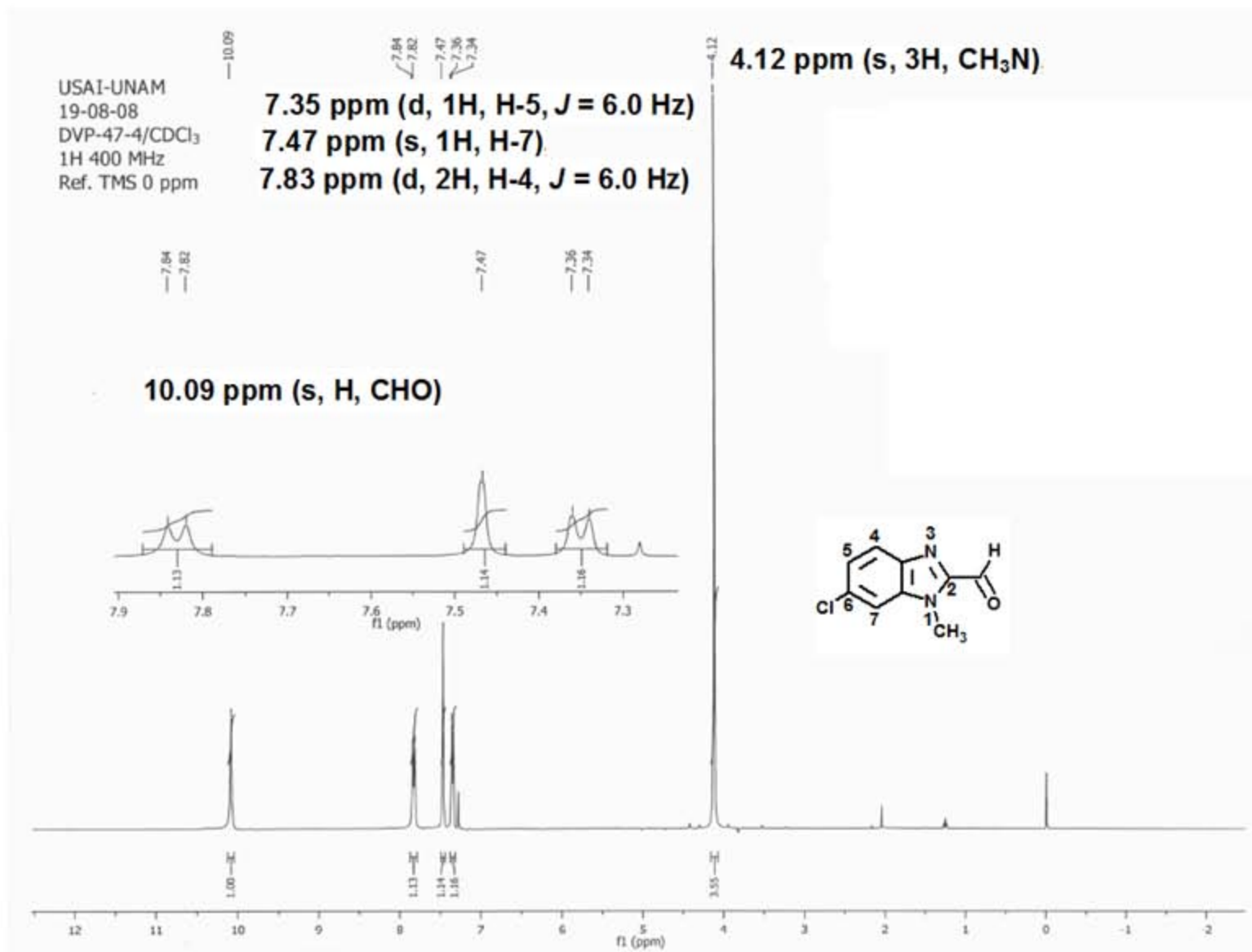


OT1816_1 #4-5 RT: 0.62-0.82 AV: 2 SB: 6 1.03-2.05 NL: 3.81E7

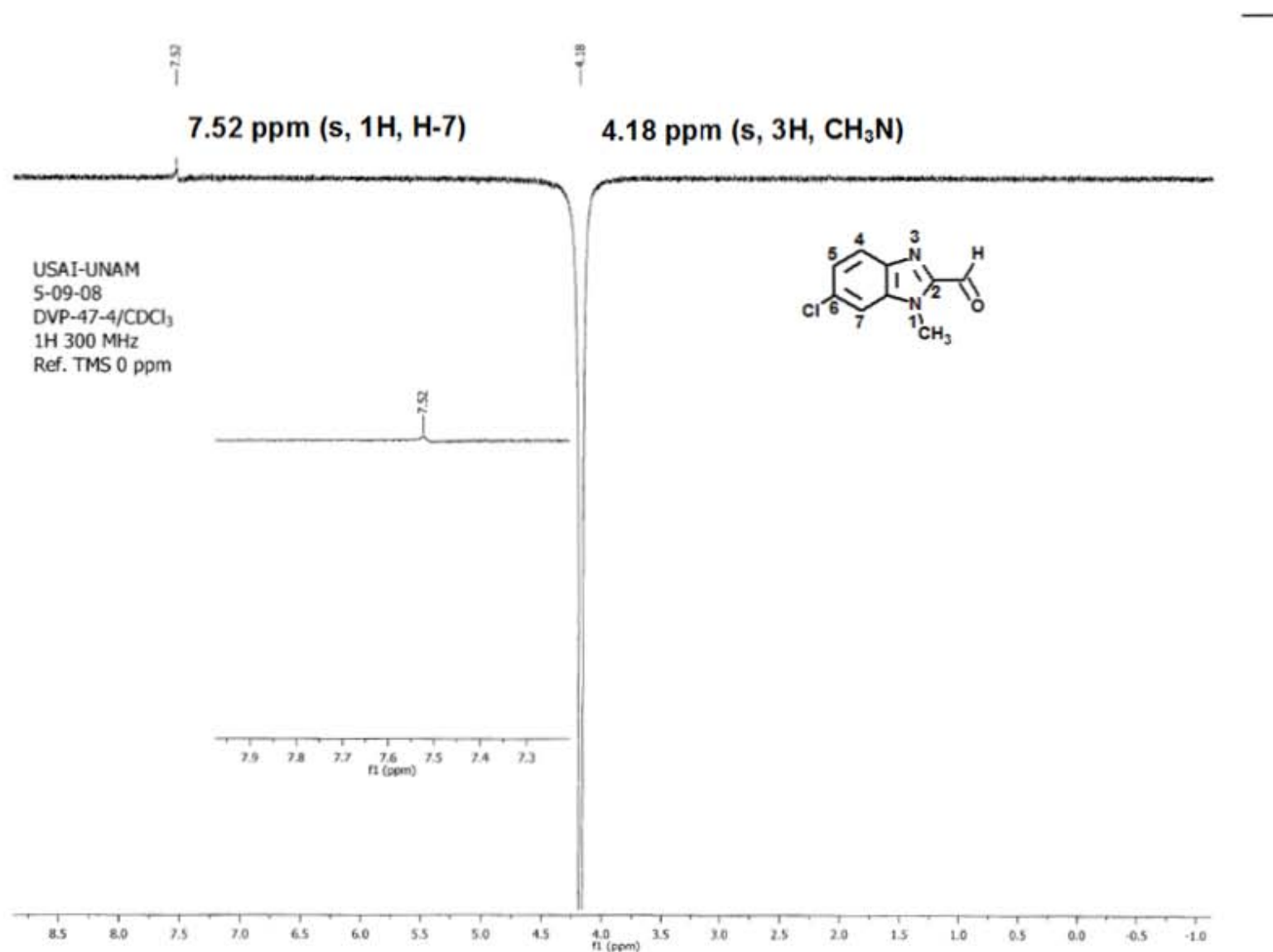
T: +c EI Full ms [49.50-800.50]



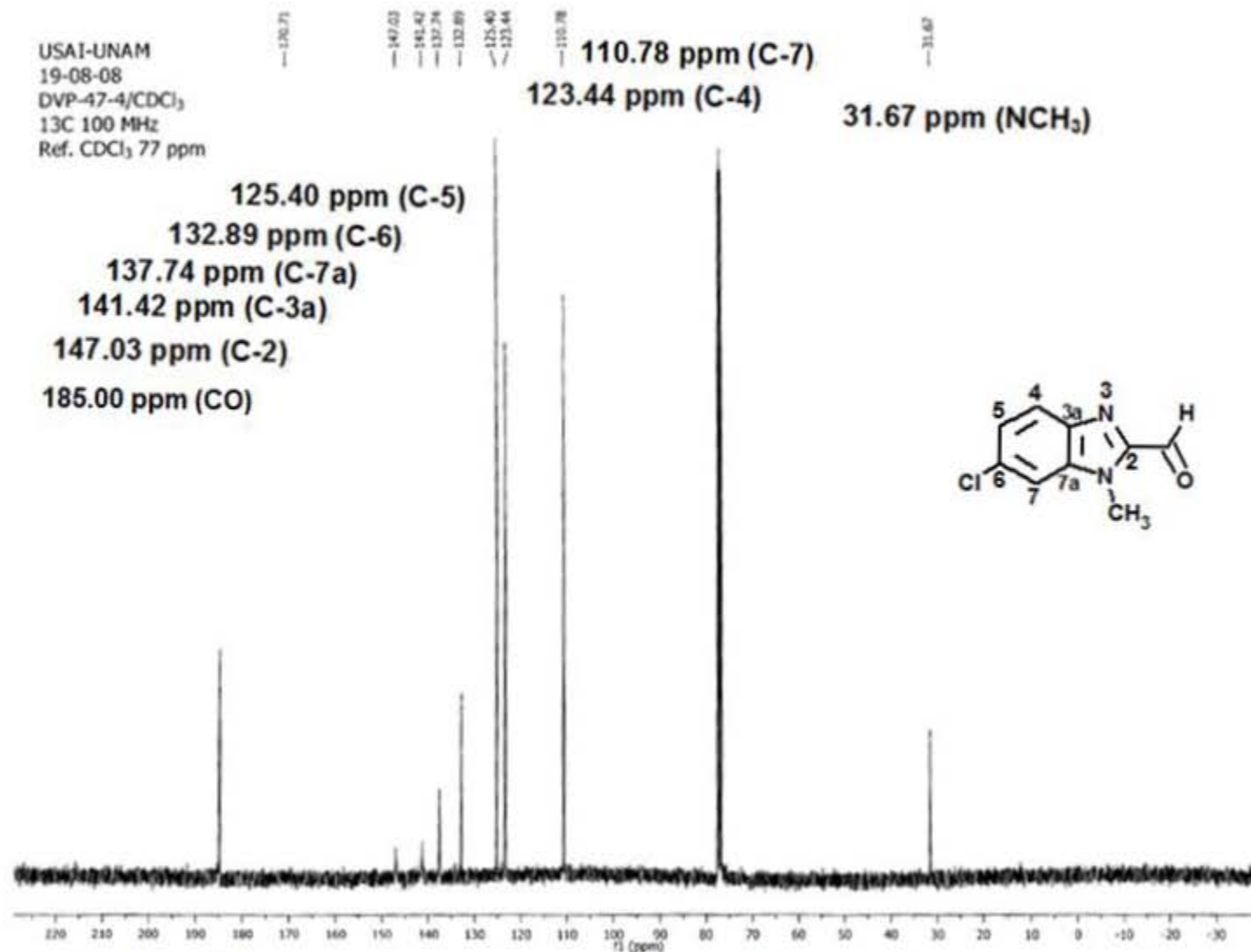
6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (9) Espectro 24



6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (9) Espectro 25

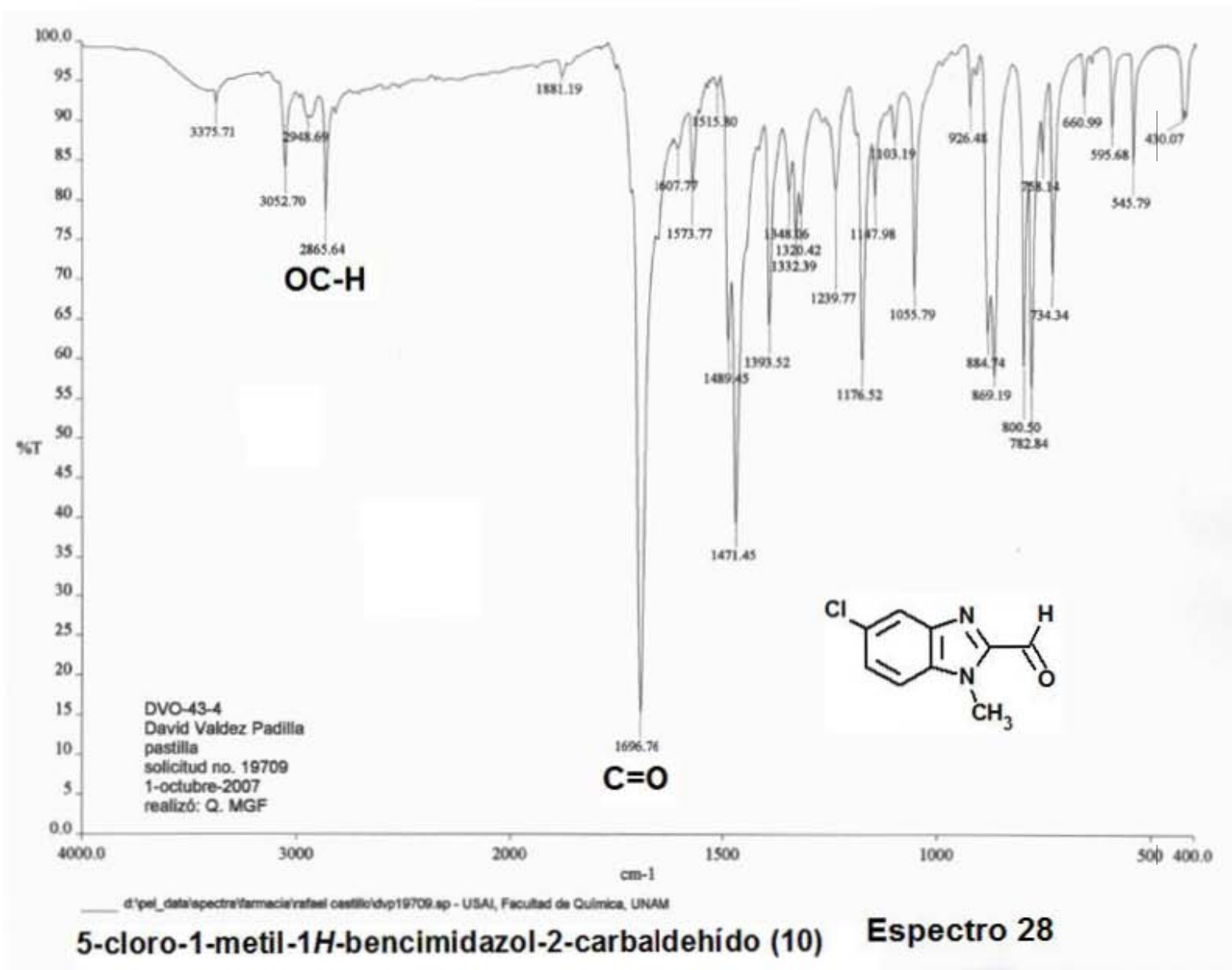


6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehido (9) Espectro 26



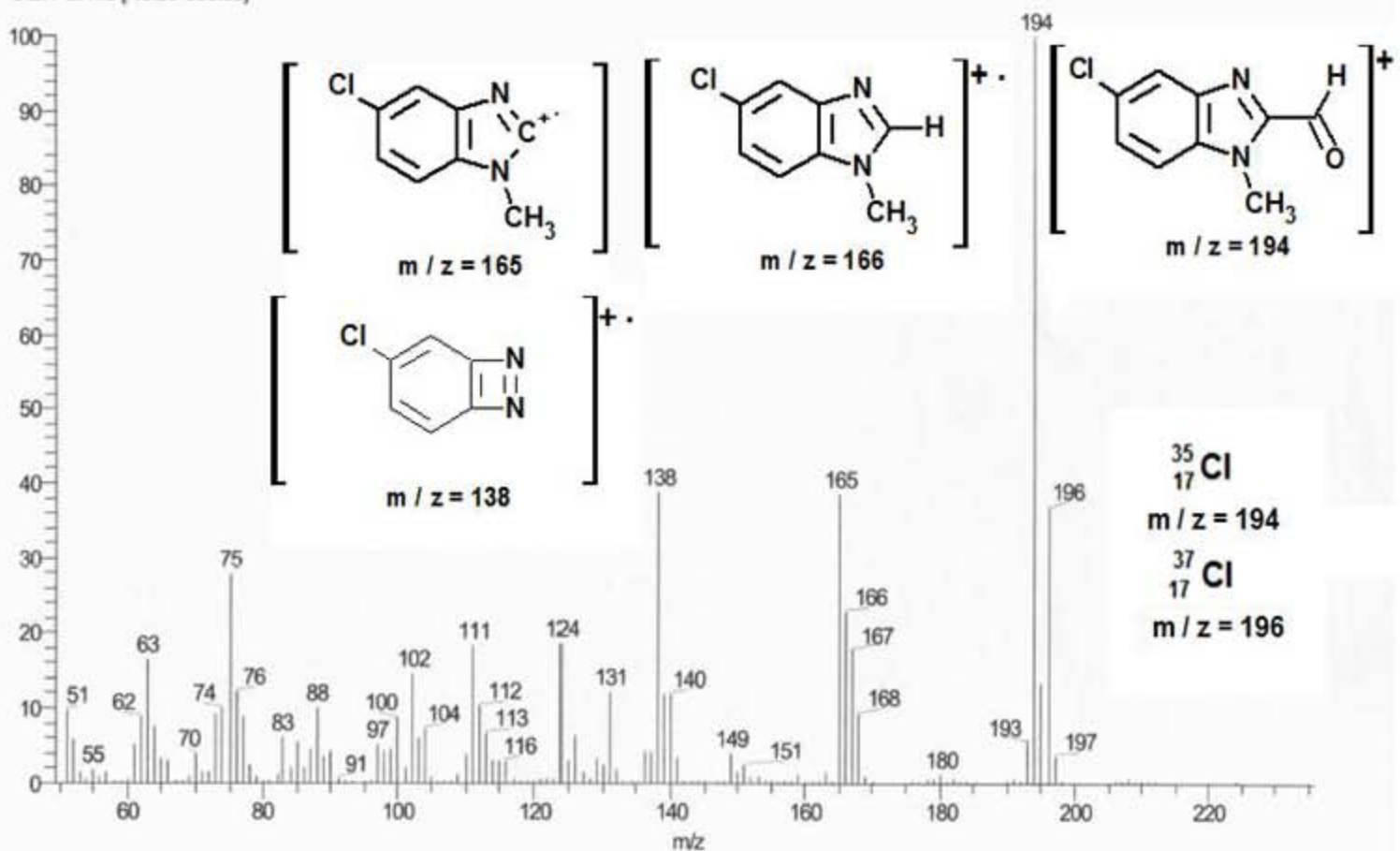
6-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (9) Espectro 27

109



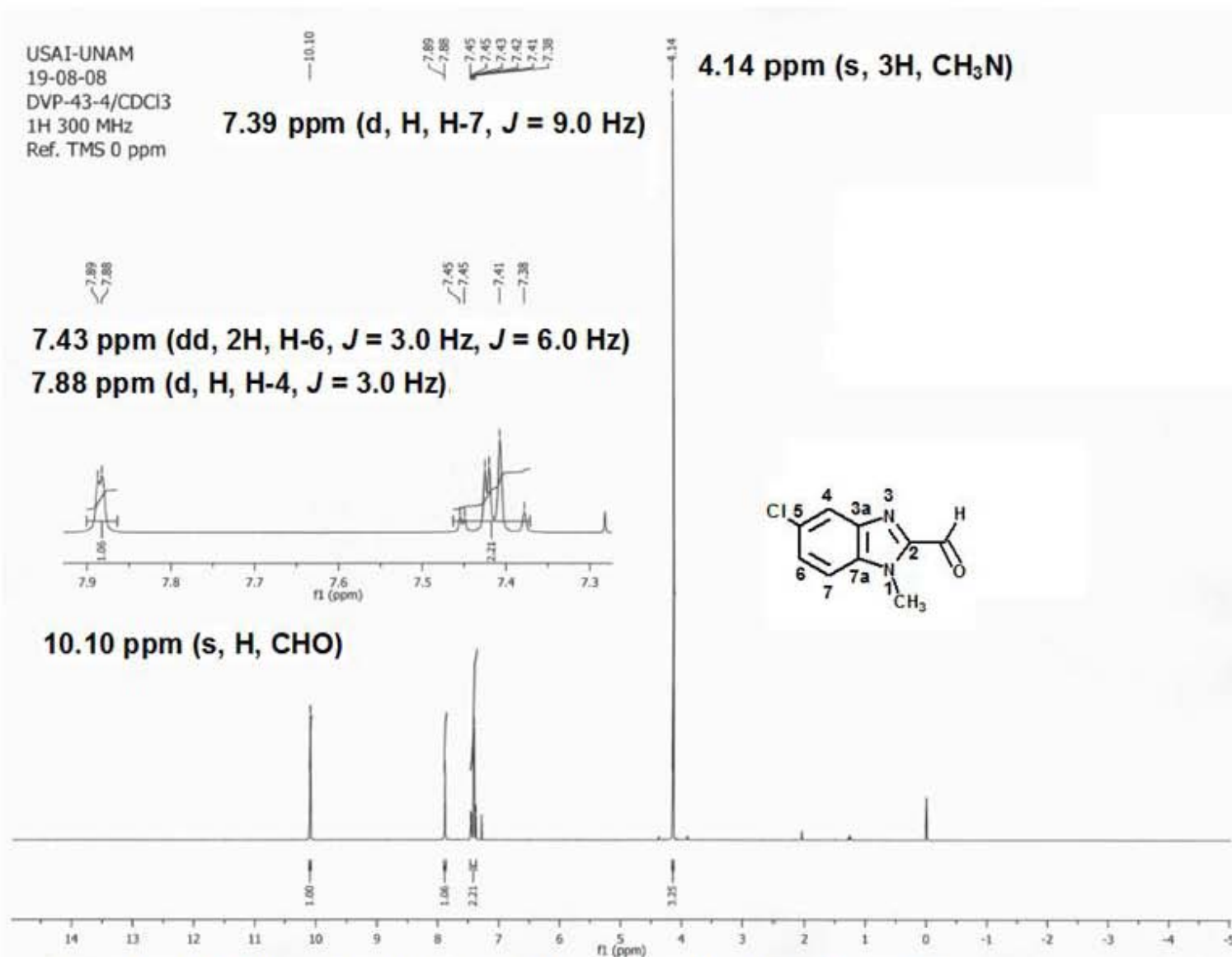
OT1819_1 #4-5 RT: 0.62-0.82 AV: 2 SB: 4 1.03-1.64 NL: 5.16E7

T: +cEI Full ms [49.50-800.50]

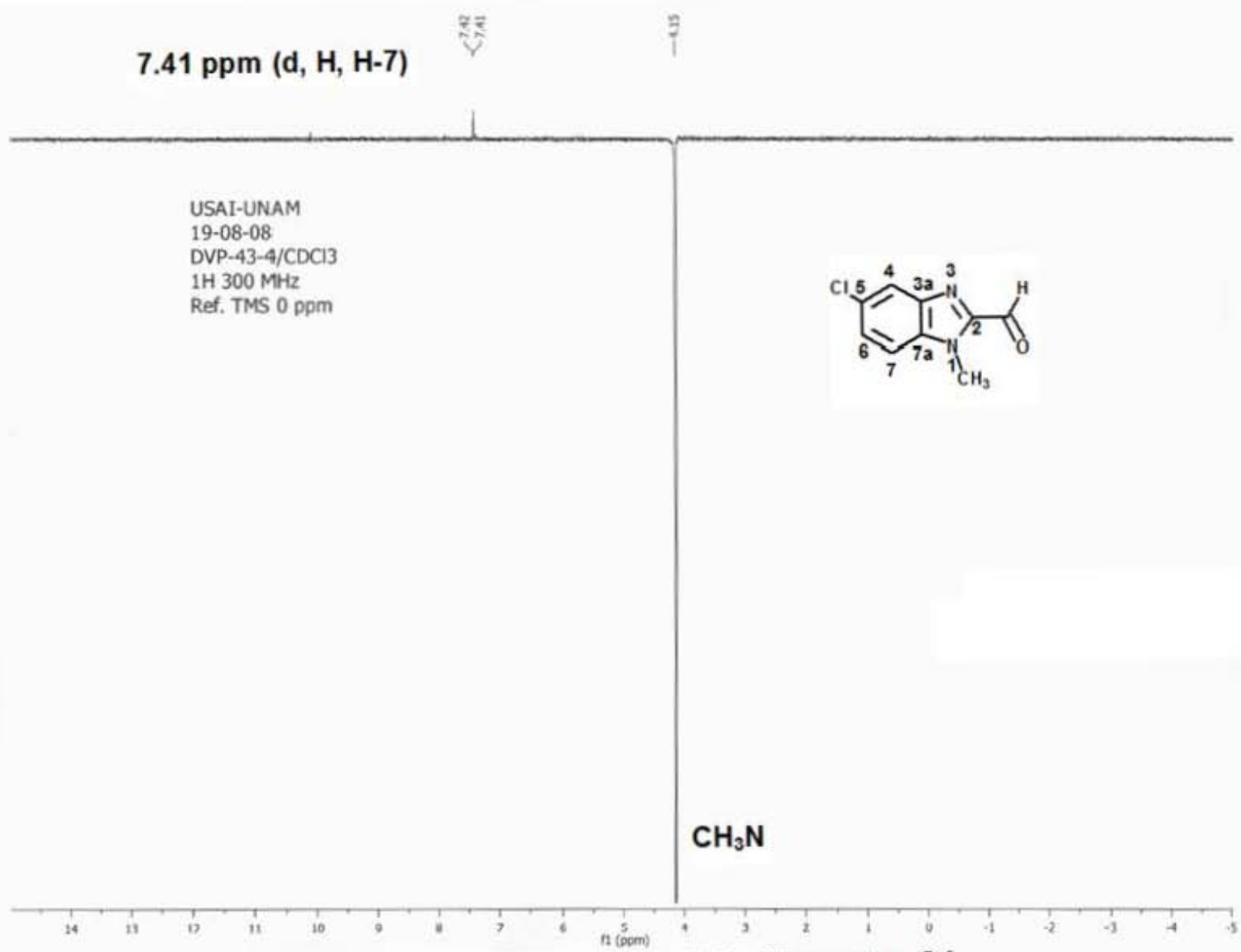


5-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (10) Espectro 29

111

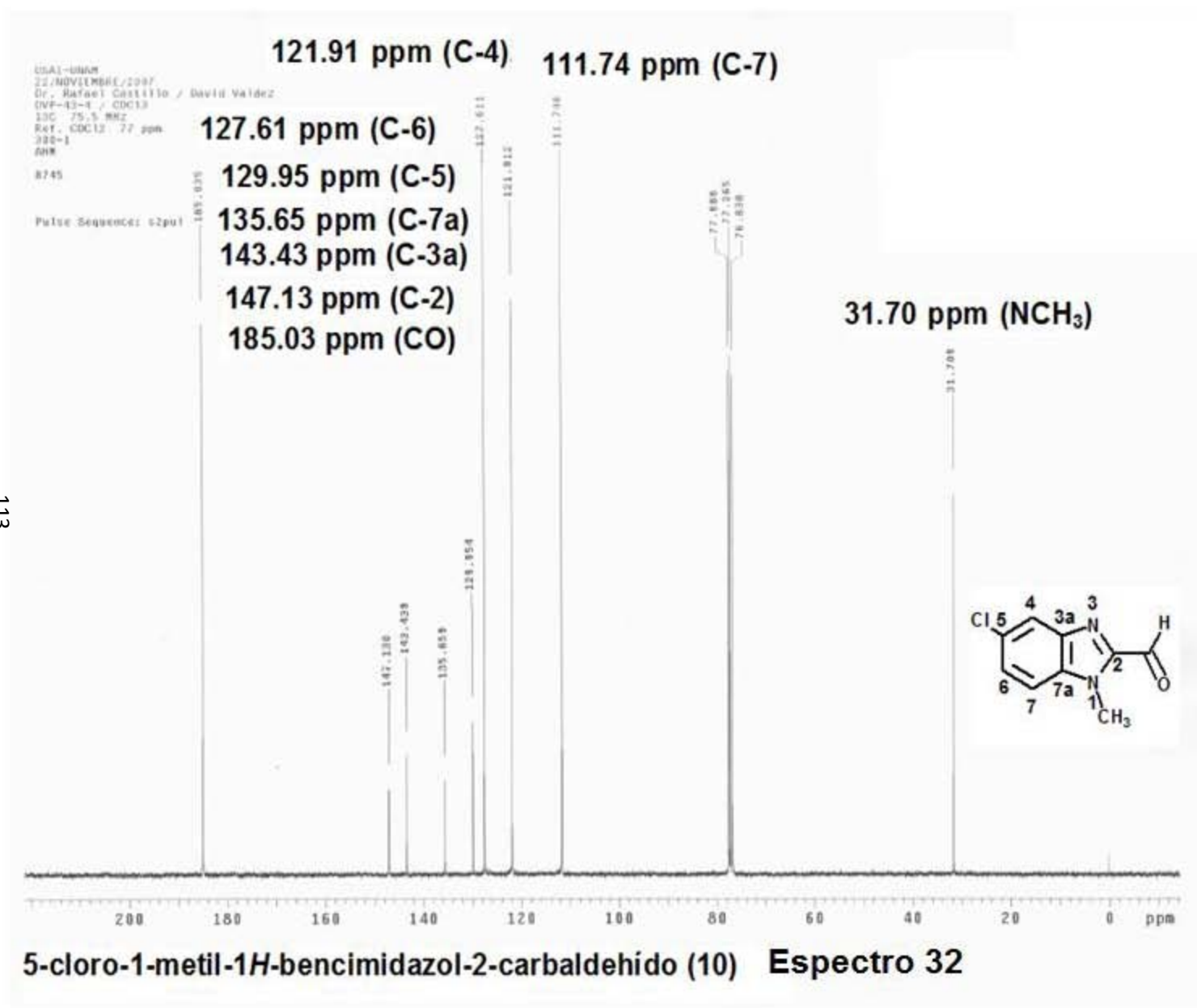


5-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (10) Espectro 30

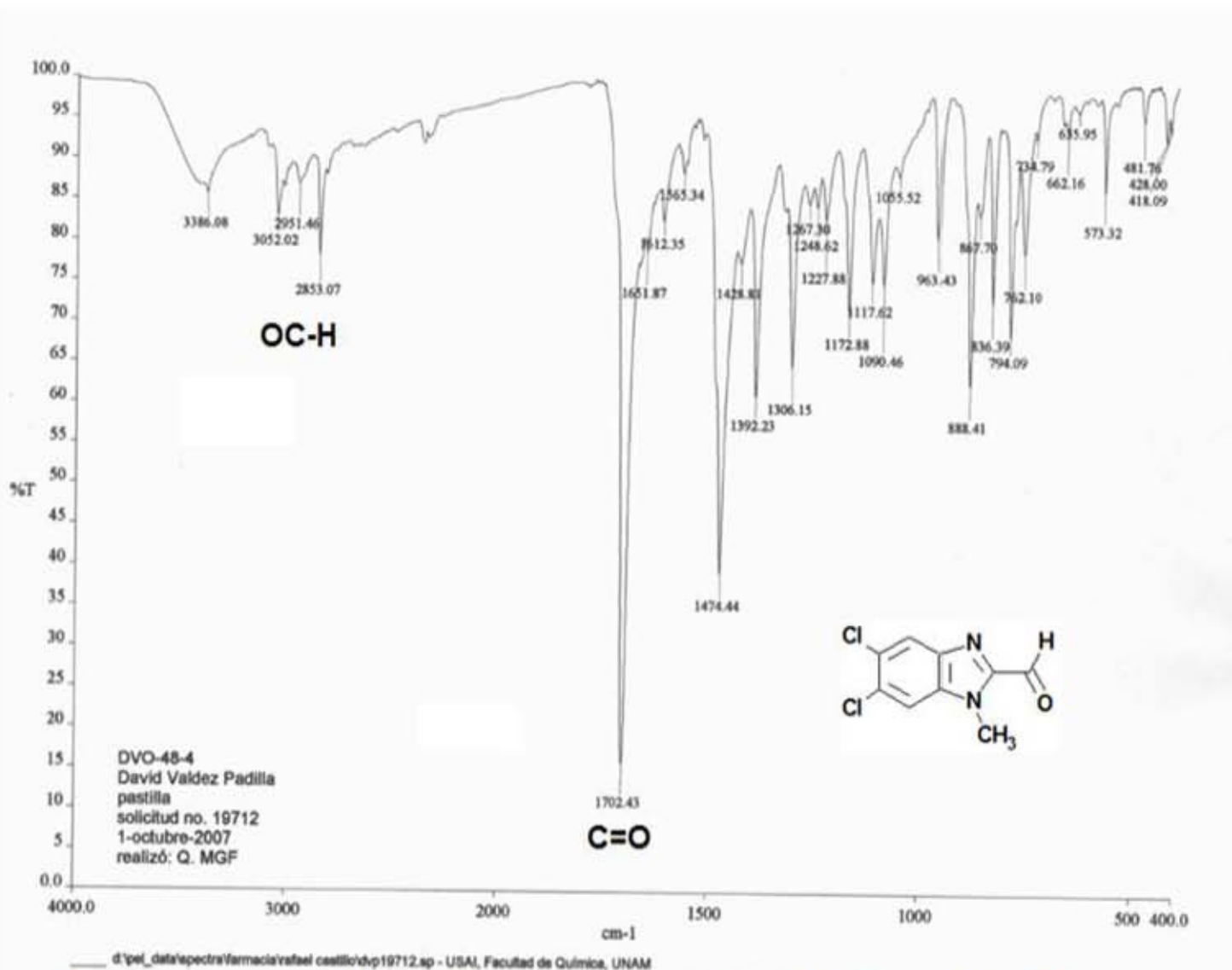


5-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehido (10) Espectro 31

113



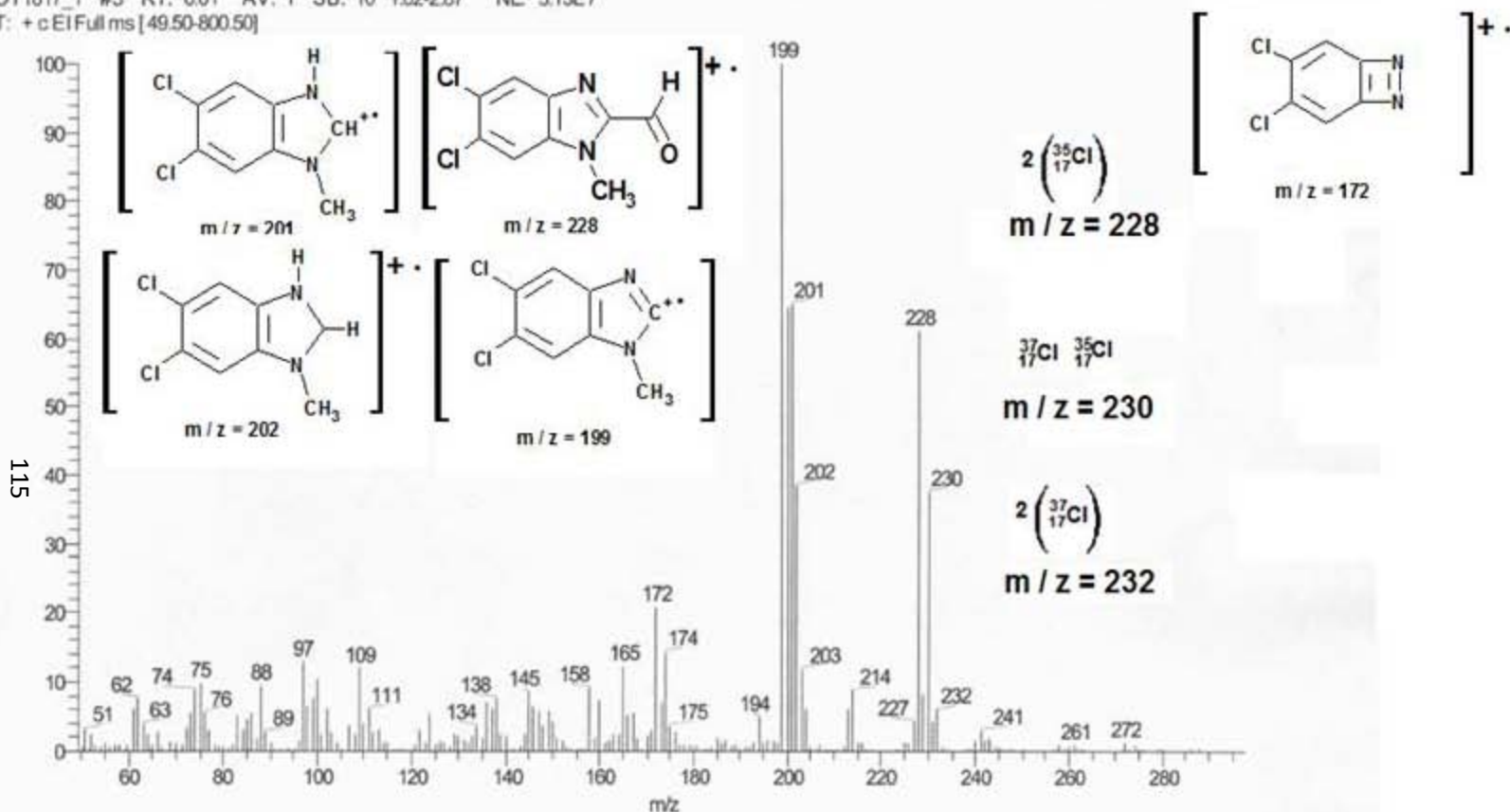
114



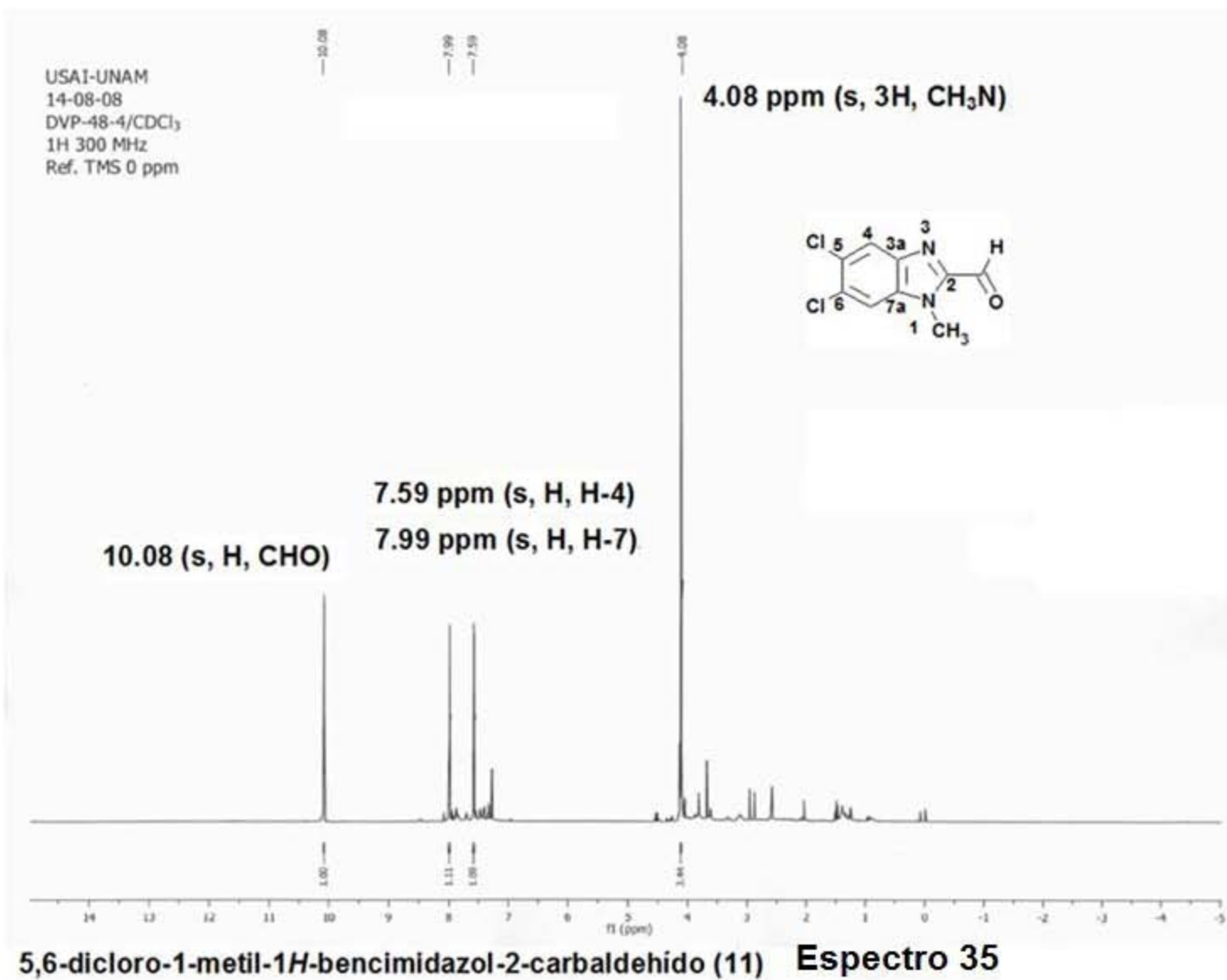
5,6-dicloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehido (11) Espectro 33

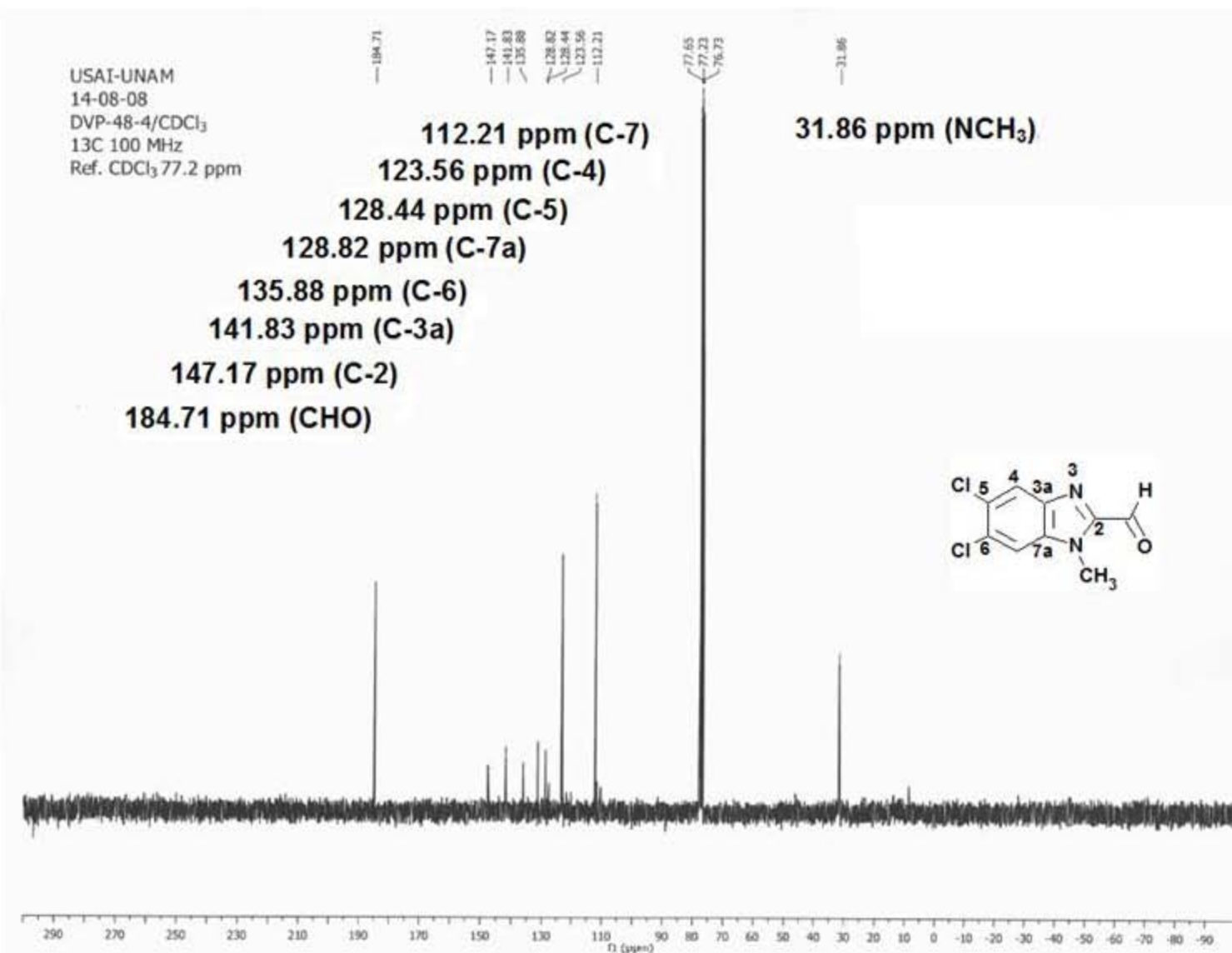
OT1817_1 #3 RT: 0.61 AV: 1 SB: 10 1.02-2.87 NL: 5.13E7

T: +cEI Full ms [49.50-800.50]



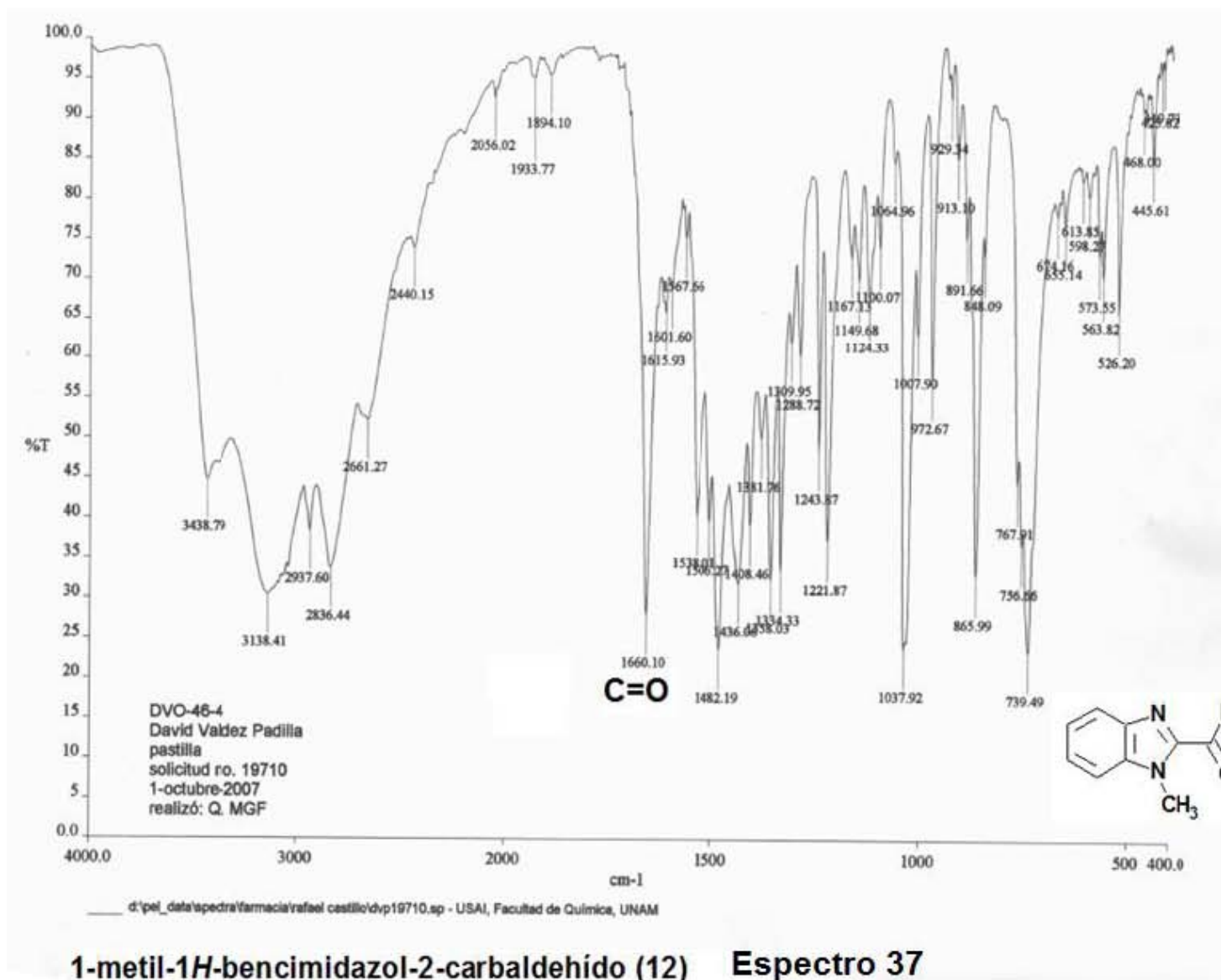
5,6-dicloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehido (11) Espectro 34



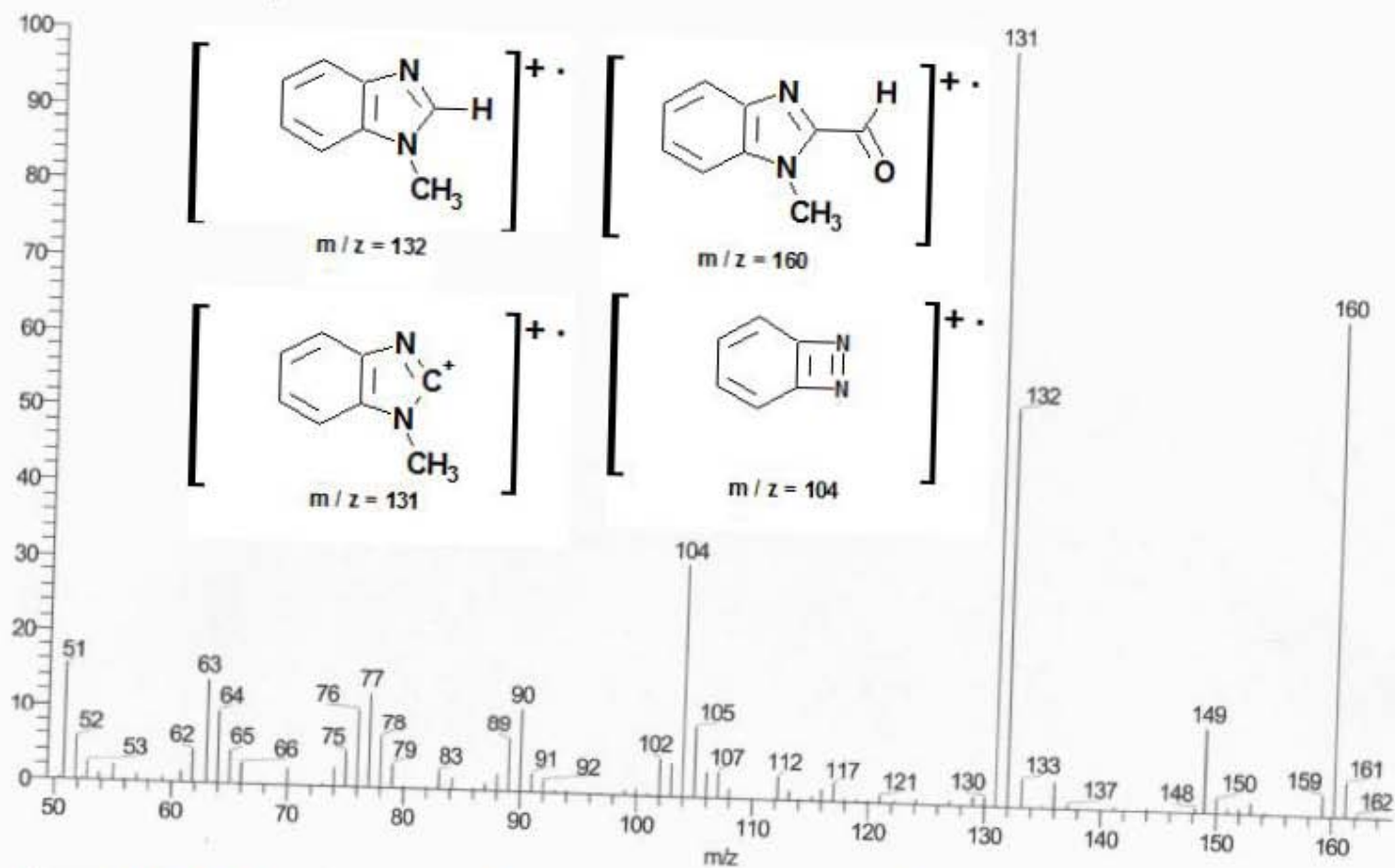


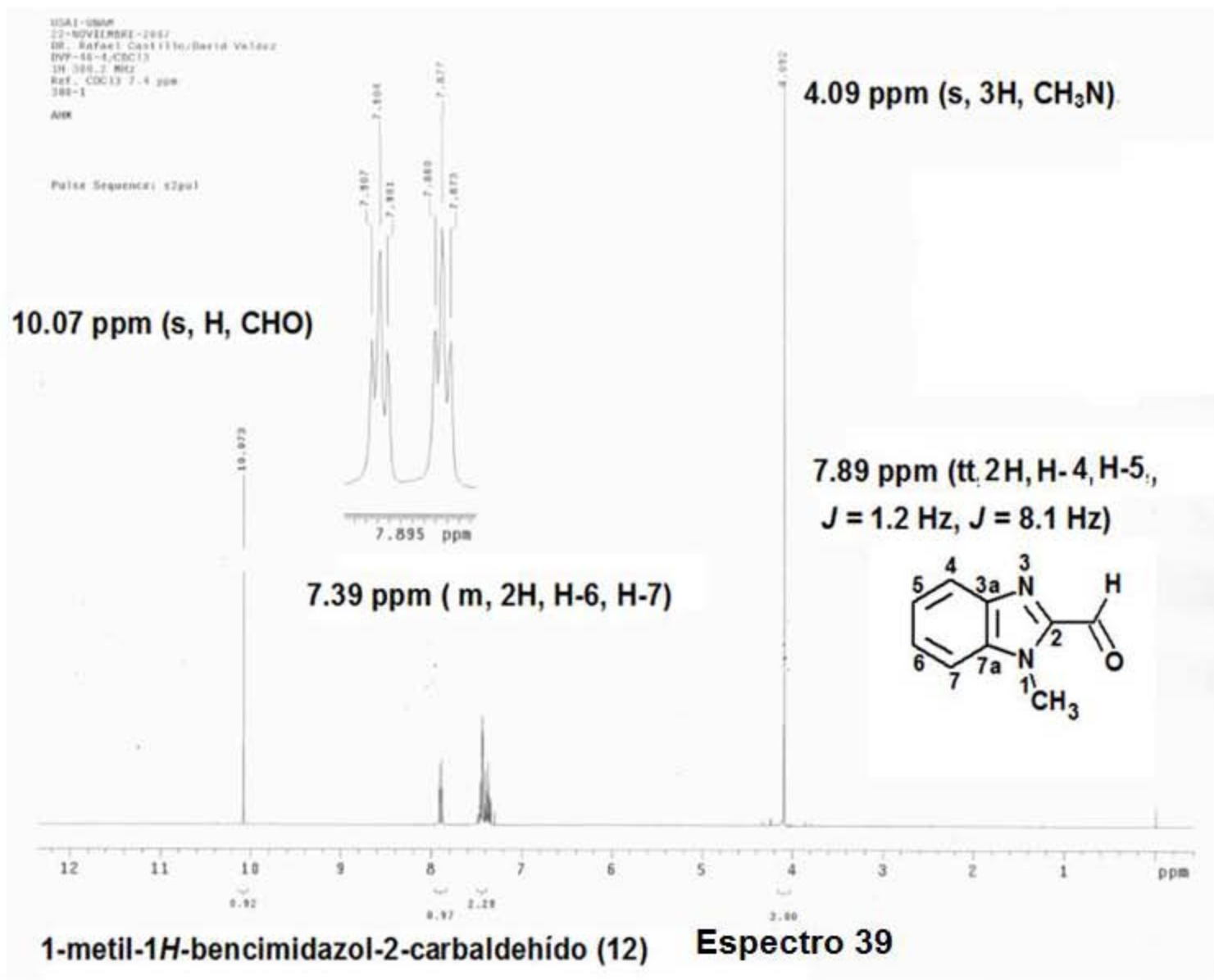
5,6-dicloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (11) Espectro 36

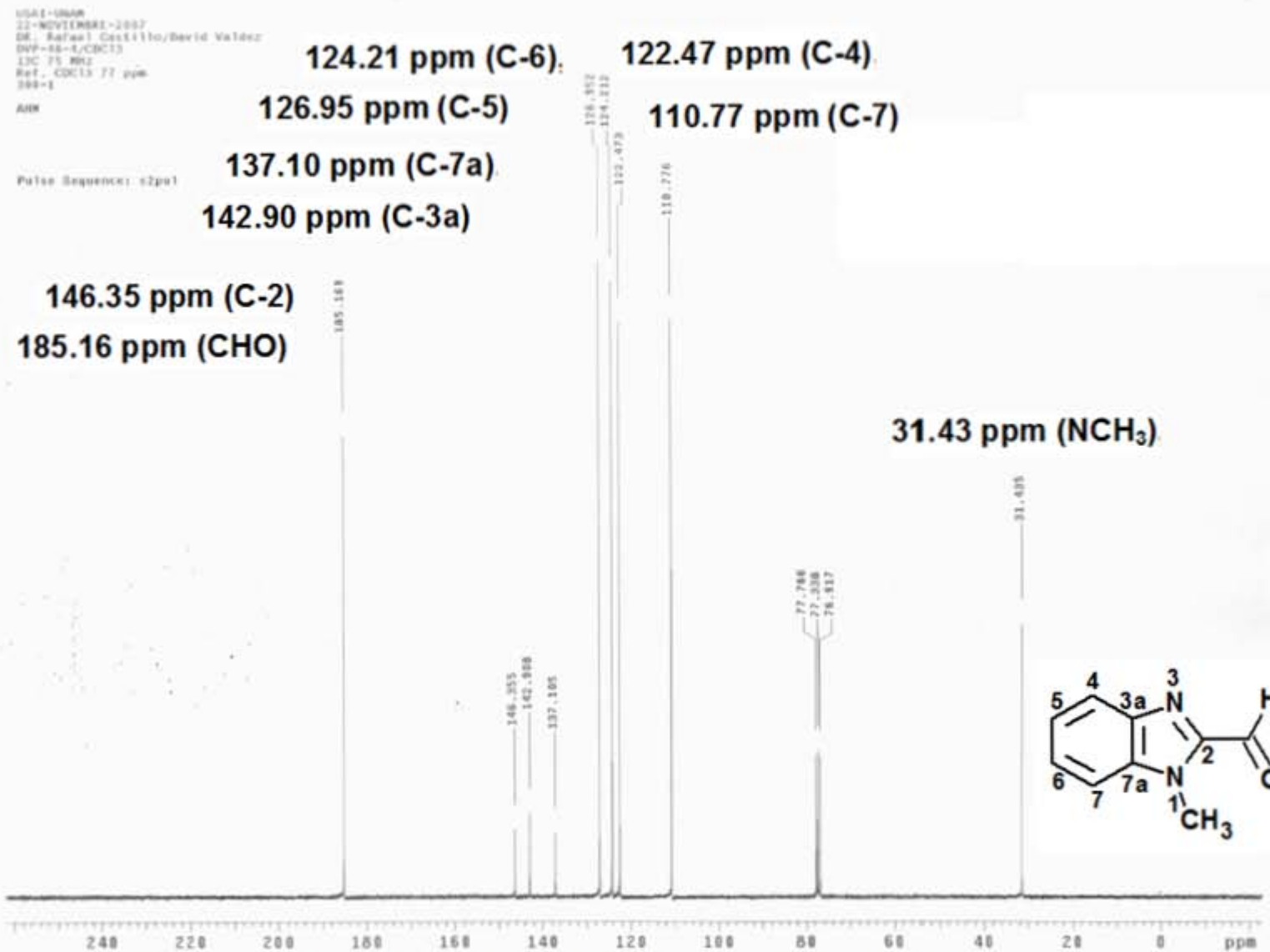
118



1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (12) Espectro 37

OT1818_1 #1-2 RT: 0.00-0.21 AV: 2 SB: 6 0.62-1.64 NL: 524E6
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]**1-metil-1H-bencimidazol-2-carbaldeído (12) Espectro 38**

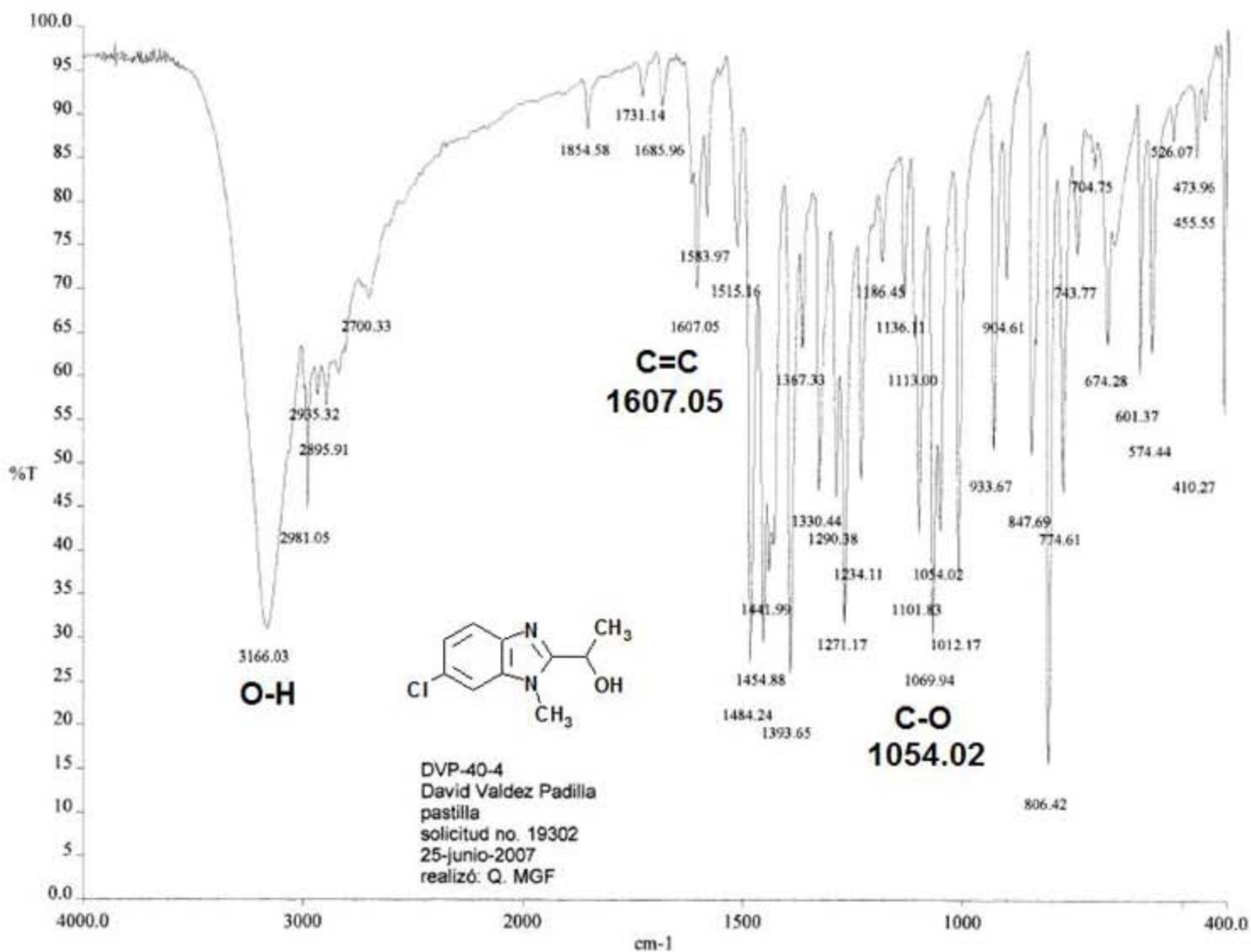




1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carbaldehído (12)

Espectro 40

122



c:\pel_data\spectra\rafael castillo\dvp19302.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

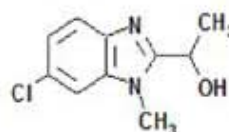
6-cloro-2-(1-hidroxiel)-1-metil-1H-bencimidazol (17) Espectro 41

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1901		DVP-40-4	190	OT4470a	.754

Component name	Concentrations
Nitrogen (%)	13.18401
Carbon (%)	57.66024
Hydrogen (%)	5.16957
Sulphur (%)	0



#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1911		DVP-40-4	191	OT4470b	.738

Component name	Concentrations
Nitrogen (%)	13.12498
Carbon (%)	57.39912
Hydrogen (%)	5.329365
Sulphur (%)	0

	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	13.1545	4.161053E-02	.3163218	1.731436E-03
Carbon (%)	57.52968	.1858058	.3229738	3.452379E-02
Hydrogen (%)	5.249467	.1129943	2.15249	.0127677
Sulphur (%)	0	0	0	0

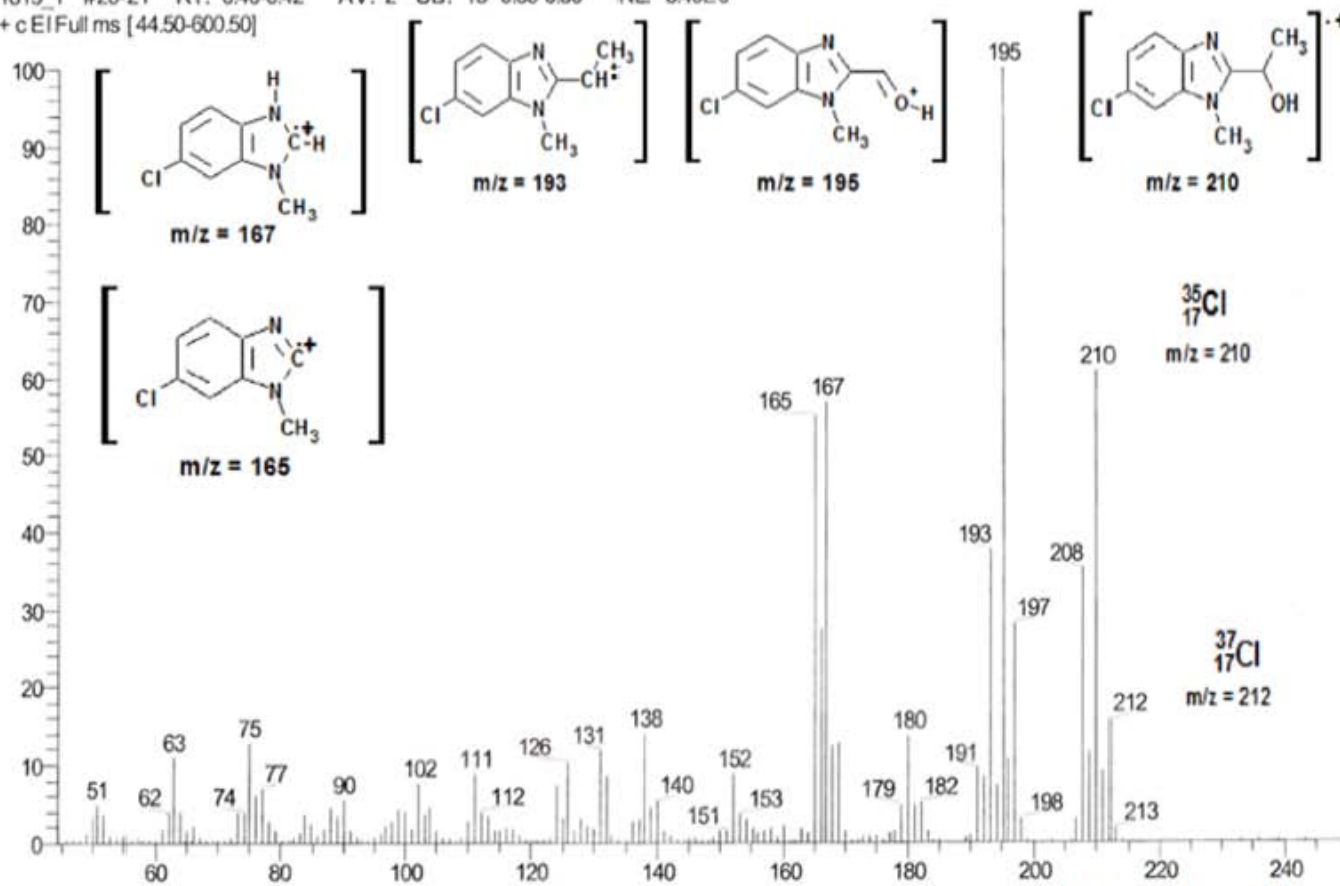
6-cloro-2-(1-hidroxietyl)-1-metil-1H-bencimidazol (17)

Espectro 42

% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 57.01	Fecha de análisis: 20 de junio de 2007
H= 5.26	Realizó: Víctor Lemus
N= 13.30	Observaciones: Ninguna.
S= 0	

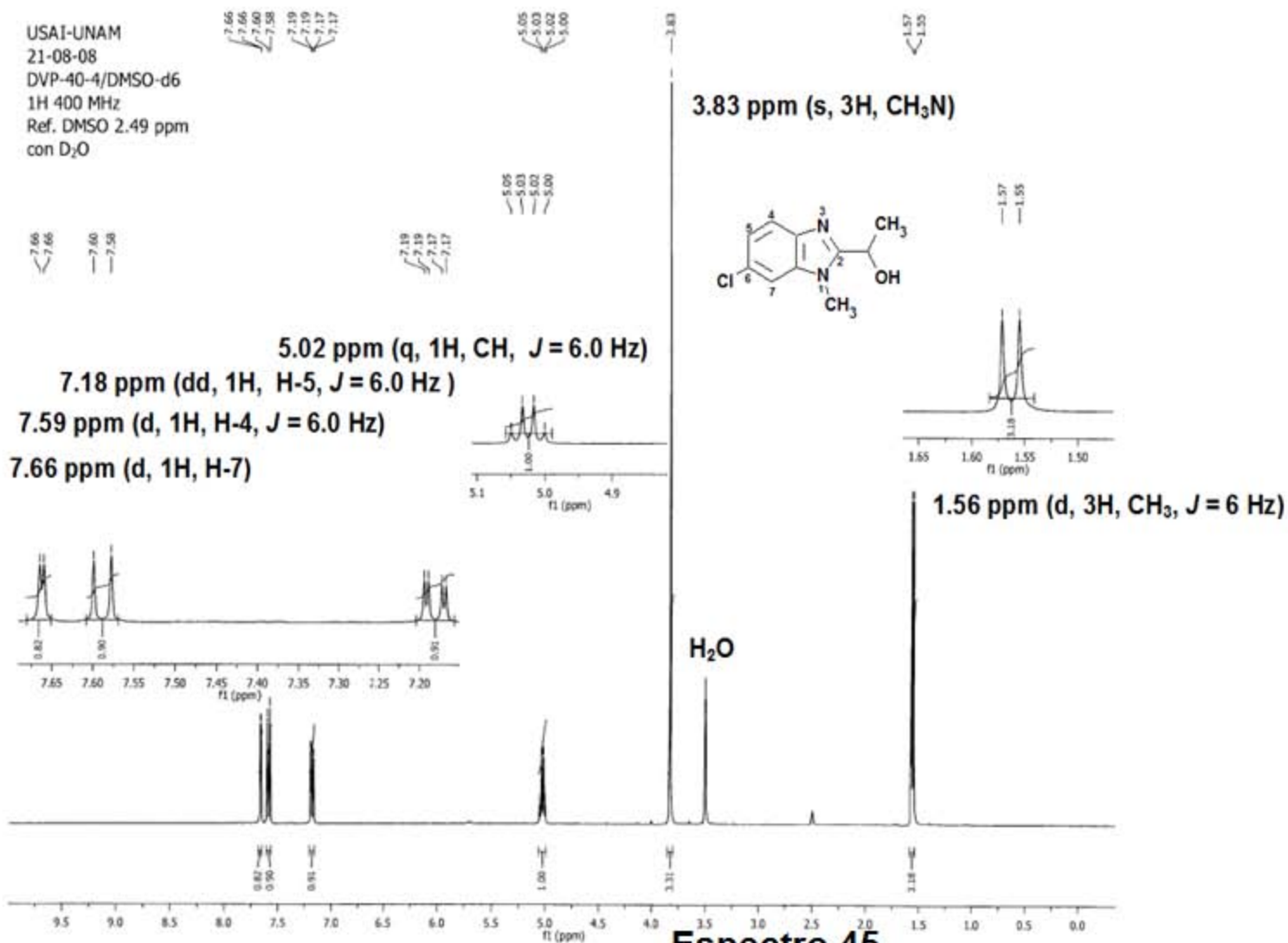
OT1815_1 #20-21 RT: 0.40-0.42 AV: 2 SB: 13 0.55-0.80 NL: 8.49E6

T: + c EI Full ms [44.50-600.50]



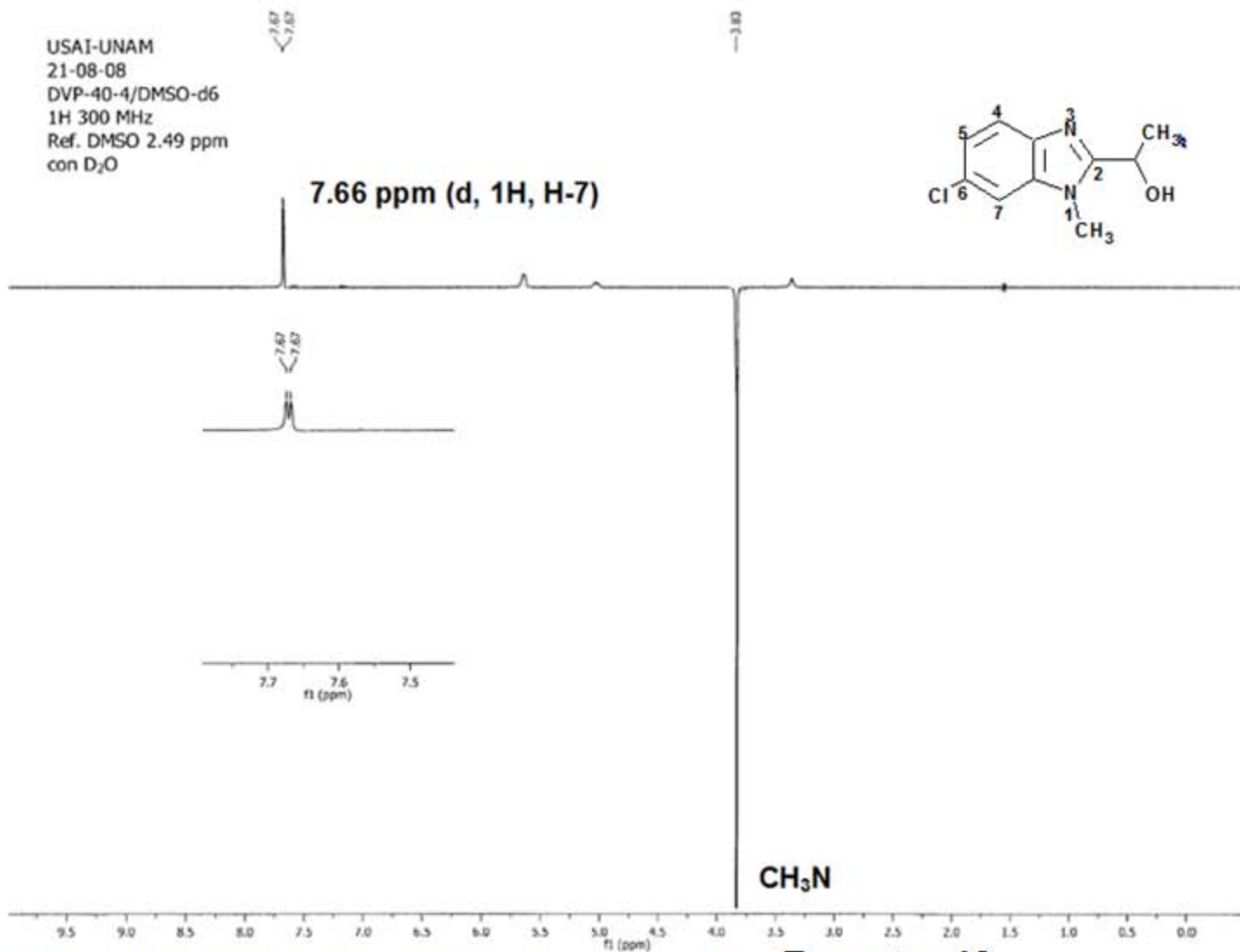
6-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (17) Espectro 43

USAI-UNAM
 21-08-08
 DVP-40-4/DMSO-d6
 1H 400 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 con D₂O



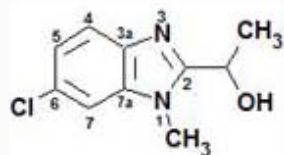
6-cloro-2-(1-hidroxietyl)-1-metil-1H-bencimidazol (17)

Espectro 45



Espectro 46

USAT-0008
05-07-07
Dr. Rafael Castillo/Bertha Valdez
DNP-40-4-CDCl₃
100 75.5 MHz
Ref. CDCl₃ 77 ppm
360-1
VMAS
0602
Pulse Sequence: s2pul



128.68 ppm (C-6)
136.29 ppm (C-7a)
139.09 ppm (C-3a),
157.04 ppm (C-2)

122.90 ppm (C-5)

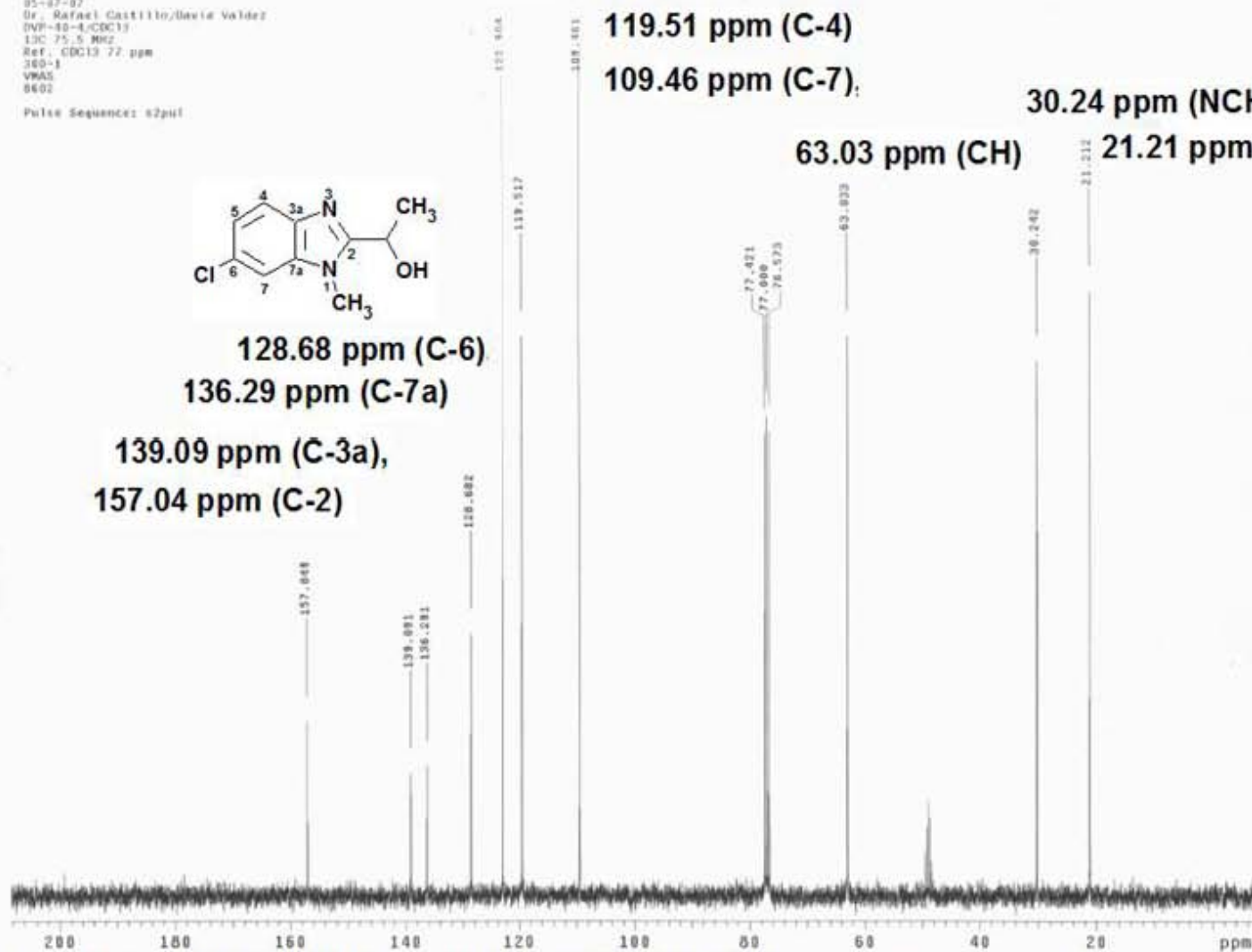
119.51 ppm (C-4)

109.46 ppm (C-7)

30.24 ppm (NCH₃)

63.03 ppm (CH)

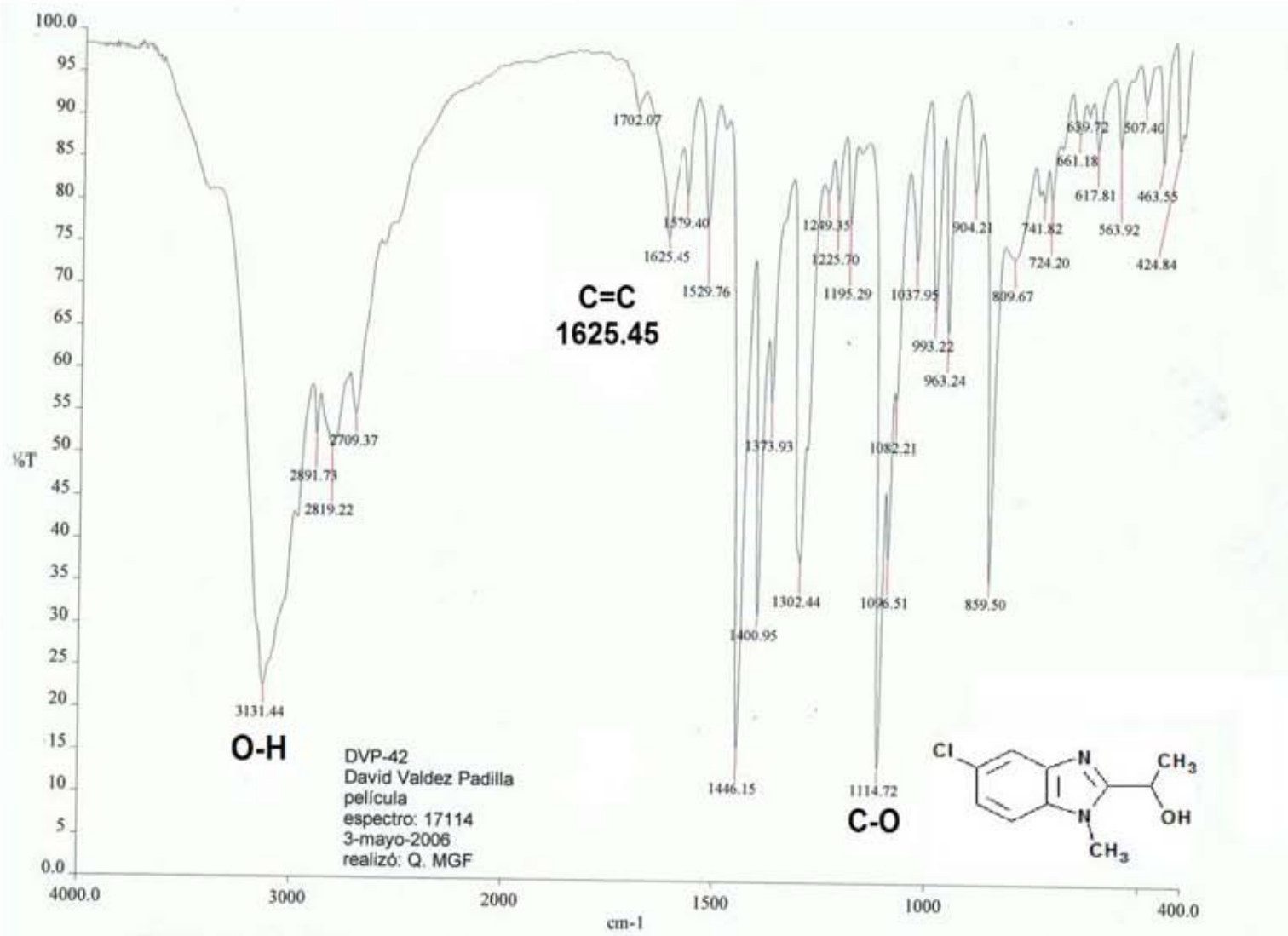
21.21 ppm (CH₃)



6-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (17)

Espectro 47

129



5-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (23)

Espectro 48

EAGER 200 - SUMMARY

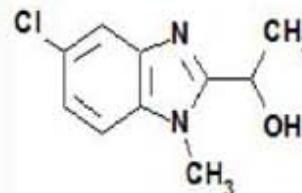
Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1441	DVP-22-4		144	OT4390a	.732

Component name	Concentrations
Nitrogen (%)	13.29792
Carbon (%)	56.9016
Hydrogen (%)	5.394382
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1451	DVP-22-4		145	OT4390b	.909

Component name	Concentrations
Nitrogen (%)	13.34473
Carbon (%)	57.06376
Hydrogen (%)	5.311516
Sulphur (%)	0

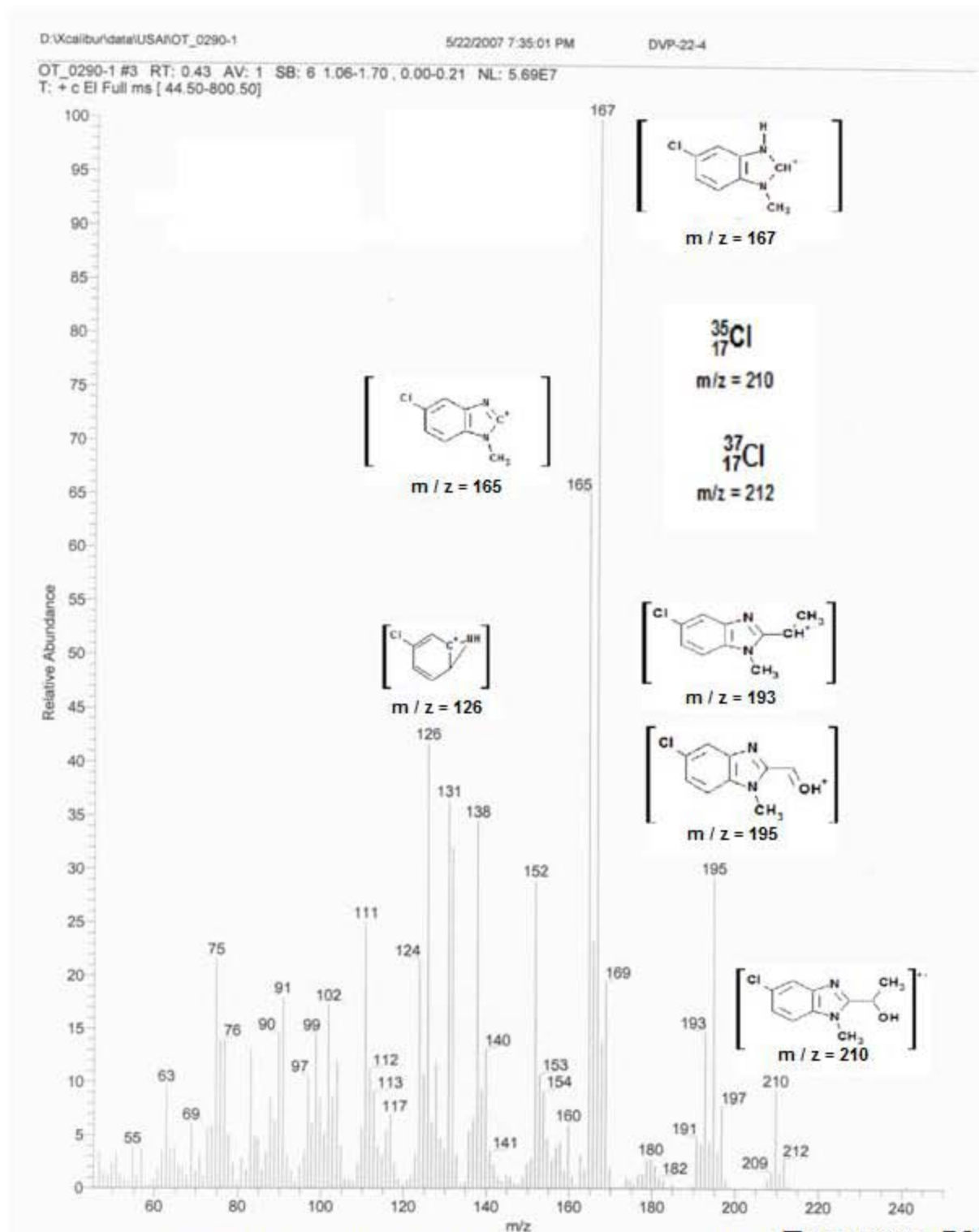


.....	Average	Group 1		
		Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	13.32133	3.298933E-02	.247643	1.088296E-03
Carbon (%)	56.98268	.1119048	.1963839	1.252268E-02
Hydrogen (%)	5.352949	5.855533E-02	1.093889	3.428726E-03
Sulphur (%)	0	0	0	0

5-cloro-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-bencimidazol (23)

Espectro 49

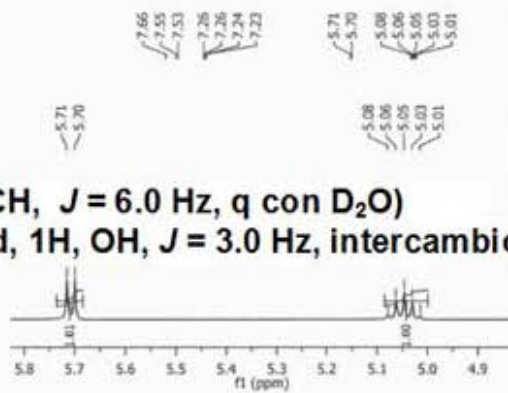
% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 57.01	Fecha de análisis: 29 de mayo de 2007
H= 5.26	Realizó: Nayeli Balbinaux
N= 13.3	Observaciones: Análisis exacto
S= 0	



USAI-UNAM
15-08-08
DVP-22-4/DMSO
1H 400 MHz
Ref. DMSO-d6 2.49

5.05 ppm (qt, H, CH, $J = 6.0$ Hz, q con D₂O)

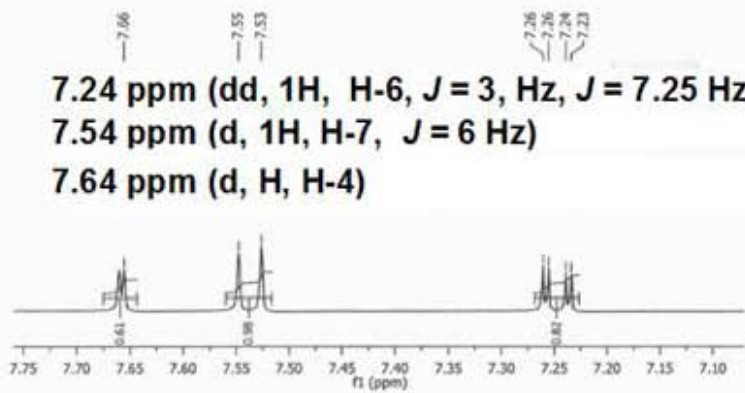
5.70 ppm (d, 1H, OH, $J = 3.0$ Hz, intercambio con D₂O)



7.24 ppm (dd, 1H, H-6, $J = 3$, Hz, $J = 7.25$ Hz)

7.54 ppm (d, 1H, H-7, $J = 6$ Hz)

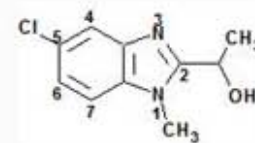
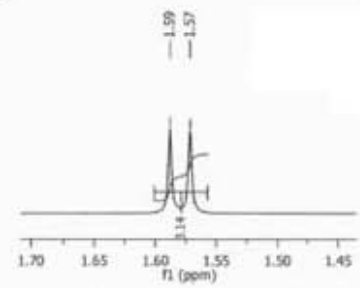
7.64 ppm (d, H, H-4)



3.85 ppm (s, 3H, CH₃N)

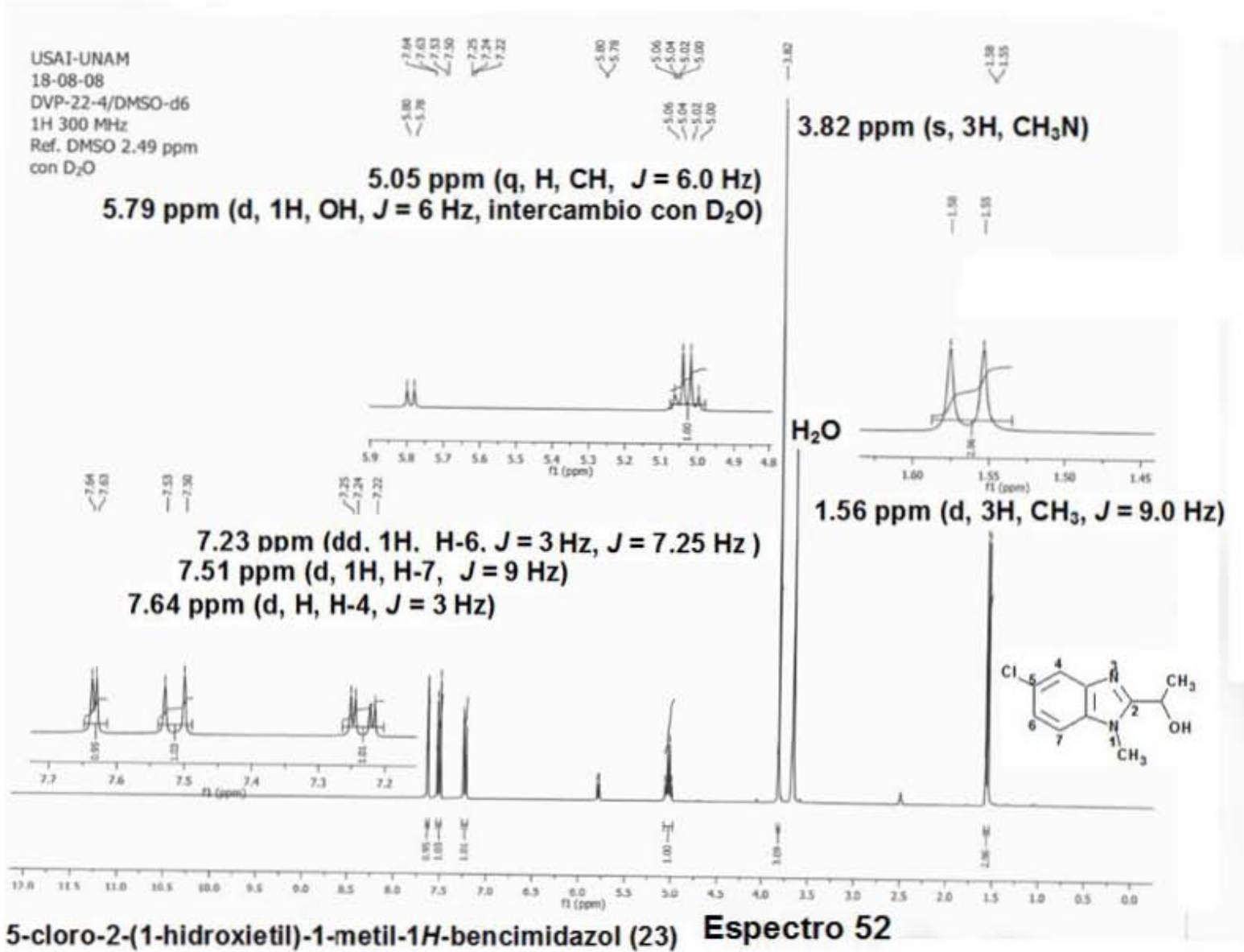
H₂O

1.56 ppm (d, 3H, CH₃, $J = 6.0$ Hz)



5-cloro-2-(1-hidroxietyl)-1-metil-1H-bencimidazol (23)

Espectro 51

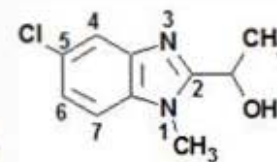


USAI-UNAM
 18-08-08
 DVP-22-4/DMSO-d6
 1H 300 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm

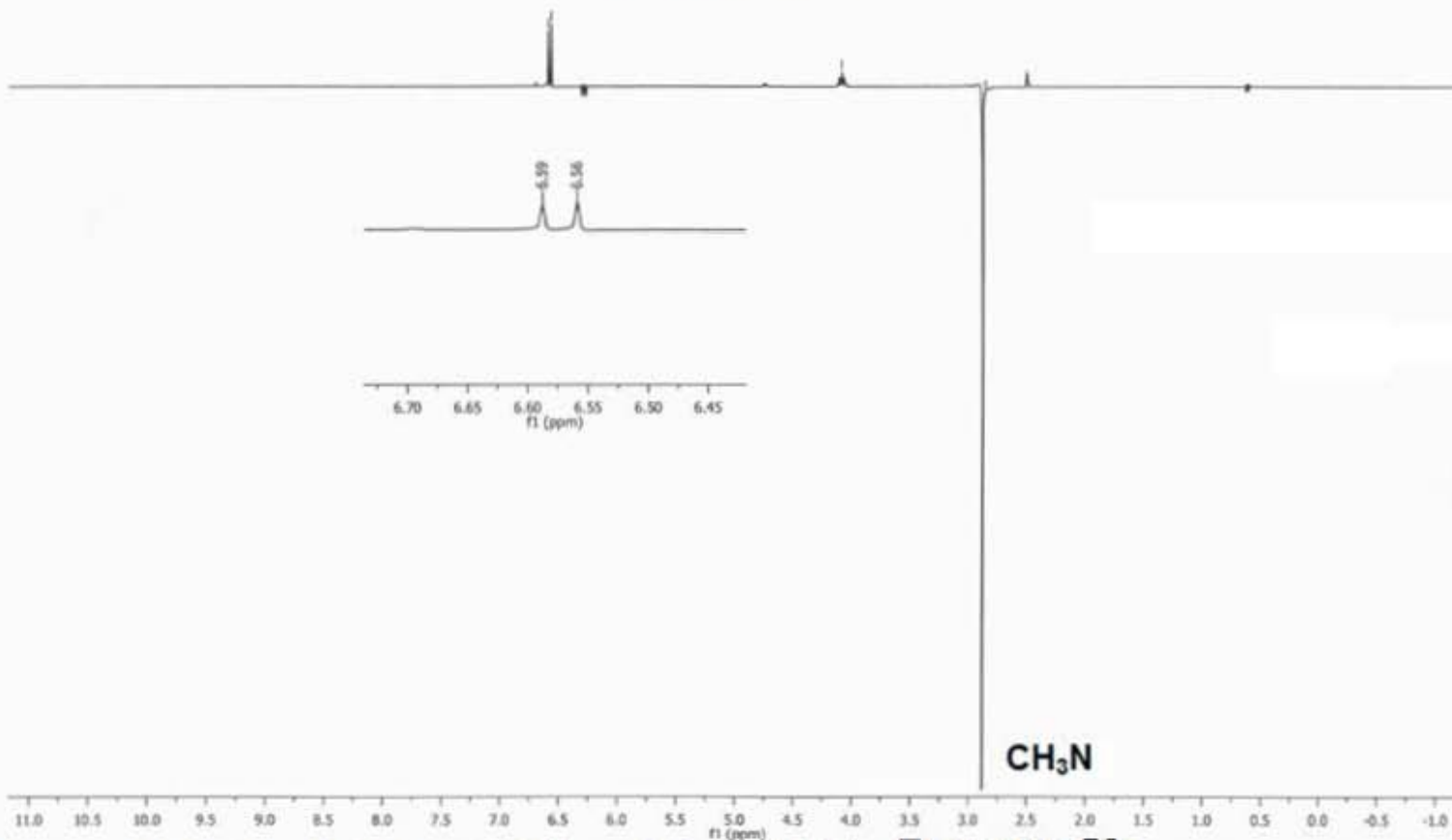
6.59
 6.56
 6.38
 6.29
 6.27

4.08

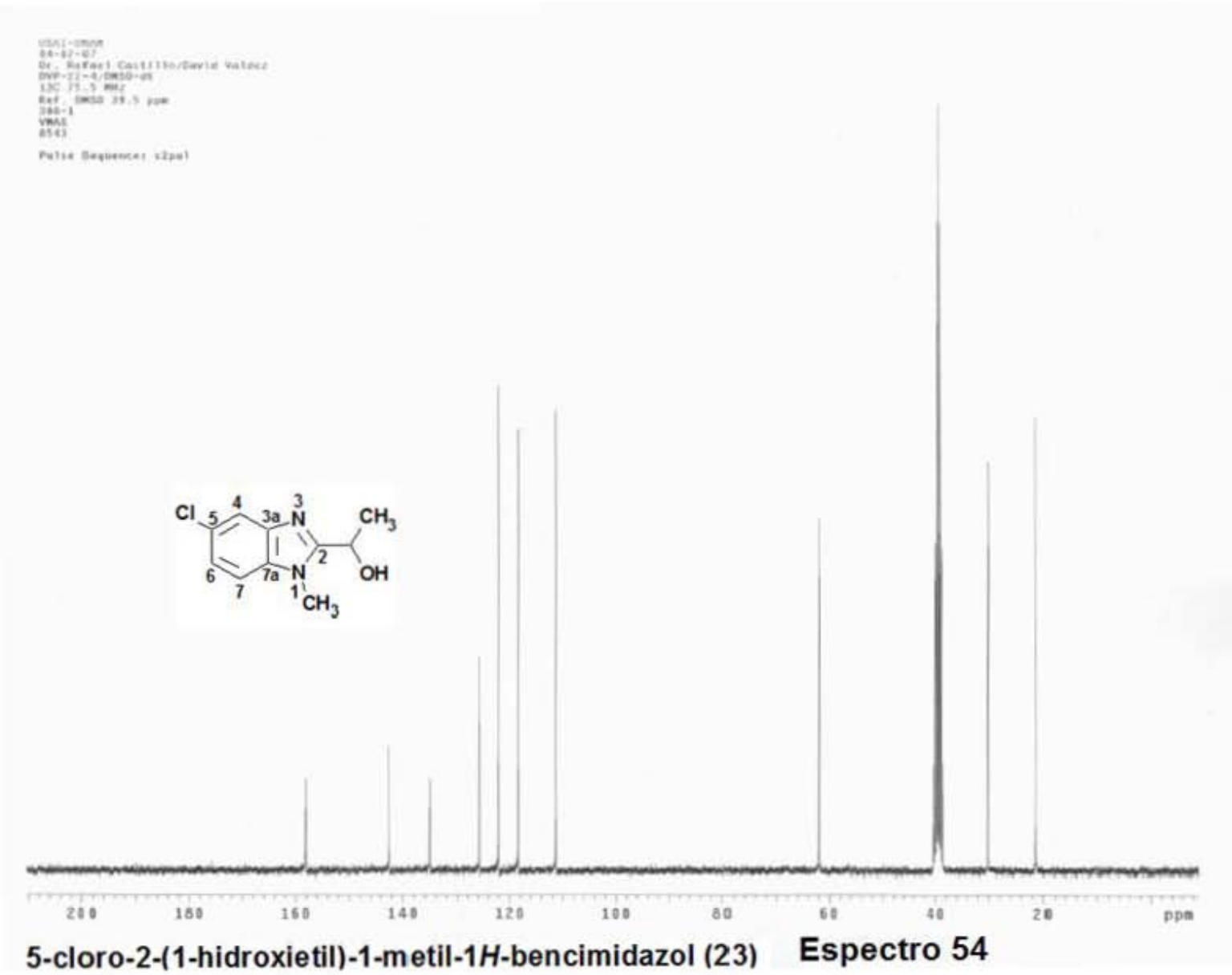
2.85



7.57 ppm (d, 1H, H-7, $J = 9$ Hz)



5-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (23) Espectro 53

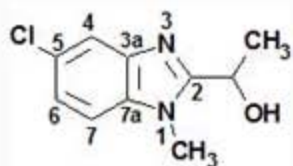


USA1-000M
 04-07-07
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-23-4/DMSO-d6
 15C 75.5 MHz
 Ref. DMSO 39.5 ppm
 300-1
 VNMR
 8543
 Pulse Sequence: sZpa1

61.93 ppm

30.17 ppm (NCH₃)

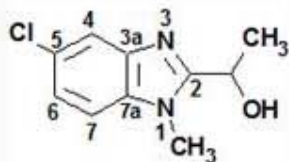
21.36 ppm (CH₃)



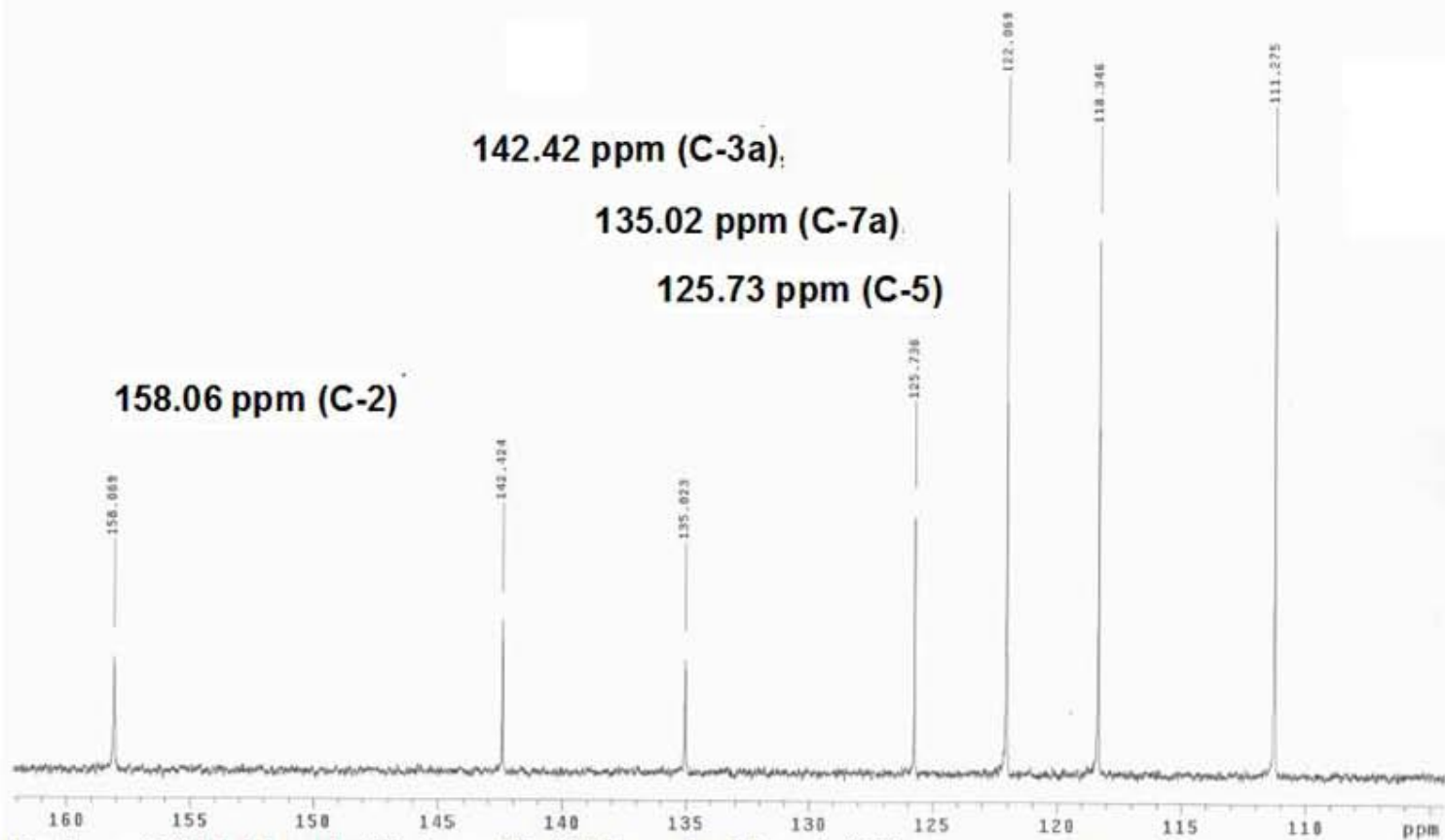
5-cloro-2-(1-hidroxietyl)-1-metil-1H-bencimidazol (23)

Espectro 55

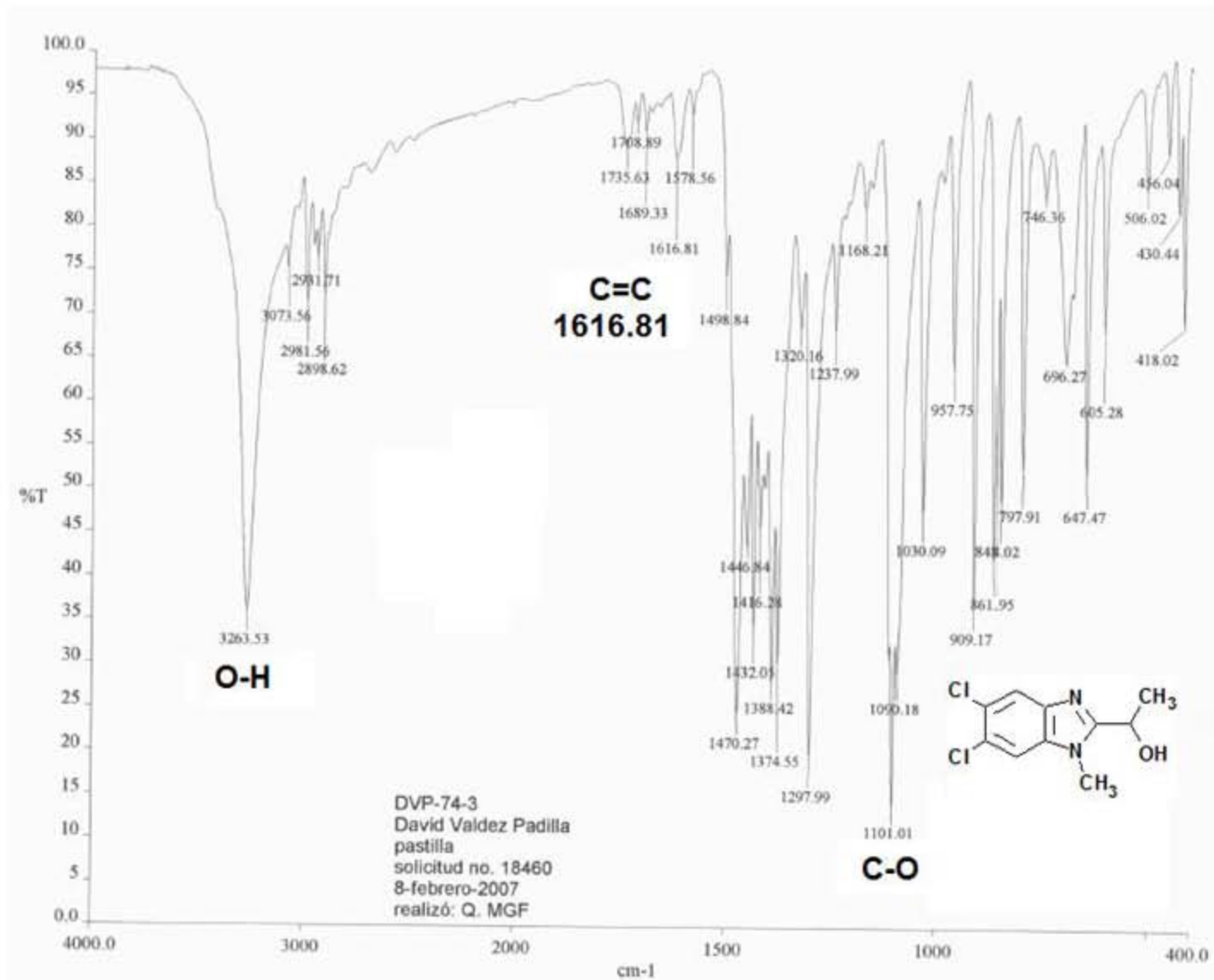
USA1-UNAM
 04-07-07
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-22-4/DMSO-d6
 13C 75.5 MHz
 Ref.: DMSO 39.5 ppm
 300-1
 VNAS
 8543
 Pulse Sequence: s2pul



122.06 ppm (C-6),
 118.34 ppm (C-4)
 111.27 ppm (C-7)



5-cloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (23) Espectro 56



c:\pel_data\spectra\rafael castillo\dvp18460.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (29) Espectro 57

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1291		DVP-50-3	129	OT4374a	.947

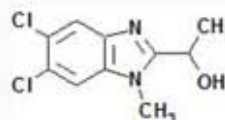
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.37638
Carbon (%)	48.75367
Hydrogen (%)	4.143355
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1401		DVP-50-3	140	OT4374c	.895

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.44018
Carbon (%)	49.03698
Hydrogen (%)	4.252622
Sulphur (%)	0

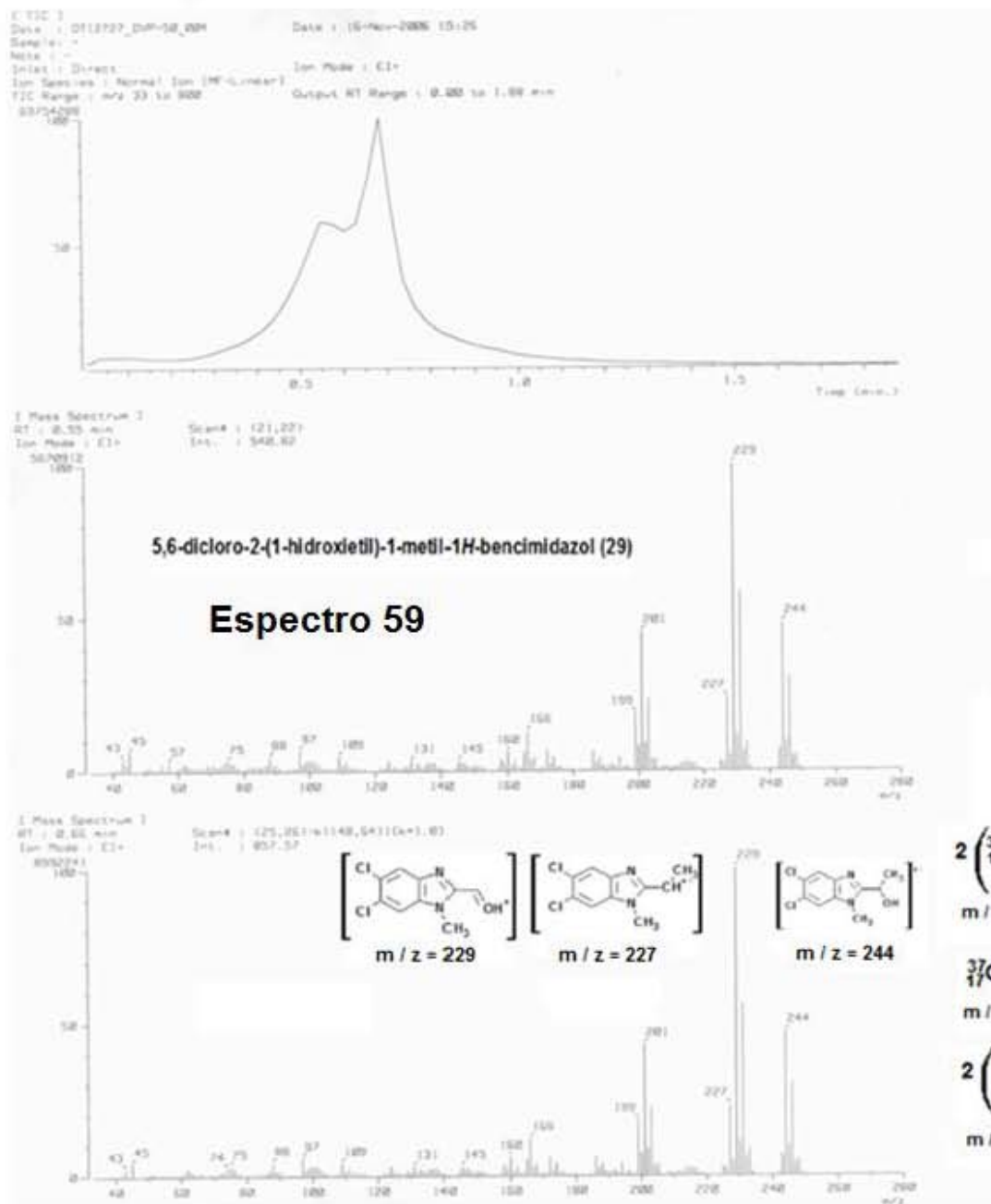


.....	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	11.40828	4.544283E-02	.398332	2.065051E-03
Carbon (%)	48.89532	.2008532	.4107821	4.034203E-02
Hydrogen (%)	4.197989	.077246	1.840072	5.966945E-03
Sulphur (%)	0	0	0	0

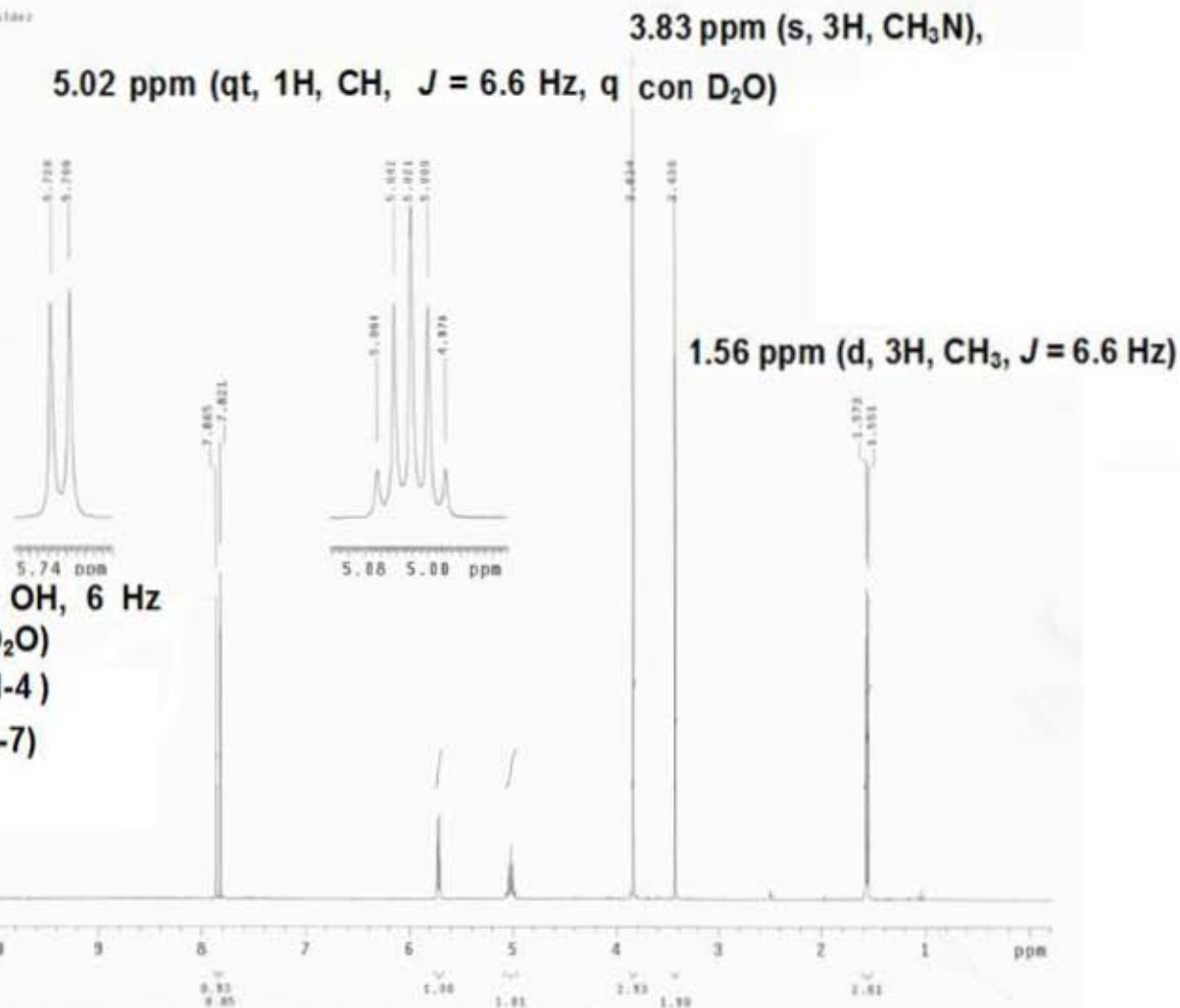
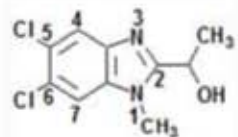
Espectro 58

5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (29)

% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 49.00	Fecha de análisis: 29 de mayo de 2007
H= 4.11	Realizó: Nayeli Balbiaux
N= 11.43	Observaciones: Análisis exacto
S= 0	



USAL-URSA
 83-04-07
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-SB-2/DMSO-d6
 IN 293.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-2
 VMS
 4147
 Pulse Sequence: zgpg30



5,6-dicloro-2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (29) **Espectro 60**

USA1-0904
 03-04-07
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 MVP-50-3/DMSO-d6
 IN 289.7 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 JDS-2
 VNAO
 Intercambio c./D2O
 0202
 Pulse Sequence: s2pml

3.79 ppm (s, 3H, CH₃N)

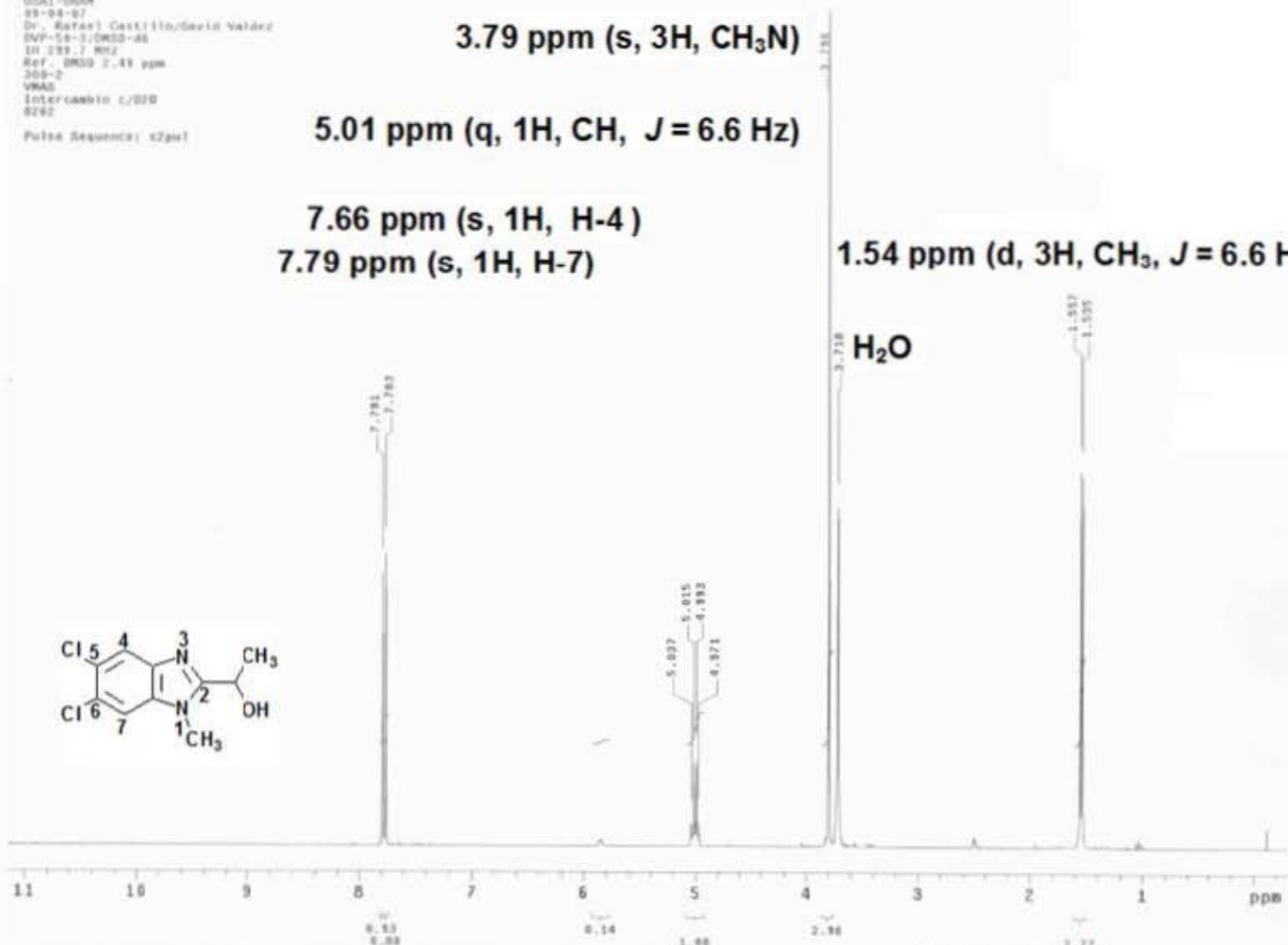
5.01 ppm (q, 1H, CH, *J* = 6.6 Hz)

7.66 ppm (s, 1H, H-4)

7.79 ppm (s, 1H, H-7)

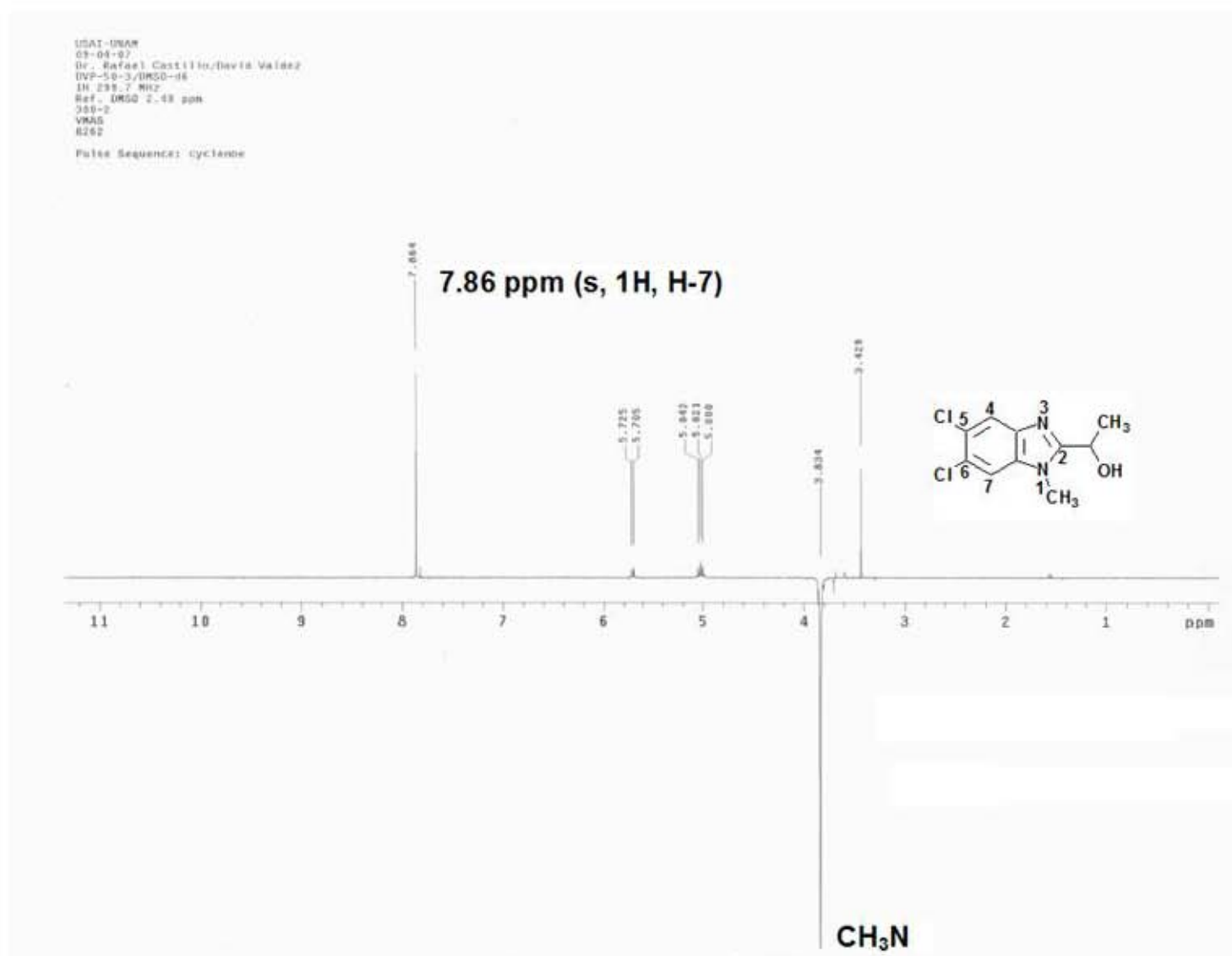
1.54 ppm (d, 3H, CH₃, *J* = 6.6 Hz)

H₂O



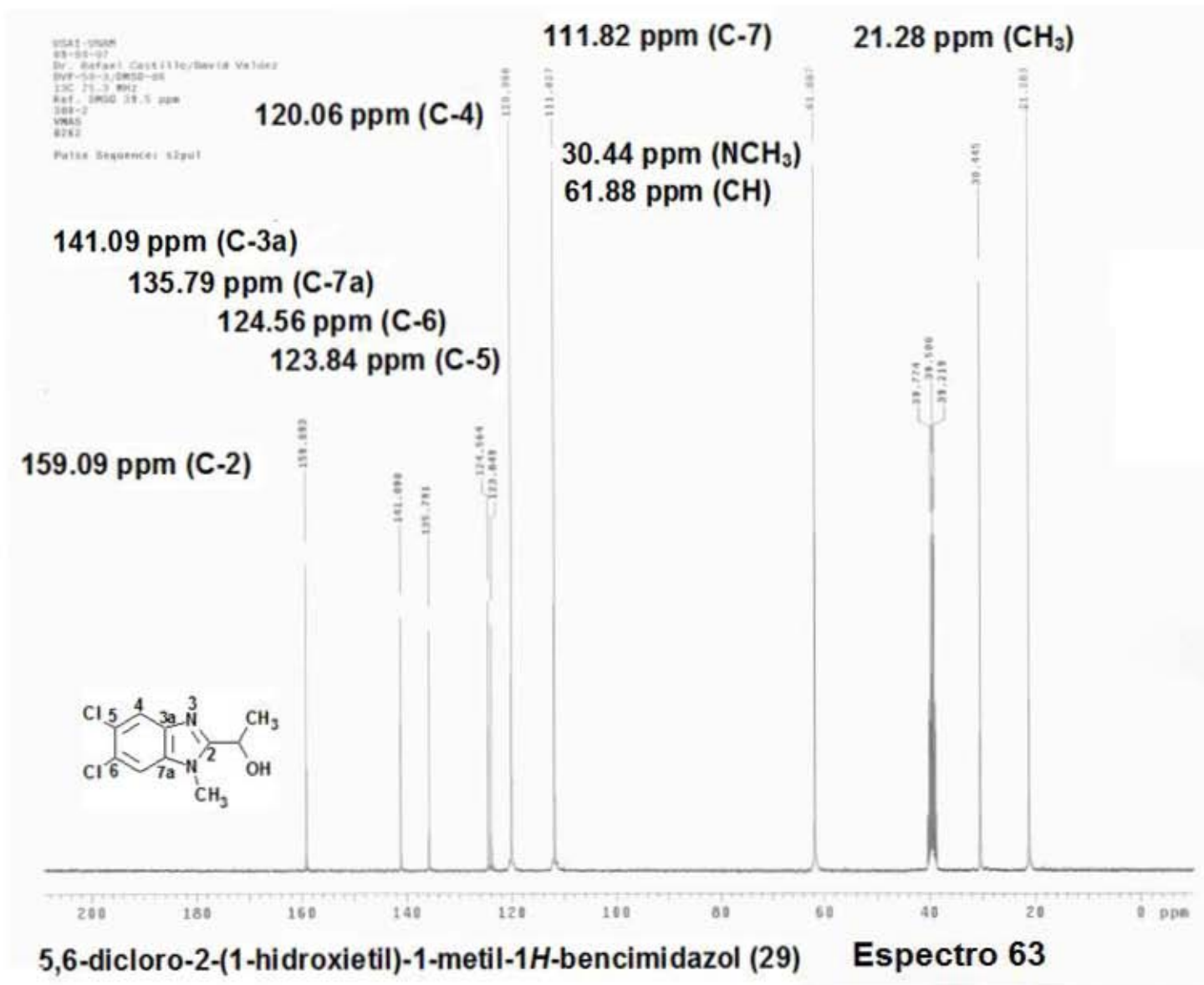
5,6-dicloro-2-(1-hidroxiel)-1-metil-1H-bencimidazol (29)

Espectro 61

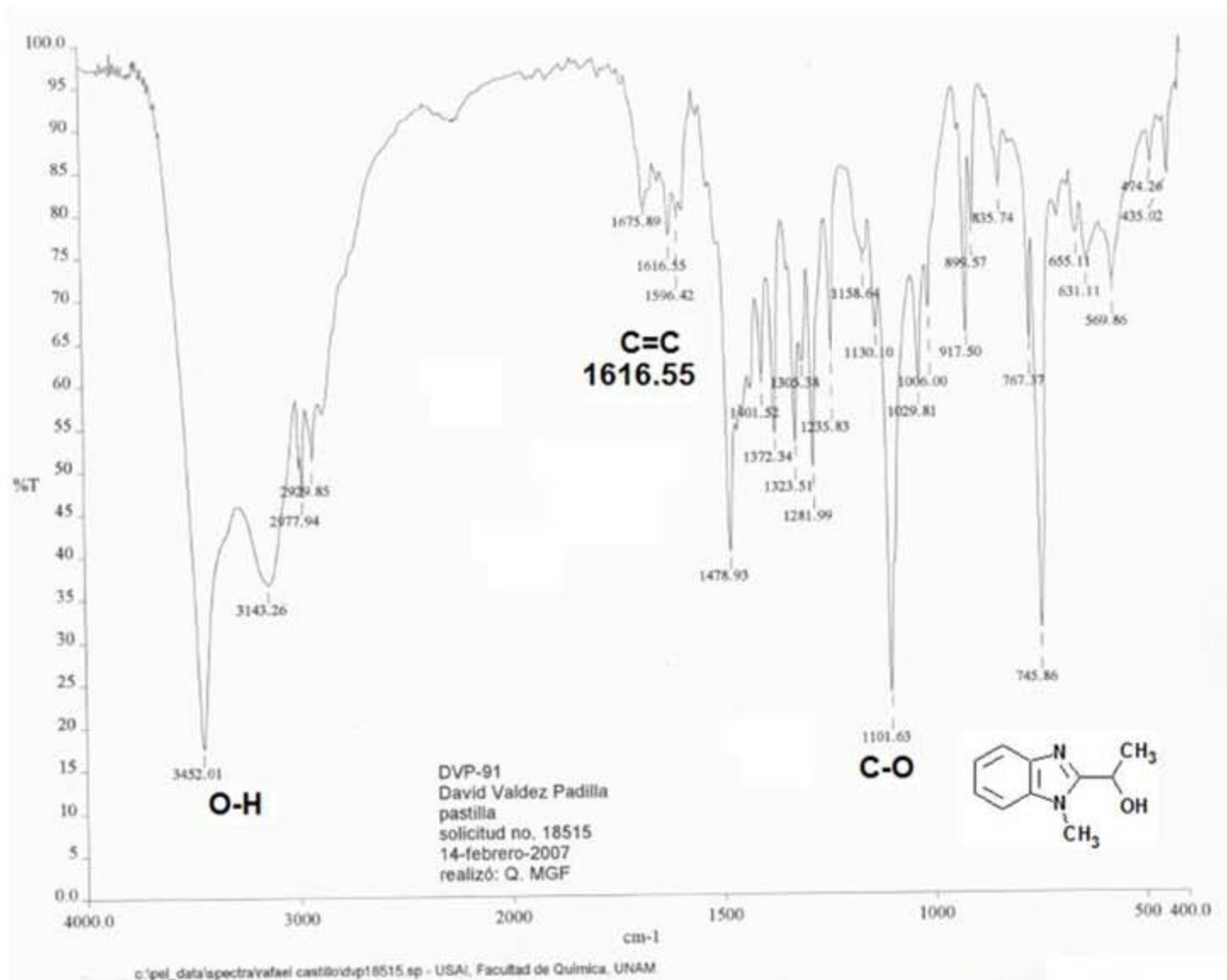


5,6-dicloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (29)

Espectro 62



145



2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (35)

Espectro 64

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
97	1	DVP-91-3	97	OT5013a	.892

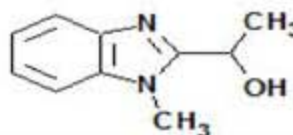
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	16.03263
Carbon (%)	68.81133
Hydrogen (%)	7.716843
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
98	1	DVP-91-3	98	OT5013b	.919

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	16.1971
Carbon (%)	69.55569
Hydrogen (%)	7.842896
Sulphur (%)	0



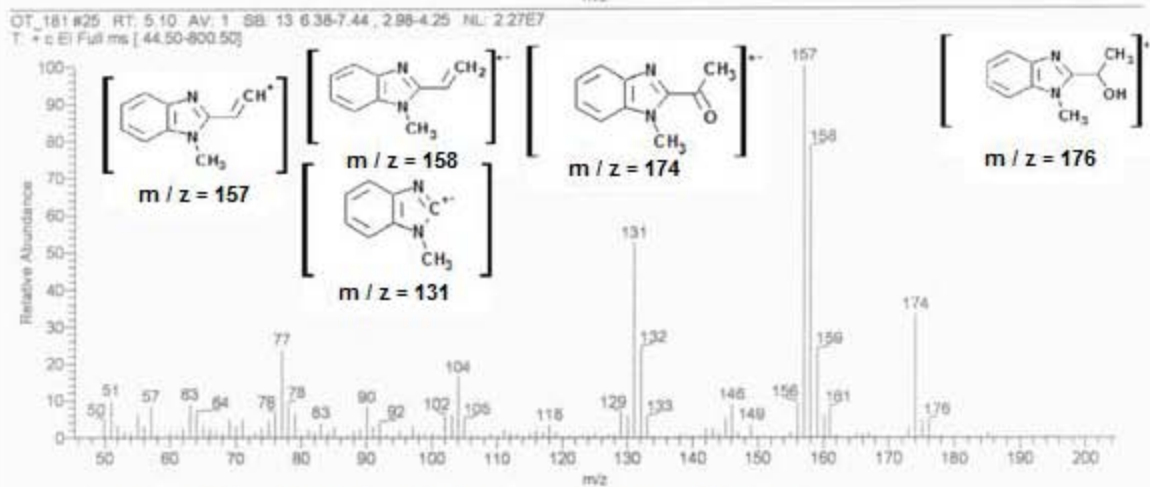
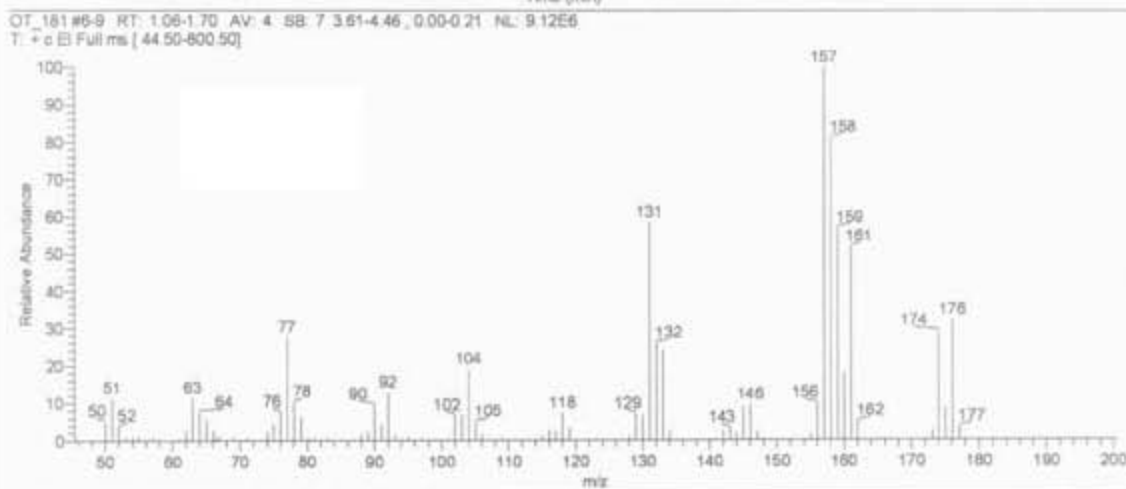
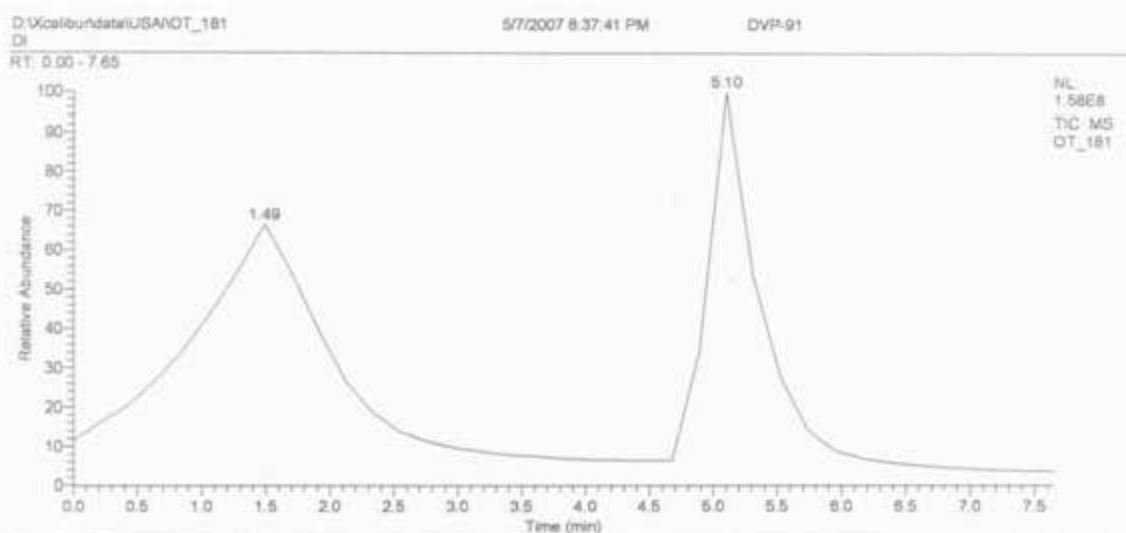
Group 1

.....	Average
Nitrogen (%)	16.11486
Carbon (%)	69.18351
Hydrogen (%)	7.77987
Sulphur (%)	0

Espectro 65

2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (35)

% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 68.16	Fecha de análisis: 29 de junio de 2007
H= 6.86	Realizó: Nayeli Balbiaux
N= 15.90	Observaciones: Análisis no reproducible.



2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (35) **Espectro 66**

USAI-UNAM
21-08-08
DVP-91-/DMSO-d6
1H 400 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
con D₂O

7.60
7.58
7.51
7.49
7.25
7.23
7.21
7.19
7.17
7.15
5.70
5.69
5.07
5.05
5.03
5.02

5.04 ppm (q, 1H, CH, $J = 6.4$ Hz)
7.20 ppm (m, 2H, H-5, H-6)
7.50 ppm (d, 1H, H-4 o H-7, $J = 6.0$ Hz)

5.69 ppm (d, 1H, OH, 6.0 Hz, intercambio con D₂O)

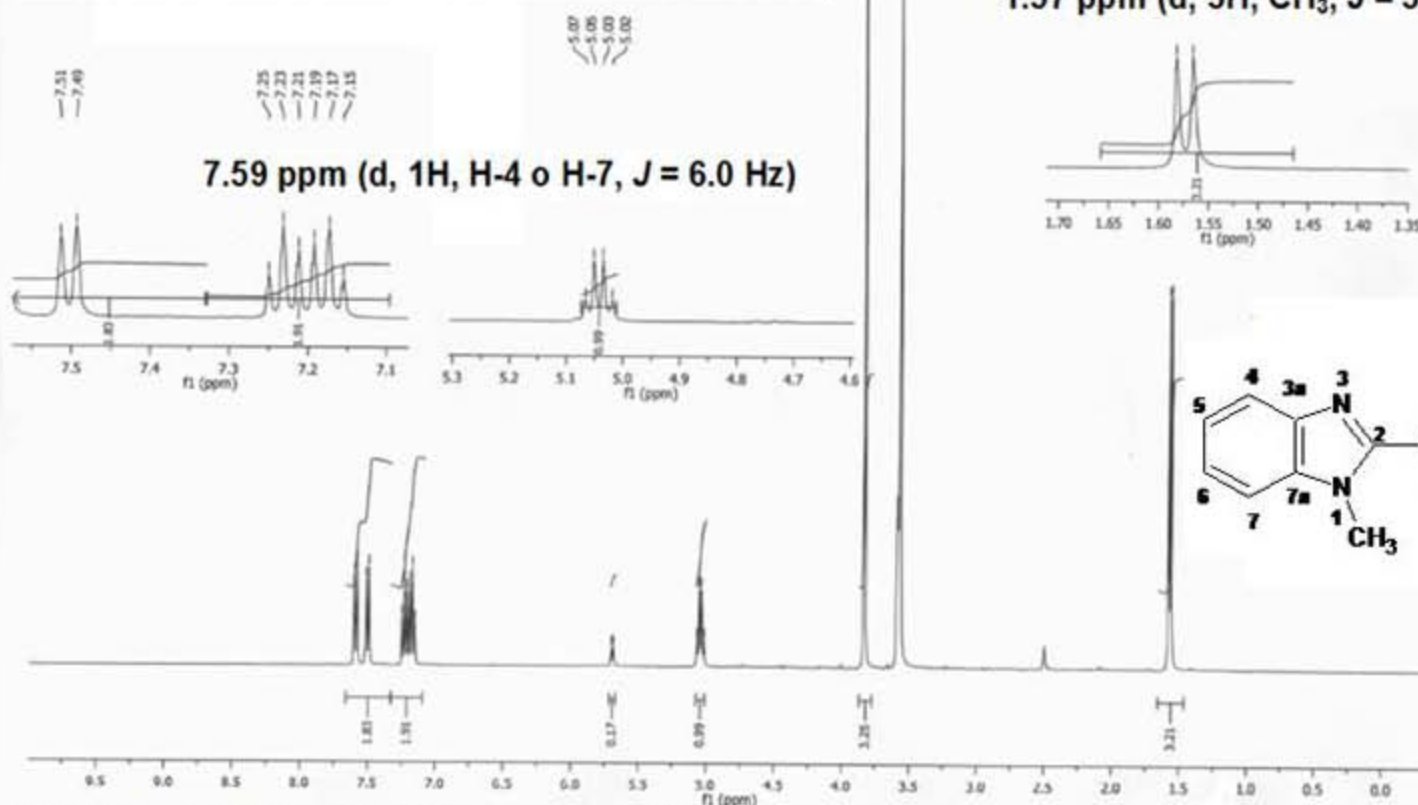
3.84 ppm (s, 3H, CH₃N)

H₂O

1.57 ppm (d, 3H, CH₃, $J = 3$ Hz)

7.51
7.49
7.25
7.23
7.21
7.19
7.17
7.15
5.07
5.05
5.03
5.02

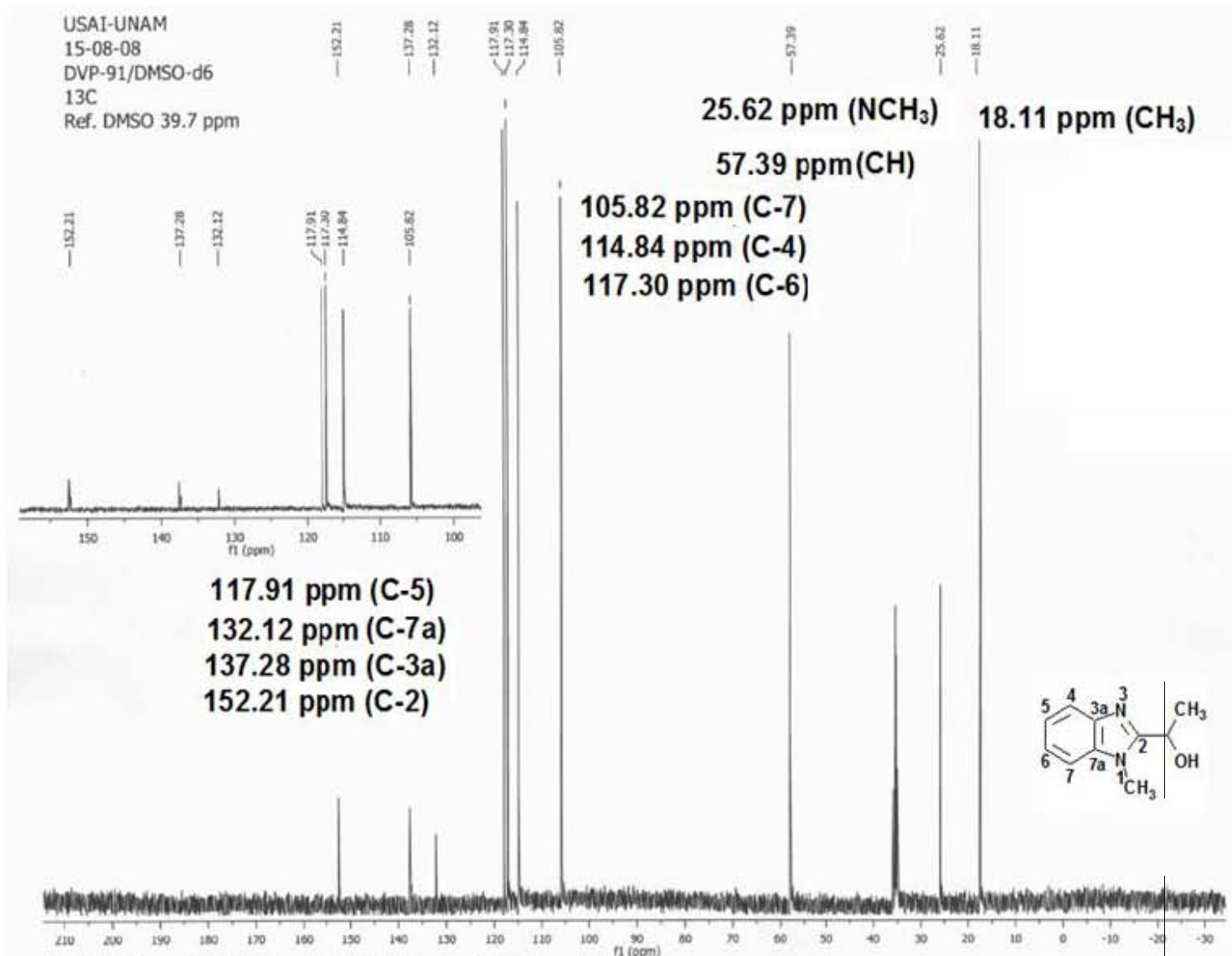
7.59 ppm (d, 1H, H-4 o H-7, $J = 6.0$ Hz)



2-(1-hidroxietil)-1-metil-1H-bencimidazol (35)

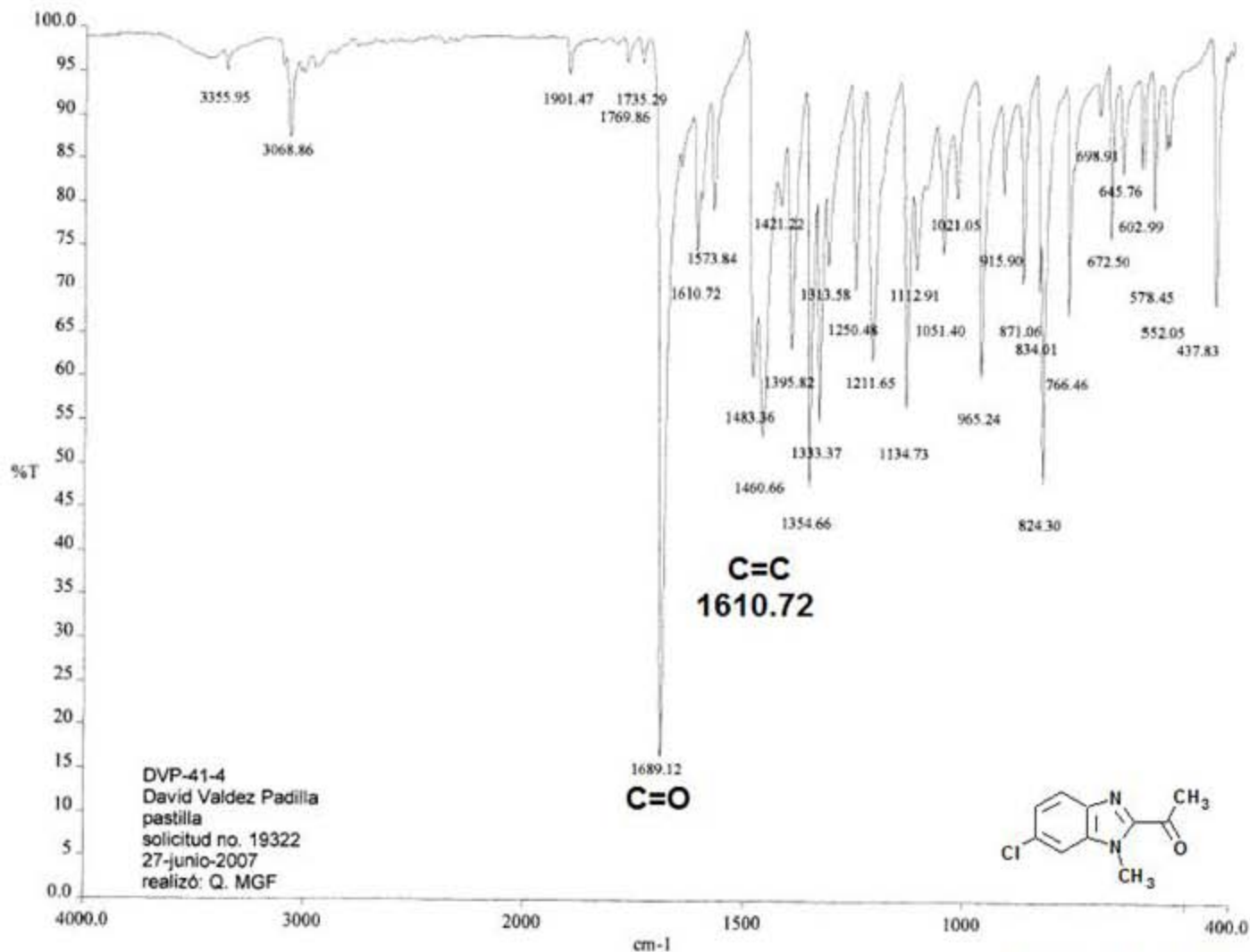
Espectro 68

150

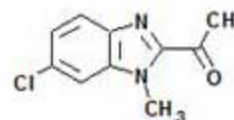


2-(1-hidroxietyl)-1-metil-1H-bencimidazol (35) Espectro 69

151

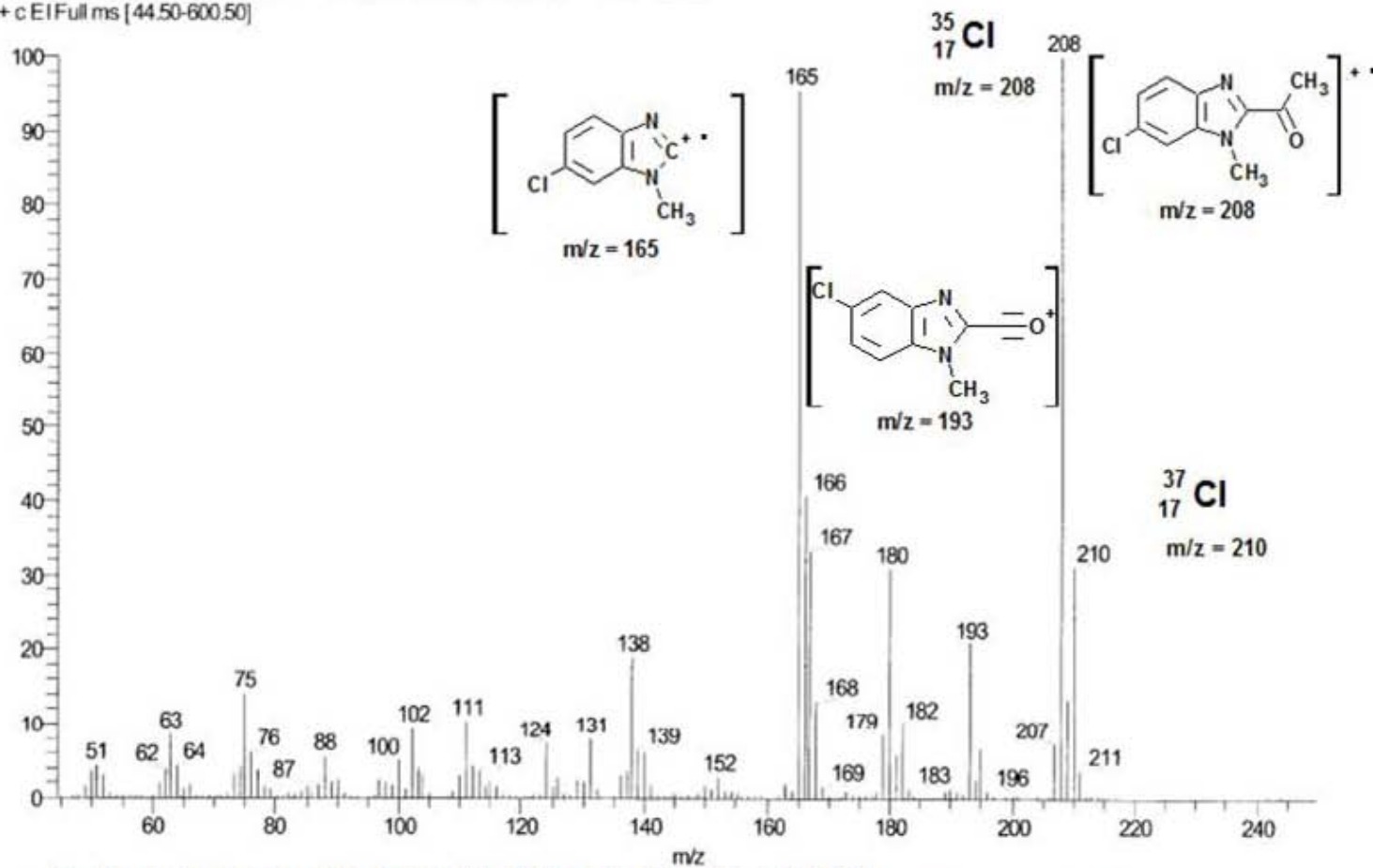


c:\pel_data\spectra\rafael castillo\david\dvp19322.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM
6-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-benzimidazol (18)



Espectro 70

OT1814_1 #28-30 RT: 0.57-0.61 AV: 3 SB: 18 1.45-1.81 NL: 1.91E7
T: +c EI Full ms [44.50-600.50]



6-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-benzimidazol (18) Espectro 71

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
67	1	DVP-41-4	67	OT4498a	.911

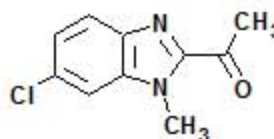
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	13.47848
Carbon (%)	57.89048
Hydrogen (%)	4.289254
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
68	1	DVP-41-4	68	OT4498b	.752

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	13.47728
Carbon (%)	57.93811
Hydrogen (%)	4.584737
Sulphur (%)	0

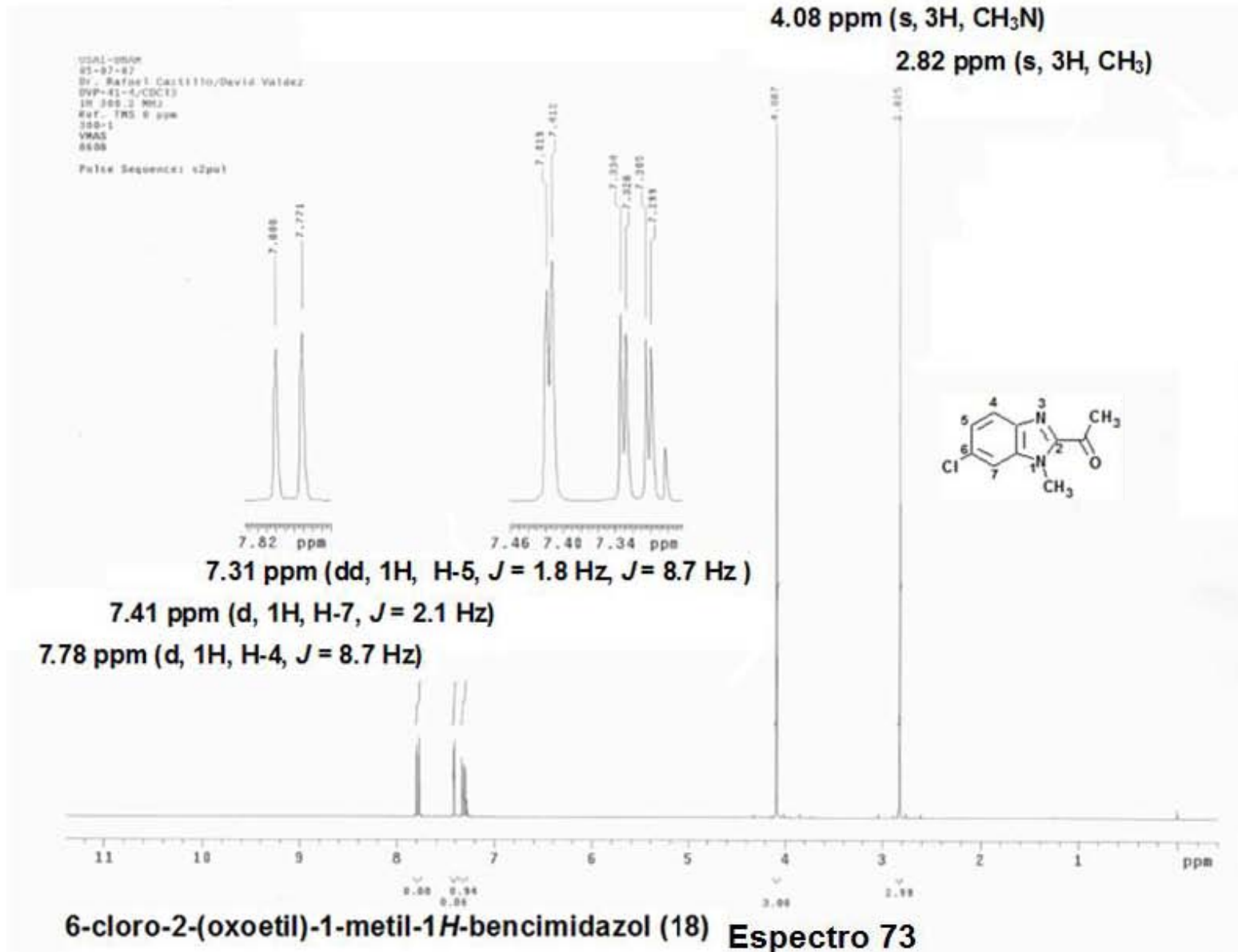


.....	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	13.47788	.0060263	4.471252E-02	3.631629E-05
Carbon (%)	57.9143	.0338821	5.850386E-02	1.147996E-03
Hydrogen (%)	4.436996	.2089415	4.709076	4.365655E-02
Sulphur (%)	0	0	0	0

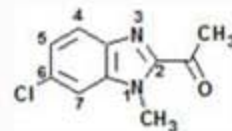
Espectro 72

6-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (18)

% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 57.57	Fecha de análisis: 22 de junio de 2007
H= 4.35	Realizó: Víctor Lemus
N= 13.43	Observaciones: Ninguna.
S= 0	



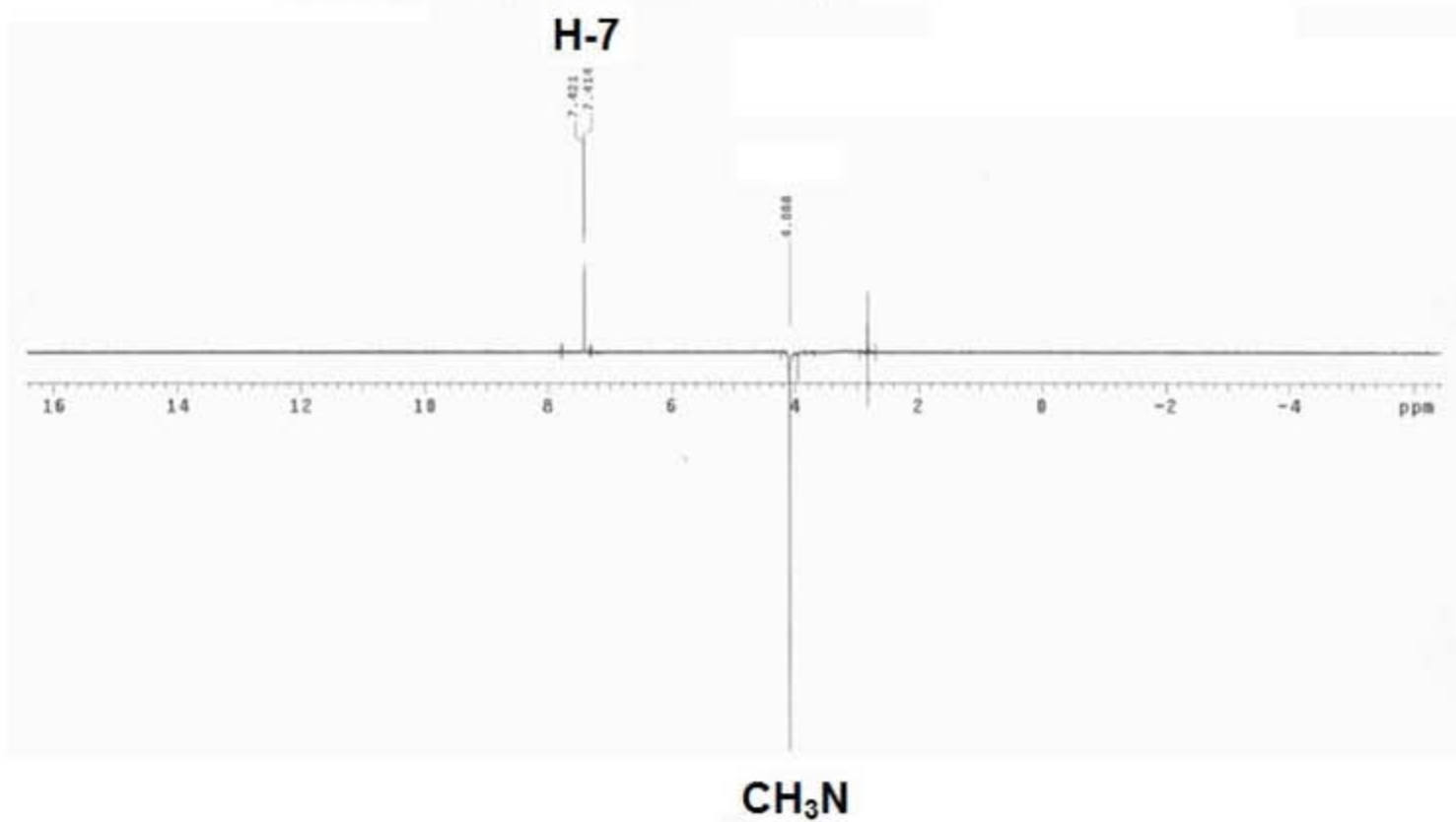
US21-000M
01-02-02
Dr. Rafael Castillo/David Valdez
DVP-41-4/CDC13
IN 300.2 MHz
Ref. TMS 0 ppm
300-1
VMAG
8500
Pulse Sequence: cysym6



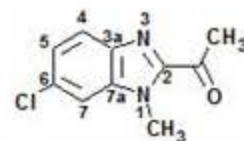
6-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1*H*-bencimidazol (18)

Espectro 74

7.41 (d, 1H, H-7, $J = 2.1$ Hz)

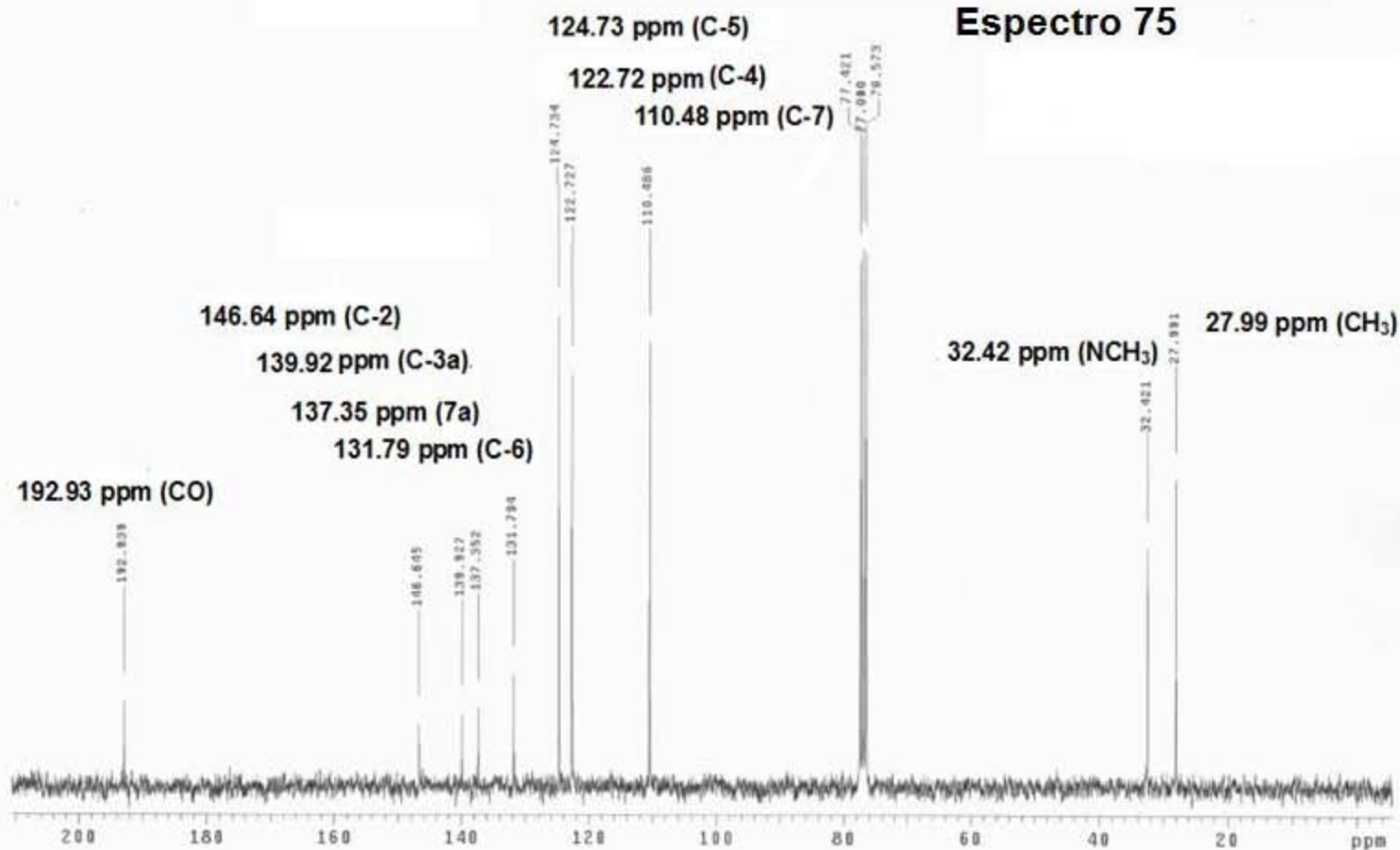


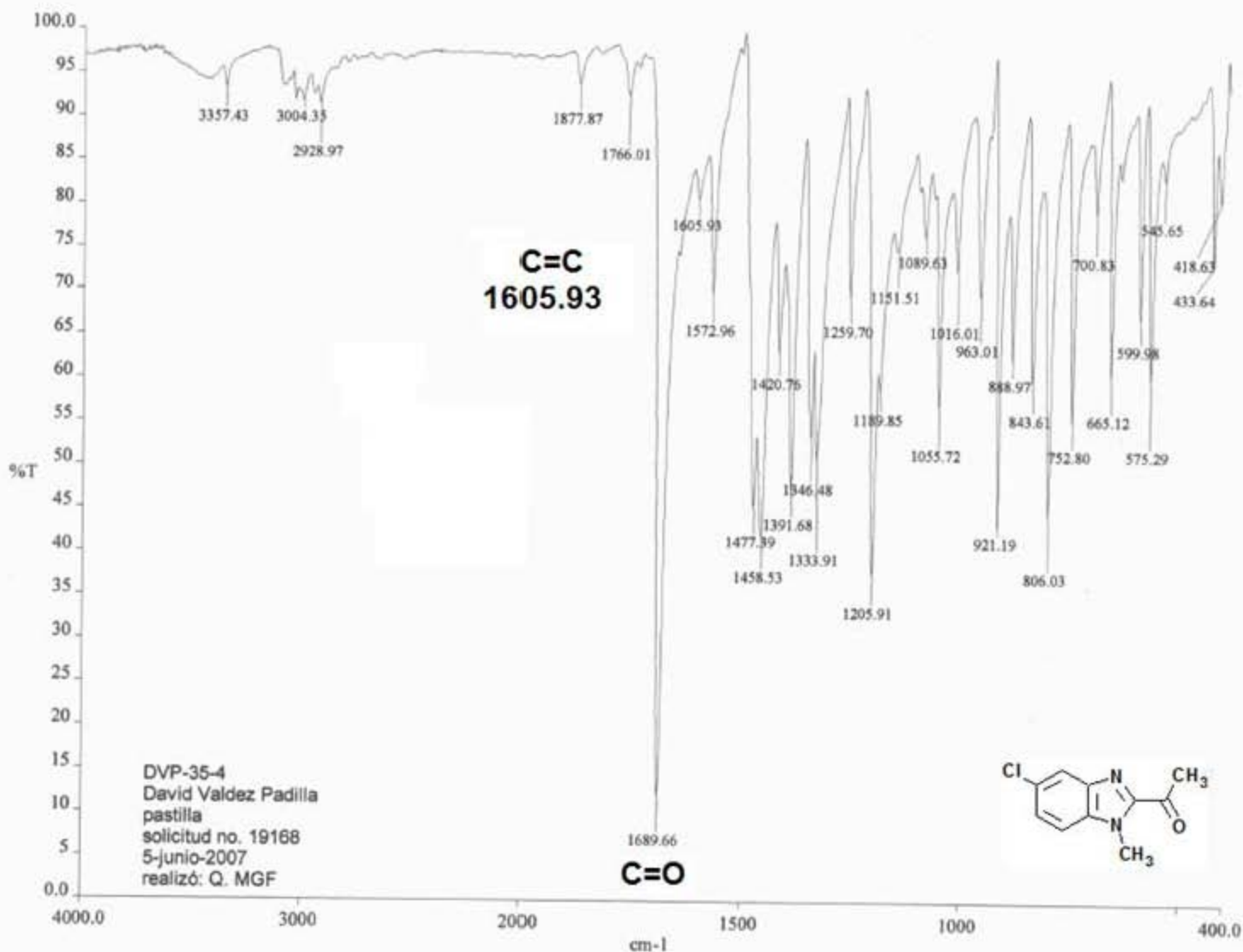
USA1-0NAM
 05-07-07
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 BVP-41-4/CDC13
 13C 75.5 MHz
 Ref. CDCl3 77 ppm
 300-1
 VMAS
 8660



6-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (18)

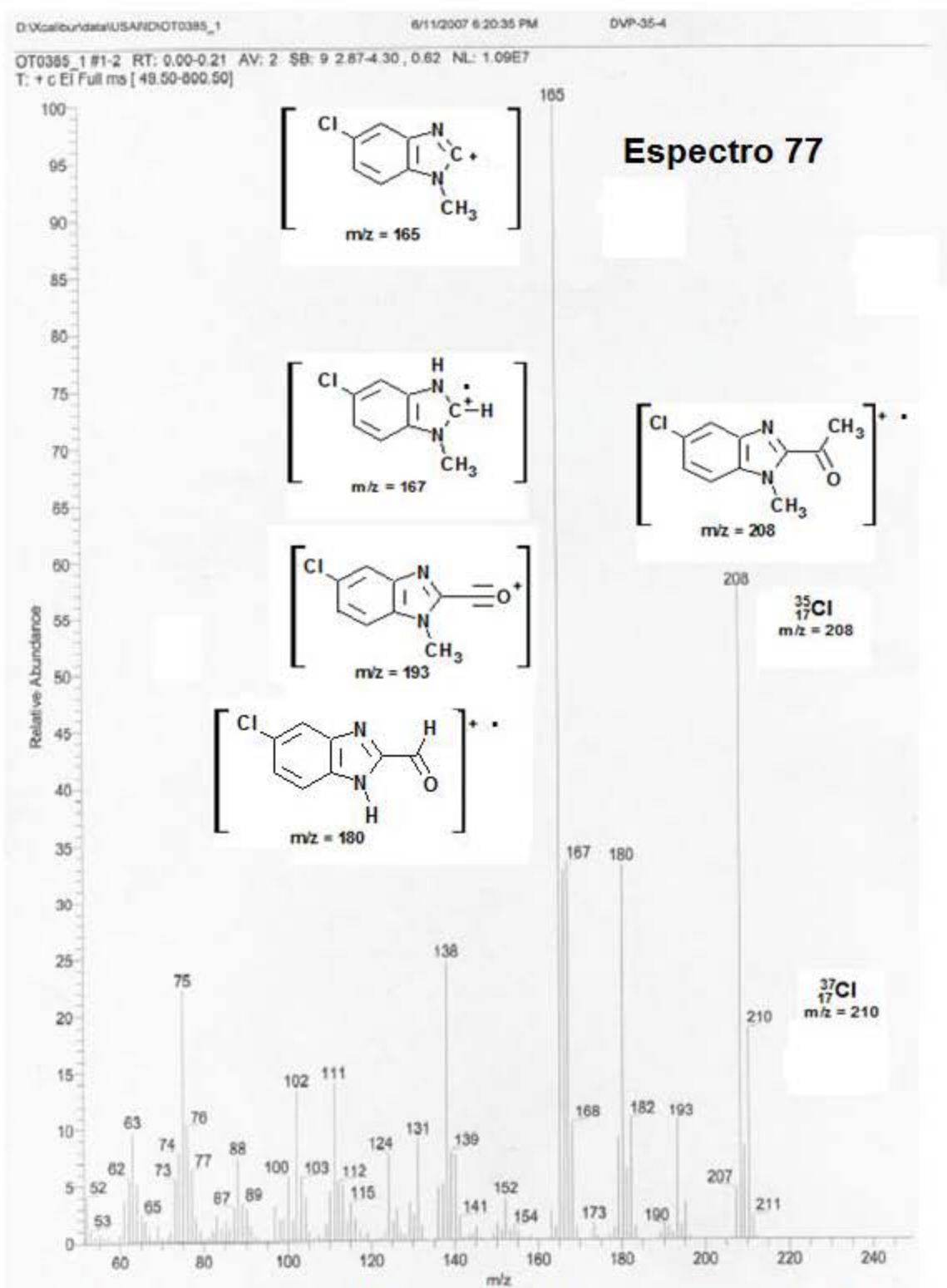
Espectro 75





c:\pel_data\spectra\rafael castillo\dvp19168.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

5-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (24) Espectro 76



5-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (24)

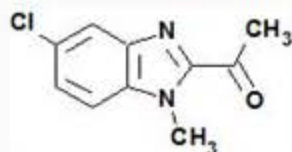
EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1151		DVP-35-4	115	OT4428c	.791

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	13.45473
Carbon (%)	57.39008
Hydrogen (%)	4.16992
Sulphur (%)	0



5-cloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (24)

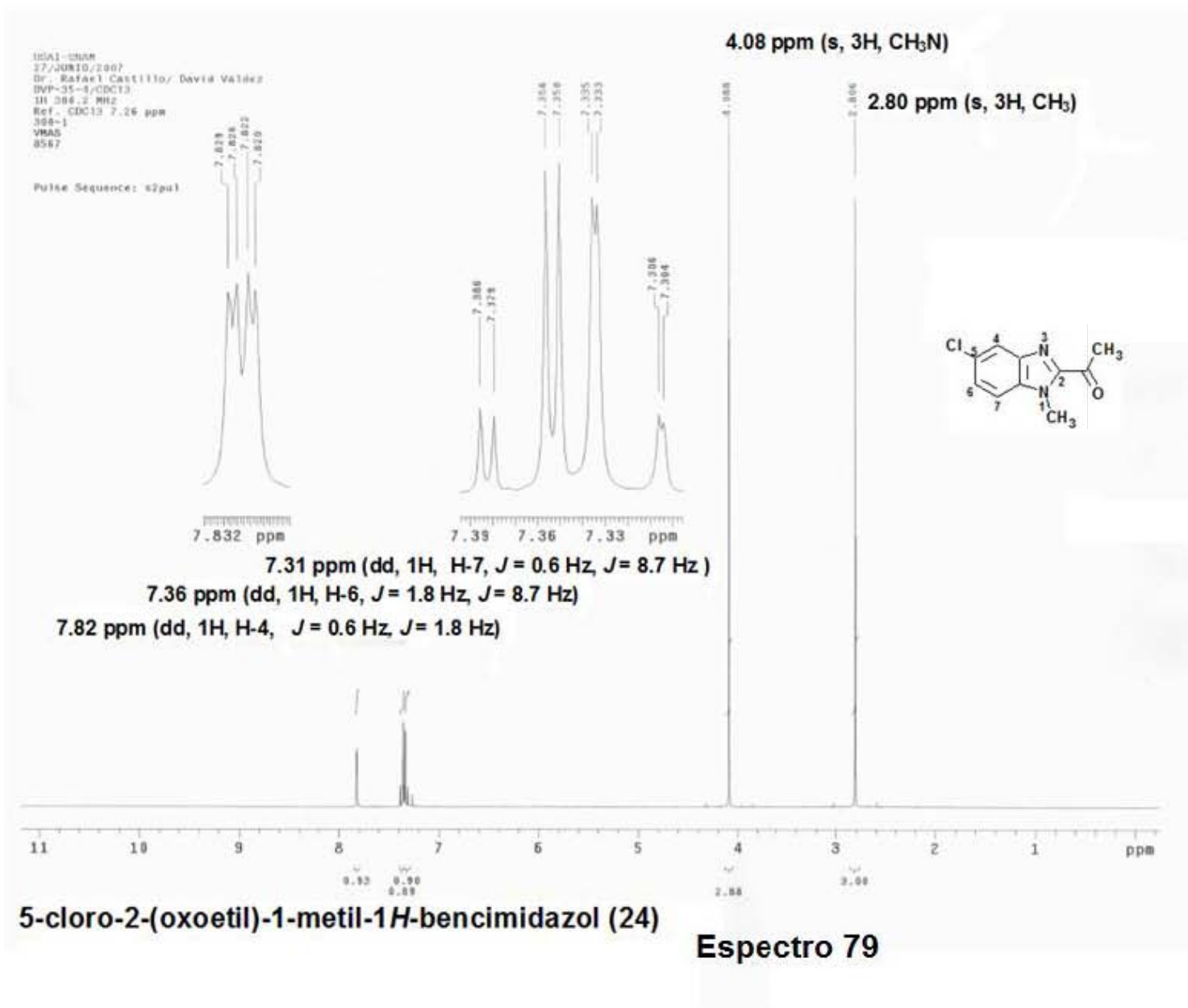
Espectro 78

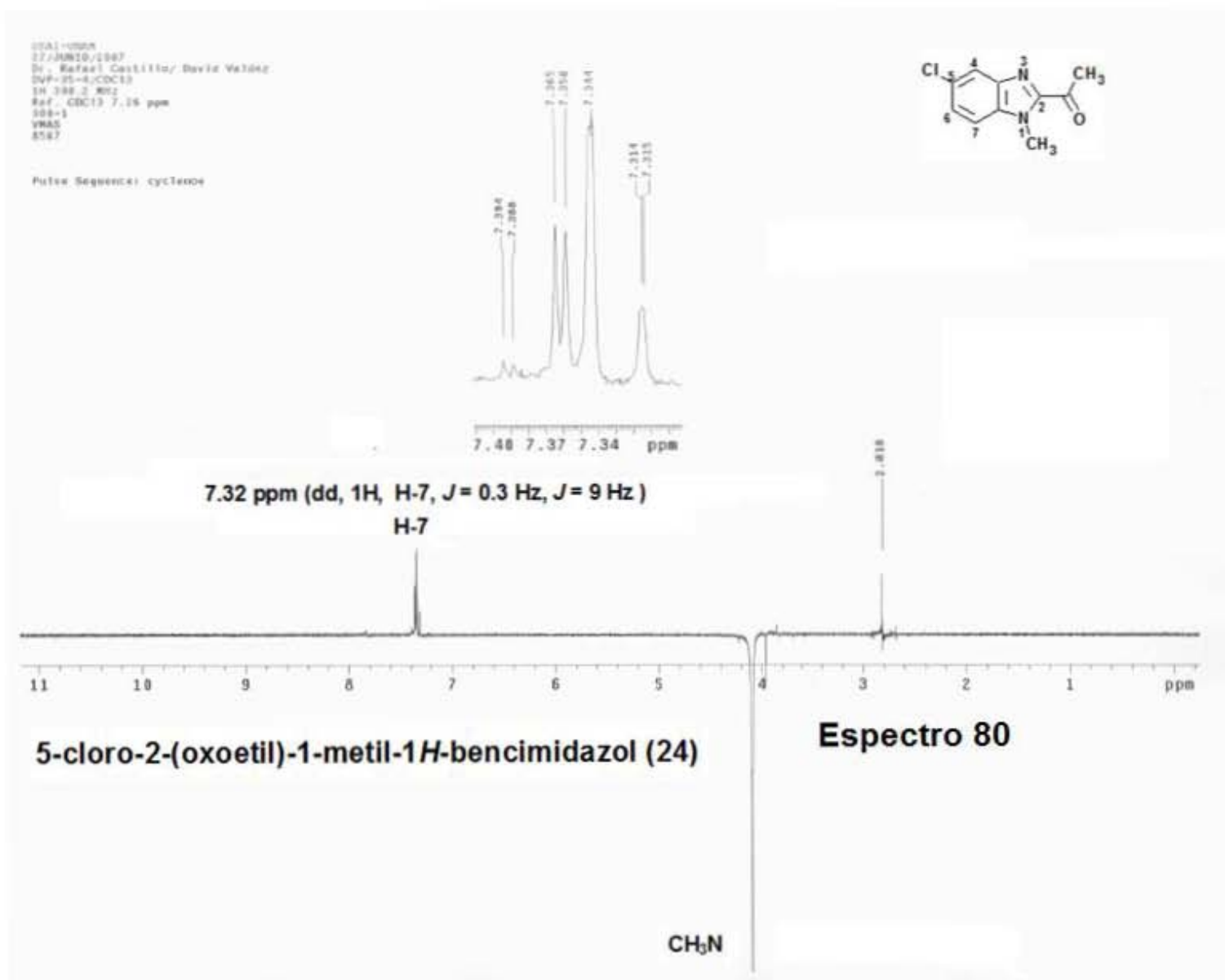
% Teórico

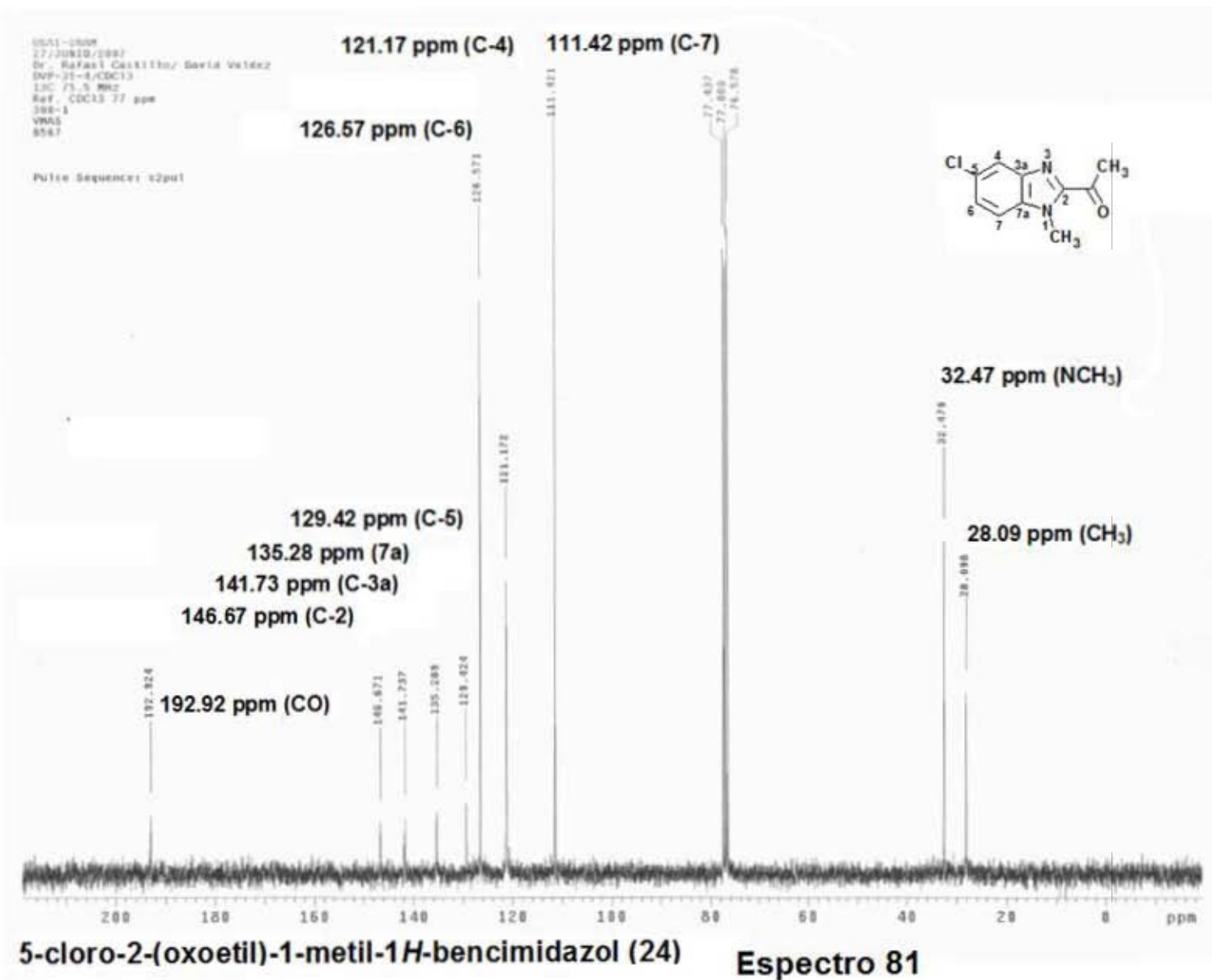
C= 57.57
 H= 4.35
 N= 13.43
 S= 0

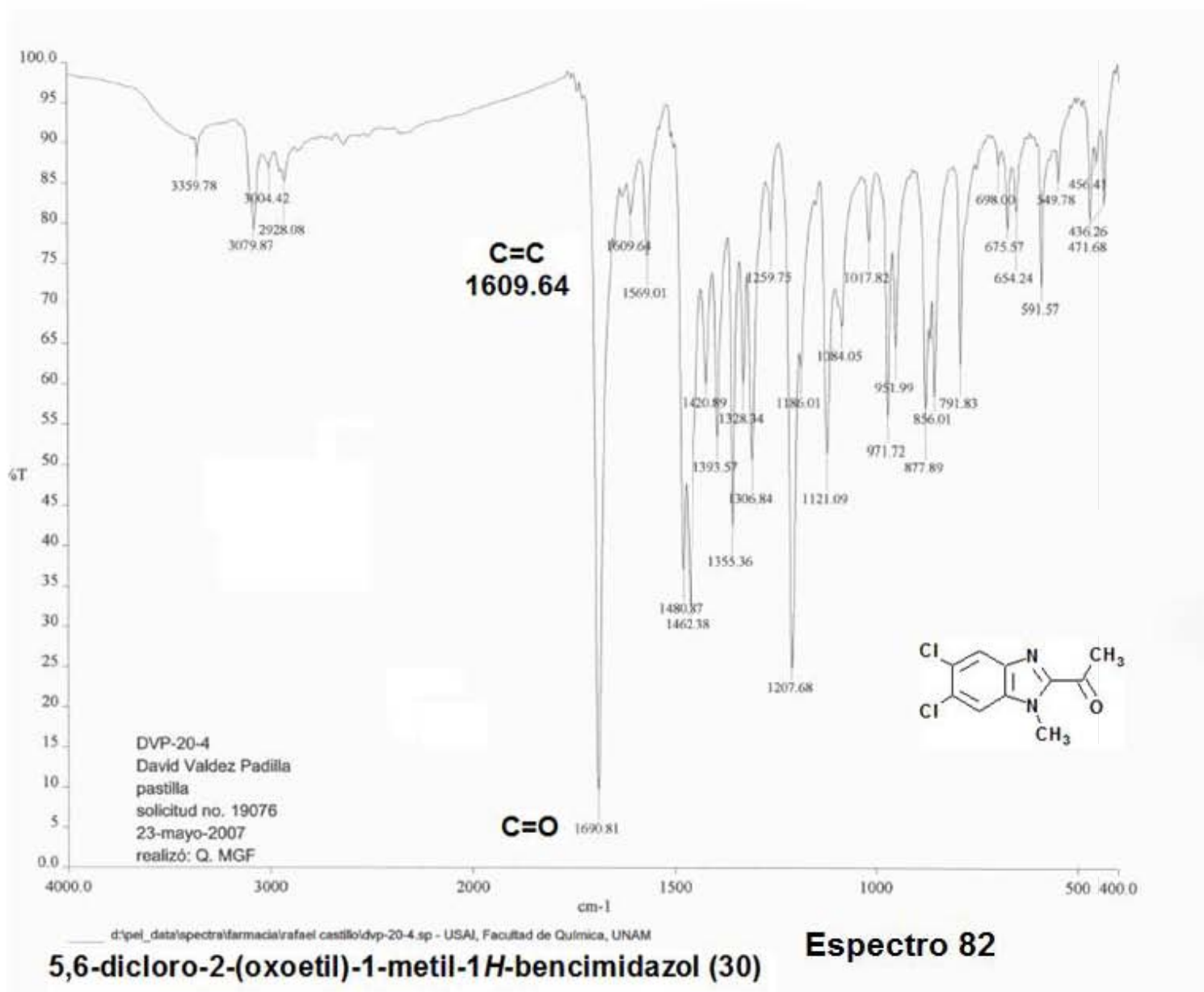
Analizador Elemental Fisons EA1108

Fecha de análisis: 13 de junio de 2007
 Realizó: Nayeli Balbiaux
 Observaciones: Análisis exacto.









EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1411		DVP-20-4	141	OT4376a	.948

Component name Concentrations

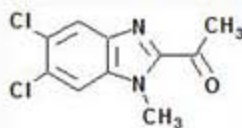
Nitrogen (%)	11.56037
Carbon (%)	49.49923
Hydrogen (%)	3.494777
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1421		DVP-20-4	142	OT4376b	.926

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.51722
Carbon (%)	49.35579
Hydrogen (%)	3.505541
Sulphur (%)	0

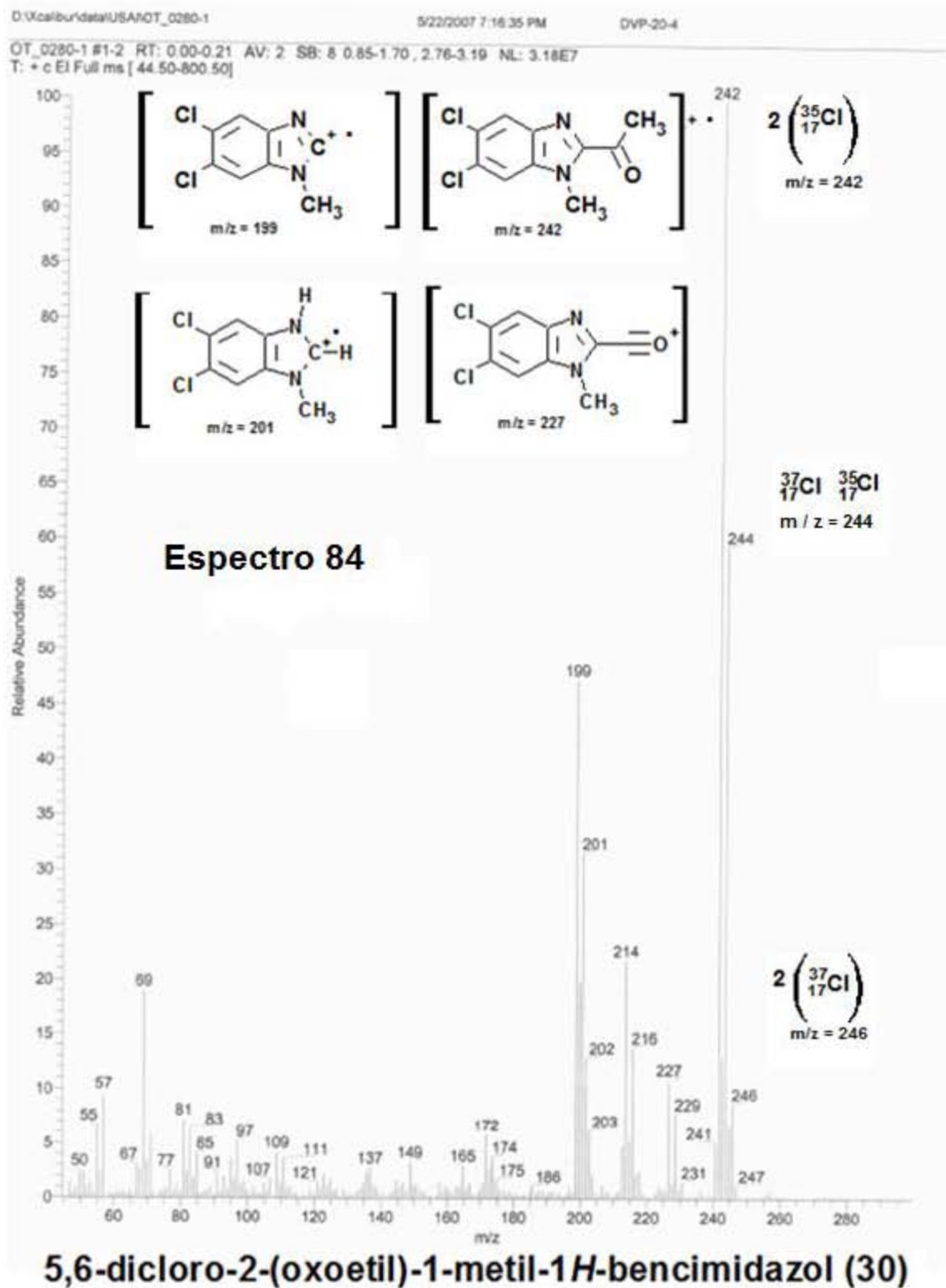
	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	11.5388	3.018827E-02	.2616241	9.113316E-04
Carbon (%)	49.42751	.1030339	.2084546	1.061599E-02
Hydrogen (%)	3.500159	7.529478E-03	.2151182	5.669304E-05
Sulphur (%)	0	0	0	0

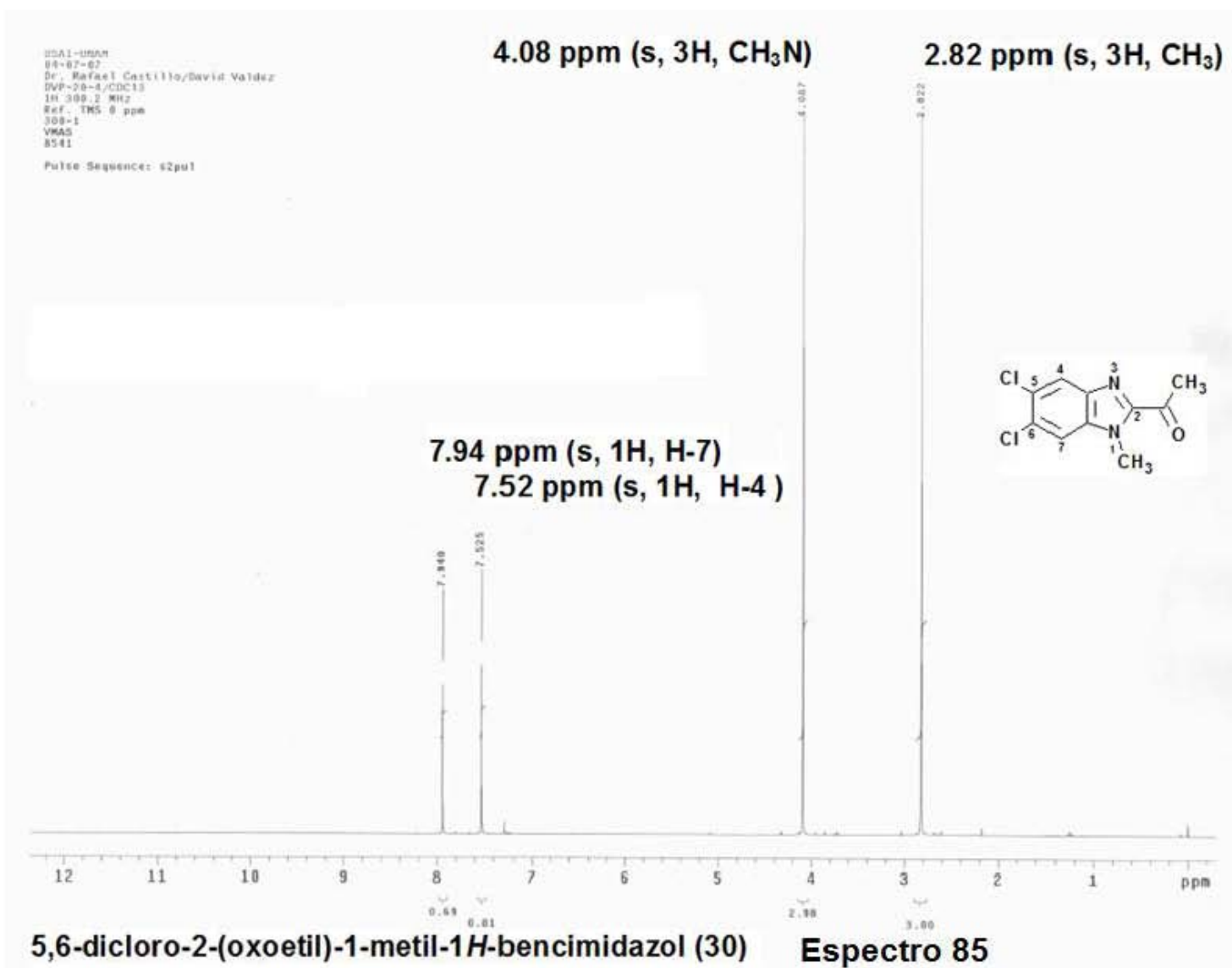


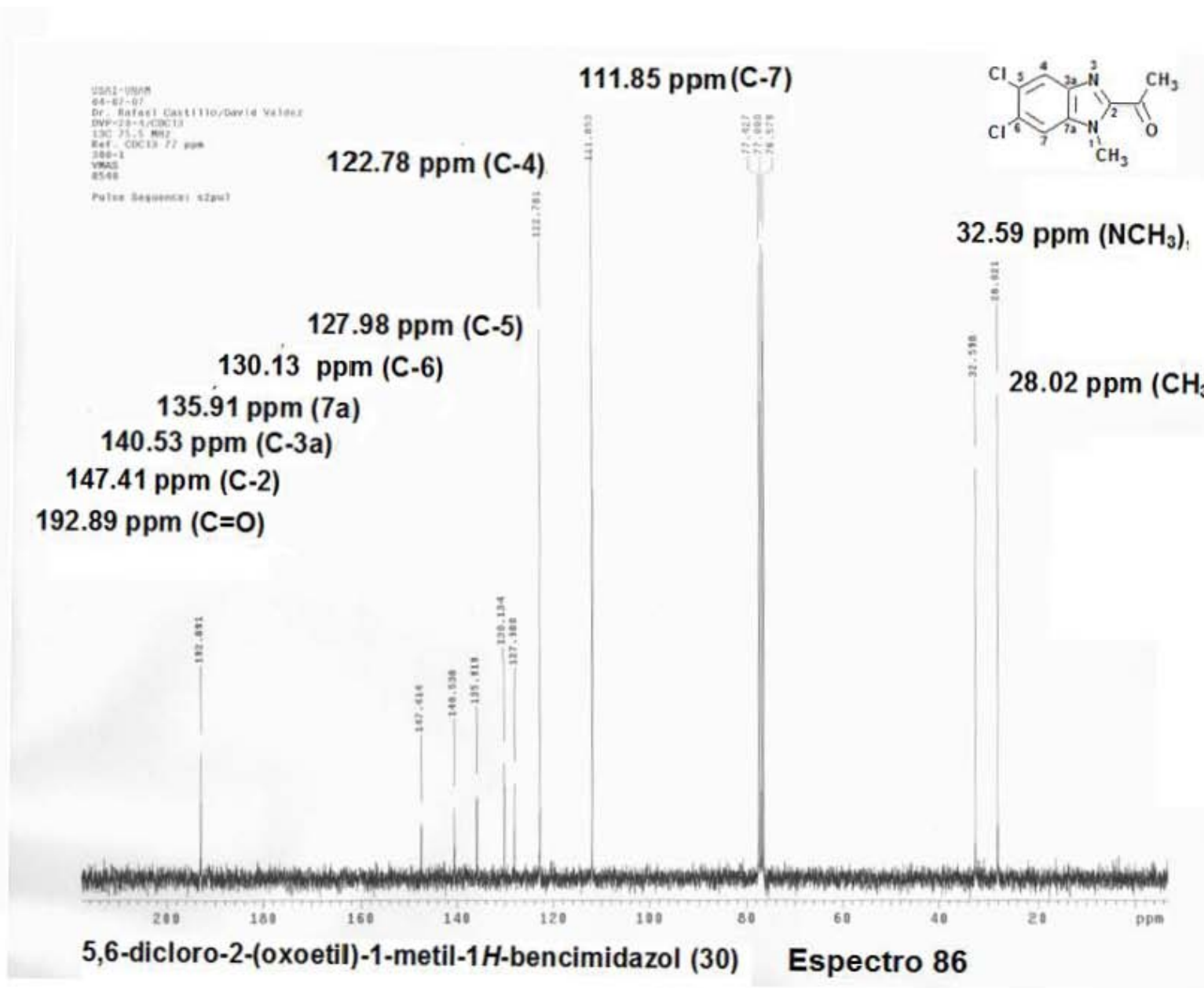
Espectro 83

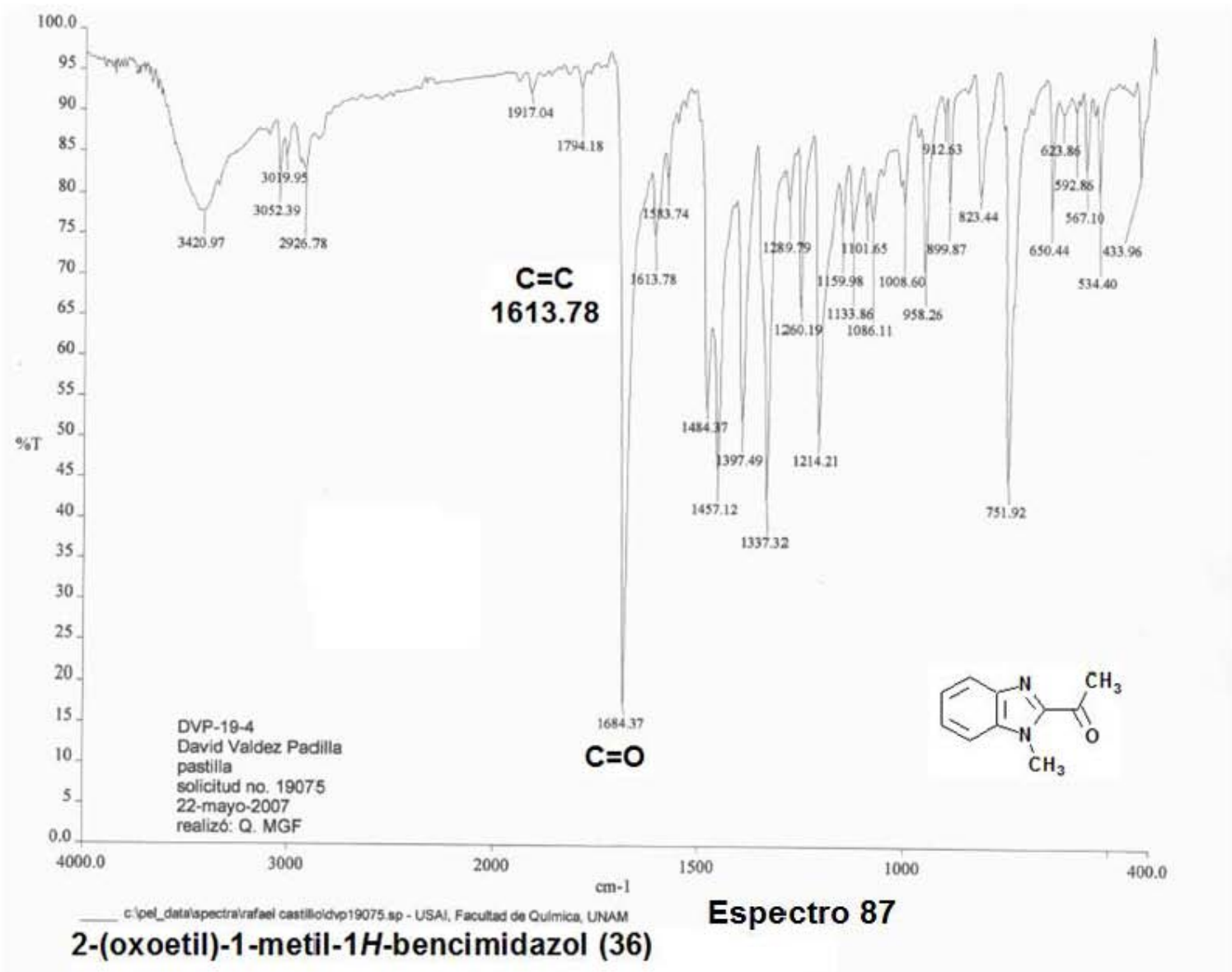
% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 49.41	Fecha de análisis: 29 de mayo de 2007
H= 3.32	Realizó: Nayeli Balbiana
N= 11.52	Observaciones: Análisis exacto
S= 0	

5,6-dicloro-2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (30)









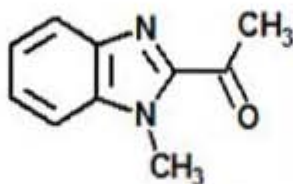
EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1431		DVP-19-4	143	OT4377a	.532

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	16.13395
Carbon (%)	68.5213
Hydrogen (%)	6.020518
Sulphur (%)	0



2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (36)

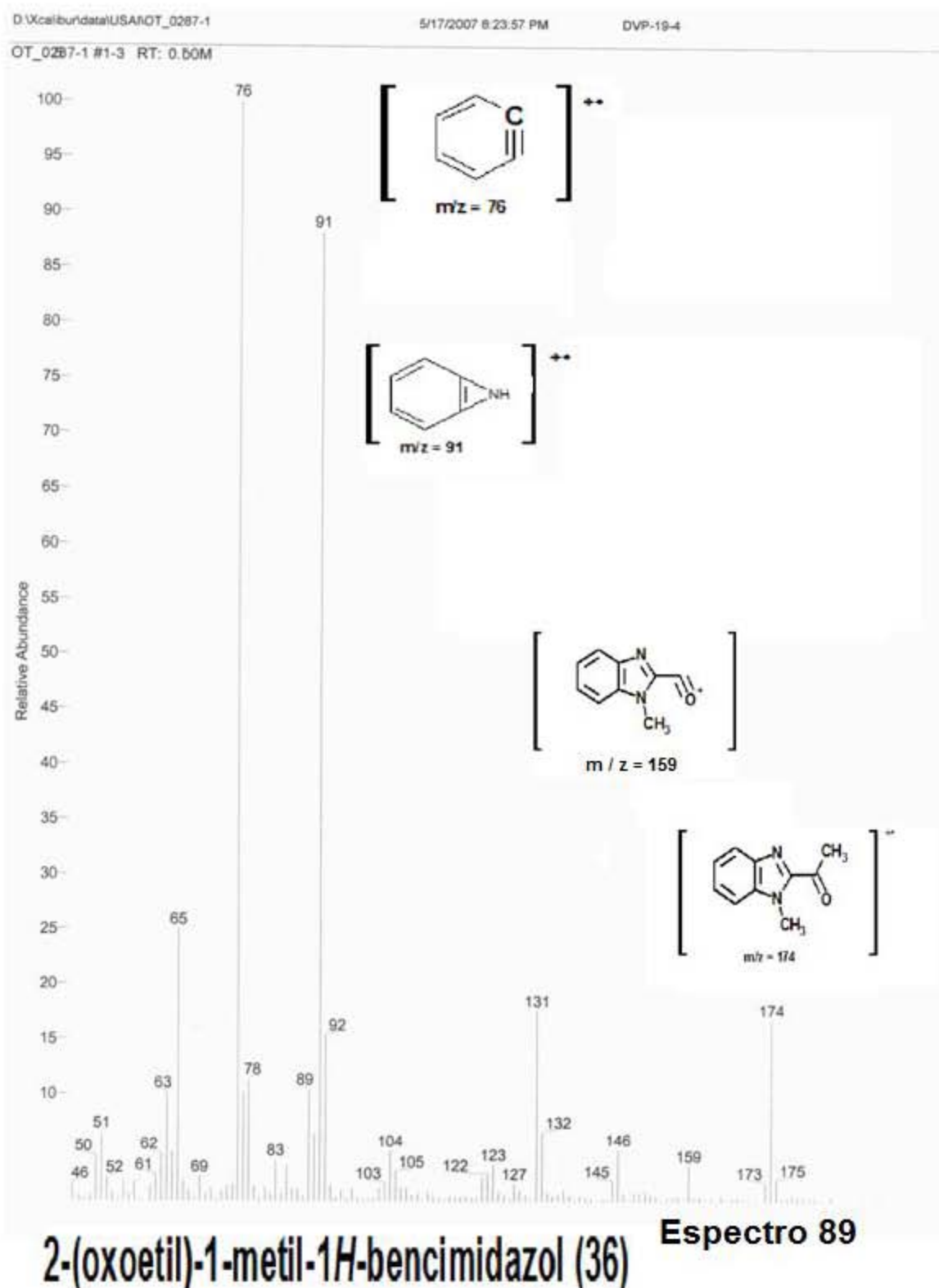
Espectro 88

% Teórico

C= 68.95
 H= 5.79
 N= 16.08
 S= 0

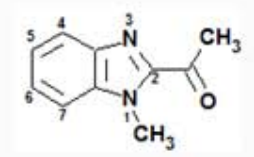
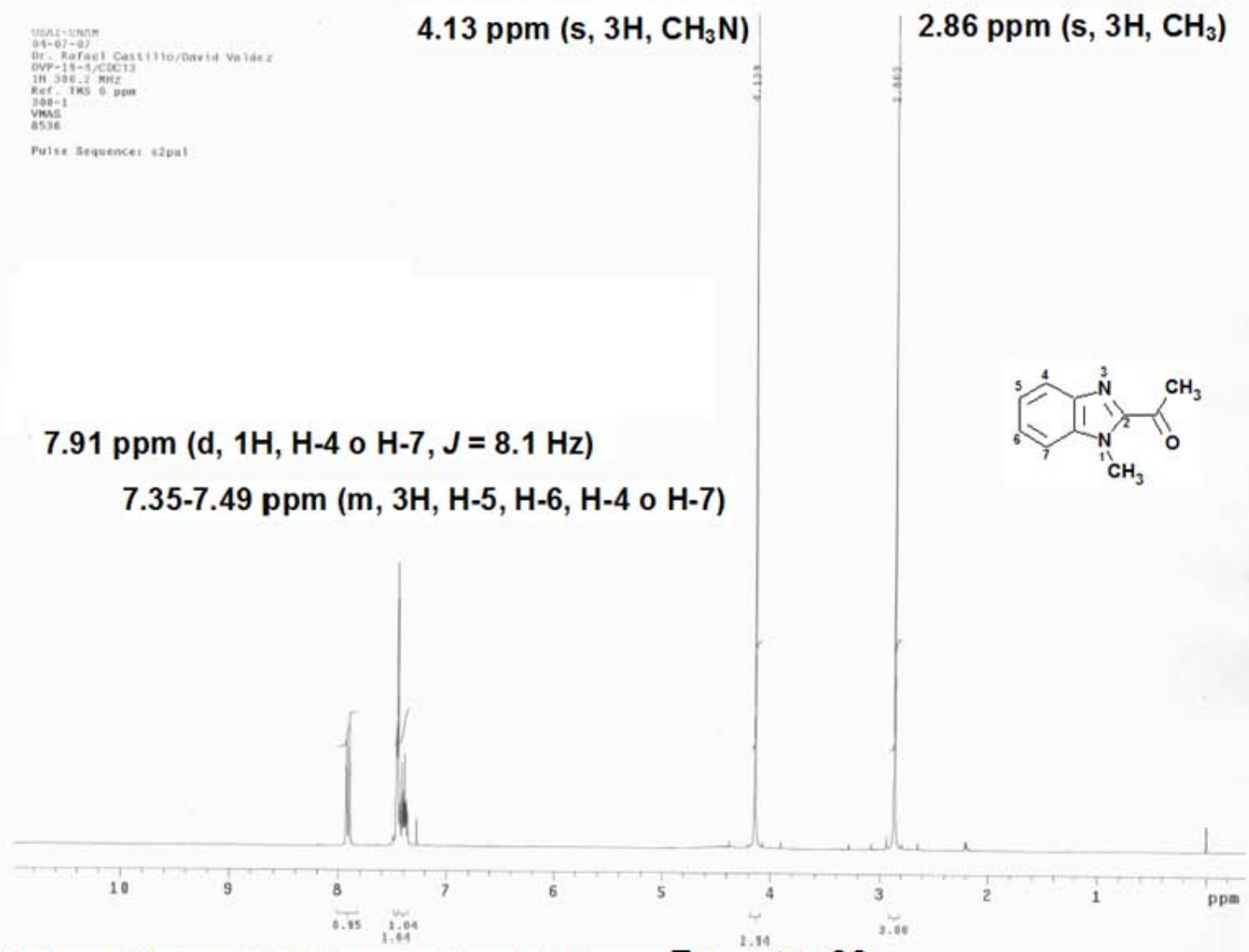
Analizador Elemental Fisons EA1108

Fecha de análisis: 29 de mayo de 2007
 Realizó: Nayeli Balbiaux
 Observaciones: Ninguna



171

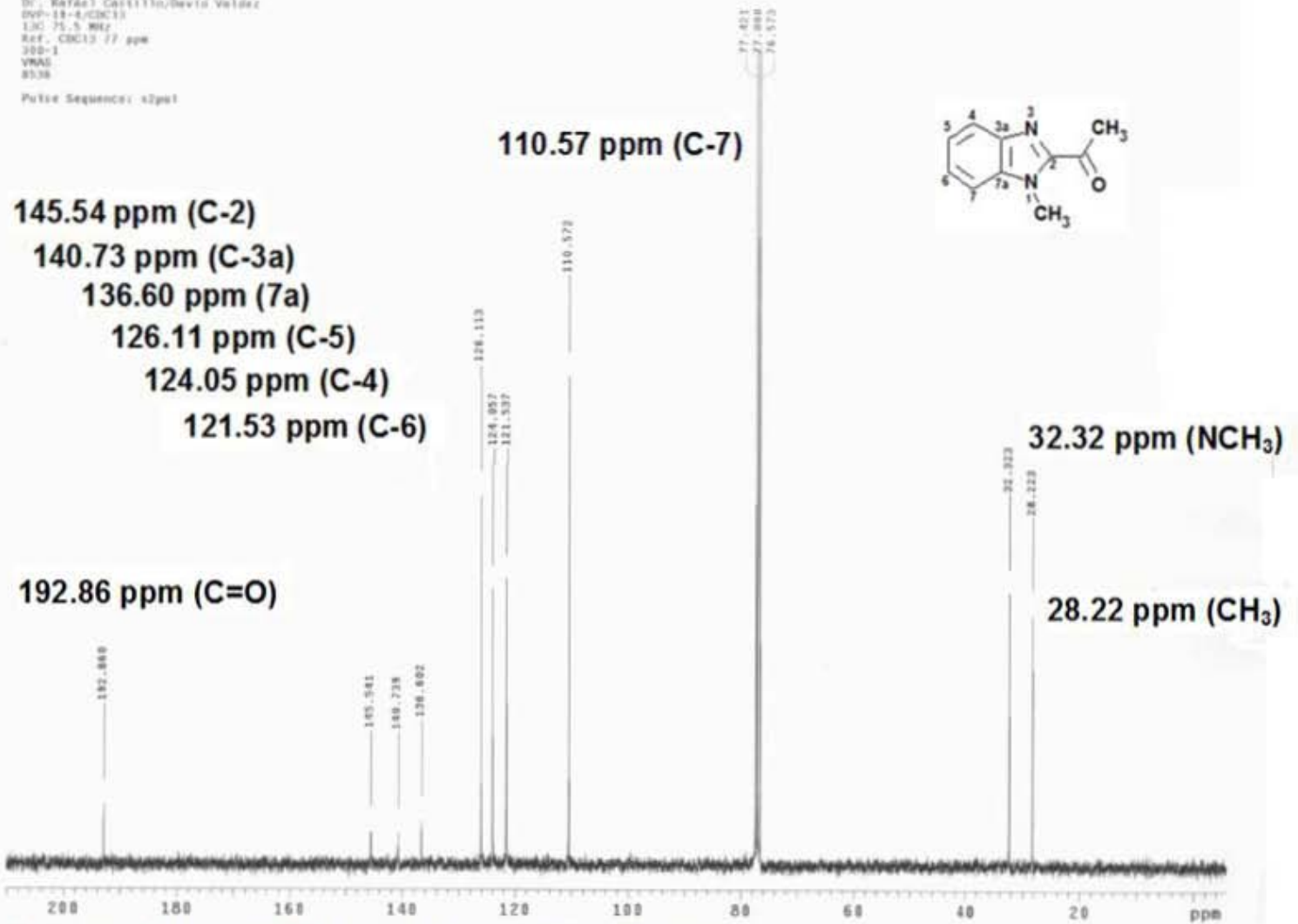
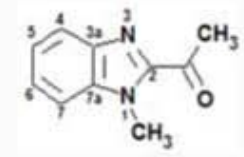
UGAL-UNOM
04-07-07
Dr. Rafael Castillo/David Valdez
DVP-19-5/CDC13
1H 300.2 MHz
Ref. TMS 0 ppm
200-1
VNA5
8536
Pulse Sequence: s2pu1



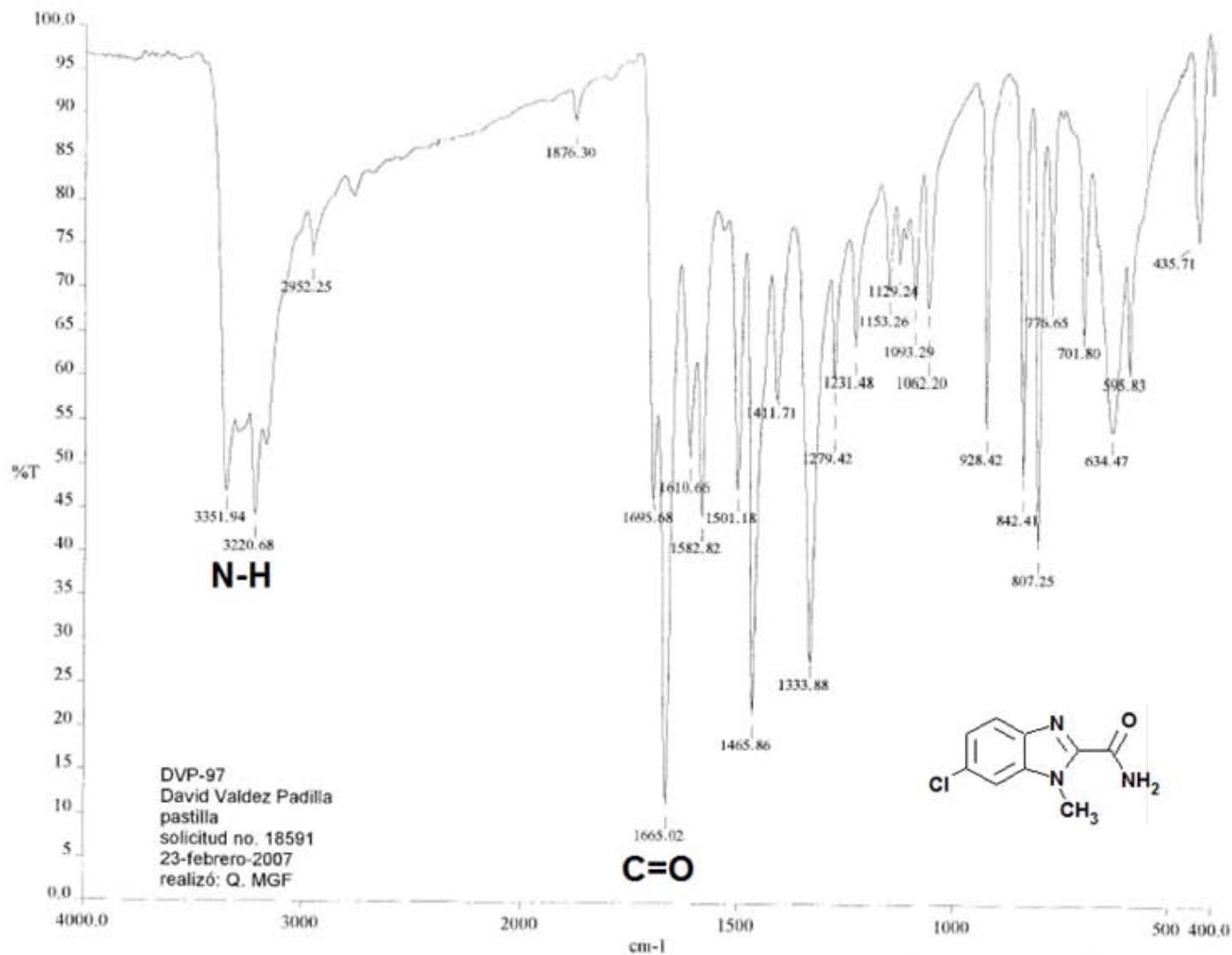
2-(oxoetil)-1-metil-1H-bencimidazol (36)

Espectro 90

USM-UMAM
 04-07-02
 Dr. Rafael Castillo/Devia Valdez
 DVP-14-4/CDC13
 LSC 75.5 MHz
 Ref. CDCl₃ 77 ppm
 200-1
 VNAS
 03.08
 Pulse Sequence: s2ps1



2-(oxoetil)-1-metil-1H-benzimidazol (36) Espectro 91



c:\pel_data\spectra\rafael castillo\dvp18591.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13)

Espectro 92

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1901		DVP-97	190	OT4233a	.933

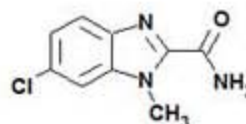
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	19.72479
Carbon (%)	51.83789
Hydrogen (%)	4.001351
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1911		DVP-97	191	OT4233b	.854

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	19.69873
Carbon (%)	51.82224
Hydrogen (%)	4.02378
Sulphur (%)	0



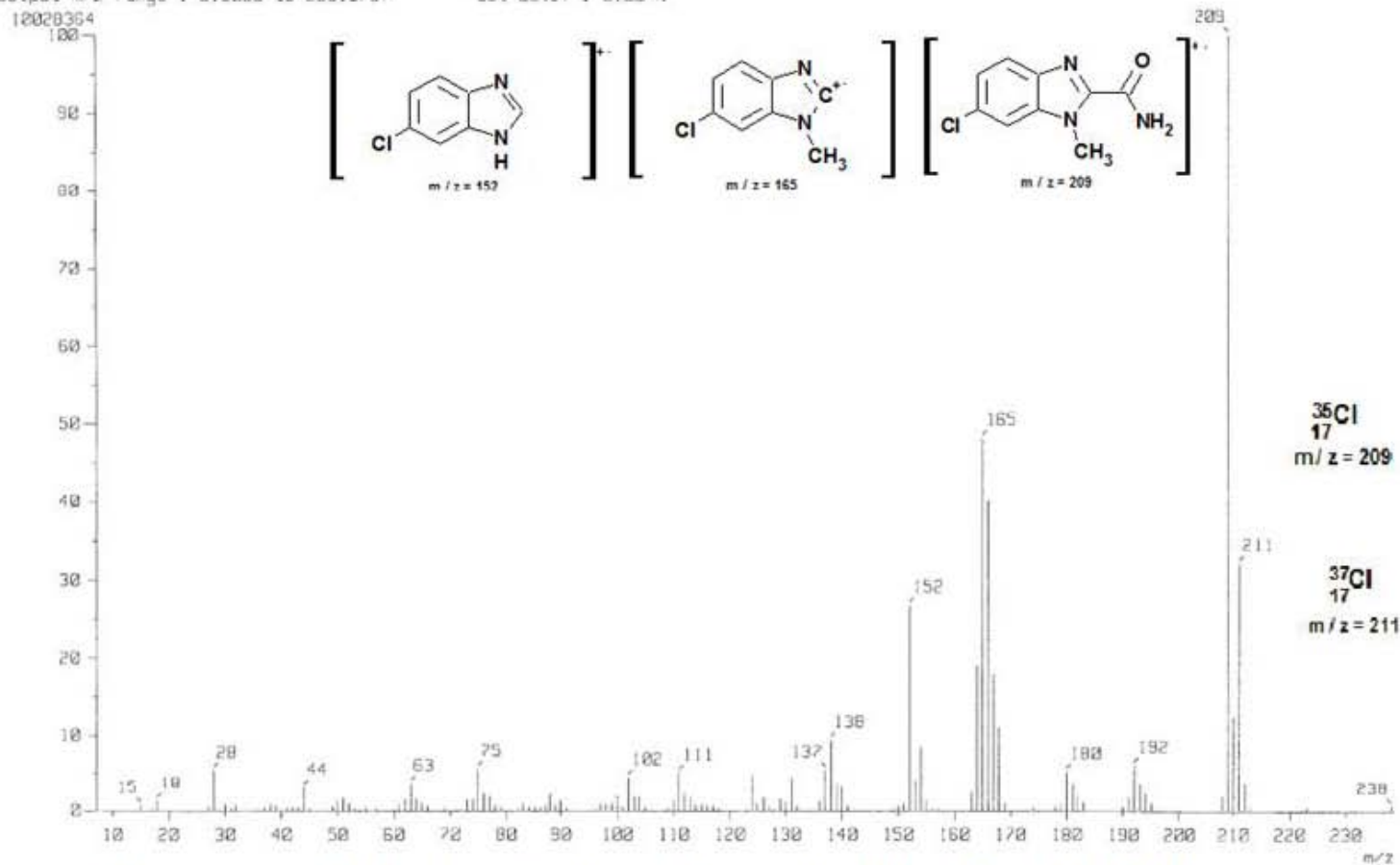
	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	19.71176	1.673248E-02	8.488579E-02	2.799761E-04
Carbon (%)	51.83006	2.433825E-02	4.695779E-02	5.923505E-04
Hydrogen (%)	4.012566	1.577295E-02	.3930889	2.487859E-04
Sulphur (%)	0	0	0	0

Espectro 93

6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 51.56	Fecha de análisis: 21 de Marzo 2007
H= 3.86	Realizó: Nayeli Balbiaux
N= 20.04	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-852 Date : 15-Mar-107 17:26
 Sample: 47 STE-118B M210 DVP-97 JeolRXS05HA
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.32 min Scan# : (6,10) Temp : 278.3 deg.C
 BP : m/z 209.0000 Int. : 956.38
 Output m/z range : 8.3086 to 238.5757 Cut Level : 0.00 %

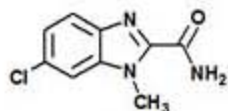


6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13) Espectro 94

[Elemental Composition]
Data : Dr-Rafael-Castillo144 Date : 16-Mar-2007 18:48 Page: 1
Sample: 63-STE-1188 DVP-97
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.49 min Scan#: (2,6)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/0
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mm if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3,0 - 11,0

Observed m/z	Int%
209.0362	0.7

Calculated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
209.0356	+2.9	7.0	9	8	1	1	1



Fórmula Molecular = C₉H₈ClN₂O

m / z = 209

6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13)

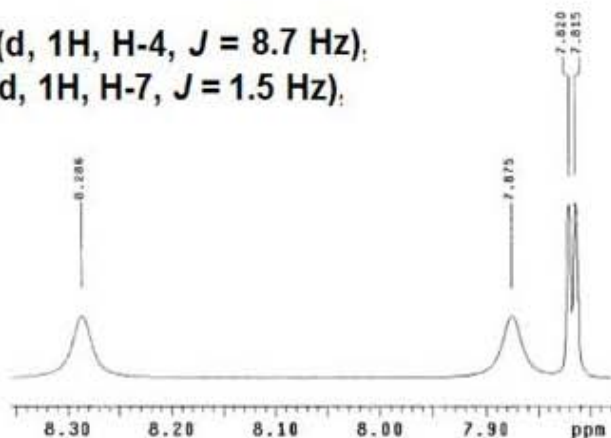
Espectro 95

U.N.A.M. Instituto de Química ICh
 Sec. Tec
 Dr. R. Castillo
 Clave: DVI-43
 Disolvente: DMSO
 Experimento 1H
 Varian Unity300 300 MHz (C)
 No. de Registro STE-1188
 14-03-07
 Pulse Sequence: s7pu1

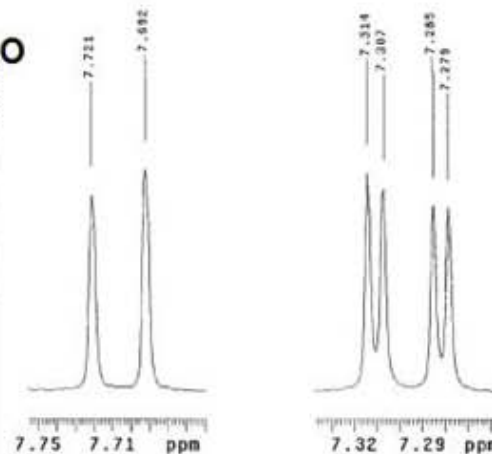
4.08 ppm (s, 3H, NCH₃)

7.87 y 8.28 (s, 2H, NH₂, intercambio con D₂O)

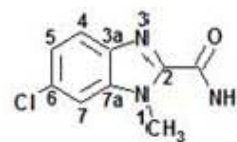
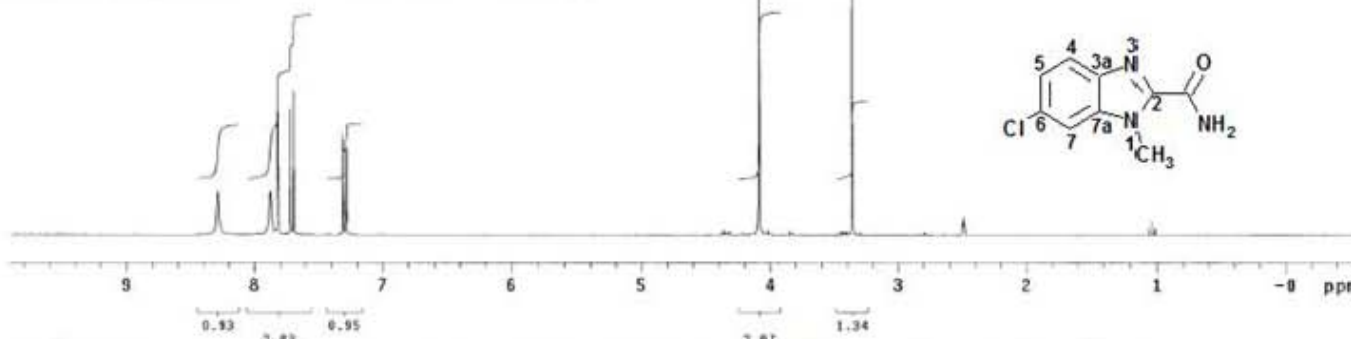
7.71 ppm (d, 1H, H-4, J = 8.7 Hz);
 7.81 ppm (d, 1H, H-7, J = 1.5 Hz);



H₂O



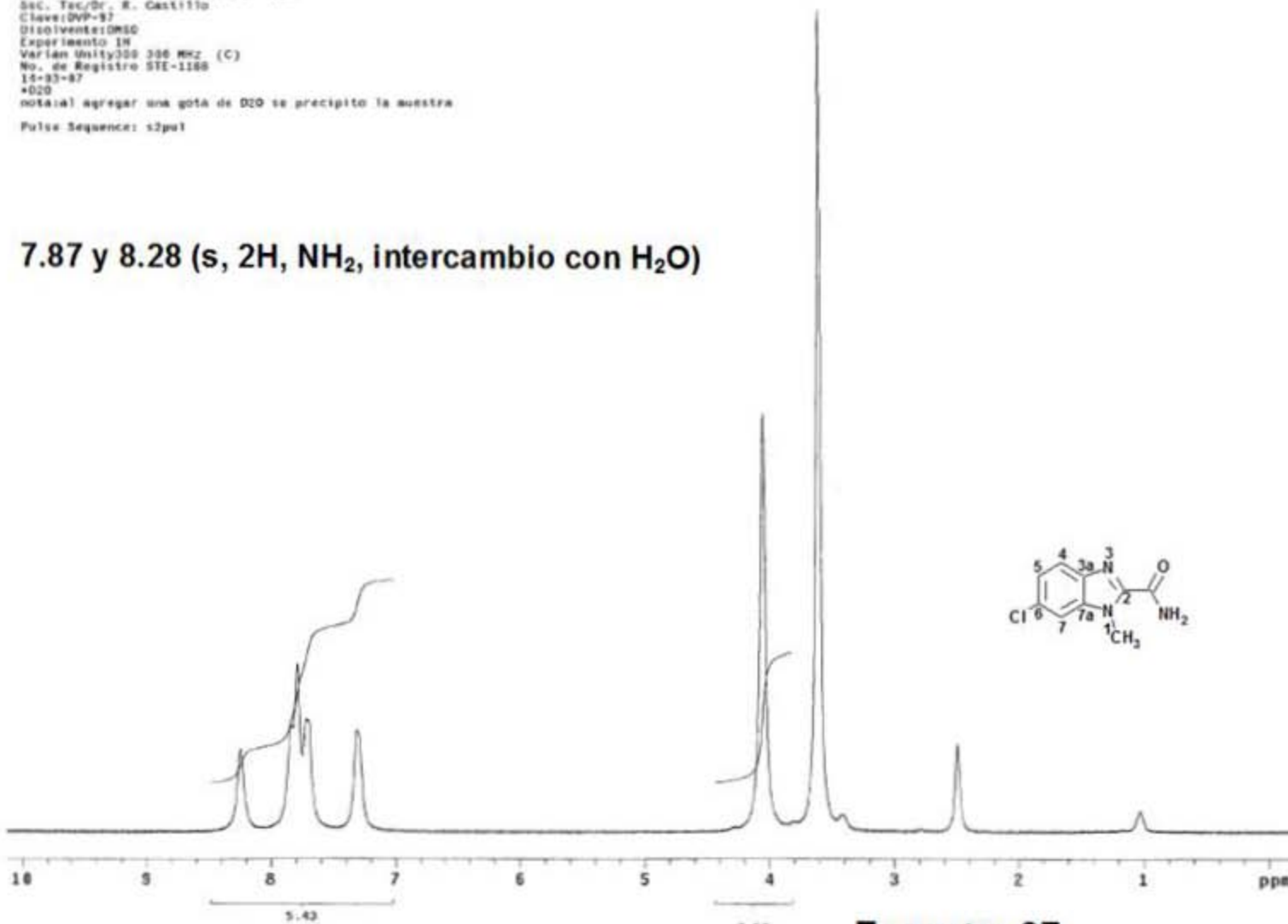
7.29 (dd, 1H, H-5, J = 19 Hz, J = 8.5 Hz)



6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13) Espectro 96

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Sec. Tec/Dr. E. Castillo
 Clave: DVP-87
 Disolvente: DMSO
 Experimento: IN
 Varian Unity300 300 MHz (C)
 No. de Registro STE-1188
 15-83-87
 *020
 nota: al agregar una gota de D2O se precipito la muestra
 Pulse Sequence: s2p1

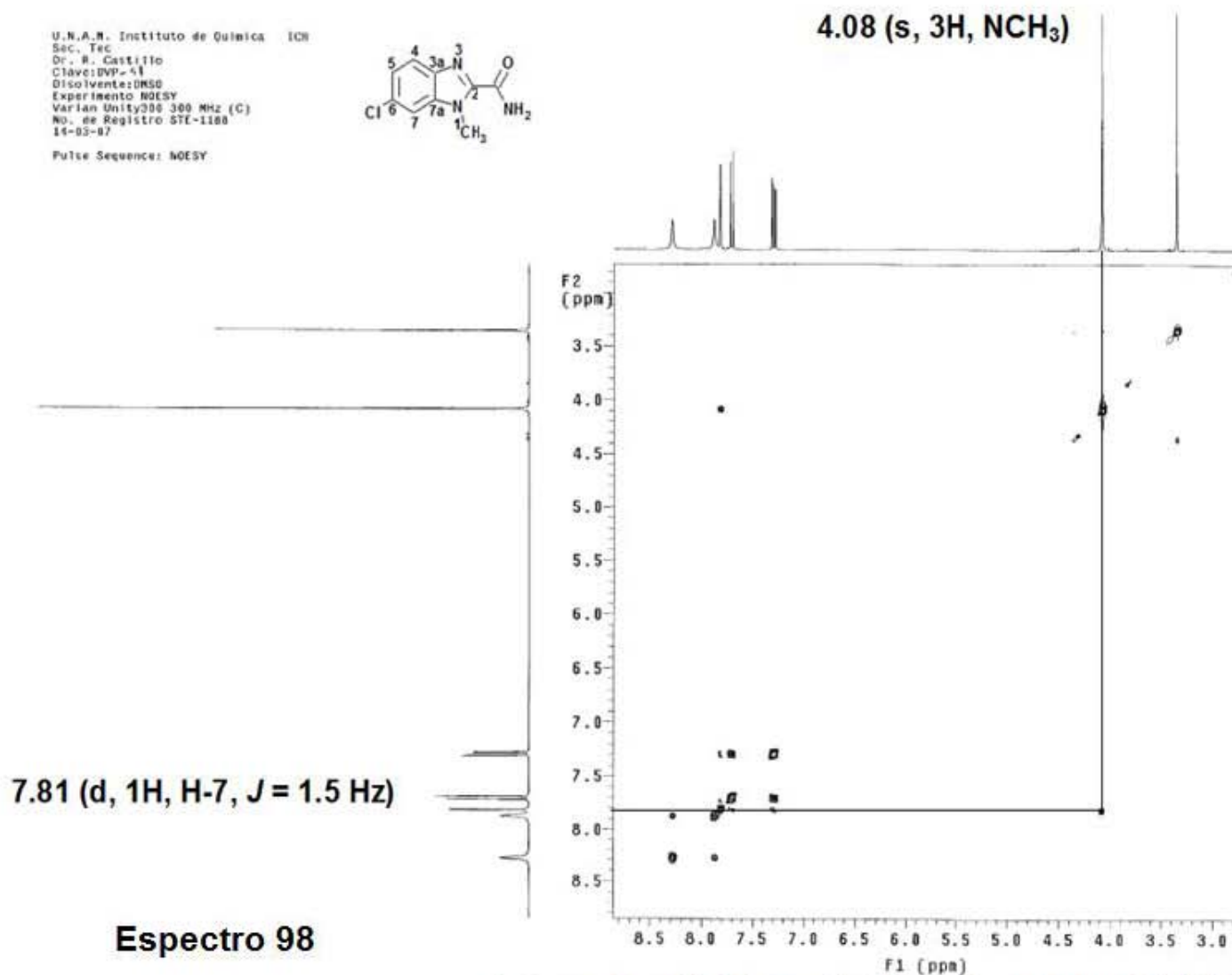
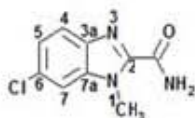
7.87 y 8.28 (s, 2H, NH₂, intercambio con H₂O)



6-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (13)

Espectro 97

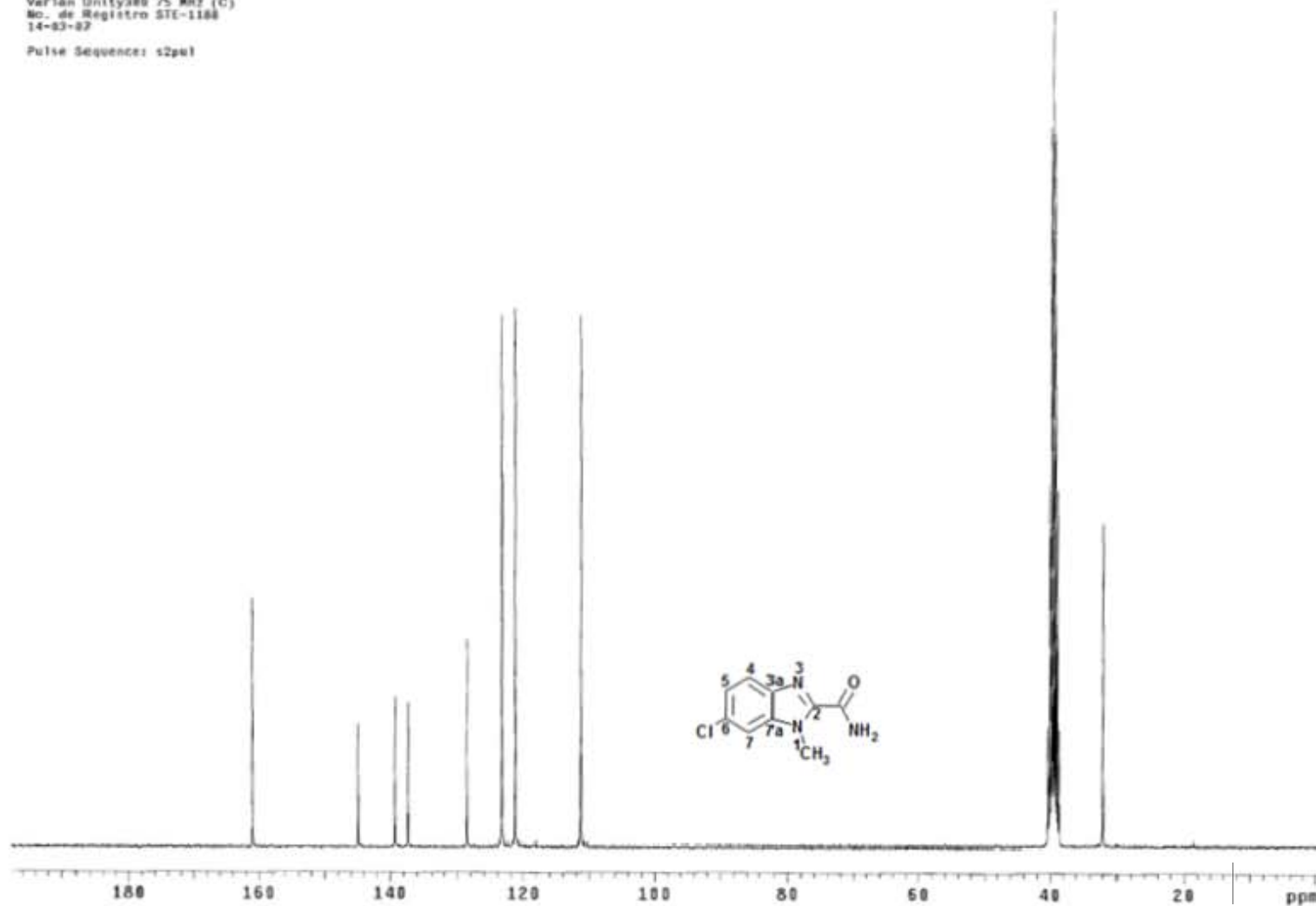
U.N.A.M. Instituto de Química ICI
 Sec. Tec
 Dr. R. Castillo
 Clave: DVP-51
 Disolvente: DMSO
 Experimento: NQESY
 Varian Unity300 300 MHz (C)
 No. de Registro: STE-1188
 14-05-87
 Pulse Sequence: NQESY



Espectro 98

6-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (13)

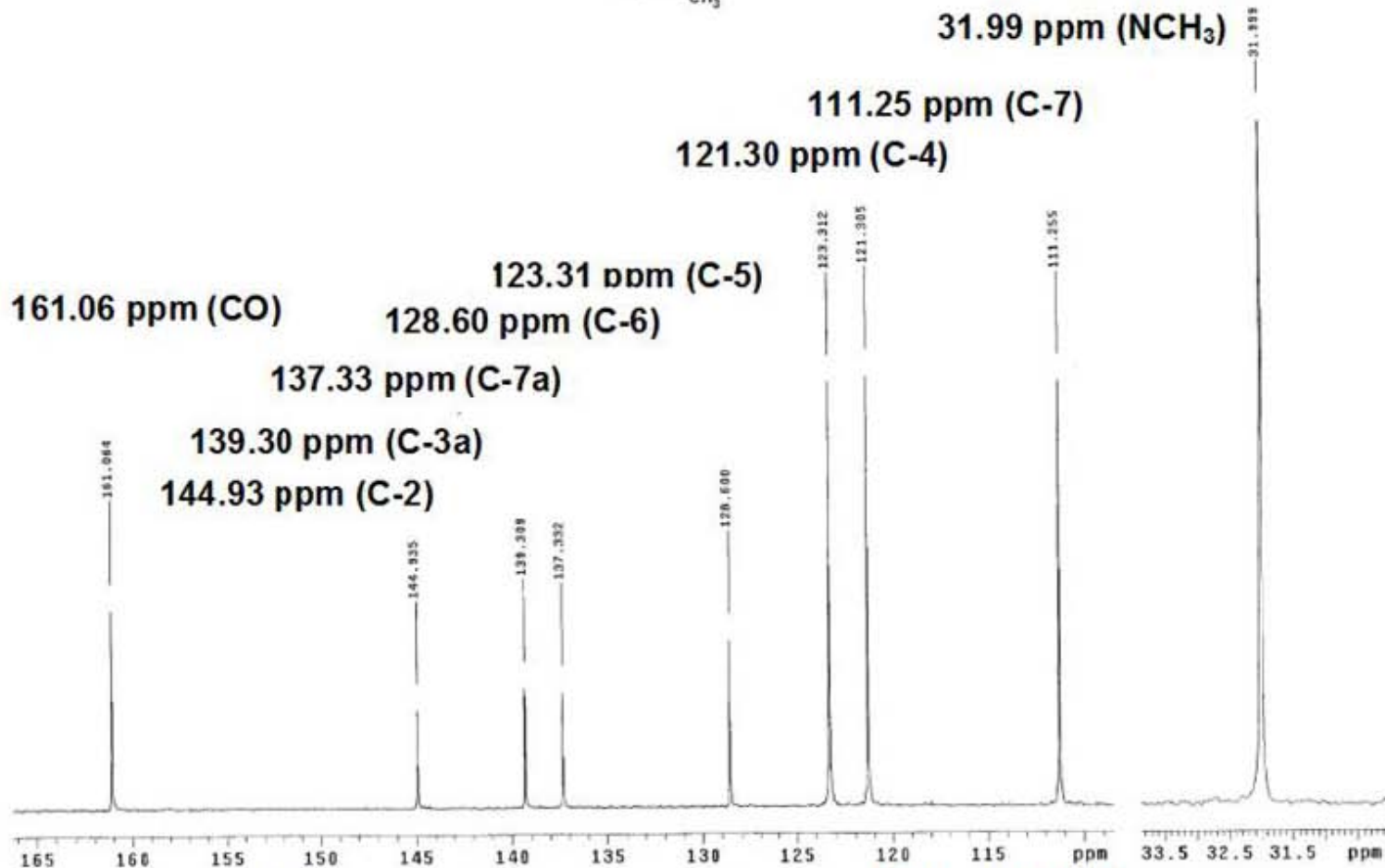
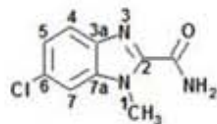
U.N.A.M. Instituto de Química ICM
 Sec. Tec
 Dr. R. Castillo
 Clave: DVP-91
 Disolvente: DMSO
 Experimento: 13C
 Varian Unity300 75 MHz (C)
 No. de Registro: STE-1188
 14-83-87
 Pulse Sequence: s2ps1



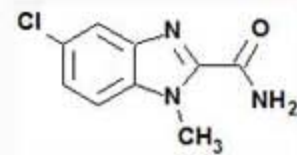
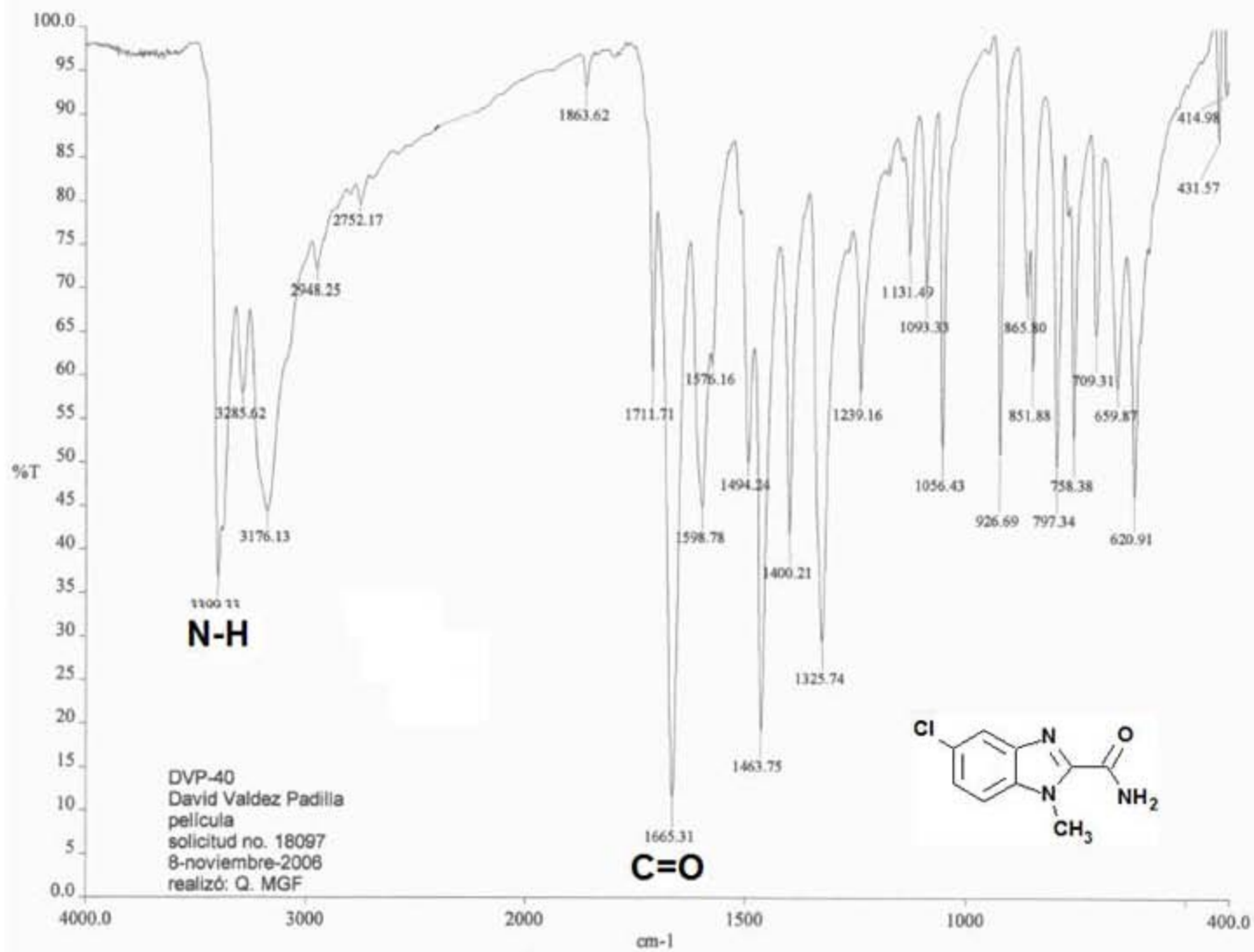
6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13)

Espectro 99

U.N.A.M. Instituto de Química IQuI
 Sec. Tec
 Dr. R. Castillo
 Clave: DVP-44
 Disolvente: DMSO
 Experimento: DEPT
 Varian Unity300 75 MHz (C)
 No. de Registro: STC-1108
 14-02-07
 Pulse Sequence: DEPT



6-Cloro-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (13) Espectro 100



Espectro 101

5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
46	1	DVP-40	46	OT4240a	.859

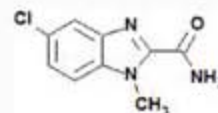
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	19.51617
Carbon (%)	50.89578
Hydrogen (%)	3.790965
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
47	1	DVP-40	47	OT4240b	.575

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	20.08094
Carbon (%)	52.15652
Hydrogen (%)	3.668556
Sulphur (%)	0

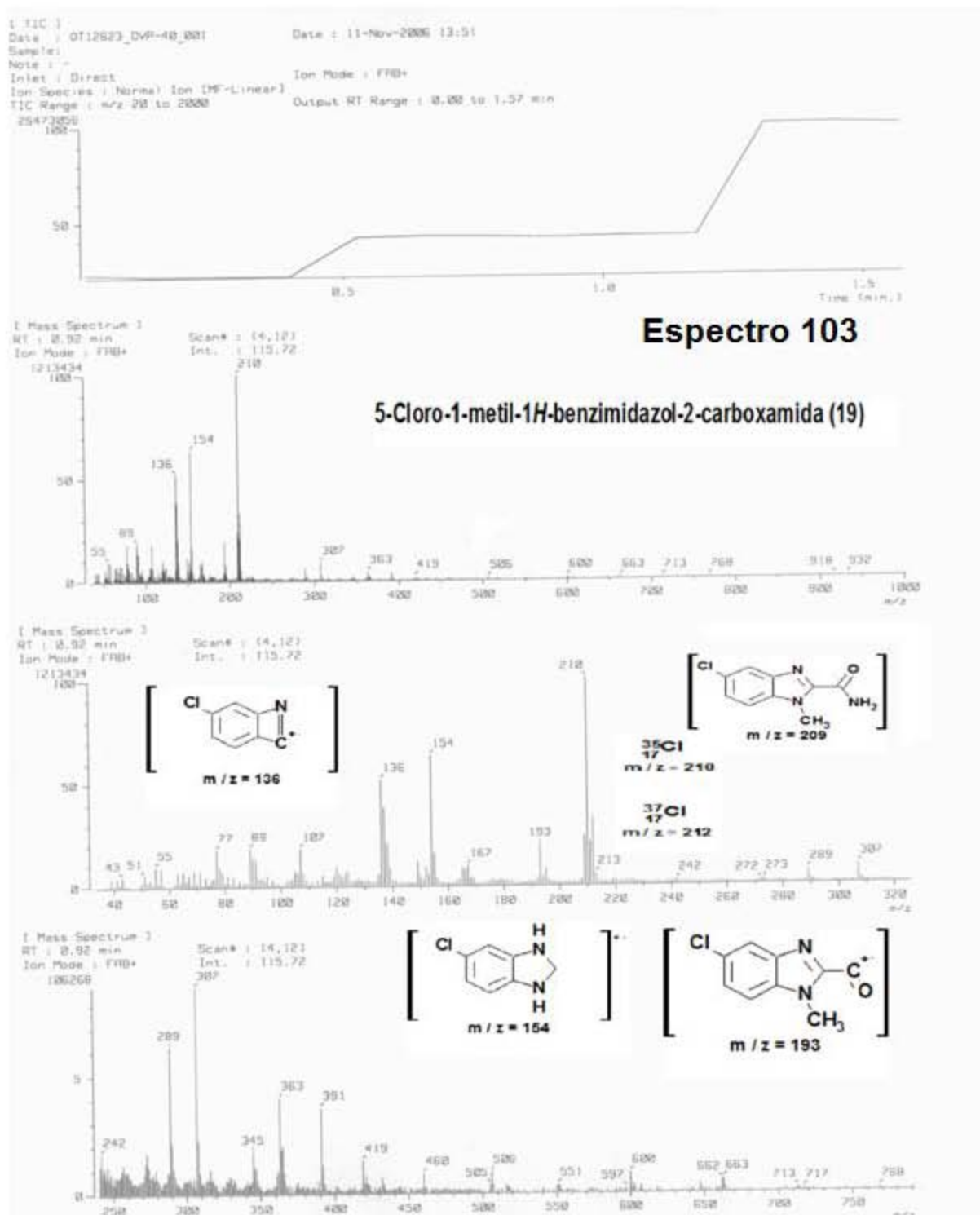


.....	Average	Group 1			
		Std. Dev.	% Rel.	S. D.	Variance
Nitrogen (%)	19.79856	.3993385	2.017008		.1594712
Carbon (%)	51.52615	.8915657	1.730317		.7948894
Hydrogen (%)	3.729761	8.654813E-02	2.320474		7.490578E-03
Sulphur (%)	0	0	0		0

Espectro 102

5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 51.56	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 3.85	Realizó: Victor Hugo Lemus
N= 20.04	Observaciones: Ninguna
S= 0	

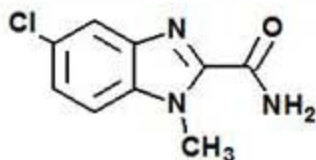


[Elemental Composition]

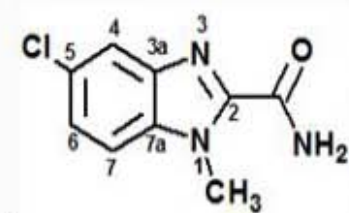
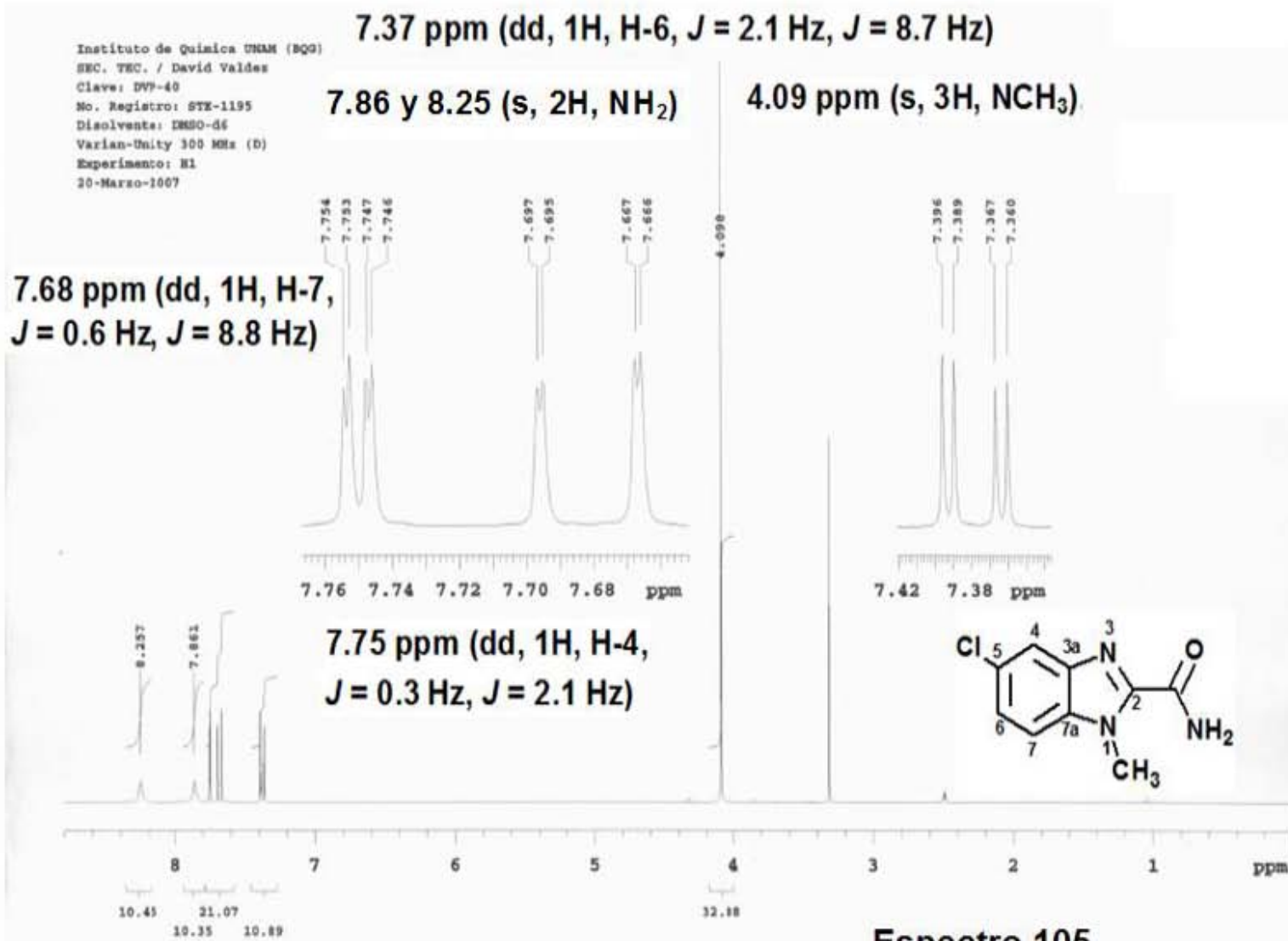
Page: 1

Data : Dr-Rafael-Castillo125 Date : 15-Mar-2007 19:16
Sample: 54-STE-1195 DVP-40
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 4.42 min Scan#: (8,11)
Elements : C 14/0, H 20/0, O 3/1, N 4/2, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%						
210.0436	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
210.0434	+0.9	6.5	9	9	1	3	1

Fórmula Molecular = C₉H₉ClN₃O**5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)****Espectro 104**

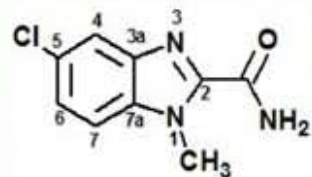
Instituto de Química UNAM (BQO)
 SEC. TEC. / David Valdez
 Clave: DV9-40
 No. Registro: STX-1195
 Disolvente: DMSO-d₆
 Varian-Unity 300 MHz (D)
 Experimento: H1
 20-Marzo-2007



Espectro 105

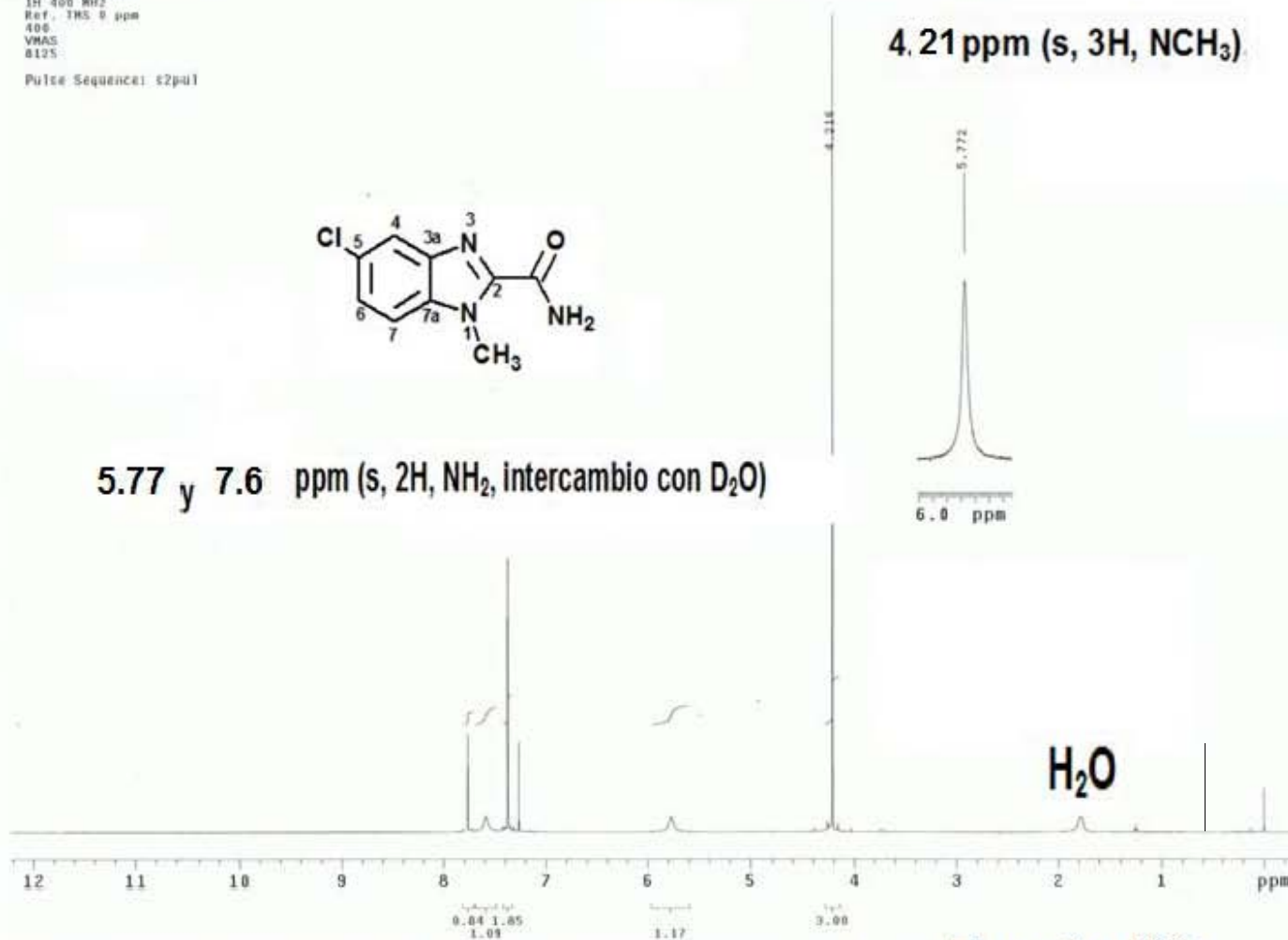
5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

IESAI-UNAM
 13-11-06
 Dr. Rafael Castillio/David Valdez
 DVP-60/CDC13
 1H 400 MHz
 Ref. TMS 0 ppm
 406
 VMAS
 6125
 Pulse Sequence: s2pu1



5.77 y 7.6 ppm (s, 2H, NH₂, intercambio con D₂O)

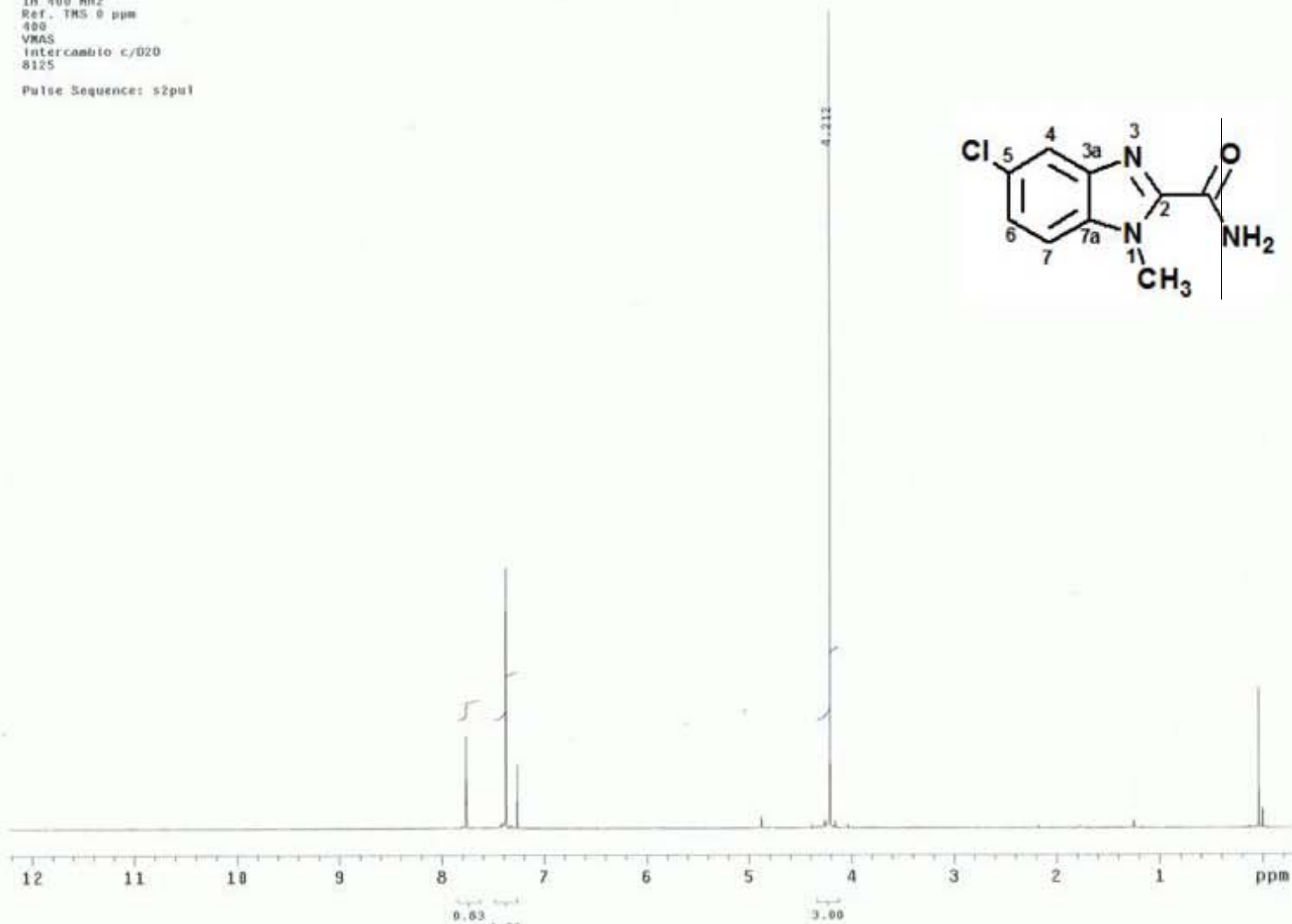
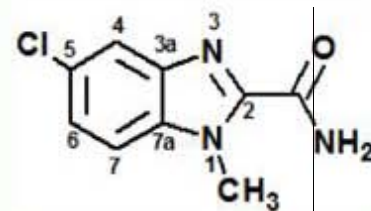
4.21 ppm (s, 3H, NCH₃)



5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

Espectro 106

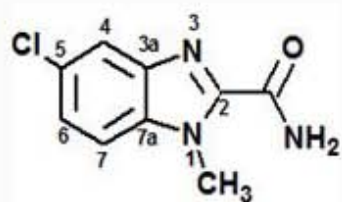
USAI-UNAM
 13-11-06
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-40/CDC13
 1H 400 MHz
 Ref. TMS 0 ppm
 400
 VMAS
 Intercambio c/D2O
 8125
 Pulse Sequence: s2pul



5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

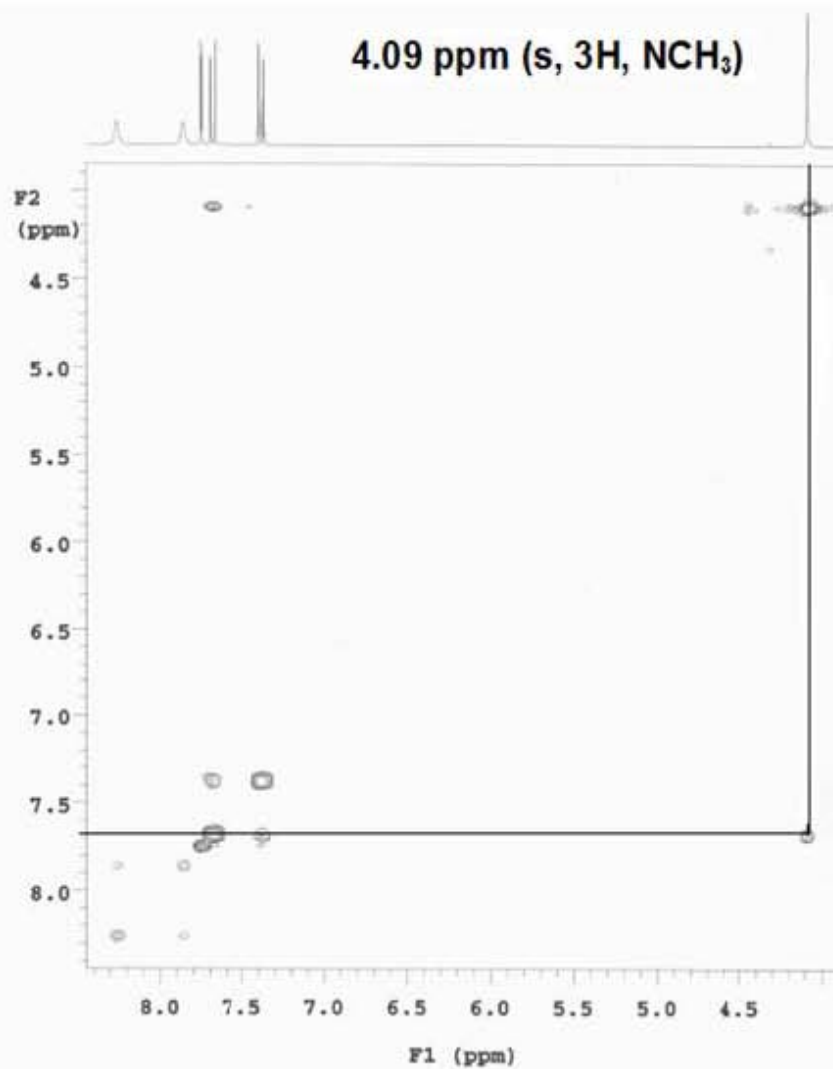
Espectro 107

Instituto de Química UNAM (IQO)
SEC. TEC. / David Valdez
Clave: DVP-40
No. Registro: STE-1195
Disolvente: DMSO-d6
Varian-Unity 300 MHz (D)
Experimento: HRESY
20-Marzo-2007



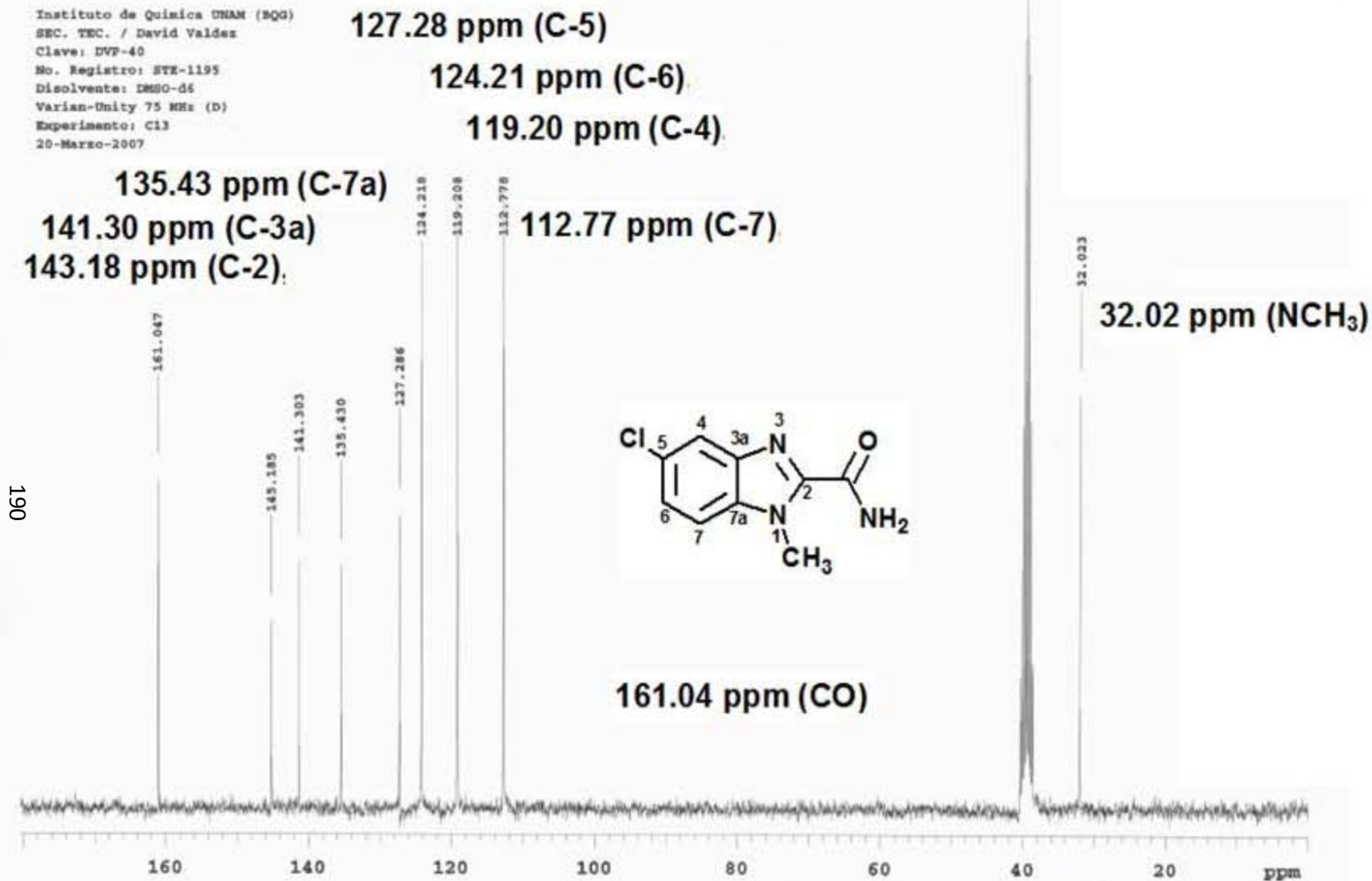
7.68 ppm (dd, 1H, H-7,
 $J = 0.6$ Hz, $J = 8.8$ Hz)

Espectro 108



5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

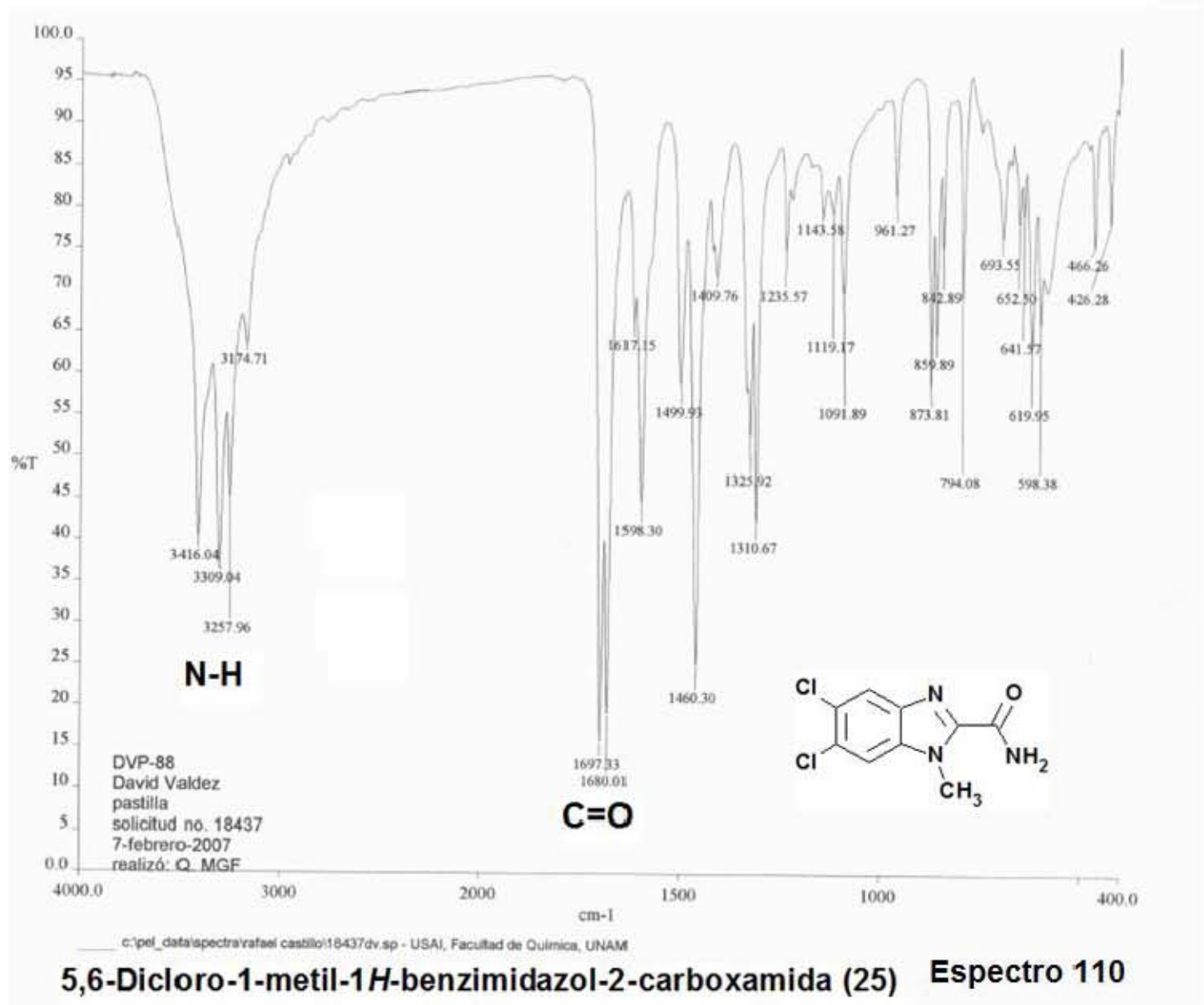
Instituto de Química UNAM (IQG)
 SEC. TEC. / David Valdéz
 Clave: DVF-40
 No. Registro: STX-1195
 Disolvente: DMSO-d6
 Varian-Unity 75 MHz (D)
 Experimento: C13
 20-Marzo-2007



5-Cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (19)

Espectro 109

191



EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1021	DVP-88		102	OT4256a	.831

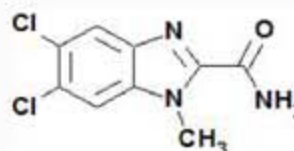
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	17.11735
Carbon (%)	44.90324
Hydrogen (%)	3.293305
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1031	DVP-88		103	OT4256b	.909

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	17.12218
Carbon (%)	44.70637
Hydrogen (%)	3.274421
Sulphur (%)	0

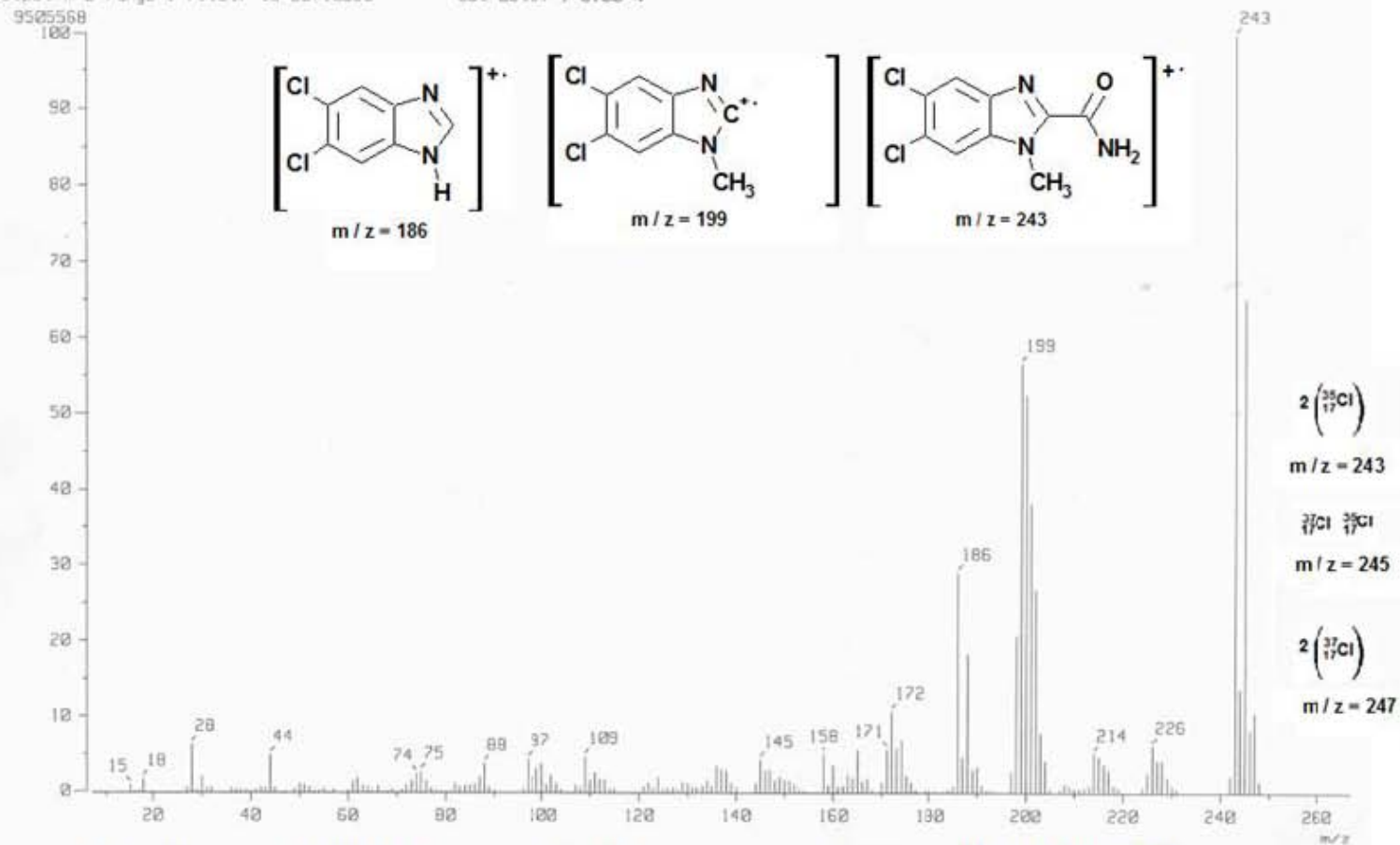


.....	Average	Group 1			
		Std. Dev.	% Rel.	S. D.	Variance
Nitrogen (%)	17.11977	7.900252E-03	4.614696E-02		6.241398E-05
Carbon (%)	44.80481	.1394839	.3113146		1.945576E-02
Hydrogen (%)	3.283863	1.328916E-02	.4046807		1.766018E-04
Sulphur (%)	0	0	0		0

Espectro 111 5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (25)

% Teorico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 44.29	Fecha de análisis: 29 de marzo 2007
H= 2.89	Realizó: Victor Lemus
N= 17.22	Observaciones: Ninguna.
S= 0	

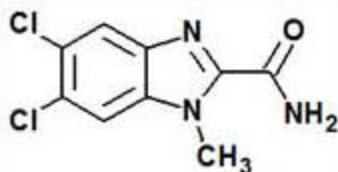
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-856 Date : 15-Mar-187 17:37
 Sample: S1 STE-1193 M218 DVP-88 Jec1RX525HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 0.41 min Scan# : (9,12) Temp : 281.3 deg.C
 BP : m/z 243.0000 Int. : 986.52
 Output m/z range : 7.1217 to 267.0623 Cut Level : 0.00 %



5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (25) Espectro 112

[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo171 Date : 20-Mar-2007 13:55
Sample: 69-STE-1193 DVP-88
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.39 min Scan#: (4,5)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 3/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 10.0

Observed m/z	Int%							
244.0045	100.0							
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	
244.0044	+0.2	6.5	9	8	1	3	2	



Fórmula Molecular = $C_9H_7Cl_2N_3O$

5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (25)

Espectro 113

7.92 ppm y 8.30 ppm (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O)

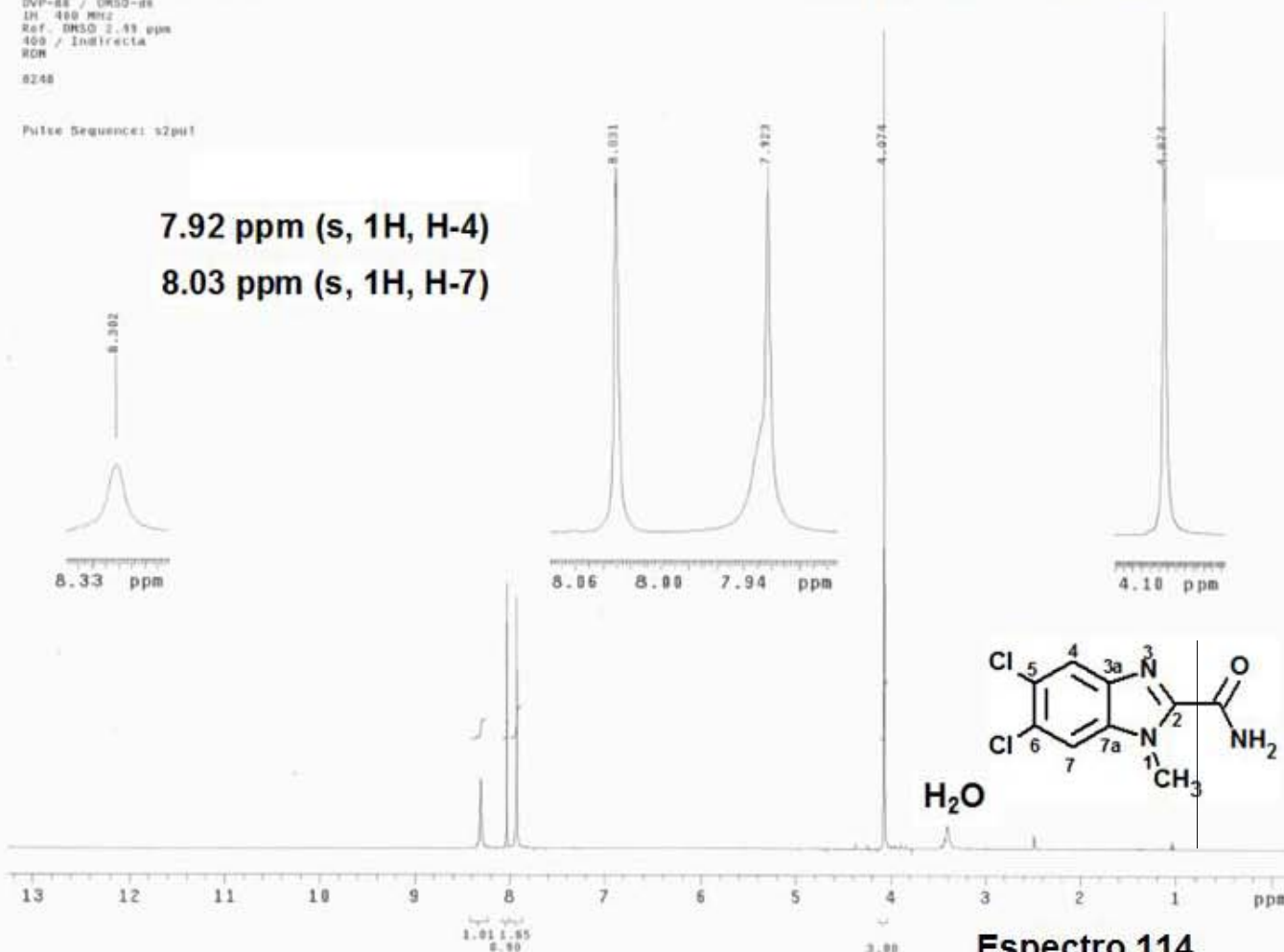
4.07 ppm (s, 3H, NCH₃)

USAI-UMAM
21/FEBRILEO/2007
Dr. Rafael Castillo / David Valdez
DVP-88 / QM50-88
IH 400 MHz
Ref. DMSO 2.99 ppm
400 / Indirecta
RDM
8248

Pulse Sequence: s2pul

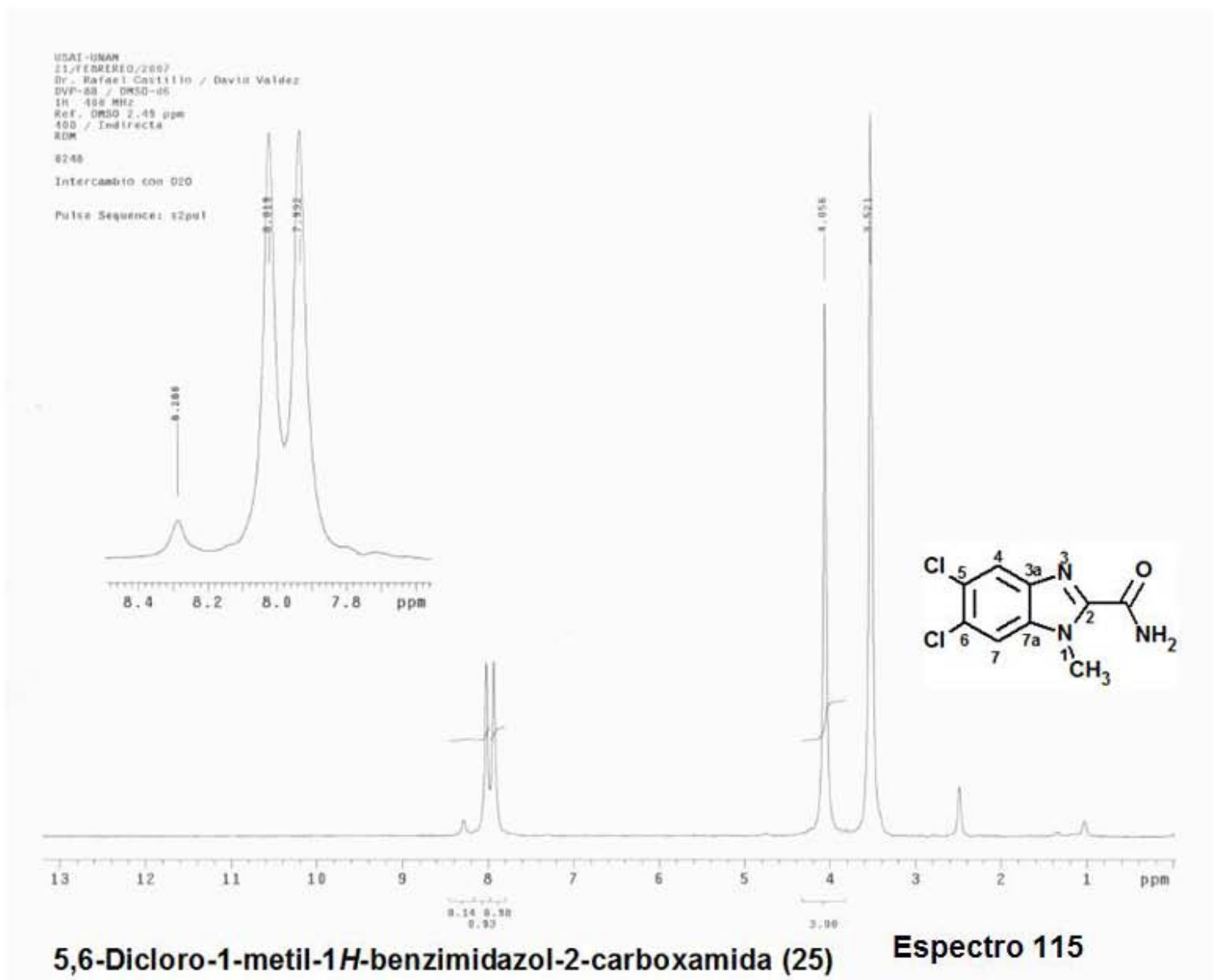
7.92 ppm (s, 1H, H-4)

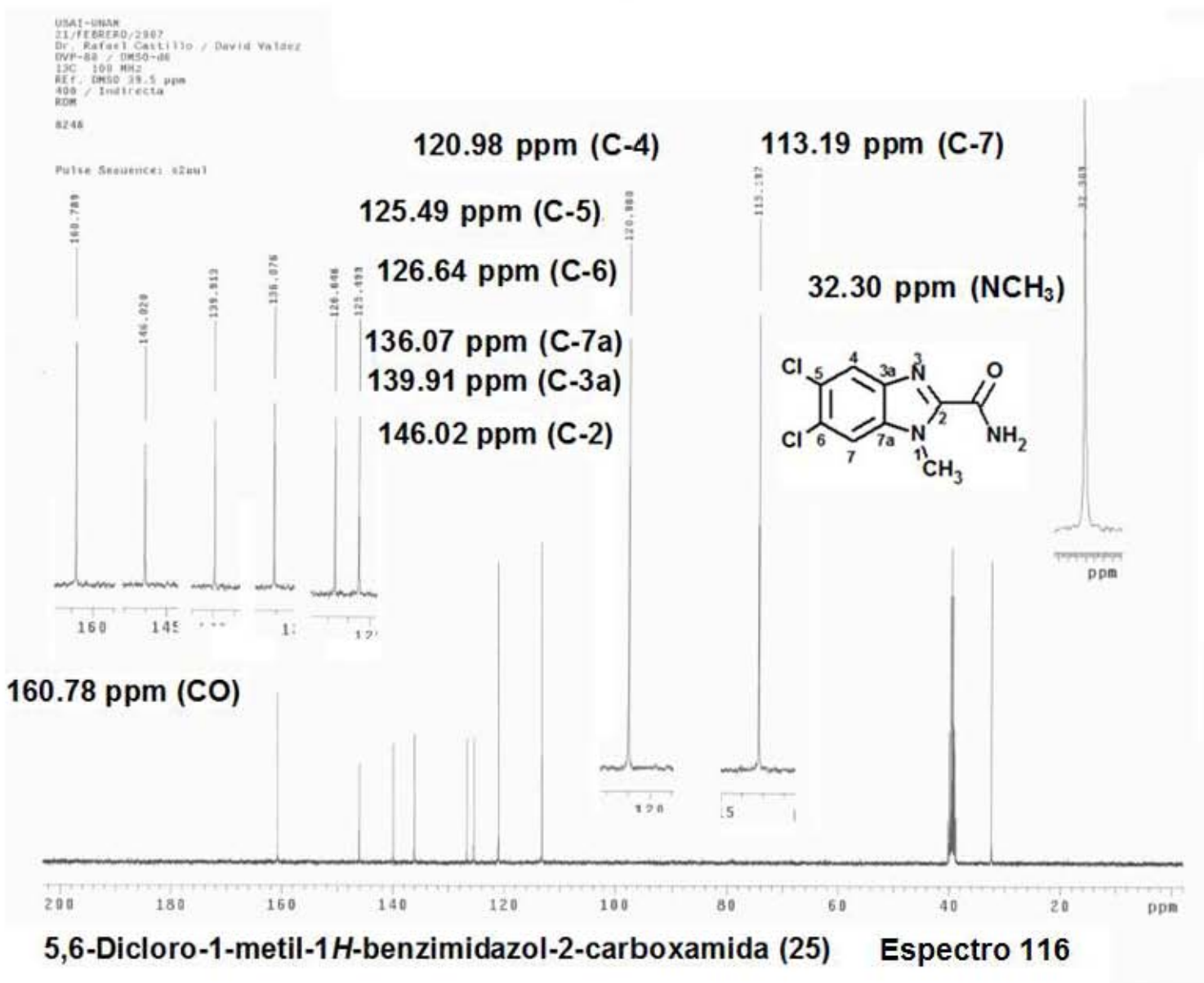
8.03 ppm (s, 1H, H-7)

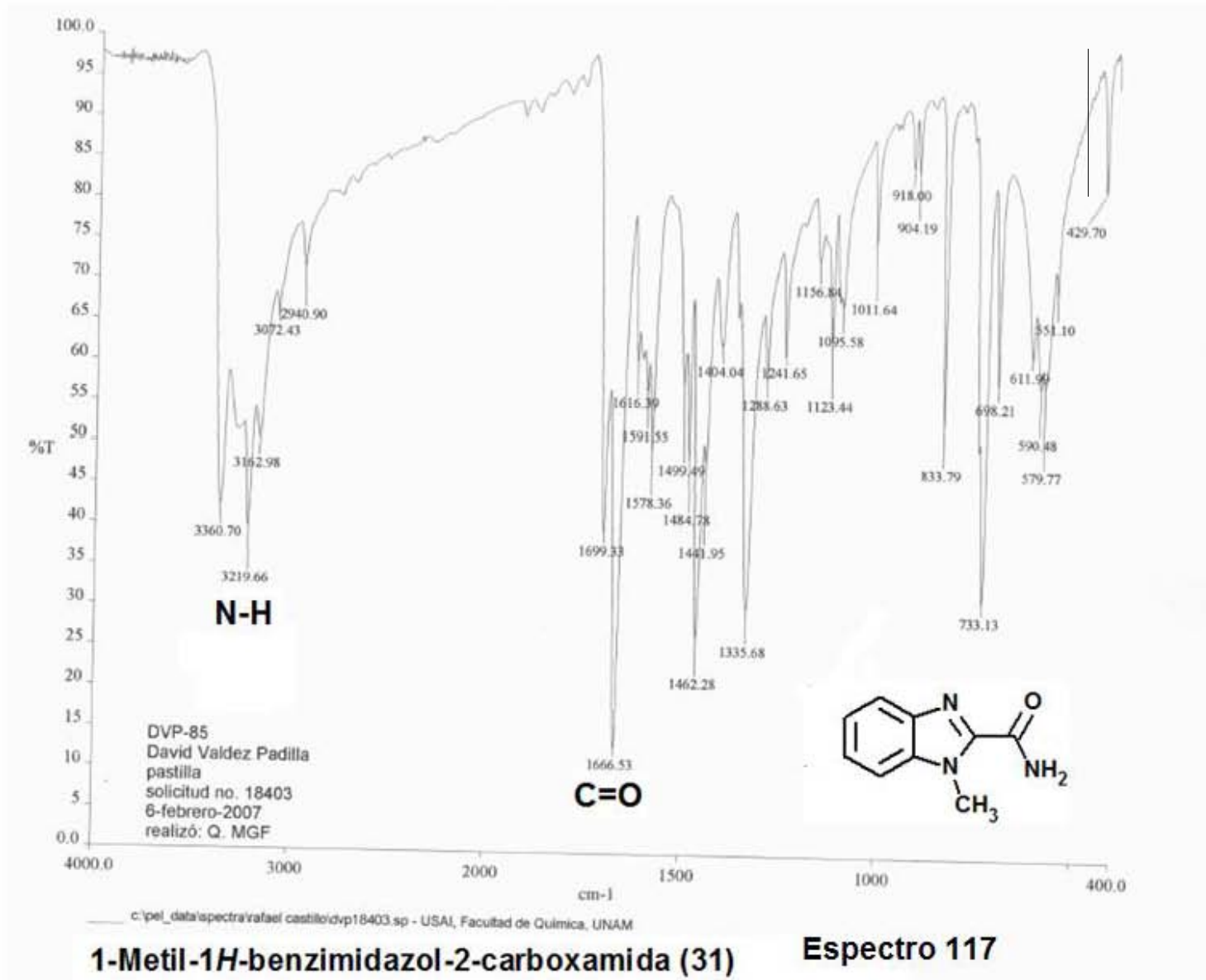


Espectro 114

5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (25)







EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
39	1	DVP-85	39	OT4236b	.83

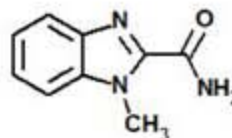
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	23.94137
Carbon (%)	62.14838
Hydrogen (%)	5.271253
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
51	1	DVP-85	51	OT4236c	.861

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	23.9699
Carbon (%)	62.0108
Hydrogen (%)	5.243272
Sulphur (%)	0



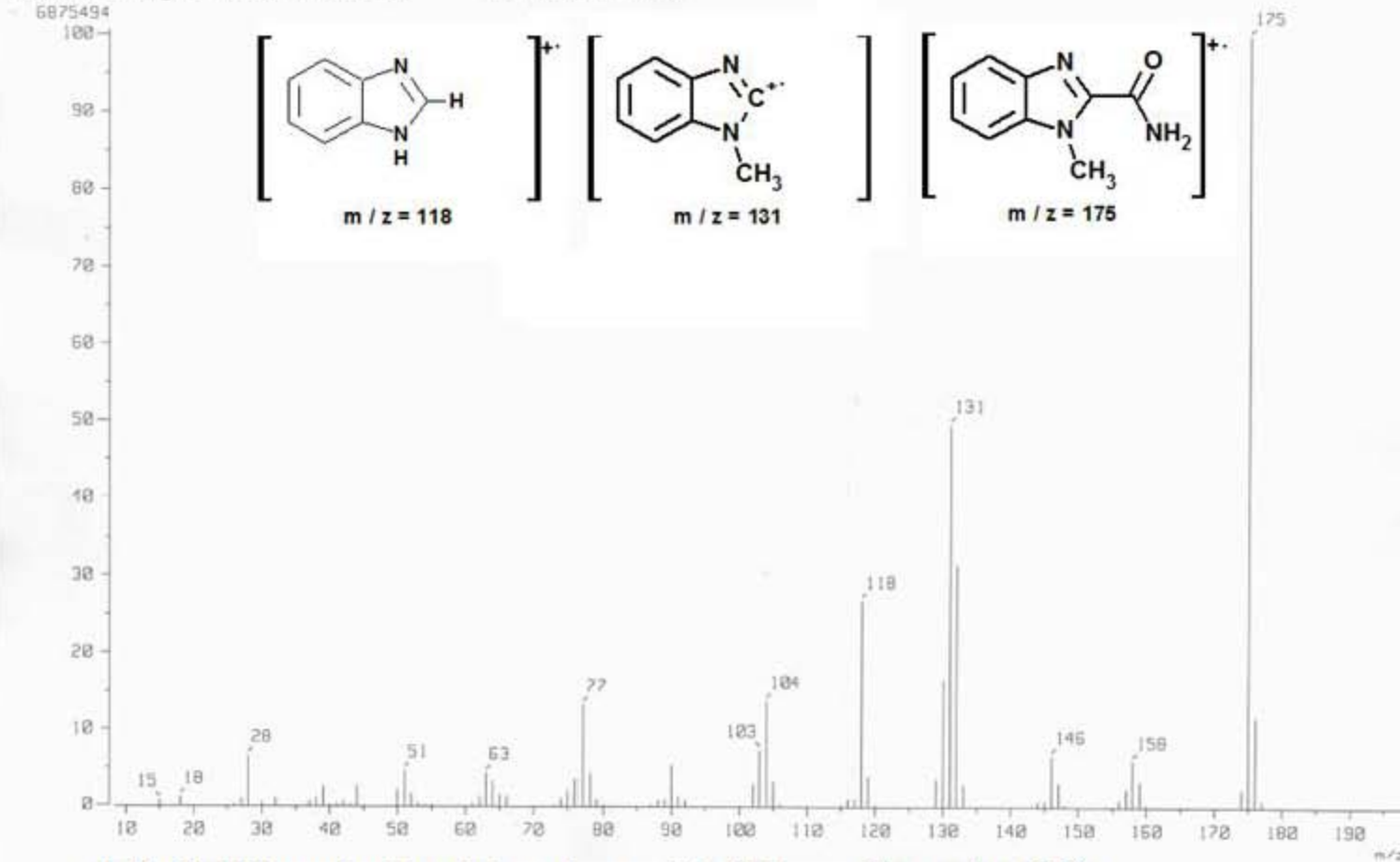
.....	Average	Group 1		
		Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	23.95564	2.140181E-02	8.933935E-02	4.580374E-04
Carbon (%)	62.07959	9.645502E-02	.1553732	9.30357E-03
Hydrogen (%)	5.257262	1.987961E-02	.3781362	3.951991E-04
Sulphur (%)	0	0	0	0

1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)

Espectro 118

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 61.70	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 5.18	Realizó: Víctor Hugo Lemus
N= 23.99	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-055 Date : 15-Mar-07 17:35
 Sample: 50 STE-1192 M210 DVP-05 JeolFX505HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 0.36 min Scan# : (7,11) Temp : 272.6 deg.C
 BP : m/z 175.0000 Int. : 651.93
 Output m/z range : 0.3005 to 196.2195 Cut Level : 0.00 %

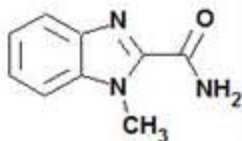


1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)

Espectro 119

[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo142 Date : 16-Mar-2007 15:44
Sample: 61-STE-1192 DVP-85
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 0.50 min Scan#: (1,3)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 19.0

Observed m/z	Int%					
175.0738	15.5					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
175.0746	-4.6	7.0	9	9	1	3



Fórmula Molecular = C₉H₉N₃O

1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)
Espectro 120

USAX-URON
 24/FEBRERO/2007
 Dr. Rafael Castellino / David Valdez
 DNP-85 / CDCl₃
 IN 400 MHz
 Ref. TMS 0 ppm
 400 / Indirecta
 RM

0214

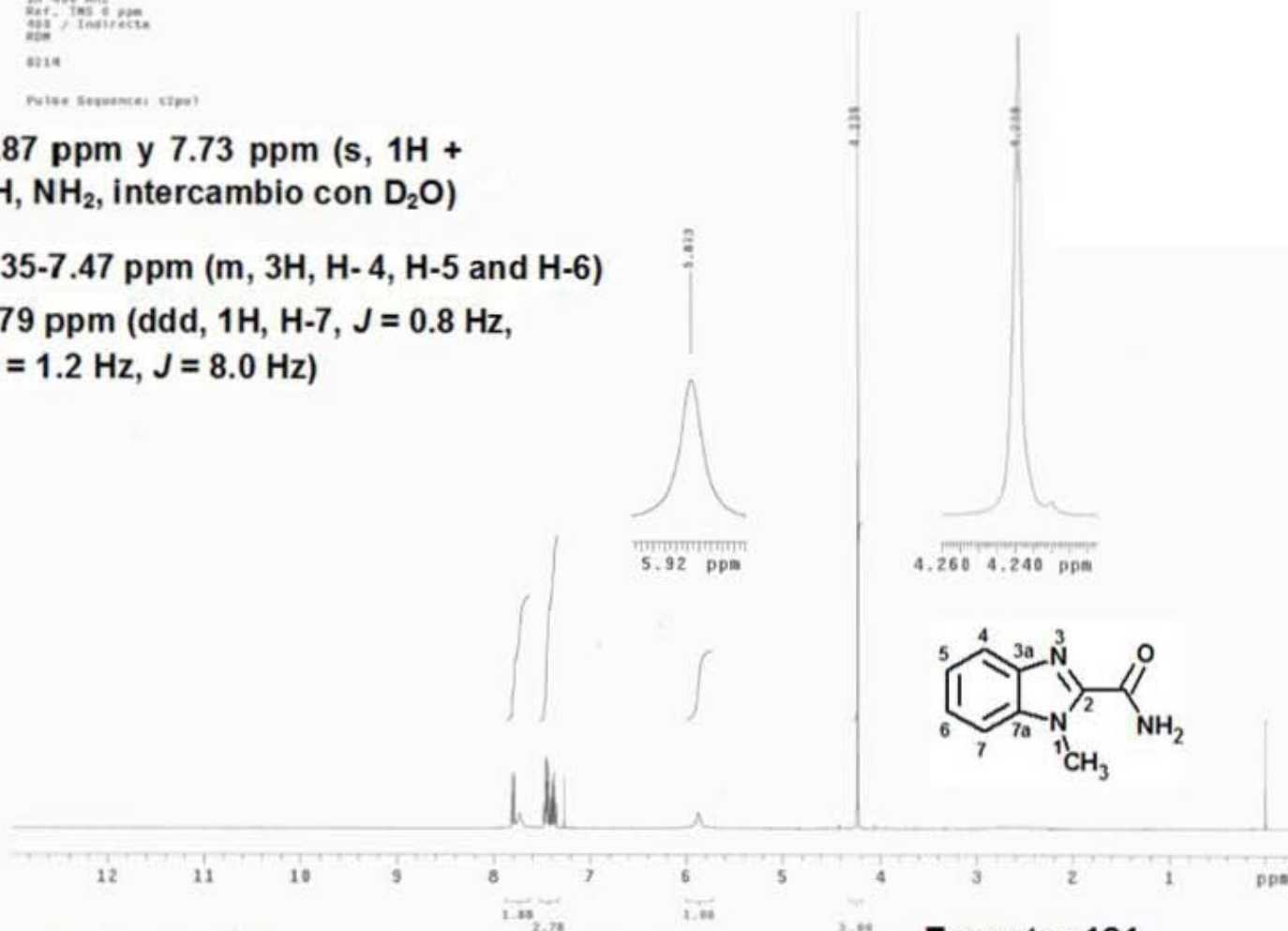
Pulse Sequence: c2pu1

5.87 ppm y 7.73 ppm (s, 1H + 1H, NH₂, intercambio con D₂O)

7.35-7.47 ppm (m, 3H, H-4, H-5 and H-6)

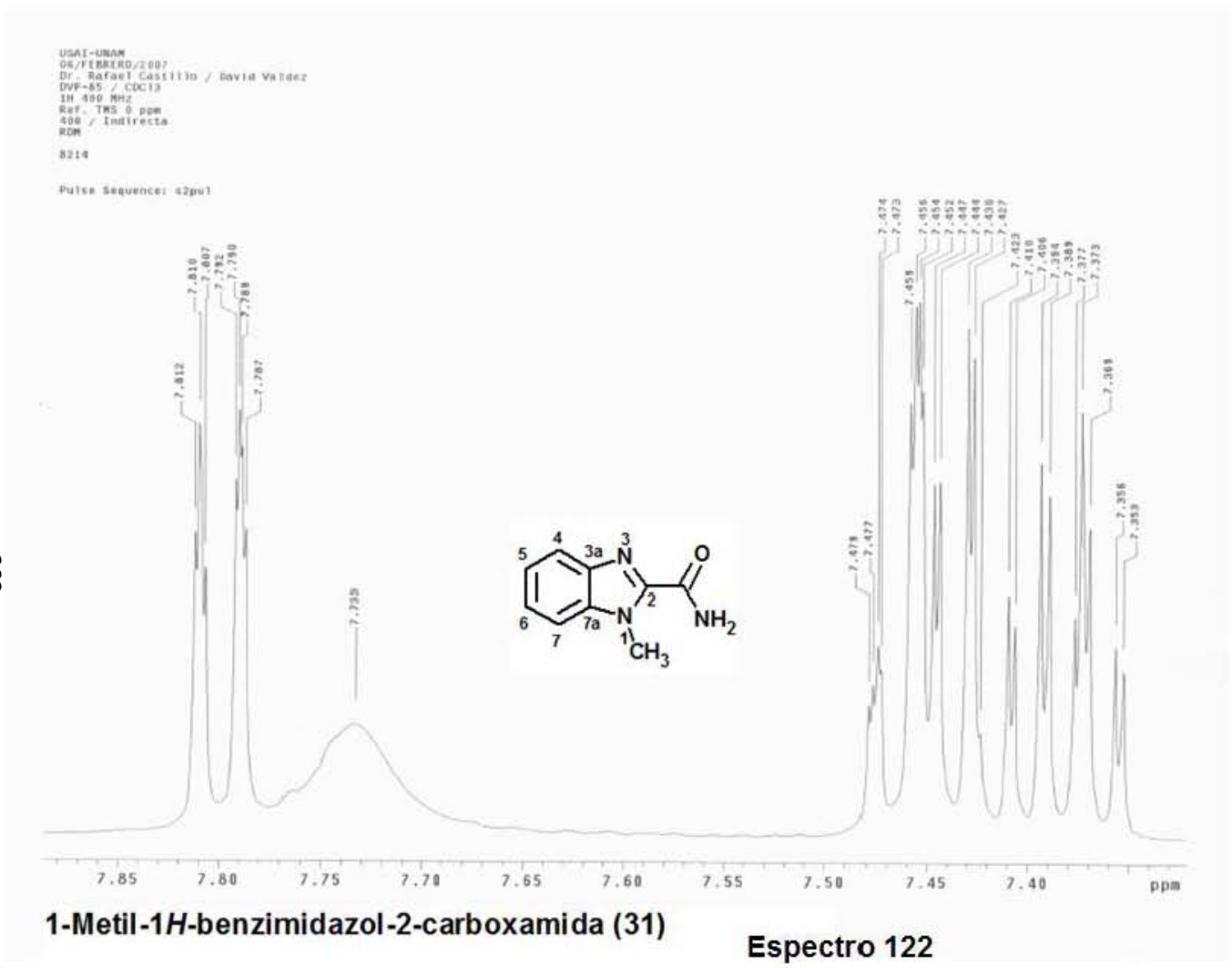
7.79 ppm (ddd, 1H, H-7, J = 0.8 Hz, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz)

4.23 ppm (s, 3H, NCH₃)



1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)

Espectro 121



UNAM-UNAM
 06/12/2007
 Dr. Rafael Castillo / David Valdez
 DVP-05 / CDC13
 IN 400 MHz
 Ref. TMS 0 ppm
 400 / Indirecta
 RDM
 Intercambio con D2O
 8214

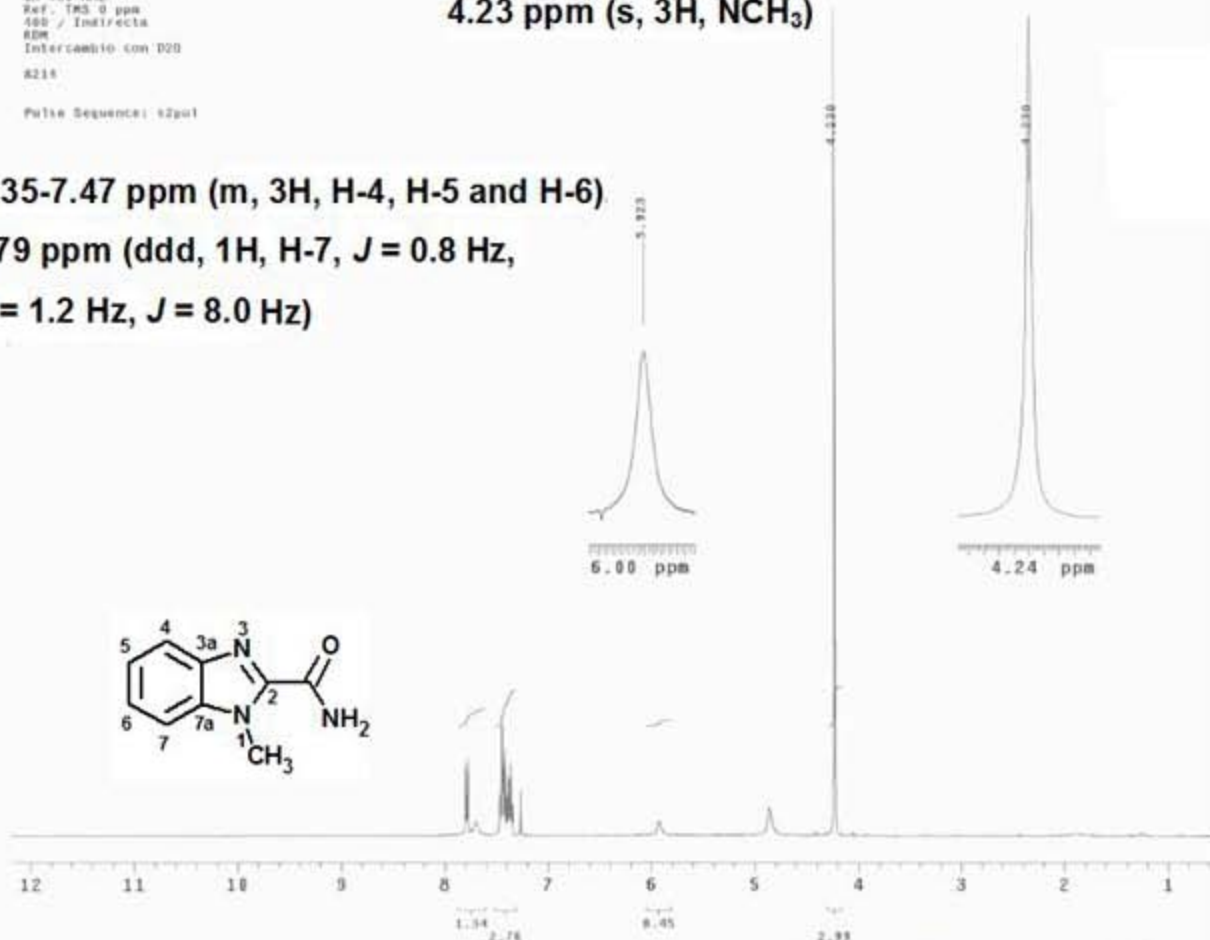
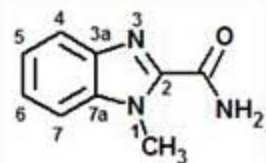
Pulse Sequence: s2pul

4.23 ppm (s, 3H, NCH₃)

7.35-7.47 ppm (m, 3H, H-4, H-5 and H-6)

7.79 ppm (ddd, 1H, H-7, *J* = 0.8 Hz,

J = 1.2 Hz, *J* = 8.0 Hz)



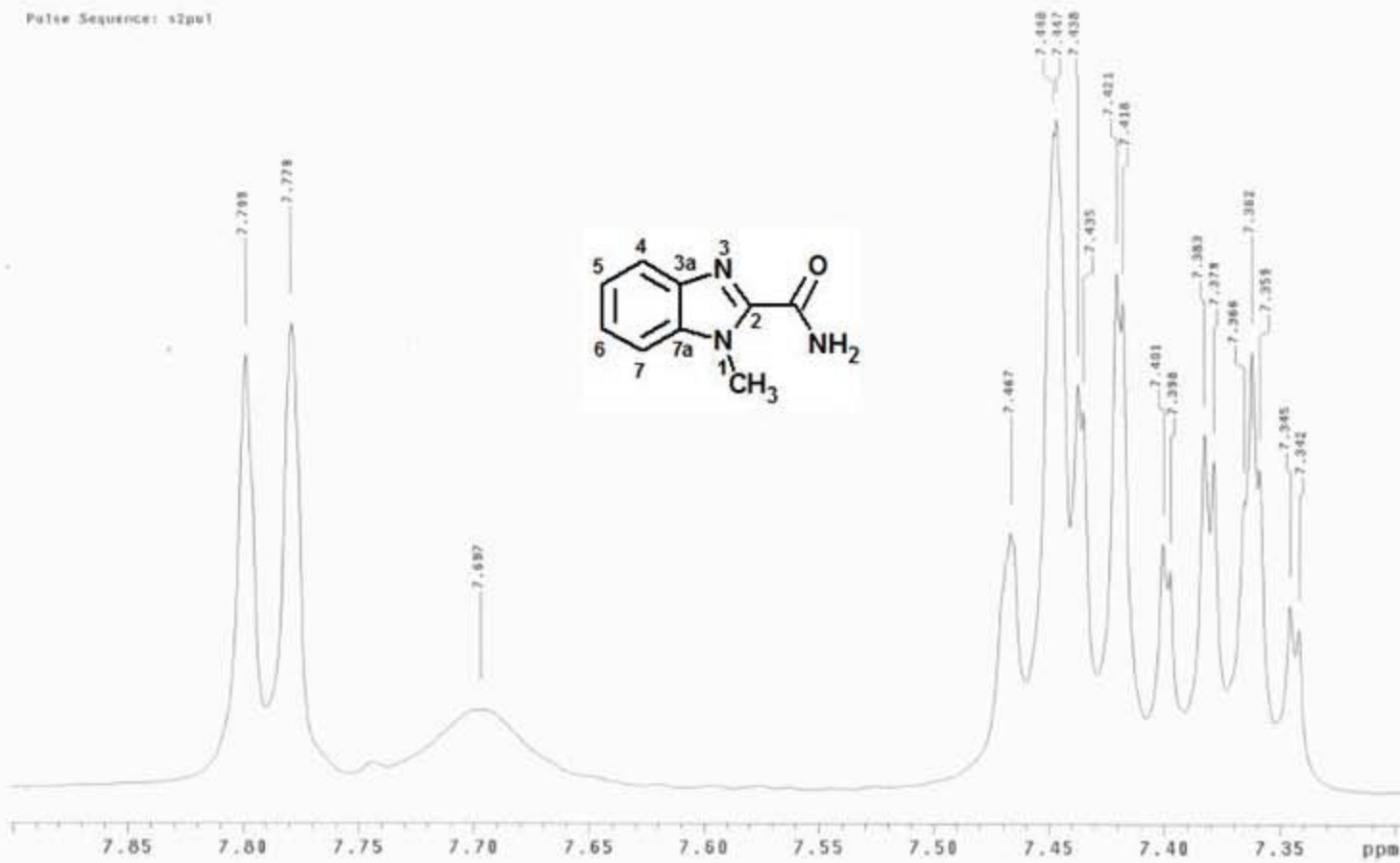
1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)

Espectro 123

USA1-UNAR
04/FEBRERO/2007
Dr. Rafael Castillo / David Valdez
DVP-85 / CDC12
IN 400 MHz
Ref. TMS 0 ppm
400 / Indirecta
RDN
Intercambio con D2O

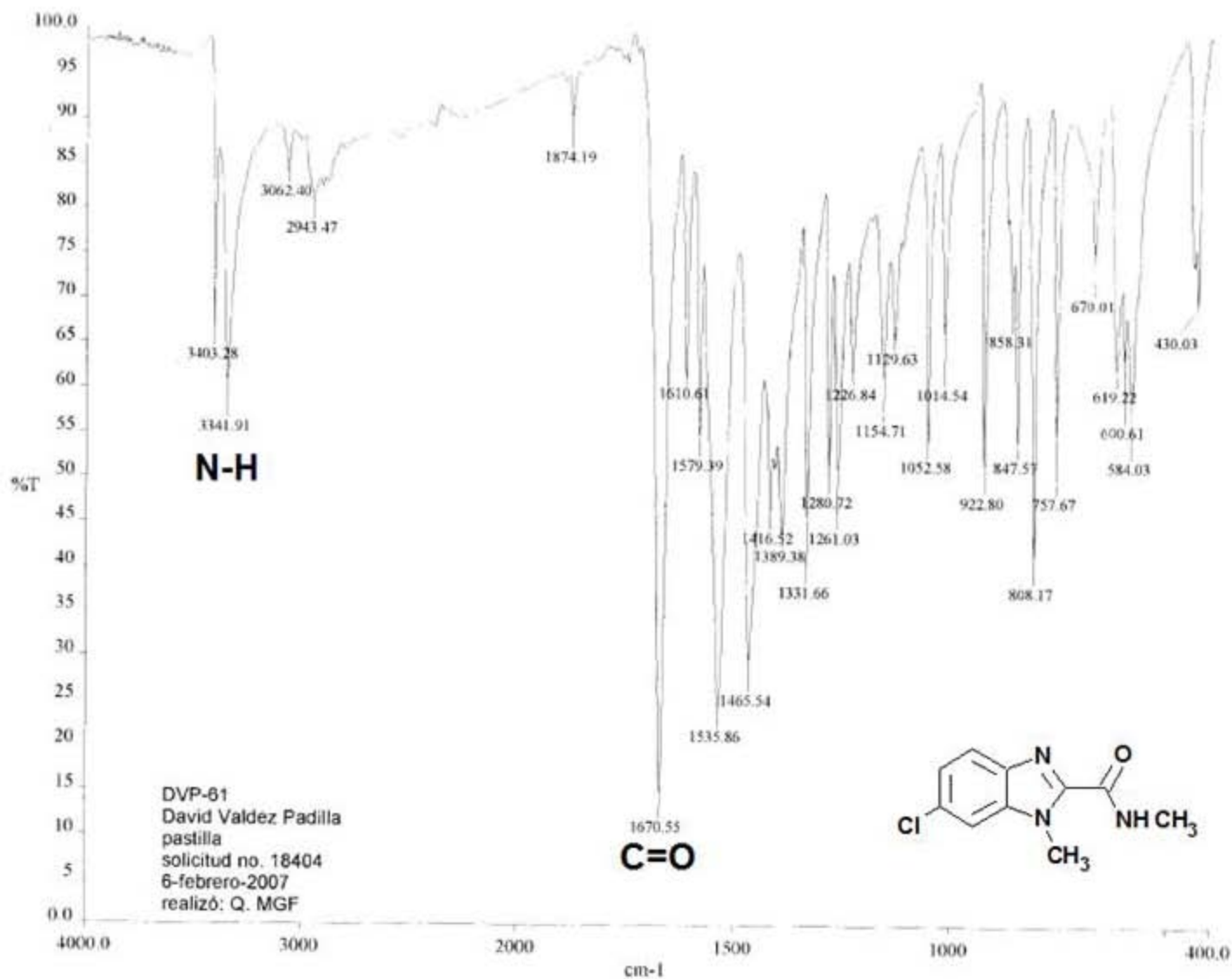
8214

Pulse Sequence: s2pu1



1-Metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (31)

Espectro 124



6-Cloro-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (14) Espectro 126

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
40	1	DVP-61	40	OT4237a	.795

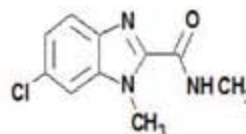
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	18.67307
Carbon (%)	53.8466
Hydrogen (%)	4.519549
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
41	1	DVP-61	41	OT4237b	.798

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	18.61832
Carbon (%)	53.5956
Hydrogen (%)	4.463495
Sulphur (%)	0



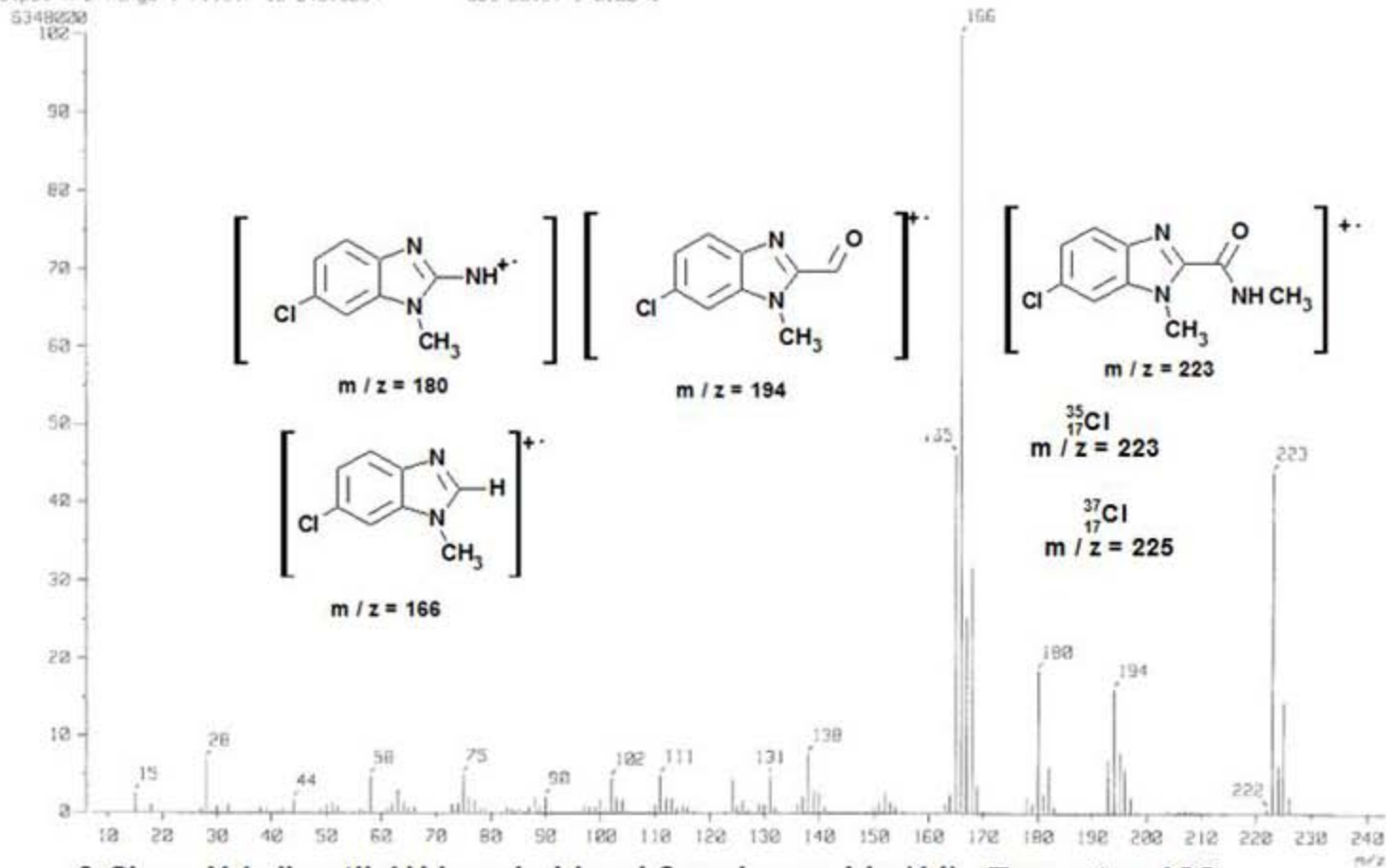
.....	Group 1			
	Average	Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	18.64569	3.969037E-02	.2128661	1.575326E-03
Carbon (%)	53.7211	.1780036	.3313476	3.168528E-02
Hydrogen (%)	4.491522	3.965924E-02	.88298	1.572855E-03
Sulphur (%)	0	0	0	0

Espectro 127

6-Cloro-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (14)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 53.70	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 4.51	Realizó: Víctor Hugo Lemus
N= 18.79	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafani-262 Date : 15-Mar-18 18:12
 Sample: 59 STE-1150 M210 DVP-61 JeolRX505HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 2.49 min Scan# : (9,16) Temp : 239.1 deg.C
 BP : m/z 166.0002 Int. : 625.39
 Output m/z range : 7.1217 to 243.3234 Cut Level : 0.00 %



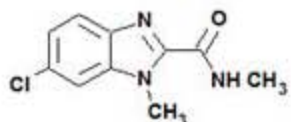
6-Cloro-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (14) Espectro 128

[Elemental Composition]

Data : Dr-Rafael-Castillo145 Date : 16-Mar-2007 18:59
 Sample: 64-STE-1190 DVP-61
 Note : Luis-Velasco
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 1.49 min Scan#: 4
 Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/1
 Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
 Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 11.0

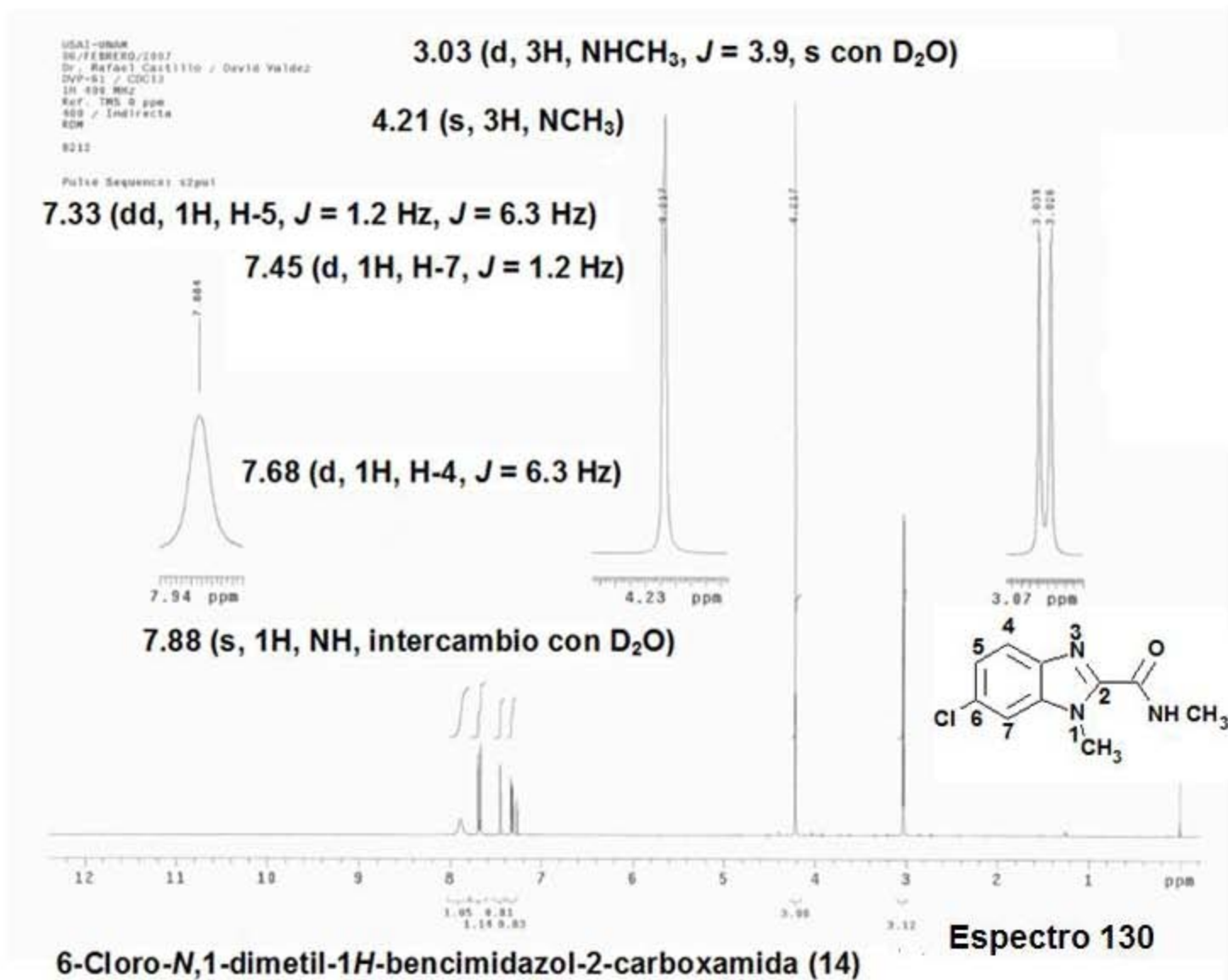
Page: 1

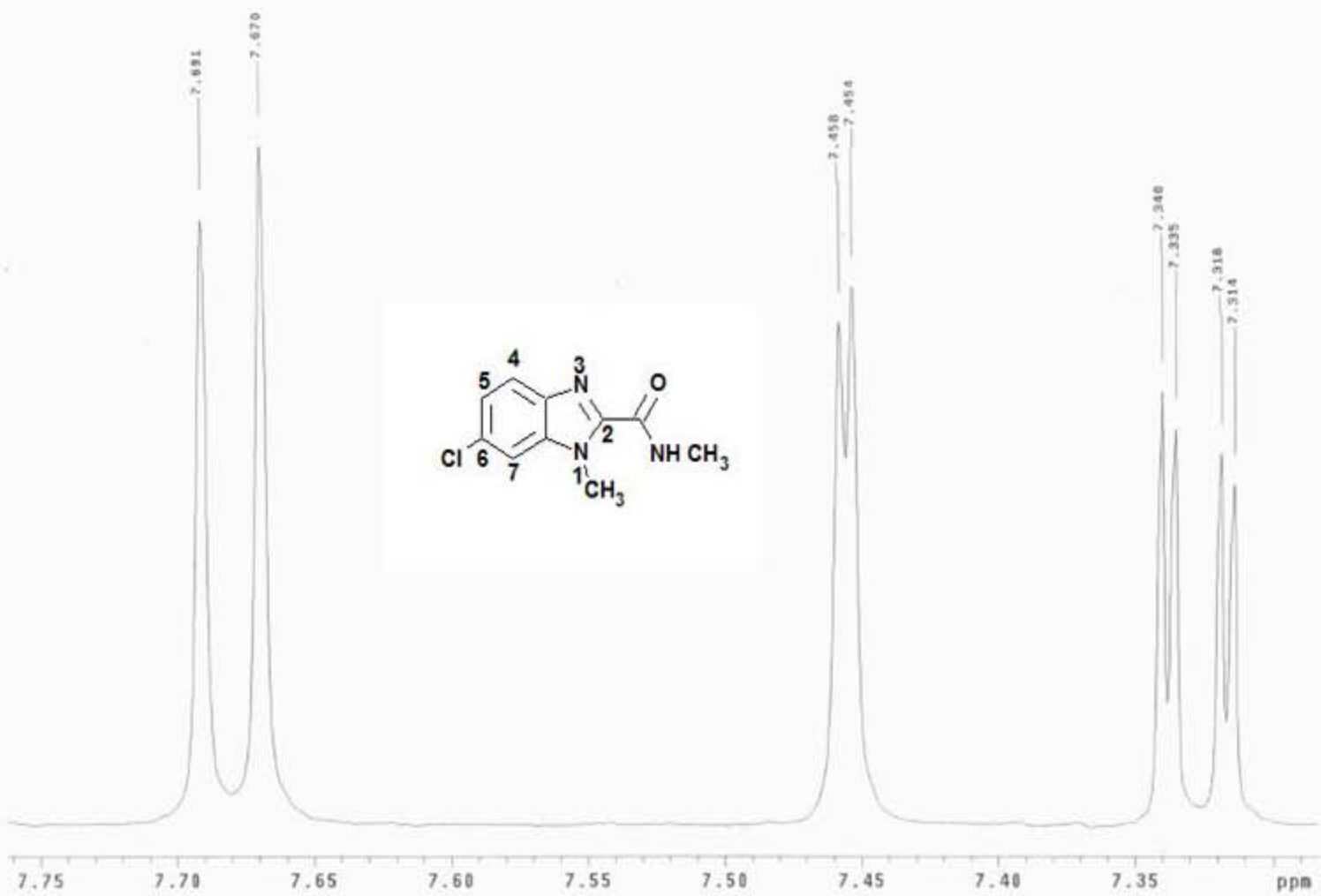
Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Cl
224.0597	54.3						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
224.0591	+2.8	6.5	10	11	1	3	1

**Espectro 129**

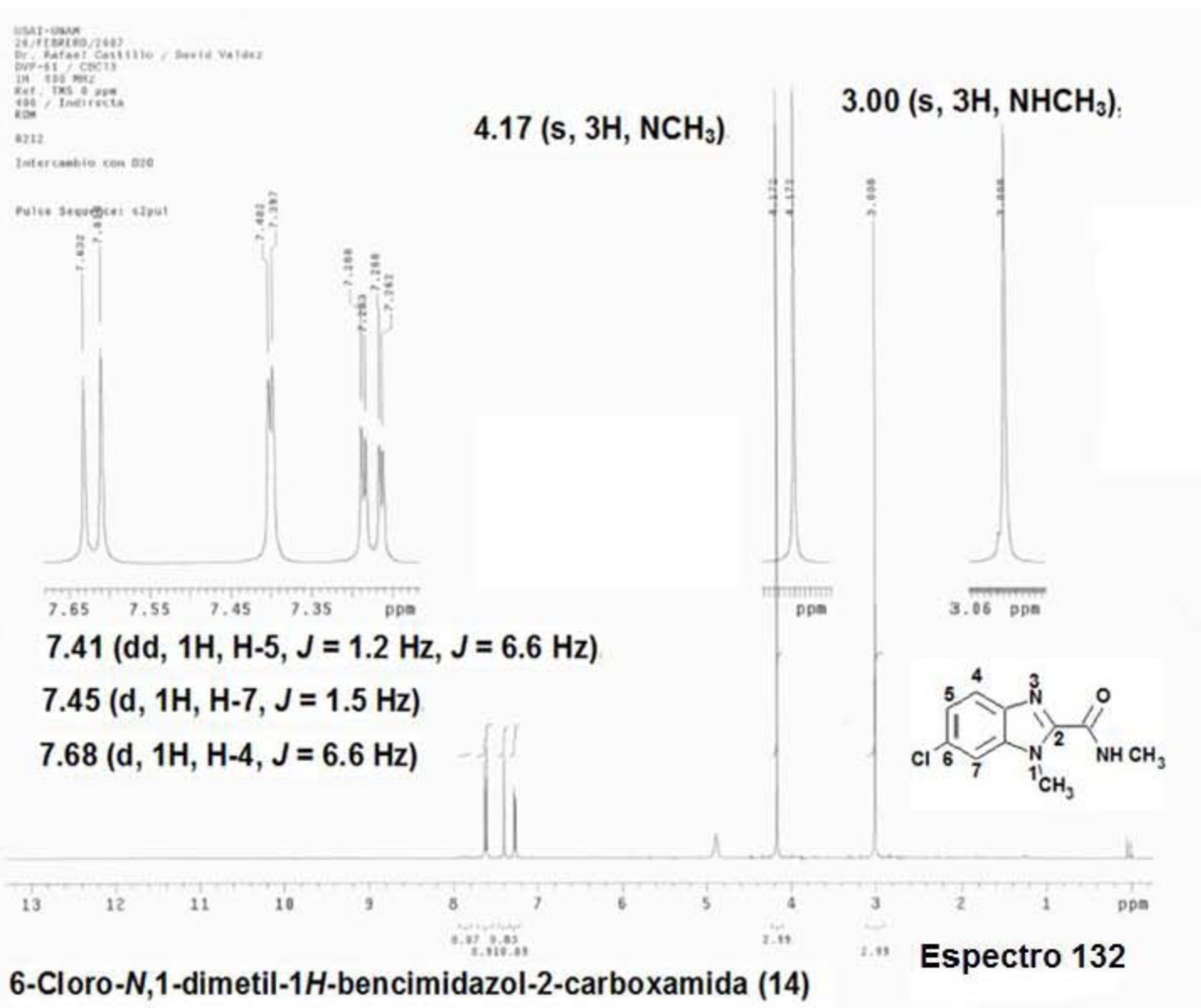
Fórmula Molecular = C₁₀H₁₀ClN₃O

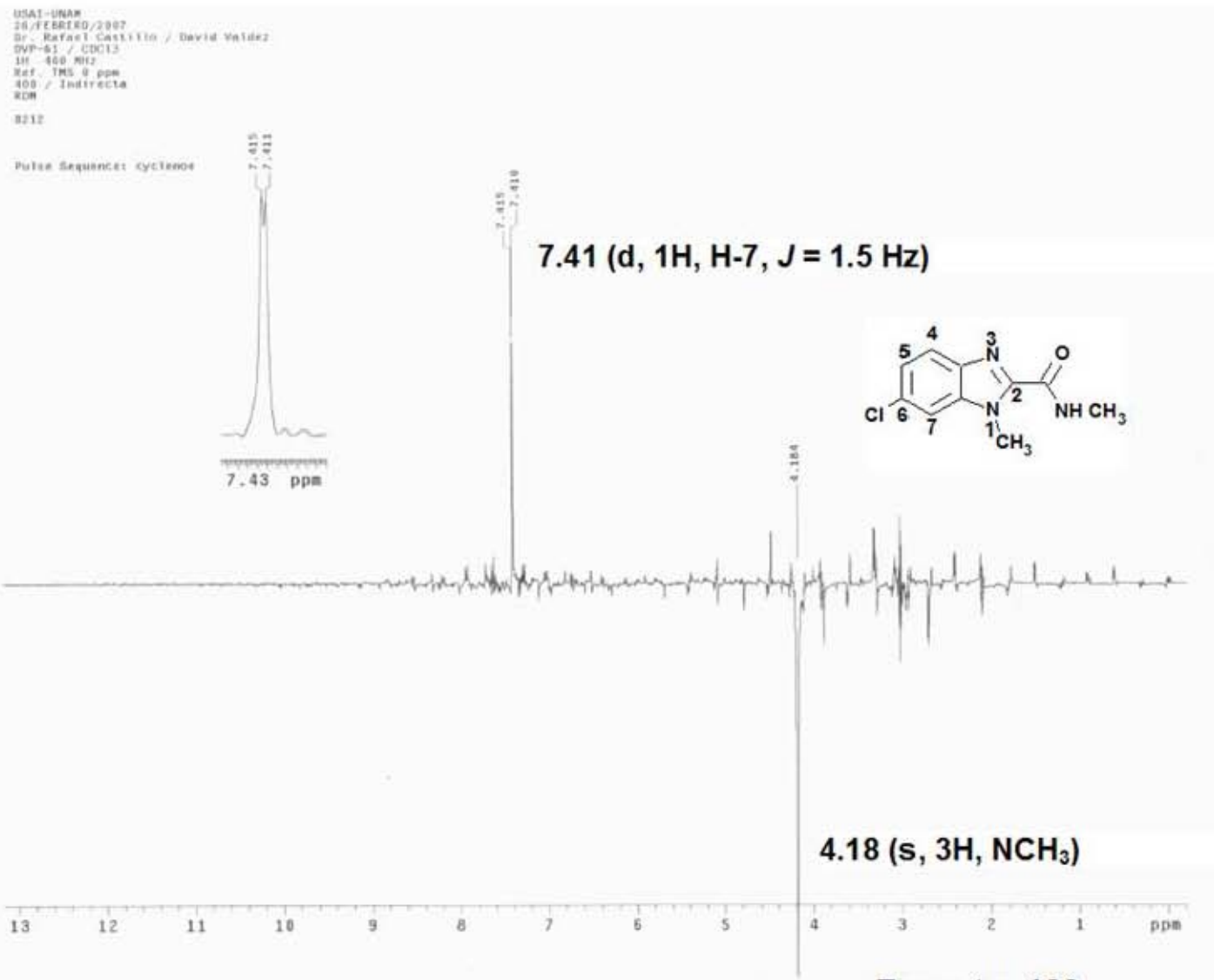
6-Cloro-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (14)





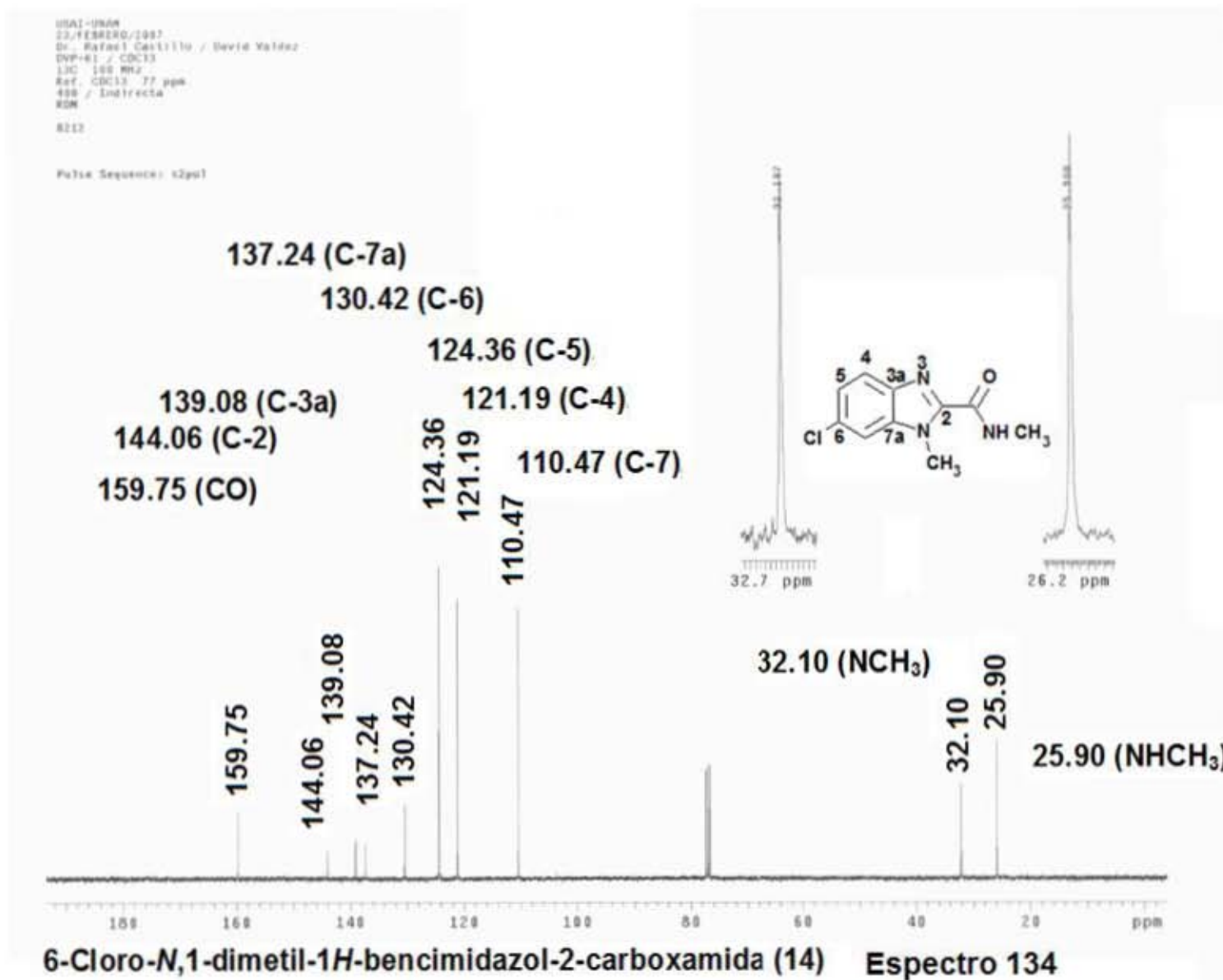
6-Cloro-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-2-carboxamida (14) Espectro 131

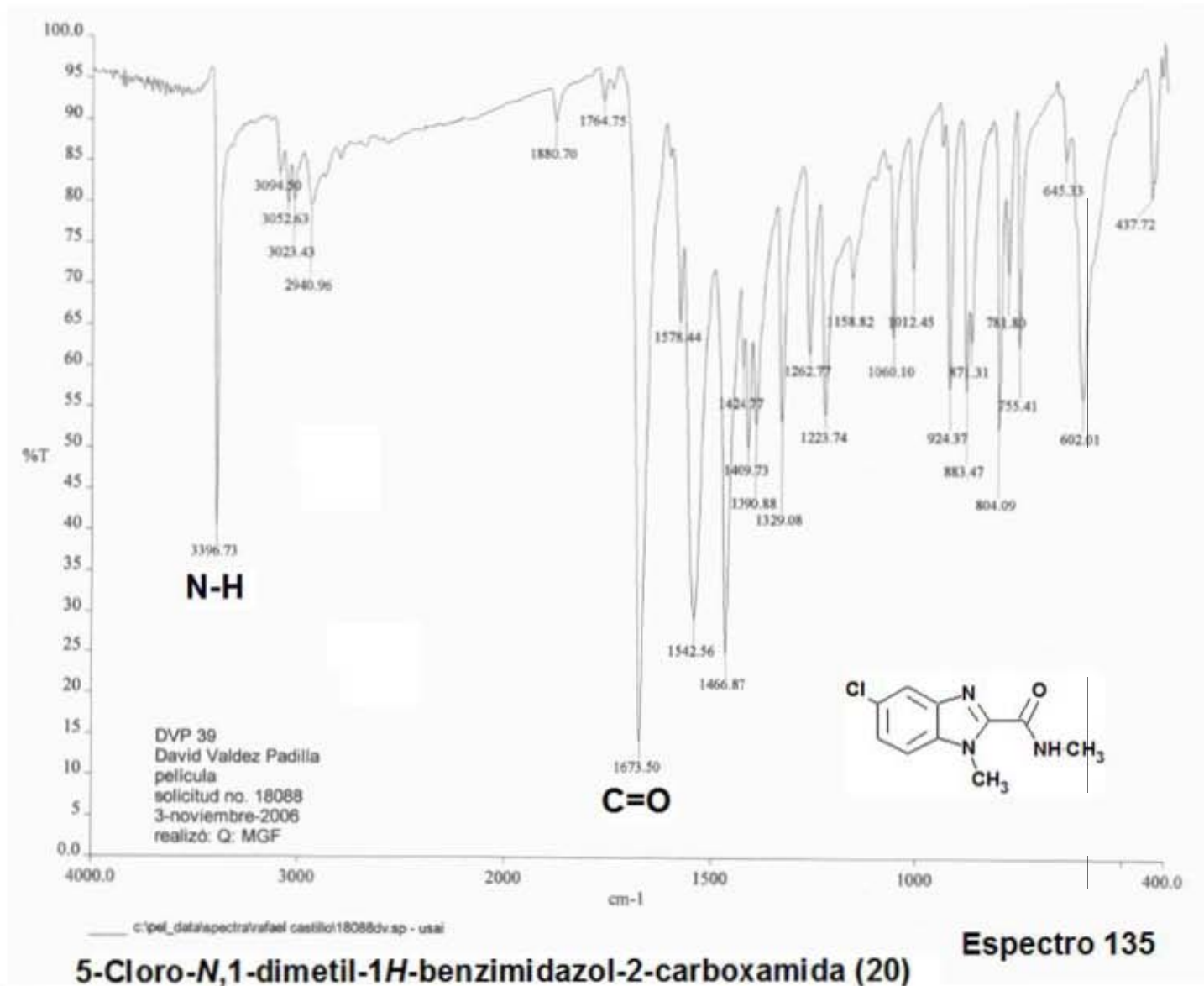




6-Cloro-*N*,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida (14)

Espectro 133





5-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (20)

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
32	1	DVP-39	32	OT4234a	.923

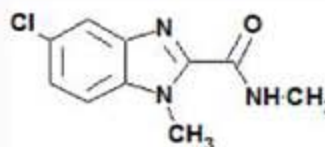
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	18.66435
Carbon (%)	53.71764
Hydrogen (%)	4.524575
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
49	1	DVP-39	49	OT4234c	.889

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	18.73113
Carbon (%)	53.89462
Hydrogen (%)	4.452456
Sulphur (%)	0

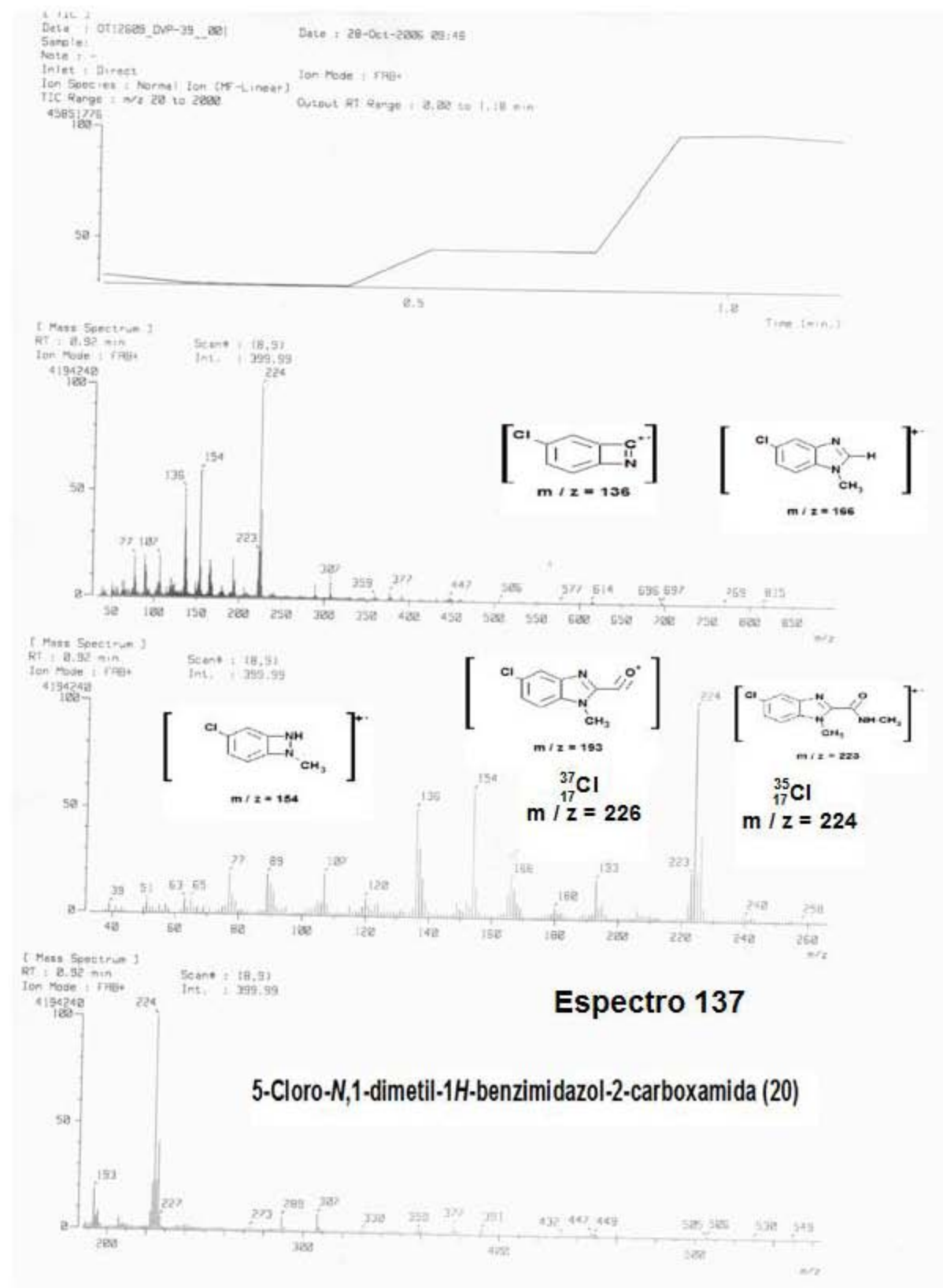


.....	Average	Group 1			
		Std. Dev.	% Rel.	S. D.	Variance
Nitrogen (%)	18.69774	4.681977E-02	.2504033		2.192091E-03
Carbon (%)	53.80613	.1253386	.2329449		1.570977E-02
Hydrogen (%)	4.488516	5.096324E-02	1.135414		2.597252E-03
Sulphur (%)	0	0	0		0

Espectro 136

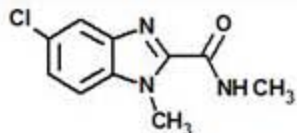
5-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (20)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 53.70	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 4.51	Realizó: Victor Hugo Lemus
N= 18.79	Observaciones: Ninguna
S= 0	



[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo126 Date : 15-Mar-2007 19:29
Sample: 55-STB-1196 DVP-39
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 0.80 min Scan#: (3,5)
Elements : C 14/0, H 20/0, O 3/1, N 4/2, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

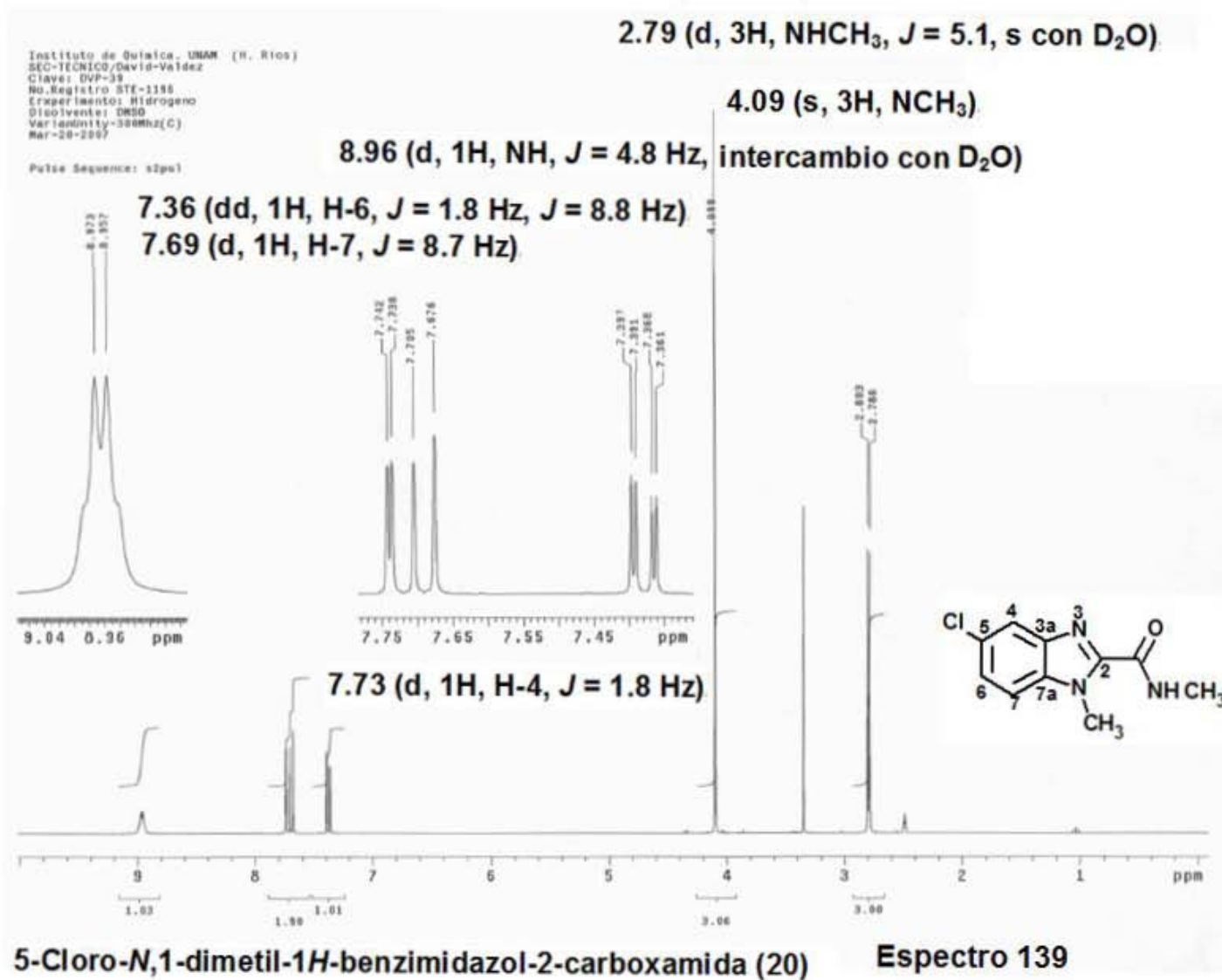
Observed m/z	Int%						
224.0593	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
224.0591	+1.0	6.5	10	11	1	3	1



Fórmula Molecular = C₁₀H₁₀ClN₃O

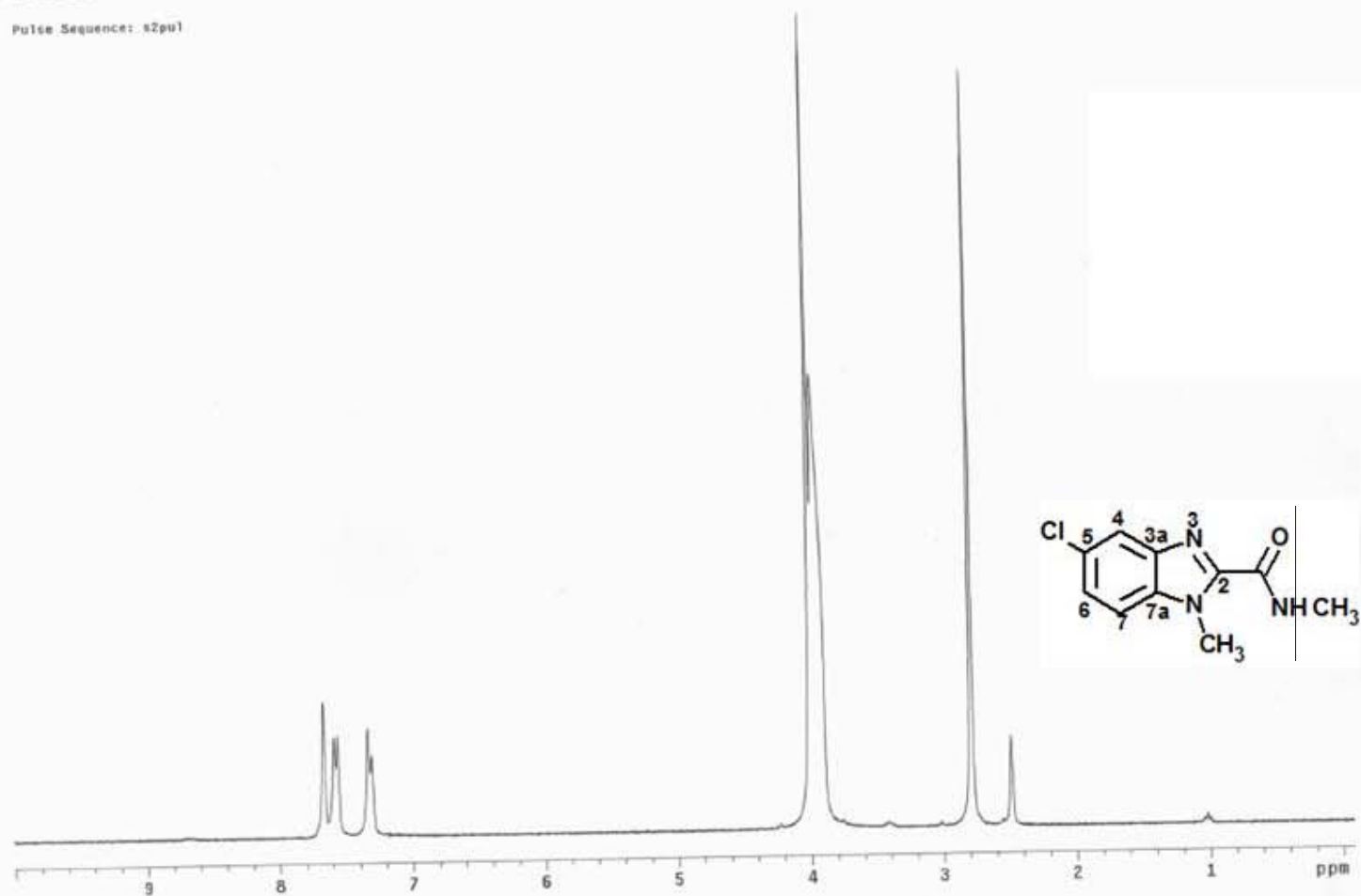
5-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (20)

Espectro 138

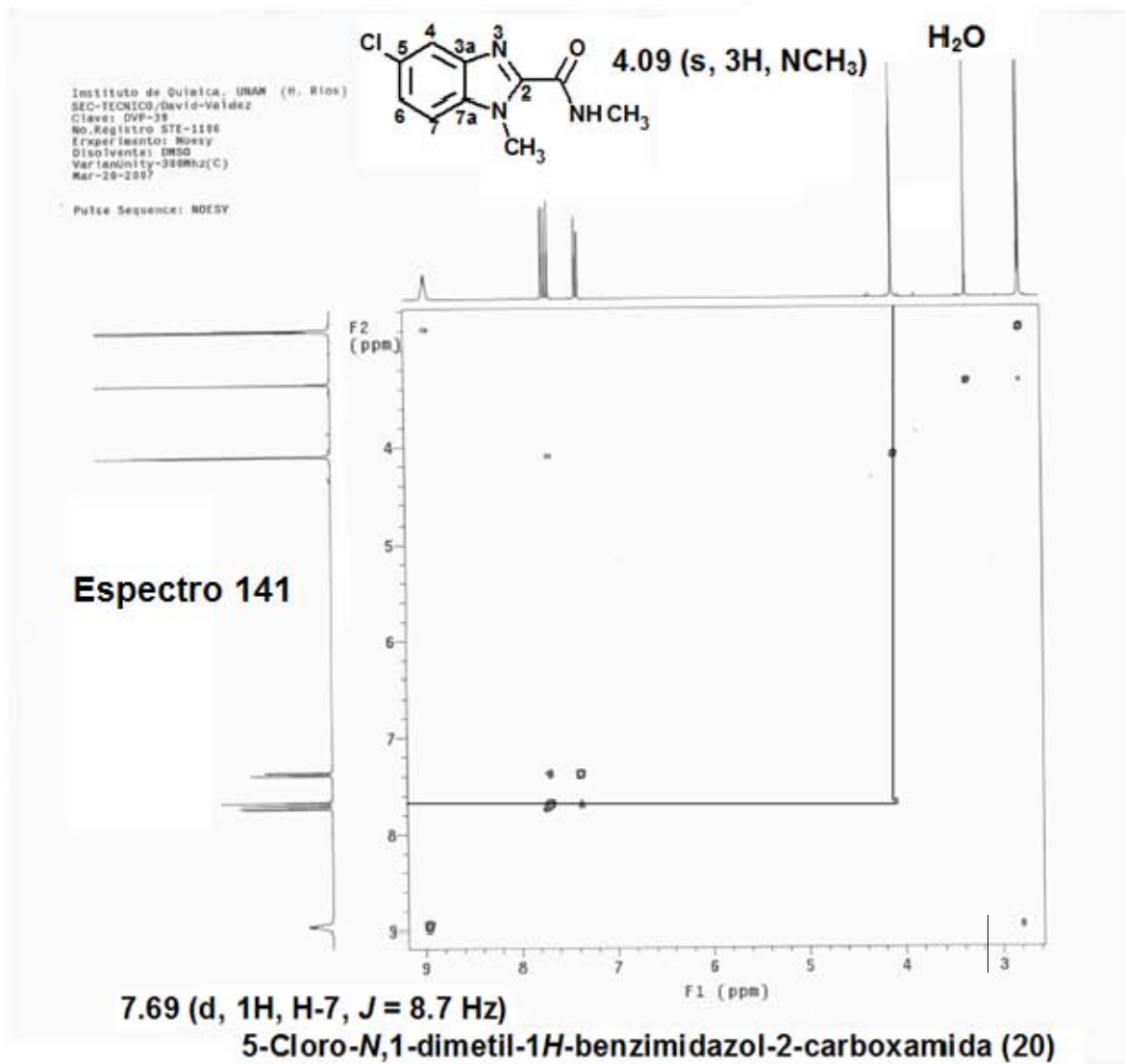


Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
SEC-TÉCNICO David-Valdez
Clave: 0VP-35
No. Registro STE-1158
Experimento: Hidrogeno
Disolvente: DMSO +D2O
VarianUnity-300MHz(C)
Mar-26-2007

Pulse Sequence: s2pu1

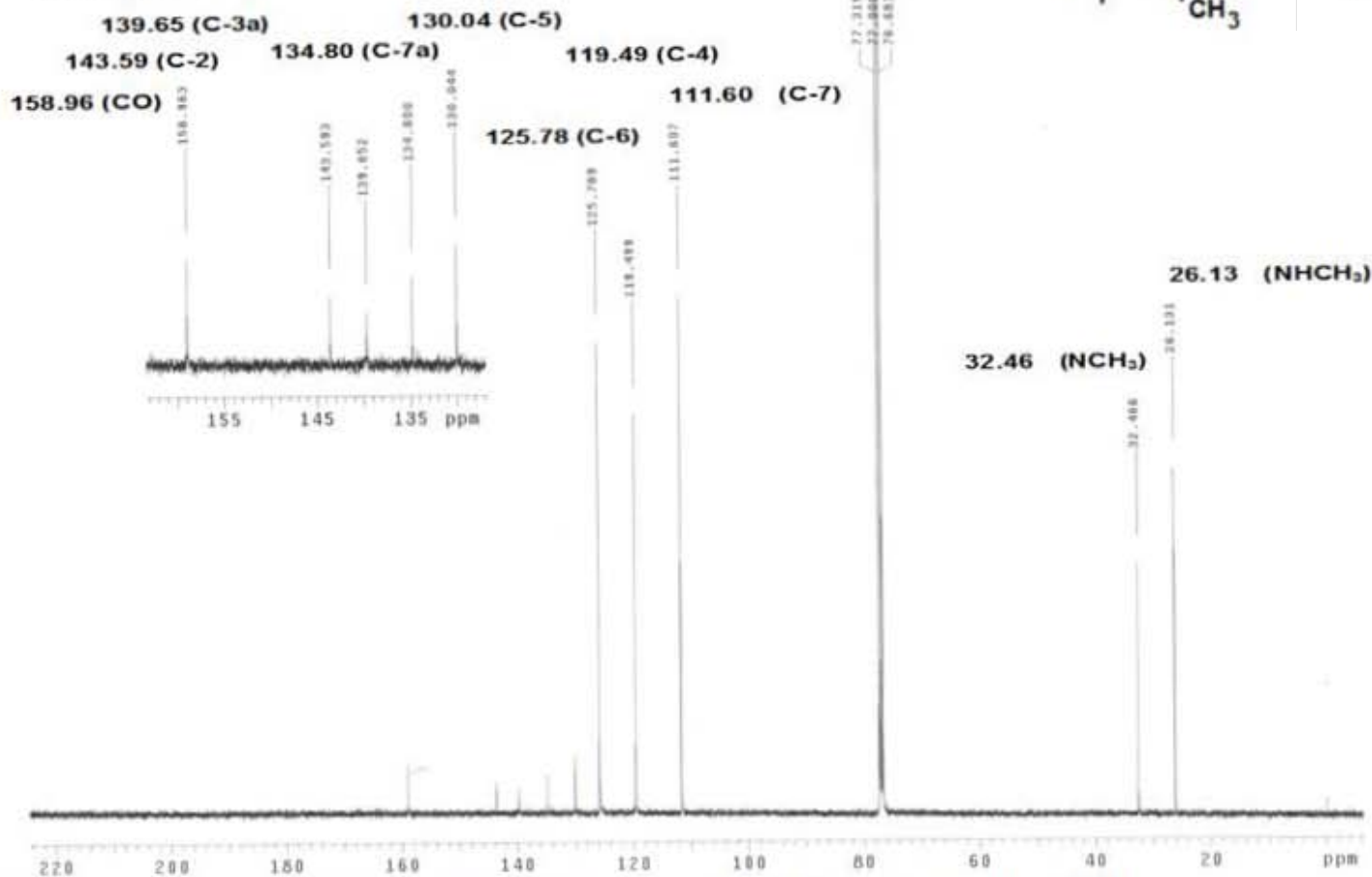
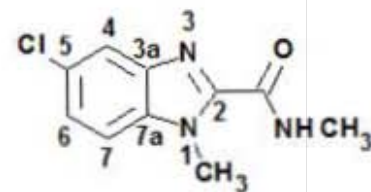


5-Cloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (20) Espectro 140



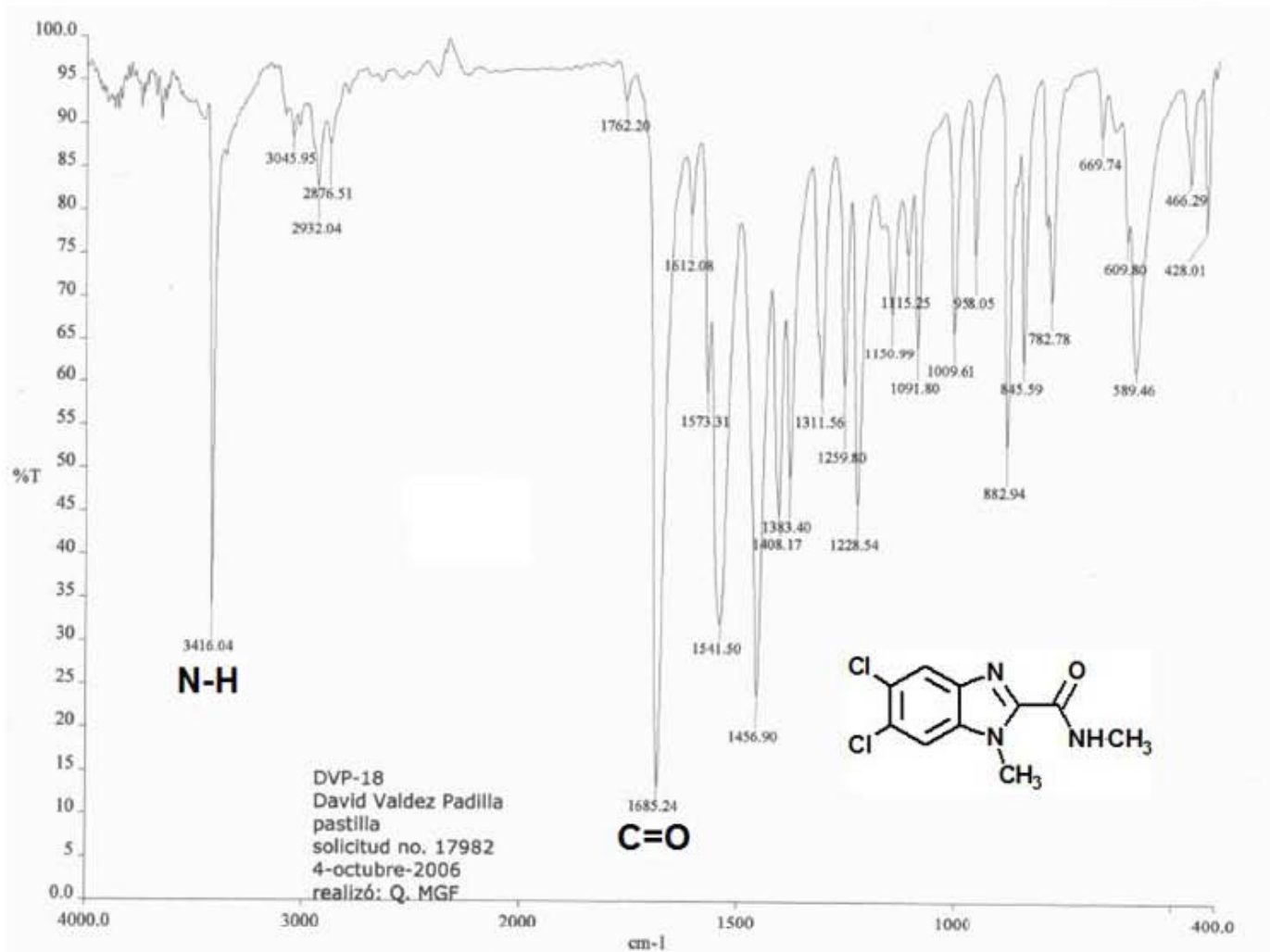
USAI-UNAM
17-11-98
Dr. Rafael Castillo/ David Velaz
DVP-33 / CDCl₃
13C 100 MHz
Ref. CDCl₃: 77 ppm
400
VRAS
8118

Pulse Sequence: s2pm1



5-Cloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (20)

Espectro 142



5,6-Dicloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (26)

Espectro 143

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
58	1	DVP-18	58	OT4158a	.888

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	15.67985
Carbon (%)	47.01252
Hydrogen (%)	3.434184
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
59	1	DVP-18	59	OT4158b	.952

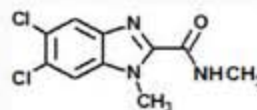
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	15.91414
Carbon (%)	47.01039
Hydrogen (%)	3.445287
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
66	1	DVP-18	66	OT4158c	.851

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	16.51717
Carbon (%)	46.60658
Hydrogen (%)	3.811809
Sulphur (%)	0



5,6-Dicloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (26)

.....	Group 1			
	Average	Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	16.03705	.4319371	2.693369	.1865696
Carbon (%)	46.8765	.2341969	.4996041	5.484818E-02
Hydrogen (%)	3.56376	.2148896	6.029855	4.617753E-02
Sulphur (%)	0	0	0	0

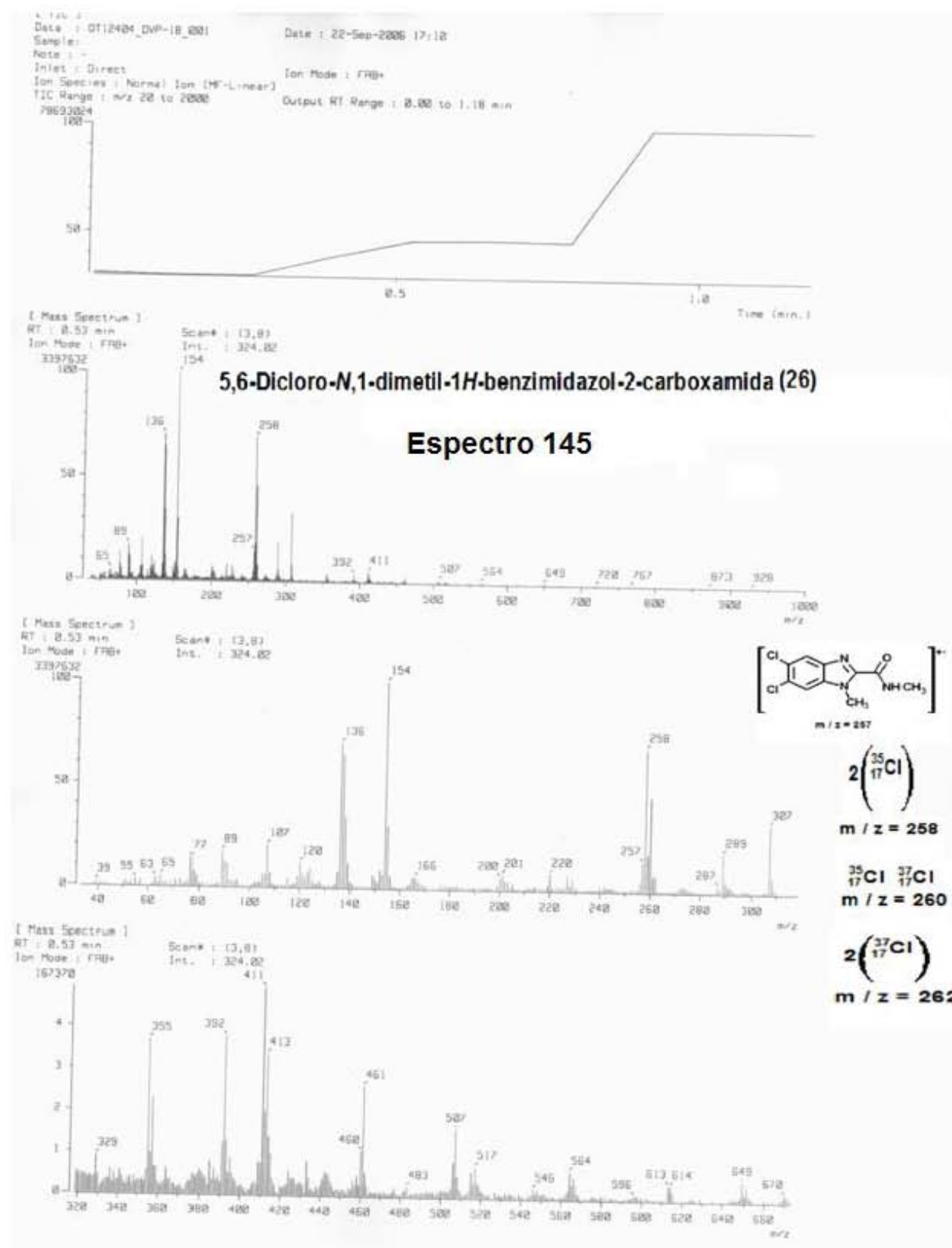
% Teórico:

C= 46.53
 H= 3.51
 N= 16.28

Analizador Elemental Fisons EA1108

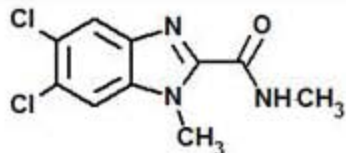
Fecha de análisis: 13 de Marzo 2007
 Realizó: Víctor Hugo Lemus
 Observaciones: Ninguna

Espectro 144



[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo127 Date : 15-Mar-2007 19:38
Sample: 56-STE-1197 DVP-18
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.41 min Scan#: (3,6)
Elements : C 14/0, H 20/0, O 3/1, N 4/2, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 10.0

Observed m/z	Int%						
258.0209	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
258.0201	+3.3	6.5	10	10	1	3	2

**Espectro 146**Fórmula Molecular = C₁₀H₉Cl₂N₃O**5,6-Dicloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (26)**

USAI-UNAM
05/OCTUBRE/2006
Dr. Rafael Castillo, David Valdez
DZF-18/CDC13
1H - 400 MHz
Ref. TMS 0 ppm
400 / Direct4
VNAS-7880

Pulse Sequence: presat.

4.26 (s, 3H, NCH₃),

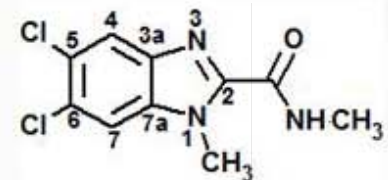
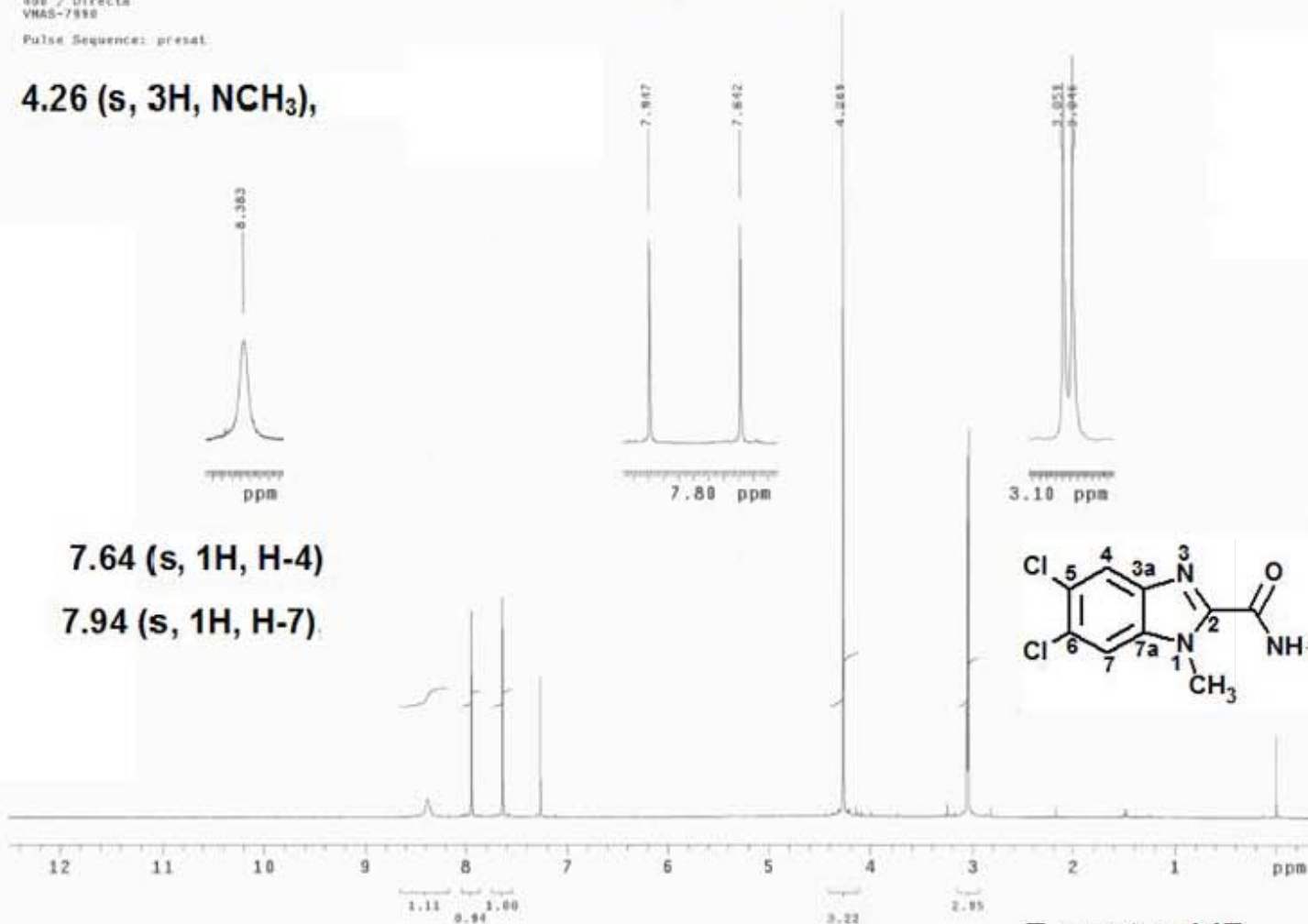


7.64 (s, 1H, H-4)

7.94 (s, 1H, H-7)



3.05 (d, 3H, NHCH₃, *J* = 3.9 Hz, s con D₂O)
8.38 (s, 1H, NH, intercambio con D₂O)



5,6-Dicloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (26)

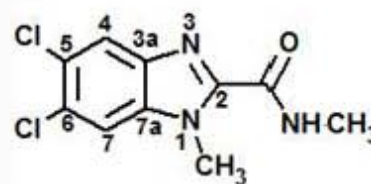
Espectro 147

USAI-UNAM
 04/OCTUBRE/2006
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-18 /CDCl₃
 15C 100 MHz
 Ref. CDC13 77 ppm
 400 / Directa
 VMAS-7590

Pulse Sequence: s2pul

Espectro 148

99.9
 99.8
 99.7
 81.1
 77.4



26.33 (NHCH₃)

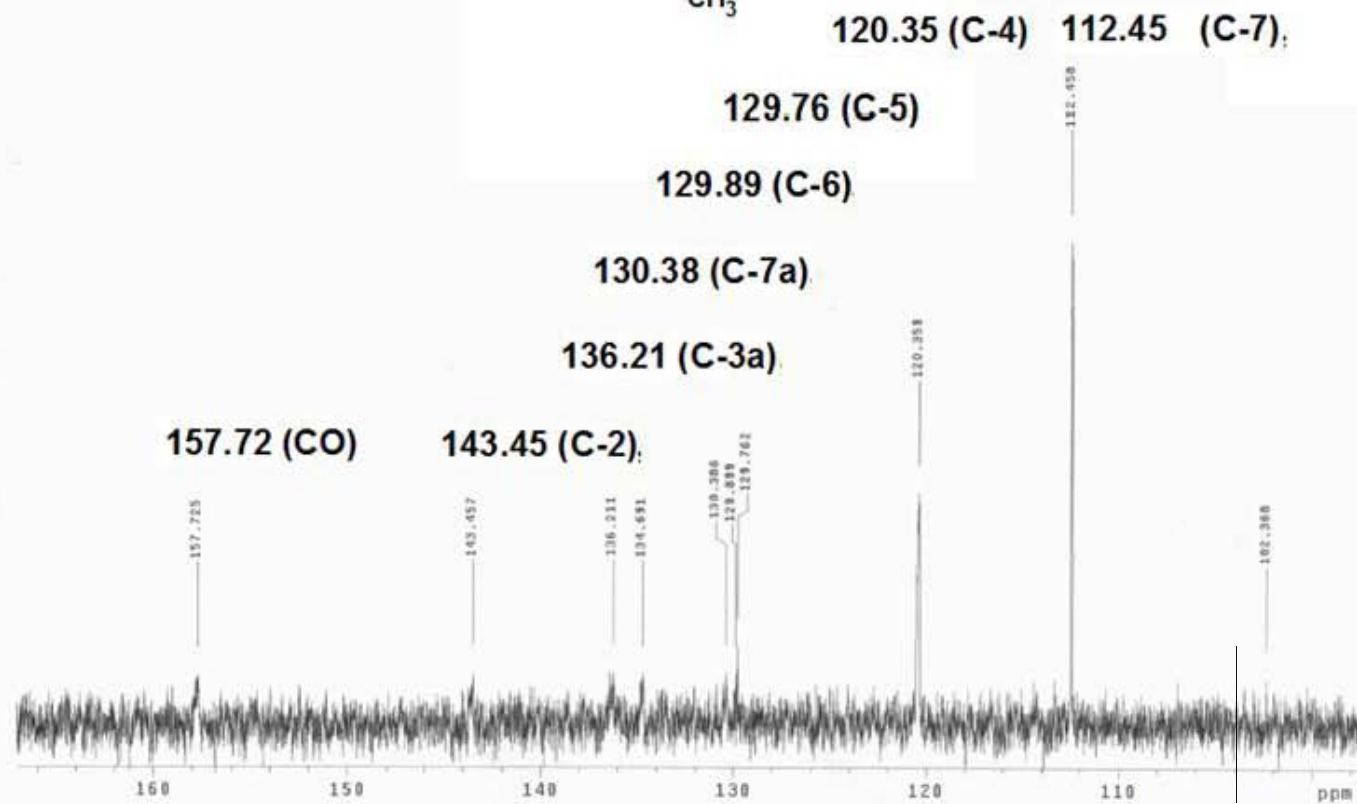
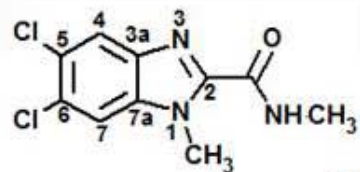
32.87 (NCH₃)

200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

5,6-Dicloro-*N*,1-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (26)

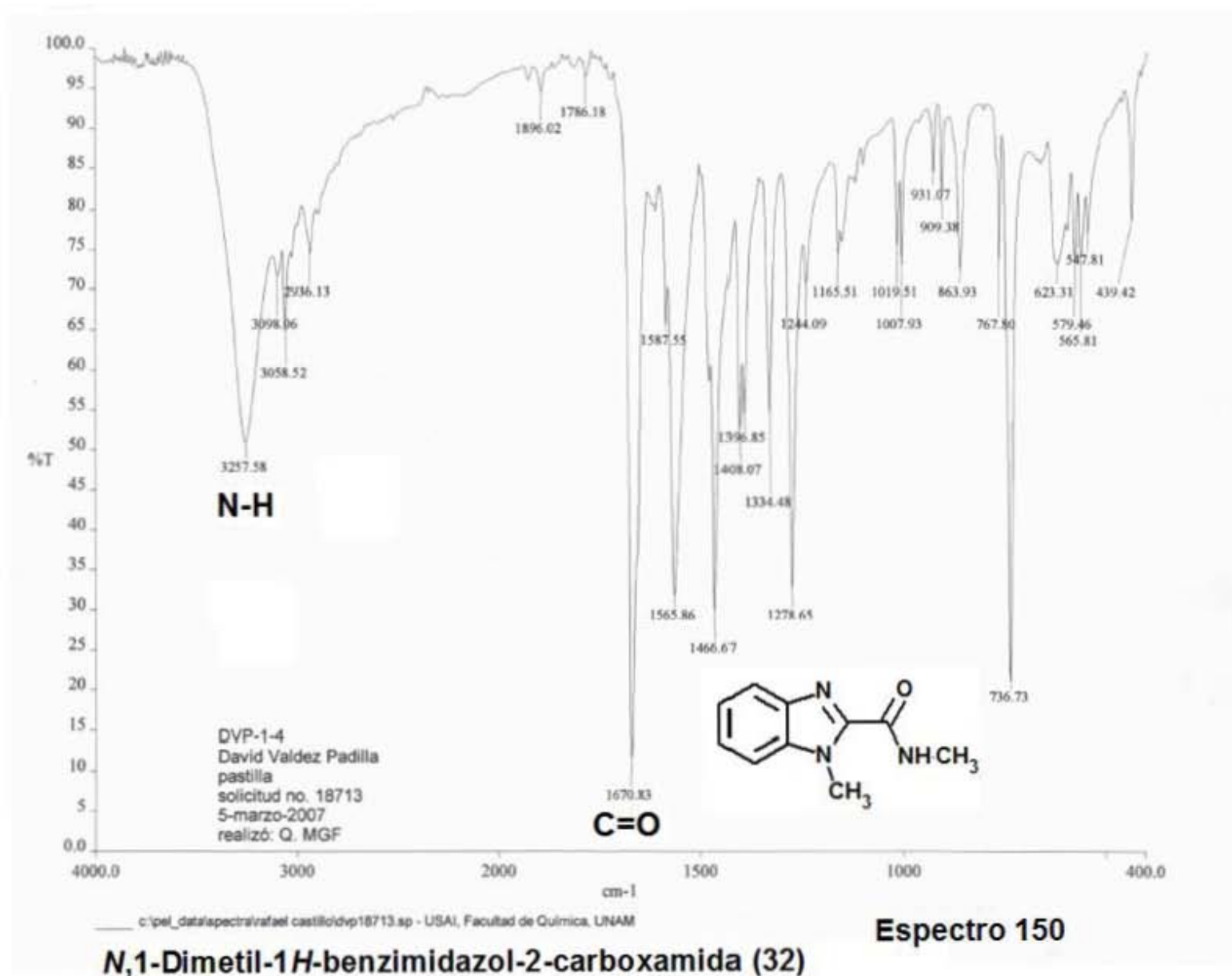
USA1-UNAR
 04/OCTUBRE /2006
 Dr. Rafael Castillo/ David Valdez
 DVP-18 /CDC13
 13C 100 MHz
 Ref. CDCl3 77 ppm
 400 / Directa
 VNAS-7999

Pulse Sequence: s2pu1



5,6-Dicloro-N,1-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (26)

Espectro 149



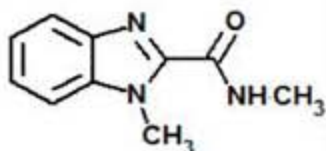
EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1881		DVP-1-4	188	OT4232a	.845

Component name Concentrations

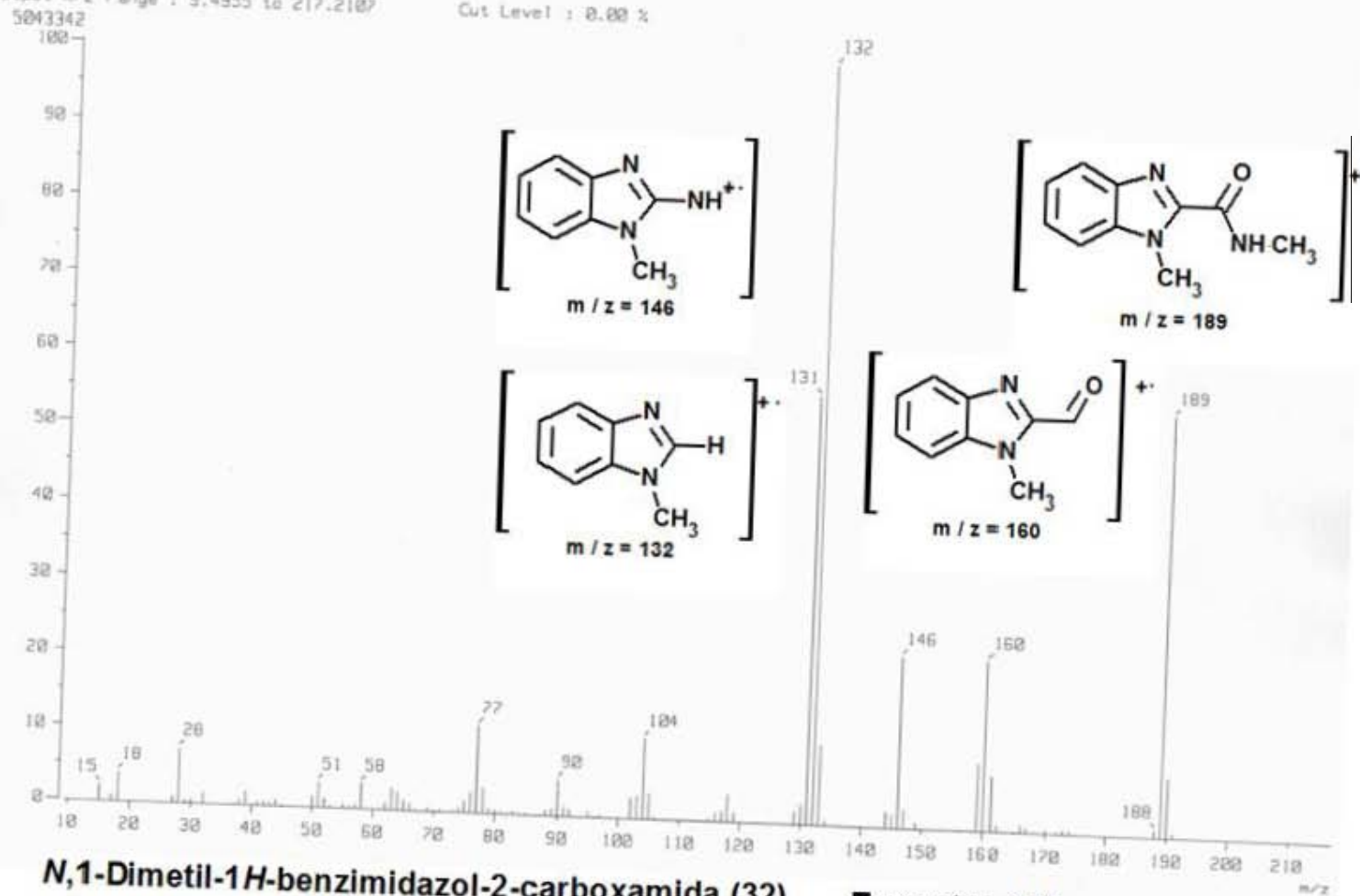
Nitrogen (%)	21.93032
Carbon (%)	63.78519
Hydrogen (%)	5.813207
Sulphur (%)	0

**N,1-Dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (32)****Espectro 151**

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
------------	------------------------------------

C= 63.48	Fecha de análisis: 21 de Marzo 2007
H= 5.86	Realizó: Víctor Hugo Lemus
N= 22.21	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Castillo-Rafael-851 Date : 15-Mar-187 17:23
 Sample: 46 STE-118 M210 DVP-1-4 JeolRXS05HF
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
 RT : 0.49 min Scan# : (8,16)
 BP : m/z 132.0000 Int. : 479.58 Temp : 268.9 deg.C
 Output m/z range : 9.4955 to 217.2107 Cut Level : 0.00 %

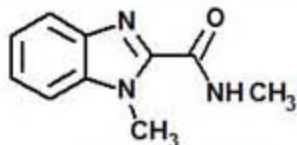


N,1-Dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (32)

Espectro 152

[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo143 Date : 16-Mar-2007 18:30
Sample: 62-STE-1187 DVP-1-4
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.74 min Scan#: (3,6)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 19.0

Observed m/z	Int%					
190.0987	100.0					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
190.0980	+3.4	6.5	10	12	1	3

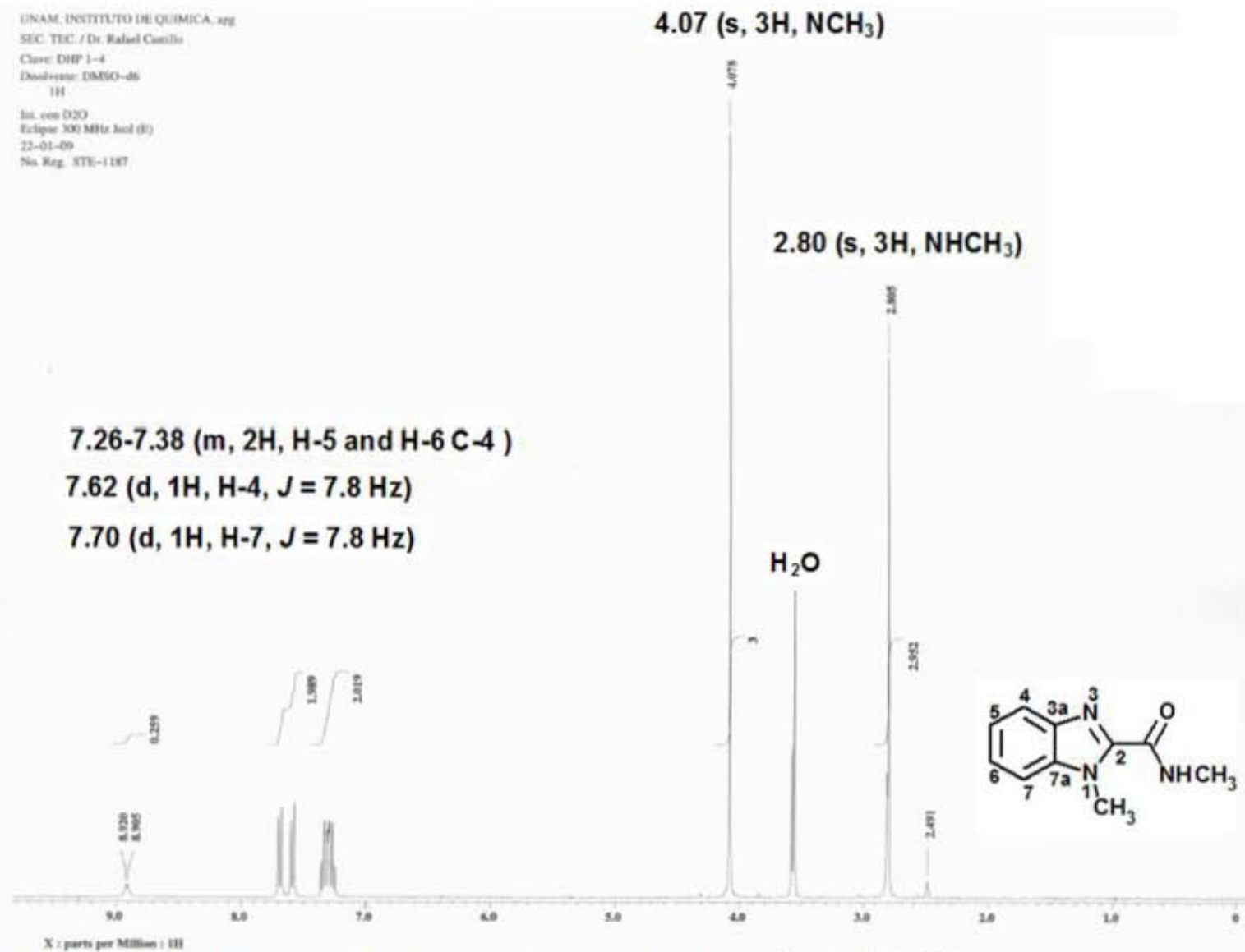


Fórmula Molecular = C₁₀H₁₁N₃O

***N*,1-Dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (32)**

Espectro 153

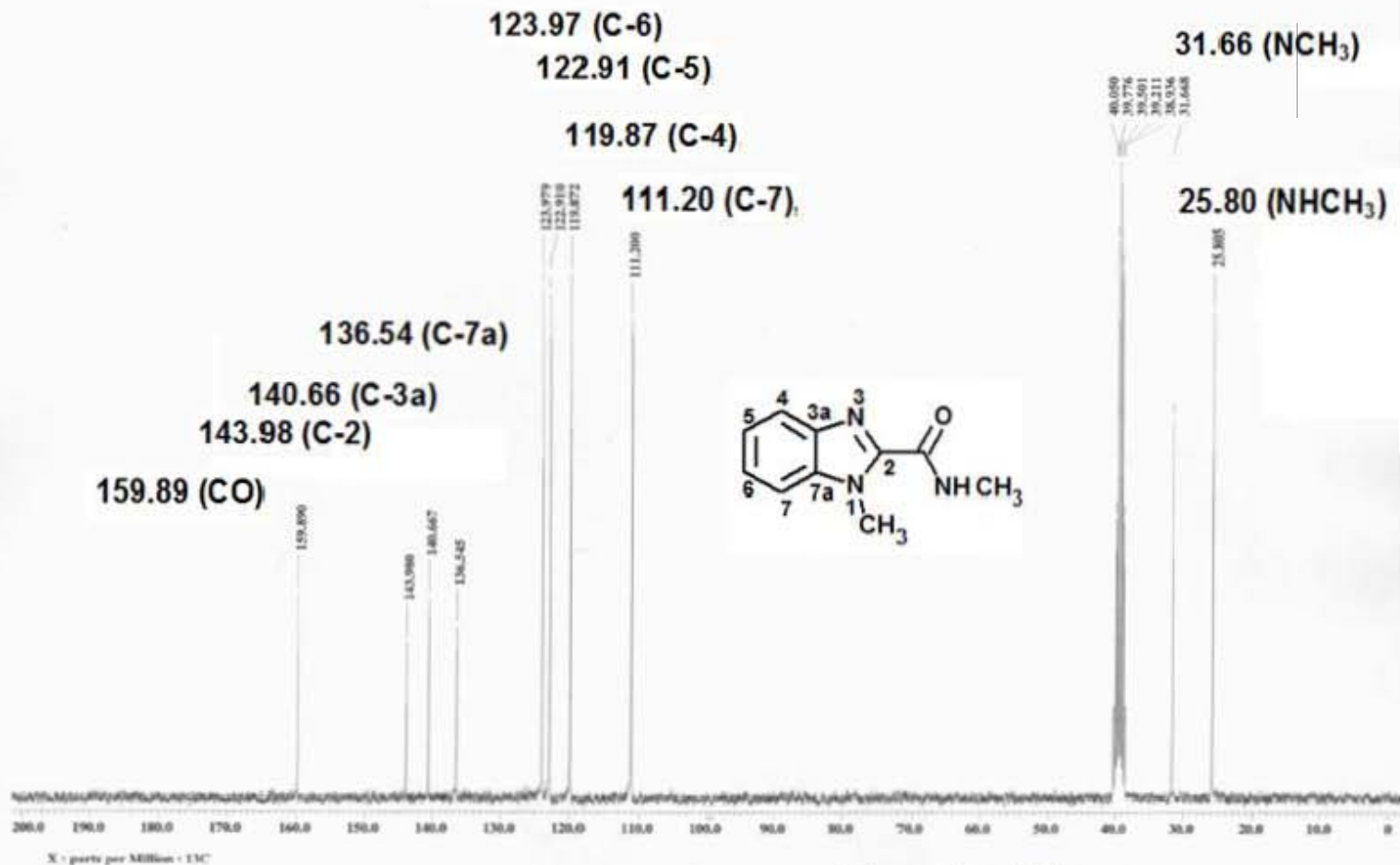
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, srg
 SEC. TEC. / Dr. Rafael Castillo
 Clave: DHP 1-4
 Disolvente: DMSO-d₆
 1H
 Int. con D2O
 Eclipse 300 MHz Jmol (E)
 22-01-09
 No. Reg. XTE-1187



N,1-Dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (32)

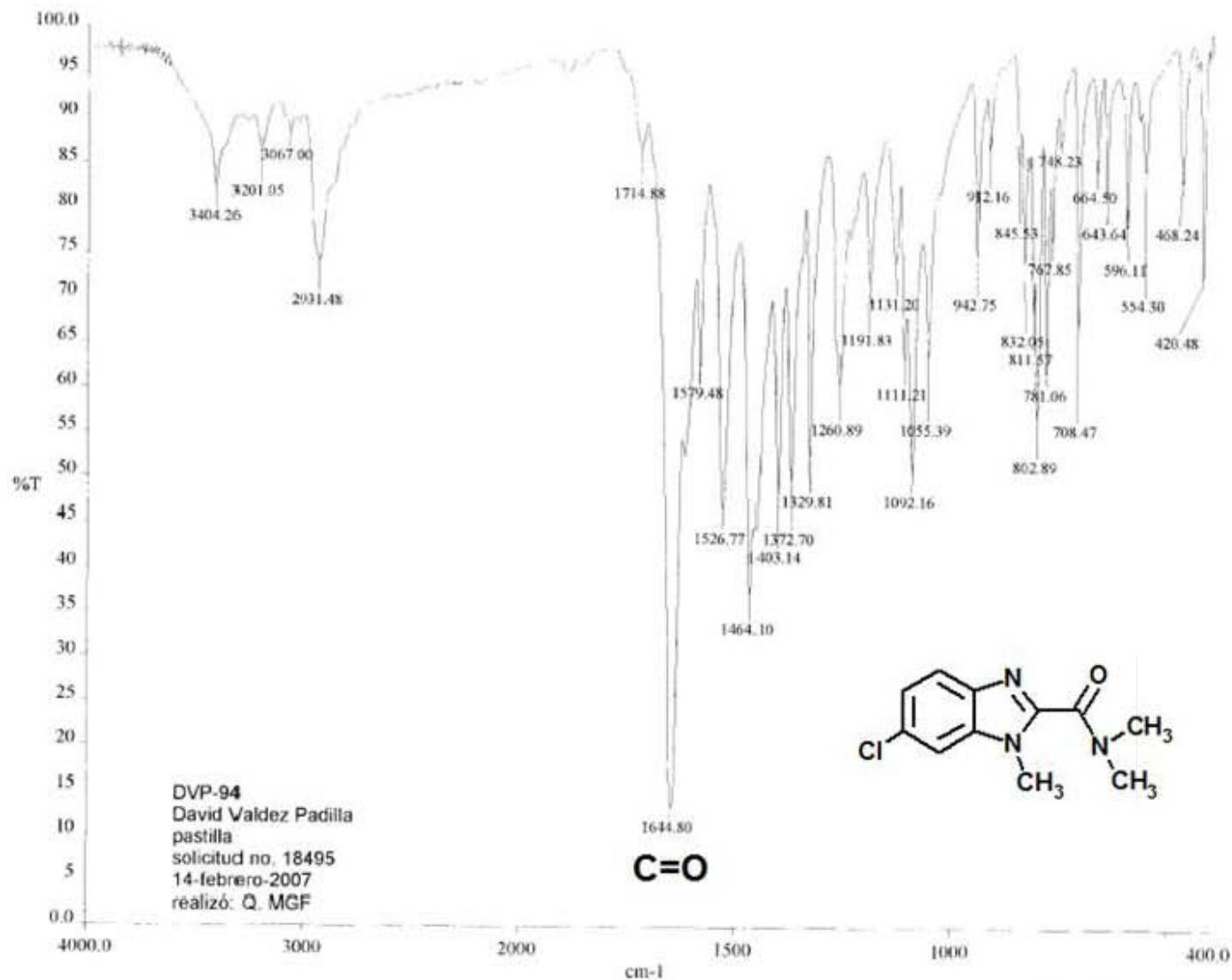
Espectro 155

UNAM, INSTITUTO DE QUÍMICA, s.p.
 SEC. TIC / Dr. Rafael Castillo / David Valdez
 Clase: DVP-1-4
 Disolvente: DMSO-d6
 Carbono-13
 Eclipse 300 MHz Jmol (E)
 U-III-2007
 No. Reg. STE-1187



N,1-Dimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (32)

Espectro 156



c:\pef_data\spectra\rafael castillo\dvp18495 sp - USAJ, Facultad de Química, UNAM

6-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (15) Espectro 157

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1531	DVP-94		153	OT4203a	.978

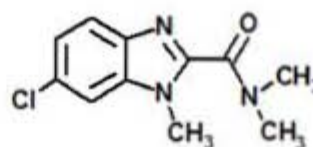
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	17.74422
Carbon (%)	55.70946
Hydrogen (%)	5.452185
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
1541	DVP-94		154	OT4203b	.897

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	17.75017
Carbon (%)	55.69646
Hydrogen (%)	5.48462
Sulphur (%)	0



	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	17.7472	6.513486E-03	3.670149E-02	4.24255E-05
Carbon (%)	55.70296	2.038406E-02	.0365942	4.155098E-04
Hydrogen (%)	5.468403	2.282416E-02	.4173825	5.20942E-04
Sulphur (%)	0	0	0	0

6-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (15)

Espectro 158

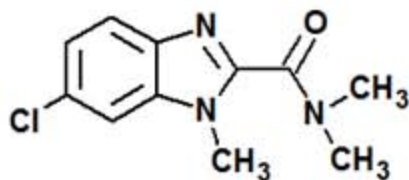
% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 55.59	Fecha de análisis: 16 de Marzo 2007
H= 5.09	Realizó: Nayeli López B.
N= 17.68	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Elemental Composition]

Data : Dr-Rafael-Castillo146 Date : 16-Mar-2007 19:06
 Sample: 65-STE-1191 DVP-94
 Note : Luis-Velasco
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 RT : 6.54 min Scan#: (16,19)
 Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/1
 Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
 Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 11.0

Page: 1

Observed m/z	Int%						
238.0749	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
238.0747	+0.7	6.5	11	13	1	3	1

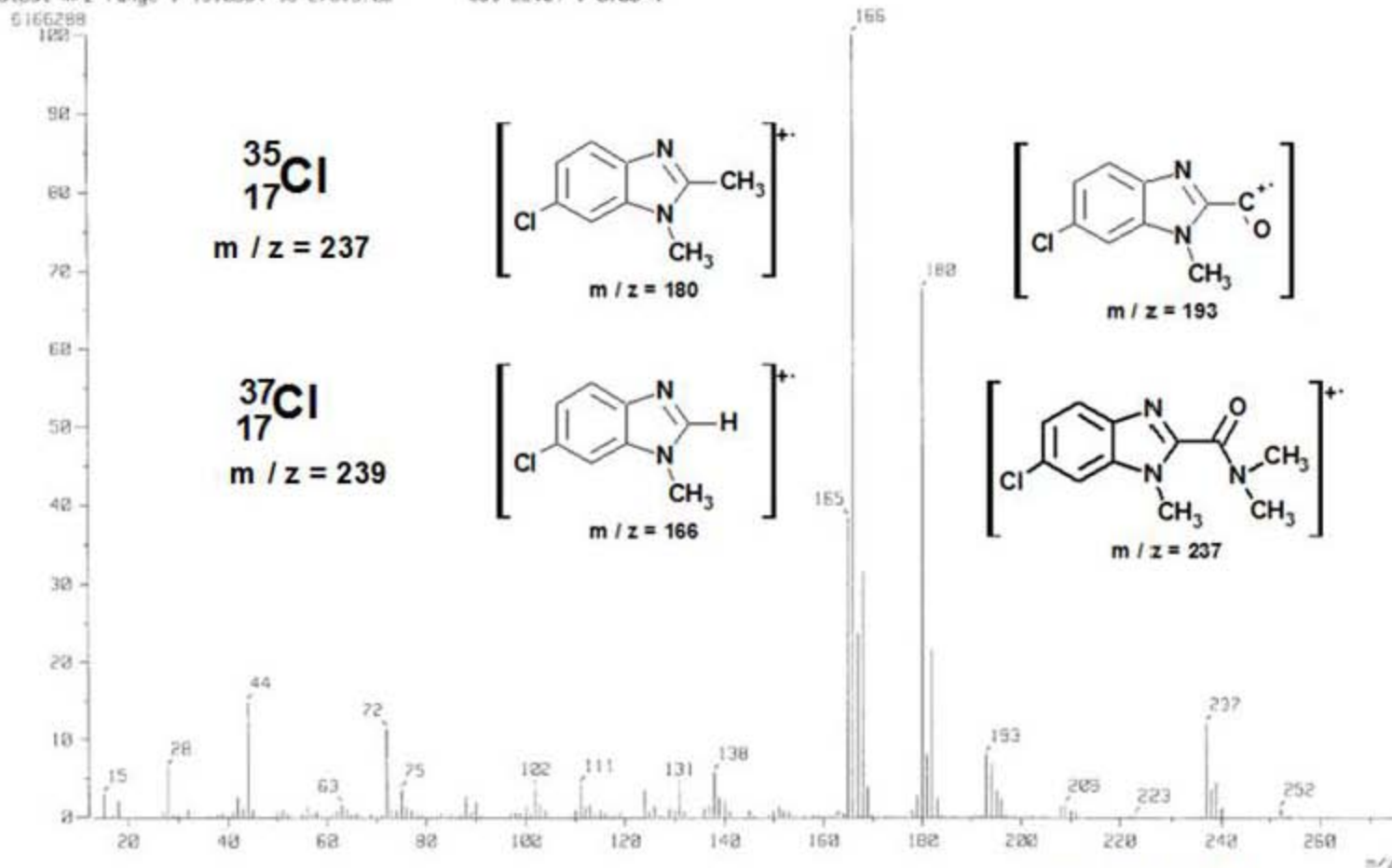


Fórmula Molecular = C₁₁H₁₂ClN₃O

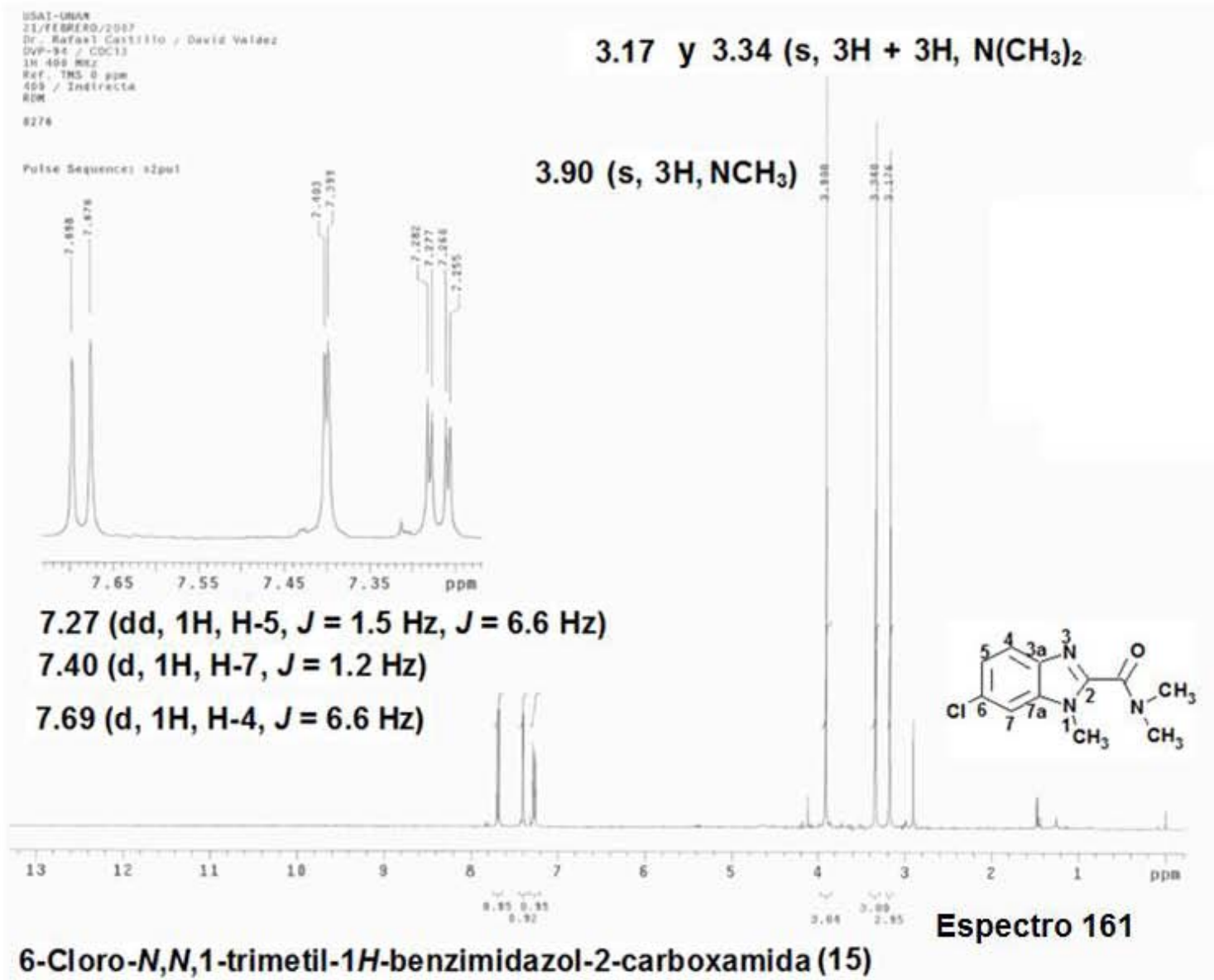
6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (15)

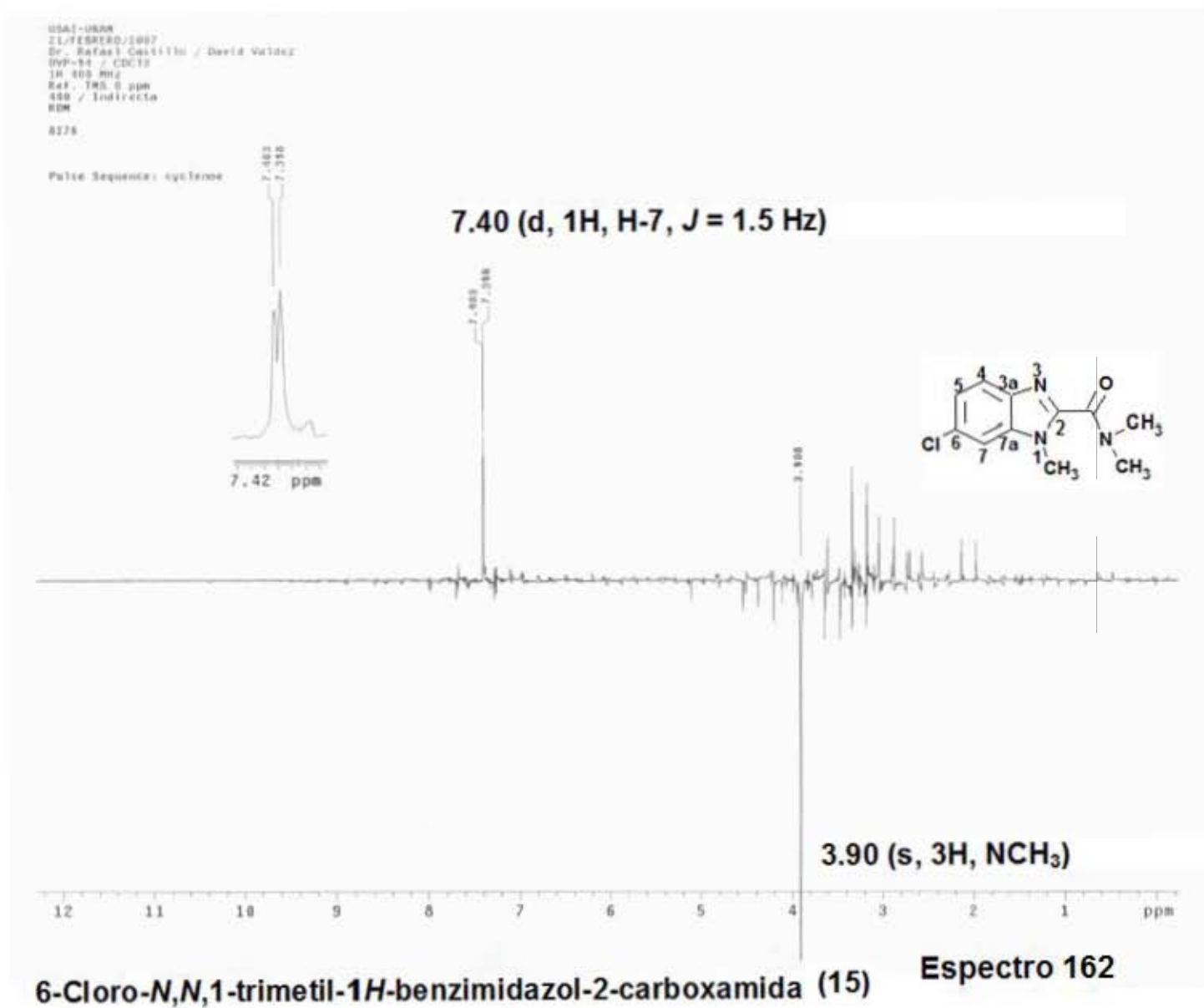
Espectro 159

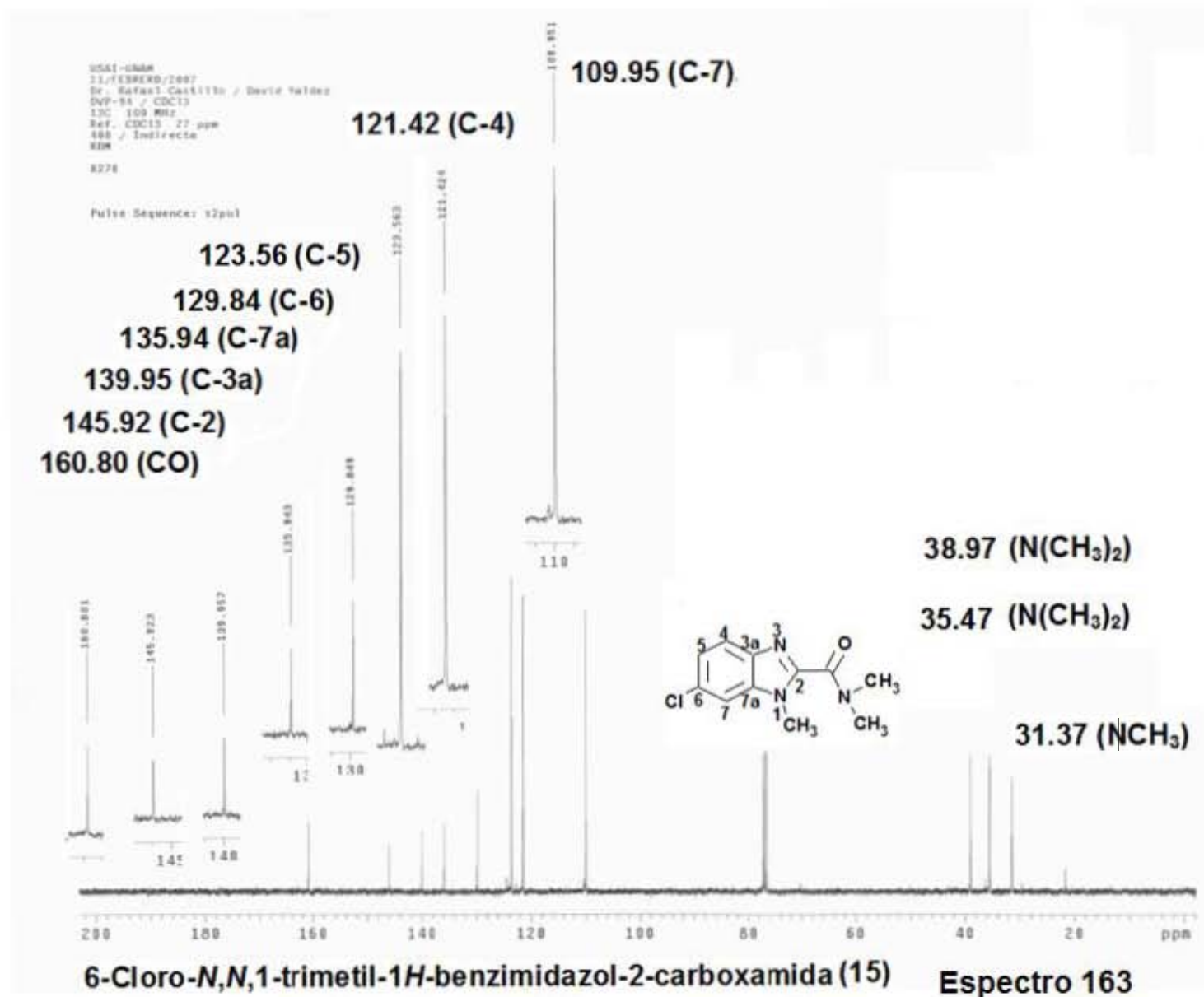
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-254 Date : 15-Mar-127 17:31
 Sample: 49 STE-1191 M212 DVP-94 Jea1RX5854R
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [M⁺ Linear]
 RT : 0.45 min Scan# : (8,151)
 BP : m/z 166.0200 Int. : 588.86
 Output m/z range : 13.0564 to 275.3709 Cut Level : 0.00 %

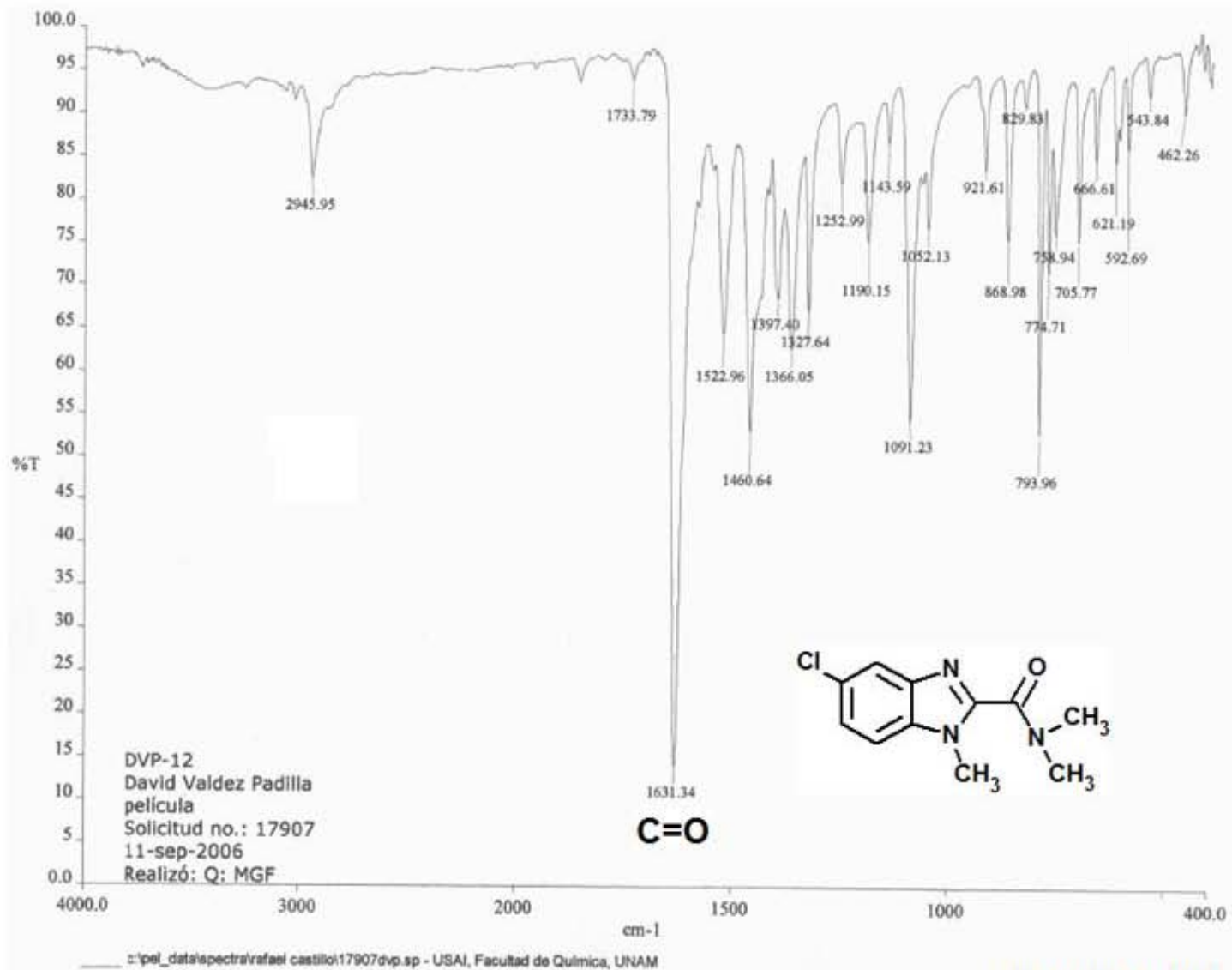


6-Cloro-*N,N,1*-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (15) Espectro 160









5-Cloro-*N,N,1*-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (21)

Espectro 164

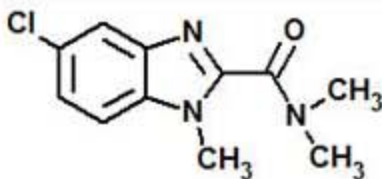
EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
Operator ID : W.D.
Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
34	1	DVP-12	34	OT4235a	.842

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	17.71448
Carbon (%)	55.60286
Hydrogen (%)	5.161076
Sulphur (%)	0



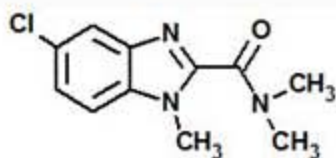
Fórmula Molecular = C₁₁H₁₂ClN₃O

5-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (21)

Espectro 165

[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo169 Date : 20-Mar-2007 13:39
Sample: 66-STE-1194 DVP-12
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 0.40 min Scan#: (1,3)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 11.0

Observed m/z	Int%						
238.0744	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
238.0747	-1.3	6.5	11	13	1	3	1

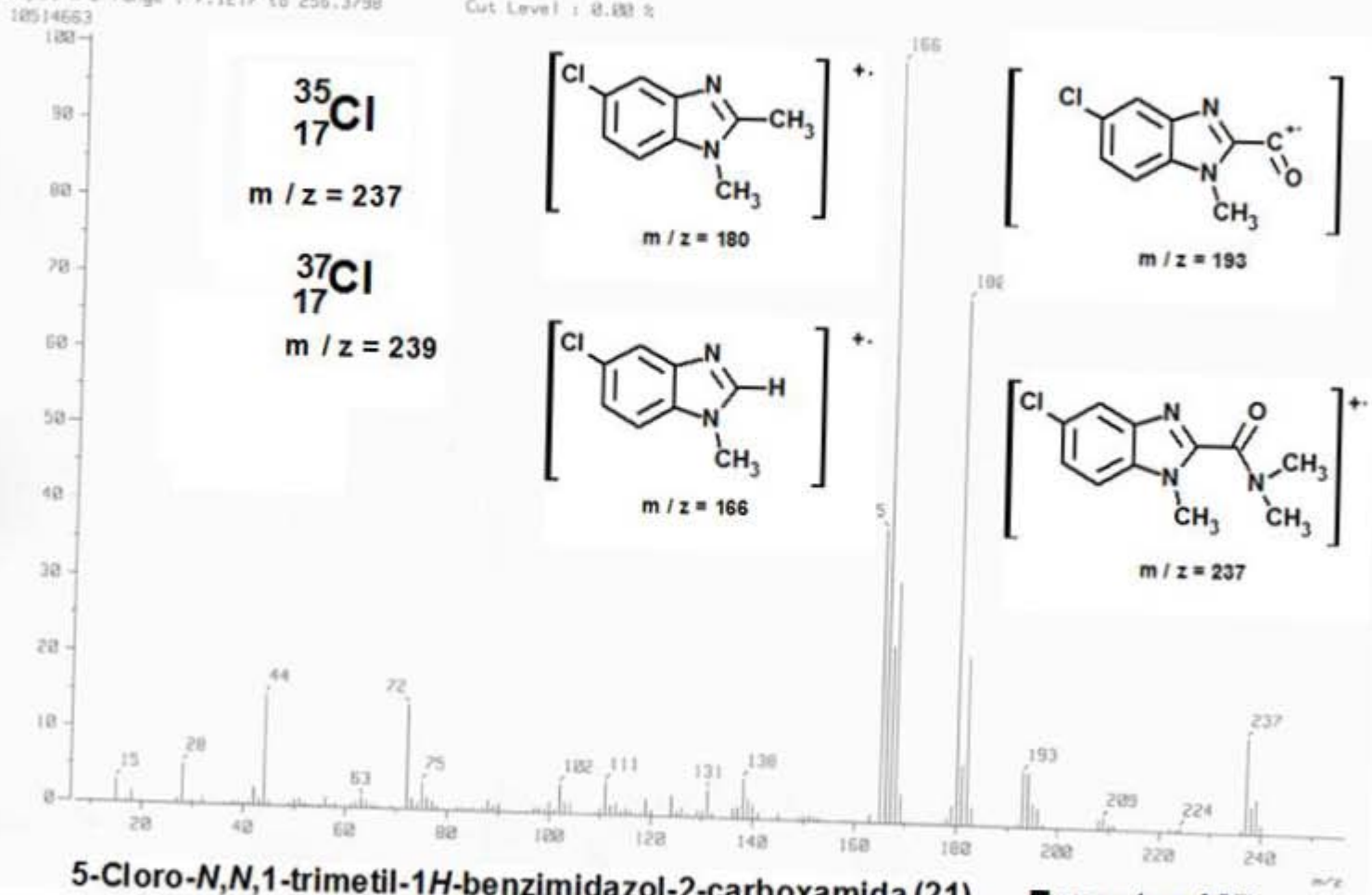


Fórmula Molecular = C₁₁H₁₂ClN₃O

5-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (21)

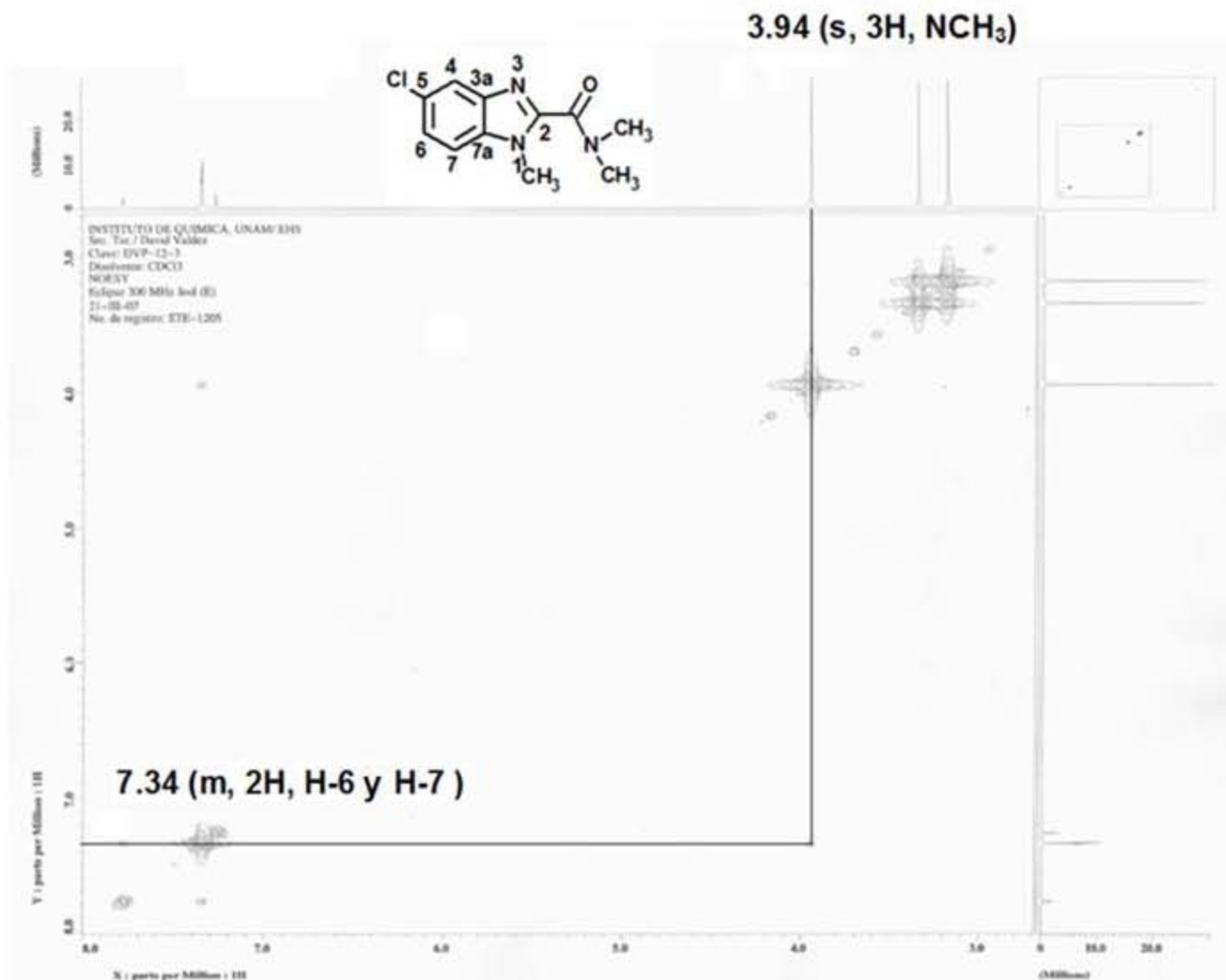
Espectro 166

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-257 Date : 15-Mar-187 17:48
 Sample: 52 STE-1194 M218 DVP-12 Jec1RX529-F
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 8.63 min Scan# : (12,18)
 BP : m/z 166.0000 Int. : 996.99
 Output m/z range : 7.1217 to 256.3798
 Temp : 205.9 deg.C
 Cut Level : 0.100 %



5-Cloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (21)

Espectro 167



5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (21) Espectro 169

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/EHS

Soc. Tec./ David Valdez

Clave: DVP-12-3

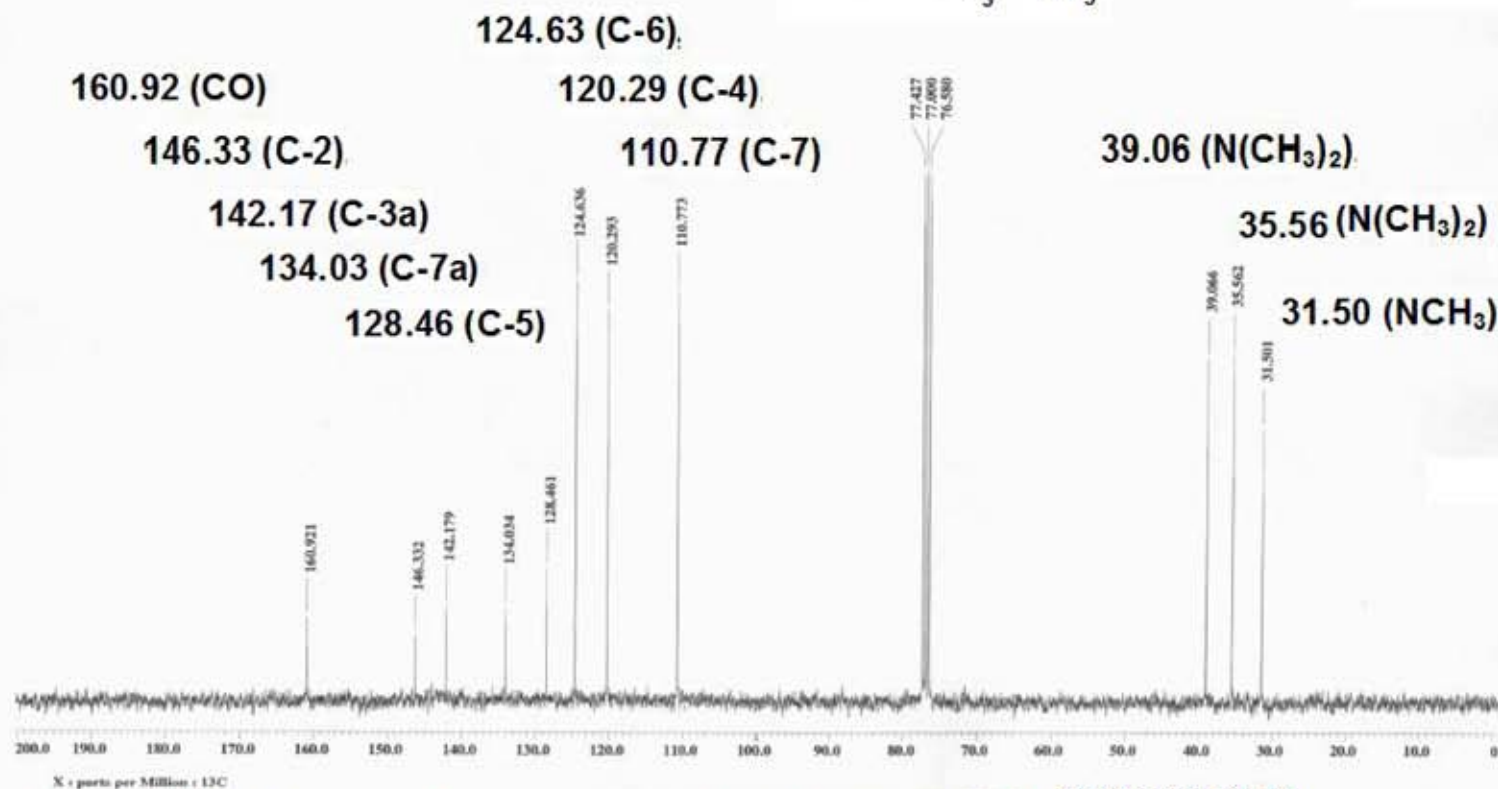
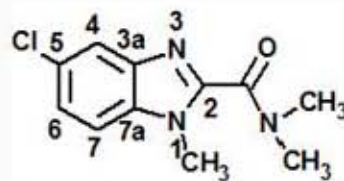
Disolvente: CDCl₃

Carbono-13

Eclipse 300 MHz jmol (E)

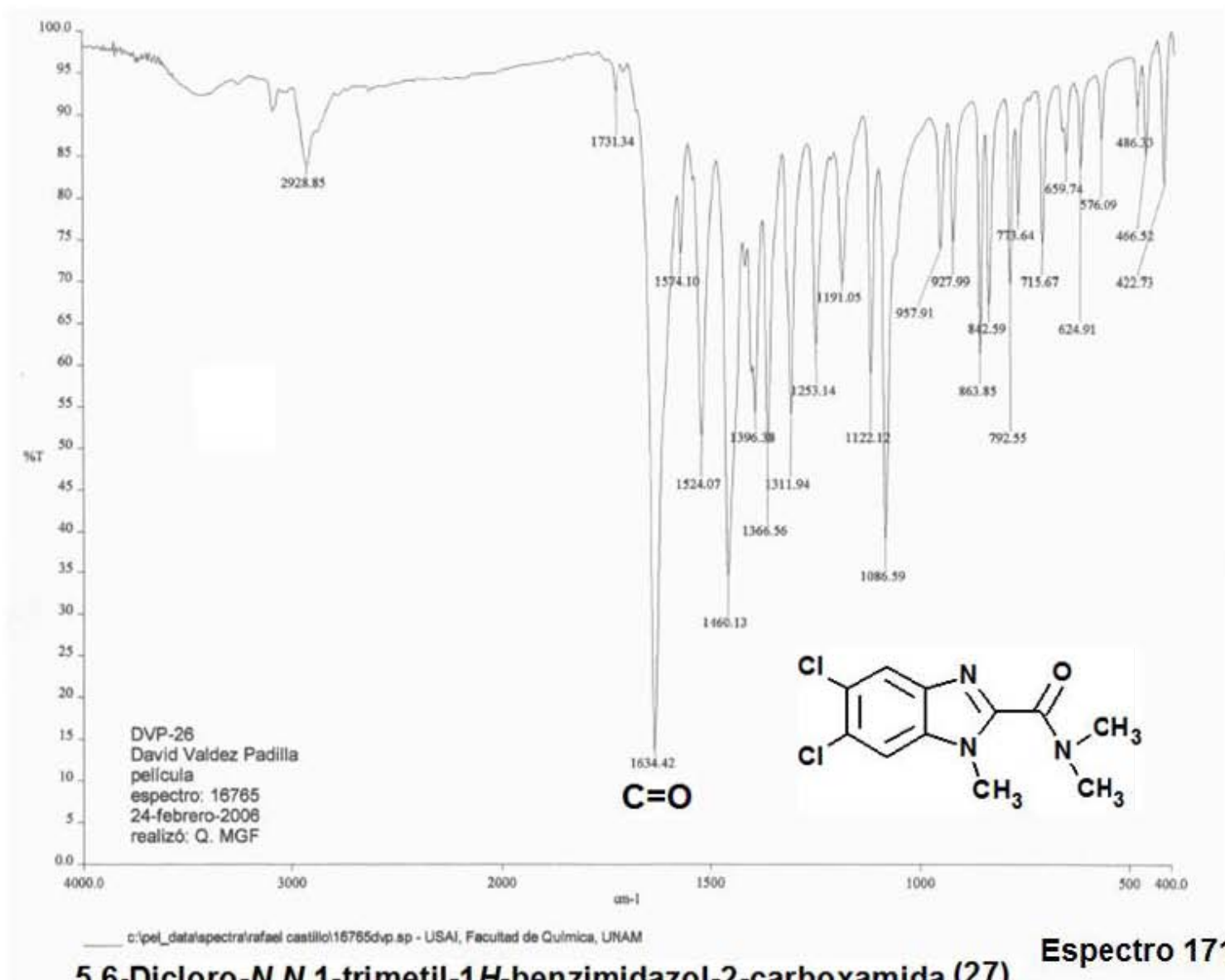
21-III-07

No. de registro: STE-1205



5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (21) Espectro 170

252



5,6-Dicloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (27)

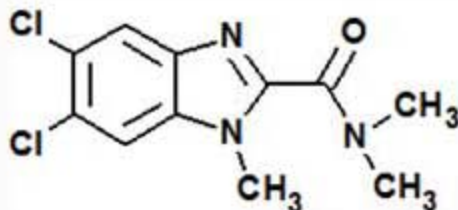
EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
68	1	DVP-26	68	OT4155c	.798

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	15.7219
Carbon (%)	48.4251
Hydrogen (%)	4.27607
Sulphur (%)	0

5,6-Dicloro-*N,N,1*-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (27)

Espectro 172

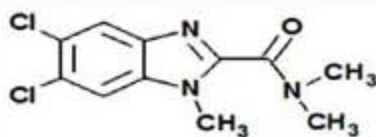
% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 48.55	Fecha de análisis: 13 de Marzo 2007
H= 4.07	Realizó: Víctor Hugo Lemus
N= 15.44	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Elemental Composition]

Page: 1

Data : Dr-Rafael-Castillo128 Date : 15-Mar-2007 19:46
Sample: 57-STE-1198 DVP-26
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.21 min Scan#: (3,5)
Elements : C 14/0, H 20/0, O 3/1, N 4/2, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 10.0

Observed m/z	Int%						
272.0354	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
272.0357	-1.4	6.5	11	12	1	3	2

Fórmula Molecular = C₁₁H₁₁Cl₂N₃O**5,6-Dicloro-N,N,1-trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (27)****Espectro 174**

USAI-URAM
22-02-06
Dr. Rafael Castillo/David Valdez
DVP-26 /CDCl₃
1H 300.2MHz
Ref.: TMS 0 ppm
300-1
VRAS

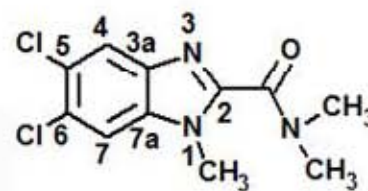
Pulse Sequence: s2pul

3.33(s, 3H, N(CH₃)₂), 3.92 (s, 3H, NCH₃)

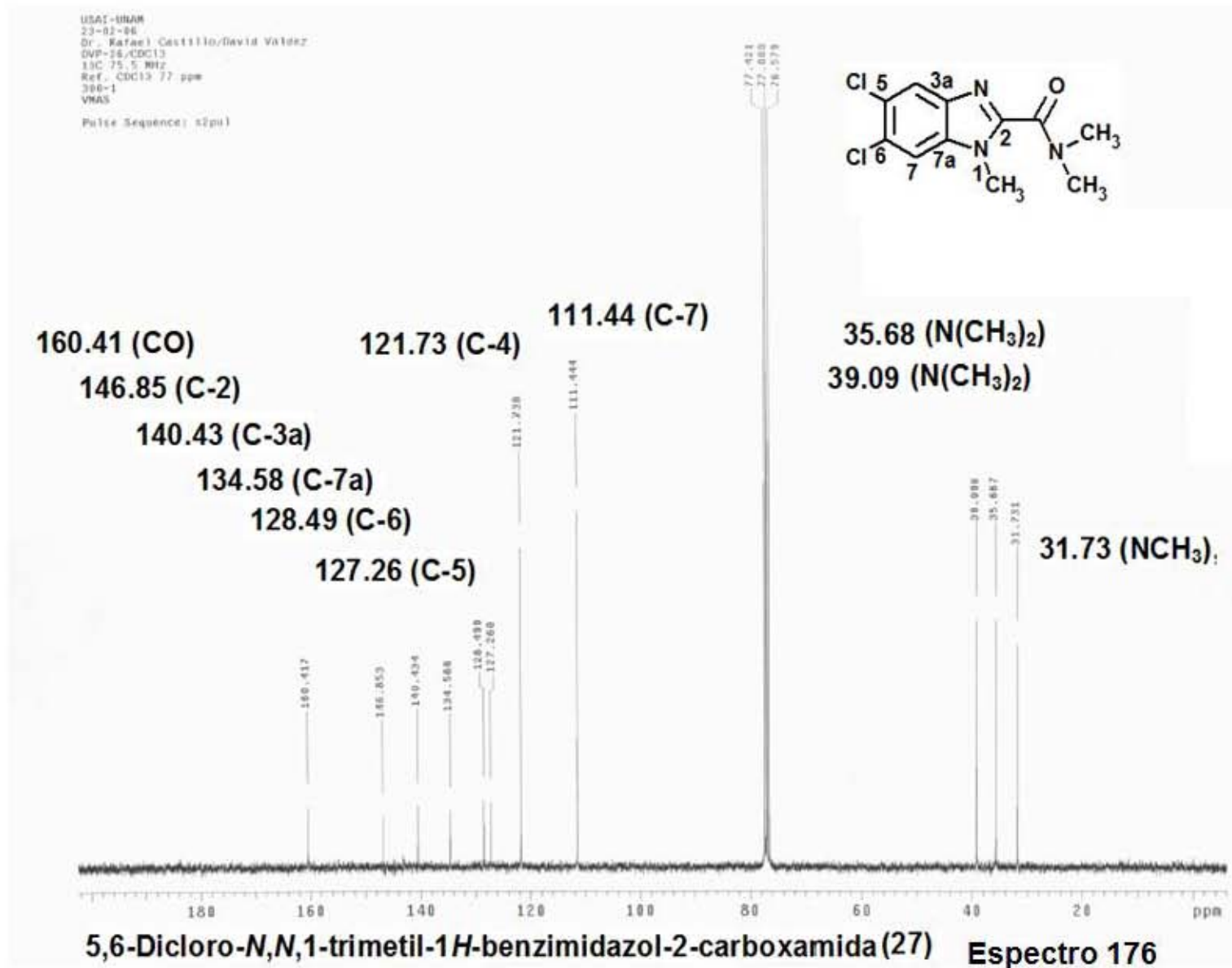
3.18 (s, 3H, N(CH₃)₂)

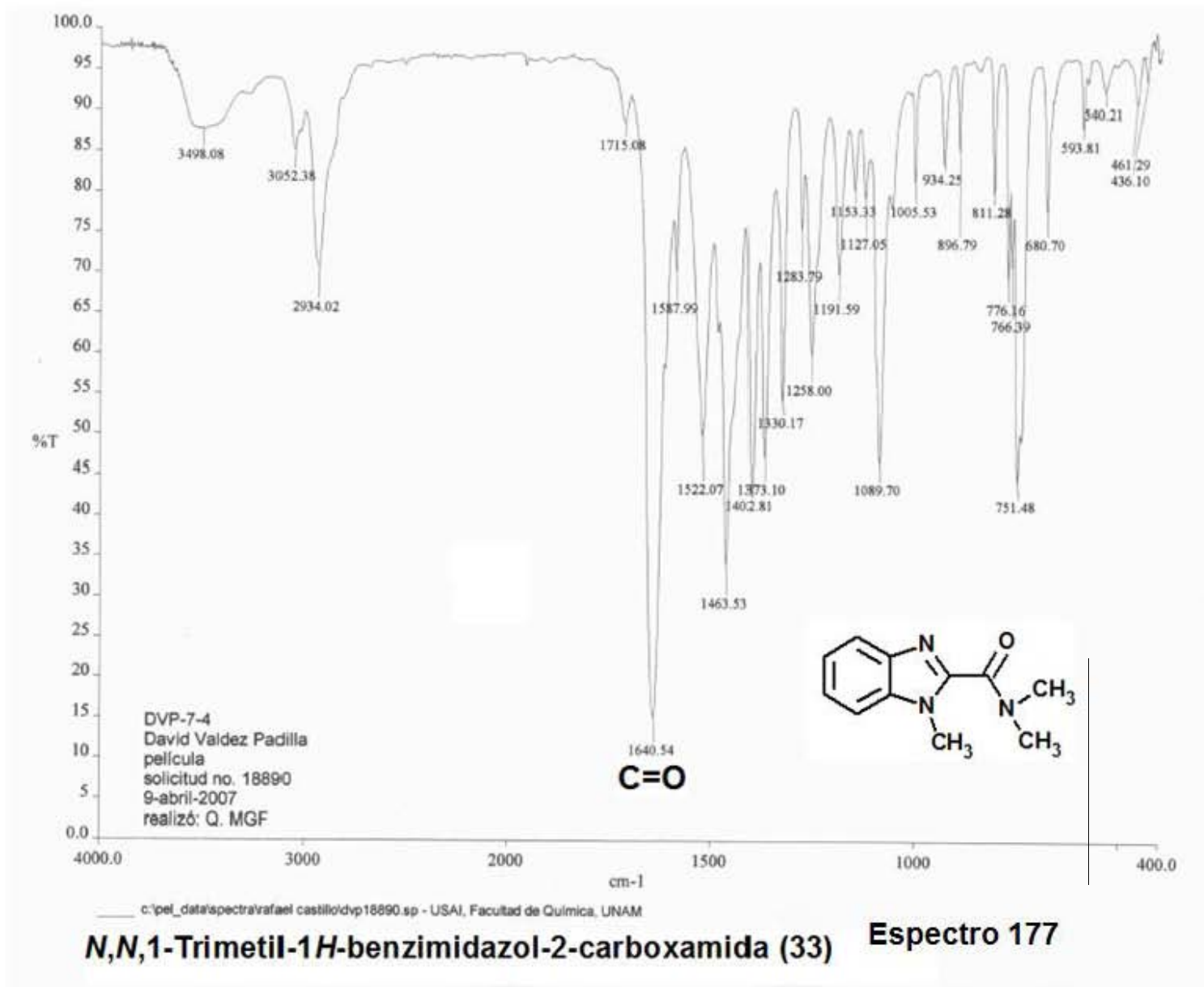
7.88 (s, 1H, H-7)

7.53 (s, 1H, H-4)



5,6-Dicloro-*N,N*,1-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (27) Espectro 175





EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
67	1	DVP-7-4	67	OT4321a	1.3

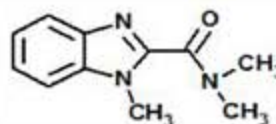
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	20.07206
Carbon (%)	65.07819
Hydrogen (%)	6.187678
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
68	1	DVP-7-4	68	OT4321b	1.366

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	20.38961
Carbon (%)	65.59013
Hydrogen (%)	6.36201
Sulphur (%)	0



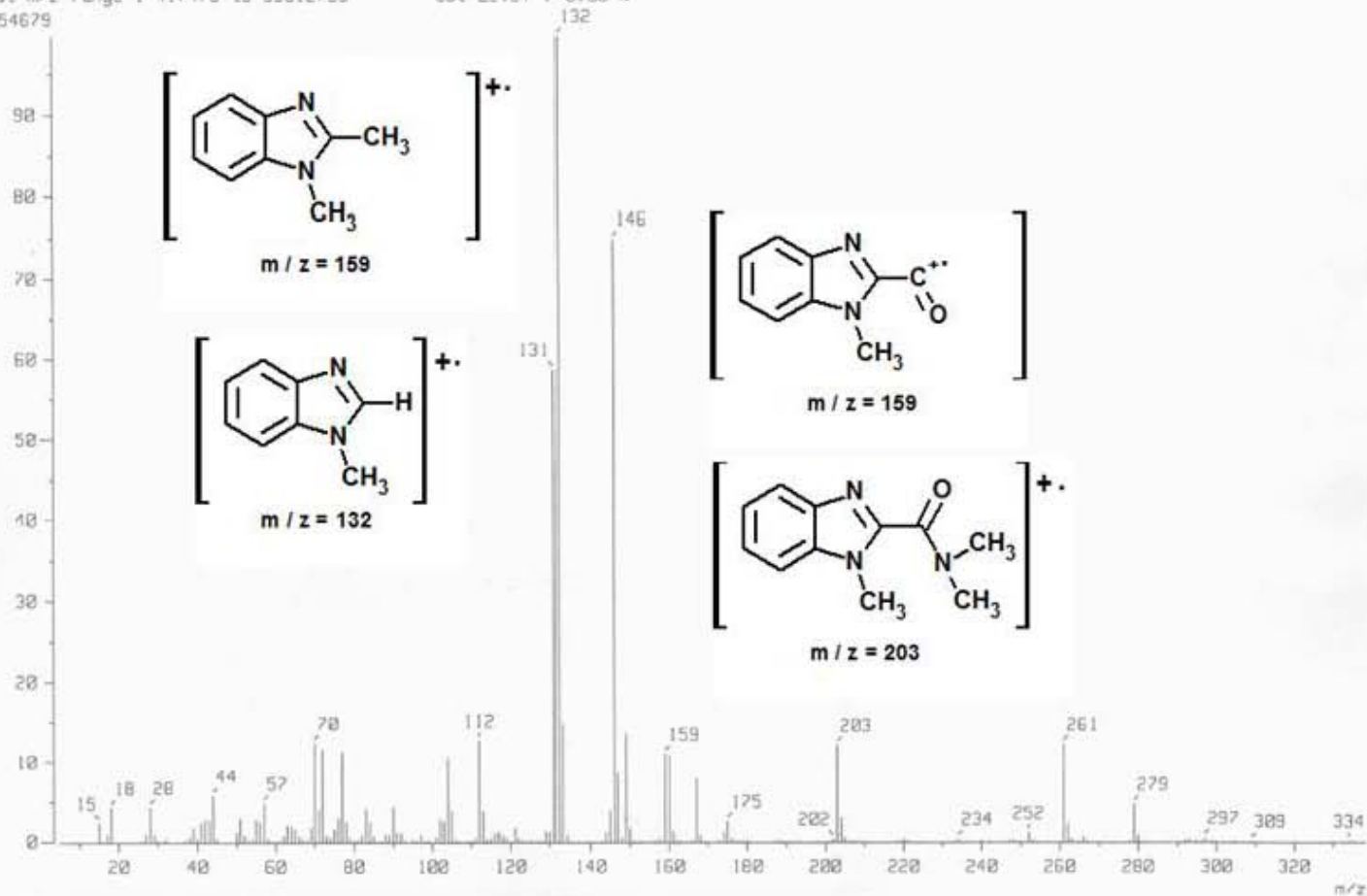
	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	20.23083	.2245281	1.109831	5.041286E-02
Carbon (%)	65.33417	.3611426	.5527622	.130424
Hydrogen (%)	6.274844	.1232427	1.964076	1.518876E-02
Sulphur (%)	0	0	0	0

Espectro 178

N,N,1-Trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (33)

% Teórico	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 65.01	Fecha de análisis: 13 de abril de 2007
H= 6.45	Realizó: Víctor Hugo Lemus N.
N= 20.68	Observaciones: Ninguna.
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Castillo-Rafael-086 Date : 19-Apr-187 12:42
 Sample: 91 STE-1215 M211 DVP-7-4 JeolAXS05HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)
 RT : 0.76 min Scan# : (11,25) Temp : 193.5 deg.C
 BP : m/z 132.0000 Int. : 827.77
 Output m/z range : 4.7478 to 338.2789 Cut Level : 0.00 %
 8654679



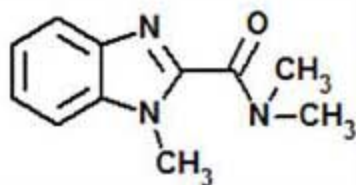
***N,N,1*-Trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (33) Espectro 179**

[Elemental Composition]

Page: 1

Data : Dr-Rafael-Castillo-393 Date : 18-Apr-107 12:16
 Sample: 83 STE-1215 AR DVP-7-4 AX505HA
 Note : Javier Perez Lab Espec Masas Instituto de Quimica UNAM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 2.21 min Scan#: (12,14)
 Elements : C 12/3, H 30/2, O 2/0, N 3/0
 Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700
 Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 13.0

Observed m/z	Int%					
203.1055	30.3					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
203.1059	-1.9	7.0	11	13	1	3



Fórmula Molecular = $C_{11}H_{13}N_3O$

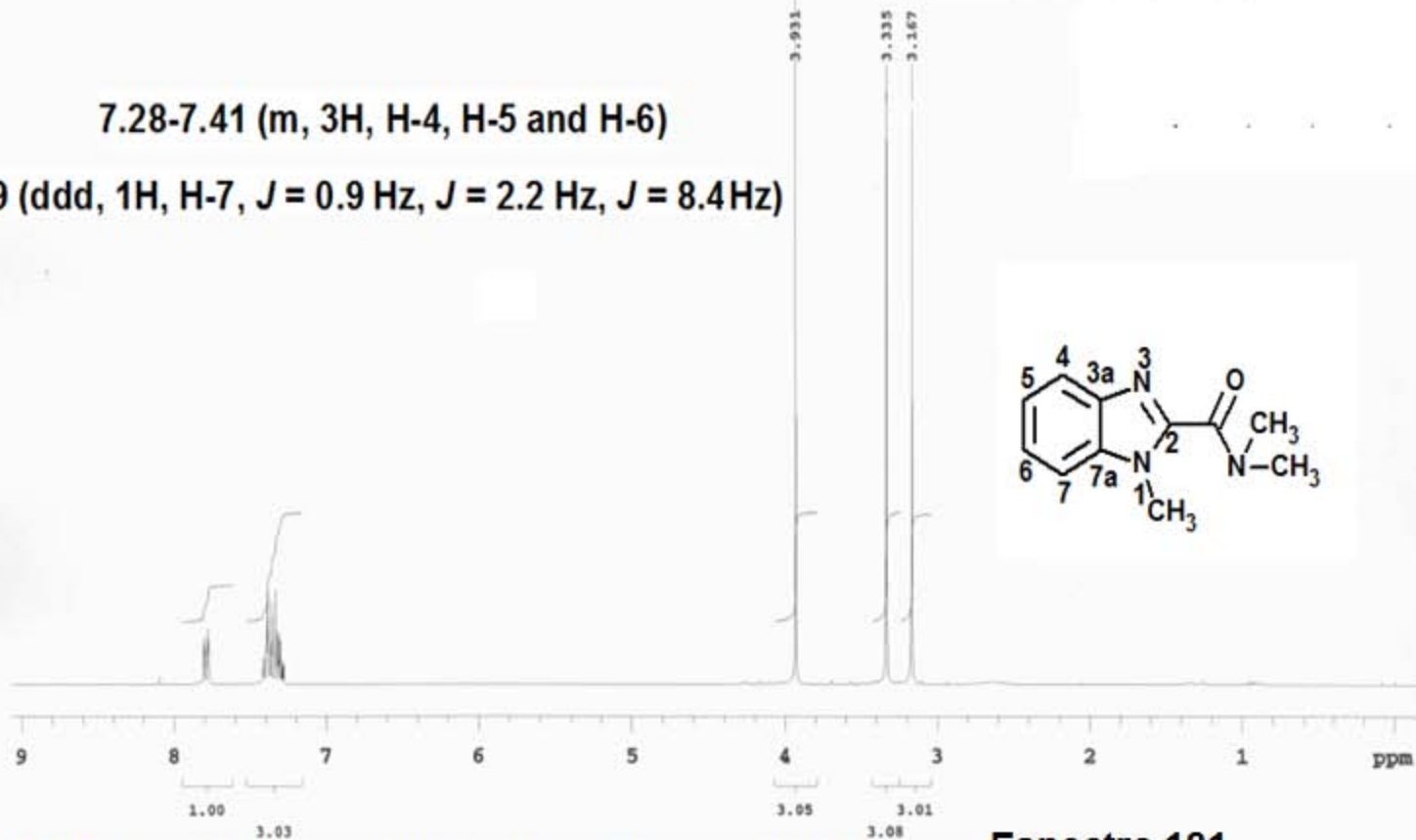
N,N,1-Trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (33)

Espectro 180

Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
 Sec-Técnico/David-Valdez
 Clave: DVP-7-4
 No-registro: STE-1215
 Experimento-Hidrogeno
 Disolvente-CDCL3
 VarianUnity-300MHz(D)
 Abr-10-2007

7.28-7.41 (m, 3H, H-4, H-5 and H-6)
 7.79 (ddd, 1H, H-7, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz)

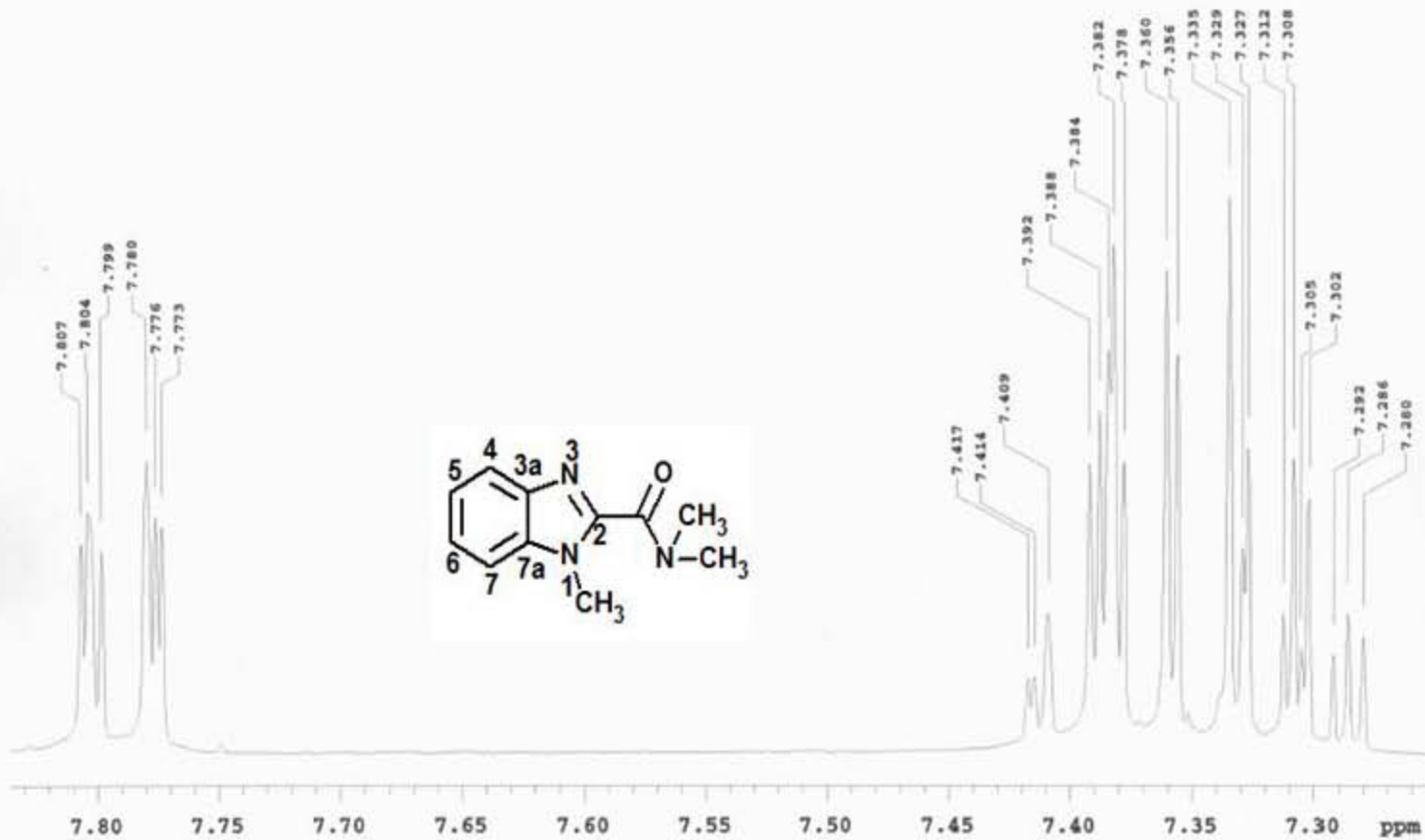
3.93 (s, 3H, NCH₃)
 3.33 (s, 3H, N(CH₃)₂)
 3.16 (s, 3H, N(CH₃)₂)



***N,N,1*-Trimetil-1*H*-benzimidazol-2-carboxamida (33)**

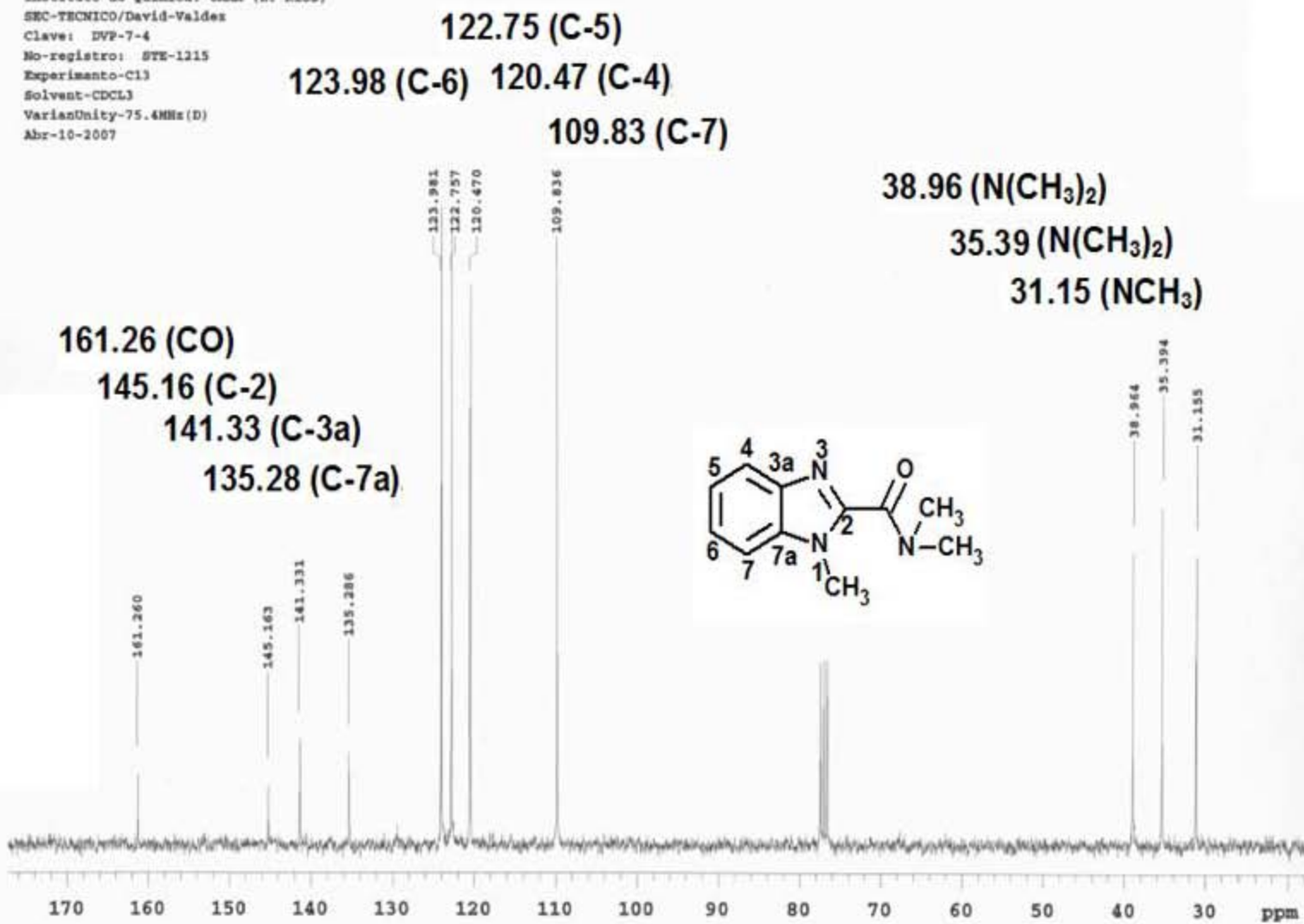
Espectro 181

Instituto de Química, UQAM (N. Rios)
 Sec-Tecnico/David-Valdez
 Clave: DVP-7-4
 No-registro: STE-1215
 Experimento-Hidrogeno
 Disolvente-CDCL3
 VarianUnity-300MHz(D)
 Abr-10-2007

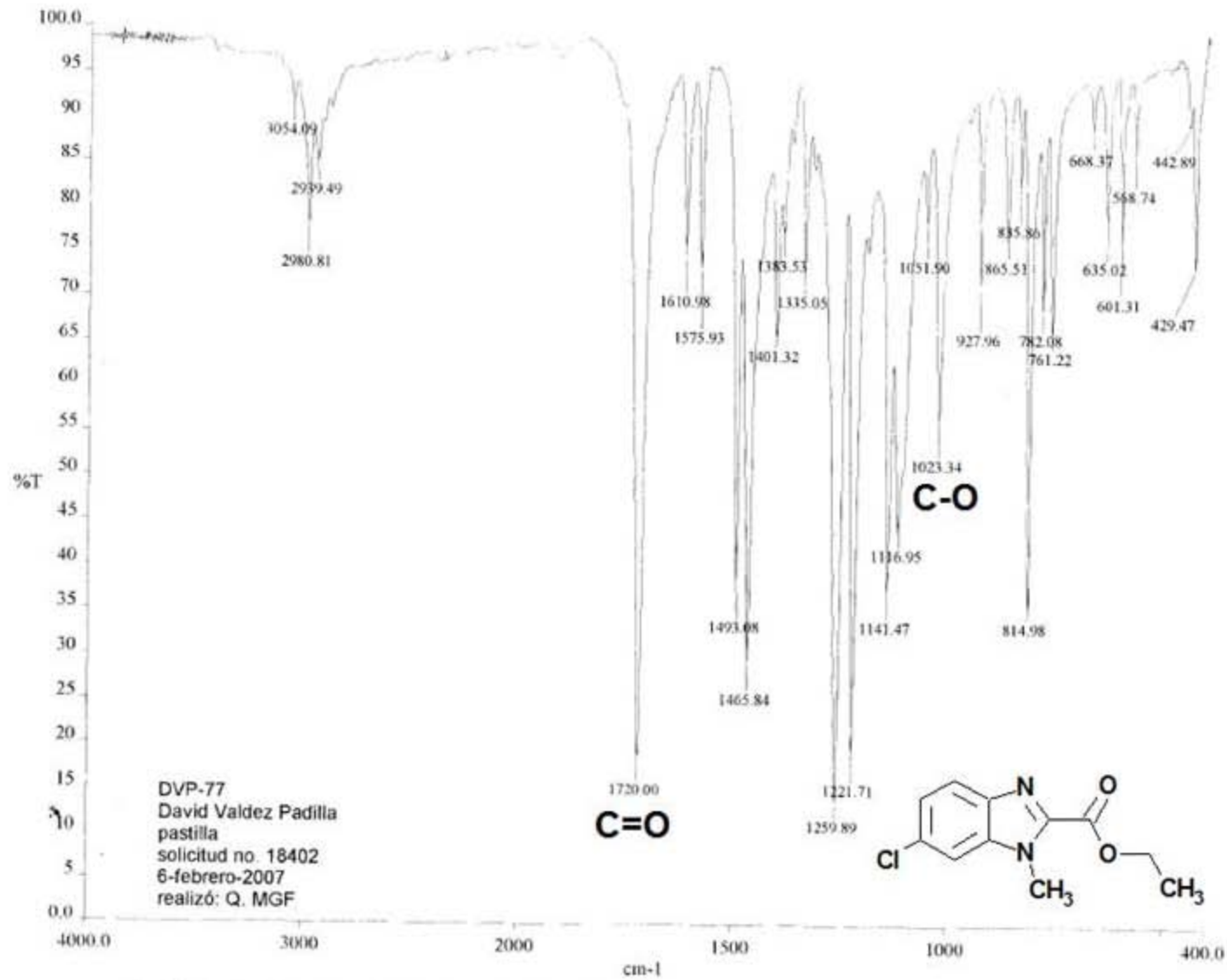


N,N,1-Trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (33) Espectro 182

Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
 SEC-TECNICO/David-Valdez
 Clave: DVP-7-4
 No-registro: STE-1215
 Experimento-C13
 Solvent-CDCL3
 VarianUnity-75.4MHz(D)
 Abr-10-2007



N,N,1-Trimetil-1H-benzimidazol-2-carboxamida (33) Espectro 183



c:\pel_data\spectra\rafael castillo\dvp18402.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16) Espectro 184

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
42	1	DVP-77	42	OT4238a	.764

Component name Concentrations

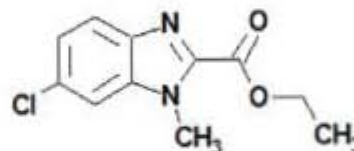
Nitrogen (%)	11.66182
Carbon (%)	55.11876
Hydrogen (%)	4.517342
Sulphur (%)	0

Espectro 185

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
43	1	DVP-77	43	OT4238b	.862

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.75524
Carbon (%)	55.78783
Hydrogen (%)	4.745418
Sulphur (%)	0

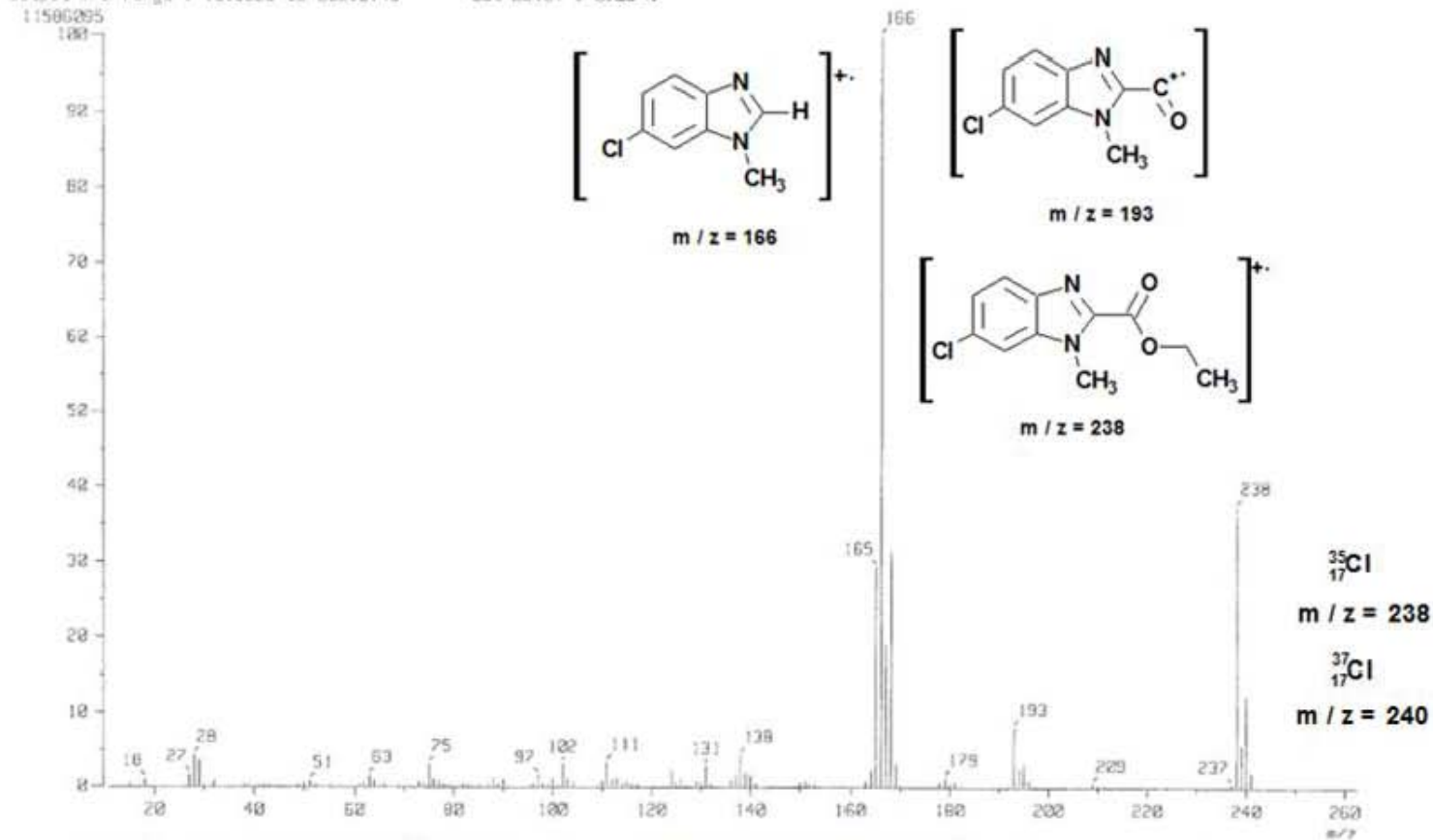


.....	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	11.70853	6.615787E-02	.5650399	4.376864E-03
Carbon (%)	55.45329	.4738019	.8544161	.2244882
Hydrogen (%)	4.63138	.1612767	3.48226	2.601016E-02
Sulphur (%)	0	0	0	0

6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 55.36	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 4.65	Realizó: Víctor Hugo Lemus
N= 11.74	Observaciones: Ninguna
S= 0	

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Castillo-Rafael-0568 Date : 15-Mar-187 17:28
 Sample: 45 STE-1186 M218 DV1-4-4 Jeb1R0325HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 8.54 min Scan# : (11,16) Temp : 117.7 deg.C
 BP : m/z 156.0000 Int. : 1101.75
 Output m/z range : 10.6825 to 262.3145 Cut Level : 0.00 %



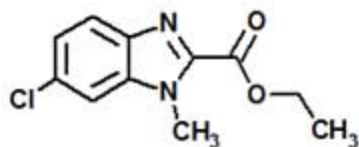
6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16) Espectro 186

[Elemental Composition]

Page: 1

Data : Dr-Rafael-Castillo148 Date : 16-Mar-2007 19:36
Sample: 67-STE-1186 DVP-4-4
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 8.12 min Scan#: (20,23)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 11.0

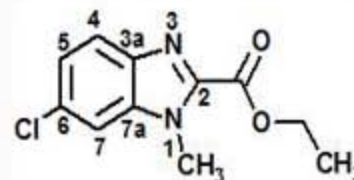
Observed m/z	Int%						
239.0585	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
239.0587	-1.0	6.5	11	12	2	2	1



Fórmula Molecular = C₁₁H₁₁ClN₂O₂

6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16)**Espectro 187**

Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
SEC-TEC/Dr. R. Castillo
Clave-DVP-4-4
No-registro-STE1186
Experimento-Hidrogeno
Disolvente-CDCL3
VarianUnity-300-MHz(D)
Mar-13-2007



4.11 (s, 3H, NCH₃)

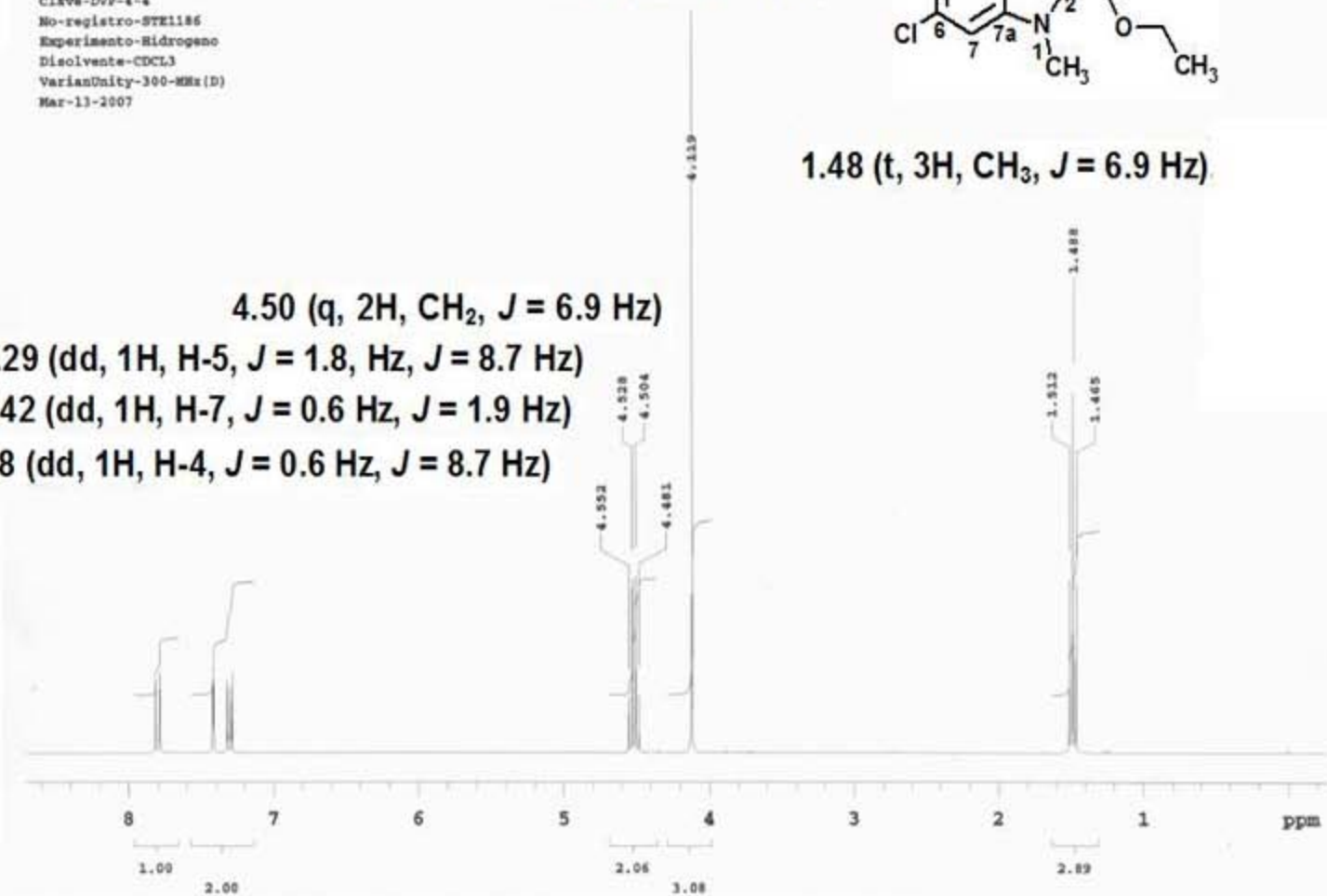
1.48 (t, 3H, CH₃, J = 6.9 Hz)

4.50 (q, 2H, CH₂, J = 6.9 Hz)

7.29 (dd, 1H, H-5, J = 1.8, Hz, J = 8.7 Hz)

7.42 (dd, 1H, H-7, J = 0.6 Hz, J = 1.9 Hz)

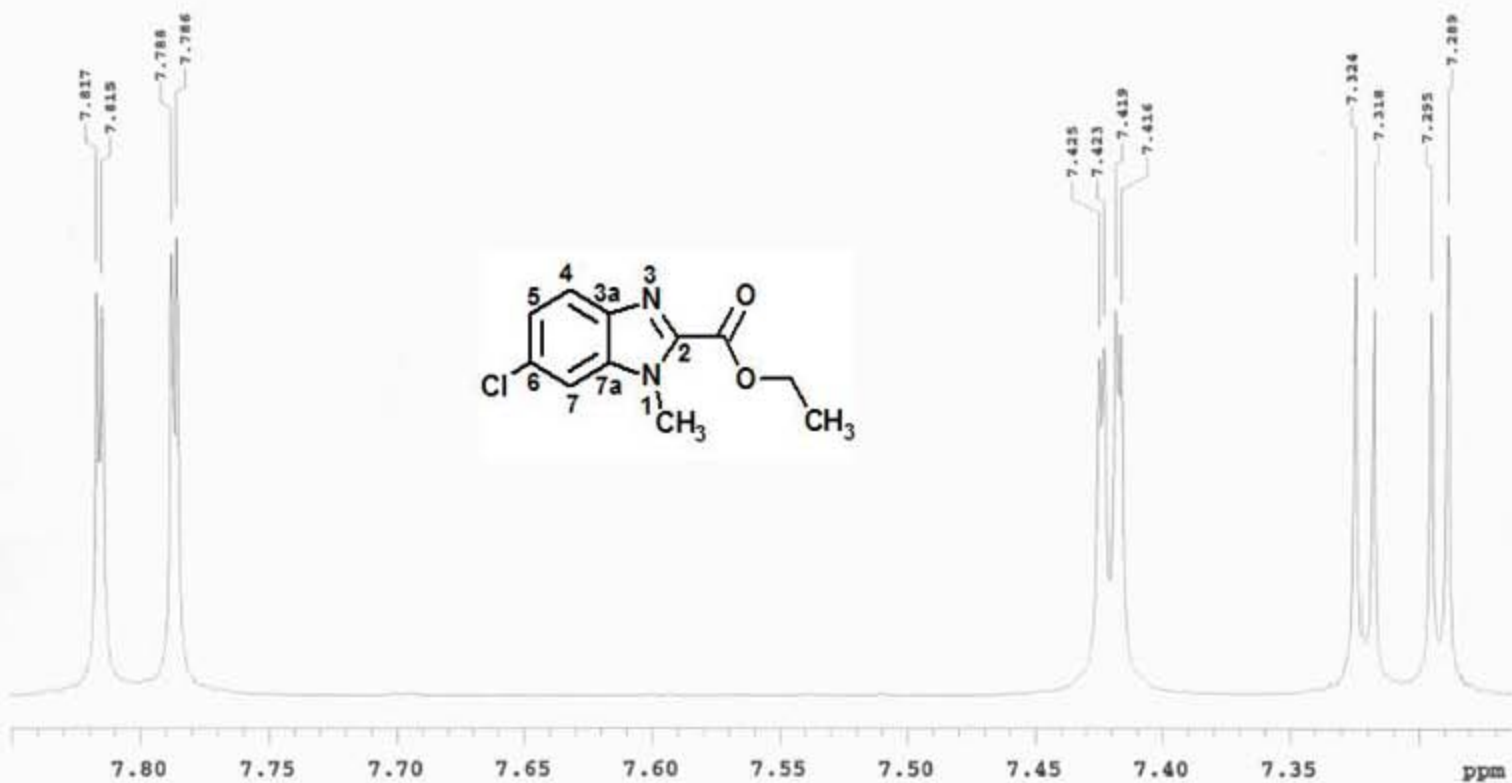
7.8 (dd, 1H, H-4, J = 0.6 Hz, J = 8.7 Hz)



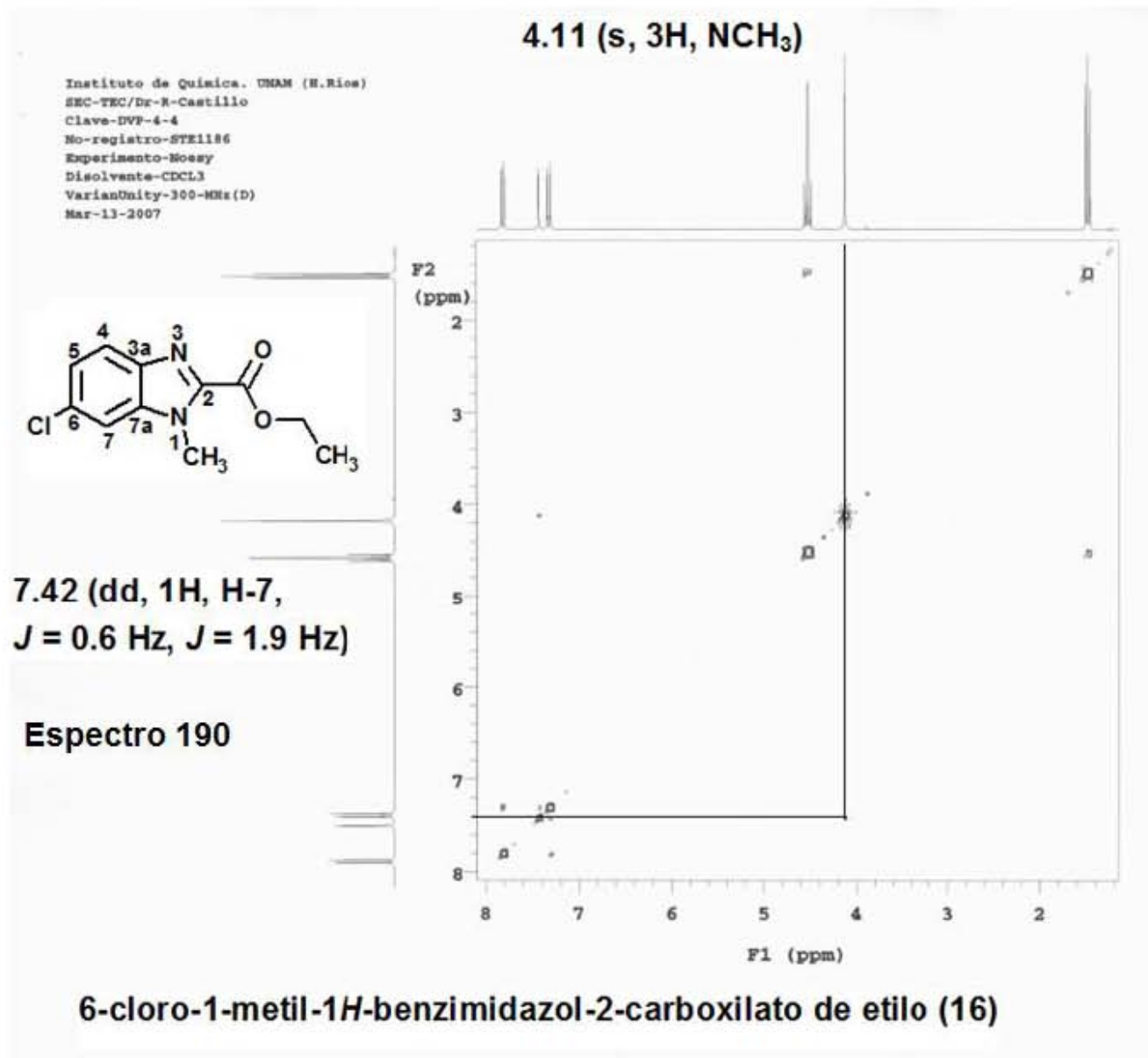
6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16) Espectro 188

270

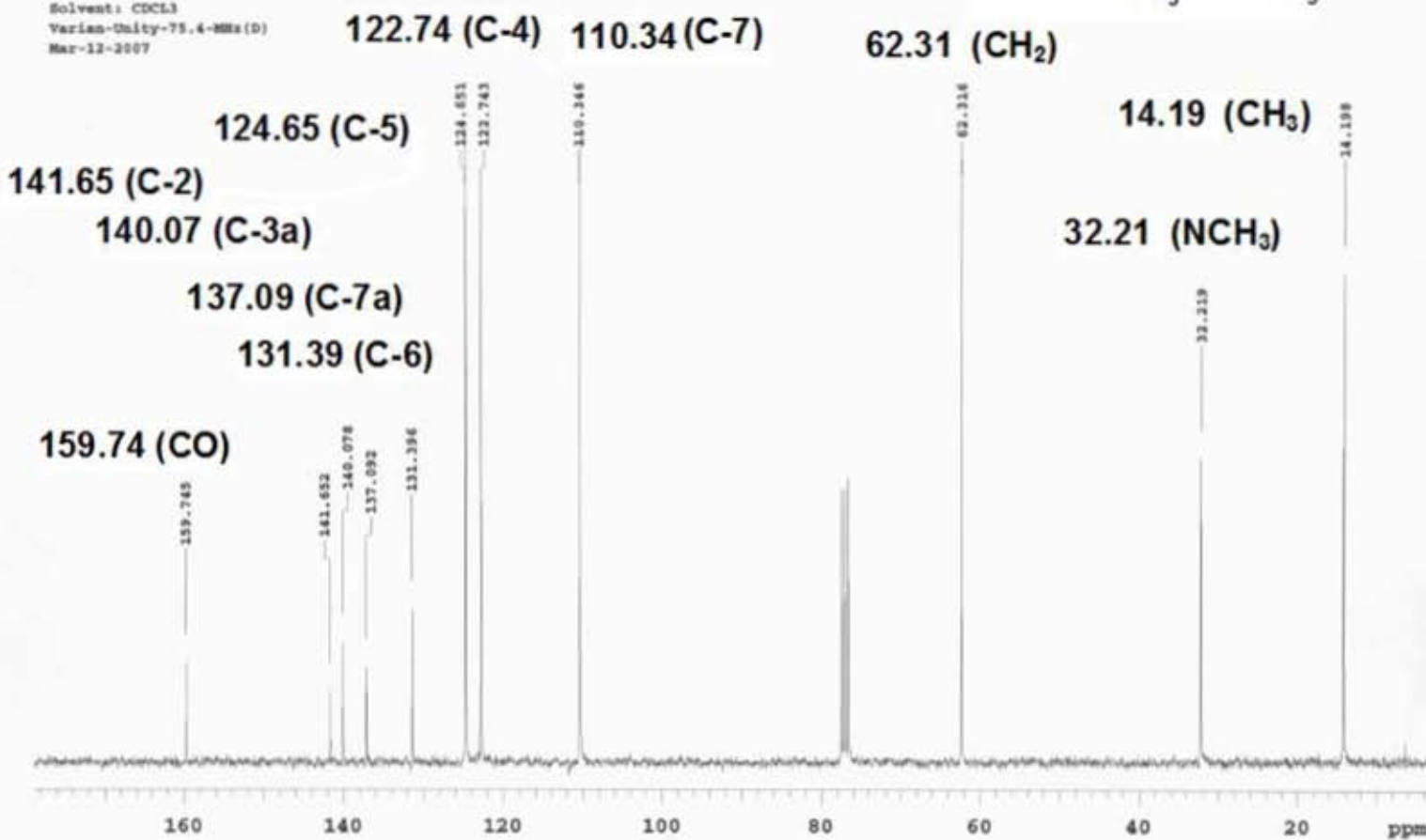
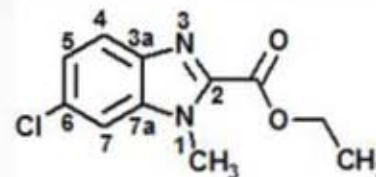
Instituto de Química, UNAM (H.Rico)
 SEC-TEC/Dr-R-Castillo
 Clave-DVF-4-4
 No-registro-STE1186
 Experimento-Hidrogeno
 Disolvente-CDCl3
 VarianUnity-300-MHz(D)
 Mar-13-2007



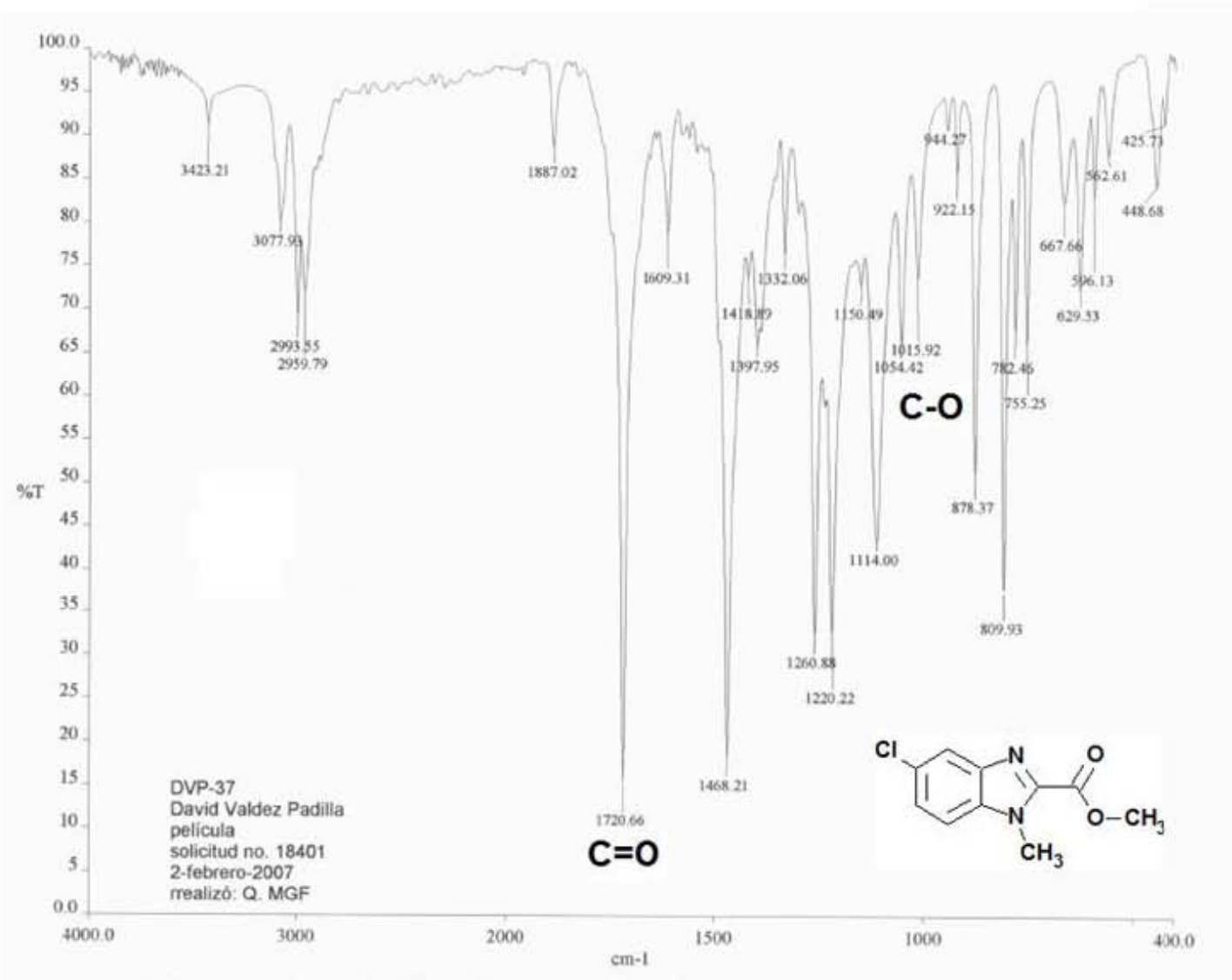
6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16) Espectro 189



Instituto de Química, UNAM (B. Ríos)
 Dr. R. Enriquez/P-Cruz
 Clave: S-MBAPer-2
 No-registro 803
 Experimento: C13
 Solvent: CDCl₃
 Varian-Unity-75.4-MHz(D)
 Mar-12-2007



6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (16) Espectro 191



5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22) Espectro 192

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
44	1	DVP-37	44	OT4239a	.81

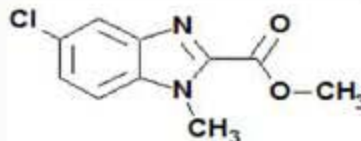
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.80527
Carbon (%)	55.65237
Hydrogen (%)	4.639387
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
45	1	DVP-37	45	OT4239b	.785

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	11.83711
Carbon (%)	55.7416
Hydrogen (%)	4.665704
Sulphur (%)	0

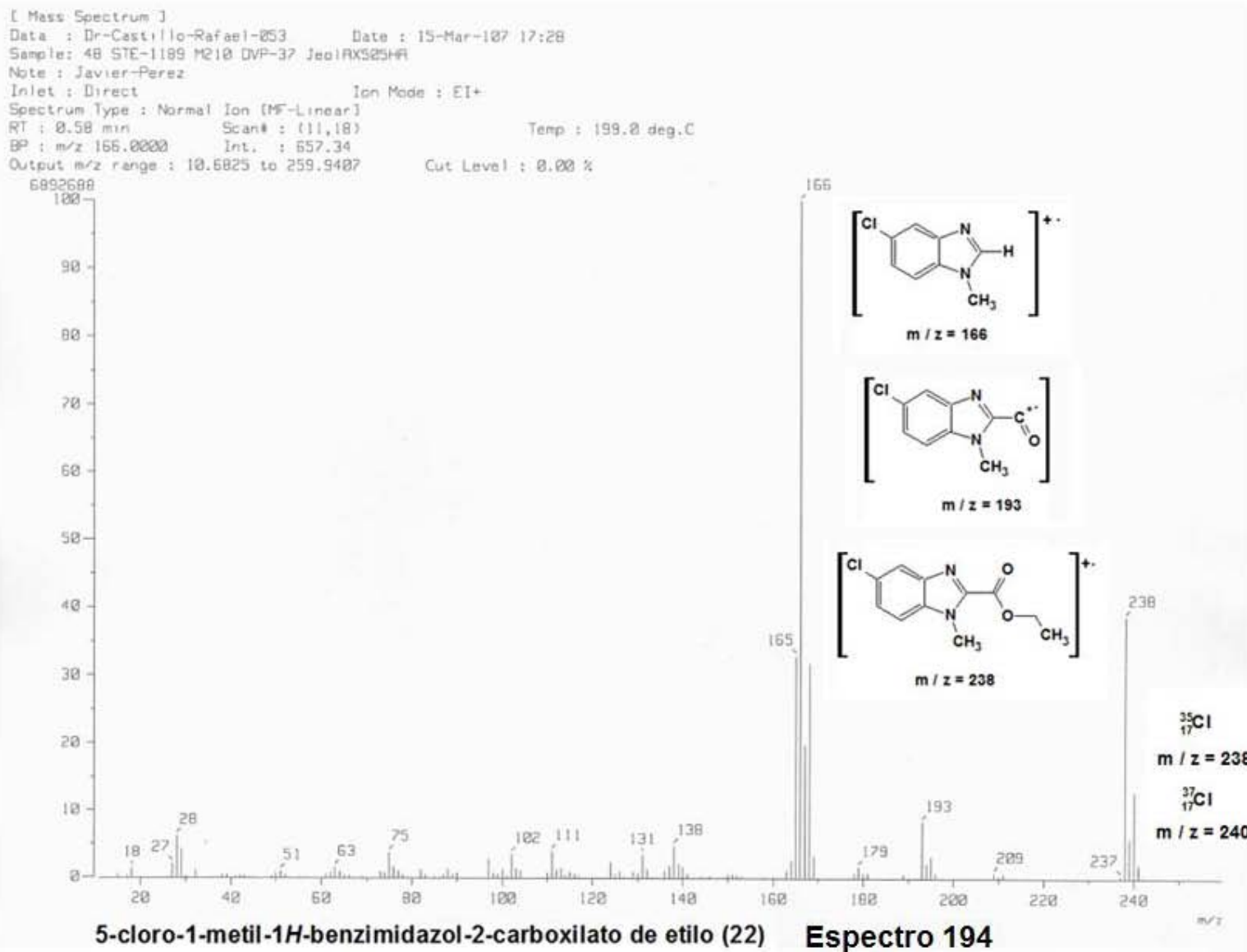


.....	Average	Group 1			
		Std. Dev.	% Rel.	S. D.	Variance
Nitrogen (%)	11.82119	2.251682E-02	.1904785		5.070072E-04
Carbon (%)	55.69698	6.407765E-02	.1150469		4.105945E-03
Hydrogen (%)	4.652545	1.863244E-02	.4004784		3.471678E-04
Sulphur (%)	0	0	0		0

Espectro 193

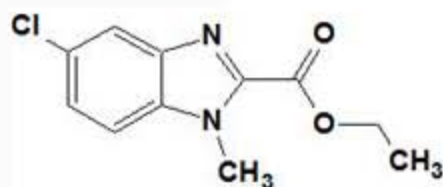
5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 55.36	Fecha de análisis: 26 de febrero 2007
H= 4.65	Realizó: Victor Hugo Lemus
N= 11.74	Observaciones: Ninguna
S= 0	



[Elemental Composition] Page: 1
Data : Dr-Rafael-Castillo170 Date : 20-Mar-2007 13:46
Sample: 68-STE-1189 DVP-37
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 3.77 min Scan#: (10,11)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 11.0

Observed m/z	Int%						
239.0585	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
239.0587	-1.0	6.5	11	12	2	2	1



Fórmula Molecular = C₁₁H₁₁ClN₂O₂

5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22)

Espectro 195

USAI_URAH
14/ENERO/2007
Dr. Rafael Castillo / David Valdez
DVP-32 / CDC13
1H 400 MHz
Ref. TMS 0 ppm
400 / Indirecta
RDM
8213

Pulse Sequence: s2pu1

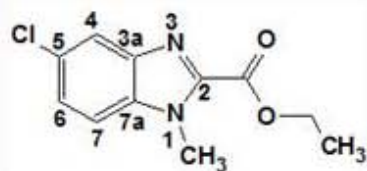
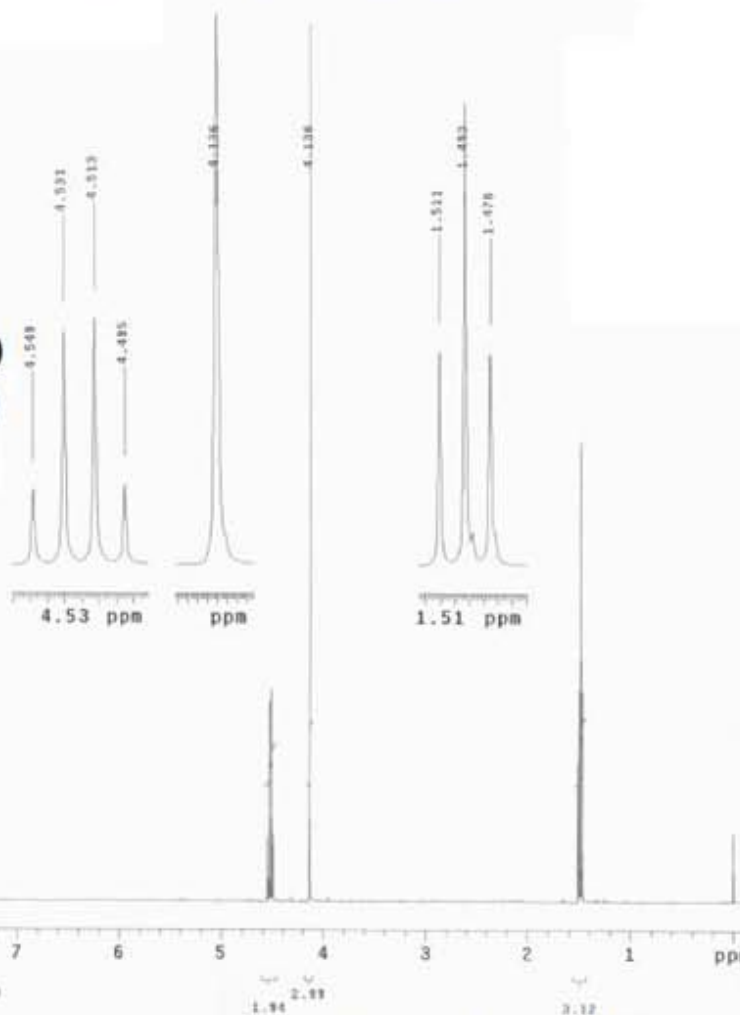
4.13 (s, 3H, NCH₃) 1.49 (t, 3H, CH₃, J = 5.1 Hz)

4.52 (q, 2H, CH₂, J = 5.4 Hz)

7.32 (dd, 1H, H-6, J = 1.5 Hz, J = 6.0 Hz)

7.44 (dd, 1H, H-4, J = 0.3 Hz, J = 1.5 Hz)

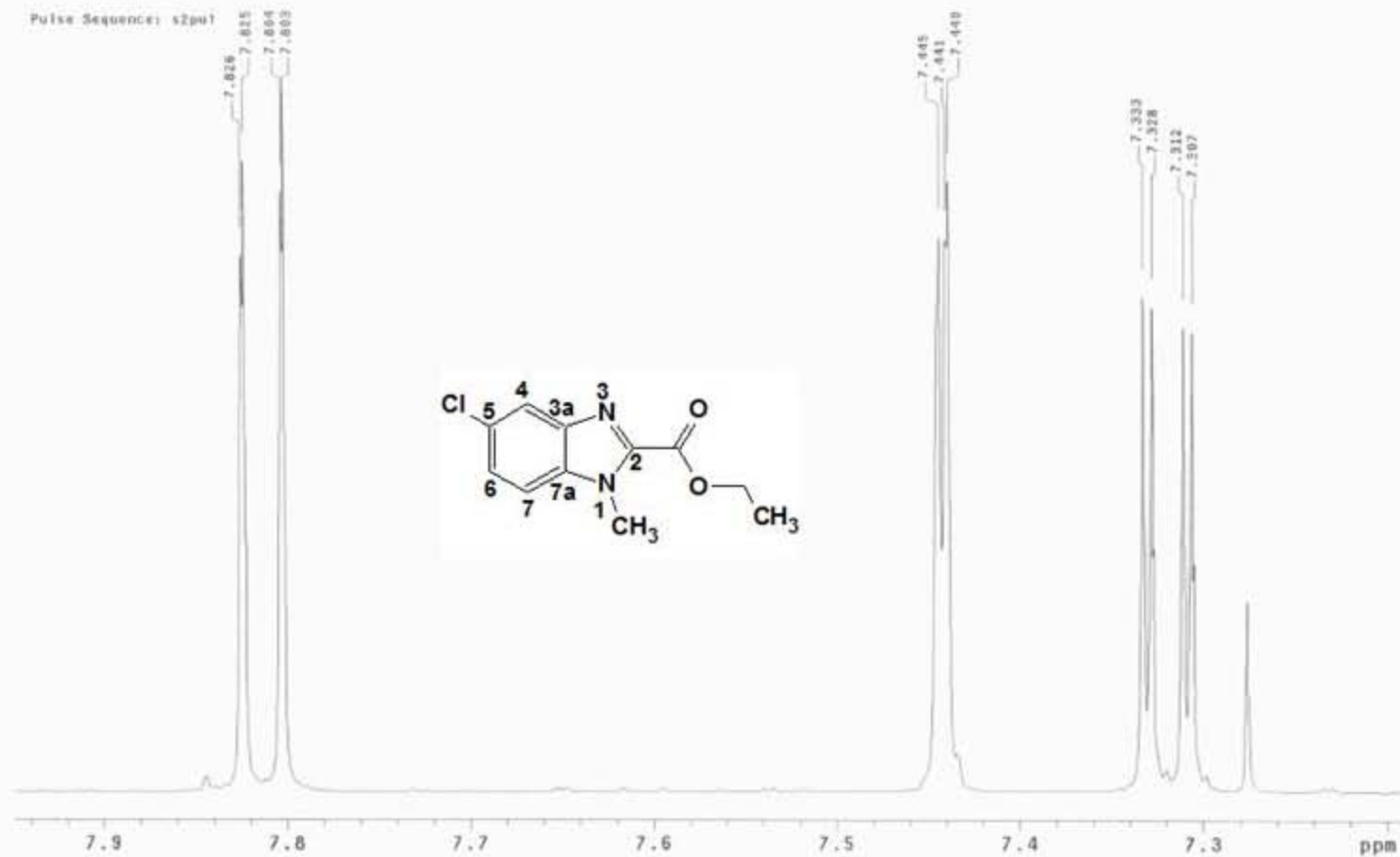
7.81 (dd, 1H, H-7, J = 0.3 Hz, J = 6.9 Hz)



5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22) Espectro 196

USA1_0004
14/ESREK0/2007
Dr. Rafael Castillo / David Valdez
QVF-32 / CDCl₃
1H, 400 MHz
Ref. TMS, 0 ppm
400 / Indirecta
ROM
8213

Pulse Sequence: s2pu1



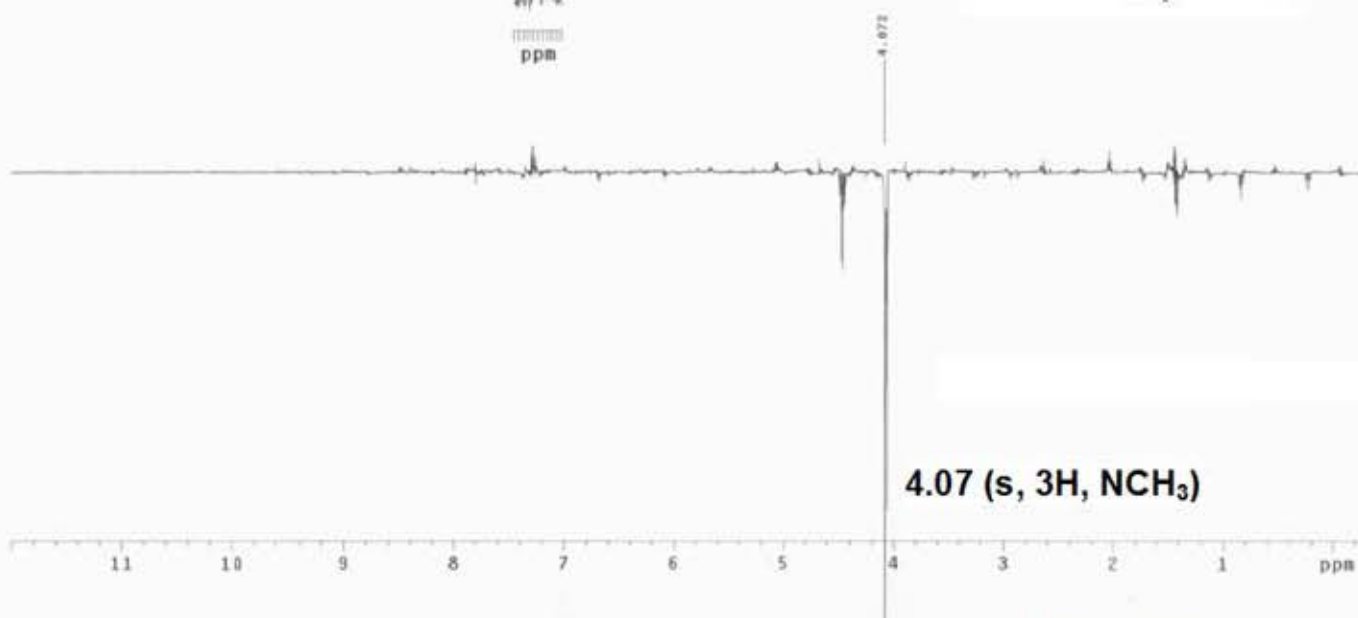
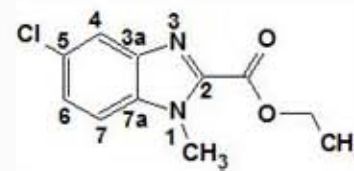
5-cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22) Espectro 197

USAT-IMAR
14/FERRERO/2007
Dr. Rafael Castillo / David Valdez
DPP-37 / CDCl₃
In 400 MHz
Ref. TMS 0 ppm
400 / Indirecta
RDN

8213

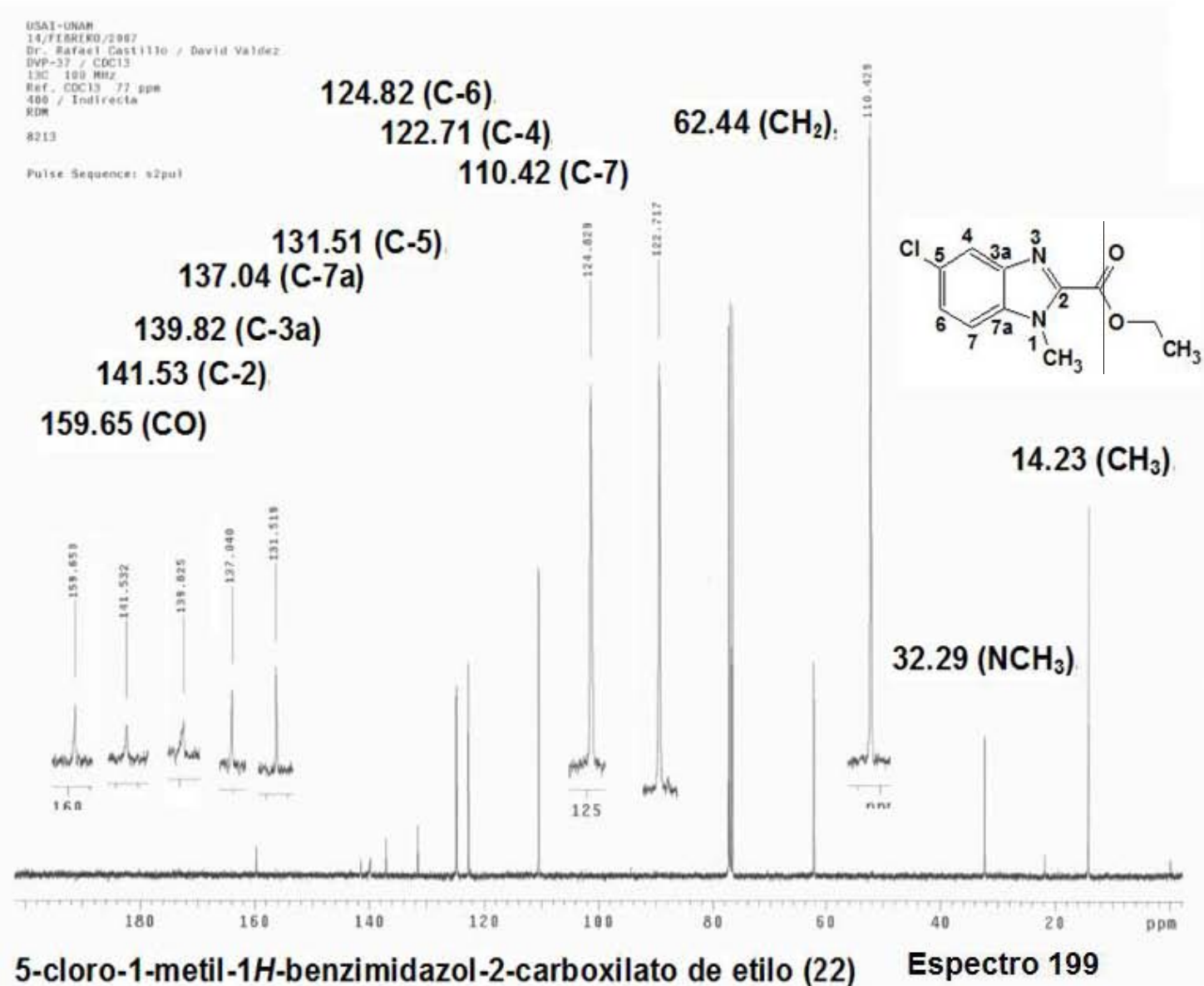
Pulse Sequence: cyslc00e

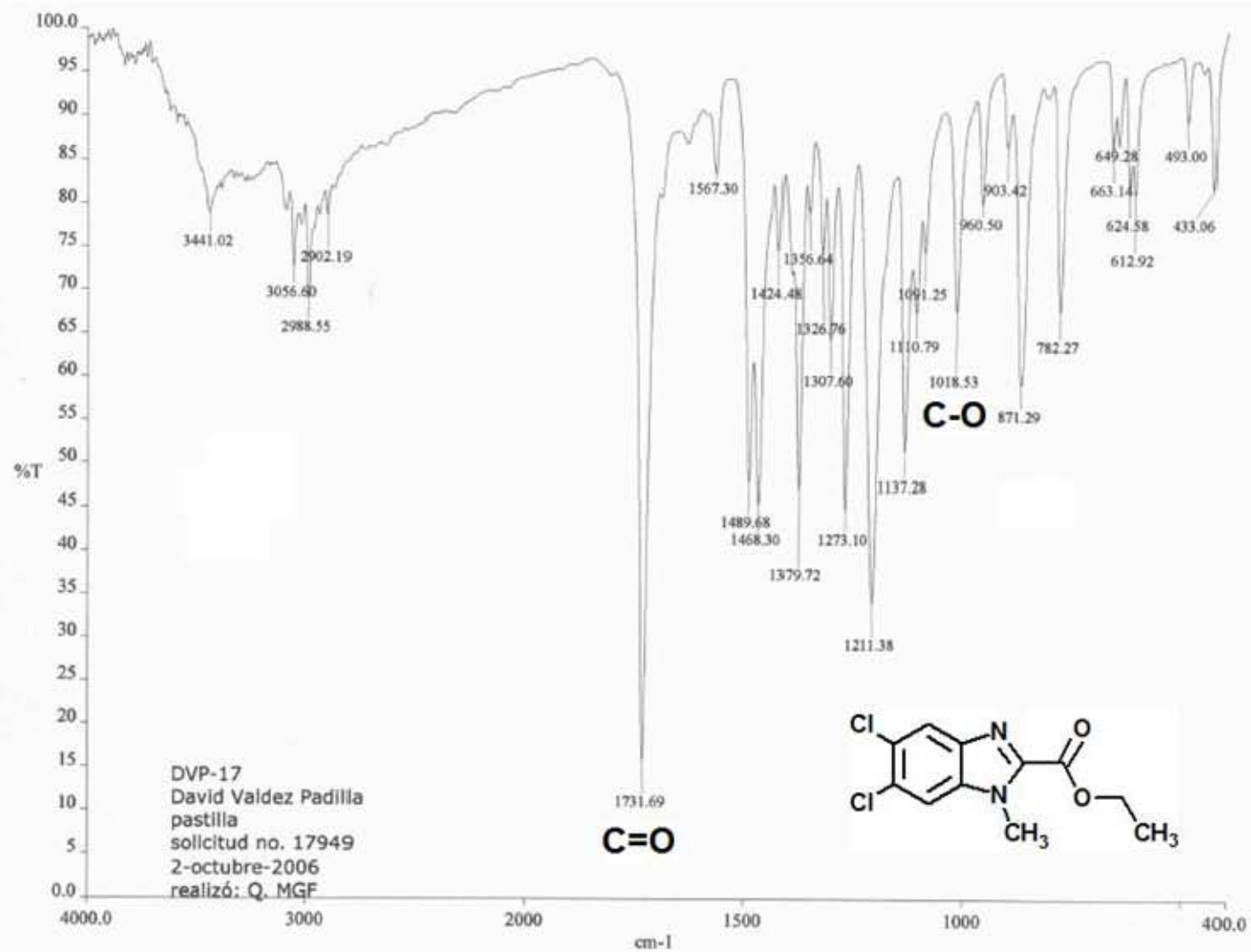
7.27 (dd, 1H, H-7, J = 6.9 Hz)



4.07 (s, 3H, NCH₃)

5-cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (22) Espectro 198





5,6-dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)

Espectro 200

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : Fisons Instrumen
 Operator ID : W.D.
 Method in use : CNHS

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
56	1	DVP-17	56	OT4157a	.811

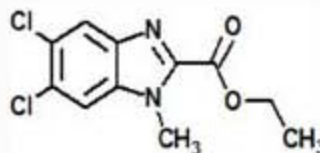
Component name Concentrations

Nitrogen (%)	10.31733
Carbon (%)	48.37411
Hydrogen (%)	3.364402
Sulphur (%)	0

#	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
57	1	DVP-17	57	OT4157b	.826

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	10.41165
Carbon (%)	48.48067
Hydrogen (%)	3.391047
Sulphur (%)	0

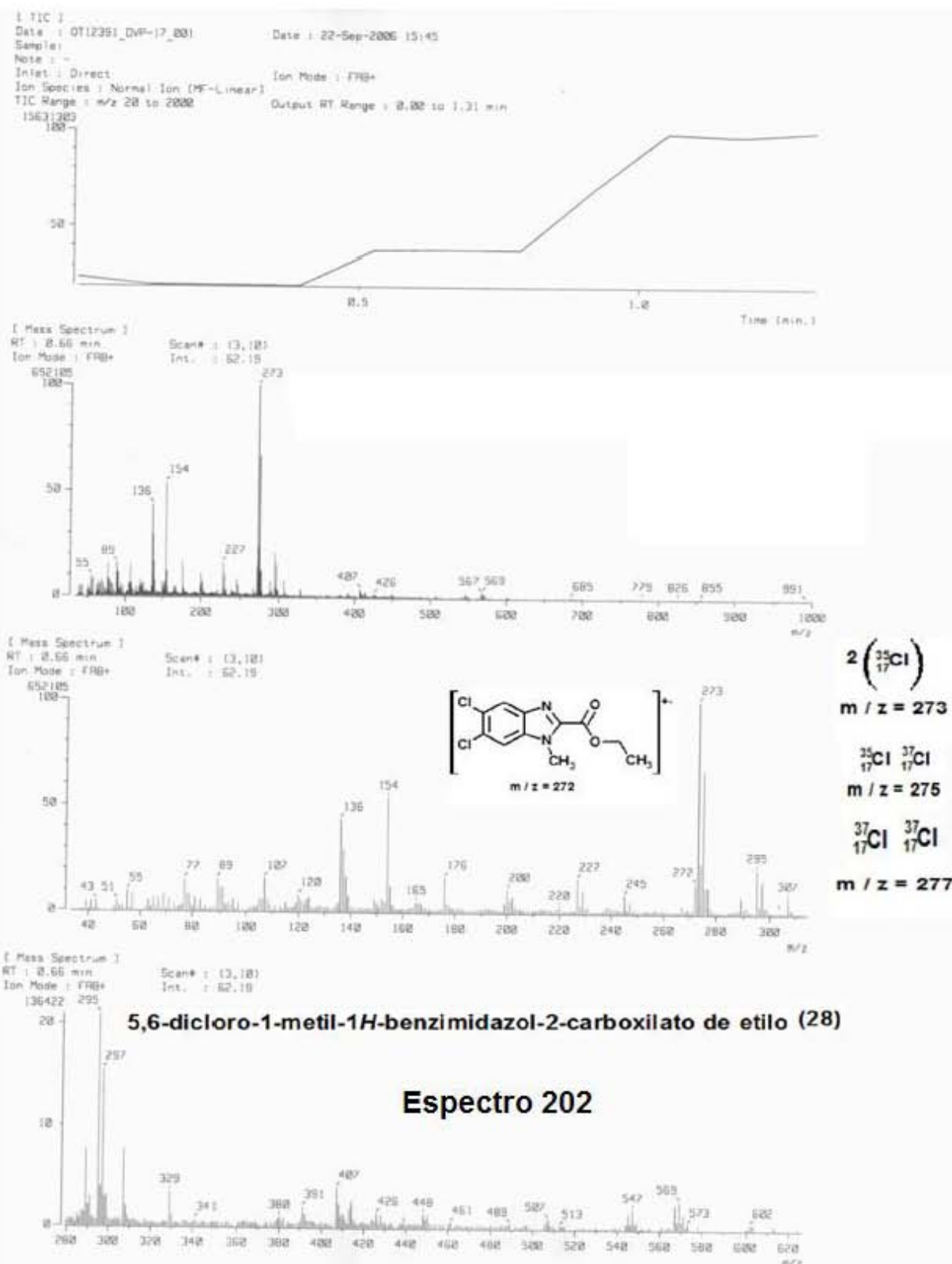


.....	Average	Group 1		
		Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	10.36449	6.648067E-02	.6414273	4.41968E-03
Carbon (%)	48.42739	7.594424E-02	.1568208	5.767527E-03
Hydrogen (%)	3.377725	1.880818E-02	.5568299	3.537477E-04
Sulphur (%)	0	0	0	0

Espectro 201

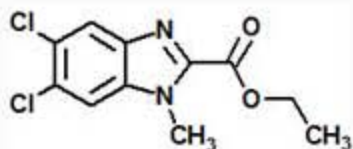
5,6-dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)

% Teórico:	Analizador Elemental Fisons EA1108
C= 48.37	Fecha de análisis: 13 de Marzo 2007
H= 3.69	Realizó: Victor Hugo Lemus
N= 10.26	Observaciones: Ninguna
S= 0	



[Elemental Composition]
Data : Dr-Rafael-Castillo129 Date : 15-Mar-2007 19:51 Page: 1
Sample: 58-STE-1199 DVP-17
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.41 min Scan#: (3,6)
Elements : C 14/0, H 20/0, O 3/1, N 4/2, Cl 2/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 10.0

Observed m/z	Int%						
273.0199	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
273.0198	+0.5	6.5	11	11	2	2	2



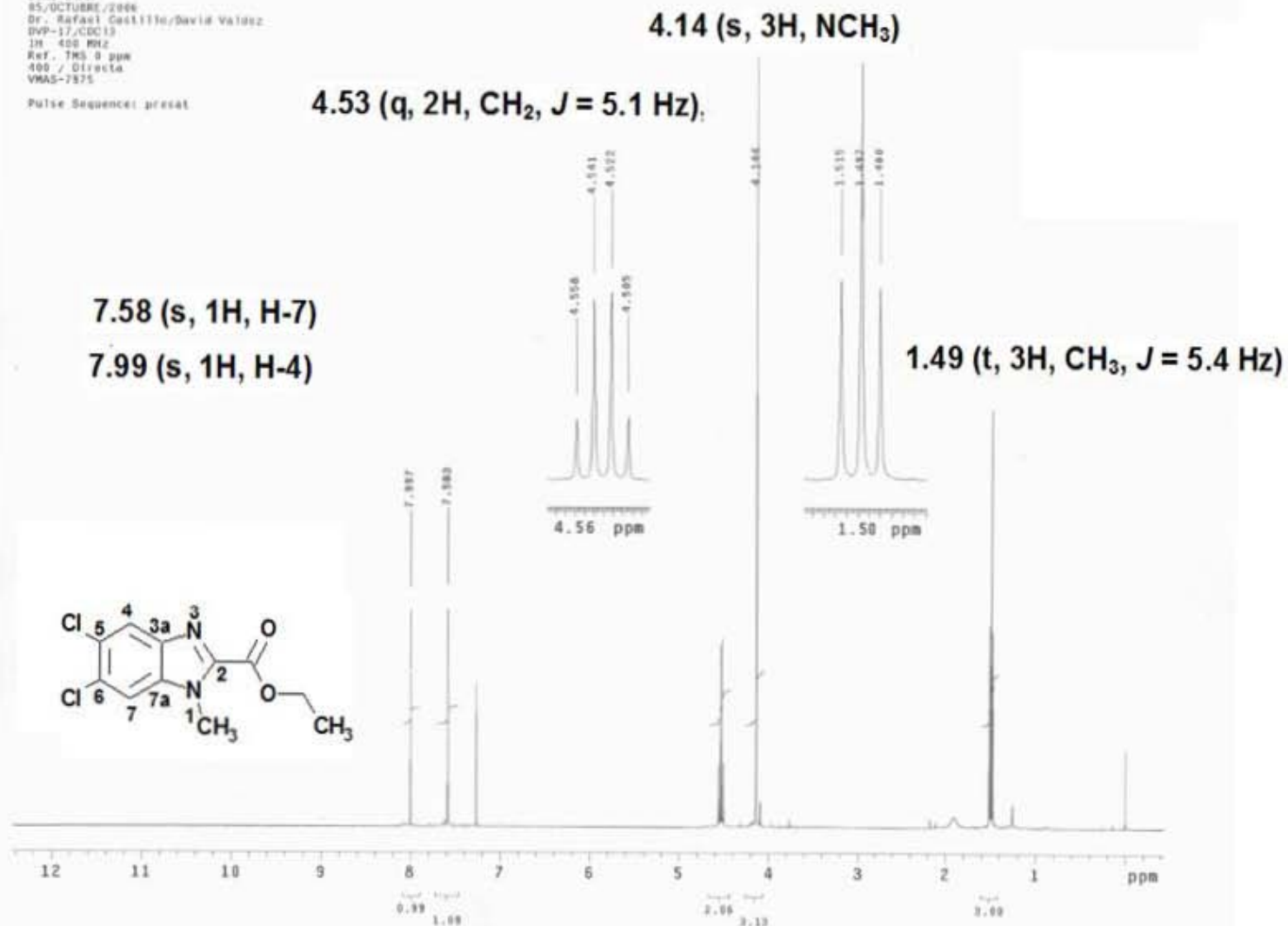
Fórmula Molecular = C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂

5,6-dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28)

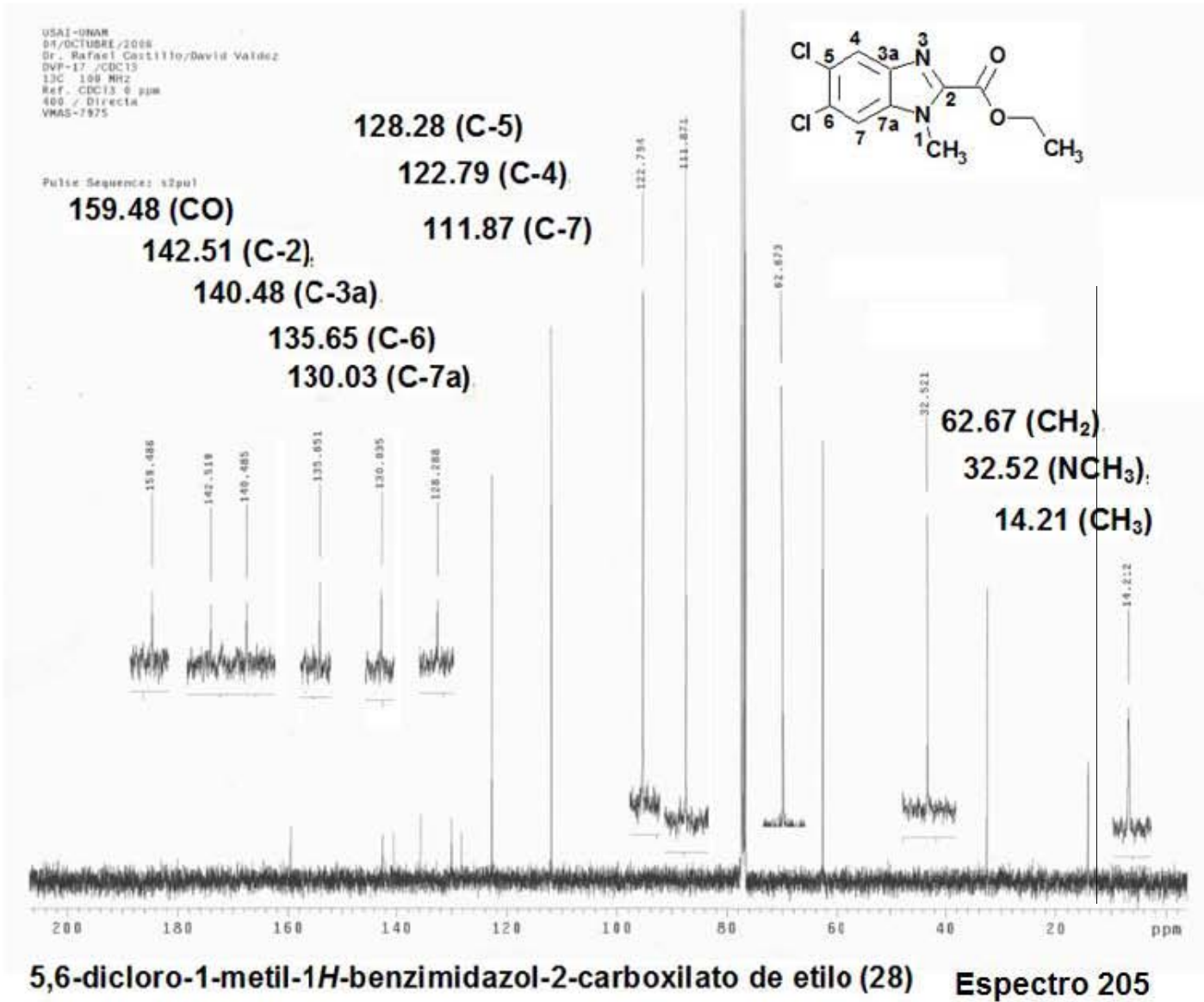
Espectro 203

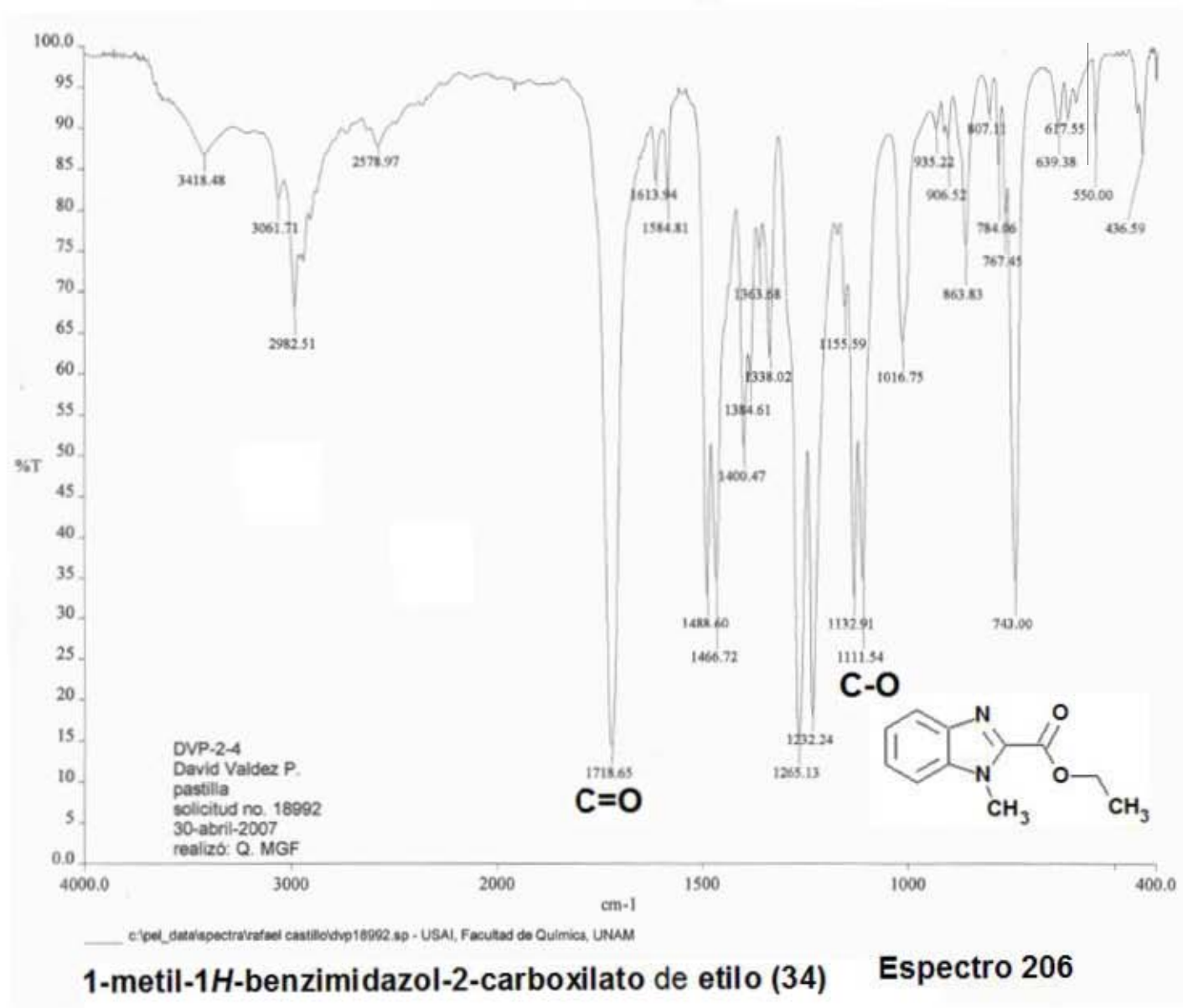
MSA1-URAM
 05/OCTUBRE/2006
 Dr. Rafael Castillo/David Valdez
 DVP-17, CDC13
 1H 400 MHz
 Ref. TMS 0 ppm
 400 / Directa
 VMAS-7575

Pulse Sequence: preset

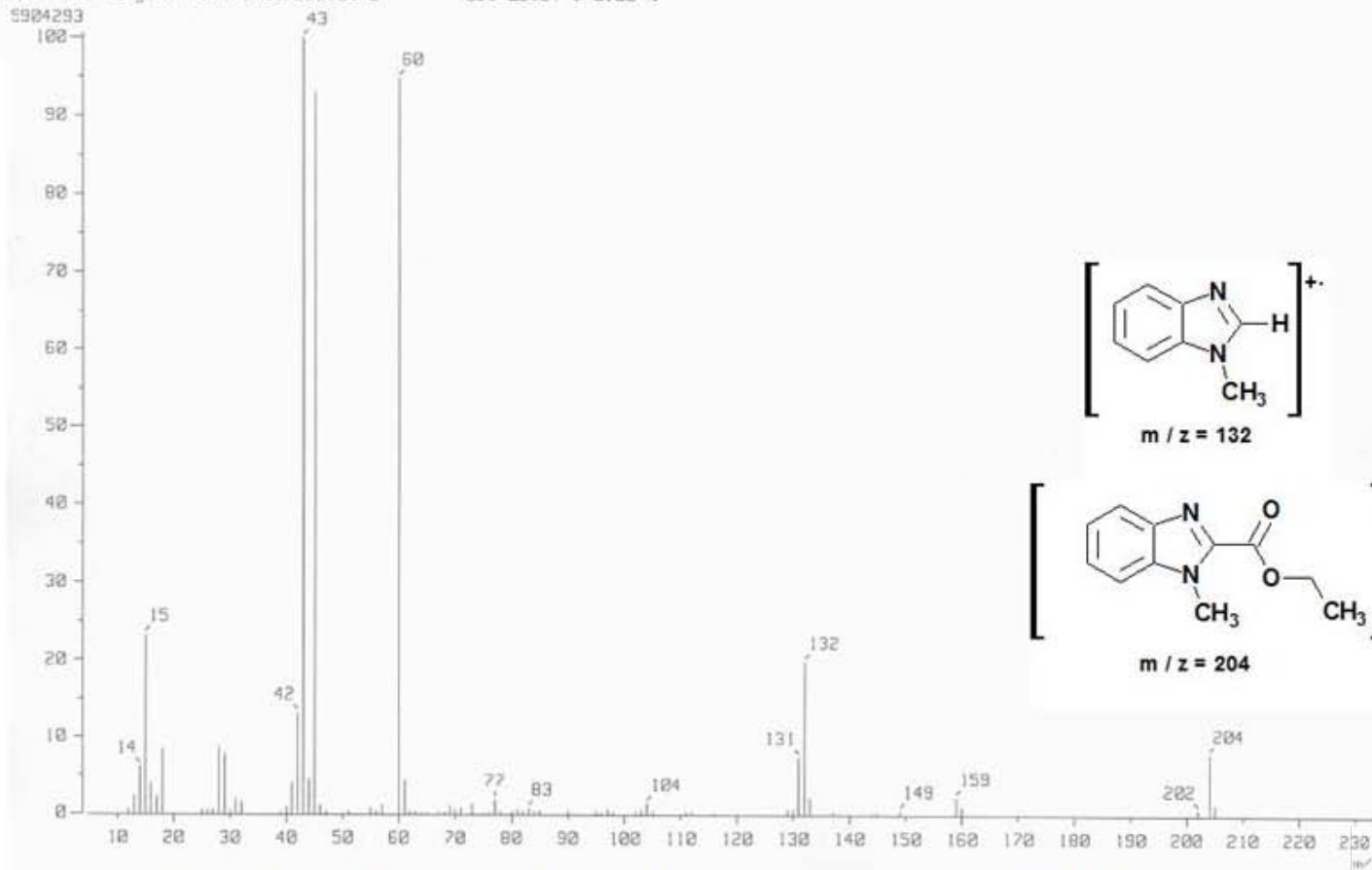


5,6-dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (28) Espectro 204





[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Castillo-Rafael-079 Date : 21-Mar-107 12:35
 Sample: 72 STE-1206 M210DVP-2-4 JeolFXS05HA
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.45 min Scan# : (9,13) Temp : 252,1 deg.C
 BP : m/z 43.0000 Int. : 559.04
 Output m/z range : 4.7478 to 235.0148 Cut Level : 0.00 %



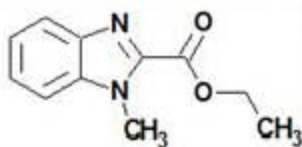
1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (34) Espectro 207

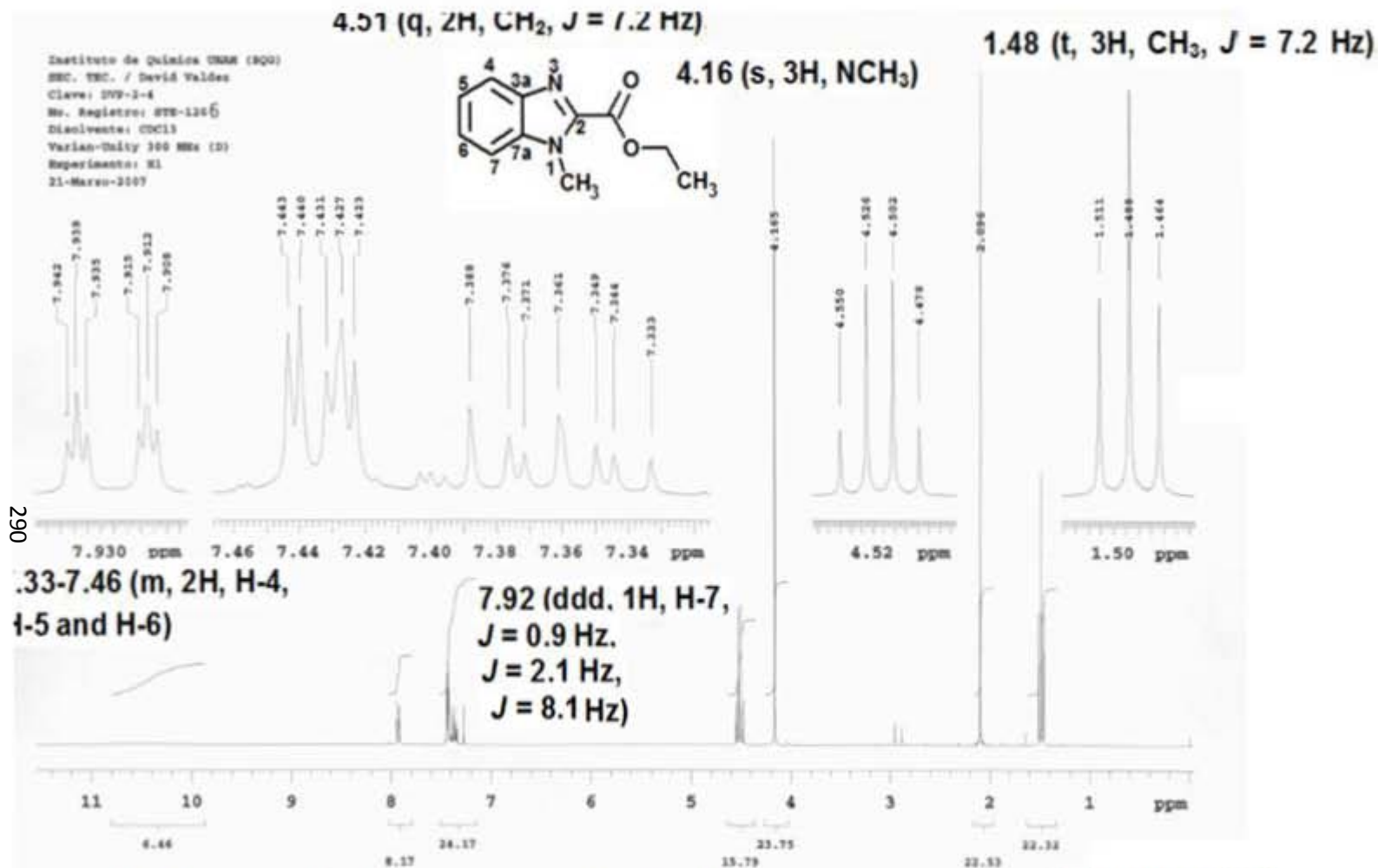
[Elemental Composition]

Page: 1

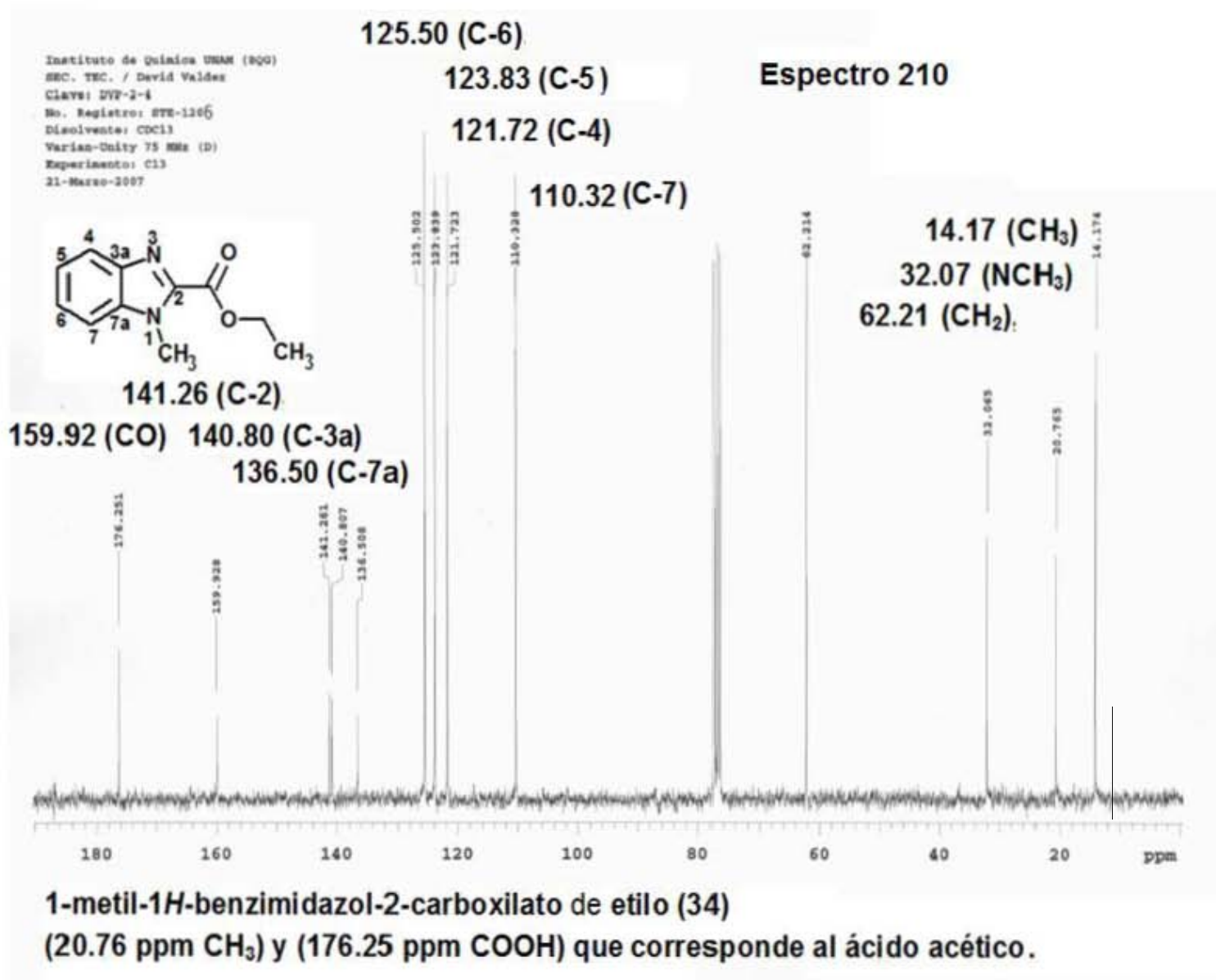
Data : Dr-Rafael-Castillo172 Date : 22-Mar-2007 18:40
Sample: STE-1206 - - - DVP-2-4
Note : Luis-Velasco
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
RT : 1.52 min Scan#: (3,5)
Elements : C 25/0, H 30/0, O 8/1, N 4/1
Mass Tolerance : 1000ppm, 2mmu if m/z > 2
Unsaturation (U.S.) : 3.0 - 10.0

Observed m/z	Int%					
205.0980	100.0					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
205.0977	+1.5	6.5	11	13	2	2

Fórmula Molecular = C₁₁H₁₂N₂O₂**1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (34)****Espectro 208**



1-metil-1*H*-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (34) Espectro 209
 La señal en 2.09 ppm corresponde ácido acético por impureza del acetato de etilo.





Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc

Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives

David Valdez-Padilla^a, Sergio Rodríguez-Morales^a, Alicia Hernández-Campos^a, Francisco Hernández-Luis^a, Lilián Yépez-Mulia^b, Amparo Tapia-Contreras^b, Rafael Castillo^{a,*}

^a Facultad de Química, Departamento de Farmacia, UNAM, México, DF 04510, Mexico

^b Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS, México, DF 06720, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 September 2007

Revised 12 December 2008

Accepted 15 December 2008

Available online 1 January 2009

Keywords:

1-Methylbenzimidazol-2-carboxylic derivatives

Antiprotozoal activity

ABSTRACT

In this paper are reported the synthesis and antiprotozoal activity in vitro of 24 1-methylbenzimidazole derivatives (**13–36**) substituted at position 2 with aminocarbonyl, *N*-methylaminocarbonyl, *N,N*-dimethylaminocarbonyl, ethoxycarbonyl, 1-hydroxyethyl and acetyl groups, some of them with chlorine atoms at the benzenoid ring. Compounds **13–36** were more active than metronidazole, the choice drug against *Giardia intestinalis* and most of them against *Trichomonas vaginalis*. The most active group of compounds for both parasites was that with a 2-ethoxycarbonyl group (**16, 22, 28, 34**), independently of the substitution pattern at the benzenoid ring.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Parasitic infections still remain a mayor health threat in underdeveloped countries. According to WHO, more than 2 billion people of the world are infected with intestinal parasites.¹ Among these, *Giardia intestinalis*, causative agent of the disease named giardiasis, mainly affects the infant population causing severe retardation of growth and development.² On the other hand, *Trichomonas vaginalis* causes the sexually transmitted disease trichomonosis, with an incidence of 8 million cases in North America and 170 million infections worldwide.³ Trichomonosis in women can be asymptomatic and have been associated with preterm labor and low-birth weight. The choice drug for the treatment of both protozoan diseases, giardiasis and trichomonosis, is metronidazole, a nitroimidazole that has been on the market for more than 40 years. Although an excellent therapeutic agent, metronidazole has undesirable side effects that limit its use; in addition, resistant strains have developed against this drug.⁴ Nitazoxanide is a relatively new nitroheterocyclic drug that has been successfully used in the treatment of giardiasis;⁵ however, due to different individual response to drugs, it is still important to have more options of treatment. Therefore, the search for new giardicidal and trichomonocidal agents is of great importance. In this respect, there has been a growing interest in our research group during the past decade to synthesize and test several series of benzimidazole derivatives as antiparasitic agents, including both giardicidal and trichomonocidal activity.^{6–9} As part of our research program aimed

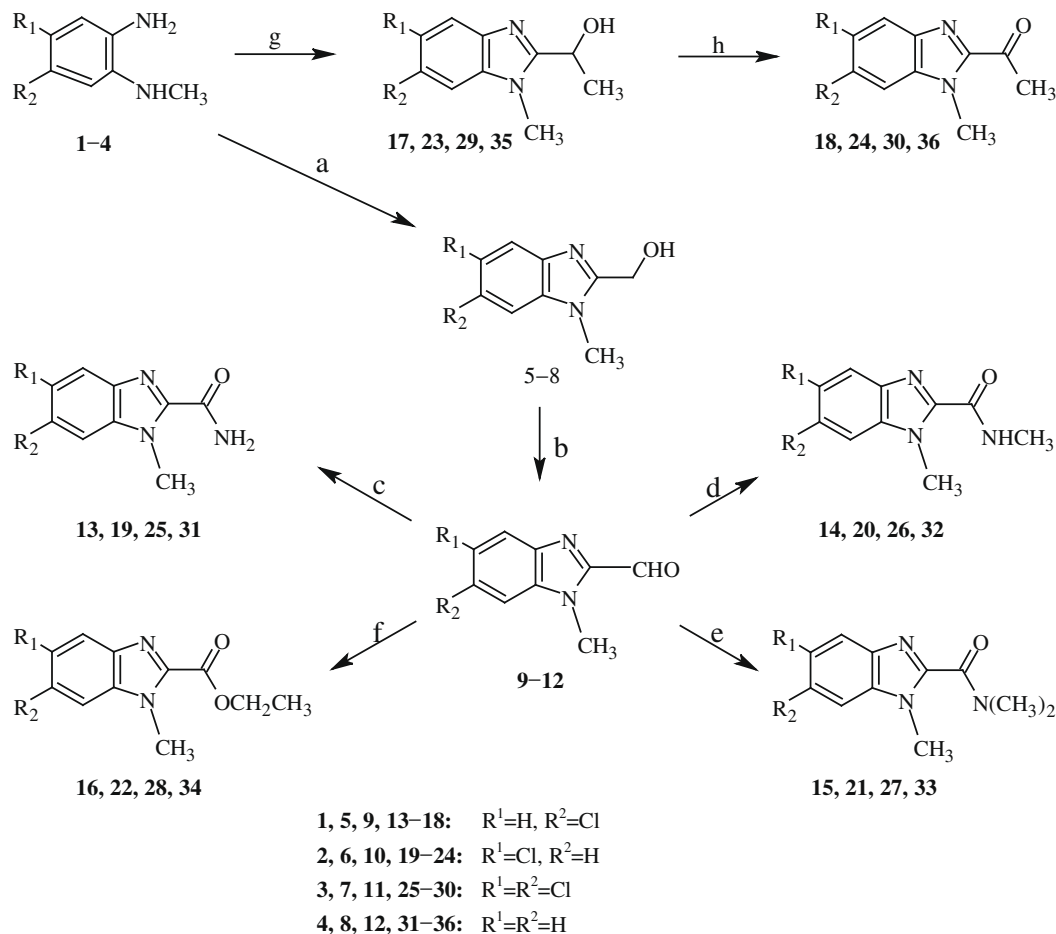
at determining the structural requirements that a benzimidazole must have for antiparasitic activity, a series of 1-methylbenzimidazoles substituted at position 2 with aminocarbonyl, *N*-methylaminocarbonyl, *N,N*-dimethylaminocarbonyl, ethoxycarbonyl, hydroxyethyl and acetyl groups have been synthesized (Table 1). These compounds were tested in vitro against *G. intestinalis* and *T. vaginalis*.

2. Chemistry

Target molecules were synthesized according to the sequence of reactions shown in Scheme 1. As a start, the proper *N*-methyl-1,2-phenylenediamine (**1–4**) through a Phillips cyclocondensation¹⁰ with glycolic acid cleanly afforded the corresponding 2-(hydroxymethyl)-1-methyl-1*H*-benzimidazole derivative (**5–8**).¹¹ Then, **5–8** were oxidized with commercial activated manganese dioxide¹² to give the expected 1-methyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldehyde derivative (**9–12**). For the preparation of the final amides, a method was adapted from the literature.¹³ Cold isopropanol was saturated with ammonia, methylamine or dimethylamine, and to the solution was added carbaldehyde **9–12**, activated manganese dioxide and NaCN to afford 1-methyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxamides (**13, 19, 25, 31**), *N*,1-dimethyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxamides (**14, 20, 26, 32**) or *N,N*,1-trimethyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxamides (**15, 21, 27, 33**), respectively. Ethyl 1-methyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxylates (**16, 22, 28, 34**) were prepared in a similar manner by adding the crude carbaldehyde and activated manganese dioxide to a cold solution of NaCN in anhydrous ethanol.¹³ On the other hand, a Phillips cyclocondensation of **1–4** with lactic acid afforded the corresponding 2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1*H*-

* Corresponding author. Tel.: +525 56 22 52 87.

E-mail address: rafaelc@servidor.unam.mx (R. Castillo).



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) HOCH₂COOH, HCl, heat; (b) MnO₂ (act.), CH₂Cl₂; (c) (1) NH₃ in isopropanol, 0 °C (2) MnO₂ (act.), NaCN, 0 °C; (d) (1) NH₂CH₃ in isopropanol, 0 °C (2) MnO₂ (act.), NaCN, 0 °C; (e) (1) NH(CH₃)₂ in isopropanol, 0 °C (2) MnO₂ (act.), NaCN, 0 °C; (f) (1) MnO₂ (act.), NaCN, ethanol, 0 °C; (g) CH₃(HO)CHCOOH, HCl, heat; (h) MnO₂ (act.), CH₂Cl₂.

benzimidazole derivative (**17, 23, 29, 35**) which upon oxidation with activated manganese dioxide gave the 2-acetyl derivatives (**18, 24, 30, 36**). All the intermediates and final compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (¹H and ¹³C NMR) and elemental analysis.

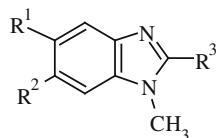
3. Results and discussion

Compounds **13–36** were obtained in fair yields and purity as solids with sharp melting points. All the spectrometric and spectroscopic data for these compounds are in agreement with the expected structures. With the exception of compounds **31**,¹⁴ **34**,¹⁵ **35–36**,¹⁶ most of the synthesized compounds (20) resulted in new structures. At the beginning of the synthetic work, we tried to synthesize the final compounds from the corresponding 1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid followed by activation to give the acid derivate targets;¹⁷ however; decarboxylation in situ of the 1-methylcarboxylic acid precluded the use of this synthetic route. Aldehyde preparation by mild alcohol oxidation with activated manganese dioxide in the presence of sodium cyanide followed by addition of the amine derivative or alcohol led to the designed final compounds. The reaction mechanism seems to proceed by cyanohydrin formation, which is oxidized to acyl cyanide by manganese dioxide. The reaction of this intermediate with an amine or alcohol yields the amide or ester with a displacement of the cyanide ion.¹³ The synthesis of alcohols **17, 23, 29, 35**

and the oxidation of these to obtain 2-acetyl derivatives **18, 24, 30, 36** with activated manganese dioxide in CH₂Cl₂ proceeded with no complications.

Benzimidazole 2-carbamates, such as albendazole and mebendazole, are well known as anthelmintic agents. In the early 90s it was reported that these compounds were also active against the protozoa *G. intestinalis* and *T. vaginalis*.¹⁸ The mechanism of action seems to be related to the selective inhibition of parasite tubulin polymerization;¹⁹ for this to occur it is required that the benzimidazole nucleus have a 2-methylcarbamate group and a hydrogen at position 1.^{7,20} The present study is an extension of our previous projects with benzimidazole derivatives that are non 2-methylcarbamates as antiparasitic agents.²¹ The biological assays for compounds **13–36** were carried out exactly as reported before.⁷ The results of these studies are presented in Table 1. In general, all of the tested compounds have good antiparasitic activity. They were more active than metronidazole against *G. intestinalis* and, with the exception of **20** and **33**, against *T. vaginalis*. On the other hand, compounds **19, 21, 28** and **29** were more active than albendazole against *G. intestinalis* and all of them were more active than albendazole against *T. vaginalis*. The most active compounds against *G. intestinalis* were dichloro derivatives **28** and **29**, while esters **16, 22**, and **28** were the most active against *T. vaginalis*. For both parasites the most active compound was the dichloro ethyl ester **28**. These results increase our data bank of antiparasitic activity of benzimidazole derivatives for further QSAR studies.

Table 1
Benzimidazole derivatives (**13–36**) synthesized and tested in vitro against *G. intestinalis* and *T. vaginalis*



Compound	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ <i>G. intestinalis</i> (μM) ^a	IC ₅₀ <i>T. vaginalis</i> (μM) ^a
13	H	Cl	CONH ₂	0.0763 ± 0.0014	0.1094 ± 0.0040
14	H	Cl	CONHCH ₃	0.0715 ± 0.0089	0.1051 ± 0.0112
15	H	Cl	CON(CH ₃) ₂	0.0400 ± 0.0063	0.2383 ± 0.0232
16	H	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0482 ± 0.0063	0.0189 ± 0.0021
17	H	Cl	CH(OH)CH ₃	0.0712 ± 0.0047	0.1091 ± 0.0047
18	H	Cl	COCH ₃	0.0670 ± 0.0048	0.2276 ± 0.0071
19	Cl	H	CONH ₂	0.2338 ± 0.0001	0.1860 ± 0.0001
20	Cl	H	CONHCH ₃	0.3577 ± 0.0089	0.3577 ± 0.0089
21	Cl	H	CON(CH ₃) ₂	0.2440 ± 0.0084	0.2104 ± 0.0084
22	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0398 ± 0.0020	0.0272 ± 0.0063
23	Cl	H	CH(OH)CH ₃	0.0379 ± 0.0000	0.0949 ± 0.0047
24	Cl	H	COCH ₃	0.0503 ± 0.0002	0.1318 ± 0.0071
25	Cl	Cl	CONH ₂	0.4619 ± 0.0513	0.1339 ± 0.0089
26	Cl	Cl	CONHCH ₃	0.1511 ± 0.0116	0.2247 ± 0.0155
27	Cl	Cl	CON(CH ₃) ₂	0.0735 ± 0.0037	0.0753 ± 0.0055
28	Cl	Cl	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0275 ± 0.0001	0.0293 ± 0.0001
29	Cl	Cl	CH(OH)CH ₃	0.0203 ± 0.0040	0.0407 ± 0.0040
30	Cl	Cl	COCH ₃	0.0349 ± 0.0020	0.0637 ± 0.0061
31	H	H	CONH ₂	0.0942 ± 0.0029	0.1655 ± 0.0143
32	H	H	CONHCH ₃	0.0608 ± 0.0132	0.1084 ± 0.0079
33	H	H	CON(CH ₃) ₂	0.5117 ± 0.0541	0.4305 ± 0.0271
34	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	0.0686 ± 0.0098	0.0857 ± 0.0024
35	H	H	CH(OH)CH ₃	0.0681 ± 0.0057	0.1674 ± 0.0085
36	H	H	COCH ₃	0.0861 ± 0.0057	0.2095 ± 0.0028
Albendazole				0.0370 ± 0.0030	1.5905 ± 0.0113
Metronidazole				1.2260 ± 0.1250	0.2360 ± 0.0160

^a Values are means of duplicates of three experiments ± Standard Error of Measurement S.E.M.

4. Conclusions

Carboxylic acid derivatives **13–28**, esters and amides, were synthesized by the oxidation of the precursor cyanohydrins followed by displacement of the cyanide ion by the proper amine or ethanol in one pot-reaction. Most of these compounds (**20**) resulted in new structures that were active against both protozoan parasites: *G. intestinalis* and *T. vaginalis*. These compounds showed better activity than metronidazole, the choice drug for these infections, especially, the group of ester compounds (**16, 22, 28, 34**) which was the most active, independently of the substitution pattern.

It is confirmed that the 2-methylcarbamate group and the hydrogen at position 1 are not required for antiprotozoal activity against *G. intestinalis* and *T. vaginalis*.^{7,21} Further QSAR studies are in progress based on the activity of these new compounds and some other 1-methylbenzimidazole derivatives previously synthesized and tested.

5. Experimental

5.1. Chemistry

Melting points were determined on a Büchi B-450 melting-point apparatus and are uncorrected. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were measured on a Varian EM-390 (300, 400 and 75.5 MHz) and a Varian Unity 300 (300 and 75.4 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (Me₄Si, δ = 0) used as internal reference in CDCl₃ or DMSO-*d*₆; *J* values are given in hertz. Splitting patterns have been designated as follows: s, singlet; br s, broad singlet; d, doublet;

dd, double doublet; t, triplet; q, quartet; qt, quintuplet; m, multiplet. Mass spectra were recorded on a JEOL JMS-SX102A and JEOL 1AX505HA spectrometer at the Instituto de Química, UNAM; *m/z* (% rel. int.). Elemental analyses were performed on a Fisons EA1108 instrument. Catalytic hydrogenations were carried out on a Parr hydrogenation apparatus. Reactions were monitored by TLC on 0.2 mm precoated silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck). Starting materials 1–4 were synthesized in our laboratory from available commercial 2-nitroaniline, 3-chloroaniline, 4-chloroaniline and 3,4-dichloroaniline (Aldrich), respectively, via acetylation, nitration, methylation and hydrolysis.

5.2. General method of synthesis

5.2.1. 2-(Hydroxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole (**5–8**)¹¹

The appropriate *N*-methyl-1,2-phenylenediamine **1–4** (0.082 mol), 1.5 equivalents of glycolic acid and 10 mL of concentrated HCl were heated under a N₂ atmosphere at 95 °C for 12 h; then, the reaction mixture was neutralized with a saturated NaHCO₃ solution, and the crude product was isolated by vacuum filtration.

5.2.2. 1-Methyl-1H-benzimidazole-2-carbaldehyde (**9–12**)^{22–24}

Crude 2-hydroxymethyl intermediates (**5–8**), (0.012 mol), 1.0 equiv of activated manganese dioxide and 250 mL of dichloromethane were magnetically stirred at room temperature for 3 days. During this time, the reaction mixture was filtered through a small bed of celite every 24 h to remove manganese salts. The filtered solution was then treated with a 1.0 equiv of MnO₂. When the reaction was completed, the mixture was filtered twice, first

through a small bed of celite, and then through a small column packed with silica gel, which was washed with ethyl acetate in order to remove the compounds from the residual MnO₂ and polar compounds.

5.2.3. 1-Methyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide derivatives (13–15, 19–21, 25–27, 31–33)

Cold isopropyl alcohol (10 mL) was saturated with dry NH₃, NH₂CH₃ or NH(CH₃)₂. Then, NaCN (5 mmol) was added, and after 5 min stirring, carbaldehyde **9–12** (1 mmol) and MnO₂ (20 mmol) were incorporated. The reaction mixture was stirred for 4 h at 0 °C and then for 24 h at 25 °C. Purification of the corresponding compounds was carried out by diluting the reaction mixture with CH₂Cl₂ and filtering twice, first through a small bed of celite, and then, through a small column packed with silica gel that was washed as before.

5.2.4. Ethyl 1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylates (16, 22, 28, 34)

Into a cold solution of NaCN (5 mmol) in absolute ethanol (50 mL) at 0 °C was added carbaldehyde **9–12** (1 mmol) and manganese dioxide (20 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 0 °C and then for 24 h at 25 °C. Purification of the corresponding compound was carried out by diluting the reaction mixture with CH₂Cl₂ and filtering twice, first through a small bed of celite, and then, through a small column packed with silica gel that was washed as before.

5.2.5. 2-(1-Hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole derivatives (17, 23, 29, 35)

The appropriate *N*-methyl-1,2-phenylenediamine **1–4** (0.053 mol), 1.3 equiv of lactic acid and 10 mL of concentrated HCl were heated under a N₂ atmosphere at 95 °C for 12 h; then, the reaction mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ solution, and the crude product was isolated by vacuum filtration.

5.2.6. 2-Acetyl-1-methyl-1H-benzimidazole (18, 24, 30, 36)

The appropriate 2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole, (0.0094 mol), 10 equiv of activated manganese dioxide and 250 mL of dichloromethane were magnetically stirred at room temperature for 1 day. After the reaction was completed, the mixture was filtered twice, first through a small bed of celite to remove manganese salts, and then through a small column packed with silica gel, which was washed with ethyl acetate in order to remove the compounds from the residual MnO₂ and polar compounds.

5.2.7. 6-Chloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (13)

Recrystallized from water, 56% yield of light brown solid, mp 246.8–247.3 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.08 (s, 3H, NCH₃), 7.29 (dd, 1H, C-5, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.5 Hz), 7.71 (d, 1H, H-4, *J* = 8.7 Hz), 7.81 (d, 1H, H-7, *J* = 1.5 Hz), 7.87 and 8.28 (s, 2H, NH₂, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 31.99 (NCH₃), 111.25 (C-7), 121.30 (C-4), 123.31 (C-5), 128.60 (C-6), 137.33 (C-7a), 139.30 (C-3a), 144.93 (C-2), 161.06 (CO); EIMS: 209 (M⁺, 100), 165 (50), 152 (30). Anal. Calcd for C₉H₈ClN₃O (209.63): C, 51.56; H, 3.86; N, 20.04. Found: C, 51.83; H, 4.01; N, 19.71.

5.2.8. 6-Chloro-*N*,1-dimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (14)

Recrystallized from ethanol, 46% yield of light brown solid, mp 171–171.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.03 (d, 3H, NHCH₃, *J* = 5.2, s with D₂O), 4.21 (s, 3H, NCH₃), 7.33 (dd, 1H, H-5, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.6 Hz), 7.45 (d, 1H, H-7, *J* = 1.6 Hz), 7.68 (d, 1H, H-4, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (s, 1H, NH, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 25.90 (NHCH₃), 32.10 (NCH₃), 110.47 (C-7), 121.19 (C-

4), 124.36 (C-5), 130.42 (C-6), 137.24 (C-7a), 139.08 (C-3a), 144.06 (C-2), 159.75 (CO); EIMS: 223 (M⁺, 47), 166 (100), 165 (48). Anal. Calcd for C₁₀H₁₀ClN₃O (223.65): C, 53.70; H, 4.51; N, 18.79. Found: C, 53.72; H, 4.49; N, 18.64.

5.2.9. 6-Chloro-*N*,*N*,1-trimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (15)

Recrystallized from ethanol, 46% yield of white solid, mp 108.8–109.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.17 and 3.34 (s, 3H + 3H, N(CH₃)₂, 3.90 (s, 3H, NCH₃), 7.27 (dd, 1H, H-5, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, H-7, *J* = 1.6 Hz), 7.69 (d, 1H, H-4, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 109.95 (C-7), 121.42 (C-4), 123.56 (C-5), 129.84 (C-6), 135.94 (C-7a), 139.95 (C-3a), 145.92 (C-2), 160.80 (CO); EIMS: 237 (M⁺, 12), 180 (70), 166 (100), 165 (40). Anal. Calcd for C₁₁H₁₂ClN₃O (237.68): C, 55.59; H, 5.09; N, 17.68. Found: C, 55.70; H, 5.46; N, 17.74.

5.2.10. Ethyl 6-chloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate (16)

Recrystallized from ethanol, 50% yield of white solid, mp 142.6–143.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.9 Hz), 4.11 (s, 3H, NCH₃), 4.50 (q, 2H, CH₂, *J* = 6.9 Hz), 7.29 (dd, 1H, H-5, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.9 Hz), 7.8 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 14.19 (CH₃), 32.21 (NCH₃), 62.31 (CH₂), 110.34 (C-7), 122.74 (C-4), 124.65 (C-5), 131.39 (C-6), 137.09 (C-7a), 140.07 (C-3a), 141.65 (C-2), 159.74 (CO); FABMS: 238 (M⁺, 35), 193 (10), 166 (100), 165 (30). Anal. Calcd for C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (238.67): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74. Found: C, 55.45; H, 4.63; N, 11.70.

5.2.11. 6-Chloro-2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole (17)

Recrystallized from ethanol, yield 85% of white solid, mp 175.5–176.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.57 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.6 Hz), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 5.03 (qt, 1H, CH, *J* = 6.0 Hz, becomes q with D₂O), 5.65 (d, 1H, OH, *J* = 6.0 Hz, exch. D₂O), 7.18 (dd, 1H, H-5, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.0 Hz), 7.59 (d, 1H, H-4, *J* = 9.0 Hz), 7.68 (d, 1H, H-7, *J* = 3.0 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 21.21 (CH₃), 30.24 (NCH₃), 63.03 (CH), 109.46 (C-7), 119.51 (C-4), 122.90 (C-5), 128.68 (C-6), 136.29 (C-7a), 139.09 (C-3a), 157.04 (C-2); EIMS: *m/z* (% rel. int.): 210 (M⁺, 62), 208 (34), 195 (100), 193 (38), 167 (57), 165 (54). Anal. Calcd for C₁₀H₁₁ClN₂O (210.66): C, 57.01; H, 5.26; N, 13.30. Found: C, 57.52; H, 5.24; N, 13.15.

5.2.12. 2-Acetyl-6-chloro-1-methyl-1H-benzimidazole (18)

Recrystallized from ethyl acetate, yield 73% of white solid, mp 188.5–189.6 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.82 (s, 3H, COCH₃), 4.08 (s, 3H, NCH₃), 7.31 (dd, 1H, H-5, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.41 (d, 1H, H-7, *J* = 2.1 Hz), 7.78 (d, 1H, H-4, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 27.99 (CH₃), 32.42 (NCH₃), 110.48 (C-7), 122.72 (C-4), 124.73 (C-5), 131.79 (C-6), 137.35 (7a), 139.92 (C-3a), 146.64 (C-2), 192.93 (CO); EIMS: *m/z* (% rel. int.): 208 (M⁺, 100), 180 (32), 165 (96). Anal. Calcd for C₁₀H₉ClN₂O (208.64): C, 57.57; H, 4.35; N, 13.43. Found: C, 57.91; H, 4.43; N, 13.47.

5.2.13. 5-Chloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (19)

Recrystallized from ethanol, 30% yield of white solid, mp 184.7–185.1 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.09 (s, 3H, NCH₃), 7.37 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.68 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.3 Hz, *J* = 2.1 Hz), 7.86 and 8.25 (s, 2H, NH₂, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 32.33 (NCH₃), 111.37 (C-7), 120.39 (C-4), 125.50 (C-6), 129.21 (C-5), 135.58 (C-7a), 141.58 (C-3a), 143.56 (C-2), 161.28 (CO); FABMS: 210 (MH⁺, 100), 209 (M⁺, 22), 193 (30), 154 (65). Anal. Calcd for

C₉H₈ClN₃O (209.63): C, 51.56; H, 3.85; N, 20.04. Found: C, 51.52; H, 3.72; N, 19.79.

5.2.14. 5-Chloro-N,1-dimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (20)

Recrystallized from ethanol, 56% yield of light brown solid, mp 190.3–191.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.79 (d, 3H, NHCH₃, *J* = 5.1, becomes s with D₂O), 4.09 (s, 3H, NCH₃), 7.36 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.69 (d, 1H, H-7, *J* = 8.7 Hz), 7.73 (d, 1H, H-4, *J* = 1.8 Hz), 8.96 (d, 1H, NH, *J* = 4.8 Hz, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 26.13 (NHCH₃) 32.46 (NCH₃), 111.60 (C-7), 119.49 (C-4), 125.78 (C-6), 130.04 (C-5), 134.80 (C-7a), 139.65 (C-3a), 143.59 (C-2), 158.96 (CO); FABMS: 224 (MH⁺, 100), 223 (M⁺, 15), 193 (12), 154 (58). Anal. Calcd for C₁₀H₁₀ClN₃O (223.65): C, 53.70; H, 4.51; N, 18.79. Found: C, 53.80; H, 4.48; N, 18.69.

5.2.15. 5-Chloro-N,N,1-trimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (21)

Recrystallized from ethanol, 48% yield of white solid, mp 161.6–162.4 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.18 and 3.34 (s, 3H + 3H, N(CH₃)₂, 3.94 (s, 3H, NCH₃), 7.34 (m, 2H, H-6 and H-7), 7.77–7.78 (m, 1H, H-4); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 31.50 (NCH₃), 35.56 and 39.06 (N(CH₃)₂), 10.77 (C-7), 120.29 (C-4), 124.63 (C-6), 128.46 (C-5), 134.03 (C-7a), 142.17 (C-3a), 146.33 (C-2), 160.92 (CO); EIMS: 237 (M⁺, 12), 180 (72), 166 (100). Anal. Calcd for C₁₁H₁₂ClN₃O (237.68): C, 55.59; H, 5.09; N, 17.68. Found: C, 55.60; H, 5.16; N, 17.71.

5.2.16. Ethyl 5-chloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate (22)

Recrystallized from ethanol, 46% yield of white solid, mp 150.2–151.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 4.12 (s, 3H, NCH₃), 4.52 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.2 Hz), 7.32 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.4 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.4 Hz, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 14.23 (CH₃), 32.29 (NCH₃), 62.44 (CH₂), 110.42 (C-7), 122.71 (C-4), 124.82 (C-6), 131.51 (C-5), 137.04 (C-7a), 139.82 (C-3a), 141.53 (C-2), 159.65 (CO); EIMS: 238 (M⁺, 40), 193 (8), 166 (100), 165 (32). Anal. Calcd for C₁₁H₁₁ClN₂O₂ (238.67): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74. Found: C, 55.69; H, 4.65; N, 11.82.

5.2.17. 5-Chloro-2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole (23)

Recrystallized from water/ethanol, 4:1, yield 75% of brown solid, mp 95.5–96.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.56 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 5.05 (qt, 1H, CH, *J* = 6.6 Hz, becomes q with D₂O), 5.70 (d, 1H, OH, 6.0 Hz, exch. D₂O), 7.24 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.54 (d, 1H, H-7, *J* = 8.7 Hz), 7.64 (d, H, H-4, *J* = 1.8 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.36 (CH₃), 30.17 (NCH₃), 61.93 (CH), 111.27 (C-7), 118.34 (C-4), 122.06 (C-6), 125.73 (C-5), 135.02 (C-7a), 142.42 (C-3a), 158.06 (C-2); EIMS: *m/z* (% rel. int.) 210 (M⁺, 10), 195 (30), 167(100), 165(65). Anal. Calcd for C₁₀H₁₁ClN₂O (210.66): C, 57.01; H, 5.26; N, 13.30. Found: C, 56.98; H, 5.35; N, 13.32.

5.2.18. 2-Acetyl-5-chloro-1-methyl-1H-benzimidazole (24)

Recrystallized from ethanol, yield 65% of white solid, mp 97.4–97.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, NCH₃), 7.31 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.36 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.8 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 28.09 (CH₃), 32.47 (NCH₃), 111.42 (C-7), 121.17 (C-4), 126.57 (C-6), 129.42 (C-5), 135.28 (7a), 141.73 (C-3a), 146.67 (C-2), 192.92 (CO); EIMS: *m/z* (% rel. int.); 208 (M⁺,

54), 180 (32), 165 (100). Anal. Calcd for C₁₀H₉ClN₂O (208.64): C, 57.57; H, 4.35; N, 13.43. Found: C, 57.39; H, 4.16; N, 13.45.

5.2.19. 5,6-Dichloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (25)

Recrystallized from ethanol, 61% yield of brown solid, mp 245.8–246.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.07 (s, 3H, NCH₃), 7.92 (s, 1H, H-4), 8.03 (s, 1H, H-7), 7.92 and 8.30 (s, 1H + 1H, NH₂, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 32.30 (NCH₃) 113.19 (C-7), 120.98 (C-4), 125.49 (C-5), 126.64 (C-6), 136.07 (C-7a), 139.91 (C-3a), 146.02 (C-2), 160.78 (CO); EIMS: 243 (M⁺, 100), 199 (56), 186 (28). Anal. Calcd for C₉H₇Cl₂N₃O (244.07): C, 44.29; H, 2.89; N, 17.22. Found: C, 44.46; H, 3.14; N, 17.02.

5.2.20. 5,6-Dichloro-N,1-dimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (26)

Recrystallized from ethanol, 71% yield of brown solid, mp 213.4–214.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.05 (d, 3H, NHCH₃, *J* = 5.2 Hz, becomes s with D₂O), 4.26 (s, 3H, NCH₃), 7.64 (s, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-7), 8.38 (s, 1H, NH, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 26.33 (NHCH₃) 32.87 (NCH₃), 112.45 (C-7), 120.35 (C-4), 129.76 (C-5), 129.89 (C-6), 130.38 (C-7a), 136.21 (C-3a), 143.45 (C-2), 157.72 (CO); FABMS: 258 (70), 257 (M⁺, 13), 154 (100), 136 (72). Anal. Calcd for C₁₀H₉Cl₂N₃O (258.10). C, 46.53; H, 3.51; N, 16.28. Found: C, 46.87; H, 3.56; N, 16.03.

5.2.21. 5,6-Dichloro-N,N,1-trimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (27)

Recrystallized from ethanol, 60% yield of white solid, mp 176.2–176.6 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.18 and 3.33 (s, 3H + 3H, N(CH₃)₂), 3.92 (s, 3H, NCH₃), 7.53 (s, 1H, H-4), 7.88 (s, 1H, H-7); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.73 (NCH₃), 35.68 and 39.09 (N(CH₃)₂), 111.44 (C-7), 121.73 (C-4), 127.26 (C-5), 128.49 (C-6), 134.58 (C-7a), 140.43 (C-3a), 146.85 (C-2), 160.41 (CO); FABMS: 272 (MH⁺, 100), 271 (M⁺, 7), 154 (50), 136 (28). Anal. Calcd for C₁₁H₁₁Cl₂N₃O (272.13): C, 48.55; H, 4.07; N, 15.44. Found: C, 48.42; H, 4.27; N, 15.72.

5.2.22. Ethyl 5,6-dichloro-1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate (28)

Recrystallized from ethanol, 64% yield of brown solid, mp 152–153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 4.14 (s, 3H, NCH₃), 4.53 (q, 2H, CH₂, *J* = 6.8 Hz), 7.58 (s, 1H, H-7), 7.99 (s, 1H, H-4); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 14.21 (CH₃) 32.52 (NCH₃), 62.67 (CH₂), 111.87 (C-7), 122.79 (C-4), 128.28 (C-5), 130.03 (C-7a), 135.65 (C-6), 140.48 (C-3a), 142.51 (C-2), 159.48 (CO); FABMS: 273 (100), 272 (M⁺, 13), 154 (60), 136 (44). Anal. Calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂ (273.11): C, 48.37; H, 3.69; N, 10.26. Found: C, 48.42; H, 3.37; N, 10.36.

5.2.23. 5,6-Dichloro-2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole (29)

Recrystallized from ethanol, yield 70% of brown solid, mp 181–182.4 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.56 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.6 Hz), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 5.02 (qt, 1H, CH, *J* = 6.6 Hz, becomes q with D₂O), 5.66 (d, 1H, OH, 6 Hz, exch. D₂O), 7.82 (s, 1H, H-4), 7.86 (s, 1H, H-7); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.28 (CH₃), 30.44 (NCH₃), 61.88 (CH), 111.82 (C-7), 120.06 (C-4), 123.84 (C-5), 124.56 (C-6), 135.79 (C-7a), 141.09 (C-3a), 159.09 (C-2); EIMS: *m/z* (% rel. int.) 244 (M⁺, 50), 230 (60), 229 (100), 201 (45), 199 (20). Anal. Calcd for C₁₀H₁₀Cl₂N₂O (244.01): C, 49.00; H, 4.11; N, 11.43. Found: C, 48.89; H, 4.19; N, 11.40.

5.2.24. 2-Acetyl-5,6-dichloro-1-methyl-1H-benzimidazole (30)

Recrystallized from ethanol, yield 69% of white solid, mp 182.6–183.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.82 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, NCH₃), 7.52 (s, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-7); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 28.02 (CH₃), 32.59 (NCH₃), 111.85 (C-7), 122.78 (C-4), 127.98 (C-5), 130.13 (C-6), 135.91 (7a), 140.53 (C-3a), 147.41 (C-2), 192.89 (C=O); EIMS: *m/z* (% rel. int.): 242 (M⁺, 100), 227 (10), 214 (24), 199 (48). Anal. Calcd for C₁₀H₈Cl₂N₂O (243.0864): C, 49.41; H, 3.32; N, 11.52. Found: C, 49.42; H, 3.50; N, 11.53.

5.2.25. 1-Methyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (31)¹⁴

Recrystallized from ethanol, 36% yield of yellow solid, mp 202–202.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.23 (s, 3H, NCH₃), 5.87 and 7.73 (s, 1H + 1H, NH₂, exch. D₂O), 7.35–7.47 (m, 3H, H-4, H-5 and H-6), 7.79 (ddd, 1H, H-7, *J* = 0.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 32.15 (NCH₃), 110.53 (C-7), 120.64 (C-4), 123.70 (C-5), 124.94 (C-6), 136.91 (C-7a), 140.69 (C-3a), 142.49 (C-2), 161.59 (CO); EIMS: 175 (M⁺, 100), 131 (49), 118 (27), 104 (15). Anal. Calcd for C₉H₉N₃O (175.18): C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Found: C, 62.07; H, 5.25; N, 23.95.

5.2.26. N,1-Dimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (32)

Recrystallized from water, 55% yield of brown solid, mp 94.7–96.2 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.81 (d, 3H, NHCH₃, *J* = 5.1 Hz, s with D₂O), 4.10 (s, 3H, NCH₃), 7.26–7.38 (m, 2H, H-5 and H-6), 7.62 (d, 1H, H-4, *J* = 7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, H-7, *J* = 7.8 Hz), 8.90 (d, 1H, NH, *J* = 4.2 Hz, exch. D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 25.80 (NHCH₃), 31.66 (NCH₃), 111.20 (C-7), 119.87 (C-4), 122.91 (C-5), 123.97 (C-6), 136.54 (C-7a), 140.66 (C-3a), 143.98 (C-2), 159.89 (CO); EIMS: 189 (M⁺, 55), 160 (22), 132 (100). Anal. Calcd for C₁₀H₁₁N₃O (189.21): C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21. Found: C, 63.78; H, 5.81; N, 21.93.

5.2.27. N,N,1-Trimethyl-1H-benzimidazole-2-carboxamide (33)

69% yield of white solid, mp 43.8–44.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.16 and 3.33 (s, 3H + 3H, N(CH₃)₂), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 7.28–7.41 (m, 3H, H-4, H-5 and H-6), 7.78 (ddd, 1H, H-7, *J* = 0.9 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 31.15 (NCH₃), 35.39 and 38.96 (N(CH₃)₂), 109.83 (C-7), 120.47 (C-4), 122.75 (C-5), 123.98 (C-6), 135.28 (C-7a), 141.33 (C-3a), 145.16 (C-2), 161.26 (CO); EIMS: 203 (M⁺, 10), 146 (70), 132 (100). Anal. Calcd for C₁₁H₁₃N₃O (203.24): C, 65.01; H, 6.45; N, 20.68. Found: C, 65.33; H, 6.27; N, 20.23.

5.2.28. Ethyl 1-methyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate (34)¹⁵

48% yield of yellow oil, bp 200 °C at 0.5 mmHg; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 4.16 (s, 3H, NCH₃), 4.51 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.2 Hz), 7.33–7.46 (m, 3H, H-4, H-5 and H-6), 7.92 (ddd, 1H, H-7, *J* = 0.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.1 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.17 (CH₃), 32.07 (NCH₃), 62.21 (CH₂), 110.32 (C-7), 121.72 (C-4), 123.83 (C-5 and C-6), 125.50 (C-6), 136.50 (C-7a), 140.80 (C-3a), 141.26 (C-2), 159.92 (CO); EIMS: 204 (M⁺, 10), 132 (19), 60 (94), 43 (100); FABHRMS Calcd for C₁₁H₁₃N₂O₂ (MH⁺) 205.0977. Found: 205.0980.

5.2.29. 2-(1-Hydroxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole (35)¹⁶

Recrystallized from water, yield 74% of brown solid, mp 131.6–132 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.59 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.8 Hz), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 5.06 (qt, 1H, CH, *J* = 6.4 Hz, becomes q with D₂O), 5.69 (d, 1H, OH, 6.0 Hz, exch. D₂O), 7.15–7.25 (m, 2H, H-5, H-6), 7.55 (d, 1H, H-7, *J* = 7.6 Hz), 7.61 (d, 1H, H-4, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.56 (CH₃), 29.98 (NCH₃), 62.11 (CH), 109.82 (C-7), 118.95 (C-4), 121.37 (C-6), 122.06 (C-5), 136.23 (C-7a), 141.59 (C-3a), 156.52 (C-2); EIMS: *m/z* (% rel. int.) 176 (M⁺, 4), 174 (30), 158 (78), 157 (100), 131 (52). Anal. Calcd for

C₁₀H₁₂N₂O (176.21): C, 68.16; H, 6.86; N, 15.90. Found: C, 69.18; H, 7.77; N, 16.11.

5.2.30. 2-Acetyl-1-methyl-1H-benzimidazole (36)¹⁶

Recrystallized from water, yield 65% of white solid, mp 73–74 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.86 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, NCH₃), 7.35–7.49 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7.91 (d, 1H, H-4, *J* = 8.1 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 28.22 (CH₃), 32.32 (NCH₃), 110.57 (C-7), 121.53 (C-6), 124.05 (C-4), 126.11 (C-5), 136.60 (7a), 140.73 (C-3a), 145.54 (C-2), 192.86 (CO); EIMS: *m/z* (% rel. int.): 174 (M⁺, 18), 131(19), 91 (88), 76 (100). Anal. Calcd for C₁₀H₁₀N₂O (174.19): C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 68.52; H, 6.02; N, 16.13.

5.3. Biological activity**5.3.1. Parasites**

T. vaginalis strain GT3, and *G. intestinalis* isolate IMSS:0981:1 were used in all the experiments. Trophozoites of *G. intestinalis* and *T. vaginalis* were maintained in TYI-S-medium supplemented with 10% calf serum and bovine bile.

5.3.2. Susceptibility assays

In vitro susceptibility assays were performed by using a method previously described.⁷ Briefly, 4 × 10⁵ trophozoites of *G. intestinalis* or 4 × 10⁴ trophozoites of *T. vaginalis* were incubated for 48 h at 37 °C with different concentrations of the compound to be tested, each added as solutions in DMSO. For solvent control, cultures received an equivalent amount of DMSO only, while albendazole and metronidazole were used as positive controls. At the end of the treatment period, the cells were washed and subcultured for another 48 h in a fresh medium to which no drug was added.

The trophozoites were then counted with a haemocytometer and the 50% inhibitory concentration (IC₅₀), together with the respective 95% confidence limit were calculated by Probit analysis. Experiments were carried out by using duplicate tubes, being repeated three times.

Acknowledgements

This work was supported by Grants from CONACyT No. V43629-M and DGAPA-PAPIIT IN211806. We are grateful to Rosa Isela del Villar, Víctor Manuel Arroyo Sánchez, Georgina Duarte, Marisela Gutiérrez, Nayeli López-Balbiaux and Victor Hugo Lemus from USAI, Facultad de Química, for the analytical support.

References and notes

- Wong, J. L. WHO: Report of the Third Global Meeting of the Partners for Parasite Control, Geneva, Ch. November 29–30, 2004, World Health Organization, Geneva, 2005.
- Berkman, D. S.; Lescano, A. G.; Gilman, R. H.; Lopez, S. L.; Black, M. M. *Lancet* **2002**, 359, 564.
- (a) Mead, J. R.; Fernandez, M.; Romagnoli, P. A.; Secor, W. E. *J. Parasitol.* **2006**, 92, 196; b World Health Organization. *Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates*. WHO/HIV_AIDS/2001.01. Geneva: WHO, 2001. WHO/HIV_AIDS/2001.02.
- Upcroft, J.; Dunn, L.; Wright, J.; Benakli, K.; Upcroft, P.; Vanelle, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 344.
- Farthing, M. *Nat. Clin. Pract. Gast. Hep.* **2006**, 3, 436.
- Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 187.
- Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Tapia, A.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2221.
- Navarrete-Vázquez, G.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Greire, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4615.

9. Navarrete-Vázquez, G.; Rojano-Vilchis, M.; Yépez-Mulia, L.; Meléndez, V.; Gerena, L.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Hernández-Luis, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 135.
10. Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
11. Feitelson, B.; Mamalis, P.; Moualim, J.; Petrow, V.; Stephenson, O.; Sturgeon, B. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2389.
12. Chen, Y.; Hedberg, K.; Guarino, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1067.
13. Gilman, N. *Chem. Commun.* **1971**, 733.
14. Benincori, T.; Bradamante-Pagani, S.; Fusco, R.; Sannicolò, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1988**, *10*, 2721.
15. Dubey, P.; Prasada-Reddy, P.; Srinivas, K. *Synth. Commun.* **2007**, 1675.
16. Muller, G.; Riehl, J. P.; Schenk, K. J.; Hopfgartner, G.; Piguet, C.; Bünzli, J. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3101.
17. Bistrzycki, A.; Przeworski, G. *Ber.* **1912**, *45*, 3483.
18. (a) Cedillo-Rivera, R.; Muñoz, O. *J. Med. Microbiol.* **1992**, *37*, 221; (b) Chávez, B.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Palomo, A. *J. Protozool.* **1992**, *39*, 510; (c) Sears, S. D.; O'Jare, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 144.
19. Friedman, P. A.; Platzer, E. G. *Biochem. Biophys. Acta* **1980**, *630*, 271.
20. Lacey, E. *Int. J. Parasitol.* **1998**, *18*, 885.
21. Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J. A.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4615.
22. Pascal, R., Jr.; Jungk, S.; Risinger, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *1*, 141.
23. Garuti, L.; Ghendini, N.; Leoni, N.; Baraldi-Giovanni, P.; Dionisotti, S. *Farmaco* **1993**, *48*, 153.
24. Petrov, S.; Somin, N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1966**, *3*, 472.