



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis y actividad antiparasitaria de derivados de 6-Cloro-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxamida”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
Q. LUIS RODRIGO ARROYO TREJO

TUTOR: Dr. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F: AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Tesesa Mancilla Percino
Vocal	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Vocal	Dr. Jose Alfredo Vázquez Martínez
Vocal	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano
Vocal	Dr. Francisco Hernández Luis

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio

L-122 del conjunto E del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química,
UNAM

Parte de este trabajo se presentó en modalidad de cartel en el 48° Congreso de la
Sociedad Química de México en Guanajuato, Guanajuato; celebrado del 13 al 15
de Noviembre del 2013.

Asesor del tema:

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Sustentante:

Q. Luis Rodrigo Arroyo Trejo

DEDICATORIAS

A mis padres, David Arroyo y Ma. Engracia Trejo, por brindarme todas las oportunidades y consejos para cumplir mis sueños y mis metas sin importar el esfuerzo que esto implique. Gracias por ayudarme en los tropiezos y por enseñarme que para la familia siempre hay que estar dispuesto a ayudar. Muchas gracias por su esfuerzo y por la vida.

A mis hermanos David Aarón, Juan Pablo y Paulina, por alentarme y acompañarme en cada una de mis decisiones.

A Violeta Guerrero Fitz, por permanecer a mi lado sin importar cuantos retos nos encontremos, por atreverte a soñar conmigo, por dejarme aprender de ti y por demostrarme lo maravilloso que puede ser el ser humano.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme un espacio y herramientas para adquirir conocimientos y poder convertirme en un profesionalista.

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por aceptarme en su grupo de investigación en el laboratorio L-122 y por ser un gran ejemplo académico y personal. Gracias por ser más que un tutor.

A la Dra. Alicia Hernández Campos y al Dr. Francisco Hernández Luis por su apoyo y por compartirme de su experiencia para la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada con el No. 273234 para la realización de esta tesis.

A los miembros del jurado por su exhaustiva y pertinente revisión de esta tesis que permitieron que el resultado final fuera de mayor calidad.

A la Dra. Lilian Yépez y a su grupo de investigación por la realización de las pruebas biológicas en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Antiparasitarias del IMSS.

Al personal de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química por la capacitación y asistencia técnica para la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo y Masas.

A mi familia por su apoyo, sus consejos y por su inmenso cariño que ha formado unos de los pilares para mi vida. Un agradecimiento especial a la familia Trejo Gandarias.

A mis amigos Jair Camacho, Héctor Ortega, Karla Meza, Diana Rivera, Erica Poncelis y Jesús Eduardo Dulíz por su amistad y por ser cómplices de innumerables aventuras.

Gracias a José Luis y Michelle por animarse a realizar conmigo estancias estudiantiles y permitirme aprender de ustedes así como compartirles lo que yo había aprendido.

A mis compañeros del laboratorio L-122: Pedro Trejo, Pedro García, Armando Rangel, Mariana Sánchez, Gustavo Martínez, Valeria Rosales, Nayeli González, Antonio Romo, Marco Rosas, Miguel Velázquez, Oscar Méndez, Norma Olgún, Sandy, Audifaz Matus, Marcela López, Rodrigo Pérez y Eduardo Hernández por sus enseñanzas académicas y personales. Un agradecimiento especial a Miguel Flores, Silvia Melchor, Laura González, Paulina Flores y Rodrigo Aguayo por convertirse en mis maestros y apoyarme en cada uno de los tropiezos que tuve durante mi estancia en el laboratorio. Muchas gracias por los momentos de risa que compartimos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1. Parasitosis en México	2
2.2. Protozoosis	3
2.2.1. Giardiasis	3
2.2.2. Amebiasis	5
2.2.3. Tricomoniasis	7
2.3. Fármacos antiparasitarios	8
2.3.1. Bencimidazol: molécula privilegiada	10
2.3.2. Mecanismo de acción de los bencimidazoles	11
2.3.3. Relación estructura-actividad de bencimidazoles como antiparasitarios	13
2.4. Métodos de síntesis de bencimidazoles	15
2.4.1. Síntesis de bencimidazoles a partir de 1,2-fenilendiaminas	15
2.4.2. Síntesis de 1-metilbencimidazoles	16
2.4.2.1. A partir de 2-Nitroanilinas	16
2.4.2.2. A partir de 1-Cloro-2-nitrobenceno	17
2.5. Síntesis de amidas	18
2.5.1. Vía cloruro de acilo	18
2.5.2. Vía ésteres	19
2.5.3. Vía anhídridos	19
2.5.4. Vía agentes acoplantes	19
3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	21
4. HIPOTESIS	23
5. OBJETIVOS	23
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	24
6.1. Parte Química	
6.1.1. Secuencia de síntesis para la preparación de las 5-carboxamidas-6-cloro-2-(metiltio)benzimidazólicas	24
6.1.2. Secuencia de síntesis para la preparación de las 6-carboxamidas-5-cloro-2-(metiltio)benzimidazólicas	26

6.2. Parte biológica	29
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
7.1. Resultados de la parte química	31
7.1.1. Síntesis de los intermediarios de la serie con relación estructural metilo-carboxamida 1-5	42
7.1.2. Síntesis de los intermediarios de la serie con relación estructural metilo-carboxamida 1-6	47
7.1.3. Síntesis de las carboxamidas	52
7.2. Resultados de la parte biológica	57
8. CONCLUSIONES	62
9. PARTE EXPERIMENTAL	64
9.1. Instrumentación	64
9.2. Metodología para la síntesis de intermediarios y productos finales	64
9.2.1. Metodología para la síntesis de la serie con relación estructural metilo-carboxamida 1,5	64
9.2.1.1. 2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)	65
9.2.1.2. 4-Amino-2-clorobenzoato de metilo (3)	65
9.2.1.3. 4-Acetamido-2-clorobenzoato de metilo (4)	66
9.2.1.4. 4-Acetamido-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)	67
9.2.1.5. 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6)	67
9.2.1.6. 2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (7)	68
9.2.1.7. 5-Amino-2-cloro-4-(metilamino)benzoato de metilo (8)	68
9.2.1.8. 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9)	69
9.2.1.9. 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)	70
9.2.1.10. Ácido 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico (11)	70
9.2.1.11. Cloruro de 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carbonilo (12)	71
9.2.1.12. Síntesis de las carboxamidas 13a-d	71

9.2.1.13 Síntesis de la carboxamida 13-e	71
9.2.2. Metodología para la síntesis de la serie con relación estructural metilo-carboxamida 1,6	73
9.2.2.1. 2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')	73
9.2.2.2. 5-Amino-2-clorobenzoato de metilo (3')	73
9.2.2.3. 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (4')	74
9.2.2.4. 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (5')	74
9.2.2.5. 5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')	75
9.2.2.6. 5-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (7')	75
9.2.2.7. 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo(8')	76
9.2.2.8. 4-Amino-2-cloro-5-(metilamino)benzoato de metilo(9')	76
9.2.2.9. 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10')	77
9.2.2.10. 5-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (11')	77
9.2.2.11. Ácido 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico (12')	78
9.2.2.12. Cloruro de 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carbonilo (13')	78
9.2.2.13. Síntesis de las carboxamidas 14a-d	79
9.2.2.14. Síntesis de la carboxamida 14-e	79
10. BIBLIOGRAFÍA	81
11. APÉNDICE	85

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias son frecuentes y difíciles de controlar, no solo por su gran difusión, sino también por los diversos factores que intervienen en su cadena de propagación, en donde se ven involucrados seres humanos, así como animales, ya sean silvestres o domésticos. Estas enfermedades tienen una distribución mundial, especialmente en zonas geográficas donde las condiciones ecológicas favorecen la persistencia de los parásitos. En estas las enfermedades parasitarias por lo general muestran poliparasitismo, los agentes que se han aislado con más frecuencia son: *Entamoeba histolytica* y *Giardia intestinalis*.

En gran medida el parasitismo está favorecido por las condiciones socioeconómicas de los países en desarrollo, en donde influyen la falta de instalaciones sanitarias adecuadas, la carencia de medidas de higiene, el nivel de pobreza, el abandono en que se encuentran grandes masas de la población y el deficiente abastecimiento de agua potable.

La república mexicana es uno de los tantos países de América Latina que posee las características geográficas y socioeconómicas que facilitan la proliferación de las parasitosis intestinales, por lo que estas enfermedades tienen alta morbilidad.

Por otra parte, la reinfección frecuente en los pacientes tratados agrava la situación mundial, ya que no se cuenta aún con vacunas contra ellos, razón por la cual los antiparasitarios han sido el único tratamiento práctico para tratar individuos afectados o para disminuir la transmisión en poblaciones.

Los derivados del bencimidazol-2-carbamato de metilo (BzC) tienen amplio espectro de actividad antiparasitaria y son los fármacos antihelmínticos de elección. Entre ellos se encuentran el Tiabendazol, Mebendazol, Albendazol y el Triclabendazol (**Figura 4**). En adición, los BzC también han mostrado poseer actividad antiprotozoaria. Sin embargo, la mayoría de estos agentes terapéuticos tienen severos efectos secundarios por lo que los tratamientos suelen ser interrumpidos lo que conlleva a la aparición de cepas resistentes. Aunado a lo anterior, la baja solubilidad en agua reduce su capacidad de absorberse y por tanto compromete su eficacia en infecciones de tipo sistémicas. Por consiguiente, los derivados del bencimidazol han motivado a los científicos en la búsqueda de nuevos compuestos con este núcleo privilegiado.

La búsqueda apoyada en el diseño racional de fármacos antiparasitarios ha originado resultados interesantes en el laboratorio L-122 del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química, acerca de la presencia de sustituyentes, como el metilio, en la posición 2, así como las carboxamidas en posición 5 y 6, y el grupo metilo en posición 1. La presente investigación es una extensión de trabajos anteriores encaminados a establecer la importancia de las 1-metil, 5 y 6 carboxamidas bencimidazólicas cloradas para delinear los requerimientos estructurales para la actividad antiparasitaria.

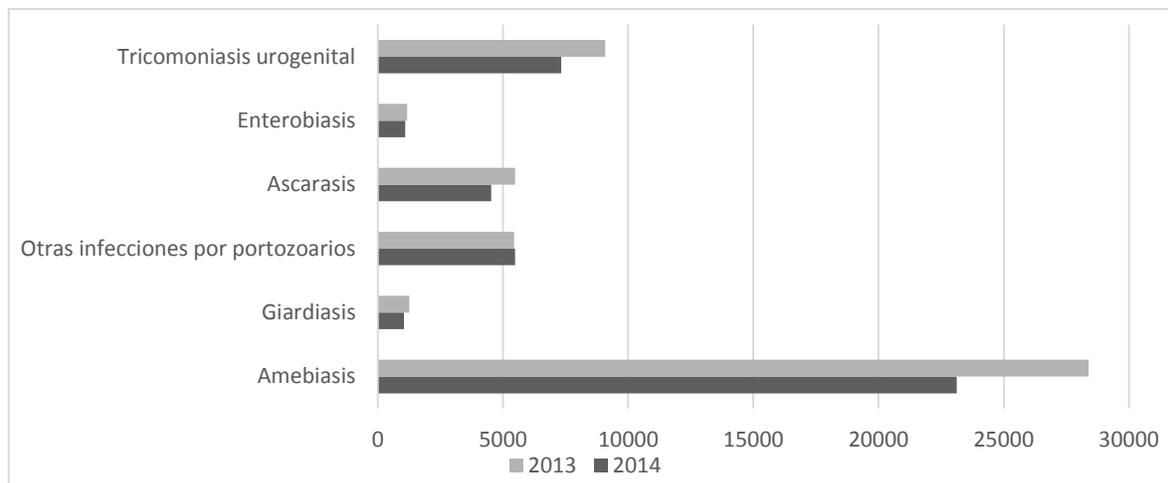
2. ANTECEDENTES

2.1. Parasitosis en México

Las parasitosis intestinales causadas por helmintos y protozoarios, transmitidas por el suelo y la vía fecal oral continúan ubicándose dentro de las primeras 20 causas de enfermedad.¹ La amebiasis, la helmintiasis y la giardiasis son las enfermedades más frecuentes debidas a parásitos intestinales, con tasas de más de 1,500 casos por cada 100,000 habitantes. La prevalencia de las parasitosis intestinales se han descrito en 53% de la población general.^{2,3} La mayoría de los estudios sobre parasitosis en México describen un patrón de ocurrencia alrededor de 40%; sin embargo, en otras investigaciones se ha reportado que más de 69% de las personas presentan parasitosis intestinal.⁴⁻⁶

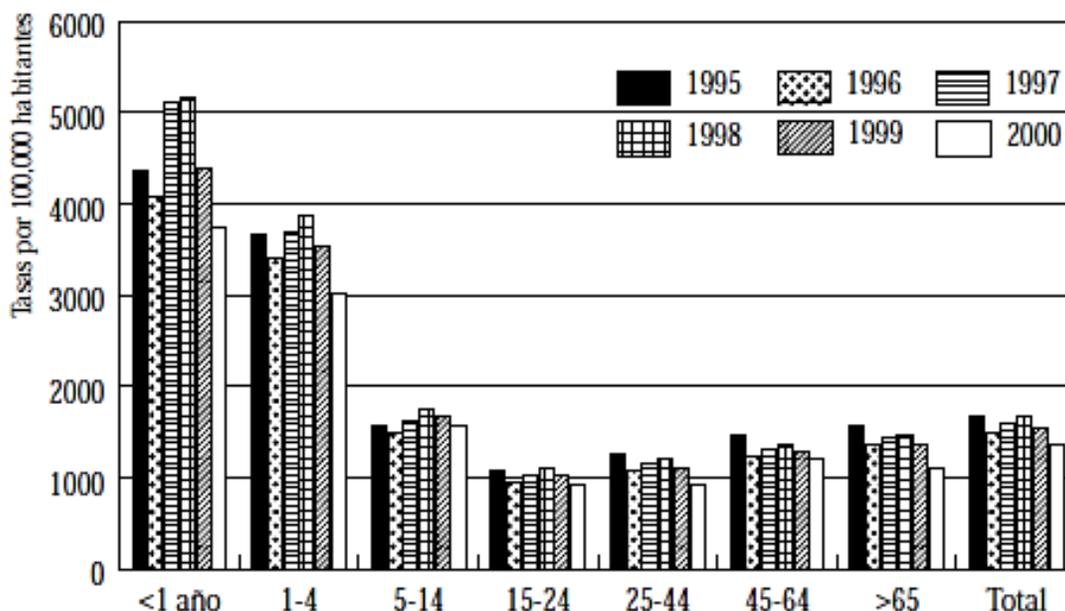
La similitud del proceso patológico de algunas parasitosis con otras enfermedades que no requieren reporte al sector salud, aunado a la automedicación y la desidia de las personas afectadas, ha originado que los registros epidemiológicos no representen la realidad y por lo tanto posean escaso valor dentro de los programas de vigilancia y control en nuestro país; sin embargo, los números de casos reportados muestran la gran y constante presencia de las enfermedades parasitarias.^{7,8} Lo anterior se puede apreciar en la **Grafica 1** donde a pesar de haber una disminución en el número de casos, la diferencia no es significativa e inclusive el número de infecciones por otros protozoarios presenta un ligero aumento.

Grafica 1. Número de casos de infecciones reportadas hasta la semana 6 de los años 2013 y 2014



La **Grafica 2** presenta los casos reportados de giardiasis intestinal, una de las enfermedades con mayor presencia en el país. La mayor parte de los individuos afectados por *Giardia intestinalis* son portadores asintomáticos y solo el 10% de los individuos que se infectan desarrollan la enfermedad.⁷

Grafica 2. Casos de giardiasis intestinal en México en diferentes edades de 1995-2000



Como se mencionó anteriormente, los niños son los principales afectados. En un estudio realizado en Minatitlán Veracruz se observó que los factores de riesgo más importantes fueron: la ausencia de drenaje en la vivienda, presencia de fauna domestica dentro del domicilio, presencia de roedores en la vivienda, no usar calzado en forma constante y el abandono en el cuidado de los niños.³ Todo lo anterior se resume en un alto número de casos de enfermedades infecciosas intestinales registradas en el año 2013 en el boletín epidemiológico.⁹

1.2. Protozoosis

Existe un grupo de protozoarios que por no poseer mitocondria no están sometidos a transporte de electrones mediado por citocromo y a la fosforilación oxidativa por lo que se encuentran adaptados metabólicamente para sobrevivir bajo complicadas condiciones anaeróbicas o con bajos niveles de oxígeno en el lumen del intestino o de la vagina del huésped. Los parásitos representativos de este grupo son *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*; causantes de la giardiasis, amebiasis y tricomoniasis respectivamente.¹⁰

2.2.1. Giardiasis

La giardiasis, causada por el protozoario *G. intestinalis*, es una enfermedad parasitaria, altamente diagnosticada en el mundo, con distribución homogénea a nivel mundial, a diferencia de la amebiasis, con afección fundamentalmente en turistas y en la población infantil, por lo que constituye una enfermedad de gran importancia epidemiológica.^{11,12} En general, la enfermedad no es una causa de mortalidad importante; sin embargo, su patología se encuentra relacionada con

ANTECEDENTES

graves trastornos intestinales, como diarrea crónica, náusea, esteatorrea, distensión abdominal, flatulencia y mala absorción lo que implica síndrome de talla y peso incidiendo en el estado nutricional y en tasas de crecimiento infantil.^{11,12}

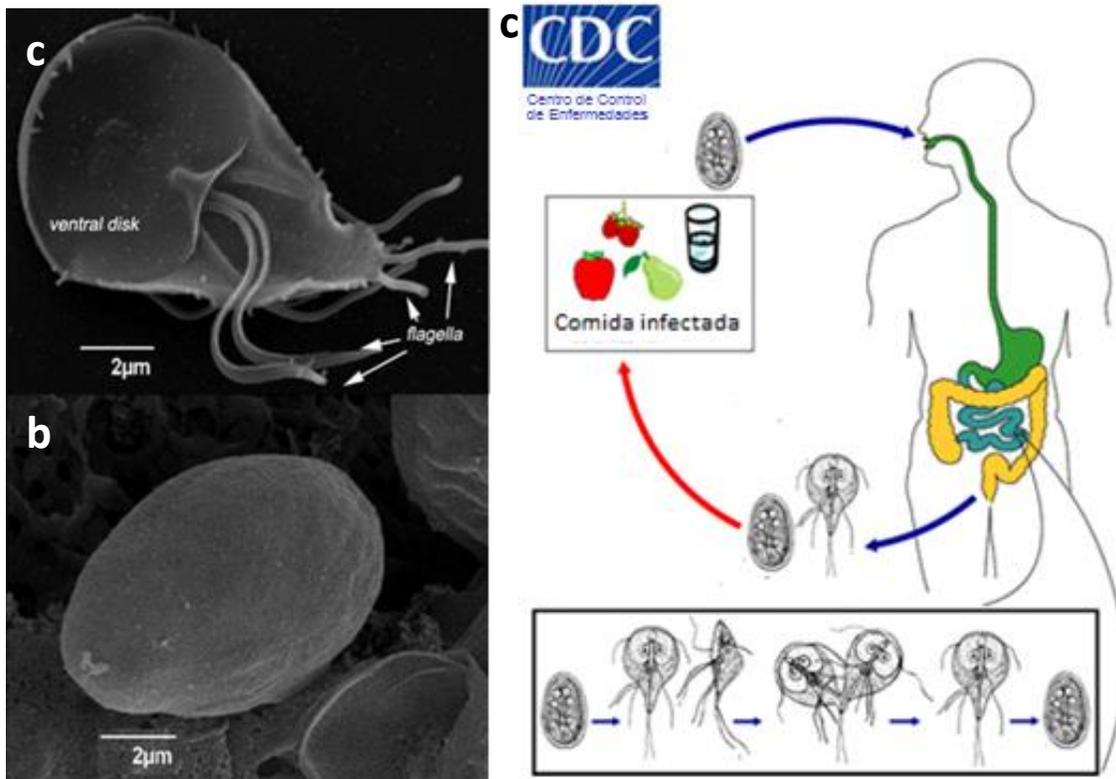
En México, la morbilidad de la giardiasis tiene un comportamiento muy homogéneo; tasas superiores a 150 por cada 100,000 habitantes y con 60% de los pacientes adultos infectados asintomáticos.¹³

La giardiasis es una enfermedad transmitida por la vía fecal-oral y se contrae principalmente a través de alimentos y agua contaminados con material fecal de hospederos infectados.¹⁴ Otros mecanismos que deben considerarse son el contacto directo debido a que este agente también puede ser transmitido por contacto sexual, exposición oral-fecal, reportado sobre todo entre sujetos del sexo masculino.¹¹

G. intestinalis es un protozooario no invasivo que posee dos formas morfológicas debido a sus dos fases o estadios: el trofozoíto, forma vegetativa o móvil (**Figura 1a**), y el quiste, forma de resistencia e infecciosa (**Figura 1b**). El primero mide 10-12 μm de longitud, presenta una morfología piriforme, tiene una cara dorsal convexa y una ventral plana, esta última constituye el disco ventral o de adhesión. Posee dos núcleos dispuestos a los lados de la línea media y cuatro pares de flagelos que salen de los blefaroplastos. El quiste es una estructura ovalada que mide entre 11-14 μm de longitud, el cual se elimina con las heces fecales y se transmite a otro hospedero. Se estima que 10-100 quistes son suficientes como dosis infectante. Después de la ingesta, la exposición al ácido gástrico induce la activación del quiste en reposo el cual desenquista en el duodeno y libera dos trofozoítos, los cuales se adhieren a la superficie del epitelio intestinal del duodeno y el yeyuno mediante el disco ventral. En esta región el trofozoíto toma los nutrientes para su supervivencia y proliferación, especialmente aquellos que no es capaz de sintetizar, como el colesterol. Los trofozoítos se dividen en el intestino delgado mediante un proceso de fisión binaria. Algunos trofozoítos que no se adhieren son arrastrados a las porciones bajas del intestino donde comienza el proceso de enquistamiento para posteriormente ser excretados con las heces, pudiendo ser ingeridos de nuevo por otro huésped para reiniciar su ciclo biológico (**Figura 1c**).^{16,17}

ANTECEDENTES

Figura 1. Morfología de *Giardia intestinalis*: (a) trofozoíto, (b) quiste, (c) ciclo biológico de *Giardia intestinalis*.¹⁵



El diagnóstico se realiza mediante la identificación de quistes característicos en heces por medio de un análisis coproparasitológico; sin embargo, debido a que la presencia de quistes puede ser intermitente, suele realizarse un estudio de detección de antígenos de *G. intestinalis* por métodos inmunológicos, los cuales resultan ser más sensibles y específicos.¹⁷

Los nitroimidazoles utilizados en el tratamiento de la infección por *G. intestinalis* incluyen el Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol y Secnidazol; siendo los dos primeros los que han demostrado una mayor actividad in vitro. También pueden ser utilizados fármacos como la Furazolidona o la Quinacrina.^{13,19}

2.2.2. Amebiasis

La amebiasis se define como la infección producida por el protozoo cosmopolita *Entamoeba histolytica*. La prevalencia de la infección por este parásito es mundial, desde climas muy fríos, hasta zonas tropicales, con un 50% en muchos países de regiones cálidas y húmedas. Se estima que existen unos 500 millones de parasitados en el mundo, y que es responsable de 50.000 a 100.000 muertes anuales, debido a sus complicaciones.²⁰

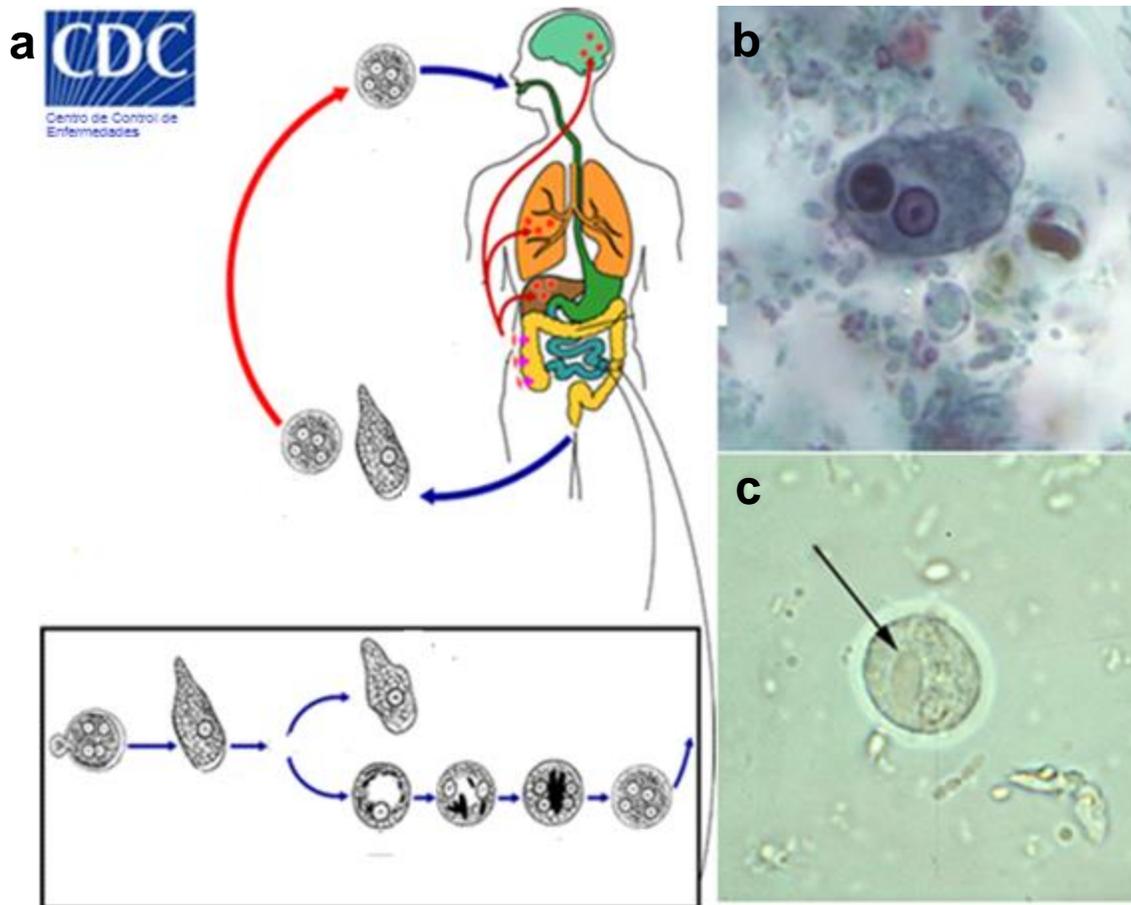
África es la región del mundo más afectada por esta infección y en los países de América Central y Sudamérica el parásito muestra un comportamiento endémico,

ANTECEDENTES

fundamentalmente en México, Brasil y Ecuador. Como en muchos de los casos de enfermedades parasitarias, los infantes son los principales afectados por esta enfermedad. Al igual que la giardiasis, pertenece al grupo de la protozoosis transmitidas por fecalismo, por lo que la transmisión de la enfermedad se debe por la ingestas de alimentos o agua contaminados, así como por el contacto directo.

Una vez que se ingiere el quiste maduro, éste desciende en el tubo digestivo hasta el intestino, donde previo al contacto con jugos digestivos se inicia el proceso de desenquistamiento, en el cual la pared de resistencia se reblandece. Los núcleos se duplican a ocho y finalmente se liberan pequeñas formas trofozoíticas llamadas amébulas metaquisticas, las cuales crecen a trofozoítos maduros y se multiplican por fisión binaria. El establecimiento o colonización de los trofozoítos se da en el intestino grueso. De estos sitios, nuevamente el parásito es arrastrado con el tránsito intestinal, se desarrolla el enquistamiento y es expulsado con las heces en forma de quiste con lo cual el ciclo biológico es cerrado cuando el quiste es ingerido por otra persona (**Figura 2**).²¹

Figura 2. (a) Ciclo biológico de *E. histolytica*,(b) trofozoíto de *E. histolytica* con eritrocitos marcados ingeridos y(c) quiste de *E. histolytica*.^{22,23}



ANTECEDENTES

El diagnóstico se lleva a cabo mediante técnicas coproparasitoscópicas, inmunológicas, moleculares e imagenológicas. El diagnóstico definitivo se realiza con base en las manifestaciones clínicas/observación de quistes o trofozoítos obtenidos de muestras fecales, raspados o biopsias. Así como ensayos de PCR o ELISA que permiten diferenciar a *E. histolytica* de otras especies.²⁴

La cloroquina, emetina y metronidazol, que muestran buena absorción intestinal, están indicados para la amibiasis intestinal o extraintestinal. El metronidazol es el fármaco de elección debido a que sus efectos secundarios son inferiores comparados con el resto. Existen otros fármacos en el mercado, los descritos anteriormente son los más utilizados en la práctica médica.²⁵

2.2.3. Tricomoniasis

La tricomoniasis, también denominada tricomoniasis urogenital, es una enfermedad de transmisión sexual muy común causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis*. Los síntomas de la enfermedad pueden variar, y la mayoría de los hombres y mujeres que tiene el parásito lo desconocen.²⁶

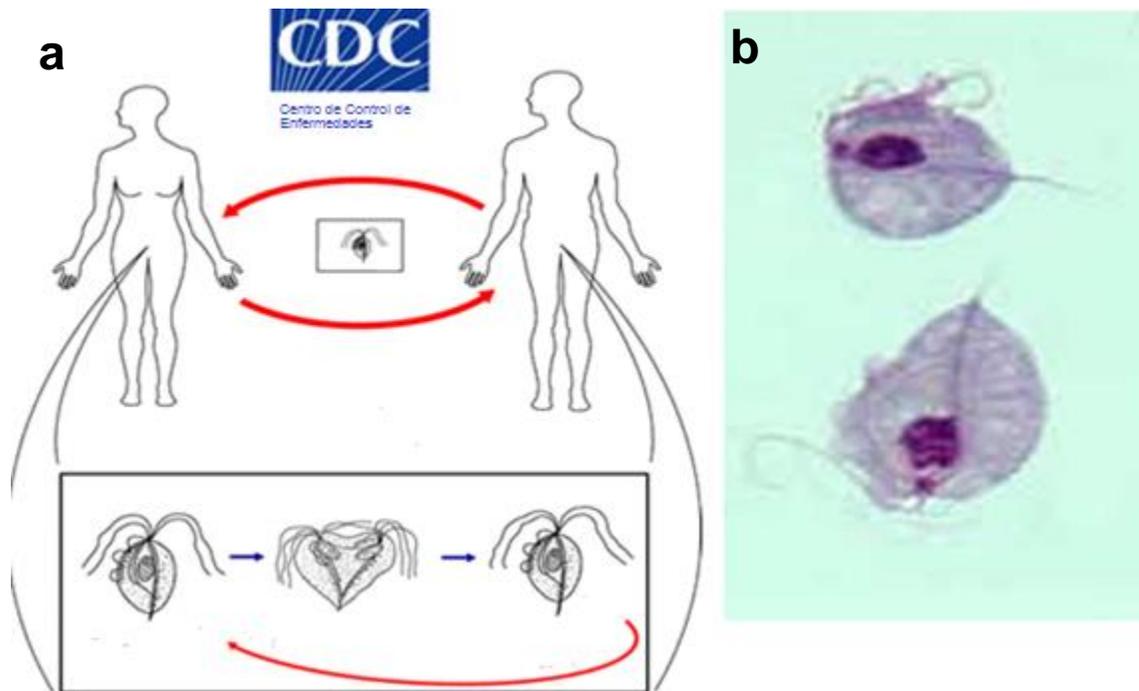
De acuerdo con los registros del sistema nacional de casos nuevos de enfermedades, la tricomoniasis urogenital figura entre las 20 causas principales de morbilidad, con una tasa de incidencia poblacional de 38.46 por cada 100,000 habitantes; sin embargo, la tasa específica en las mujeres fue de 74.34 contra solo 2.19 en los varones, esto es 34 mujeres por cada hombre. En la República Mexicana la tricomoniasis se ha mantenido endémicamente con tendencia anual al incremento: la tasa de incidencia varió de 118.08, en 1994, a 183.42 en el 2003.²⁷ También se ha relacionado este padecimiento con cáncer cervical, enfermedad inflamatoria pélvica atípica e infertilidad, así como con el aumento en la predisposición a la infección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).²⁸

T. vaginalis se presenta como trofozoíto, carece de un estadio de quiste, se establece en la mucosa vaginal, uretra femenina o masculina y próstata. Se reproduce por división binaria.²⁸

Morfológicamente *T vaginalis* (**Figura 3b**) tiene una forma alargada y ovoide, de 7 a 20 μm , con una estructura central que nace del núcleo. Es rígida y delgada, la cual funciona un poco como esqueleto y recibe el nombre de axostilo. Presenta cinco flagelos, cuatro por arriba del núcleo, y uno más a lo largo de la membrana ondulante.

ANTECEDENTES

Figura 3. (a) Ciclo biológico de *T. vaginalis*. (b) Trofozoíto de *T. vaginalis*.²⁹



El diagnóstico se realiza por observación microscópica de los trofozoítos en el exudado vaginal de la mujer y en el exudado uretral o sedimento urinario del hombre. La medición del pH del exudado vaginal suele ser una herramienta de diagnóstico; el pH de la secreción vaginal normal oscila entre 3.8 y 4.2. Un pH mayor a 4.5 se observa en aproximadamente 80 % de las mujeres con vaginosis bacteriana y tricomoniasis. En hombres, la enfermedad puede ser difícil de diagnosticar. Los hombres se tratan si la infección se diagnostica en cualquiera de las compañeras sexuales.³⁰

El tratamiento se realiza con Metronidazol por 10 días y debe realizarse a los dos miembros de la pareja. El Centro de Control y Prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) estima un 2.5-5 % de resistencia a este fármaco y considera como una opción el Tinidazol.³¹

1.2. Fármacos antiparasitarios

En 1995 inició el uso de los nitroimidazoles para el tratamiento de las protozoosis con la síntesis de la Azomicina (2-nitroimidazol), el cual mostró actividad contra *T. vaginalis*.³² Actualmente, el tratamiento de las parasitosis por medio de farmacoterapia sigue siendo el método más eficaz y barato para controlar este tipo de infecciones por lo que se dispone de un amplio número de fármacos para el tratamiento de las infecciones por protozoarios y helmintos.

En la **Tabla 1** se presentan algunos fármacos para el empleo de infecciones parasitarias. Sin embargo, algunos de ellos, como los nitroheterociclos, han estado

ANTECEDENTES

en el mercado por más de 40 años; lo anterior, aunado al uso indiscriminado y severos efectos secundarios que originan el abandono del tratamiento, ha llevado a la generación de cepas resistentes. Esto hace que el tratamiento de muchas de estas enfermedades constituya hoy en día un grave problema de salud en el mundo.³²

Tabla 1. Diversos agentes terapéuticos utilizados para enfermedades parasitarias

Enfermedad	Fármaco
Giardiasis	Metronidazol
	Tinidazol
	Mepracrina
	Paramomicina
	Furazolidona
	Albendazol
Tricomoniasis	Metronidazol
	Tinidazol
Amebiasis intestinal	Paramomicina
	Yodoquinol
	Metronidazol
	Tinidazol

Se cuenta con antiparasitarios lumbales y tisulares, así como mixtos, los cuales tienen actividad contra las diferentes especies de protozoarios intestinales patógenos y no patógenos para el hombre.

- Dentro de los antiparasitarios lumbales se encuentran aquellos que actúan sobre los parásitos del lumen intestinal, tales como la Paramomicina, el Yodoquinol, Furoato de dilozanida, quinacrina, entre otros.^{7,34}
- Dentro de los antiparasitarios tisulares están la Emetina, Dehidroemetina, Quinina, Quinidina, Mefloquina, Primaquina, Atovacuona, Pentamidina, e
- Estibogluconato sódico, nitazoxanida.^{7,34}
- Dentro de los antiparasitarios mixtos que actúan tanto en el lumen intestinal como en los tejidos está el Metronidazol.³⁴

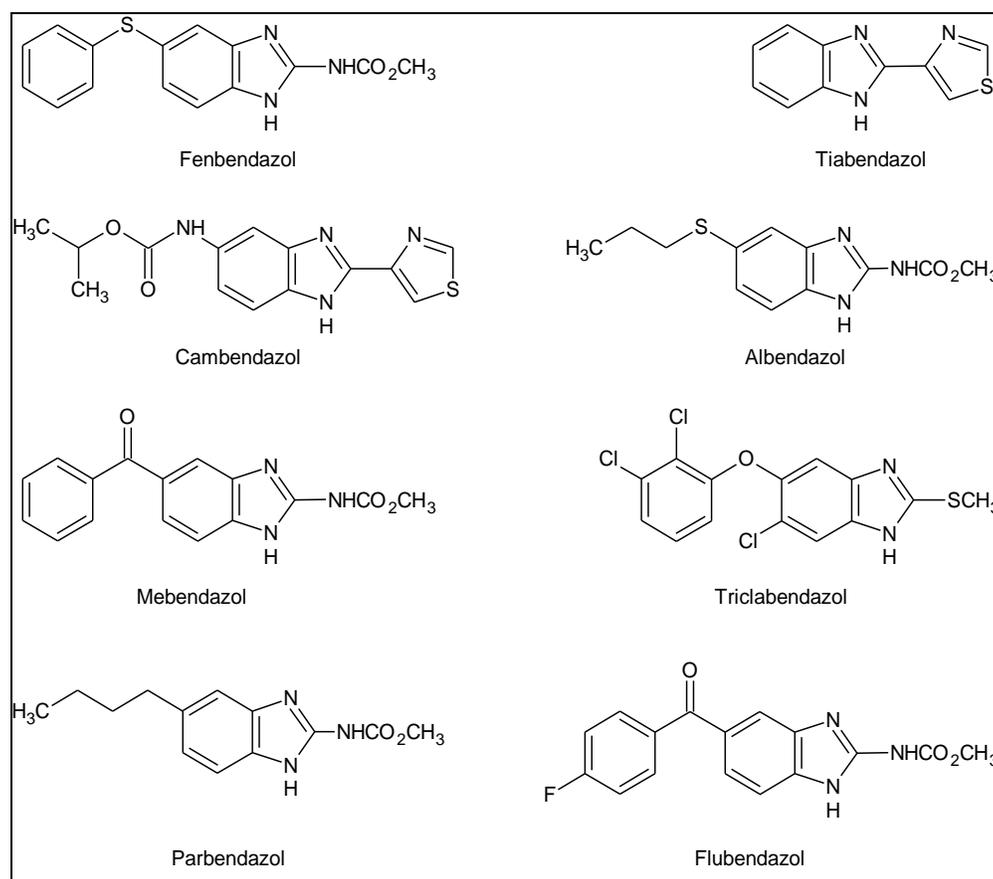
2.3. Fármacos antiparasitarios

2.3.1. Bencimidazol: molécula privilegiada

El bencimidazol es una molécula privilegiada ya que se encuentra en compuestos con diversas actividades biológicas. Ha dado origen a un gran número de productos con propiedades antiparasitarias, antibacterianas, anticancerígenas, y antivirales, entre otras.^{35,36} El descubrimiento del Tiabendazol en 1961 por la casa Merck marcó una nueva etapa en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales causadas por helmintos.³⁷

Los bencimidazol 2-carbamatos (BzC) son los principales agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de las infecciones causadas por los helmintos. Entre los más empleados se encuentran los derivados 5(6)-sustituídos como el Albendazol y el Mebendazol (**Figura 4**).³² Todos presentan un amplio espectro de acción antiparasitaria, baja toxicidad y debido a su baja solubilidad y absorción se han usado exitosamente para tratar infecciones a nivel gastrointestinal. Sin embargo, las infecciones sistemáticas requieren de altas dosis por largos periodos de tiempo.³⁸

Figura 4. Fármacos bencimidazólicos utilizados en el tratamiento de infecciones parasitarias



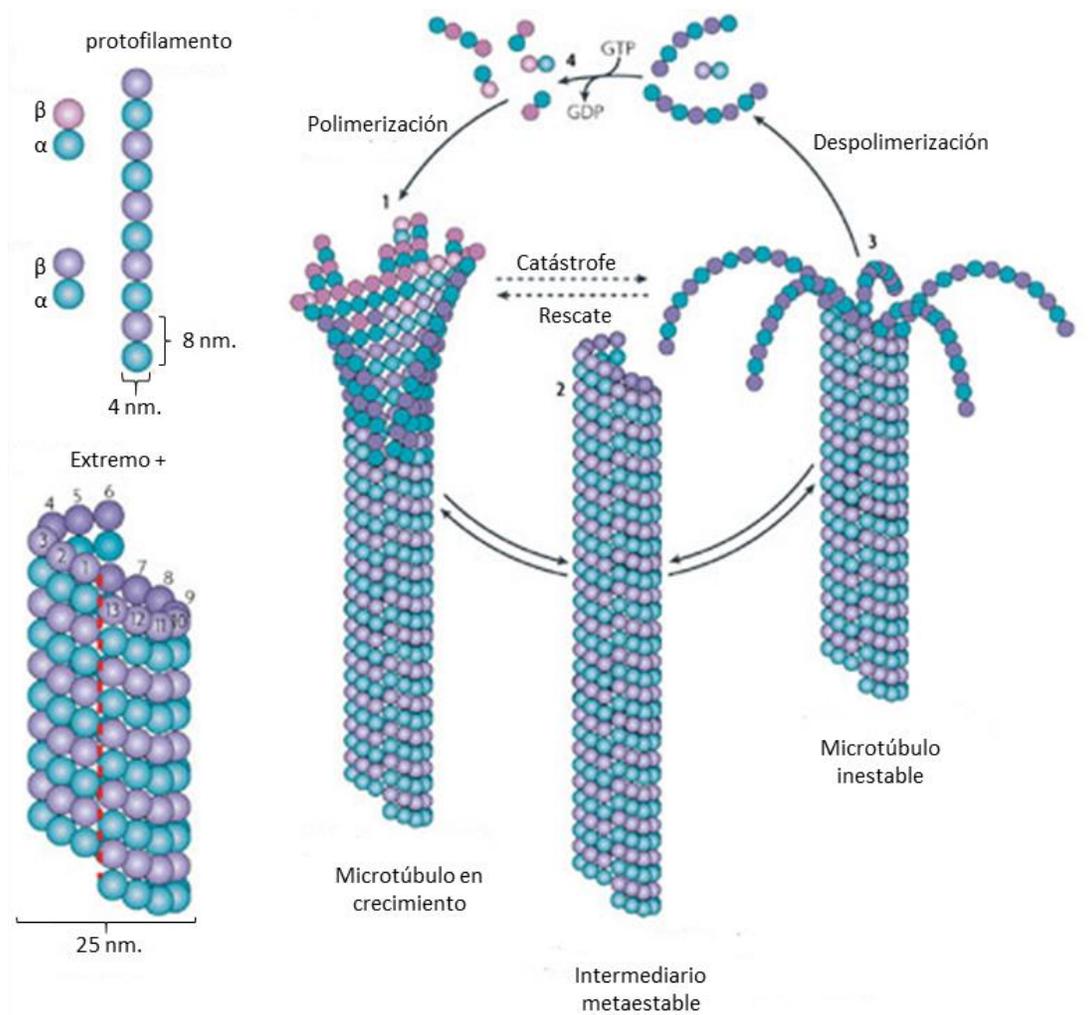
ANTECEDENTES

La participación de estos fármacos para combatir las enfermedades parasitarias ha sido de gran utilidad; sin embargo, se han realizado pocas innovaciones para incrementar su eficacia, aunado a la creciente presencia de cepas resistentes hacia ciertos fármacos.³⁹

2.3.2 Mecanismo de acción de bencimidazoles

En casi todas las células eucariotas se encuentran unas estructuras tubulares denominadas microtúbulos, los cuales son esenciales para la célula ya que le permiten mantener la forma celular así como su organización interna aunado a que forman parte del huso mitótico y constituyen el centro de cilios y flagelos. Estos microtúbulos están formados por 13 protofilamentos ensamblados a partir de bloques diméricos de tubulina, la cual a su vez está formada por dos polipéptidos denominados α -tubulina y β -tubulina, las cuales existen en un estado dinámico de ensamble y desensamble (**Figura 5**).^{40,41}

Figura 5. Representación del estado dinámico de polimerización-despolimerización de la tubulina⁴²

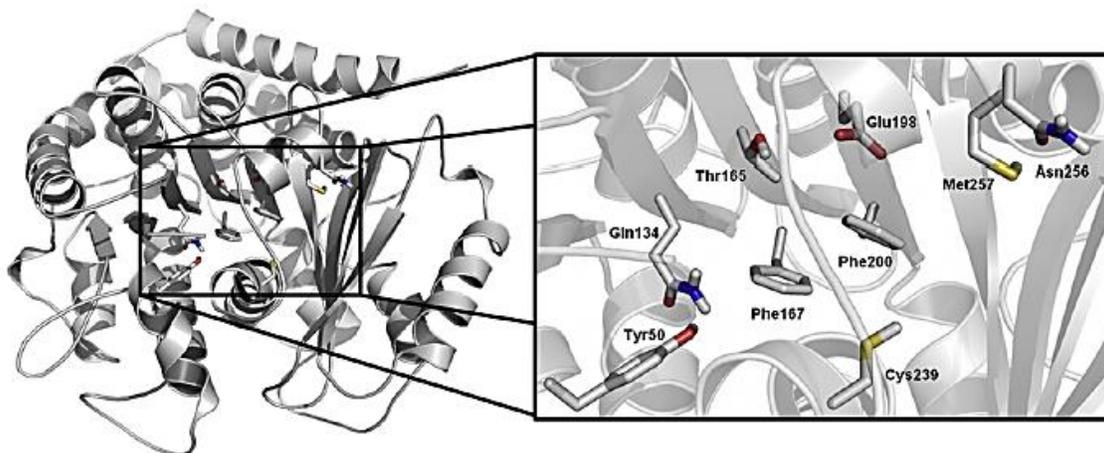


ANTECEDENTES

El principal mecanismo de acción de los bencimidazoles se va a presentar en el monómero de la β -tubulina, donde alteran la formación de los microtúbulos e incluso la inhibición de polimerización de la tubulina y la acumulación de la tubulina libre, ocasionando con ello la pérdida de las funciones celulares, la disminución de los niveles energéticos y la inmovilización y posterior muerte del parásito.⁴³ A pesar de saber la selectividad de los BzC por uno de los polipéptidos de la tubulina, se desconoce el sitio de unión; sin embargo, el grupo de investigación de la Facultad de Química, Departamento de Farmacia, propone un sitio de unión donde los estudios de acoplamiento molecular demuestran que los BzC presentan gran estabilidad y explica el hecho de la competencia con la colchicina por el sitio de unión.⁴⁴

Como se ha mencionado anteriormente, ya existe resistencia a los BzC, la cual se debe a la presencia de un número de mutaciones naturales en la β -tubulina, de las cuales, las mutaciones en las posiciones Thr 165, Phe 167, Glu 198 y Phe 200 indican ser las más relevantes; donde la posición 198 destaca por la pérdida de la interacción de puentes de hidrógeno. Por otra parte la sustitución de la Fenilalanina por Tirosina en las posiciones 167 y 200 sugieren que el mecanismo de inhibición involucre la apertura del sitio o la introducción del ligando a éste.⁴⁵

Figura 6. Representación 3-D del modelo obtenido para la β -tubulina de *T. spiralis*. Se enfoca a los residuos aminoácidos asociados con la resistencia de BzC⁴⁵

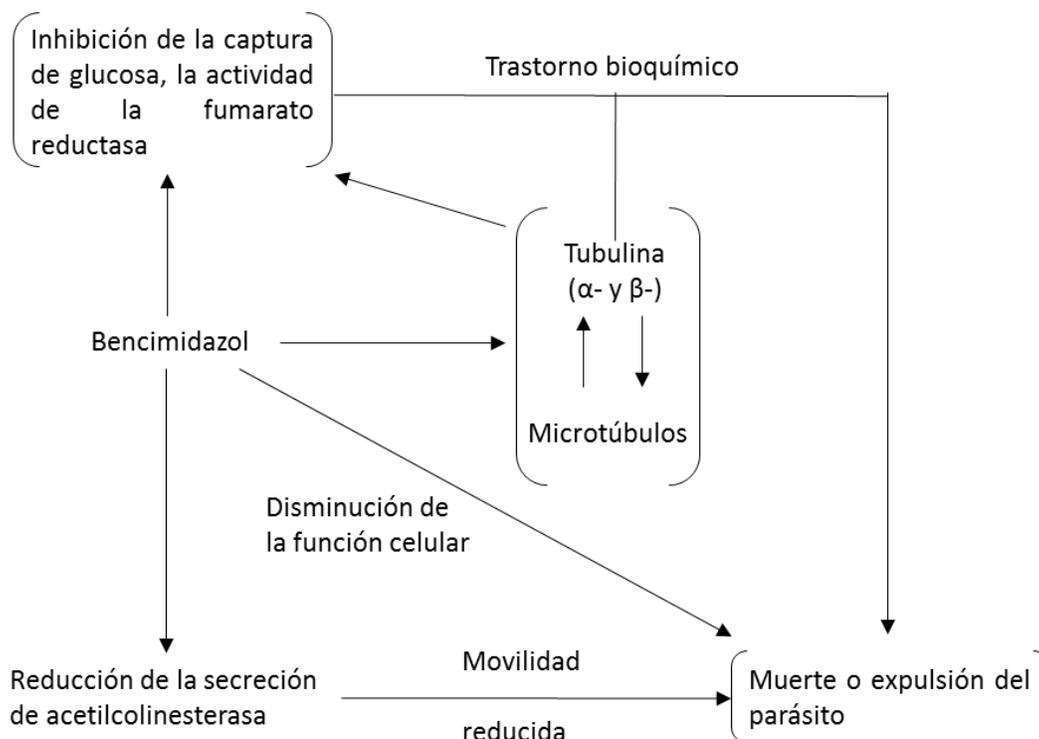


Existen otros postulados que ponen de manifiesto que el mecanismo de acción de estos compuestos involucran la inhibición del metabolismo de la glucosa y la producción de energía, a través de la inhibición de la enzima fumarato reductasa, lo cual bloquea el suministro energético. Esta enzima es única en los parásitos, lo que proporciona un excelente blanco de acción para el diseño de nuevos antiparasitarios. También interfieren con la vía energética inhibiendo la malato deshidrogenasa citoplasmática y mitocondrial. Se cree que la inhibición de la

ANTECEDENTES

absorción de glucosa, la actividad de la fumarato reductasa y la actividad neuromuscular dependen de los microtúbulos.⁴⁷

Figura 7. Mecanismo de acción de los bencimidazoles ⁴⁷



2.3.3. Relación estructura-actividad de bencimidazoles antiparasitarios

El núcleo del bencimidazol es considerado como una estructura privilegiada por lo que en la química farmacéutica es un importante farmacóforo debido a la versatilidad del heterociclo y a la combinación de excelentes características químicas y biológicas. Químicamente es una molécula estable que puede sufrir reacciones electrofílicas, nucleofílicas y ciclocondensaciones que permiten una amplia manipulación química en dicho núcleo logrando así un incremento exponencial en la cantidad de derivados que se pueden obtener permitiendo que se incremente el espectro de actividad y se mejoren sus propiedades fisicoquímicas, aunadas a la posibilidad de llevar a cabo series de estudios que permitan relacionar a las características estructurales con la actividad (SAR).

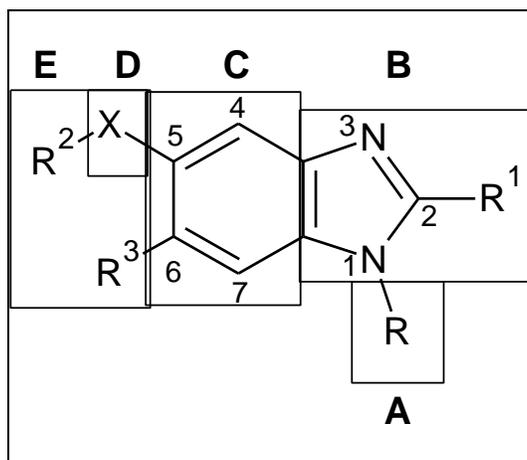
La búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios que ofrezcan mayor espectro terapéutico o mejoren sus propiedades intrínsecas de las existentes ha sido objeto de estudio en el área de la química farmacéutica. En este sentido, se han realizado modificaciones estructurales en las posiciones 1, 2, 5 y 6 del anillo de bencimidazol.

De acuerdo a un amplio proyecto del grupo de investigación del laboratorio L-122 del Departamento de Farmacia, de la Facultad de Química, UNAM; se han

ANTECEDENTES

sintetizado diversos compuestos en los que se han realizado diferentes sustituciones en el núcleo del bencimidazol con el fin de obtener la información básica en cuanto a los requerimientos estructurales con la finalidad de aumentar su solubilidad, sus propiedades de absorción y su actividad antiparasitaria (**Tabla2**).

Tabla 2. Modificaciones estructurales al núcleo del bencimidazol ⁴⁷⁻⁵⁰



Sitio de modificación	Cambios estructurales	Observaciones
A	R= H, Me, COR, CH ₂ OAr, (CH ₂) _n -R, etc.	Responsable del efecto tautomérico. El átomo de hidrógeno es esencial para la actividad antihelmíntica; la presencia de un grupo alquilo reduce la actividad. Sin embargo, no es esencial para la actividad antiprotozoaria. La presencia de un grupo metilo aumenta la actividad giardicida.
B	R ¹ = OMe, OEt, OPr, Me, Et, NRR', NHCO ₂ CH ₃ , CF ₃	La presencia de grupos carbamatos conserva una actividad óptima antiprotozoaria. La presencia del grupo guanidino es esencial para la actividad antihelmíntica.
C	Sustitución de un carbono por nitrógeno.	Disminuye la actividad antiprotozoaria.
D	X= O, S, SO, SO ₂ , OSO, CO, CONH, NHCO, (CH ₂) _n	Posición para espaciadores que determinan la selectividad y afinidad hacia el sitio de unión. Los compuestos con X=CO presentan la

ANTECEDENTES

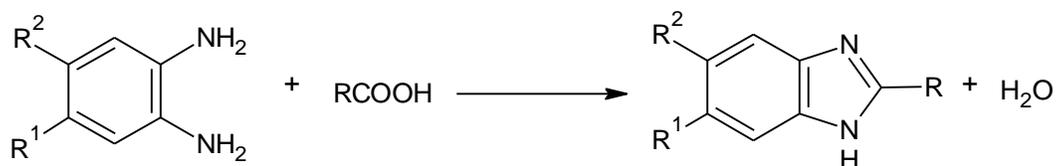
		mayor actividad antiprotozoaria.
	$R^3 = \text{Cl, H.}$	La presencia de Cl impide la desactivación metabólica favoreciendo la actividad antiprotozoaria.
E	$R^2 =$ alquilo, cicloalquilo y heteroarilos.	Determina el perfil de unión del bencimidazol por el sitio de unión. Para el caso de carboxamidas, el aumento de una cadena alquílica disminuye considerablemente la actividad antiprotozoaria

2.4. Métodos de síntesis de Bencimidazoles

2.4.1. Síntesis de bencimidazoles a partir de 1,2-fenilendiaminas

Uno de los principales métodos de síntesis de bencimidazoles es a partir de *o*-fenilendiaminas. Uno de ellos, conocido como el método de Phillips, involucra la reacción de ciclocondensación entre una *o*-fenilendiamina y un ácido carboxílico (**Esquema 1**) en presencia de ácido clorhídrico, usualmente 4N y calor. El rango de condiciones es amplio, dependiendo del sustituyente en el ácido carboxílico, por ejemplo, si R es aromático, las condiciones son más drásticas.^{52,53}

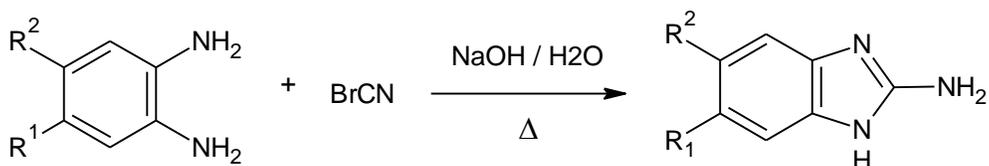
Esquema 1. Síntesis de bencimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas



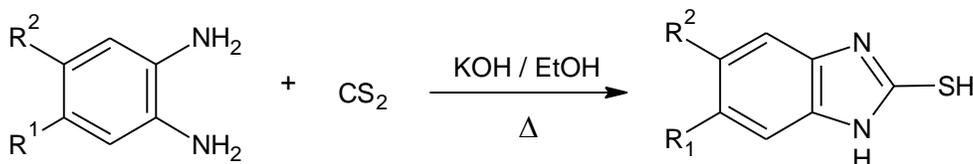
Si se requiere funcionalizar la posición 2 del bencimidazol con grupos NH_2 o SH , se emplean reactivos electrofílicos como BrCN o bien el Xantato generado a partir de CS_2 , **Esquema 2**.^{54,55}

ANTECEDENTES

Esquema 2. Síntesis de 2-amino y 2-mercapto-1*H*-bencimidazol



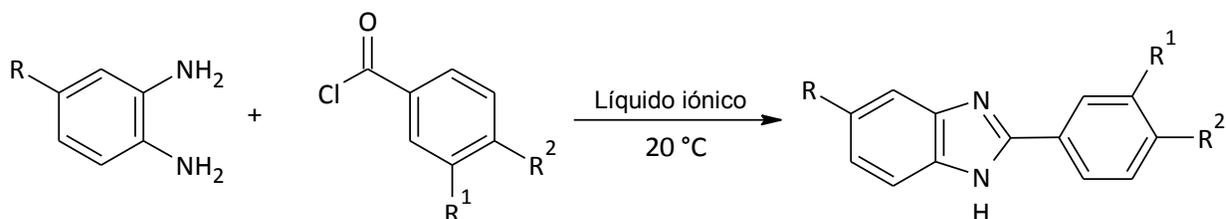
2-Amino-1*H*-bencimidazol



2-Mercapto-1*H*-bencimidazol

Recientemente, el uso de líquidos iónicos a temperatura ambiente en los procesos de síntesis orgánica ha tomado importancia en los procesos de química verde. La metodología aplicada a la síntesis de bencimidazoles involucra el uso de un cloruro de ácido y la diamina en presencia de un líquido iónico, obteniendo resultados superiores al 80%, **Esquema 3**.⁵⁶

Esquema 3. Síntesis de bencimidazoles en presencia de un líquido iónico



2.4.2. Síntesis de 1-metilbencimidazoles

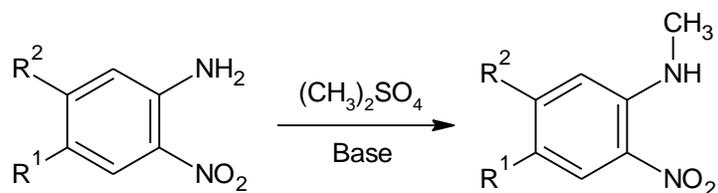
La presencia de un grupo metilo en la posición 1 del bencimidazol puede lograrse por inclusión previa a la ciclocondensación a partir de una 2-nitroanilina y posterior a la formación del núcleo del bencimidazol.

2.4.2.1. A partir de 2-nitroanilinas

La metodología general involucra la metilación con 1 eq de sulfato de dimetilo en medio básico, a presión y en caliente sin catalizador, **Esquema 4**.⁵⁷

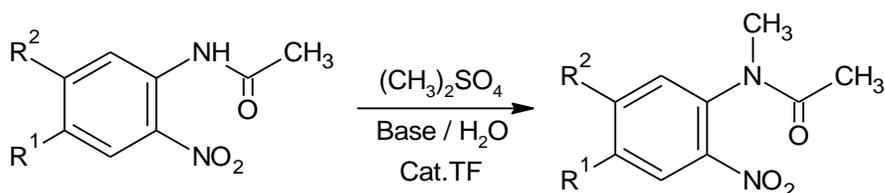
Esquema 4. Metilación directa de 2-nitroanilinas

ANTECEDENTES



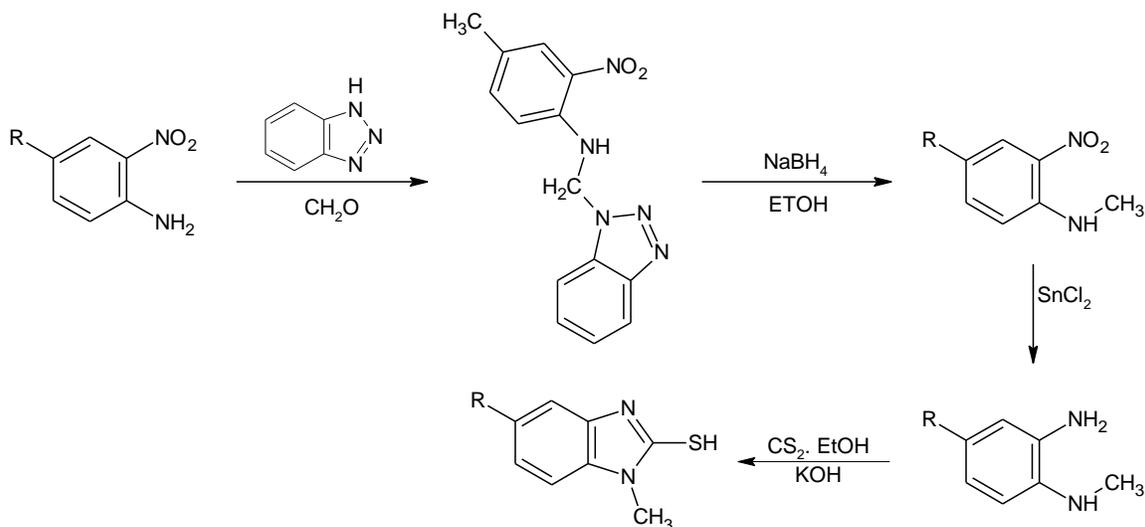
Una variante a la metodología anterior es la *N*-metilación de 2-nitroacetanilidas usando catalizador de transferencia de fase (Cat. T.F.) y sulfato de dimetilo en medio básico, **Esquema 5**.⁵⁸

Esquema 5. Metilación usando catalizador de transferencia de fases (Cat. T.F.)



En 1994, Katritzky reportó la síntesis selectiva de 1-metilbencimidazoles por medio de una metodología denominada benzotriazometilación. En esta metodología se emplea como sustrato una nitroanilina sustituida con un grupo electrodonador en la posición 4 y como reactivos al benzotriazol y formaldehído, **Esquema 6**. El proceso consta de 4 pasos con un rendimiento global del 62%.⁵⁹

Esquema 6. Síntesis de 1-metilbencimidazoles descrita por Katritzky

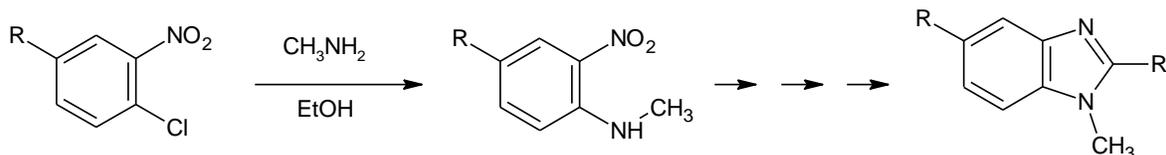


2.4.2.2. A partir de 1-cloro-2-nitrobenceno

Esta metodología consiste en la *S_NA* del cloro con metilamina, **Esquema 7**. Aunque es un método clásico, el rendimiento depende de los efectos de activación/desactivación u orientación de otros sustituyentes en el anillo aromático.⁶⁰

ANTECEDENTES

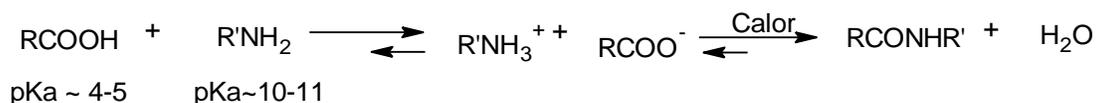
Esquema 7. Obtención de bencimidazoles 1 metilados por medio de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr)



2.5. Síntesis de amidas

La formación del enlace amida es una reacción de condensación entre un ácido carboxílico y una amina, seguida por la eliminación de agua. Al mezclar el ácido con la amina, ocurre en primera instancia una reacción ácido-base para formar una sal estable, **Esquema 8**. En otras palabras, la formación del enlace amida tiene que luchar contra factores termodinámicos adversos como el equilibrio.

Esquema 8. Equilibrio ácido-base en la formación de amidas



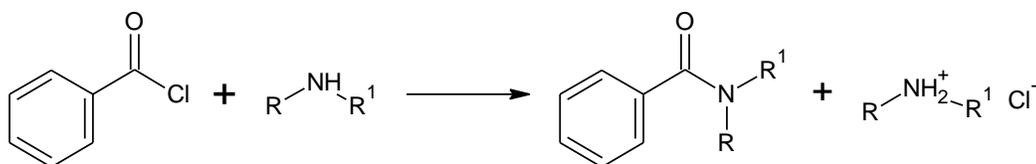
Por lo tanto, la activación del ácido, mediante la unión de un grupo saliente al carbonilo del ácido, es necesaria para permitir un ataque por el grupo amino.⁶¹

2.5.1. Vía cloruros de acilo

La activación de ácidos carboxílicos por medio de la síntesis de cloruros de acilo, también denominados cloruros de ácido, es uno de los métodos más convenientes. La metodología general consiste en el calentamiento del ácido carboxílico con diversos agentes clorados en exceso para evitar la formación del anhídrido del ácido. Los agentes clorados más empleados son: cloruro de tionilo (SOCl_2), cloruro de oxalilo (COCl_2), tricloruro de fósforo (PCl_3), oxiclorigenato de fósforo (POCl_3) o pentacloruro de fósforo (PCl_5).⁶¹ El cloruro de acilo generado se libera del exceso del agente clorado y en un segundo paso se trata con la amina.⁶⁰ Usualmente se requiere una base adicional para neutralizar el HCl formado y evitar la conversión de la amina en su sal no reactiva.⁶² El acoplamiento se realiza generalmente en disolventes inertes secos, en presencia de una amina terciaria no-nucleofílica (NEt_3 , DIPEA también llamada base de Hünig o *N*-metilmorfolina), **Esquema 9**.

Esquema 9. Acoplamiento del cloruro de acilo con la amina

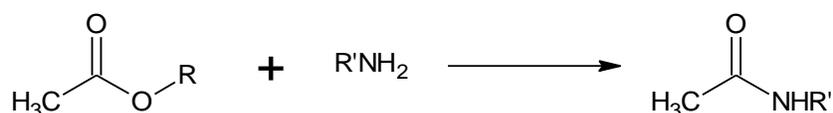
ANTECEDENTES



2.5.2. Vía Ésteres

A pesar de que los ésteres no son considerados como especies activas del ácido carboxílico, pueden ser utilizados como un buen sustrato para una sustitución nucleofílica en presencia de una amina y en condiciones extremas de temperatura o con la adición de un ácido de Lewis, **Esquema 10**.⁶¹

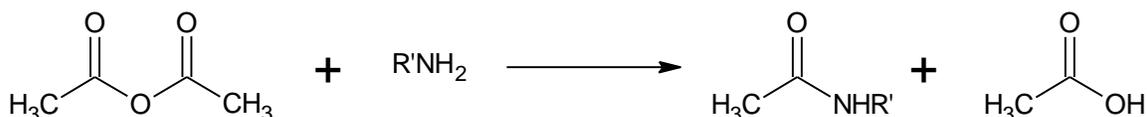
Esquema 10. Formación de amidas a partir de ésteres



2.5.3. Vía Anhídridos

Los anhídridos son especies muy reactivas para ataques nucleofílicos, **Esquema 11**. En teoría no es necesaria la adición de una base debido a que la adición genera un ion carboxilato in situ. La principal desventaja de esta metodología es el desperdicio molecular al utilizar la mitad de la molécula para la formación de la amida con lo que se desperdicia el carboxilato formado.⁶¹

Esquema 11. Formación de amidas a partir de anhídridos

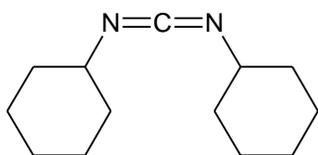


2.5.4. Vía agentes acoplantes

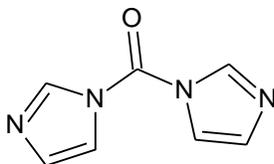
Con el fin de activar a los ácidos carboxílicos se suelen utilizar los denominados agentes acoplantes, **Figura 8**; sin embargo, la elección de agentes acoplantes suele ser crítica. El *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) es un agente acoplante útil que permite la formación de la amida. Prácticamente el acilimidazol (imidazólido) es preformado durante 1 hora y luego se adiciona la amina.⁴⁸ Esta reacción, que genera imidazol in situ, no requiere una base adicional y generalmente se obtienen rendimientos elevados. Otro agente acoplante es la *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC); los rendimientos son generalmente elevados y las condiciones sumamente suaves. El empleo de clorhidrato de 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) se ha convertido en un reactivo de elección debido a que el grupo amino terciario puede separarse fácilmente por una simple extracción con una disolución acuosa ácida.⁶⁴

Figura 8. Agentes acoplantes

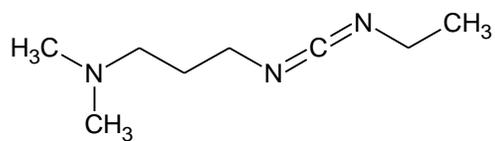
ANTECEDENTES



DCC



CDI



EDC

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los casos de parasitosis en México siguen presentándose con frecuencia a pesar de los diversos programas de salud implementados para combatir este problema y pese al desarrollo de numerosos compuestos antiparasitarios.

Por medio de un Análisis Comparativo de Campos Moleculares (CoMFA), Figura 9, se determinó que el aumento en el tamaño del sustituyente en la posición 5 incrementa la actividad amebicida. Para enriquecer la base de datos con diferentes sustituyentes en posición 5(6), **Figura 10**, en nuestro grupo de investigación se han sintetizado y evaluaron algunas carboxamidas bencimidazólicas las cuales mostraron buena actividad tricomonocida (0.029-0.897) y giardicida (0.018-0.345).^{65,66}

Figura 9. (a) Mapa de contornos del modelo CoMFA construido con derivados del bencimidazol activos contra *E. histolytica*.(b) Carboxamidas derivadas del bencimidazol

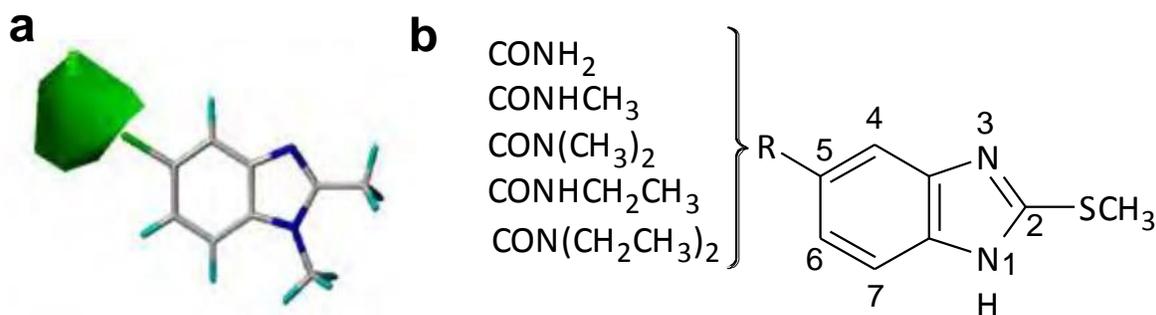
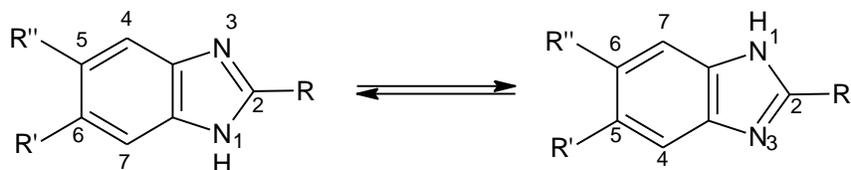


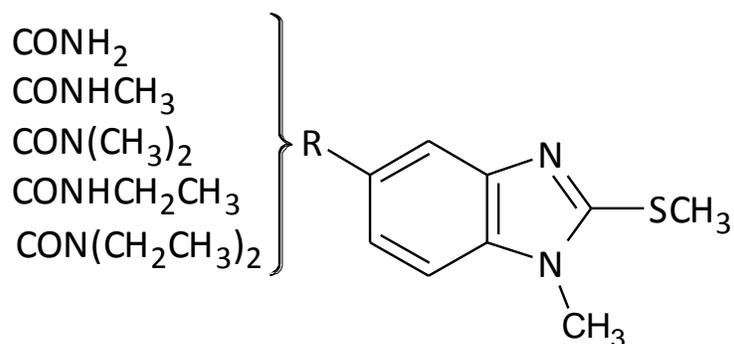
Figura 10. Tautomería del bencimidazol



Sin embargo, considerando que estos compuestos pueden existir en una mezcla de tautómeros se sintetizaron estructuras definidas como las 1-metilbencimidazoles con relación estructural 1,6, **Figura 11**, los cuales presentaron una importante actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis*.⁶⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Figura 11. Carboxamidas derivadas del 1-metilbencimidazol



No obstante, no se cuenta con las dos series con relación estructural 1,5 y 1,6 y un cloro en las posiciones 5 y 6, compuestos que permitan definir el patrón de sustitución que brinde los compuestos más activos. Este trabajo plantea aportar una nueva serie de compuestos con el patrón de sustitución señalado así como evaluar la actividad antiparasitaria y complementar la base de datos de la biblioteca que se posee en el laboratorio sobre este tipo de compuestos para realizar estudios de la relación cuantitativa estructura-actividad antiparasitaria.

4. HIPOTESIS

Siendo los compuestos 1-metilbencimidazoles, Figura 11, la base del diseño de 10 nuevas carboxamidas 1-metilbencimidazólicas:

- Mediante una secuencia de síntesis apropiada se podrán obtener las carboxamidas 5-cloro-2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas, así como a las carboxamidas 6-cloro-2-(metiltio)-1-metilbencimidazólicas, las cuales presentarán una buena actividad antiparasitaria sobre *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Sintetizar y evaluar la actividad de las nuevas carboxamidas bencimidazólicas.

5.2 Objetivos particulares

- Sintetizar 5 nuevos derivados de la 6-cloro-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida.
- Sintetiza 5 nuevos derivados de la 5-cloro-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida.
- Determinar las propiedades físicas, como puntos de fusión y R_f , de los 10 compuestos finales así como sus nuevos intermediarios de reacción.
- Caracterizar los intermediarios y productos finales empleando técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (EM).
- Someter los compuestos finales sintetizados a pruebas de actividad antiparasitaria contra *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica* con la finalidad de delinear los requerimientos estructurales para la actividad antiprotozoaria.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Para una mejor comprensión de las actividades llevadas a cabo en esta tesis, esta parte se divide en dos secciones. En la primera, la parte química, se describe la metodología sintética realizada para la obtención de las 10 carboxamidas (**13a-13e** y **14a-14e**). En la segunda, la parte biológica, se presenta la descripción de los ensayos de actividad biológica a la que se sometieron las 10 carboxamidas anteriores.

6.1 Parte química

6.1.1. Secuencia de síntesis para la preparación de las 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas (**13a-13e**)

Para la preparación de las carboxamidas **13a-13e** se siguió la ruta sintética que se muestra en el **Esquema 12**. Se partió del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (**1**), el cual se trató con sulfato de dimetilo en DMF para dar el 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (**2**). La reducción catalítica de (**2**) con H₂/Ni-Raney en etanol dio el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (**3**) que inmediatamente se trató con anhídrido acético para dar al 4-(acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (**4**).

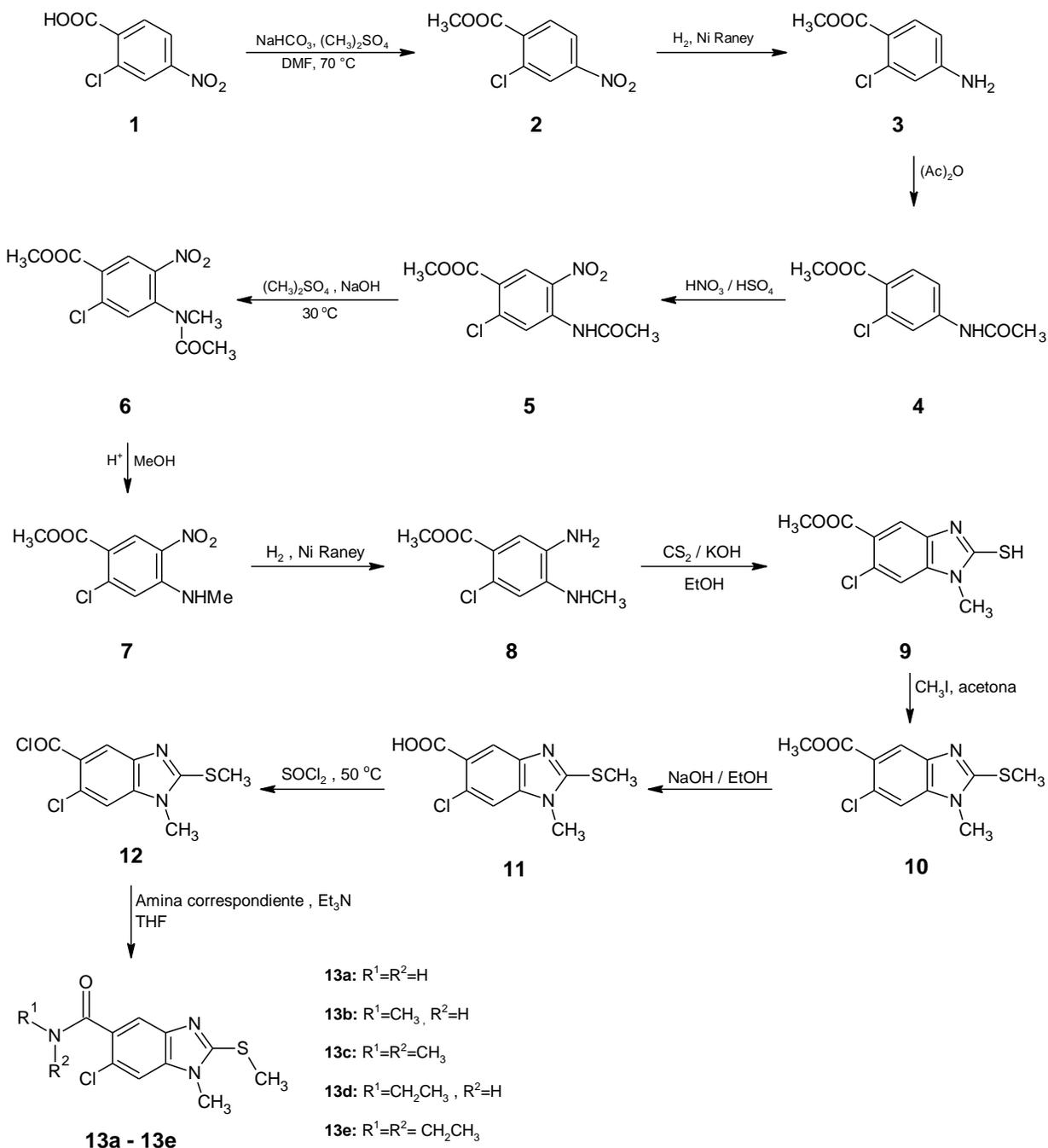
Posteriormente se realizó la nitración de (**4**) con mezcla sulfonítrica a 5 °C y se obtuvo el 4-(acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**), el cual se trató con (CH₃)₂SO₄ en presencia de NaOH a 30 °C para dar la *N*-metilación y obtener así el 4-[acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (**6**), que por reacción de hidrólisis con una solución saturada de NaOH llevó al 4-(metilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (**7**).

Una vez obtenido **7** se llevó a cabo la reducción del grupo nitro con H₂/Ni-Raney en una mezcla de MeOH/AcOEt (80:20) y se obtuvo el 5-amino-4-(metilamino)-2-clorobenzoato de metilo (**8**) el cual se trató de inmediato con NaOH y disulfuro de carbono (CS₂) para formar 6-cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**9**).

Realizado lo anterior se llevó a cabo la metilación del azufre del grupo mercapto con yoduro de metilo en acetona a temperatura ambiente obteniendo 6-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (**10**) al cual se le realizó una hidrólisis básica con NaOH y calentamiento con lo que se obtuvo el ácido 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (**11**). Seguido a esto se formó el cloruro de 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carbonilo por tratamiento de **11** con un exceso de cloruro de tionilo, después de lo cual se realizó in situ la formación de las carboxamidas **13a-13e**.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Esquema 12. Ruta sintética de las 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas (**13a-13e**)



DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1.2. Secuencia de síntesis para la preparación de las 5-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas (14a-14e)

Para la preparación de las carboxamidas **14a-14e** se siguió la ruta sintética que se muestra en el **Esquema 13**. Se partió del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (**1'**), el cual se trató con sulfato de dimetilo en monoglina para dar el 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (**2'**). La reducción catalítica de **2'** con H₂/Ni-Raney en metanol llevó al 5-amino-2-clorobenzoato de metilo (**3'**) que inmediatamente se trató con anhídrido acético para obtener al 5-(acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (**4'**). A continuación se realizó la nitración de **4'** generando el ión nitronio in situ en la reacción. Se obtuvo una mezcla de productos, los cuales se sometieron a una hidrólisis ácida en metanol, separando así al producto deseado, el 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (**5'**).

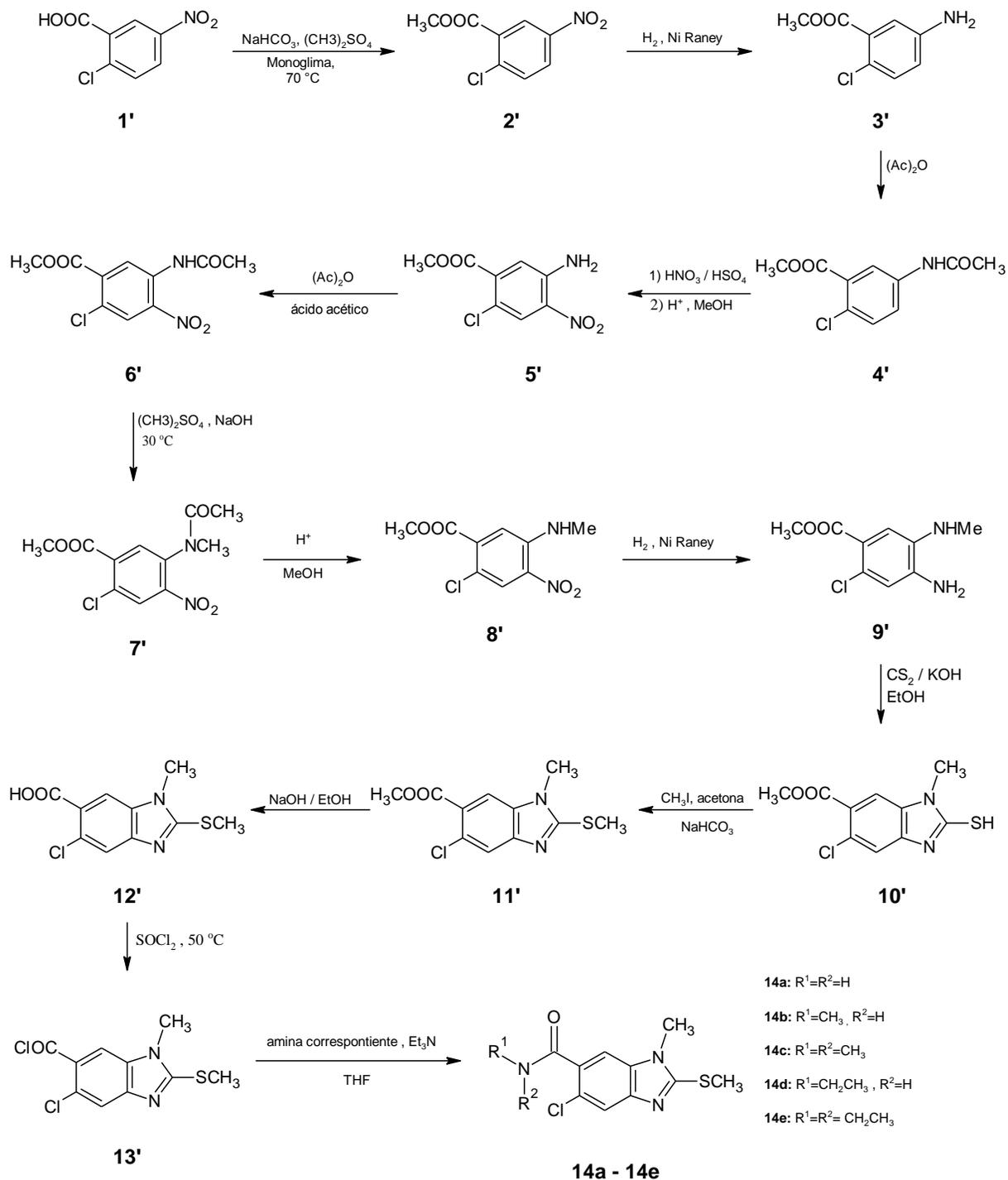
Consecutivamente se realizó de nuevo la acetilación con anhídrido acético lo cual dio como producto al 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (**6'**). El tratamiento de **6'** con sulfato de dimetilo en exceso y una solución concentrada de sosa permitió la obtención del 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (**7'**). Se procedió a una nueva hidrólisis ácida en metanol con lo que se obtuvo el 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (**8'**).

Posteriormente se realizó una segunda reducción catalítica con H₂/Ni-Raney obteniendo el 4-amino-2-cloro-5-(metilamino)benzoato de metilo (**9'**) el cual se ciclocondensó inmediatamente con disulfuro de carbono en medio básico y dio el 5-cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**10'**).

Subsecuentemente **10'** se trató con yoduro de metilo y se obtuvo el 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**11'**), el cual se hidrolizó en medio básico para dar el ácido 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**12'**). Dicho compuesto se trató con cloruro de tionilo para obtener el cloruro de 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carbonilo (**13'**), el cual fue la materia prima de las carboxamidas **14a-14e**.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

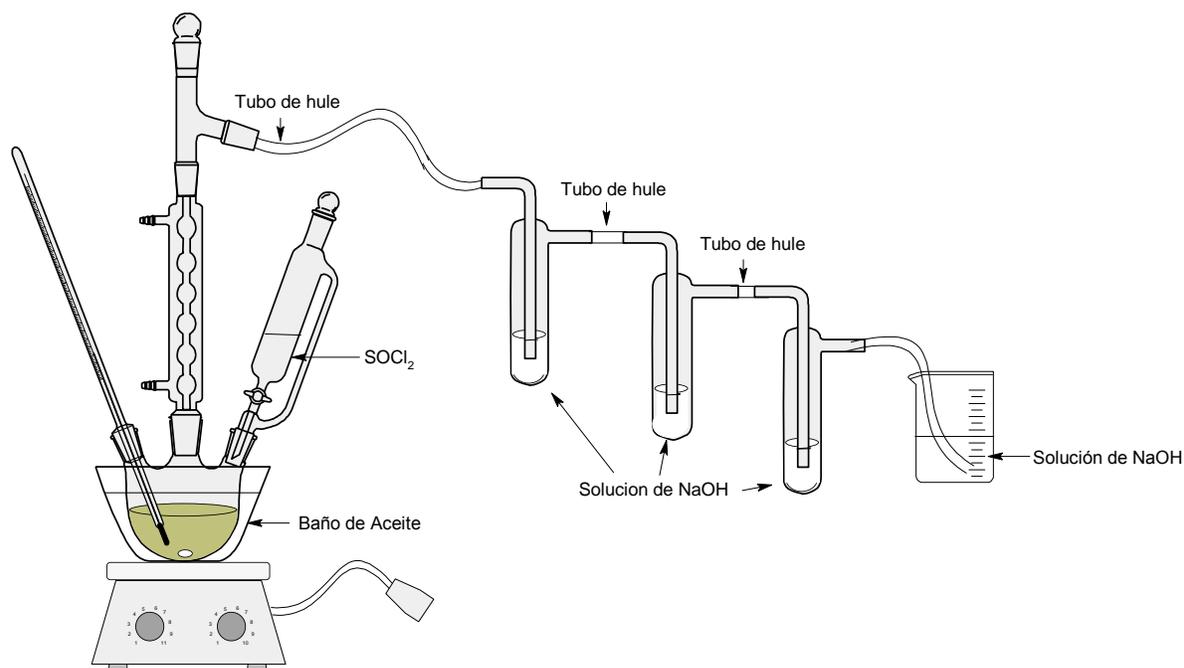
Esquema 13. Ruta sintética de las 5-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas (**14a-14e**).



DESARROLLO EXPERIMENTAL

La síntesis de los cloruros de ácido se realizó en un matraz de bola adaptado a un embudo de adición y a un refrigerante, el cual se conectó a una serie de trampas de sosa (**Figura 12**), con el fin de impedir la liberación al medio ambiente del HCl que se forma durante la reacción. Se dejó reaccionar a 50 °C en agitación constante por 4 horas.

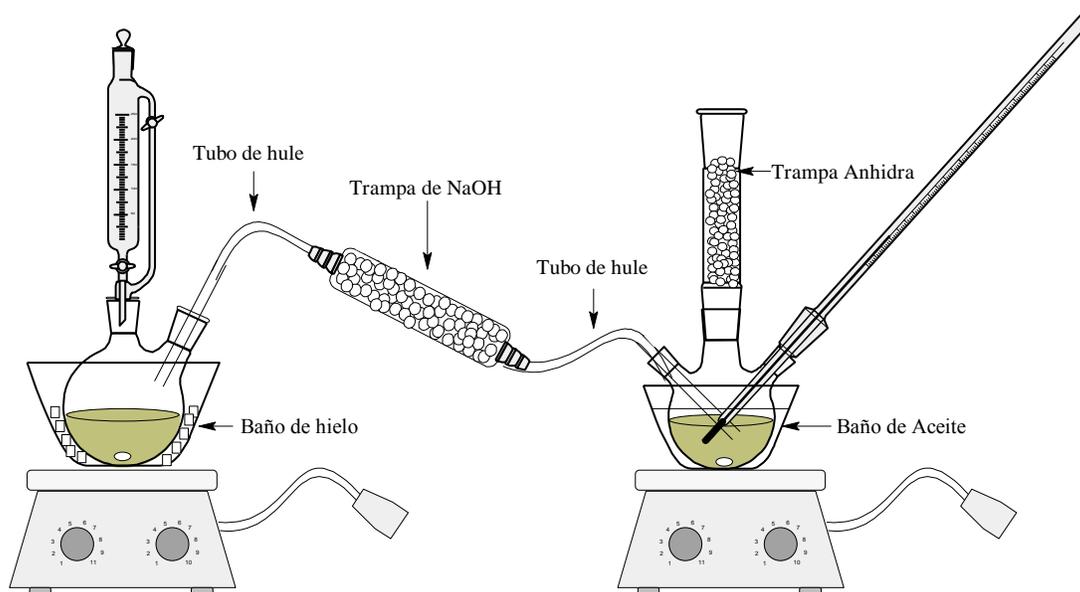
Figura 12. Aparato para la síntesis de los cloruros de ácido



La síntesis de amidas se realizó en un matraz de bola de 3 bocas (matraz de reacción) adaptado con un termómetro, una trampa anhidra y conectado a un matraz de dos bocas (matraz generador) a través de una trampa de sosa (**Figura 13**). En el matraz generador se colocó la amina en solución acuosa y se le fue goteando poco a poco, a través de un embudo de adición, una solución concentrada de sosa a 40°C. En el matraz de reacción se agregó al cloruro de ácido en THF en baño de hielo. Después de dos horas se agregaron 3 equivalentes de Et_3N a la reacción. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente toda la noche.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Figura 13. Aparato para la síntesis de las carboxamidas



6.2. Parte biológica

Los ensayos para la determinación de la actividad antiprotozoaria se realizaron en la unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del IMSS, Centro Médico Siglo XXI, bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia.

El ensayo biológico para la determinación de la actividad antiprotozoaria se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita por Cedillo-Riera y Muñoz. En el ensayo se evaluó la actividad sobre *G.intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*, de acuerdo con el siguiente procedimiento: se incubaron 5×10^4 trofozoítos/mL de *G. intestinalis* y 6×10^3 trofozoítos/mL de *E. histolytica* y *T. vaginalis* a 37 °C por 48 h con diferentes concentraciones del compuesto de prueba (0.5, 0.1, 0.050, 0.010, 0.005 $\mu\text{g/mL}$). Después de este periodo de tiempo, los trofozoítos se resembraron en medio de cultivo fresco y se incubaron a 37 °C por 48 h. Al final de este tiempo se realizó el conteo de los trofozoítos en una cámara de Neubauer. Los resultados se analizaron por el método estadístico Probit para la determinación de la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de cada uno de los compuestos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7. RESULTADOS Y DISCUSION

7.1. Resultados de la parte química

Las constantes físicas y los rendimientos obtenidos para los compuestos finales **13a-13e** y **14a-14e** así como de los intermediarios, **2-12** y de **2'-13'**, se muestran en las **Tablas 3 y 4**. Los datos espectroscópicos y espectrométricos de los compuestos se muestran en las **Tablas 5 y 6**.

Sistema	Composición	Proporción
I	Cloroformo-Metanol	95:5
II	Hexano-Acetato de etilo	50:50
III	Cloroformo-Metanol	99:1
IV	Hexano-Acetato de etilo	60:40

Tabla 3. Rendimientos y constantes físicas de los compuestos finales **13a-14e**

Compuesto	Rendimiento	Disolvente de recristalización	pf (°C)	Rf (sistema)
13a	79.51	MeOH	229.1 - 230.2	0.17 (I)
13b	80.56	EtOH	197.0 – 197-4	0.24 (I)
13c	83.93	EtOH	157.5 – 157.8	0.27 (I)
13d	91.83	EtOH	167.2 – 168.1	0.29 (I)
13e	92.43	EtOH	173.6 – 174.2	0.35 (I)
14a	80.03	MeoH	245.4-256.9	0.2 (I)
14b	80.62	Tolueno	186.8-188.5	0.26 (I)
14c	89.31	Tolueno	144.7-145.7	0.3 (I)
14d	91.47	AcOEt	179-180	0.31 (I)
14d	93.42	AcOEt	173.1-174.5	0.32 (I)

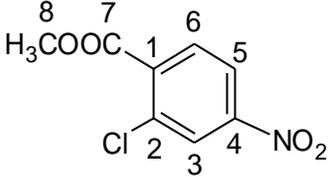
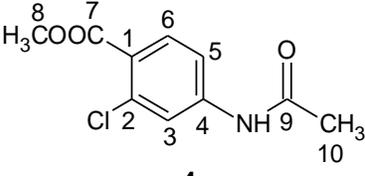
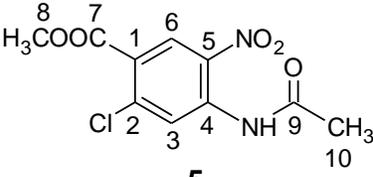
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 4. Rendimientos y constantes físicas de los compuestos intermediarios.

Compuesto	Rendimiento	Disolvente de recristalización	pf (°C)	Rf (sistema)
2	95.4	EtOH	75.8-76.3	0.64 (I)
3	-----	-----	-----	0.55 (I)
4	92.1	Tolueno	115.3-115.8	0.38 (I)
5	69.3	MeOH	141.4 – 142.4	0.72 (I)
6	84.5	MeOH	107.8 – 108.4	0.63 (I)
7	75.3	MeOH	191.1 – 192.5	0.73 (I)
8	-----	-----	-----	0.48 (I)
9	64.4	MeOH/DMF	237.6 – 238.8	0.53 (I)
10	96.5	EtOH	115.1 – 116.8	0.61 (I)
11	96.4	MeOH	301.9 – 303.8	0.18 (II)
2'	80.3	EtOH	70.2-70.5	0.63 (II)
3'	-----	-----	-----	0.64 (II)
4'	90.5	Tolueno	96.1-96.5	0.51 (II)
5'	30.4	MeOH	186.6-187.4	0.58 (I)
6'	96.2	MeOH	116.4-116.6	0.44 (II)
7'	93.5	MeOH	119.1-119.6	0.54 (I)
8'	90.9	MeOH	136-136.6	0.78 (I)
9'	-----	-----	-----	0.48 (I)
10'	63.7	MeOH/DMF	230.6-231-1	0.15 (III)
11'	92.1	EtOH	123.4-124	0.54 (I)
12'	90.8	MeOH	255.1-255.4	0.18 (IV)

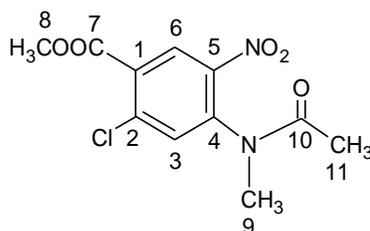
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 5. Constantes espectroscópicas y espectrométricas de los intermediarios

Compuesto	Señales
<p>2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo</p>  <p>2 P. M. = 215.59</p>	<p>Espectro 1. IR cm^{-1}: 3100 y 3039 (C-H de Ar), 2967 (-CH₃), 1718 (C=O), 1523 (-NO₂), 1293 (C-O-C).</p> <p>Espectro 2. EM (IE/ID) m/z: 215 (M⁺, 22%), 217 (M⁺², 7%) 184 (M⁻³¹, 100%).</p> <p>Espectro 3. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 3.94 (s, 3H, CH₃ éster), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3); 8.30 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 8.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, H-6).</p> <p>Espectro 4. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 53.6 (H-8), 122.8 (H-5), 125.9 (H-3), 132.4 (H-6), 132.9 (H-2), 136.2 (H-1), 149.7 (H-4), 164.9 (H-7).</p>
<p>4-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo</p>  <p>4 P.M. = 227.64</p>	<p>Espectro 5. IR cm^{-1}: 3260 (N-H), 3186 y 3106 (C-H de Ar), 2992 Y 2948 (-CH₃), 1722, 1674 (C=O), 1250 (C-O-C).</p> <p>Espectro 6. EM (IE/ID) m/z: 227 (M⁺, 22%), 229 (M⁺², 7%) 185 (M⁻⁴², 60%), 154 (M⁻⁷³, 100%).</p> <p>Espectro 7. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.08 (s, 3H, CH₃ amida), 3.81 (s, 3H, CH₃ éster), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2$ Hz, 1H, H-3), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-6), 10.39 (s, 1H, N-H).</p> <p>Espectro 8. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 24.6 (H-10), 52.6 (H-8), 117.2 (H-5), 120.4 (H-3), 123.3 (H-1), 132.9 (H-6), 133.6 (H-2), 143.8 (H-4), 165.1 (H-7), 169.7 (H-9)</p>
<p>4-(Acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo</p>  <p>5 P.M. = 272.64</p>	<p>Espectro 9. IR cm^{-1}: 3341 (-N-H), 3124 Y 3091 (C-H DE Ar), 2953 (-CH₃), 1731 Y 1715 (-C=O), 1611 (-NO₂), 1567 (Ar-NO₂), 1230 (CO-O-CH₃).</p> <p>Espectro 10. EM (IE/ID) m/z: 272 (M⁺, 8%), 230 (M⁻⁴², 97%) 199 (M⁻⁷³, 100%).</p> <p>Espectro 11. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.14 (s, 3H, CH₃amida), 3.88 (s, 3H, CH₃ éster), 8.04 (s, 1H, H-3), 8.43 (s, 1H, H-6), 10.54 (s, 1H, N-H)</p> <p>Espectro 12. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 24.3 (H-10), 53.3 (H-8), 124.6 (H-3), 125.9 (H-1), 129 (H-6), 135.6 (H-5), 138.1 (H-2), 139.2 (H-4), 163.5 (H-7), 169.6 (H-9)</p>

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo



6

P.M. = 286.66

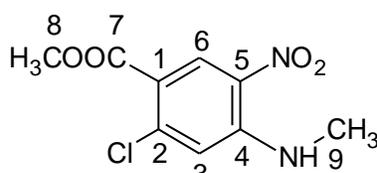
Espectro 13. IR cm^{-1} : 3051 Y 3027 (C-H Ar), 2965 (-CH₃), 1739 (C-O-C=O), 1664 (N-C=O), 1608 (-NO₂), 1341 (CO-O-CH₃).

Espectro 14. EM (IE/ID) m/z : 195 (M^{-61} , 76%) 244 (M^{-42} , 100%).

Espectro 15. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.14 (s, 3H, CH₃ amida), 3.88 (s, 3H, N-CH₃), 3.91 (s, 6H, CH₃ éster), 8.04 (s, 1H, H-3), 8.43 (s, 1H, H-6), 10.54 (s, 1H, N-H)

Espectro 16. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 22.4 (H-11), 36.4(H-9), 53.7(H-8), 126.9(H-3), 130.27(H-1), 132.6(H-6), 135.4(H-2), 135.9 (H-5), 148 (H-4), 164.1 (H-7), 171.2 (H-10).

2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo



7

P.M. = 244.63

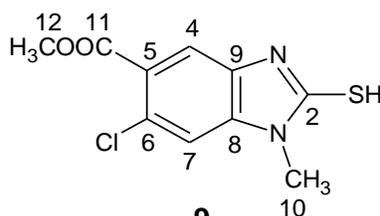
Espectro 17. IR cm^{-1} : 3389 (-N-H), 3114 (C-H DE Ar), 2921 (-CH₃), 1732 (-C=O), 1619 (-NO₂), 1568 (Ar-NO₂), 1215 (CO-O-CH₃).

Espectro 18. EM (IE/ID) m/z : 195 (M^{-79} , 50%) 240 (M^{-4} , 100%), 244 (M^+ , 53%) 246 (M^{+2} , 18%).

Espectro 19. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.99 (d, J = 5 Hz, 3H, N-CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃ éster), 7.07 (s, 1H, H-3), 8.62 (s, 1H, H-6), 8.58 (q, J = 4.9 Hz, 1H, N-H).

Espectro 20. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 30.6 (H-9), 52.6 (H-8), 114.1 (H-3), 116.5 (H-1), 129.7 (H-6), 131.5 (H-5), 140.9 (H-2), 147.6 (H-7), 163.7 (H-7).

6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo



9

P.M. = 256.71

Espectro 21. IR cm^{-1} : 3242 (S-H), 3072 Y 3023 (C-H-Ar), 2949 (-CH₃), 1701 (C=O), 1628 (C=N), 1242 (CO-O-CH₃).

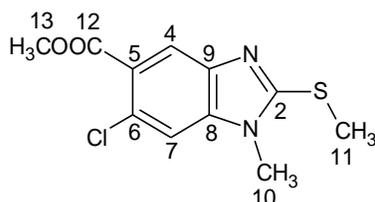
Espectro 22. EM (IE/ID) m/z : 225 (M^{-31} , 64%), 256 (M^+ , 100%), 258 (M^{+2} , 39%).

Espectro 23. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 3.67 (s, 3H, N-CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃ éster), 7.59 (s, 1H, H-7), 7.69 (s, 1H, H-4), 13.15 (s, 1H, S-H).

Espectro 24. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 30.7 (H-10), 52.9 (H-12), 112(H-7), 123.6(H-4), 123.9 (H-6), 127 (H-5), 129.7(H-8), 136.5 (H-9), 165.5 (H-11), 171.7 (H-2).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



10

P. M. = 270.73

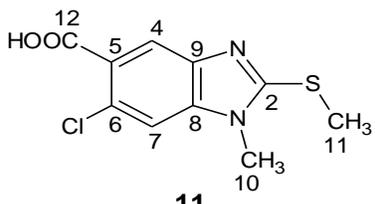
Espectro 25. IR cm^{-1} : 3080 Y 3006 (C-H-Ar), 2948 Y 2930 (-CH₃), 1720 (C=O), 1616 (C=N), 1265 (CO-O-CH₃).

Espectro 26. EM (IE/ID) m/z : 237 (M⁻³³, 49%), 239 (M⁻³¹, 51%), 270 (M⁺, 100%), 272 (M⁺², 38%).

Espectro 27. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.76 (s, 3H, S-CH₃), 3.71 (s, 3H, N-CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃ éster), 7.78 (s, 1H, H-7), 7.98 (s, 1H, H-4).

Espectro 28. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 14.5 (H-11), 30.7 (H-10), 52.8 (H-13), 112(H-7), 120.3(H-4), 123.1 (H-6), 125.5 (H-5), 139.9(H-8), 141.4 (H-9), 157 (H-2), 166.4 (H-12).

Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico



11

P. M. = 256.71

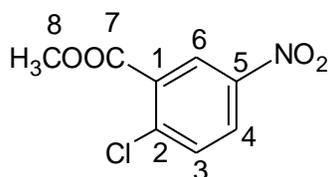
Espectro 29. IR cm^{-1} : 2942 Y 2852 (-CH₃), 1697 (C=O), 1615 (C=N), 1265 (CO-O-CH₃).

Espectro 30. EM (IE/ID) m/z : 223 (M⁻³³, 68%), 256 (M⁺, 100%), 258 (M⁺², 39%).

Espectro 31. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.74 (s, 3H, S-CH₃), 3.68 (s, 3H, S-CH₃), 7.74 (s, 1H, H-7), 7.94 (s, 1H, H-6), 13.03 (s, 1H, COOH).

Espectro 32. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 14.6 (H-11), 30.6 (H-10), 111.9(H-7), 120.2(H-4), 124.4 (H-6), 125.6 (H-5), 139.6(H-8), 141.4 (H-9), 156.7 (H-2), 167.5 (H-12).

2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo



2'

P. M. = 215.59

Espectro 33. IR cm^{-1} : 3109 y 3084 (C-H de Ar), 2958 (-CH₃), 1729 (C=O), 1608 (-NO₂), 1249 (C-O-C).

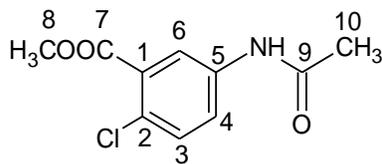
Espectro 34. EM (IE/ID) m/z : 215 (M⁺, 22%), 217 (M⁺², 7%), 184 (M⁻³¹, 100%).

Espectro 35. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 3.95 (s, 3H, CH₃ éster), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3); 8.41 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 8.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-6).

Espectro 36. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 53.62 (H-8), 123.3 (H-6), 127.9 (H-4), 131.3 (H-3), 132.9 (H-1) 139 (H-2), 146.5(H-5), 164.1 (H-7).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5-(Acetilamido)-2-clorobenzoato de metilo



4'

P.M. = 227.64

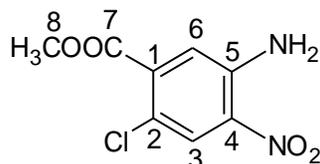
Espectro 37. IR cm^{-1} : 3342 (N-H), 3109 y 3084 (C-H de Ar), 2960 (-CH₃), 1729, 1602 (C=O), 1617 (-C=C, -NH₂), 1248 (C-O-C).

Espectro 38. EM (IE/ID) m/z : 227 (M⁺, 22%), 229 (M⁺², 7%) 185 (M⁻⁴², 100%), 154 (M⁻⁷³, 46%).

Espectro 39. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.08 (s, 3H, CH₃ amida), 3.88 (s, 3H, CH₃ éster), 7.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 7.77 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-4), 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-6), 10.27 (s, 1H, N-H).

Espectro 40. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 24.4 (H-10), 53 (H-8), 121.3 (H-6), 123.5 (H-4), 125.6 (H-2), 130.2 (H-3), 131.6 (H-1), 138.8 (H-5), 165.7 (H-7), 169.2 (H-9).

5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo



5'

P.M.= 230.61

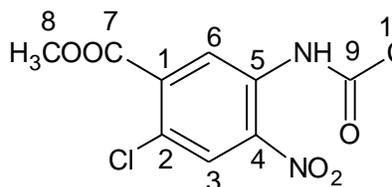
Espectro 41. IR cm^{-1} : 3473 y 3353 (-N-H), 3186 (C-H DE Ar), 2957 (-CH₃), 1698 (-C=O), 1631 (-NO₂), 1562 (Ar-NO₂), 1242 (CO-O-CH₃).

Espectro 42. EM (IE/ID) m/z : 169 (M⁻⁶¹, 31%), 199 (M⁻³¹, 29%), 230 (M⁺, 100%), 232 (M⁺², 35%).

Espectro 43. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 3.90 (s, 3H, CH₃ éster), 7.49 (s, 1H, H-3), 7.70 (s, 2H, N-H), 8.06 (s, 1H, H-6).

Espectro 44. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 53.4 (H-8), 115.7 (H-2), 122.5 (H-3), 127 (H-6), 131.3 (H-4), 136.5 (H-1), 144.8 (H-5), 165 (H-7),

5-(Acetilamido)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo



6'

P. M. = 272.64

Espectro 45. IR cm^{-1} : 3371 (-N-H), 3122 y 3022 (C-H de Ar), 2958 (-CH₃), 1729 y 1711 (C=O), 1570 (-NO₂), 1262 (CO-O-CH₃).

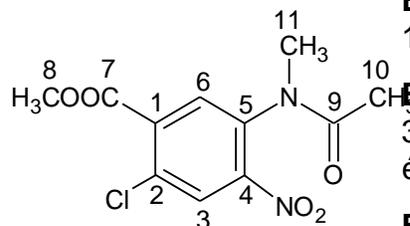
Espectro 46. EM (IE/ID) m/z : 272 (M⁺, 8%), 230 (M⁺², 100%) 232 (M⁺², 34%).

Espectro 47. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.11 (s, 3H, CH₃ amida), 3.93 (s, 3H, CH₃ éster), 8.07 (s, 1H, H-6), 8.19 (s, 1H, H-3), 10.52 (s, 1H, N-H).

Espectro 48. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 23.7 (H-8), 53.6 (H-10), 127.3 (H-3), 127.4 (H-2), 127.8 (H-6), 130.3 (H-5), 134.4 (H-1), 144.1 (H-4), 164.3 (H-7), 169.2 (H-9)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo



7'

P.M. = 286.66

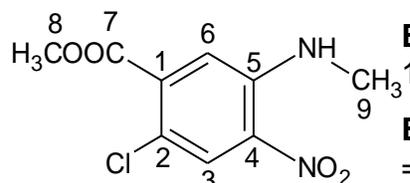
Espectro 49. IR cm^{-1} : 3102 Y 3053 (C-H Ar), 2961 (-CH₃), 1715 (C-O-C=O), 1664 (N-C=O), 1519 (-NO₂), 1258 (CO-O-CH₃).

Espectro 50. EM (IE/ID) m/z : 195 (M^{-61} , 76%) 244 (M^{-12} , 100%).

Espectro 51. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.15 (s, 3H, N-CH₃), 3.41 (s, 3H, CH₃ amida), 3.91 (s, 3H, CH₃ éster), 8.16 (s, 1H, H-6), 8.43 (s, 1H, H-3).

Espectro 52. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 22.2 (H-10), 36.4 (H-11), 53.7 (H-8), 126.9(H-3), 128(H-2), 132.6(H-6), 135.4 (H-1), 135.9 (H-5), 148 (H-4), 164.1 (H-7), 171.2 (H-9).

2-Cloro-5-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo



8'

P.M. = 244.63

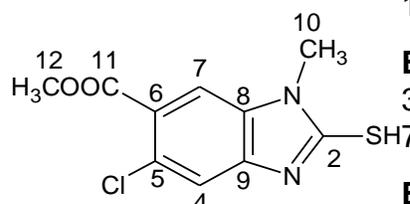
Espectro 53. IR cm^{-1} : 3389 (-N-H), 3114 (C-H Ar), 2921 Y 2950 (-CH₃), 1732 (C=O), 1619 Y 1568 (Ar-NO₂), 1215 (CO-O-CH₃)

Espectro 54. EM (IE/ID) m/z : 195 (M^{-79} , 50%) 240 (M^{-4} , 100%), 244 (M^{+} , 53%) 246 (M^{+2} , 18%).

Espectro 55. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H, N-CH₃), 3.91 (s, 3H, CH₃ éster), 7.31 (s, 1H, H-6), 8.13 (s, 1H, H-3), 8.29 (q, J = 4.5 Hz, 1H, N-H).

Espectro 56. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 30.3 (H-9), 53.4 (H-8), 115.2 (H-6), 117 (H-3), 127.4 (H-2), 131.9 (H-4), 137.8 (H-1), 144.5 (H-5), 165.4 (H-7).

5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo



10'

P.M. = 256.71

Espectro 57. IR cm^{-1} : 3339 (S-H), 3116 Y 3056 (C-H-Ar), 2943 (-CH₃), 1699 (C=O), 1623 (C=N), 1239 (C=S), 1239 (CO-O-CH₃).

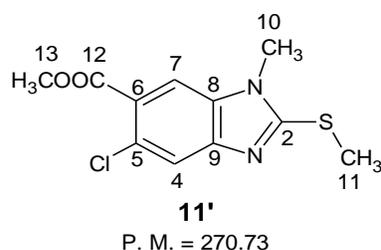
Espectro 58. EM (IE/ID) m/z : 225 (M^{-31} , 64%), 256 (M^{+} , 100%), 258 (M^{+2} , 39%).

Espectro 59. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 3.68 (s, 3H, N-CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃ éster), 7.28 (s, 1H, H-7), 7.83 (s, 1H, H-4), 13.15 (s, 1H, S-H).

Espectro 60. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 30.7 (H-10), 52.9 (H-12), 111.5 (H-4), 112.2 (H-6), 123.5 (H-7), 127.2 (H-5), 132.4 (H-8), 134.1 (H-9), 165.8 (H-11), 171.5 (H-2).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo



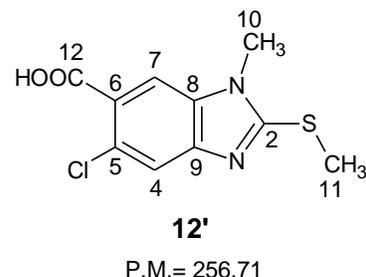
Espectro 61. IR cm^{-1} : 3108 Y 3007 (C-H-Ar), 2953 Y 2932 (-CH₃), 1723 (C=O), 1621 (C=N), 1236 (CO-O-CH₃).

Espectro 62. EM (IE/ID) m/z : 237 (M^{-33} , 49%), 239 (M^{-31} , 51%), 270 (M^+ , 100%), 272 (M^{+2} , 38%).

Espectro 63. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.74 (s, 3H, S-CH₃), 3.70 (s, 3H, N-CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃ éster), 7.77 (s, 1H, H-7), 7.98 (s, 1H, H-4).

Espectro 64. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 30.6 (H-10), 52.8 (H-13), 112 (H-4), 112.7 (H-6), 119.2 (H-7), 120.3 (H-5), 122.8 (H-8), 125.4 (H-9), 158.4 (H-2), 166.4 (H-12).

Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico



Espectro 65. IR cm^{-1} : 3017 (C-H-Ar), 2937 Y 2835 (-CH₃), 1719 (C=O), 1621 (C=N), 1184 (CO-O-CH₃).

Espectro 66. EM (IE/ID) m/z : 223 (M^{-33} , 68%), 256 (M^+ , 100%), 258 (M^{+2} , 39%).

Espectro 67. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.77 (s, 3H, S-CH₃), 3.73 (s, 3H, N-CH₃), 7.68 (s, 1H, H-7), 8.01 (s, 1H, H-4), 13.19 (s, 1H, COOH).

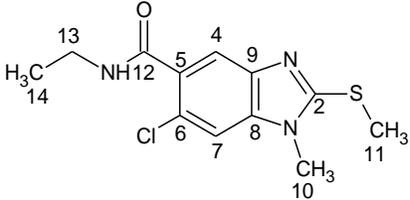
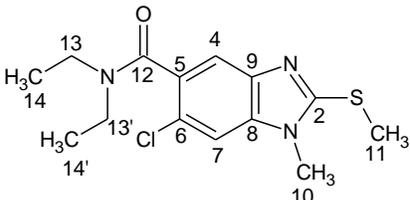
Espectro 68. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 30.6 (H-10), 112.6 (H-4), 119.1 (H-7), 124 (H-6), 125.5 (H-5), 135.8 (H-8), 145.6 (H-9), 158 (H-2), 167.5 (H-12).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 6. Constantes espectroscópicas y espectrométricas de las carboxamidas finales.

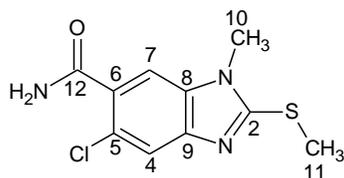
Compuesto	Señales
<p>6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> <p>13-a PM = 255.72</p>	<p>Espectro 69. IR cm^{-1}: 3476 y 3442 (-NH₂), 3110 (C-H aromático), 2938 (C-H alifático), 1662 (C=O), 1615 (C=N).</p> <p>Espectro 70. EM (IE/ID) m/z: 255 (M⁺, 100%), 257 (M⁺+2, 39%)</p> <p>Espectro 71. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 3.67 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.48 (s, 1H, N-H), 7.68 (s, 1H, H-4), 8.01 (s, 1H, H-7), 7.79 (s, 1H, N-H).</p> <p>Espectro 72. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 14.6 (H-11), 30.5 (H-10), 111 (H-7), 117.5 (H-4), 123.6 (H-6), 130.6 (H-5), 138.2 (H-8), 141.4 (H-9), 155.7 (H-2), 169.1 (H-12).</p>
<p>6-Cloro-<i>N</i>,1-dimetil-2-metiltio-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> <p>13-b P.M. = 269.75</p>	<p>Espectro 73. IR cm^{-1}: 3278 (-NH), 3095 (C-H aromático), 2927 (C-H alifático), 1646 (C=O), 1618 (C=N).</p> <p>Espectro 74. EM (IE/ID) m/z: 239 (M⁻³⁰, 100%), 269 (M⁺, 73%), 271 (M⁺+2, 27%)</p> <p>Espectro 75. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.74 (s, 3H, S-CH₃), 2.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, -N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.52 (s, 1H, H-7), 7.69 (s, 1H, H-4), 8.24 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H, N-H).</p> <p>Espectro 76. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 14.6 (H-11), 26.6 (H-13), 30.5 (H-10), 111.9 (H-7), 117.6 (H-4), 123.6 (H-6), 130.7 (H-5), 138.2 (H-8), 141.5 (H-9), 155.7 (H-2), 167.7 (H-12).</p>
<p>6-Cloro-<i>N,N</i>,1-trimetil-2-(metiltio)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> <p>13-c P.M. = 283.77</p>	<p>Espectro 77. IR cm^{-1}: 3014 (C-H aromático), 2930 (C-H alifático), 1631 (C=O).</p> <p>Espectro 78. EM (IE/ID) m/z: 239 (M⁻³⁰, 100%), 283 (M⁺, 34%), 285 (M⁺+2, 14%).</p> <p>Espectro 79. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 2.75 (s, 3H, N-CH₃), 3.02 (s, 3H, N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃), 7.45 (s, 1H, H-7), 7.73 (s, 1H, H-4).</p>

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

	<p>Espectro 80. RMN ^{13}C (TMS, DMSO-d6) ppm: 14.6 (H-11), 30.5 (H-10), 34.6 (H-13'), 38.1 (H-13), 110.7 (H-7), 116.3 (H-4), 122.6 (H-6), 130 (H-5), 138 (H-8), 142 (H-9), 155.8 (H-2), 168.1 (H-12).</p>
<p>6-Cloro-N-etil-1-metil-2-metiltio-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>  <p>13-d P.M. = 283.77</p>	<p>Espectro 81. IR cm^{-1}: 3300 (-NH), 3049 (C-H aromático), 2976 y 2934 (C-H alifático), 1632 (C=O), 1553 (C=N).</p> <p>Espectro 82. EM (IE/ID) m/z: 239 (M^{-30}, 100%), 241 (M^{-28}, 39%), 282 (M^{-1}, 24%), 283 (M^+, 59%), 285 (M^{+2}, 22%).</p> <p>Espectro 83. RMN ^1H (TMS, DMSO-d6) ppm: 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH₃), 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 3.26 (m, 2H, -CH₂), 3.68 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.52 (s, 1H, H-7), 7.68 (s, 1H, H-4), 8.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, -NH).</p> <p>Espectro 84. RMN ^{13}C (TMS, DMSO-d6) ppm: 14.6 (H-11), 15.1 (H-14), 30.5 (H-10), 34.4 (H-13), 110.9 (H-7), 117.5 (H-4), 123.7 (H-6), 130.9 (H-5), 138.2 (H-8), 141.5 (H-9), 155.7 (H-2), 167 (H-12).</p>
<p>6-Cloro-N,N-diethyl-1-metil-2-metiltio-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>  <p>13-e P.M. = 311.83</p>	<p>Espectro 85. IR cm^{-1}: 2977, 2970, 2929 (C-H alifático), 1627 (C=O).</p> <p>Espectro 86. EM (IE/ID) m/z: 239 (M^{-30}, 100%), 241 (M^{-30}, 35%), 310 (M^{-1}, 16%), 311 (M^+, 28%), 313 (M^{+2}, 11%).</p> <p>Espectro 87. RMN ^1H (TMS, DMSO-d6) ppm: 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃), 2.76 (3H, S-CH₃), 3.03 (m, 1H, -CH₂), 3.13 (m, 1H, -CH₂), 3.31 (m, 1H, -CH₂), 3.71 (m, 4H, N-CH₃, anillo y -CH₂), 7.59 (s, 1H, H-7), 7.68 (s, 1H, H-4).</p> <p>Espectro 88. RMN ^{13}C (TMS, DMSO-d6) ppm: 13 (H-14'), 14.2 (H-14), 14.6 (H-11), 30.5 (H-10), 38.8 (H-13'), 42.7 (H-13), 110.8 (H-7), 116 (H-4), 122.6 (H-6), 130.2 (H-5), 137.9 (H-8), 141.9 (H-9), 155.7 (H-2), 167.4 (H-12).</p>

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida



14-a

P.M. = 255.72

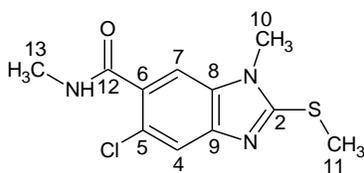
Espectro 89. IR cm^{-1} : 3286 y 3138 (-NH₂), 2939 (C-H alifático), 1669 (C=O), 1616 (C=N).

Espectro 90. EM (IE/ID) m/z : 222 (M^{-33} , 45%), 255 (M^+ , 100%), 257 ($M+2$, 39%)

Espectro 91. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 3.69 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.58 (s, 1H, N-H), 7.61 (s, 1H, H-7), 7.65 (s, 1H, H-4), 7.82 (s, 1H, N-H).

Espectro 92. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 30.5 (H-10), 110 (H-4), 118.2 (H-6), 118.2 (H-7), 130.6 (H-5), 135.7 (H-8), 144 (H-9), 156.4 (H-2), 169.1 (H-12).

5-Cloro-N,1-dimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida



14-b

P.M. = 269.75

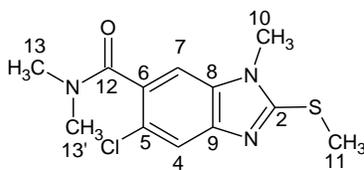
Espectro 93. IR cm^{-1} : 3356 (-NH), 3083 (C-H aromático), 2932 (C-H alifático), 1630 (C=O), 1583 (C=N).

Espectro 94. EM (IE/ID) m/z : 239 (M^{-30} , 100%), 269 (M^+ , 79%), 271 ($M+2$, 30%).

Espectro 95. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, -N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.62 (s, 1H, H-7), 7.62 (s, 1H, H-4), 8.30 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H, N-H).

Espectro 96. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 26.5 (H-13), 30.5 (H-10), 110.1 (H-4), 118.1 (H-6), 123.4 (H-7), 130.6 (H-5), 135.8 (H-8), 144.4 (H-9), 156.4 (H-2), 167.7 (H-12).

5-Cloro-N,N,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida



14-c

P.M. = 283.77

Espectro 97. IR cm^{-1} : 3007 (C-H aromático), 2935 (C-H alifático), 1631 (C=O).

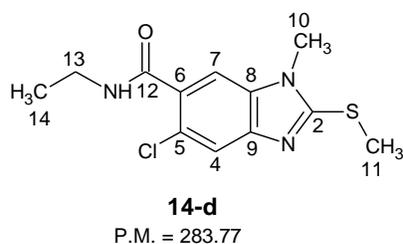
Espectro 98. EM (IE/ID) m/z : 239 (M^{-30} , 100%), 283 (M^+ , 34%), 285 ($M+2$, 14%)

Espectro 99. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2.73 (s, 3H, S-CH₃), 2.77 (s, 3H, N-CH₃), 3.02 (s, 3H, N-CH₃), 3.67 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.55 (s, 1H, H-7), 7.66 (s, 1H, H-4).

Espectro 100. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 30.5 (H-10), 34.6 (H-13'), 38.1 (H-13), 108.9 (H-4), 117.9 (H-7), 122.5 (H-6), 129.7 (H-5), 136.3 (H-9), 143.8 (H-8), 156.3 (H-2), 168.1 (H-12).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5-Cloro-N-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida



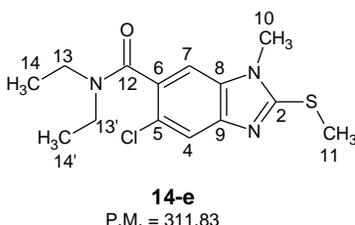
Espectro 101. IR cm^{-1} : 3238 (-NH), 3084 (C-H aromático), 2975 y 2874 (C-H alifático), 1626 (C=O), 1574 (C=N).

Espectro 102. EM (IE/ID) m/z : 239 (M^{-30} , 100%), 241 (M^{-28} , 39%), 282 (M^{-1} , 24%), 283 (M^+ , 59%), 285 (M^{+2} , 22%).

Espectro 103. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH₃), 2.77 (s, 3H, S-CH₃), 3.29 (m, 2H, -CH₂), 3.72 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.63 (s, 1H, H-7), 7.65 (s, 1H, H-4), 8.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, N-H).

Espectro 104. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 14.5 (H-11), 15 (H-14), 30.5 (H-10), 34.4 (H-13), 110 (H-4), 118.1 (H-7), 123.4 (H-6), 130.8 (H-5), 135.8 (H-8), 144 (H-9), 156.3 (H-2), 167 (H-12)

5-Cloro-N,N-dietil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida



Espectro 105. IR cm^{-1} : 2980, 2926 (C-H alifático), 1618 (C=O).

Espectro 106. EM (IE/ID) m/z : 239 (M^{-30} , 100%), 241 (M^{-30} , 35%), 310 (M^{-1} , 16%), 311 (M^+ , 28%), 313 (M^{+2} , 11%).

Espectro 107. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃), 2.76 (3H, S-CH₃), 3.05 (m, 1H, -CH₂), 3.16 (m, 1H, -CH₂), 3.31 (m, -CH₂), 3.64 (m, 1H, -CH₂), 3.71 (s, 3H, N-CH₃, anillo), 7.59 (s, 1H, H-7), 7.68 (s, 1H, H-4).

Espectro 108. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 13 (H-13'), 14.2 (H-13), 14.5 (H-11), 30.5 (H-10), 38.9 (H-14'), 42.8 (H-14), 108.6 (H-4), 118 (H-7), 122.5 (H-6), 130 (H-5), 136.2 (H-8), 143.7 (H-9), 156.2 (H-2), 167.4 (H-12).

7.1.1. Síntesis de los intermediarios de la serie con relación estructural 1-5 (Esquema 12)

Los intermediarios **2-12** se obtuvieron con rendimientos aceptables. La secuencia sintética comenzó a partir de la esterificación del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (**1**) con sulfato de dimetilo en medio ligeramente básico y en DMF, obteniendo un buen rendimiento para el producto (**2**). El empleo de esta metodología de metilación para la síntesis del éster resulta ser más efectiva que la esterificación de Fischer con metanol en medio ácido debido al ahorro en los tiempos de

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

reacción aunado a una menor disposición de disolvente. El cambio estructural se observó en el espectro de RMN ^1H (**Espectro 4**) al observarse una señal simple a frecuencias bajas que integra para tres hidrógenos, así como a la ausencia de una señal a frecuencias alta (10-13 ppm.). De igual forma se puede observar en el espectro de RMN ^{13}C el número de carbonos correspondientes a la molécula. La estructura se confirma con el espectro de masas en el que se observó el ion molecular en una m/z de 215 (22%) así como la contribución isotópica del átomo de cloro con m/z 217; también se observó el pico base correspondiente a una m/z 184 correspondiente a la pérdida del fragmento OCH_3 .

El éster metílico se sometió a una reducción catalítica con hidrógeno a presión y Ni-Raney como catalizador, generando así a **3**, la cual se acetiló de inmediato con anhídrido acético obteniendo **4**. La reacción procedió rápidamente y con muy buenos rendimientos. El espectro de IR mostró dos bandas con una intensidad alta correspondiente a los dos grupos carbonilos de la molécula en 1722 y 1674 cm^{-1} , así como la banda correspondiente al enlace N-H en 3260 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^{13}C se observaron dos señales con un desplazamiento 24.5 y a 53 ppm (**Espectro 8**) correspondientes a los dos grupos metilos presentes en la molécula, lo cual se pudo confirmar con en el espectro de RMN ^1H dada la presencia de las señales en 2.08 y 3.81 ppm, las cuales integraron para 3 hidrógenos cada una. En el espectro de masas, el ion m/z de 227 (22%) correspondió a la masa del compuesto; también se observó la contribución isotópica del cloro con m/z 229. El pico base, con m/z 154, correspondió a la pérdida del fragmento del grupo metoxilo, posterior a la pérdida del grupo acetilo.

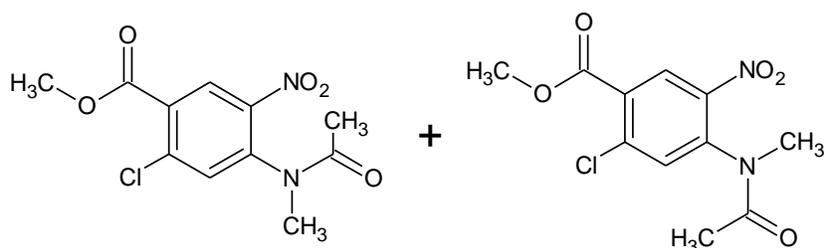
La metodología óptima para la nitración del compuesto **4** se alcanzó con la preparación de la mezcla sulfonítrica por separado y con un extremo cuidado el control de la temperatura; debido a que mientras se disolvió la materia prima en el ácido sulfúrico, la temperatura se debió mantener en un rango de 0-5 °C, mientras que al adicionar la mezcla sulfonítrica la temperatura de debió mantener de 5-10 °C dado a que mantener la temperatura por debajo de 5°C no permitió el consumo total de la materia prima, así como a temperaturas superiores de los 10 °C hidrolizaba la materia prima. En el espectro de IR se observó la presencia del grupo nitro en la banda a 1674 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 11**) se observó la sustitución del grupo nitro en la posición 5 debido a la presencia de solo 2 señales simples en 8.04 y 8.43 ppm correspondiente a los dos hidrógenos aromáticos en posición para. Se confirmó la estructura con el espectro de masas; se observó el ion molecular correspondiente a la masa del compuesto con una m/z 227 así como la contribución isotópica del cloro en el M^{+2} . Los iones más abundantes, 230 y 199, se debieron a la pérdida del grupo acetilo y posteriormente a la pérdida del grupo metoxilo.

La metilación de **5** se logró mediante el empleo de sulfato de dimetilo en exceso (8 eq) el cual fungió también como disolvente. El rango de temperatura óptimo para la reacción fue de 30-35 °C, debido a que a una temperatura menor la metilación

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

no se lleva a cabo; así como a temperaturas superiores a 35 °C descompone al sulfato de dimetilo aunada a la posible hidrólisis del grupo acetamido al añadir la solución básica concentrada. La adición de la solución de NaOH fue muy lenta para tener mayor control de la temperatura. En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 15**) se observaron señales duplicadas debido a la presencia de dos rotámeros de la molécula (**Figura 14**) debido a que la energía de interconversión de es alta 4. La señal en 3.91 ppm no se duplica, aunque integra para 6 hidrógenos, correspondientes a los metilos del éster de cada isómero, debido a que el efecto del grupo nitro no afecta el desplazamiento de los mismos. En este sentido, los metilos restantes si poseen diferencias magnéticas dependiendo de su cercanía con el grupo nitro por lo que su desplazamiento se ve afectado, de tal forma, que se obtienen 4 señales diferentes a frecuencias bajas que integran para 3 hidrógenos.

Figura 14. Rotámeros del compuesto (6)



El espectro de masas no muestra el M^+ de 286, sin embargo se observa el fragmento de m/z 244 correspondiente la pérdida del grupo acetilo.

La hidrólisis del grupo acetilo del compuesto **6** en medio ácido en presencia de metanol fue la metodología con mayores rendimientos debido a que al realizarla en medio básico se observaba hidrólisis de éster, inclusive a baja temperatura. En el espectro de IR se observó la banda característica de enlace N-H en 3389 cm^{-1} , así como la banda correspondiente al carbonilo del éster en 1732 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 19**) se observó una señal cuádruple correspondiente al hidrógeno enlazado al nitrógeno en 8.58 ppm, que se acopla con los hidrógenos del grupo metilo, confirmando la hidrólisis del grupo acetilo; también se observó una señal en 3.81 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondiente al metilo del éster. En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 20**) se apreció una sola señal a frecuencias altas, correspondiente al carbonilo del éster, con lo que se corroboró que se conservó dicho grupo funcional. El espectro de masas confirmó la estructura de la molécula con una m/z 244 correspondiente al peso de la molécula así como el fragmento con m/z 213 debido a la pérdida del éster.

Posteriormente, el grupo nitro, se redujo catalíticamente con hidrógeno a presión y con Ni-Raney para obtener **7**, el cual debido a su poca estabilidad se llevó de inmediato a la reacción posterior.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La formación del bencimidazol se llevó a cabo por el tratamiento de la 1,2-fenilendiamina con disulfuro de carbono en medio alcalino. En el espectro de IR se observó la banda en 3242 cm^{-1} , correspondiente a la vibración en el enlace S-H. En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 23**) se apreció la señal en 13.15 ppm correspondiente al hidrógeno del tiol con lo que se confirmó la formación del grupo funcional. Para confirmar la ciclocondensación se recurrió al espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 24**) donde se observaron dos señales a frecuencias altas, 165.5 ppm y 171.7, correspondientes al carbono del enlace C=N y al carbono del carbonilo, respectivamente. En el espectro de masas se observó el pico base, correspondiente al ion molecular con m/z 256 además de la contribución isotópica del cloro. Aunado a lo anterior, el pico de m/z 225 correspondió al fragmento que había sufrido la pérdida del grupo metoxilo del éster.

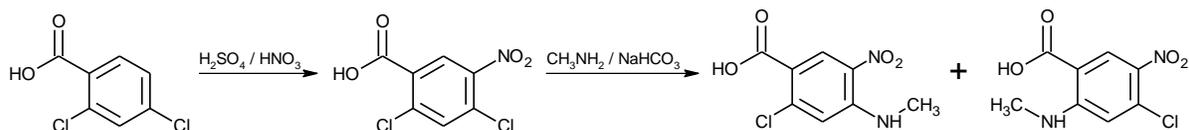
La síntesis del compuesto **10** se logró mediante la S-alquilación con yoduro de metilo a temperatura ambiente. El espectro de RMN ^1H (**Espectro 27**) se observaron señales simples en 2.76, 3.71 y 3.88, que integran para 3 hidrógenos correspondientes a los metilos de la molécula. El espectro de masas mostró el ion molecular con m/z de 270.

Posteriormente se realizó la hidrólisis básica del éster a temperatura de reflujo para la obtención del compuesto **11**. El espectro de RMN ^1H (**Espectro 31**) manifestó la presencia de una señal en 13.03 ppm perteneciente al hidrógeno del ácido carboxílico; también se observó la presencia de solo dos señales simples que integraron para tres hidrógenos correspondientes a los metilos enlazados al nitrógeno y al azufre.

7.1.1.1. Estudios adicionales para obtener 11

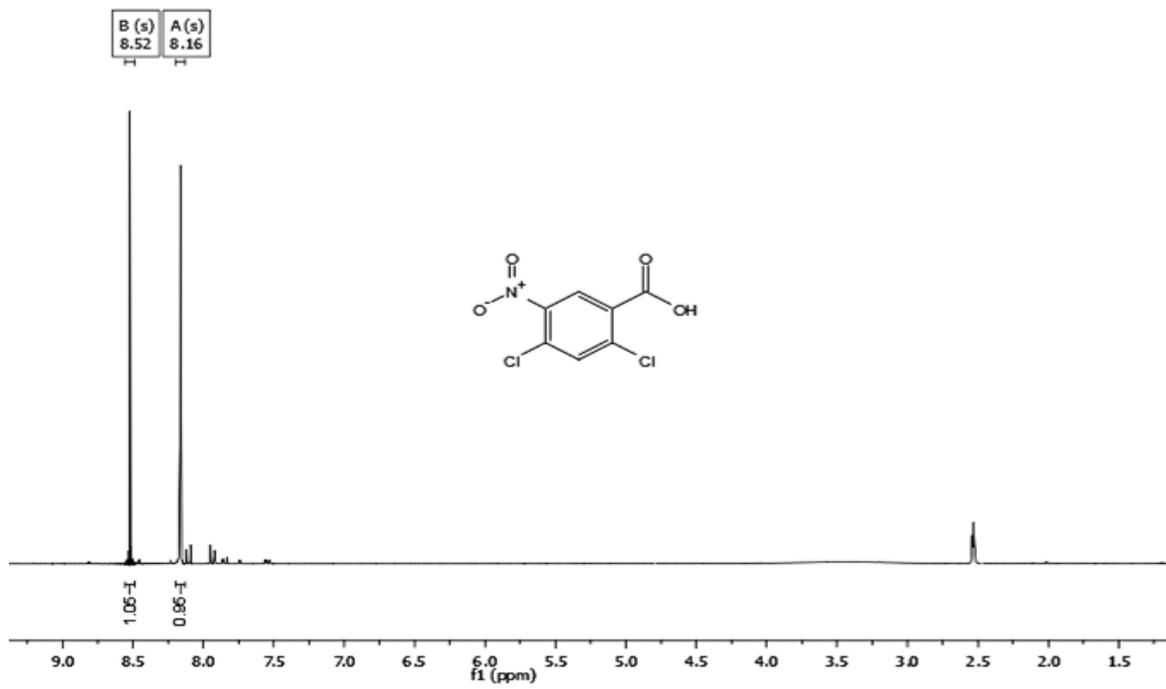
En un inicio, la síntesis de **11** se realizó a partir del ácido 2,4-diclorobenzoico (**Esquema 14**) el cual se nitró por medio de la disolución de la materia prima y la posterior adición del ácido nítrico para la formación del ion nitronio in situ, a temperatura ambiente con lo que se obtuvo el ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico (**Figura 15**).

Esquema 14. Ruta sintética a partir del ácido 2,4-diclorobenzoico



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

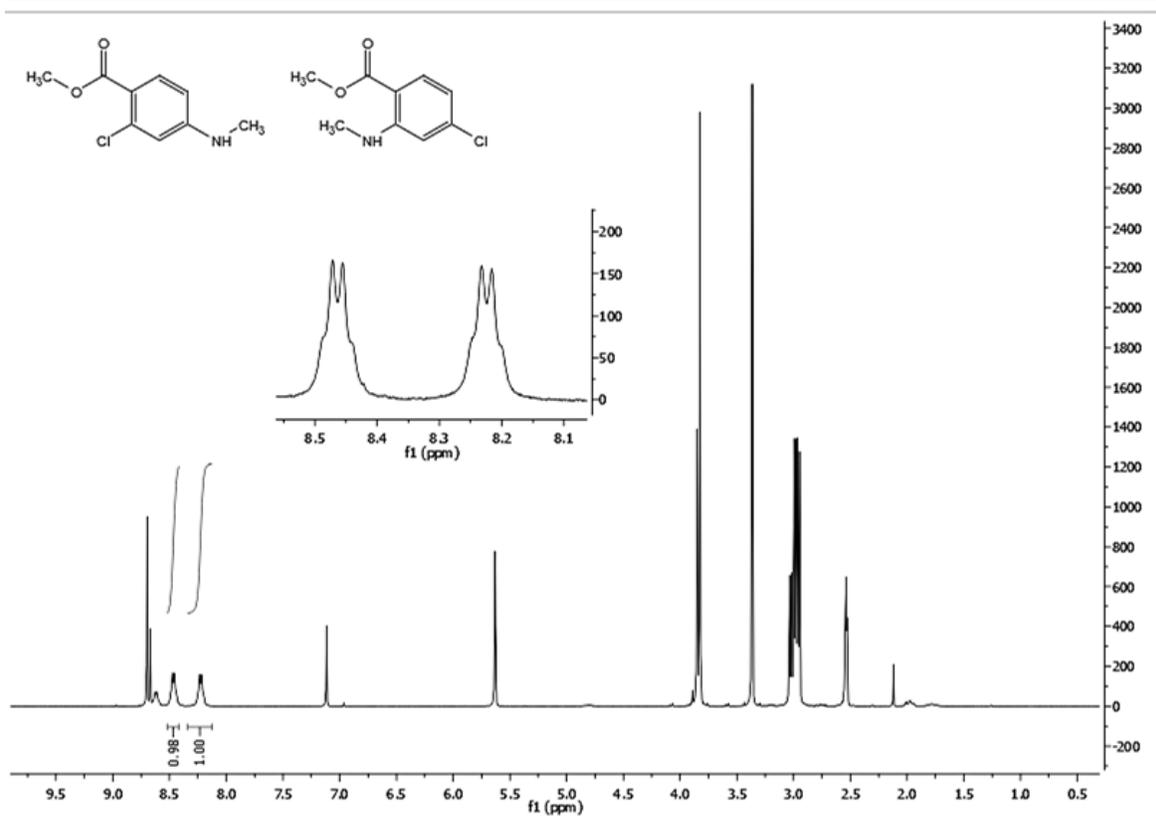
Figura 15. Espectro de RMN ^1H del el ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico



Consecutivamente se procedió a la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con metilamina a $135\text{ }^\circ\text{C}$ en reactor a presión. Sin embargo, se obtuvieron numerosos productos secundarios. La metodología se fue modificando por medio de la disminución de la temperatura así como el aumento en el número de equivalentes de amina. Se lograron obtener dos compuestos a $75\text{ }^\circ\text{C}$ y 10 equivalentes de metilamina, debido al efecto de orientación del grupo nitro y del éster; sin embargo, la manipulación del producto resultó complicada, dada su baja solubilidad, así como su comportamiento similar a un aminoácido, por lo que se procedió a la síntesis del éster para facilitar su manejo. En el espectro de RMN ^1H se observó la presencia de los dos productos de la sustitución nucleofílica en las señales cuádruples ubicadas en 8.22 y 8.46 ppm, correspondientes a los hidrógenos de las aminas, los cuales se acoplan con los hidrógenos de los metilos (**Figura 16**). Los productos, en relación 50:50, presentaron valores de R_f similares lo que hizo imposible su separación por lo que esta ruta de síntesis se abandonó.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 16. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de productos de la $S_N\text{Ar}$

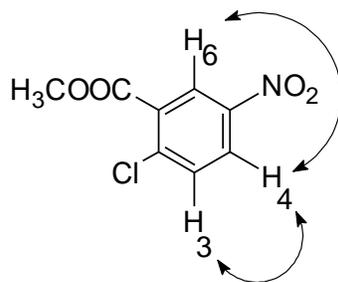


7.1.2. Síntesis de los intermediarios de la serie con relación estructural 1-6 (Esquema 13)

Los intermediarios **2'-12'** se obtuvieron con rendimientos aceptables a excepción del rendimiento del compuesto **5'** que resultó ser bajo (30.4%). La secuencia sintética comenzó a partir de la esterificación del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (**1**) con sulfato de dimetilo, como se describió anteriormente para preparar **2'**, solo que se empleó monoglina en lugar de DMF como disolvente, lo que llevó a un producto más limpio y fácil de purificar. El cambio estructural se logró ya que en el espectro de RMN ^1H (**Espectro 31**) se observó una señal simple en 2.95 que integra para 3 hidrógenos correspondiente al metilo del éster; en este sentido se pudo observar en el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 32**) una señal en 53.6 ppm asignado a dicho metilo. También se observó una señal doble (7.91 ppm, $J = 8.8$ Hz), una señal doble de dobles (8.41 ppm, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz) y una señal doble (8.60 ppm, $J = 2.9$ Hz) correspondientes a un sistema ABX, asignados a los hidrógenos 3, 4 y 6 (**Figura 17**). La estructura se confirma con el espectro de masas en el que se observó el ion molecular en una m/z de 215 (22%) así como la contribución isotópica del átomo de cloro con m/z 217; también se observó el pico base de m/z 184 concordante a la pérdida del ión OCH_3 .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 17. Sistema ABX observado en los espectros de RMN ^1H del intermediario **2'**

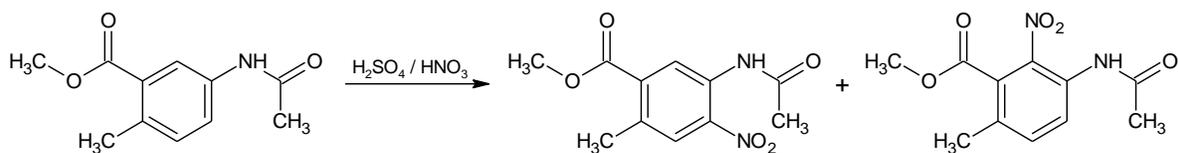


El éster metílico se sometió a una reducción catalítica con hidrógeno a presión y Ni-Raney como catalizador, obteniendo así el compuesto **3'**, el cual se llevó de inmediato a la acetilación con anhídrido acético en baño de agua fría para formar **4'** con muy buenos rendimientos. La reacción procedió exotérmicamente por lo que se cuidó mantener la temperatura por debajo de $50\text{ }^\circ\text{C}$. El espectro de IR mostró dos bandas con una intensidad alta, correspondiente a los dos grupos carbonilos de la molécula en 1729 y 1617 cm^{-1} , así como la banda correspondiente al enlace N-H en 3342 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 40**) se observaron dos señales con un desplazamiento a 24.4 y a 53 ppm, correspondientes a los dos grupos metilos presentes en la molécula, lo cual se pudo confirmar en el espectro de RMN ^1H (**Espectro 39**) dada la presencia de las señales en 2.08 y 3.88 ppm, las cuales integraron para 3 hidrógenos cada una. En el espectro de masas, el ion M^+ de 227 (22%) correspondió a la masa del compuesto; también se observó la contribución isotópica del cloro con m/z 229 (7%). El pico base de $m/z = 154$, correspondió a la pérdida del fragmento del grupo metoxilo, posterior a la pérdida del grupo acetilo.

El paso clave de la ruta sintética fue la nitración, cuyo rendimiento resultó ser el más bajo. La metodología óptima se realizó por medio de la formación in situ del ion nitronio al adicionar lentamente ácido nítrico a la materia prima disuelta en ácido sulfúrico concentrado. Primeramente se disolvió la materia prima en el ácido sulfúrico a $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$, después se adicionó el ácido nítrico lentamente, cuidando que la temperatura estuviese a $5\text{-}10\text{ }^\circ\text{C}$. Cuando la reacción de adición del ácido nítrico se hizo por debajo de $5\text{ }^\circ\text{C}$ no permitió el consumo total de la materia prima y a temperaturas superiores a $10\text{ }^\circ\text{C}$ se hidrolizaba la materia prima. Aunado a lo anterior, también se observó que al emplear temperaturas superiores a los $10\text{ }^\circ\text{C}$ se favorecía la hidrólisis del éster así como la formación del compuesto 5-acetamido-2-cloro-6-nitrobenzoato de metilo, con lo que se obtenía una mezcla de productos (**Esquema 15**).

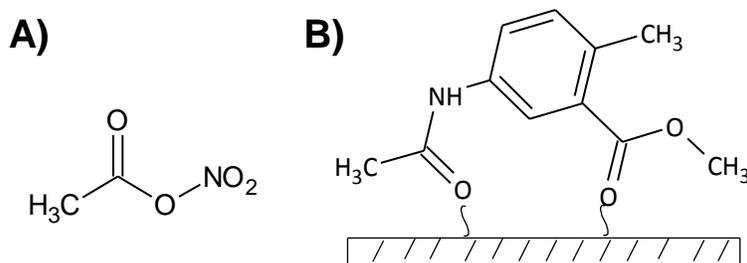
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esquema 15. Mezcla de productos obtenidos en la nitración.



Una de las alternativas planteadas para mejorar el rendimiento fue por medio de la nitración con nitrato de acetilo (**Figura 18a**), formado por adición de ácido nítrico fumante a anhídrido acético; sin embargo, no se observó que se favoreciera el isómero de nuestro interés. Una segunda opción fue por medio de una nitración en fase sólida, con el fin de que los grupos carbonilos fuesen atraídos hacia la superficie sólida e impidan la nitración en la posición 6 (**Figura 18b**); no obstante, las dificultades en cuanto a la manipulación de la reacción aunada a que la materia prima no se consumió totalmente hicieron poco viable dicha metodología a pesar de que se observó al isómero de interés en mayor proporción. También se optó por la síntesis de ésteres más voluminosos para que hubiera mayor impedimento estérico en la posición 6; sin embargo, no hubo un cambio apreciable en la obtención selectiva del 2-cloro-5-acetamido-4-nitrobenzoato, además de que la síntesis de dicho ésteres se realizó por medio de la esterificación de Fisher que involucro tiempos de reacción muy prolongados.

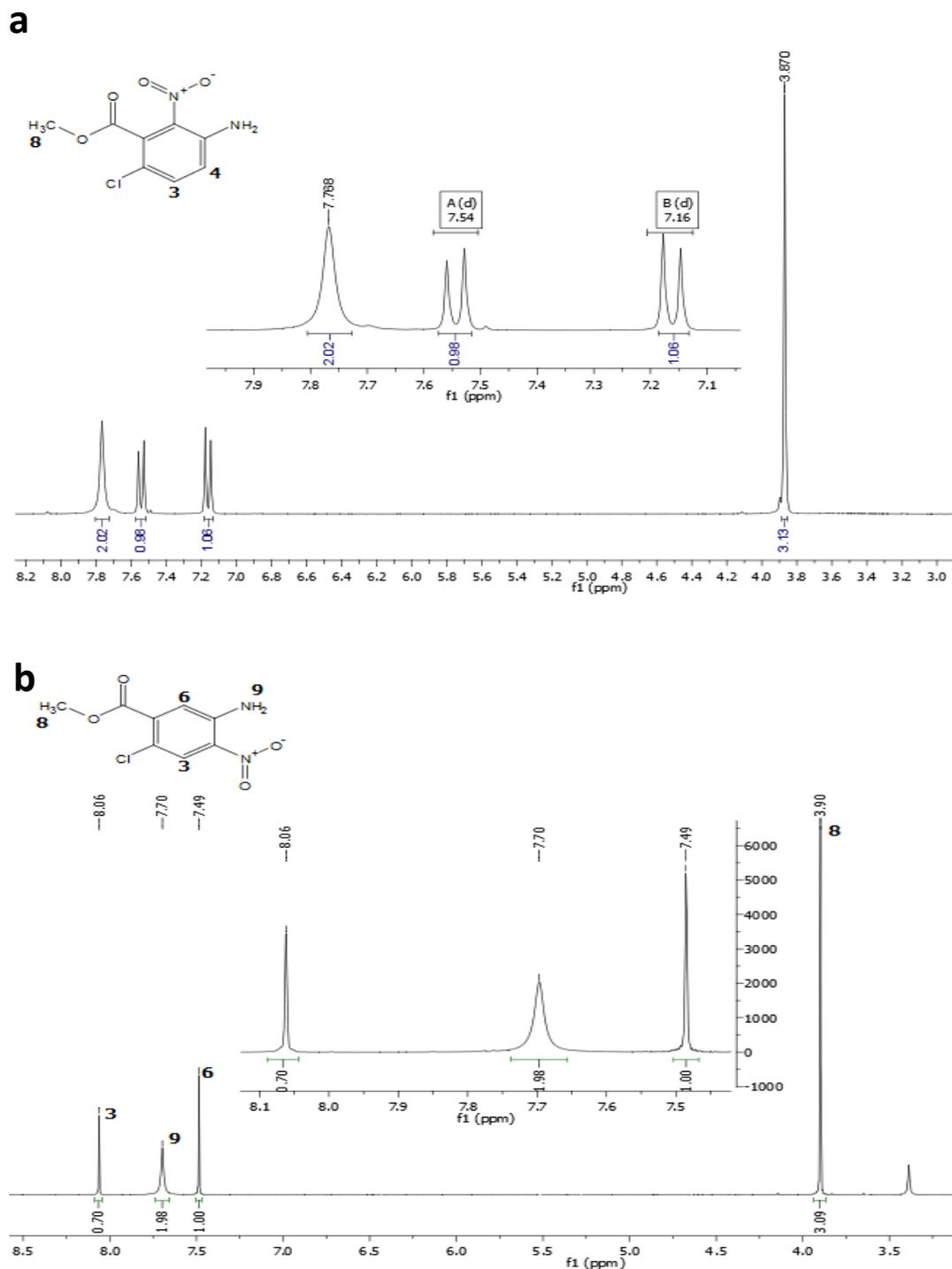
Figura 18. a) nitrato de acetilo. b) Atracción de los carbonilos en gel de sílice



Debido a la obtención de una mezcla de productos difíciles de separar, la mezcla de reacción se llevó a una hidrólisis ácida del grupo acetamido en metanol, lo cual permitió separar ambos isómeros e identificarlos por medio de RMN ^1H . En la **Figura 19** se observan los espectros de RMN ^1H de ambos isómeros donde se apreció la principal diferencia en los hidrógenos aromáticos; teniendo que los hidrógenos para el isómero con el grupo nitro en posición 6 presentan una señal doble con una $J = 9.2$ Hz característica de hidrógenos en posición orto. De igual forma, se analizaron los hidrógenos del segundo isómero con lo que se obtuvieron dos señales simples infiriendo que tales hidrógenos se encontraban en posición para, por lo que se asignaron al producto con el grupo nitro en posición 4.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 19. a) Espectro de RMN ^1H correspondiente al isómero 5-amino-2-cloro-6-nitrobenzoato de metilo, b) Espectro de RMN ^1H correspondiente al isómero 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

(**Espectro 43**), se observó la posición del grupo nitro en 4 debido a la presencia de solo dos señales simples en 7.70 y 8.06 ppm correspondientes a los dos hidrógenos aromáticos en posición *para*. Además se observaron los dos hidrógenos del grupo amino como una señal simple en 7.70 ppm. Se confirmó la estructura con el espectro de masas; se observó el ion molecular, como pico base, correspondiente a la masa del compuesto con una m/z de 230 así como la contribución isotópica del cloro en el M^{+2} . También se observó el fragmento de $m/z = 199$ debido a la pérdida del grupo metoxilo.

La acetilación de **5'** se realizó mediante la adición de **5'** a una mezcla de anhídrido acético/ácido acético, catalizada con una gota de ácido sulfúrico. Se obtuvo un buen rendimiento en un tiempo corto de reacción. El espectro de IR mostró la banda de N-H en 3371 cm^{-1} y de dos grupos carbonilos en 1729 y 1711 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 47**) se observó la presencia de dos metilos con señales simples en 2.11 y 3.93 ppm correspondientes al acetamido y al éster. También se observó la presencia de una señal simple que integra para un hidrógeno en 10.52 ppm correspondiente al hidrógeno de la amida. En el espectro de masas se observó el M^+ de 272; el pico base tuvo un m/z de 230 debido al fragmento tras la pérdida del grupo acetilo. También se observó la presencia de picos M^{+2} debido a la contribución isotópica del átomo de cloro.

La metilación de **6'** se logró mediante el empleo de sulfato de dimetilo en exceso (8 eq.) el cual fungió también como disolvente. Como se explicó anteriormente el rango de temperatura óptimo para la reacción fue de 30-35 °C. Como en el caso del producto **6**, en el espectro de RMN ^1H se observaron señales duplicadas debido a la presencia de dos rotámeros de la molécula debido a que la energía para esta interconversión es alta. La señal en 3.91 ppm no se duplica, aunque integra para 6 hidrógenos, correspondientes a los metilos del éster de cada isómero, debido a que el efecto del grupo nitro no afecta el desplazamiento de los mismos. En este sentido, los metilos restantes si poseen diferencias magnéticas dependiendo de su cercanía con el grupo nitro por lo que su desplazamiento se ve afectado, de tal forma, que se obtienen 4 señales diferentes a frecuencias bajas que integran para 3 hidrógenos en 1.74, 2.15, 3.04 y 3.41 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 52**) se apreciaron todas las señales duplicadas, aunque la señal del metilo del éster se mantuvo con unos desplazamientos similares para ambos isómeros. El espectro de masas no mostró el ion molecular de 286; sin embargo, se observó el ion de $m/z = 244$ que corresponde a la pérdida del grupo acetilo como pico base.

La hidrólisis del grupo acetilo del compuesto **7'** se realizó en medio ácido en presencia de metanol. En el espectro de IR del compuesto **8'** se la aparición de la banda característica de N-H en 3389 cm^{-1} que confirmó la hidrólisis, y solo se observó una banda correspondiente al carbonilo del éster en 1732 cm^{-1} . En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 55**) se observó una señal cuádruple en 8.29 ppm correspondiente al hidrógeno enlazado al nitrógeno, que se acopla con los

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

hidrógenos del grupo metilo, los cuales a su vez poseen una señal doble en 2.98 ppm; también se observó una señal en 3.91 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondiente al metilo del éster. En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 56**) se apreció una sola señal a frecuencias altas, correspondiente al carbonilo del éster, con lo que se comprobó que se conservó dicho grupo funcional. El espectro de masas confirmó la estructura de la molécula con el ion M^+ de m/z 244.

Posteriormente, el grupo nitro, se redujo catalíticamente con hidrógeno a presión y con Ni-Raney para obtener al compuesto **9'**, el cual debido a sus estabilidad se llevó de inmediato a la reacción posterior para la formación del bencimidazol, lo cual se llevó a cabo por el tratamiento de la *o*-fenilendiamina con disulfuro de carbono en medio alcalino. En el espectro de IR del compuesto **10'** se observó la banda en 3339 cm^{-1} , correspondiente a la vibración en el enlace S-H, así como a una banda en 1699 correspondiente al grupo carbonilo del éster con lo que se apreció que el medio básico no había hidrolizado dicho grupo funcional. En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 59**) mostró la señal en 13.15 ppm correspondiente al hidrógeno del tiol, lo que corroboró la formación del grupo funcional. Para confirmar la ciclocondensación se recurrió al espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 60**) donde se observaron dos señales a frecuencias altas, 165.8 ppm y 171.5, correspondientes al carbono del enlace C=N y al carbono del carbonilo, respectivamente. En el espectro de masas se observó el M^+ de 256 además de la contribución isotópica del cloro en el M^{+2} . Aunado a lo anterior, el pico $m/z = 225$ correspondió al fragmento por la pérdida del grupo metoxilo del éster.

La síntesis del compuesto **11'** se logró mediante la S-alkilación con yoduro de metilo a temperatura ambiente. En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 63**) se observaron tres señales simples en 2.74, 3.70 y 3.87, que integraron para 3 hidrógenos cada uno, correspondientes a los metilos presentes en la molécula. El espectro de masas mostró el M^+ de 270 correspondiente con la masa del compuesto.

Posteriormente se realizó la hidrólisis básica del éster bajo reflujo para la obtención del compuesto **12'**. El espectro de RMN ^1H manifestó la presencia de una señal en 13.03 ppm perteneciente al hidrógeno del ácido carboxílico; también se observó la presencia de solo dos señales simples que integraron para tres hidrógenos correspondientes con los metilos enlazados al nitrógeno y al azufre.

7.1.3. Síntesis de las carboxamidas

Debido a la similitud estructural que poseen las moléculas, el análisis de las estructuras se realizara de una forma conjunta. El empleo de carbonildiimidazol (CDI), como agente acoplante para la síntesis de las carboxamidas resultó ser ineficaz ya que la materia prima no reaccionó debido al impedimento estérico que posee la molécula por la presencia del átomo de cloro en posición 5(6). La síntesis de las carboxamidas, **13a-13e** y **14a-14e** mostradas en el **Esquema 12** y **Esquema 13**, respectivamente, se logró satisfactoriamente, con buenos

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

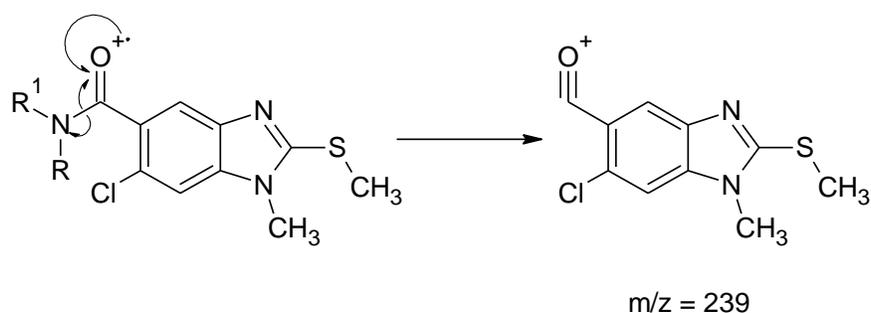
rendimientos, con puntos de fusión definidos y altos grados de pureza (**Tabla 6**) para las pruebas biológicas, a partir del cloruro de acilo en THF en atmosfera libre de humedad. Para las carboxamidas **13e** y **14e**, se empleó temperatura ambiente, mientras que para el resto de las carboxamidas fue necesario, en un primer paso, enfriar el disolvente para facilitar la disolución de la amina en forma gaseosa, y en un segundo término, se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente.

El análisis de los espectros de IR para los compuestos **13a-13e** mostro la señal característica del grupo carbonilo a 1642, 1618, 1631, 1632 y 1627 cm^{-1} , respectivamente. Para las carboxamidas **13b** y **13d** se apreciaron las bandas características de amida secundaria en 3278 y 3300 cm^{-1} , así como dos bandas en 3476 y 3442 cm^{-1} adjudicables a la vibración de los enlaces N-H de la amida del compuesto **13a**.

En los espectros de IR de los compuestos **14a-14e** se observó la señal del carbonilo a 1669, 1646, 1631, 1626 y 1618 cm^{-1} .

Los espectros de masas, realizados por introducción directa, de las carboxamidas **13a-13e**, así como de las carboxamidas **14a-14e**, mostraron los M^+ de 255, 269, 283, 283 y 311 que corresponden a la masa molecular para cada compuesto obtenido. Para cada uno de los casos, también se apreciaron las contribuciones isotópicas del cloro en los iones M^{+2} . Aunado a lo anterior, a excepción de las carboxamidas **13a** y **14a**, cuya abundancia del fragmento fue de 36 %, se observó el fragmento con $m/z = 239$ con abundancia de 100% correspondiente al ion acilio generado por la ruptura del grupo funcional amida (**Esquema 16**).

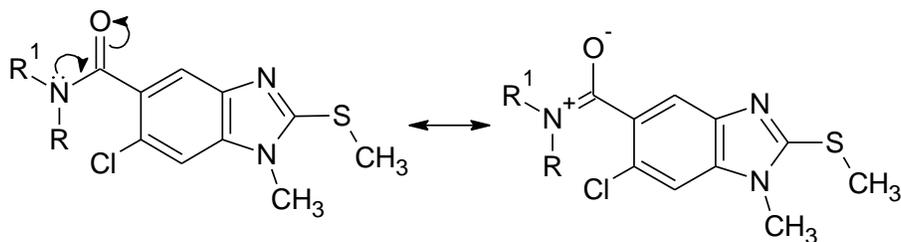
Esquema 16. Mecanismo de fragmentación de las carboxamidas en el que se obtiene el pico con $m/z=239$



Los espectros de RMN ^1H y de ^{13}C mostraron átomos diasterotópicos enlazados al nitrógeno de las amidas debido a la resonancia, **Esquema 17**, lo cual permitió que se distinguieran magnéticamente dichos átomos, a excepción de las carboxamidas **13b**, **13d**, **14b** y **14d** dadas las diferencias en los sustituyentes en dicho nitrógeno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esquema 17. Resonancia de las carboxamidas



El grupo metilo unido al azufre (SCH₃) en todos los compuestos finales apareció como una señal simple en el rango de 2.67-2.77 ppm, e integró para 3 hidrógenos cada uno. De igual forma, el grupo metilo en la posición 1 (NCH₃) de todos los compuestos finales apareció como una señal simple en el rango de 3.67-3.72 ppm, e integró para 3 hidrógenos cada uno. El espectro de RMN ¹H de la carboxamida **13a** presentó a los dos hidrógenos diasterotópicos en un desplazamiento de 7.48 y 7.79 ppm. Para el caso de la carboxamida **14a**, dichos átomos de hidrógeno se ubicaron en 7.58 y 7.82 ppm siendo los hidrógenos desplazados a frecuencias más altas los que se mantenían más cercanos al átomo de cloro, el cual por electronegatividad ejerce un mayor efecto de desprotección.

En el espectro de RMN ¹H de las carboxamidas **13b** y **14b** se observaron señales dobles a 2.76 y a 2.77 ppm, respectivamente, correspondientes al metilo enlazado al nitrógeno de la amida, que se acoplaron con el hidrógeno de la misma; por lo que dicho átomo de hidrógeno se presentó como una señal cuádruple en desplazamientos de 8.24 y 8.30 ppm para la carboxamida **13b** y **14b**, respectivamente. En el espectro de RMN ¹³C del compuesto **13b**, el metilo de la amida se apreció en la señal ubicada en 26.6 ppm mientras que para el compuesto **14b** se observó en 26.5 ppm.

En los espectros de RMN ¹H de las carboxamidas **13c** y **14c** se volvió a apreciar átomos diasterotópicos, con lo que se observaron a los metilos enlazados al grupo funcional amida, en diferentes desplazamientos; para el compuesto **13c** se apreciaron las señales simples con desplazamientos de 2.75 y 3.02 ppm; para el compuesto **14c** se observaron en las señales simples ubicadas en 2.77 y 3.02 ppm. De igual forma que para los compuestos **13a** y **14a**, los metilos más cercanos al átomo de oxígeno fueron los que se ubicaron en frecuencias más altas. En el espectro de RMN ¹³C también se apreció dicho efecto con las señales en 34.6 y 38.1 ppm correspondientes a los metilos del compuesto **13c**, mientras que para la molécula **14c** se localizan en 34.6 y 38.1 ppm.

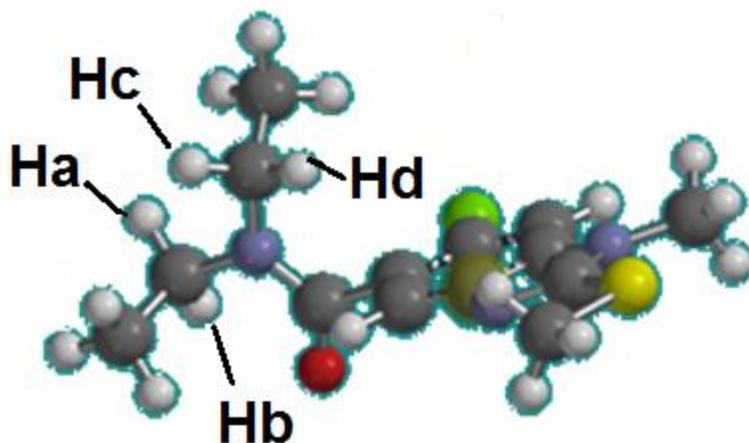
Los espectros de RMN ¹H de las carboxamidas **13d** y **14d** mostraron señales triples en 1.12 y en 1.16 ppm, respectivamente, correspondientes al metilo terminal de la cadena alifática de la amida, que se acoplaron con los hidrógenos del grupo metileno; dichos hidrógenos se observaron en una señal localizada en 3.26 y 3.29,

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

para el compuesto **13d** y **14d** respectivamente, con una multiplicidad debida al desdoblamiento de la señal por los acoplamientos con los hidrógenos del metilo y de la amida. El átomo de hidrógeno se presentó como una señal triple, por su acoplamiento con los hidrógenos del grupo metileno, en un desplazamiento de 8.30, para el compuesto **13d**, y de 8.39 ppm para la carboxamida **14d**. En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **13d** el metilo de la cadena alifática se ubica en 14.7 ppm y el metileno en 34.8 ppm. Para el caso del compuesto **14d** el metilo se localizó en 14.9 ppm y el metileno en 34.7 ppm.

El espectro de RMN ^1H del compuesto **13e** mostró que los metilenos y los metilos de las cadenas alquílicas son magnéticamente diferentes. Las señales en 0.99 y 1.19 correspondieron a los metilos terminales, de los cuales, la señal a frecuencias más altas se ubica el metilo más cercano al átomo de oxígeno del carbonilo. La señal múltiple en 3.03 ppm correspondió a Ha (**Figura 20**), la señal en 3.13 ppm correspondió al Hc, las señales en 3.31 y 3.39 ppm a Hd y Hb, respectivamente. El espectro de RMN ^{13}C mostró trece diferentes carbonos los cuales se asignaron a cada átomo de carbono en la molécula,

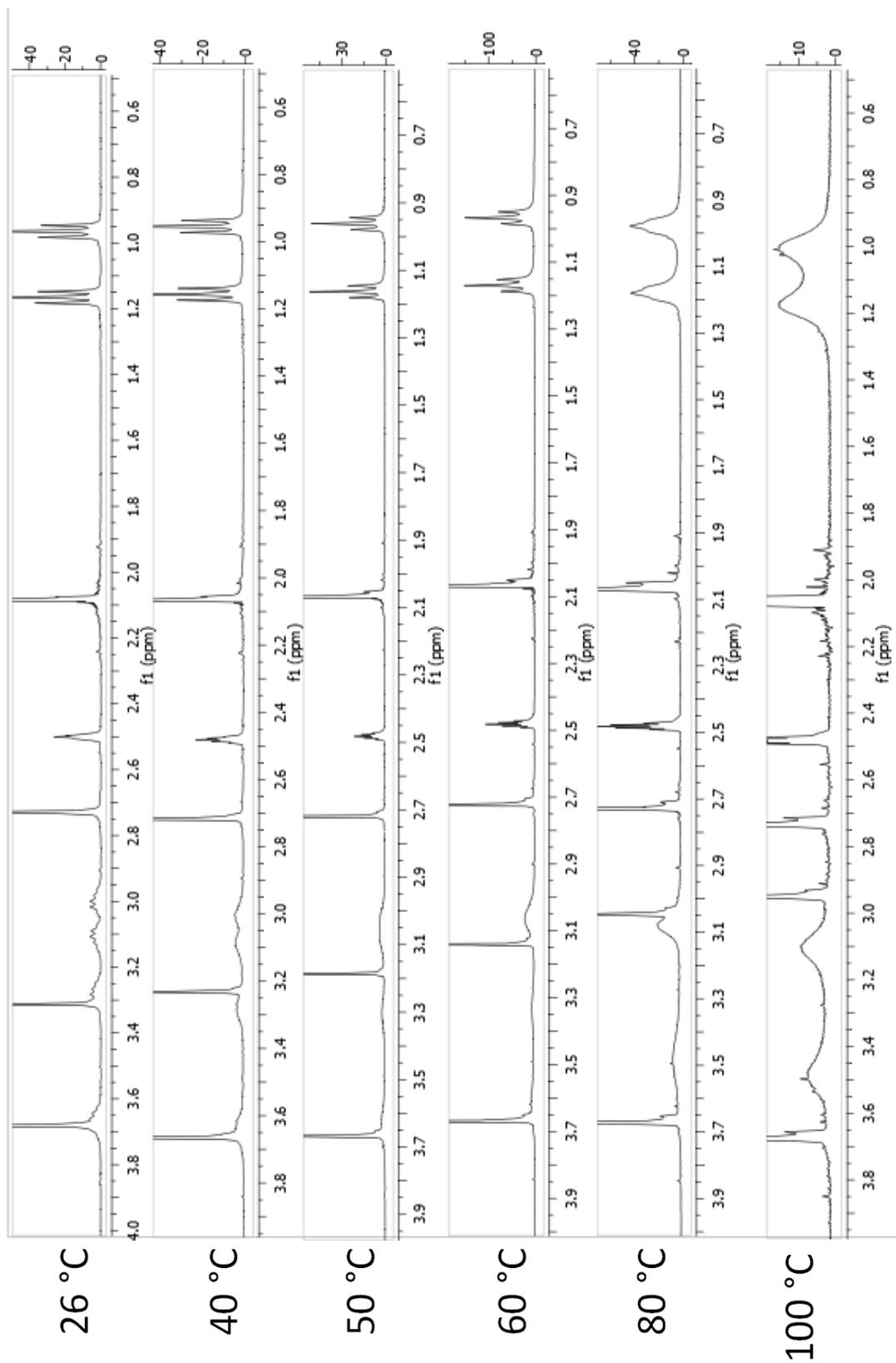
Figura 20. Conformación de la molécula **13e**



Para determinar que las señales correspondían a una sola molécula y no a una mezcla de isómeros, se corrieron espectros de RMN de protón a diferentes temperaturas (**Figura 21**). Se observó que a partir de 40°C las señales de los hidrógenos de los metilenos comenzaron a acercarse lo cual indicaba que esos átomos comenzaron a ser magnéticamente equivalentes. A 80°C se observaron solo dos señales correspondientes a los hidrógenos en los metilenos, además, en las señales de los metilos terminales de la cadena alifática comenzó a desaparecer la multiplicidad. A 100 °C las señales de metilenos y de los metilos aparecieron como dobles debido a que el desplazamiento de las señales de los átomos de hidrógeno químicamente equivalentes comenzaron a poseer el mismo desplazamiento al perder ligeramente sus diferencias magnéticas por la movilidad de la molécula a causa de la energía administrada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 21. Espectro de RMN ^1H a temperatura variable.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El espectro de RMN ^1H del compuesto **14e** mostró dos señales triples en 1.01 y en 1.20 ppm correspondiente a los metilos de la cadena alifática. Las señales multiples en 3.05, 3.16, 3.31, y 3.64 ppm corresponden a los hidrógenos de los metilenos. En el espectro de RMN ^{13}C se observaron las señales de los metilenos en 13.09 y 14.25 ppm; las señales de los metilos correspondieron a las señales en 38.9 y 42.8 ppm.

7.2. Resultados de la parte biológica

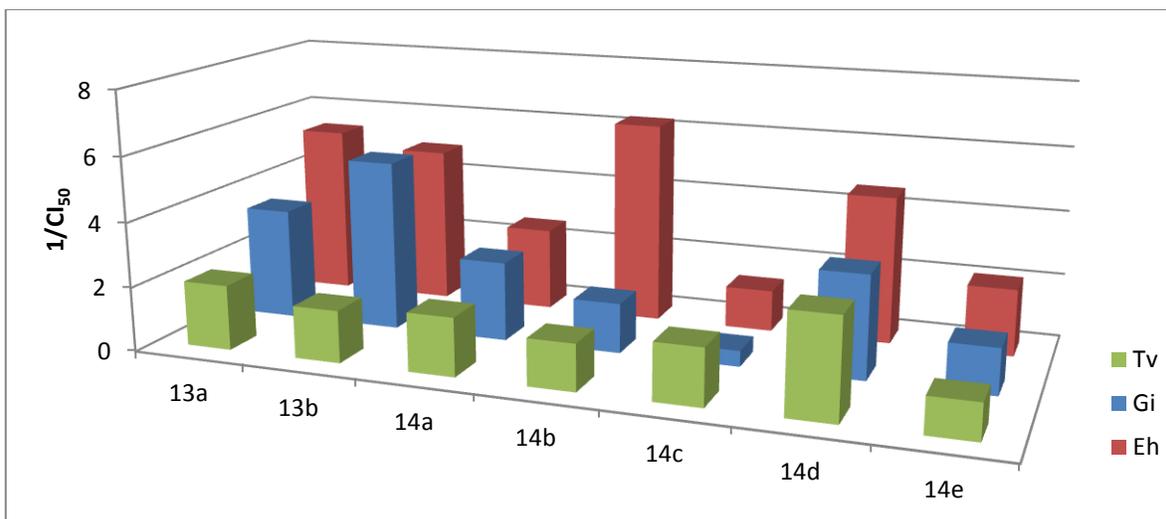
Las carboxamidas sintetizadas **13a-13e** y **14a-14e** se sometieron a pruebas de actividad in vitro contra *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*. Se determinó la susceptibilidad de estos protozoarios a los compuestos mediante el método de subcultivos, se obtuvieron la Cl_{50} mediante un análisis Probit. Los resultados se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Resultados de pruebas biológicas de los compuestos

Compuestos	<i>G. intetinalis</i>		<i>E. histolytica</i>		<i>T. vaginalis</i>	
	$\text{Cl}_{50}(\mu\text{M})$	$1/\text{Cl}_{50}$	$\text{Cl}_{50}(\mu\text{M})$	$1/\text{Cl}_{50}$	$\text{Cl}_{50}(\mu\text{M})$	$1/\text{Cl}_{50}$
13^a	0.291	3.432	0.179	5.559	0.484	2.062
13^b	0.189	5.289	0.203	4.904	0.617	1.620
14^a	0.406	2.458	0.387	2.583	0.551	1.813
14^b	0.645	1.550	0.159	6.273	0.689	1.450
14^c	2.033	0.491	0.775	1.289	0.567	1.763
14^d	0.313	3.188	0.218	4.576	0.324	3.084
14^e	0.699	1.430	0.481	2.078	0.897	1.113

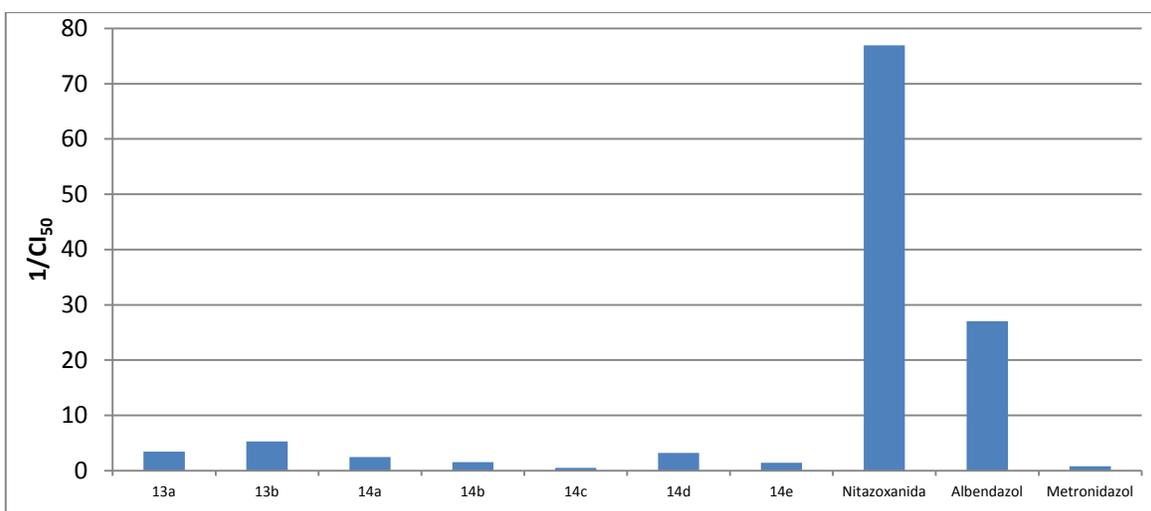
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Grafico 3. Actividad antiparasitaria de las carboxamidas **13a-13b** y **14a-14e**



De forma general se puede observar que todos los compuestos, a excepción del compuesto **14c**, presentaron mejor actividad que el Metronidazol ($CI_{50}=1.228 \mu M$), fármaco de elección contra *G. intestinalis*; sin embargo, no fueron mejores que el Albendazol ($CI_{50}=0.037 \mu M$) y la Nitazoxanida ($CI_{50}=0.013 \mu M$). Los compuestos con relación estructural 1,5, **13a** y **13b**, resultaron más activos que sus isómeros 1,6.

Grafico 4. Comparación de la actividad antiparasitaria de las carboxamidas **13a-13b** y **14a-14e** con los fármacos de referencia contra *G. intestinalis*

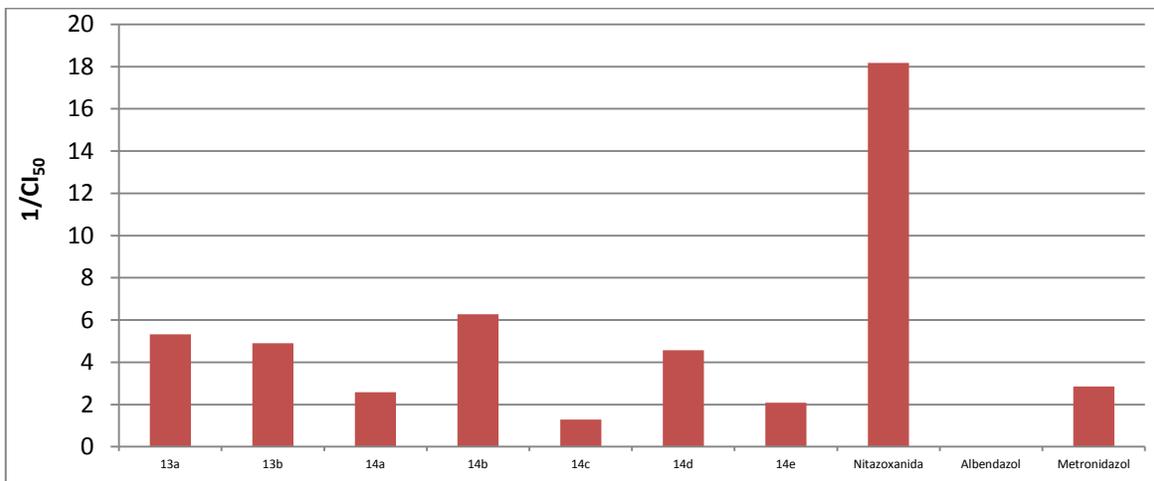


Para el caso de la actividad contra *E. histolytica*, se aprecia que los compuestos **13a**, **13b**, **14b** y **14d** presentan la mejor actividad comparados con el Metronidazol ($CI_{50}=0.35 \mu M$) y el Albendazol ($CI_{50}=56.6 \mu M$). Ninguno fue mejor que la Nitazoxanida ($CI_{50}=0.055 \mu M$). El compuesto **14b** resulto ser el más activo,

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

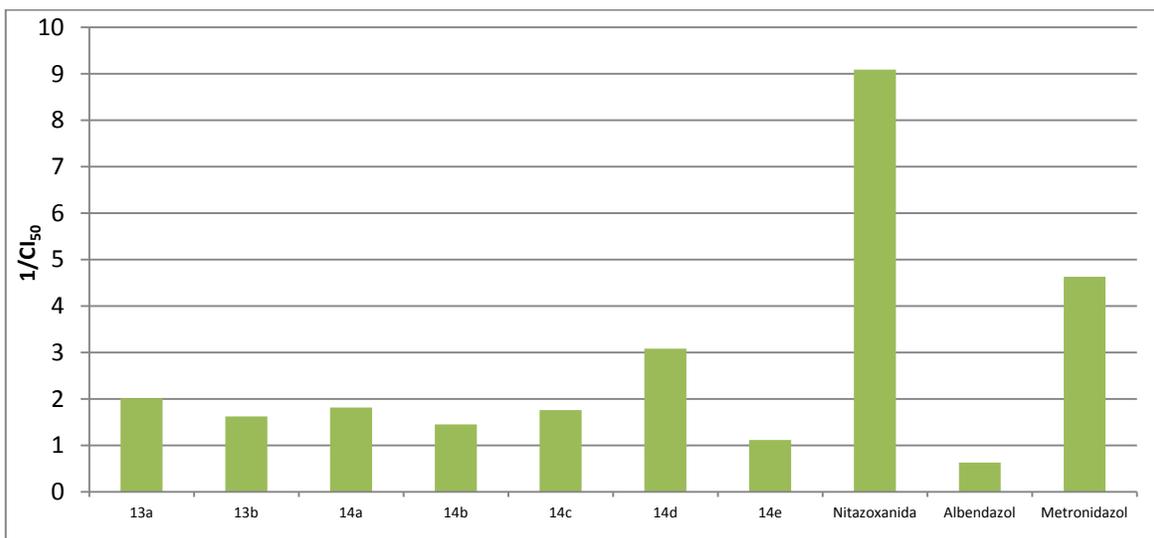
superando 1.27 veces su valor de actividad que su isómero (**13b**); sin embargo, el compuesto **13a** resultó ser más activo que el compuesto **14a**.

Grafico 5. Comparación de la actividad antiparasitaria de las carboxamidas **13a-13b** y **14a-14e** con los fármacos de referencia contra *E. histolytica*



Para *T. vaginalis*, todos los compuestos presentaron mejores actividades que el Albendazol (CI₅₀=1.592 μM), sin embargo, no fueron más activos que el Metronidazol (CI₅₀=0.216 μM) ni la Nitazoxanida (CI₅₀=0.11 μM). En este caso no se observó una diferencia significativa en los valores de actividad de los isómeros.

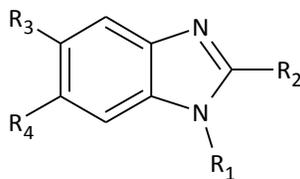
Grafico 6. Comparación de la actividad antiparasitaria de las carboxamidas **13a-13b** y **14a-14e** con los fármacos de referencia contra *T. vaginalis*



Con el fin de determinar los requerimientos estructurales para la actividad antiparasitaria evaluada en esta tesis, se realizó una comparación de las actividades presentadas por los compuestos sintetizados en este trabajo y algunas carboxamidas sintetizadas en el laboratorio 122.

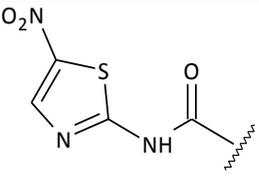
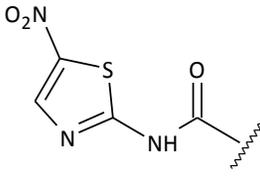
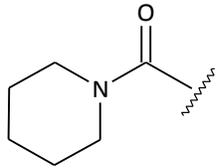
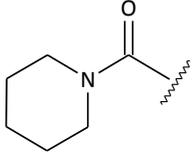
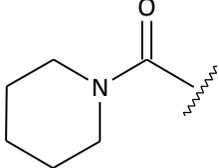
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 8. Actividad de carboxamidas sintetizadas en el laboratorio 122



Compuesto	Sustitución en el bencimidazol				pCl ₅₀ (G. intestinalis)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
13a	CH ₃	SCH ₃	CONH ₂	Cl	6.54
13b	CH ₃	SCH ₃	CONHCH ₃	Cl	6.72
14a	CH ₃	SCH ₃	Cl	CONH ₂	6.39
14b	CH ₃	SCH ₃	Cl	CONHCH ₃	6.19
14c	CH ₃	SCH ₃	Cl	CON(CH ₃) ₂	5.69
14d	CH ₃	SCH ₃	Cl	CONHCH ₂ CH ₃	6.50
14e	CH ₃	SCH ₃	Cl	CON(CH ₂ CH ₃) ₂	6.16
18	CH ₃	SCH ₃	CONH ₂	H	6.69
19	CH ₃	SCH ₃	CONHCH ₃	H	6.59
20	CH ₃	SCH ₃	CON(CH ₃) ₂	H	6.97
21	CH ₃	SCH ₃	CONHCH ₂ CH ₃	H	6.62
22	CH ₃	SCH ₃	CON(CH ₂ CH ₃) ₂	H	7.17
23	CH ₃	SCH ₃	H	CONH ₂	6.97
24	CH ₃	SCH ₃	H	CONHCH ₃	6.60
25	CH ₃	SCH ₃	H	CON(CH ₃) ₂	7.12
XV	H	SCH ₃	CONH ₂	H	7.15
XVI	H	SCH ₃	CONHCH ₃	H	7.74
XVII	H	SCH ₃	CON(CH ₃) ₂	H	7.14
XVIII	H	SCH ₃	CONHCH ₂ CH ₃	H	7.07

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

XIX	H	SCH ₃	CON(CH ₂ CH ₃) ₂	H	6.46
CMC-19	CH ₃	SCH ₃		Cl	8.00
CMC-20	CH ₃	SCH ₃	Cl		8.30
LBN-13	CH ₃	SCH ₃		Cl	6.91
SRE-37	CH ₃	SCH ₃	Cl		5.15
2	H	SCH ₃		H	6.44

La presencia del átomo de cloro en posición 5 o 6 confiere un impedimento a la oxidación metabólica en dicha posición que favorecería a un aumento de la actividad antiparasitaria; sin embargo, la comparación de los valores de actividad del compuesto **18** con el compuesto **13a**, así como la actividad de los compuestos **14a-14c** comparada con la de los compuestos **23-25**, denotó que la presencia del cloro en carboxamidas benzimidazólicas no favorece a dicho aumento. No sucede lo mismo con los compuestos **19** y **13b**, donde el isómero que posee un átomo de cloro en la posición 6, posee mayor actividad. Restarían obtener los resultados de actividad de los compuestos **13c-13e** para complementar el estudio.

Los compuestos **14a** y **14b**, con relación estructural 1-6, presentaron actividades inferiores a los compuestos **13a** y **13b**, con relación estructural 1-5, lo cual indica que se debe mantener el átomo de cloro en la posición 6 y a las carboxamidas en la posición 5. Sin embargo, dicha observación se mantiene solamente con

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

carboxamidas alquílicas, debido a que la presencia de un heterociclo unido al nitrógeno de la amida aumenta exponencialmente la actividad como se observó en los compuestos **CMC-19** y **CMC-20**, donde el compuesto **CMC-20**, con relación estructural 1-6, resultó ser el más activo.

El compuesto **14e** posee mayor actividad que el compuesto **SER-37** lo cual sugiere que un aumento en los grados de libertad de la amida alquílica favorece a la actividad antiparasitaria, sin embargo, faltaría determinar la actividad del compuesto **13e** para complementar.

8. CONCLUSIONES.

Con base en los objetivos planteados, se sintetizaron 5 nuevos derivados de la 6-cloro-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida y 5 nuevos derivados de la 5-cloro-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida con buenos rendimientos.

Las rutas sintéticas planteadas resultaron ser las adecuadas para la síntesis de los intermediarios del presente trabajo de tesis; cabe destacar que la síntesis del éster como primer paso en ambas rutas sintéticas facilitó considerablemente los pasos posteriores. La ruta sintética alternativa (7.1.1.1) que parte del ácido 2,4-diclorobenzoico para la obtención del isómero **11** (Figura 24) con relación estructural 1,5, no fue la adecuada y se tuvo que abandonar ya que la sustitución nucleofílica aromática con metilamina llevó a la formación de dos productos en relación 50:50 que resultó imposible de separar.

La nitración del compuesto (**4'**) tuvo el rendimiento más bajo de todas las reacciones realizadas. El empleo de otro agente nitrante, así como otra metodología, resultó inadecuada para la obtención selectiva del compuesto 2-cloro-5-acetamido-4-nitrobenzoato de metilo, ya que se favoreció la sustitución en la posición 6.

La síntesis de los intermediarios se llevó a cabo con rendimientos aceptables y todos ellos fueron purificados y caracterizados mediante la utilización de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

La metodología óptima para la síntesis de las carboxamidas bencimidazólicas de esta tesis se logró mediante la activación del ácido carboxílico con cloruro de tionilo in situ, seguido de la adición de la amina adecuada y el empleo de THF como disolvente. A pesar de ser una metodología más compleja, la purificación de las carboxamidas finales resultó ser muy sencilla y se obtuvieron con buenos rendimientos. Los compuestos sintetizados tuvieron actividades contra *G. intestinalis* y *E. histolytica* superiores al Mebendazol, fármaco de referencia. También tuvieron actividades superiores contra *T. vaginalis* que el albendazol. Con los resultados obtenidos se determinó que los compuestos con relación estructural 1,5 (**13a-13b**) poseen mayor actividad que los isómeros 1,6 (**14a-14e**). La presencia del átomo de cloro en la posición, en lugar de un átomo de hidrógeno, no manifestó un cambio sustancial en la actividad contra *G. intestinalis*.

9. PARTE EXPERIMENTAL

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

9.1. Instrumentación

- El peso de las sustancias se determinó en una balanza granataria SCIENTECH SL600, o bien, en una balanza analítica Sartorius A210P.
- Para efectuar las reacciones a temperatura constante se empleó una parrilla IKA modelo RCT básica con sensor de temperatura modelo IKA ETS-D4 fuzzy.
- La hidrogenación catalítica se realizó en un hidrogenador marca Parr Modelo 3926EG con 60 lb/in² y 80 °C como capacidad máxima, adaptado con un tanque de hidrógeno INFRA y como catalizador Ni-Raney marca Aldrich.
- La determinación de los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Büchi modelo B-540, utilizando capilares de vidrio y no están corregidos.
- La concentración de las soluciones se realizó a presión reducida por medio de un rotaevaporador Büchi Modelo R-215 con condensador vertical de dedo frío y baño B-491. 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.
- La determinación de los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se realizaron en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química, UNAM. Para ello se empleó un espectrómetro Varian Modelo Utility Inova de 300 MHz, utilizando Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; se usó sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO-d₆) como disolvente. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un equipo JOEL modelo JMS-SX 102 utilizándose la técnica de introducción directa (ID) e impacto electrónico (IE). Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier, marca Perkin Elmer modelo Spectrum 400.
- Reactivos y disolventes: las materias primas iniciales, se adquirieron de la casa Sigma-Aldrich y se utilizaron como tales sin ninguna purificación. De la misma casa se adquirió el catalizador Ni-Raney suspendido en agua

PARTE EXPERIMENTAL

alcalina. Los disolventes empleados en las reacciones fueron del grado RA y QP.

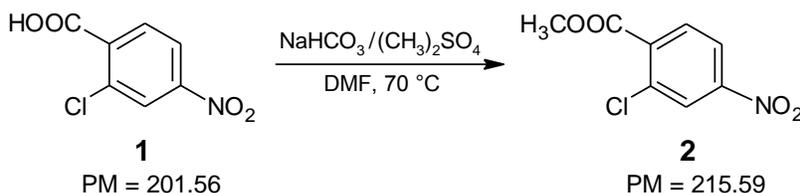
- El avance de las reacciones y la pureza de los compuestos se determinó por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60. Los compuestos orgánicos fueron visualizados con luz ultravioleta. El sistema de elución utilizado fue el siguiente:

Sistema	Composición	Proporción
I	Cloroformo-Metanol	95:5
II	Hexano-Acetato de etilo	50:50
III	Cloroformo-Metanol	99:1
IV	Hexano-Acetato de etilo	60:40

9.2. Metodología para la síntesis de intermediarios y productos finales

9.2.1. Metodología para la síntesis de la serie con relación estructural metilo-carboxamida: 1-5

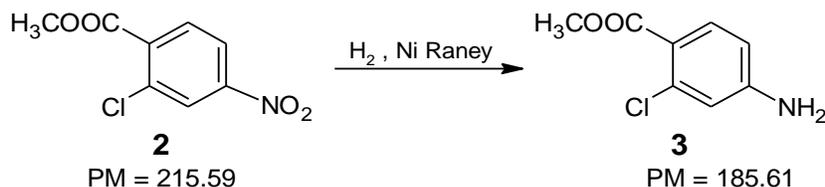
9.2.1.1.2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)



En un matraz de bola de 1 L con 2 bocas, adaptado con un termómetro y una columna Vigreux, se disolvieron 100.28 g (0.4975 mol) del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico en 250 mL de dimetilformamida (DMF) con agitación constante. Posteriormente se adicionaron cuidadosamente 87.70 g (1.044 mol) de NaHCO₃ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después se añadieron gota a gota 93.31 g (70 mL, 0.7398 mol, 1.487 eq.) de sulfato de dimetilo ((CH₃)₂SO₄) y se dejó reaccionar 30 min a 60 °C. Una ccf indicó el consumo total del ácido 1, por lo que la mezcla de reacción se vertió sobre 750 mL de agua fría, se agitó y el sólido amarillo se separó por filtración con vacío, se lavó con abundante cantidad de agua y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 102.89 g (95.93%) de un sólido amarillo, una sola mancha por ccf ($R_f = 0.64$, Sistema I). Se tomó una pequeña fracción y se recristalizó de etanol con lo que se obtuvieron cristales con punto de fusión de 75.8-76.3 °C.

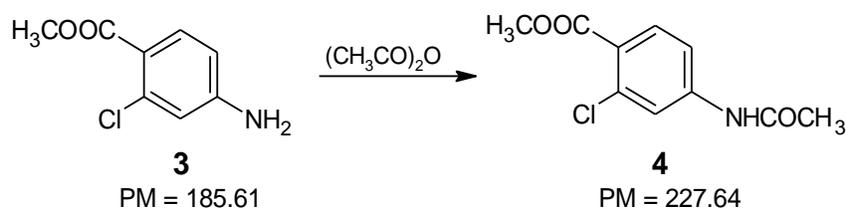
PARTE EXPERIMENTAL

9.2.1.2 4-Amino-2-clorobenzoato de metilo (3)



En una botella de hidrogenación de 250 mL se colocaron 30.02 g (0.1392 mol) de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo disueltos en 150 mL de metanol. Enseguida se adicionaron. Se pesaron 10.22 g (30 %) del catalizador Ni-Raney, previamente lavado dos veces con agua y una vez con metanol. Posteriormente se colocó la botella de hidrogenación en el hidrogenador, se purgó tres veces con 30 lb/in² de H₂ y se cargó con 60 lb/in², se agitó a temperatura ambiente y cuando se consumió el H₂ se volvió a recargar de nuevo. Esta operación se repitió hasta que no hubo más consumo de H₂. Se consumieron 607 lb/in² de H₂. La solución se filtró a través de una cama de celita para retirar el catalizador y la solución traslucida obtenida con un ligero color verde se concentró en el rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo un sólido blanco, una sola mancha por ccf ($R_f = 0.55$, Sistema I). El producto crudo se empleó inmediatamente en la siguiente reacción.

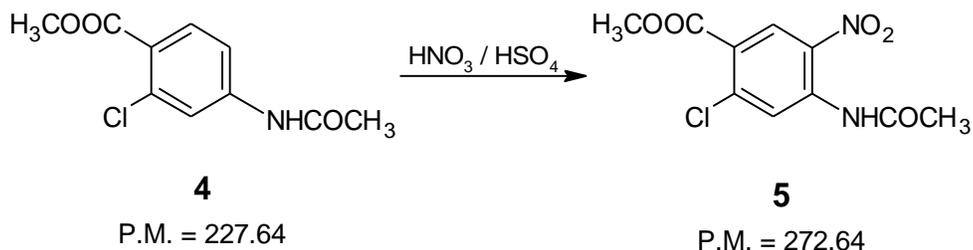
9.2.1.34-Acetamido-2-clorobenzoato de metilo (4)



En un vaso de precipitados de 500 mL, adaptado con un termómetro, se colocaron 21.6 g (20 mL, 0.2116 mol) de anhídrido acético a los que se le adicionó el producto crudo de la reacción anterior. La adición se realizó poco a poco, agitando vigorosamente con una varilla de teflón y cuidando que la temperatura no pasara de 50 °C. Después de 30 min una ccf indicó el consumo total de la materia prima, por lo que la mezcla se vertió sobre agua fría, se agitó hasta disgregar el sólido blanco formado, se filtró con succión lavando repetidas veces con agua y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 29.18 g (92.1% a partir de 2) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf ($R_f = 0.38$, Sistema I). Una fracción se recristalizó de tolueno obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de 115.3-115.8 °C.

PARTE EXPERIMENTAL

9.2.1.4. 4-Acetamido-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)

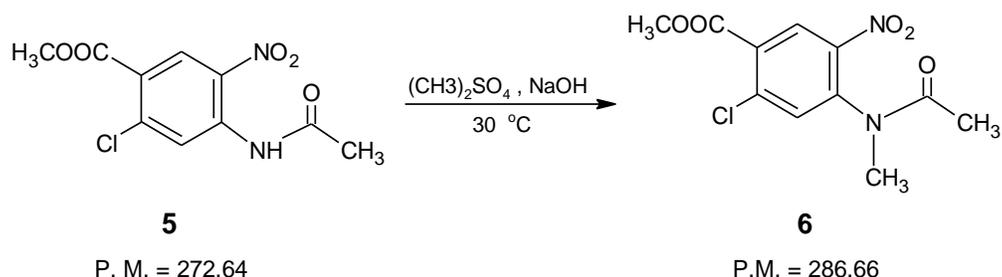


Se midieron 80 mL de H_2SO_4 concentrado y se colocaron en un vaso pp de 600 mL en baño de hielo. Posteriormente se pesaron 30.12 g (0.1323 moles) de 4-acetamido-2-clorobenzoato de metilo y se fueron disolviendo en el ácido conservando la temperatura entre 0-5 °C.

De forma paralela se preparó la mezcla sulfonítrica adicionando gota a gota 13.59 mL (0.1985 moles) de HNO_3 concentrado a 13.59 mL H_2SO_4 concentrado manteniendo la temperatura entre 0-10 °C. Consecutivamente la mezcla sulfonítrica se adicionó gota a gota a la materia prima manteniendo la temperatura entre 5-10 °C. Terminada la adición se dejó reaccionar 50 min. y se realizó CCF con lo que se observó la formación de dos productos.

La mezcla de reacción se arrojó a 700 g de hielo en agitación vigorosa donde se formó un sólido amarillo fuerte el cual se filtró al vacío, el cual se lavó varias veces con agua fría para retirar el ácido. Al sólido se le realizó en primera instancia una extracción sólido-líquido con metanol frío y después una recrystalización de metanol obteniendo cristales amarillos con punto de fusión de 141.4-142.4, $R_f = 0.72$ (sistema I) y un rendimiento de 69.3%.

9.2.1.5.4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6).

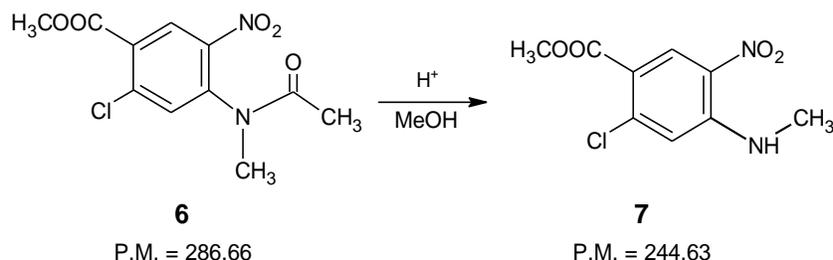


Se colocaron 30 g (0.110 mol) del 4-acetamido-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con termómetro, embudo de adición, agitación magnética y atmosfera de nitrógeno. Se fueron adicionando gota a gota

PARTE EXPERIMENTAL

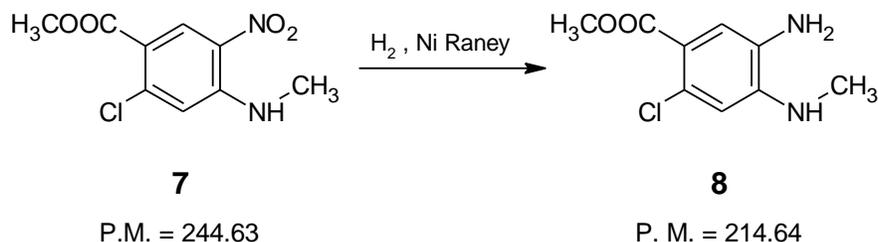
42 mL (0.440 mol) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en agitación constante. Posteriormente se goteó muy lentamente una solución concentrada de NaOH (17.6 g en 18 mL de agua.) manteniendo la temperatura entre 30-35°C. Se dejó reaccionar por 50 min y se realizó CCF con lo que se comprobó la ausencia de materia prima. La mezcla de reacción se agregó a 100 g de hielo con lo que se formó un sólido amarillo muy claro el cual se filtró al vacío; se lavó con abundante agua y se hizo una extracción sólido-líquido con metanol frío logrando obtener el producto puro con 84.5% de rendimiento. El punto de fusión fue de 107.8-108.4 °C y con $R_f = 0.63$ (sistema I). Del sólido se tomó una pequeña fracción y se recristalizó de MeOH.

9.2.1.6. 4-(Metilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7)



Se pesaron 26.74 g (0.093 mol) de 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo y se colocaron en un matraz de bola de una boca. Se adicionaron 261 mL de metanol. Posteriormente se gotearon 27 mL de H_2SO_4 concentrado; terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo y se mantuvo así por 3 h. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente donde se observó la formación de un sólido color naranja. A continuación se retiró parte del disolvente en el rotaevaporador y se dejó enfriar en el congelador. Se filtró al vacío y se lavó con un poco de metanol frío, obteniéndose cristales de color amarillo muy finos de apariencia esponjosa con $R_f = 0.73$ (sistema I) y un rendimiento de 75.3%. el punto de fusión del sólido fue de 191.1-192.5. Se tomó una pequeña fracción y se recristalizó de MeOH.

9.2.1.7. 5-Amino-2-cloro-4-(metilamino)benzoato de metilo (8).

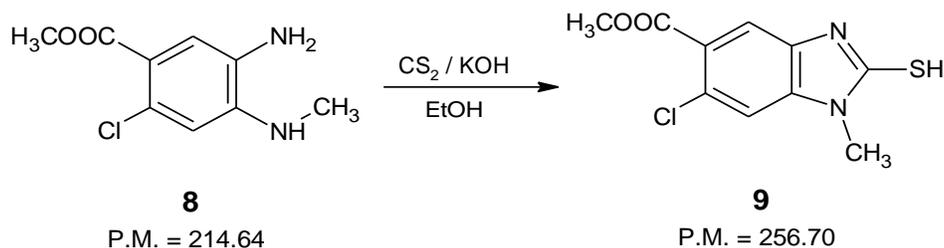


Se pesaron 11.2 g (0.045 mol) de 4-(metilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo y se suspendieron en una mezcla de MeOH:AcOEt (1.5:1) en un frasco de hidrogenación y se agregaron 5.2 g (30 %) de catalizador Ni-Raney previamente lavado con metanol.

PARTE EXPERIMENTAL

Una vez montado el equipo de hidrogenación, se purgó el sistema 3 veces con 30 lb/in² de hidrógeno. La reacción se llevó a cabo a 30 °C por 2 y media horas consumiéndose un total de 191 lb/in² de hidrógeno. La CCF reveló ausencia de materia prima y la formación de un producto principal con $R_f = 0.48$ por lo que la mezcla de reacción se filtró al vacío con celita para retirar el catalizador con lo que se obtuvo una solución traslucida color café el cual se concentró en el rotaevaporador a sequedad obteniéndose un sólido café claro que se llevó de inmediato a la siguiente reacción.

9.2.1.8. 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazolcarboxilato de metilo (9).



El 5-amino-4-(metilamino)-2-clorobenzoato de metilo, de la reacción anterior, se suspendió en 130 mL de etanol en un matraz de bola de tres bocas adaptado con termómetro, embudo de adición y atmosfera de nitrógeno, y se agregó gota a gota el xantato (cuya síntesis se explica más adelante). Una vez terminada la adición se puso en agitación a 70 °C por 72 h. Después de este tiempo la CCF reveló que la materia prima se había consumido y que se había formado un producto principal.

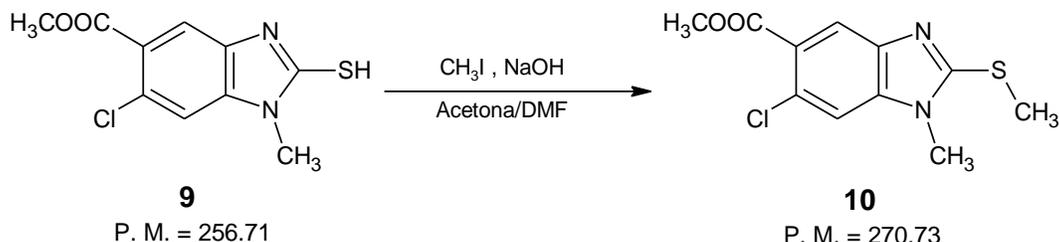
A continuación la reacción se adicionó en 500 mL de hielo agitación y se ajustó el pH a 5 con HCl al 10%, se lavó con metanol frío y se obtuvo un sólido gris el cual hubo se purificó disolviendo el sólido en una mezcla DMF/metanol (70 mL / 30 mL) a reflujo y pasándolo dos veces con carbón activado con lo que se obtuvo un sólido blanco que corresponde al producto puro con un rendimiento de 64.4% y un $R_f = 0.53$ (sistema I). Del solido se tomó una fracción y se recrystalizo en una mezcla de MeOH/DMF 90:10 con lo que obtuvieron cristales blancos con punto de fusión de 235.6-238.8 °C.

Síntesis del xantato de dietilo:

Considerando un rendimiento teórico del 100% de la hidrogenación, 9.65 g (0.045 mol) de 5-amino-4-(N-metilamino)-2-clorobenzoato de metilo, se pesaron 5.39 g (0.09 mol) de KOH y se disolvieron en una mezcla de agua:etanol (1:1.7). Posteriormente, en un baño de hielo y bajo una atmósfera de nitrógeno, se gotearon 5 mL de CS₂ (0.09 moles) y se dejó reaccionar hasta obtener una solución color naranja.

PARTE EXPERIMENTAL

9.2.1.9.6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)

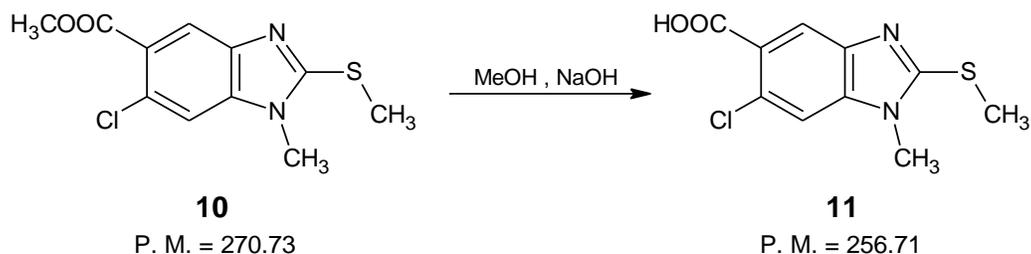


Se pesaron 7.54 g (0.029 mol) de 6-cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y se suspendieron en una mezcla Acetona/DMF (70 mL / 20 mL).

Se le agregó una solución de NaOH, previamente preparada con 1 equivalente de NaOH (1.16 g) y 1.5 mL de agua. Ya una vez que se tuvo esta mezcla, se goteó 1.83 mL (0.029 mol) de CH₃I (1 equivalente) en un baño de hielo. Terminada la adición se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se realizó CCF, como la placa reveló presencia de materia prima se le adicionaron 1 equivalente más de sosa acuosa y 0.5 equivalentes de yoduro de metilo.

Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se tornó traslúcida. Una CCF mostro la ausencia de materia prima y la formación de un producto con R_f = 0.61 (Sistema I). Se procedió a tratar la reacción vertiéndola en 500 mL de agua fría en agitación y se neutralizó. Se filtró al vacío y se lavó repetidas veces con agua fría, obteniéndose un sólido blanco el cual se recrystalizó de EtOH obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 115.1-116.8 °C.

9.2.1.10. Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (11)

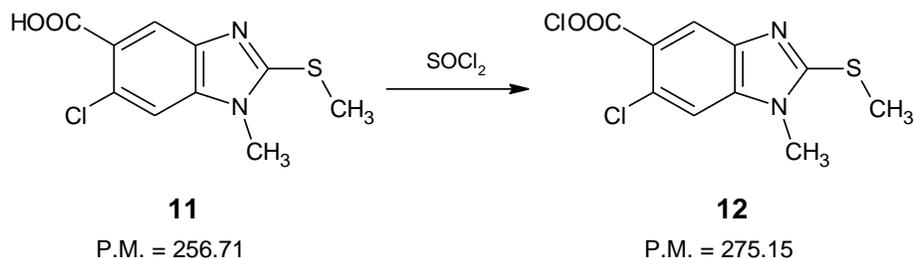


Se pesaron 7.62 g (0.028 mol) de 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y se suspendieron en 80 mL de metanol. Posteriormente se

PARTE EXPERIMENTAL

adicionó lentamente una solución de NaOH concentrada, 2.25 g NaOH en 2.5 mL H₂O. Se dejó reaccionar por una hora a temperatura de reflujo después de la cual se realizó CCF con la que se observó el consumo de la materia prima por lo que la mezcla de reacción se vertió en hielo en y se ajustó el pH a 5 con HCl 10% presentándose la formación de un sólido que se filtró al vacío y se lavó varias veces con agua obteniendo un solo producto que presentó un $R_f = 0.18$ (sistema II) y un rendimiento de 96.42%.

9.2.1.11. Cloruro de 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carbonilo (12)



En un matraz de bola de 50 mL conectado con una trampa de sosa se colocó 1 g (0.0039 moles) del ácido 6-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico al cual se le agregaron 2.26 mL (0.0312 moles) de SOCl₂. La reacción se dejó a 50 °C en agitación constante por 4 horas. Se comprobó el consumo de la materia prima por CCF derivatizando al éster. Se retiró el SOCl₂ restante por medio de una destilación con benceno obteniendo un sólido color beige. El producto de reacción se llevó inmediatamente a la formación de la amida.

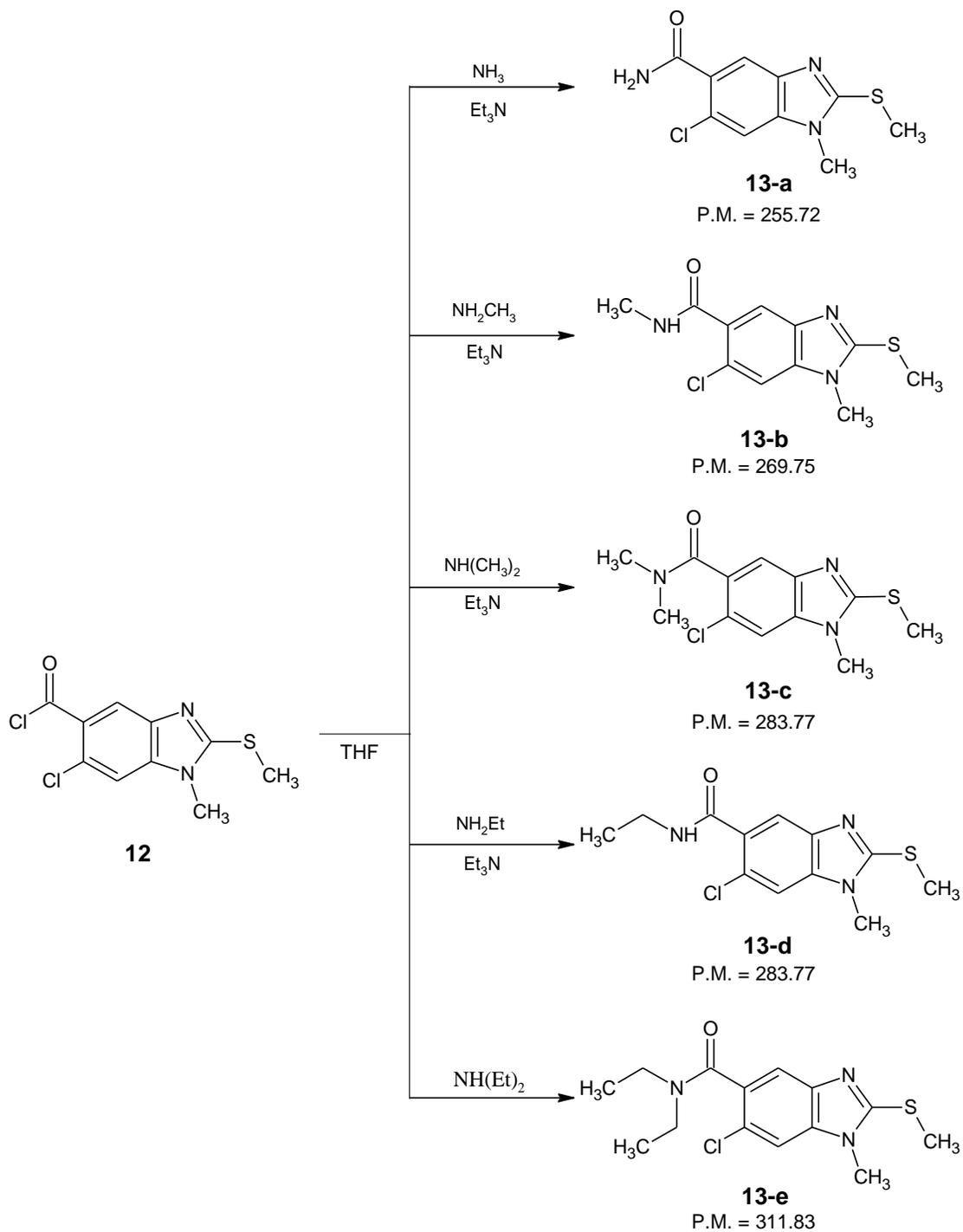
9.2.1.12. Síntesis de carboxamidas (13a-d)

El compuesto **12** se suspendió en THF en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con trampa de humedad, embudo de adición y en baño de hielo. Una vez que se enfrió la mezcla de reacción se conectó el matraz a un matraz generador en el cual se habían colocado 6 equivalentes de la amina correspondiente y a los cuales se les goteó poco a poco una solución concentrada de sosa en agitación constante y a 40°C. Después de agregar 1 equivalente de sosa se agregaron 3 equivalentes de Et₃N a la mezcla de reacción de amida. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente toda la noche.

9.2.1.13 Síntesis de carboxamida 13-e

El compuesto **12** se suspendió en THF en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con trampa de humedad y con embudo de adición. Se agregaron 1.2 mL de dietilamina en frío después de lo cual se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente con lo que se dejó reaccionar toda la noche.

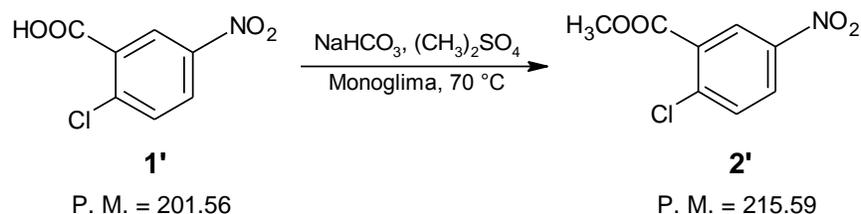
PARTE EXPERIMENTAL



PARTE EXPERIMENTAL

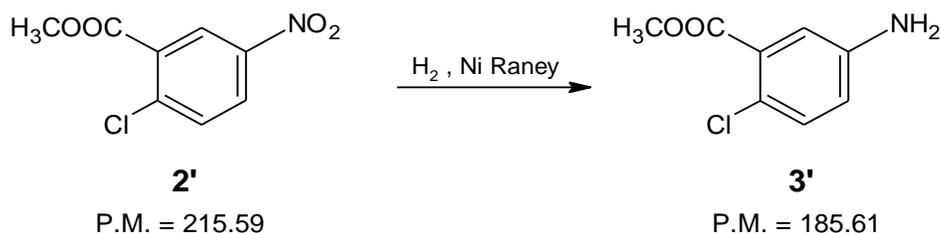
9.2.2. Metodología para la síntesis de la serie con relación estructural 1,5

9.2.2.1. 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')



En un matraz de bola de 1 L de 2 bocas provisionado con un termómetro y una columna Vigreux se disolvieron 100 g (0.4961 moles) del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico en 250 mL de monoglima bajo agitación constante. Posteriormente se pesaron 87.70 g (0.993 moles) de NaHCO_3 y se fueron agregando poco a poco a la solución. Una vez que terminó la adición se añadieron unas pocas gotas de agua y se dejó reaccionar por 20 min. Después de los cuales se añadieron gota a gota 70 mL (0.5549 moles) de sulfato de dimetilo ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$) y se dejó reaccionar por 30 min. a $60\text{ }^\circ\text{C}$; una vez corroborada la ausencia de materia prima por CCF, la mezcla de reacción se arrojó en 750 mL de agua con lo que se formó un sólido beige el cual se filtró al vacío y se lavó con abundante agua. Se obtuvo un solo producto con $R_f = 0.63$ (sistema II) el cual se secó en la estufa toda la noche obteniendo un rendimiento de 80.3%. Una fracción se recristalizó de etanol obteniendo cristales blancos.

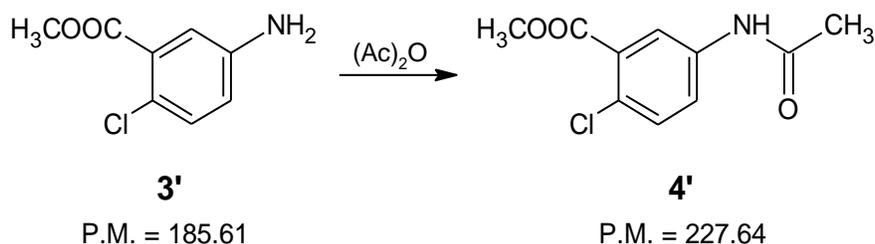
9.2.2.2. 5-amino-2-clorobenzoato de metilo (3')



En un frasco de hidrogenación de 250 mL se colocaron 30 g. (0.1391 moles) de 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo disueltos en 150 mL de metanol. Paralelamente se pesaron 10 g. (30 %) del catalizador Ni-Raney el cual se lavó 1 vez con agua y una vez con metanol, después de lo cual se agregó al frasco de hidrogenación procurando que no se secase el catalizador. Posteriormente se colocó el frasco de hidrogenación en el hidrogenador y se purgo 3 veces con 30 lb/in^2 ; el consumo total de hidrógeno fue de 584 lb/in^2 . Se comprobó la ausencia de materia prima por CCF. La solución se filtró en celita para retirar el catalizador con lo que se obtuvo una solución traslúcida con un ligero color verde la cual se concentró en el rotaevaporador obteniendo un sólido verdoso con $R_f = 0.64$ (sistema II) el cual se llevó de inmediato a la siguiente reacción.

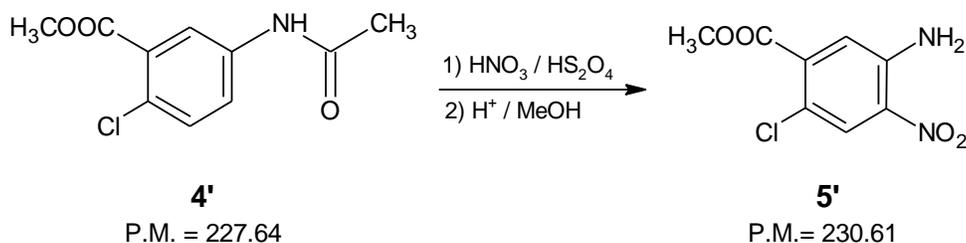
PARTE EXPERIMENTAL

9.2.2.3.5-Acetamido-2-clorobenzoato de metilo (4')



El producto de la reacción anterior se colocó en un matraz bola de una bocade 500 mL, se agregaron 20 mL de una mezcla de anhídrido acético/ácido acético (9:1). El matraz se tapó y se agitó manualmente hasta formar una solución manteniendo al matraz en baño de agua fría para evitar que la temperatura supere los 50 °C. Una vez que se enfrió la reacción se dejó a temperatura ambiente por 1 h. con lo que se observó la formación de un sólido de color verde claro. Posteriormente se realizó CCF mostrando un solo producto con $R_f = 0.51$. Se agregó agua fría al matraz de reacción y se separó el sólido por filtración al vacío y se lavó con abundante agua hasta retirar todo el ácido acético. Se obtuvo un rendimiento de 90.5%. Se separó una porción y se recrystalizó de tolueno obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 96.1-96.5 °C.

9.2.2.4. 5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5')



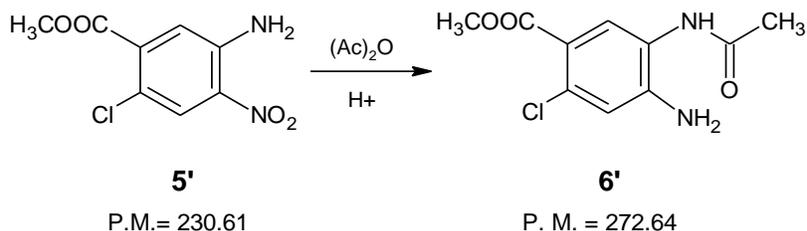
Se midieron 80 mL de H_2SO_4 concentrado y se colocaron en un vaso pp de 600 mL en baño de hielo. Posteriormente se pesaron 30 g (0.1317 moles) de 4-acetamido-2-clorobenzoato de metilo y se fueron disolviendo en el ácido conservando la temperatura entre 0-5 °C; una vez disuelta la materia prima se agregaron gota a gota 13.53 mL (0.1975 moles) de HNO_3 concentrado manteniendo la temperatura entre 0-10 °C. Terminada la adición se dejó reaccionar 15 min y se realizó CCF con lo que se observó la formación de dos productos en una relación 60:40.

La mezcla de reacción se arrojó a 700 g de hielo en agitación vigorosa donde se formó un sólido amarillo fuerte el cual se filtró al vacío, el cual se lavó varias veces con agua fría para retirar el ácido remanente. Posteriormente el sólido se colocó en un matraz de 500 mL de una boca adaptado con un refrigerante en posición de reflujo y se le agregaron 300 mL de una mezcla de $MeOH/H_2SO_4$ (9:1) y se calentó a reflujo por 30 min tras los cuales se observó la formación de un sólido naranja.

PARTE EXPERIMENTAL

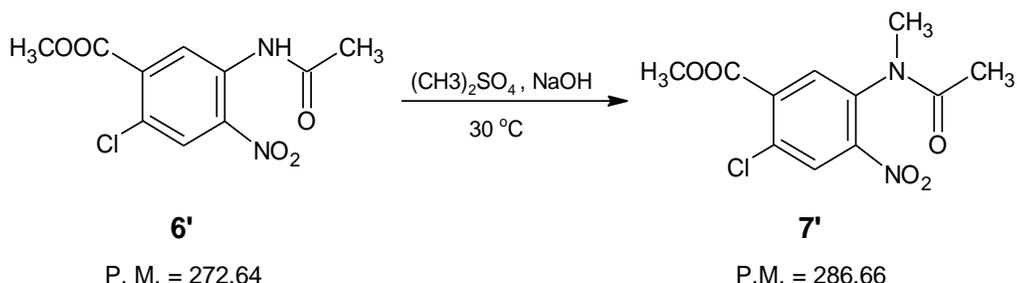
Al realizar la CCF se observó la ausencia de las materias primas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró al vacío. El sólido obtenido se lavó con metanol frío el cual resultó ser un solo producto con $R_f=0.58$ y punto de fusión de 186.6-187.4 °C.

9.2.2.5.5-Acetamido-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')



En un matraz de 1 boca se colocaron 20 mL de anhídrido acético y se les agrego una gota de H_2SO_4 . Posteriormente se agregaron lentamente 9.5 g (0.0413 moles) de 5-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo a la mezcla de reacción, procurando que la temperatura no supere los 50 °C. Terminada la adición de la materia prima se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con lo que se observó la formación de un sólido amarillo. La CCF mostro la ausencia de materia prima y la formación de un solo producto con $R_f = 0.44$ a la mezcla de reacción se le agrego agua fría y se filtró al vacío obteniendo un rendimiento de 96.2% de un sólido amarillo claro con punto de fusión de 116.4-116.6. Se tomó una pequeña fracción que se recristalizo de metanol.

9.2.2.6. 4-(N-metilacetamido)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7')

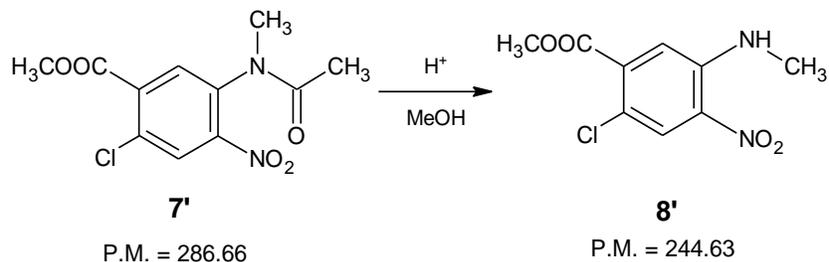


Se colocaron 10 g (0.0367 mol) del 5-acetamido-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo y 20 mL de monoglisma en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con termómetro, embudo de adición, agitación magnética y atmosfera de nitrógeno. Se fueron adicionando gota a gota 14 mL (0.1468 mol) de $(CH_3)_2SO_4$ en agitación constante a 30°C. Posteriormente se goteó muy lentamente una solución concentrada de NaOH (5.8 g en 6 mL de agua.) manteniendo la temperatura entre 30–35°C. Una vez adicionado la mitad de la solución de sosa se dejó reaccionar por 15 min y se realizó CCF con lo que se comprobó la ausencia de materia prima por lo que la mezcla de reacción se agregó a 50 g de hielo con lo que se formó un sólido amarillo claro el cual se separó por filtración al vacío; se lavó con abundante

PARTE EXPERIMENTAL

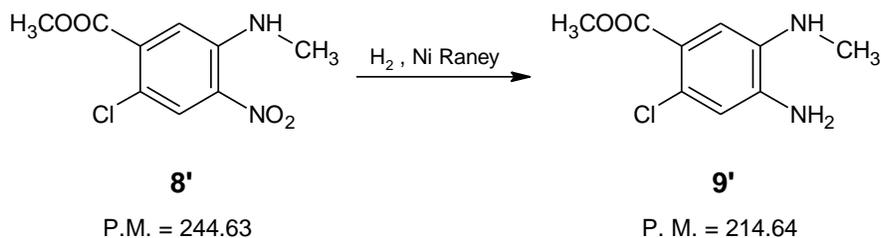
agua y se hizo una extracción sólido-líquido con tolueno logrando obtener el producto puro con $R_f = 0.54$ El sólido se recristalizó de metano obteniendo un cristales amarillos con punto de fusión de 119.1-119.6 y un rendimiento de 93.5%.

9.2.2.75-(Metilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (8')



Se pesaron 9 g (0.0314 mol) de 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo y se colocaron en un matraz de bola de dos bocas adaptado con embudo de adición y refrigerante en posición de reflujo. Se adicionaron 150 mL de metanol. Posteriormente se gotearon 9 mL de H_2SO_4 concentrado; terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo y se mantuvo así por 3 h. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente donde se observó la formación de un sólido color naranja opaco. A continuación se retiró parte del disolvente en el rotaevaporador y se dejó enfriar en el congelador. Se filtró al vacío y se lavó con un poco de metanol frío, obteniéndose cristales de color amarillo muy finos. La CCF reveló un solo producto con $R_f = 0.78$, punto de fusión de 136-136.6 y un rendimiento de 90.9%.

9.2.2.8. 5-amino-2-cloro-5-(metilamino)benzoato de metilo (9')



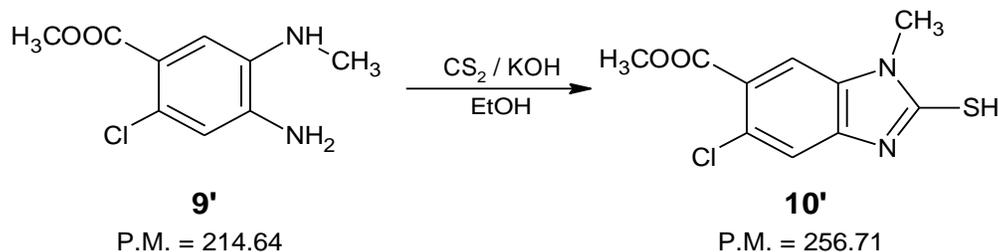
Se pesaron 10 g (0.0409 moles) de 5-(N-metilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo y se suspendieron en una mezcla de MeOH:AcOEt (1.5:1) en un frasco de hidrogenación y se agregaron 3 g (30 %) de catalizador Ni-Raney previamente lavado con agua y metanol.

Una vez montado el equipo de hidrogenación, se purgó el sistema 3 veces con 30 lb/in² de hidrógeno. La reacción se llevó a cabo a 30 °C por 2 y media horas consumiéndose un total de 205 lb/in² de hidrógeno. La CCF reveló ausencia de materia prima y un producto principal con $R_f =$ por lo que la mezcla de reacción se filtró al vacío con celita para retirar el catalizador con lo que se obtuvo una solución translúcida color café el cual se concentró en el rotaevaporador a

PARTE EXPERIMENTAL

sequedad obteniéndose un aceite viscoso color café que se llevó de inmediato a la siguiente reacción.

9.2.2.9.5-cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10')



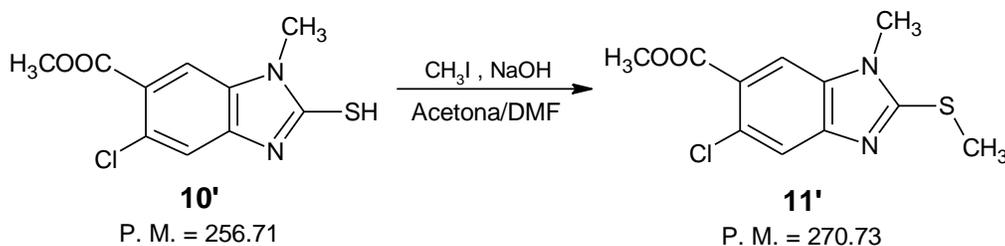
El 4-amino-5-(metilamino)-2-clorobenzoato de metilo, de la reacción anterior, se suspendió en 130 mL de etanol en un matraz de bola de tres bocas adaptado con termómetro, embudo de adición y atmosfera de nitrógeno, y se agregó gota a gota el xantato (cuya síntesis se explica más adelante). Una vez terminada la adición se puso en agitación a 50° C por 72 h. Después de este tiempo se realizó CCF revelando la ausencia de materia prima.

A continuación la reacción se adicionó en 500 mL de hielo con agitación y se ajustó el pH a 5 con HCl al 10%, se lavó con metanol frío y se obtuvo un sólido gris. El sólido se disolvió en una mezcla DMF/metanol (7:3) y se pasó por carbón activado con lo que se obtuvo un sólido blanco con $R_f = 0.15$, punto de fusión de 230.6-231-1 °C y un rendimiento de 63.7%.

Síntesis del xantato de dietilo:

Considerando un rendimiento teórico del 100% de la hidrogenación, 8.77 g (0.0409 mol) de 4-amino-5-(N-metilamino)-2-clorobenzoato de metilo, se pesaron 3.27 g (0.0818 mol) de KOH y se disolvieron en una mezcla de agua:etanol (1:1.7). Posteriormente, en un baño de hielo y bajo una atmósfera de nitrógeno, se gotearon 4.9 mL de CS₂ (0.0818 moles) y se dejó reaccionar hasta obtener una solución color naranja.

9.2.2.10. 5-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (11')

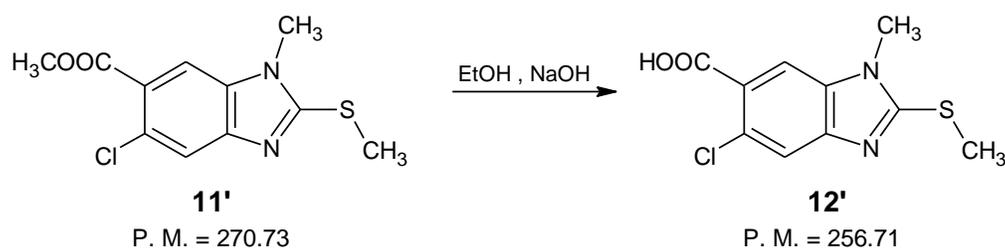


PARTE EXPERIMENTAL

Se pesaron 7g (0.0272 mol) de 5-cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo y se suspendió en una mezcla Acetona (70 mL). La mezcla de reacción se colocó en baño de hielo.

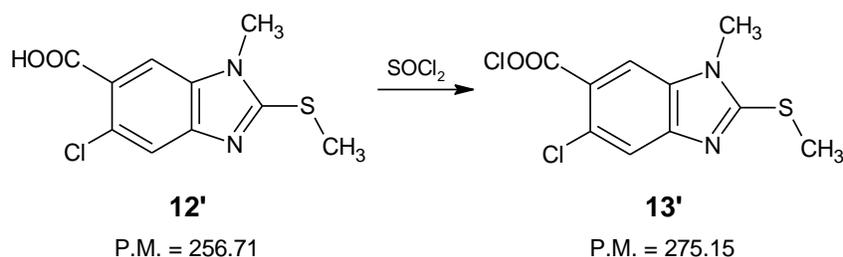
Se le agregó una solución concentrada de NaOH, previamente preparada. Posteriormente se gotearon 1.7 mL (0.0272 mol) de CH₃I. Terminada la adición se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente tras lo cual la mezcla de reacción se tornó traslúcida. La CCF mostro la ausencia de materia prima. Se procedió a tratar la reacción vertiéndola en 500 mL de agua fría en agitación y se llevó a pH neutro. El sólido se separó por filtración al vacío y se lavó repetidas veces con agua fría, obteniéndose un sólido blanco que corresponde al producto 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato con $R_f = 0.54$, punto de fusión de 123.4-124 °C y rendimiento de 92.1%.

9.2.2.11. Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (12')



Se pesaron 5 g (0.0185 mol) de 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de metilo y se suspendieron en 50 mL de etanol. Posteriormente se adicionó lentamente una solución de NaOH concentrada. Se dejó reaccionar por una hora a temperatura de reflujo después de la cual se realizó CCF con la que se observó el consumo de la materia prima. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se ajustó el pH a 5 con HCl 10% presentándose la formación de un sólido blanco que se filtró al vacío y se lavó varias veces con agua. Se obtuvo un solo producto que presentó un $R_f = 0.18$ con punto de fusión de 255.1-255.4 °C.

9.2.2.12. Cloruro de 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carbonilo (13')



En un matraz de bola de 50 mL conectado con una trampa de sosa se colocó 1 g (0.0039 moles) del ácido 5-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico al cual se le agregaron 2.26 mL (0.0312 moles) de SOCl₂. La reacción se dejó a

PARTE EXPERIMENTAL

50 °C en agitación constante por 4 horas. Se comprobó el consumo de la materia prima por CCF derivatizando al éster. Se retiró el SOCl_2 restante por medio de una destilación con benceno obteniendo un sólido color beige. El producto de reacción se llevó inmediatamente a la formación de la amida.

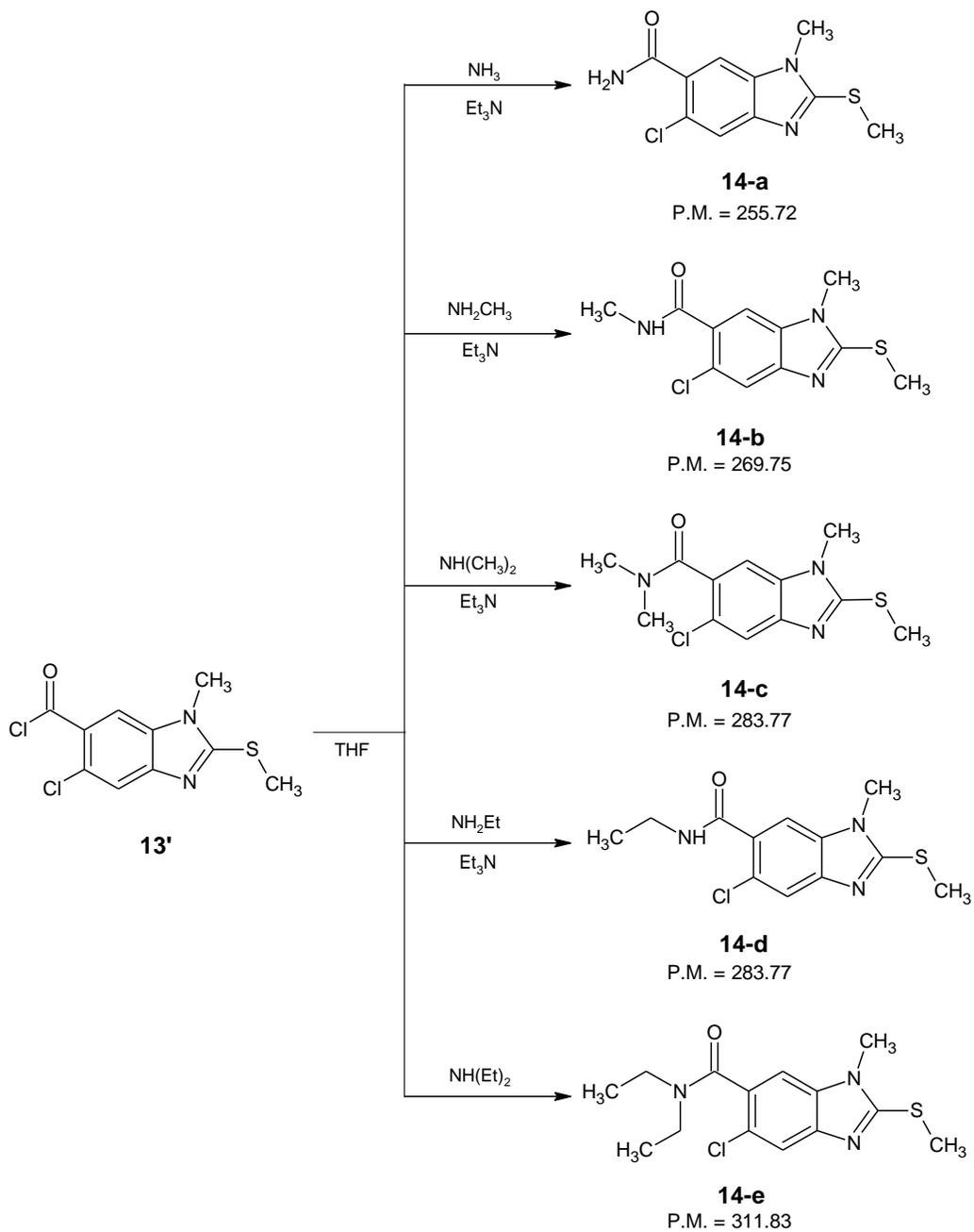
9.2.2.13. Síntesis de carboxamidas (14a-d)

El compuesto **13'** se suspendió en THF en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con trampa de humedad y conectado a un matraz generador como se observa en el esquema 2. En dicho matraz generador se colocaron 6 equivalentes de la amina a los cuales se les goteo poco a poco una solución concentrada de sosa en agitación constante y a 40°C. Después de dos horas se agregaron 3 equivalentes de Et_3N a la reacción. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente toda la noche.

9.2.2.14. Síntesis de carboxamida 14-e

El compuesto **13'** se suspendió en THF en un matraz de bola de 3 bocas adaptado con trampa de humedad y con embudo de adición. Se agregaron 1.2 mL de dietilamina y se dejó reaccionar a temperatura ambiente toda la noche.

PARTE EXPERIMENTAL



10. Bibliografía

1. La parasitosis a fin de siglo. <http://funsalud.org.mx> (9-01-**2014**).
2. Casos acumulados por entidad federativa de enfermedades infecciosas y parasitarias del aparato digestivo, semana epidemiológica No. 39 del 2002. *Boletín Epidemiología*; **2002**; (19); 7-10.
3. Rodríguez Guzmán L, Hernández Jerónimo EJ, Rodríguez García R. Parasitosis intestinal en niños seleccionados en una consulta ambulatoria de un hospital. *Rev.Mex. Ped.*; **2000**; (67); 117-122.
4. Dávila-Gutiérrez C, Trujillo-Hernández B, Vásquez C, Huerta M. Prevalencia de parasitosis intestinales en niños de zonas urbanas del estado de Colima, México. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, **2001**; (58); 234-239.
5. Cruz-Licea V, Morán-Álvarez C, Álvarez-Chacón R. Parasitosis intestinal en niños de una comunidad rural y factores de riesgo implicados en ellas. *Rev. Mex. Pediatr.* **1998**; (65); 9-11.
6. Sánchez-Vega JT, Tay-Zavala J, Robert-Guerrero L, Romero-Cabello R, Ruíz-Sánchez D, Rivas-García C. Frecuencia de Parasitosis intestinales en asentamientos humanos irregulares. *Rev. Fac. Med. UNAM*; **2000**; (43); 80-83.
7. Ximénez, C. G.: las parasitosis intestinales en México. Cuadernos funsalud No. 36. Fundación Mexicana para la salud, 2002. <http://funsalud.org.mx> (9-01-**2013**).
8. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/intd_boletin2.html (9-01-**2014**).
9. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/indice-2013.html> (9-01-**2014**).
10. Coombs, G. and Muller, M. Energy metabolism in anaerobic protozoa, *Biochemistry and Molecular Biology of Parasites*, San Diego: Academic Press, **1995**, 33-48.
11. Bogitsh, B. J; Carter, C. E.; Oeltmann, T. N. Human parasitology; Elsevier Academic Press: Boston, **2005**, 61-9, 84-8, 93-5.
12. Gilles, H.M. Protozoal diseases; Arnold: United States of America; **1999**; 548-570, 667-678.
13. Alcaraz-Soriano, M.J. Giardia y Giardiosis. Control Calidad SEIMC, 1-9. <http://www.seimc.org/control/revisiones/parasitologia/Giardia.pdf>.(11-01-**2014**).
14. Asher AJ, Waldron LS, Power ML. Evaluation of a PCR protocol for sensitive detection of Giardia intestinalis in human faeces. *Parasitology Research*, **2012**; (110); 853-858.
15. <http://dpdx.cdc.gov/dpdx/HTML/Giardiasis.htm>. (11-01-**2014**).
16. Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Review. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of Giardia species. *Nat Rev. Microbiol*, **2010**; (8); 413-422.

BIBLIOGRAFÍA

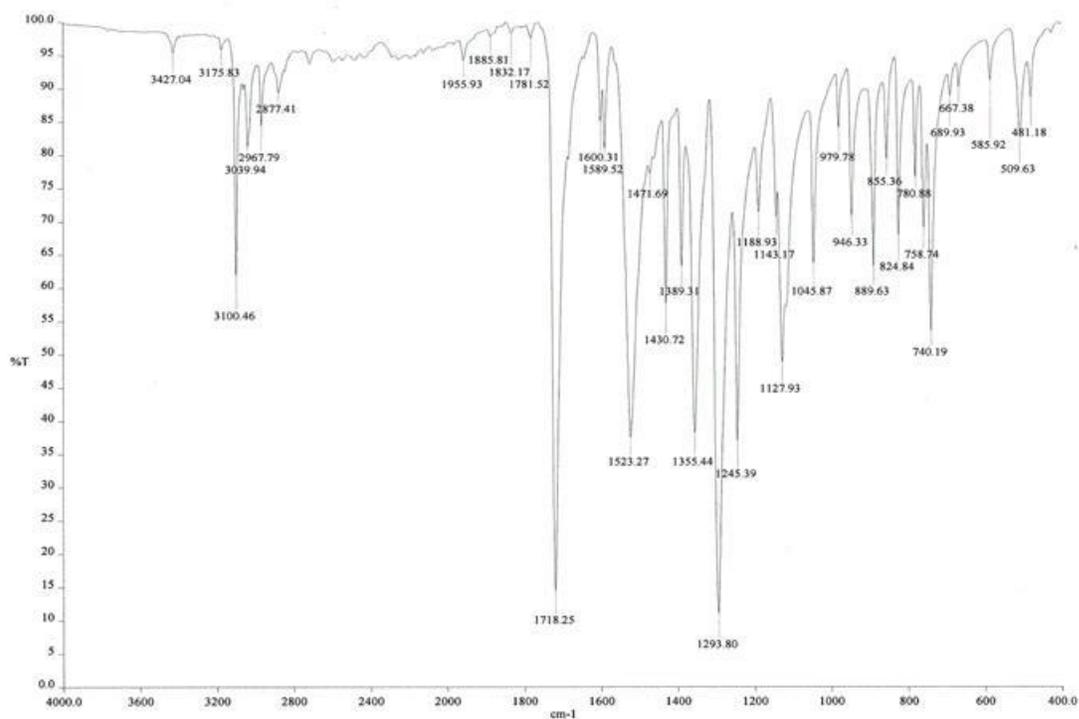
17. Plutzer J, Ongerth J, Karanis P. Giardia taxonomy, phylogeny and epidemiology: Facts and open questions. *Int. J. Hyg. Envir. Heal*, **2010**; (213); 321-333.
18. Gilles, H.M. Protozoal diseases; Arnold: United States of America, **1999**; 548-570, 667-678.
19. Escobedo AA, Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharma*, **2007**, (8); 1885-1902.
20. http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=148:amebiasis-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50 (11-01-**2014**).
21. Romero, C. R. Microbiología y parasitología humana, 3ª ed. Panamericana, México, **2007**; 1310-1312.
22. <http://www.cdc.gov/parasites/amebiasis/biology.html>. (11-01-**2013**).
23. <http://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/gallery.html#trophsingederythro>. (11-01-**2014**).
24. Chacín-Bonilla L. Amebiasis: aspectos clínicos, terapéuticos y de diagnóstico de la infección. *Rev. Med. Chil.* **2013**, (141), 609-615.
25. Olivos-García A, Saavedra E, Nequiz Avendaño M, Pérez-Tamayo R. Amibiasis: mecanismos moleculares de la patogenicidad de *Entamoeba histolytica*. *Rev. Fac. de Med.* **2011**, (54), 10-20.
26. David A. Lewis. Vaginal infections. Trichomoniasis. Sexually Transmitted Infections Part 2 of 2; *Medicine*; **2010**, (38), 291-293.
27. <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2006/pt063e.pdf>. (19-01-**2014**).
28. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Microbiology Reviews*, **1998**, (11), 300-317.
29. <http://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>. (19-01-2014).
30. Pumarola A. Microbiología y parasitología médica. Salvat Torres, 2ª ed, México, 380-381.
31. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2008**; (26); 160-167.
32. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica, Editorial Médico Panamericana, México, **1996**; (2), 1049-1060.
33. Aparicio, P. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Terapéutica antiparasitaria, **2003**, (21), 579-594.
34. Harvey, R.; Champe, P. Pharmacology; Lippincott Philadelphia, **2009**, 417-20.
35. Habib, N; Soliman, R.; Ashour, F.; Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives. *Pharmazie*, **1997**; (52); 746-749.
36. Synthesis and antimicrobial activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstitued benzimidazole carboxamida and acetamide derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 361-365.

BIBLIOGRAFÍA

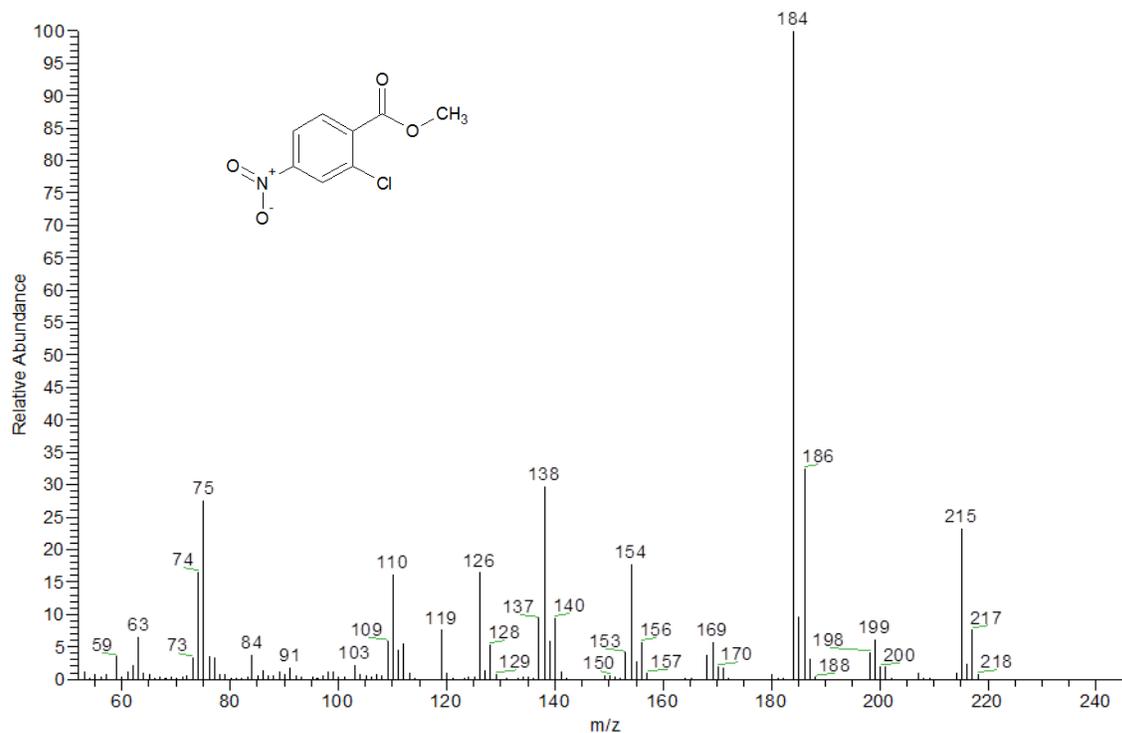
37. Townsend, L. B. Wise, D. S.; The synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasiyology today*, **1990**; (6); 107.
38. Cook, G.C. Use of benzimidazole chemotherapy in human helminthiases: indications and efficacy. *Parasitology Today*. **1990**; (6), 133-136.
39. Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; et al. Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**; (16):2221-4.
40. Lacey, E. The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *International Journal for parasitology*. **1988**; (18); 885-936.
41. Peter, K. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*. **2001**; (31); 336-45.
42. Akhmanova, A. & Steinmeetz, M. O.; Tracking the ends: a dynamic protein network controls the fate of microtubule tips. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*; **2008**; 9; 309-322.
43. Lacleste, J.P.; Guerra, G.; Zetina, C. Inhibition of tubulin polymerization by mebendazole. *Biochem. and Biophys. Res. Comm*; **1980**; (92); 417-23.
44. Morgan, U. M.; Reynolds, J. A.; Thomson, C. A.; Activities of several Bencimidazoles and tubulin inhibitors against *Giardia* spp. In vitro, *Antrimicro. Agents and Chemo*, **1993**; (37); 328.
45. Aguayo-Ortiz, R.; Méndez-Lucio, O.; Medina-Franco, J.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Towards the identification of the binding site of benzimidazoles to tubulin of *Trichinella spiralis*: Insights from computational and experimental data. *J. Mol. Graph. and Mod.*; **2013**; (41); 12-19.
46. Aguayo-Ortiz, R.; Méndez-Lucio, O.; Medina-Franco, J.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L.; Romo-Mancillas, A.; Hernández-Campos, A.; Molecular basis for benzimidazole resistance from a novel tubulin binding site model. *J. Mol. Graph. and Mod*; **2013**; (45); 26-37.
47. Aguayo Ortiz R., Tesis de licenciatura; Estudio Computacional de un Modelo del Posible Sitio de Unión de Bencimidazoles a la β -tubulina de Helmintos y Protozoarios. Facultad de Química; UNAM.; México; **2012**.
48. Sharma, S. Design of new drugs for helminth diseases: lead optimization in benzimidazoles. *Adv. in Drug Res.* **1994**; (25); 103-72.
49. Melchor Ocampo, S. P.; Tesis de Maestría en Ciencia Químicas. Síntesis de derivados de Carbendazim y Nicotinamida como compuestos de acción antiparasitaria. Facultad de Química; UNAM.; México; **2011**.
50. Palomares-Alonso, F.; et al.; Synthesis and in vitro cysticidal activity of new benzimidazole derivatives. *Europ. J. of Med. Chem.*; **2009**; (44); 4615-4622.
51. Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; et al. Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues. *Bioorg. Med. Chem.*. **2003**; (11); 4615-22.

BIBLIOGRAFÍA

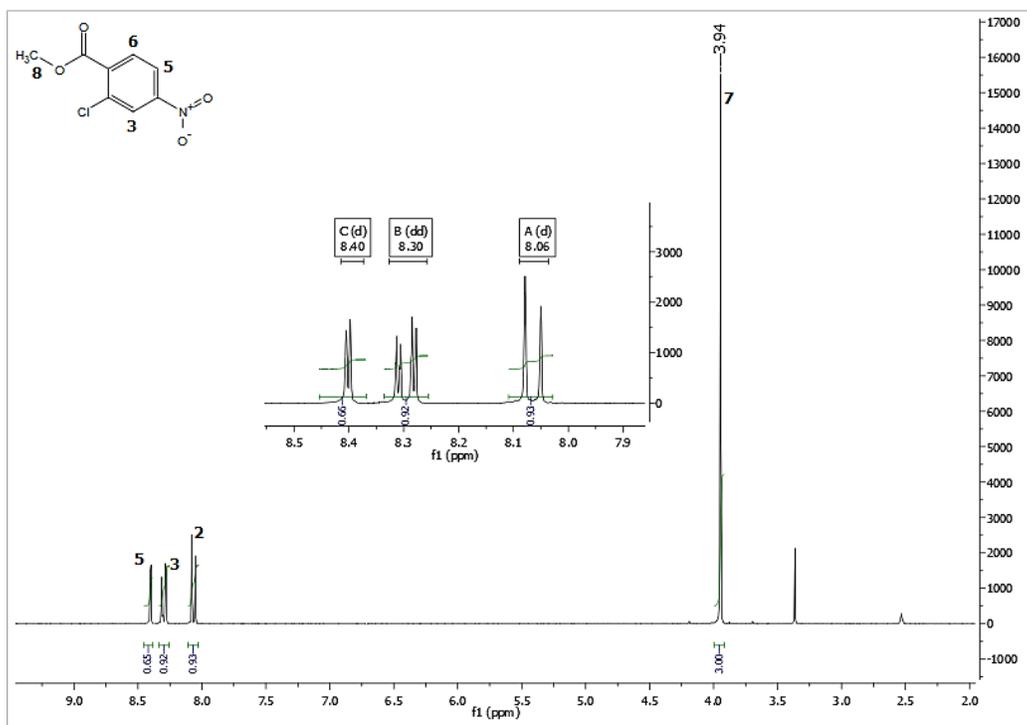
52. Wright, J.B. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev*; **1951**; (48); 397-541.
53. Preston, P.N. Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles. *Chem. Rev*; **1974**; (74), 279-314.
54. Bywater, W. G.; McGinty, D.; Jenesel, N.; *J. of Pharm.*, **1995**, (85); 14
55. Van Alla, J. A.; Deagon, B. D.; *Organic Synthesis Vol. 4*; Wiley; New York; **1963**; 569.
56. Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions. *J. of Mol. Cat. A: Chemical*; **2004**; (214); 155-160.
57. Mendoza Romero, L.; Tesis de licenciatura; Síntesis de *N*-metil-2-nitroanilinas. Materias primas para la preparación de 1-metilbencimidazoles antiparasitarios; Facultad de Química, UNAM; México; **2001**.
58. Brehme, R.; Phase transfer-Katalysiert. *Synthesis*, 1976; 113.
59. Katrinzky, A. R.; Rachwal, S.; New Routes to selectivity Methylated Benzimidazoles. *J. Hetero. Chem.*; **1994**; (31), 775.
60. Cativiela, C.; Mayoral, J.; Avenoza, A.; Peregrina, J.; Lahoz, F.; Gimeno, S. Asymmetric Diels-Alder Reactions of Chiral ϵ -2-Cyanocinnamates with Cyclopentadiene. *J of the ACS*; **1992**; (57); 4664-4669.
61. Montalbetti, C.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**; (46):10827-52.
62. Boyd, R.N.; Morrison, R.T. Química orgánica; Addison-Wesley Iberoamericana: México; **1976**; 1167-76.
63. McMurry, J. Química Orgánica; 5ª ed; International Thomson Editores; México; **2001**; 1090-1110.
64. Valeur, E.; Bradley, M.; Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chem. Soc. Rev.*; **2009**; (38); 606-631.
65. Vargas Benítez, P. Tesis de Licenciatura. Síntesis de Derivados del 5-aminocarbonil-1*H*-bencimidazol con potencial actividad antiparasitaria. Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, UABJO. México, **2002**.
66. López-Vallejo, F.; Medina-Franco, J. L.; Hernández-Campos, A.; Rodríguez-Morales, S.; Yépez, L.; Cedillo, R.; Castillo, R.; Molecular Modeling of Some 1*H*-benzimidazole Derivatives with Biological Activity Against *Entamoeba histolytica*: A Comparative Molecular Field Analysis study; *Bioorg. & Med. Chem.*; **2008**; (15); 1117-1126.
67. López Balbiaux, N.; Tesis de Maestría; Diseño, Síntesis y Actividad Antiparasitaria de Nuevas Carboxamidas Bencimidazólicas 1-metiladas; Facultad de Química; UNAM; México; **2005**.



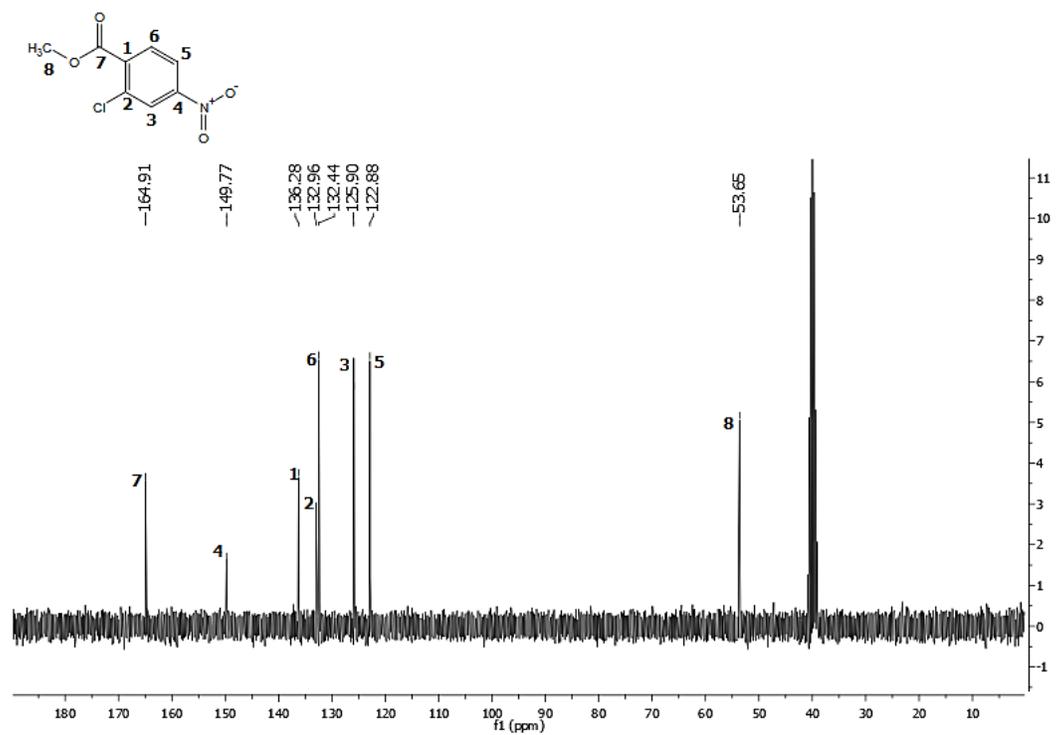
Espectro 1. IR cm^{-1} : 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)



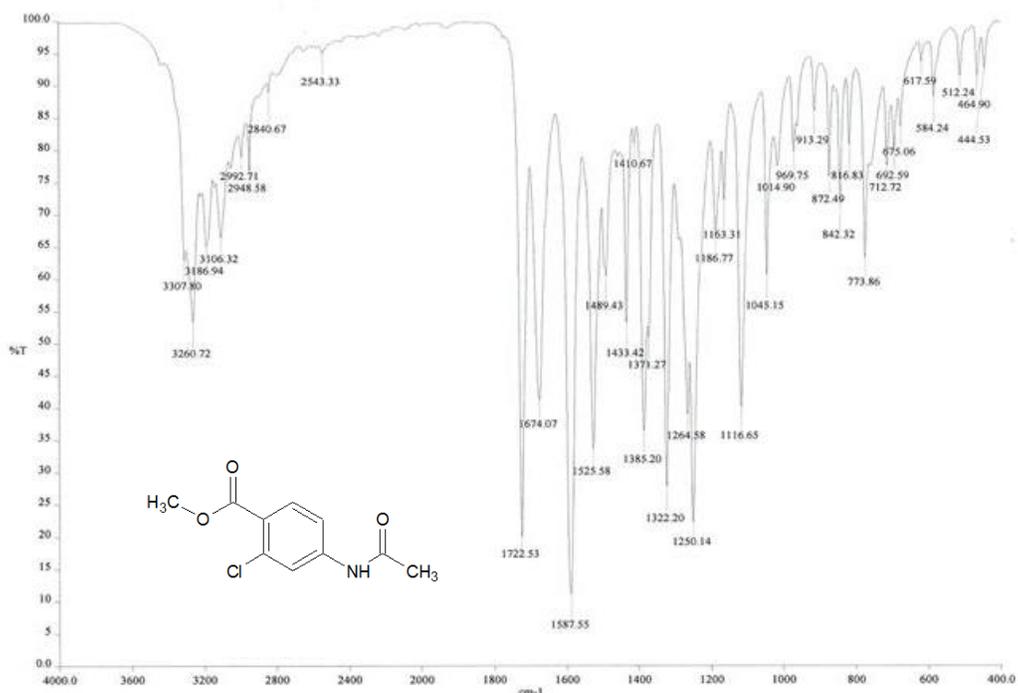
Espectro 2. EM (IE/ID) m/z : 2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)



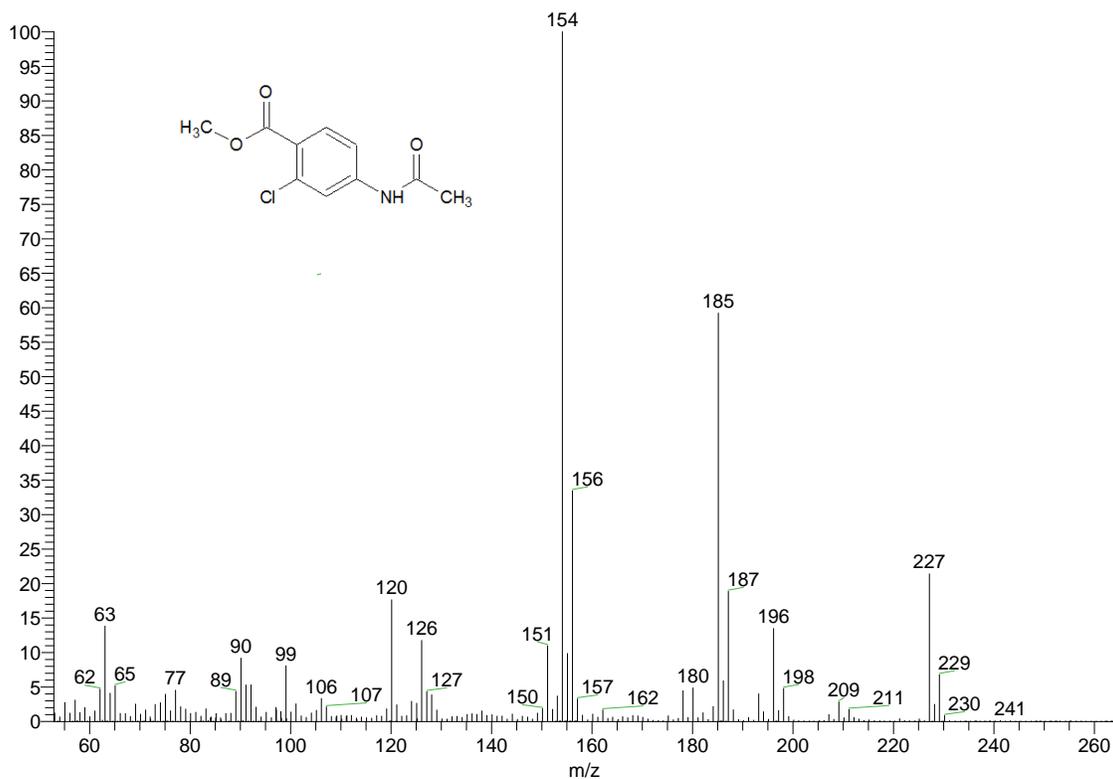
Espectro 3. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)



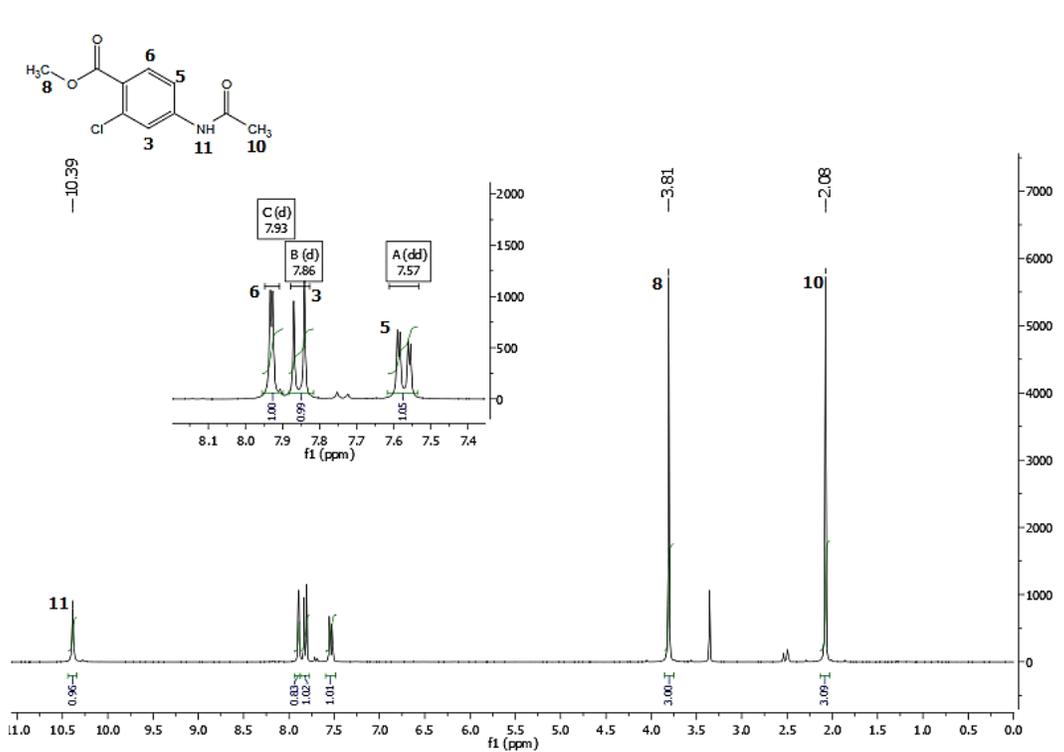
Espectro 4. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 2-Cloro-4-nitrobenzoato de metilo (2)



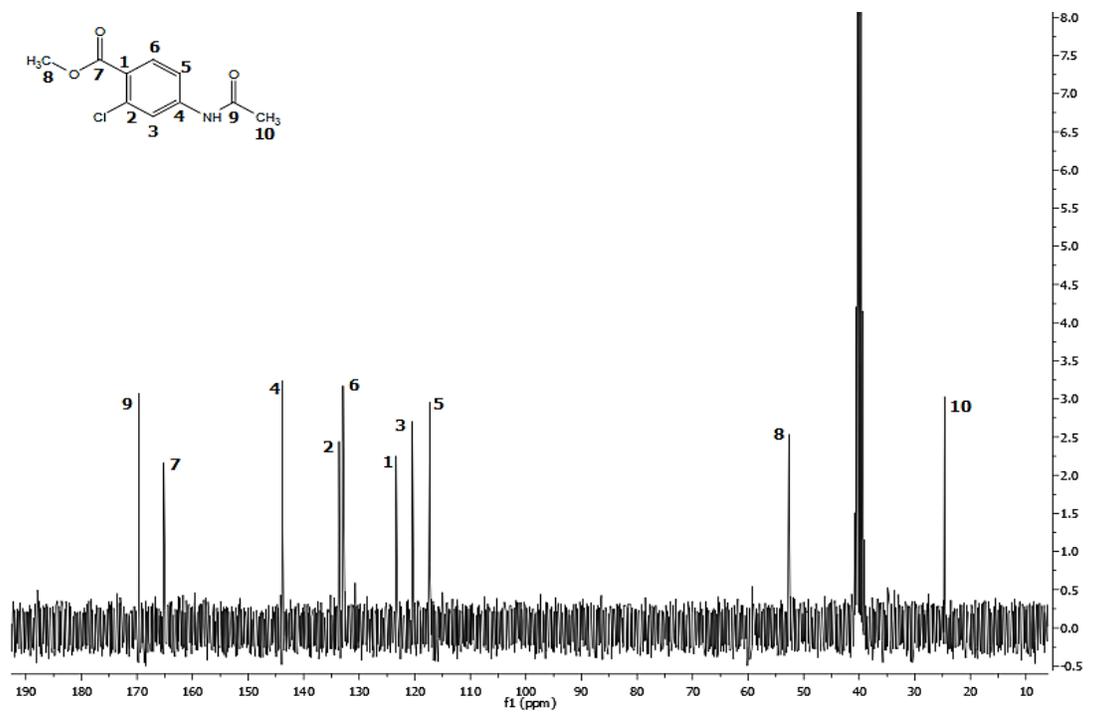
Espectro 5. IR cm^{-1} : 4-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (4)



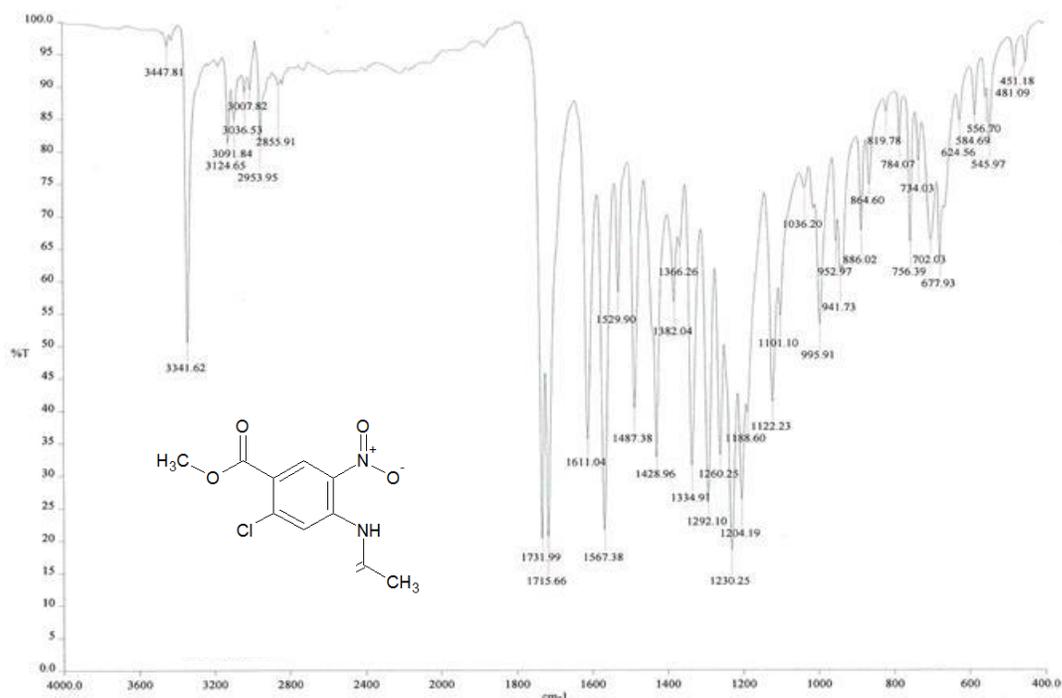
Espectro 6. EM (IE/ID) m/z : 4-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (4)



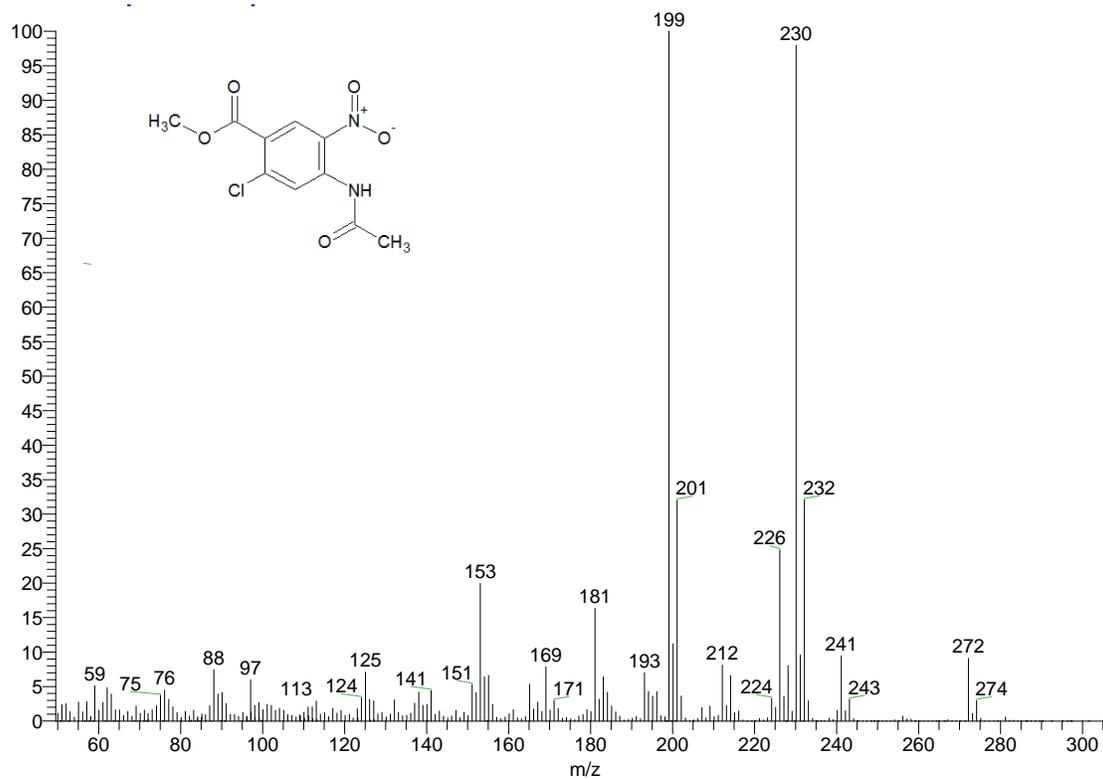
Espectro 7. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 4-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (4)



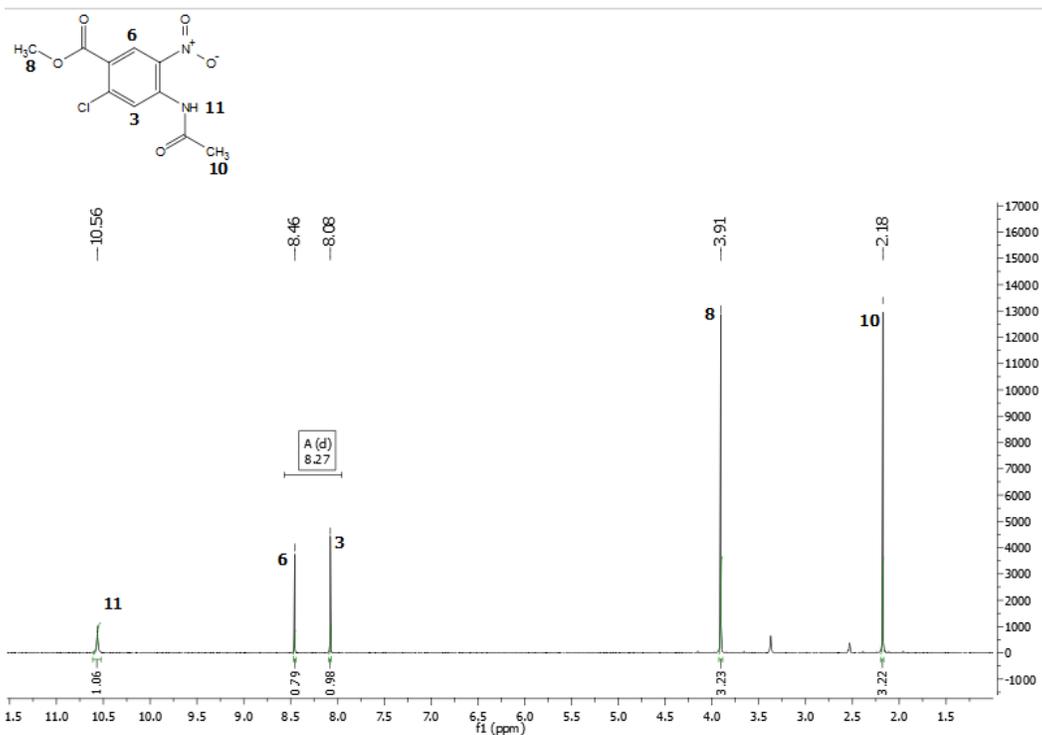
Espectro 8. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 4-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (4)



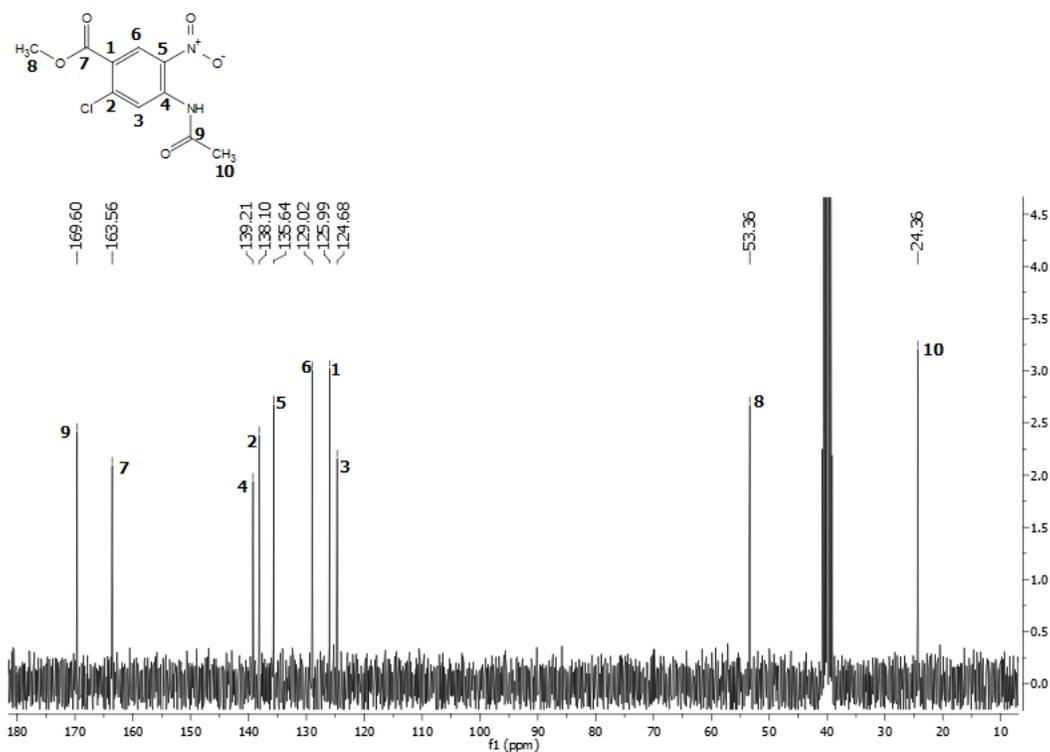
Espectro 9. IR cm⁻¹: 4-(Acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



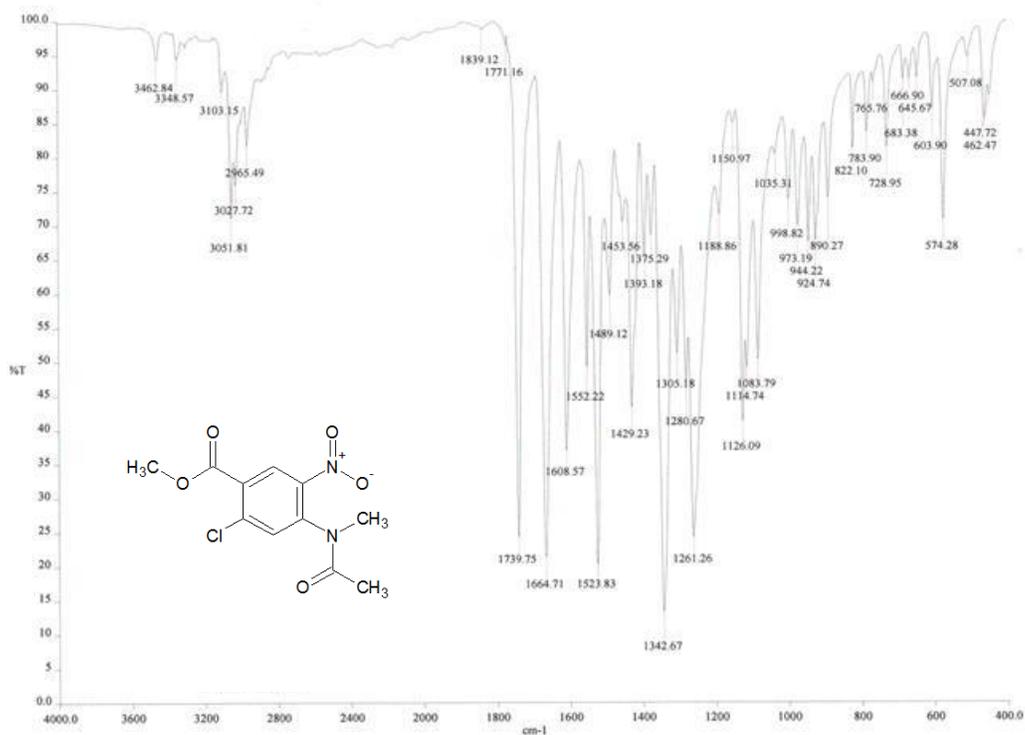
Espectro 10. EM (IE/ID) m/z: 4-(Acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



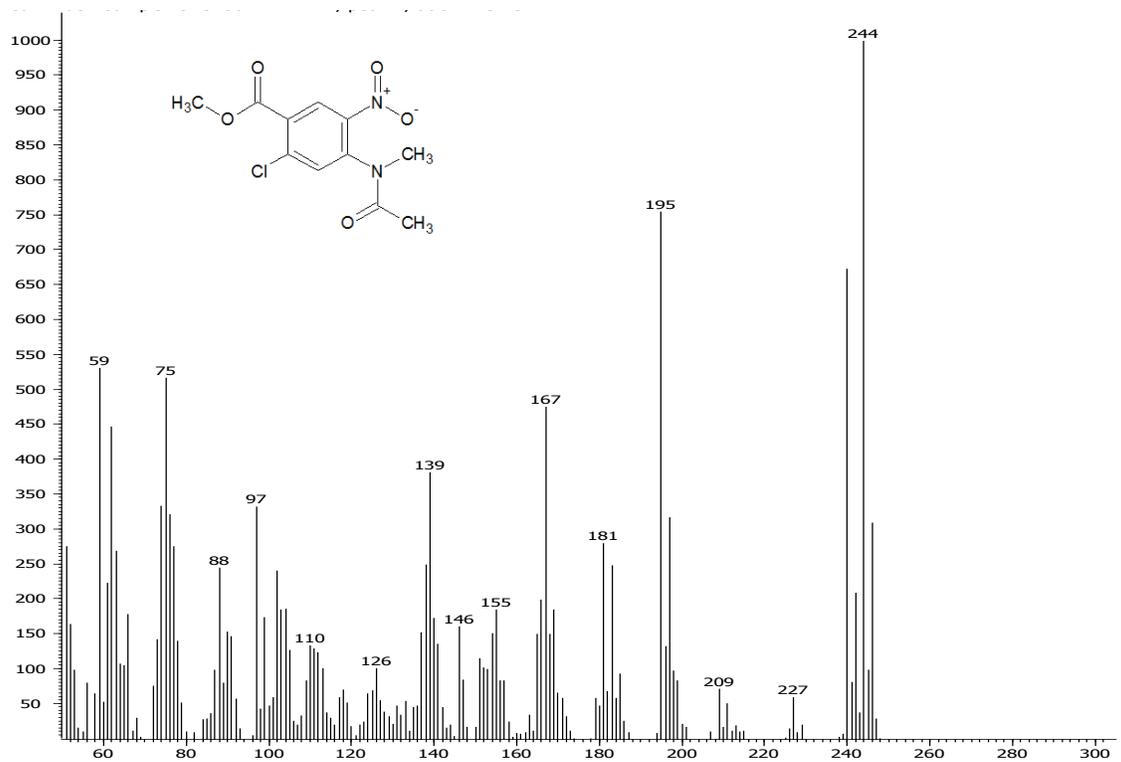
Espectro 11. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 4-(Acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



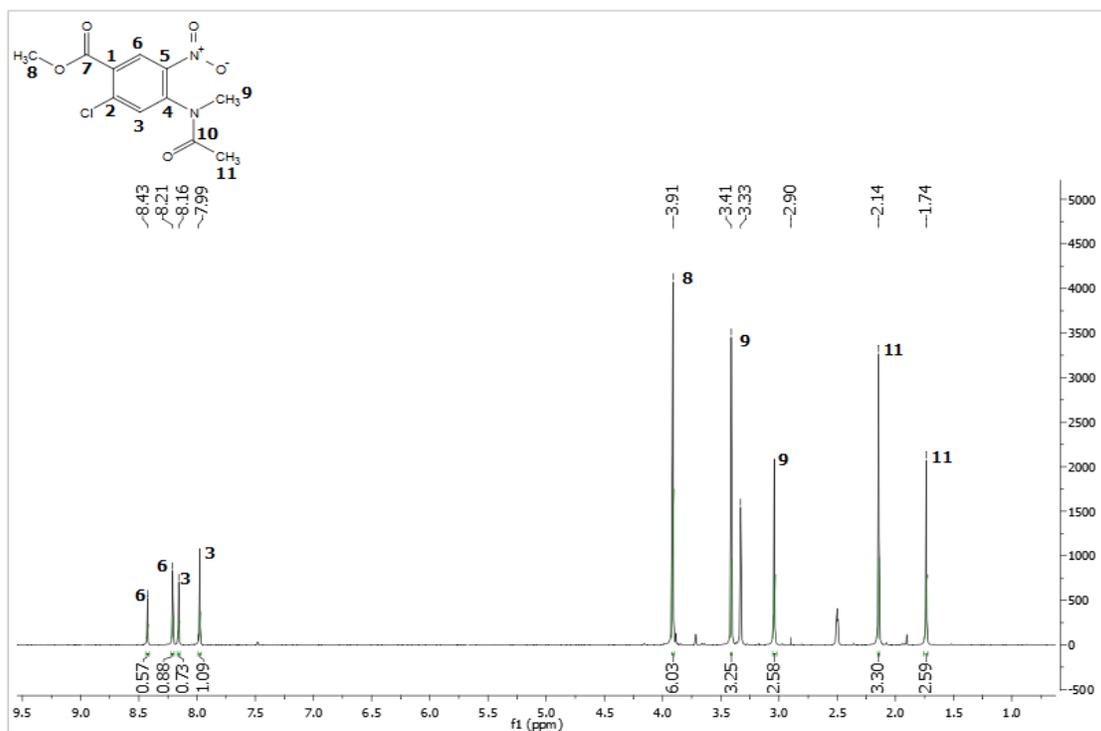
Espectro 12. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 4-(Acetilamino)-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



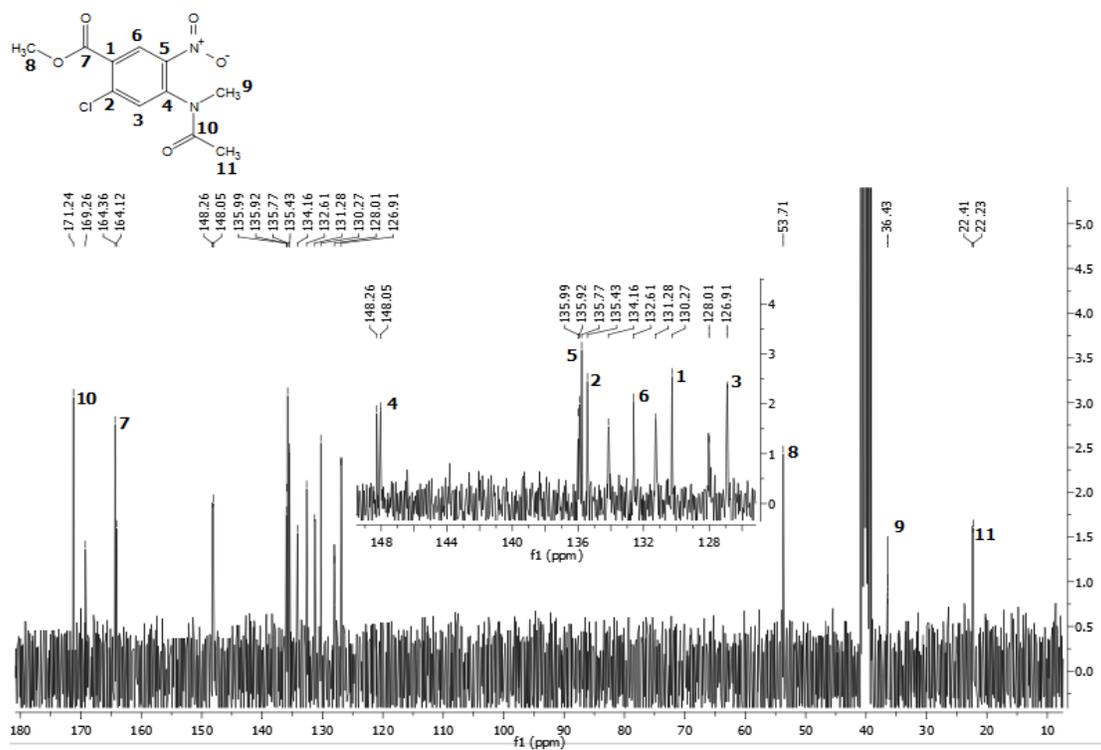
Espectro 13. IR cm⁻¹: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6)



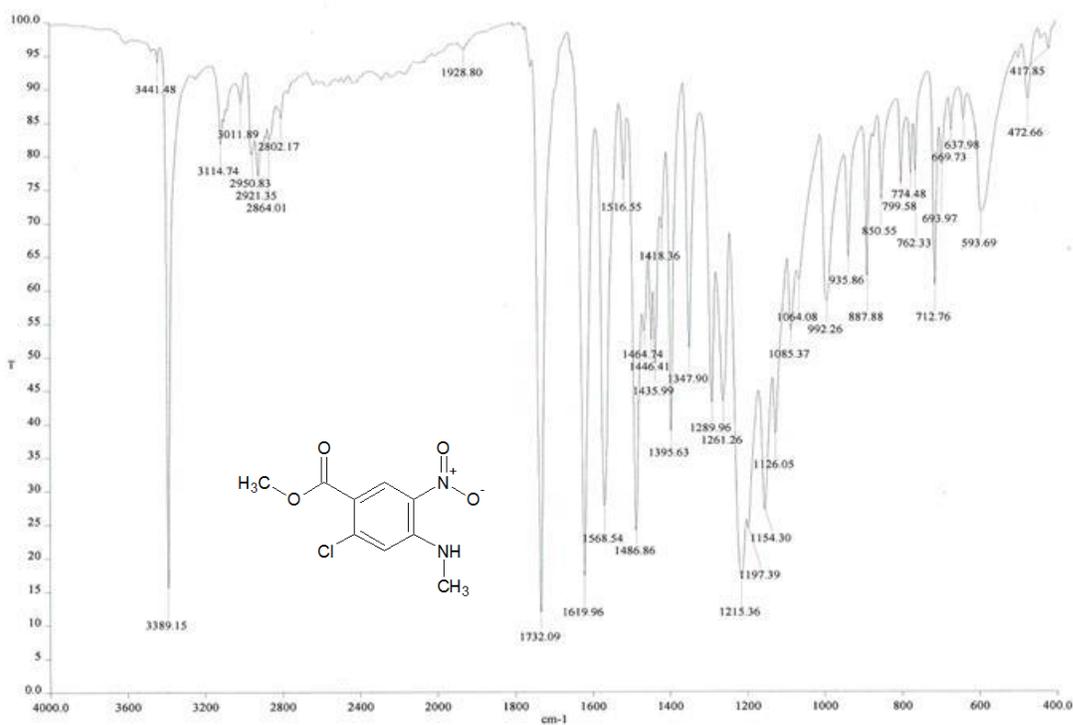
Espectro 14. EM (IE/ID) m/z: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6)



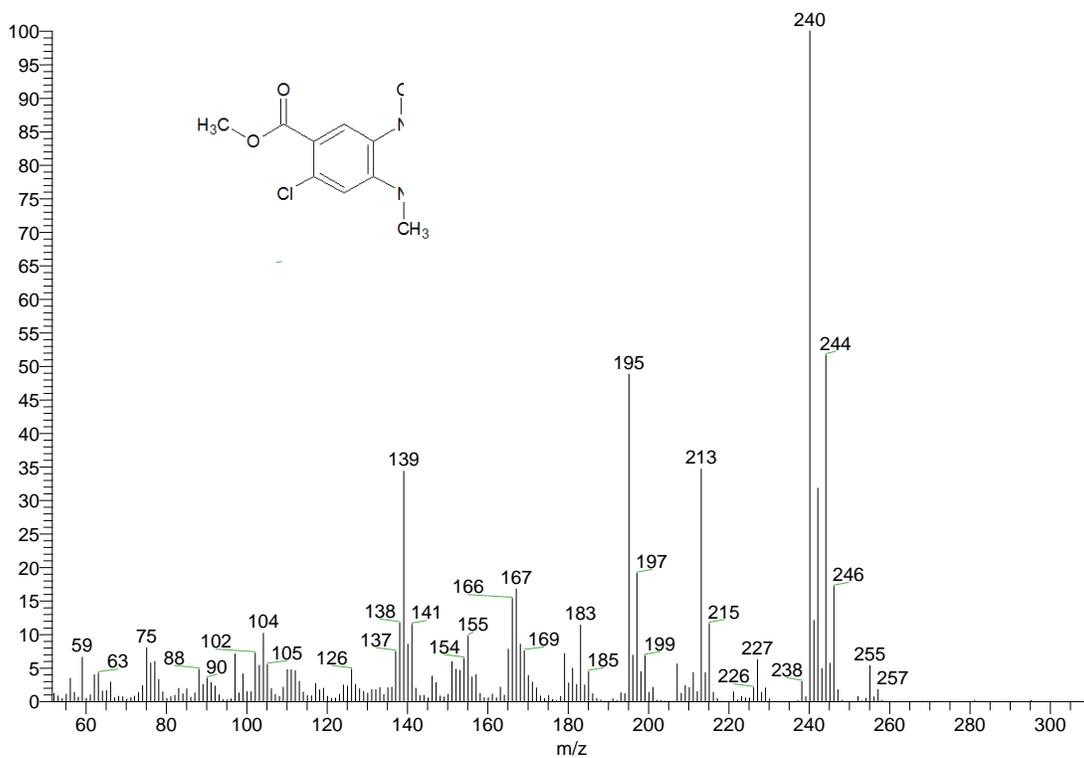
Espectro 15. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6)



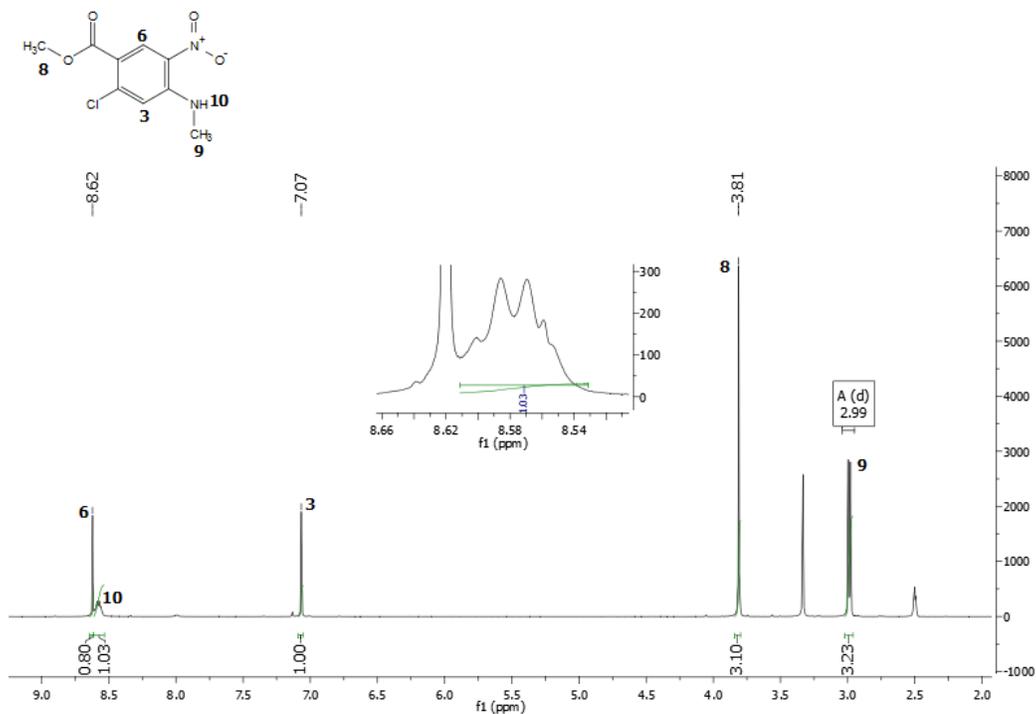
Espectro 16. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (6)



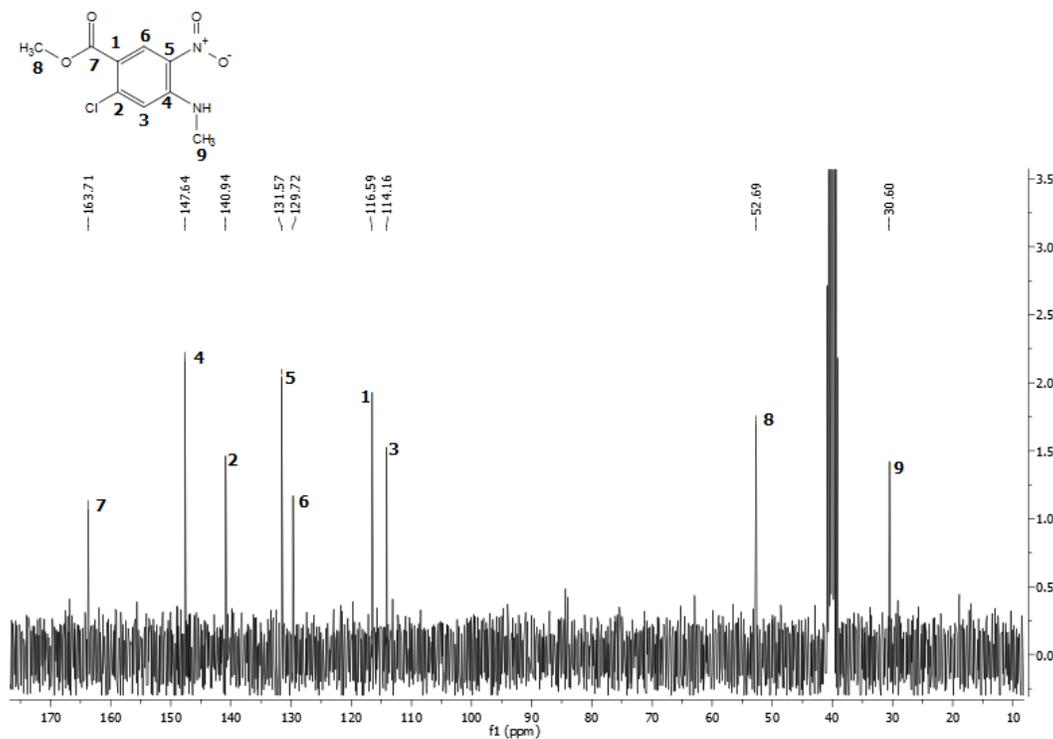
Espectro 17. IR cm^{-1} : 2-Cloro-4-(metilamino)- 5-nitrobenzoato de metilo (7)



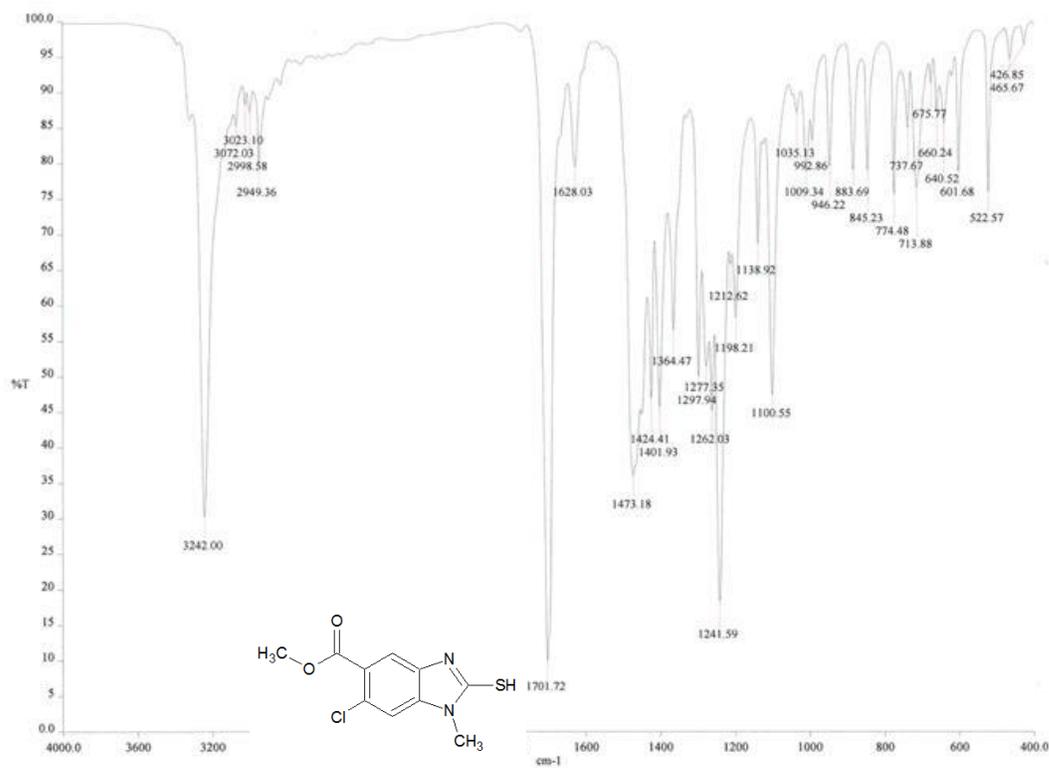
Espectro 18. EM (IE/ID) m/z : 2-Cloro-4-(metilamino)- 5-nitrobenzoato de metilo (7)



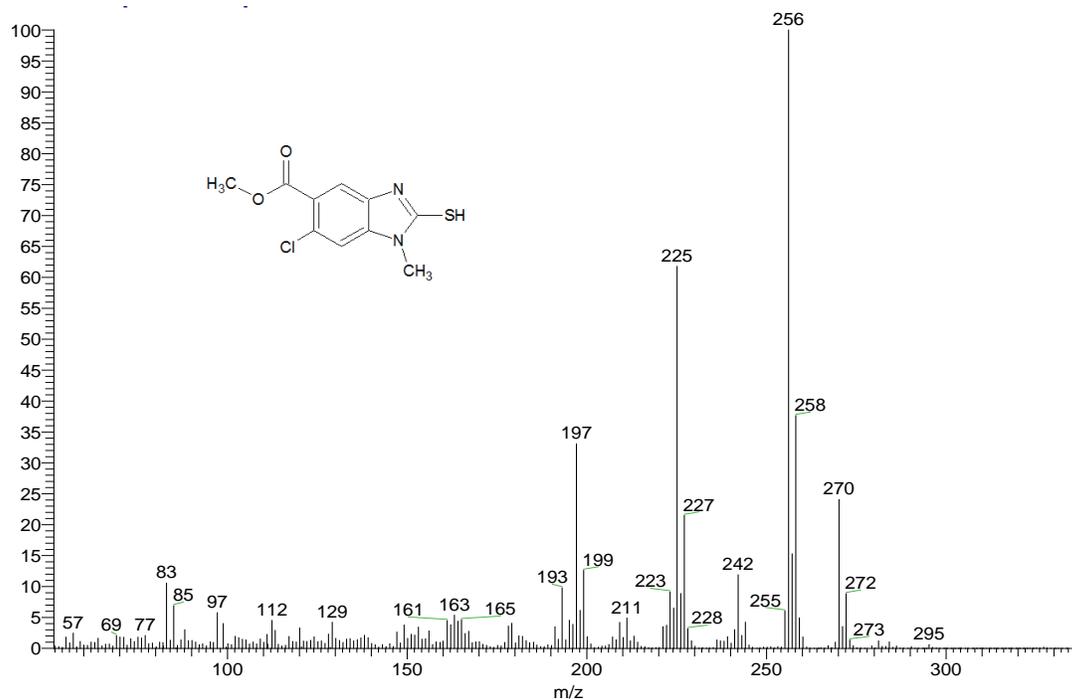
Espectro 19. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-4-(metilamino)- 5-nitrobenzoato de metilo (7)



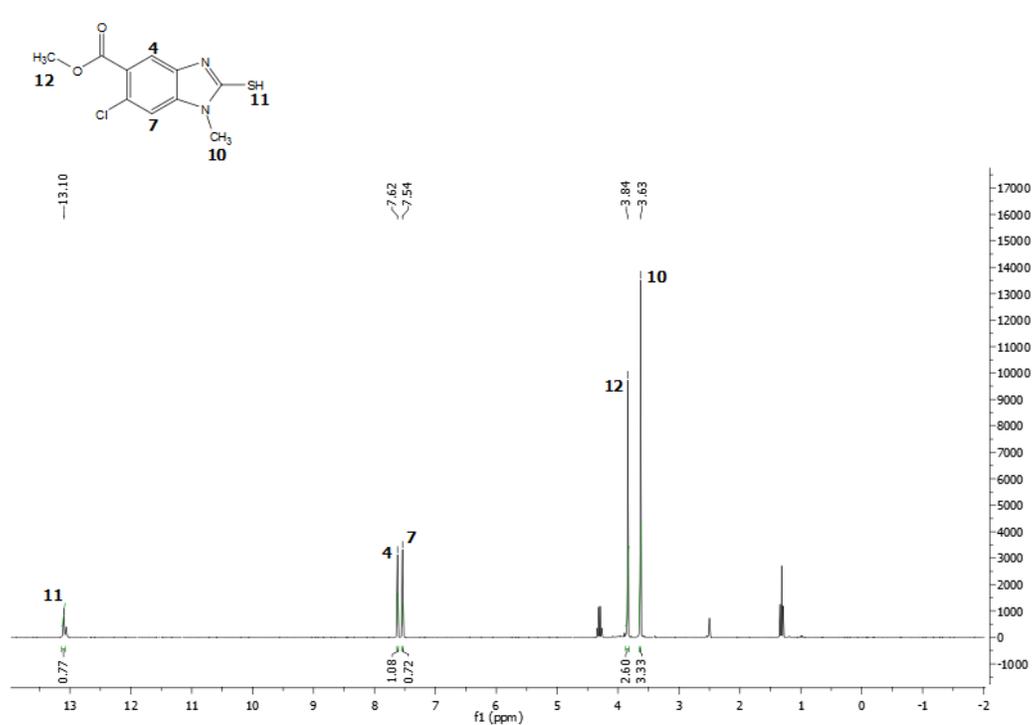
Espectro 20. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-4-(metilamino)- 5-nitrobenzoato de metilo (7)



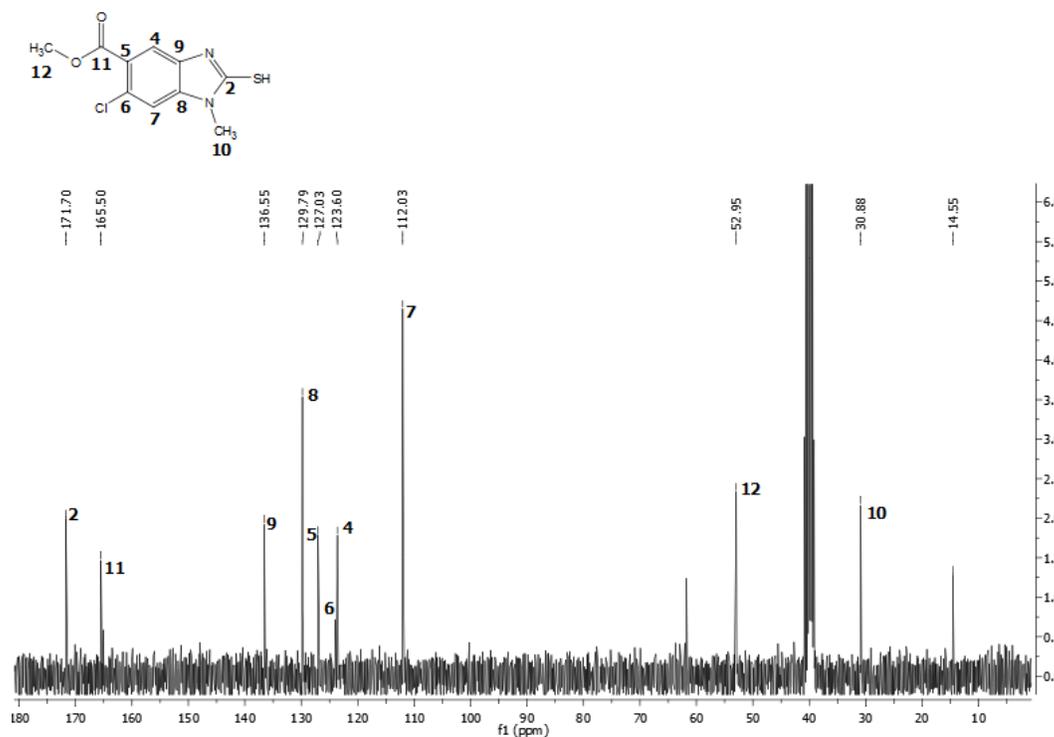
Espectro 21. IR cm⁻¹: 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9)



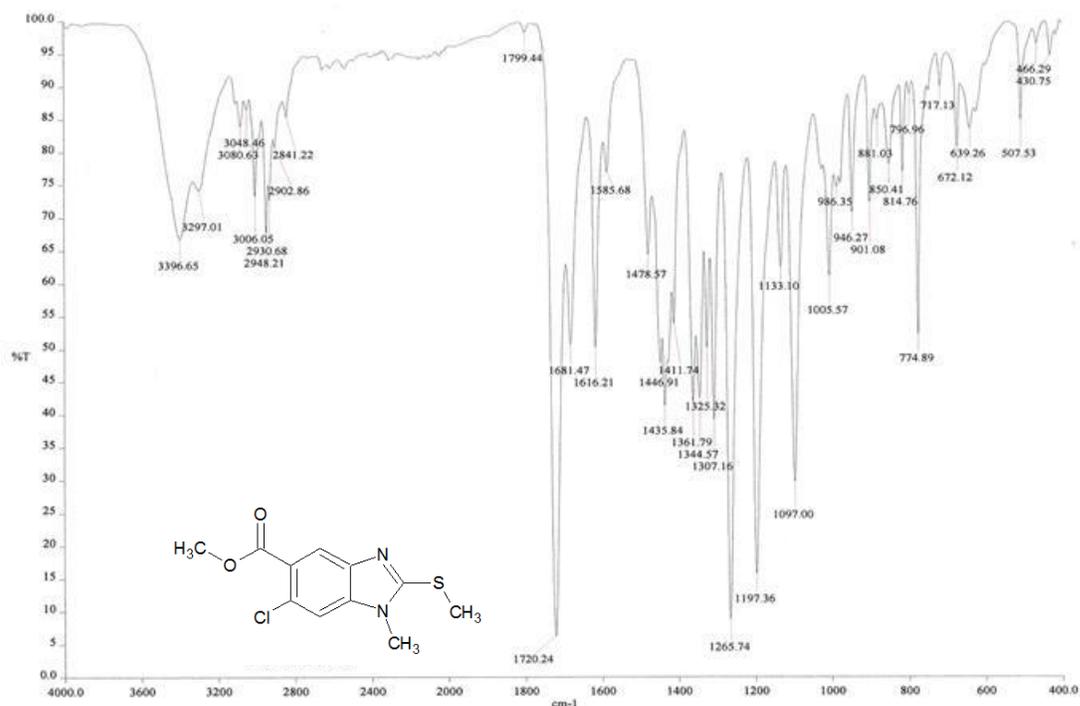
Espectro 22. EM (IE/CG) m/z: 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9)



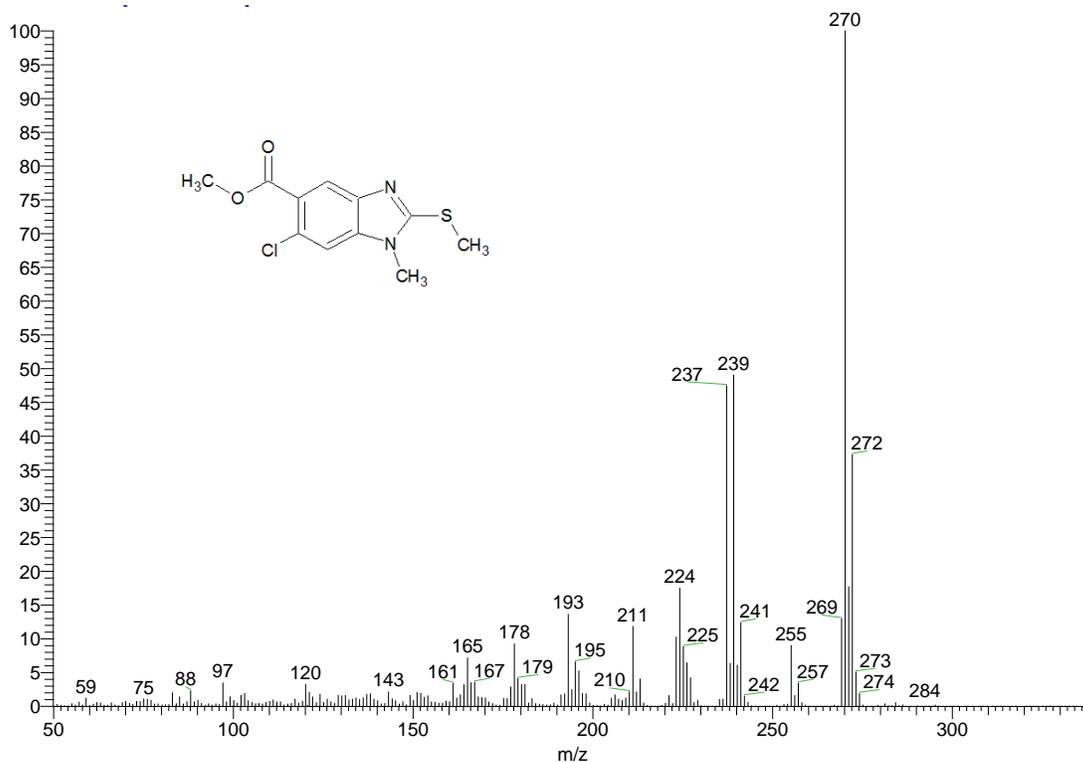
Espectro 23. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9)



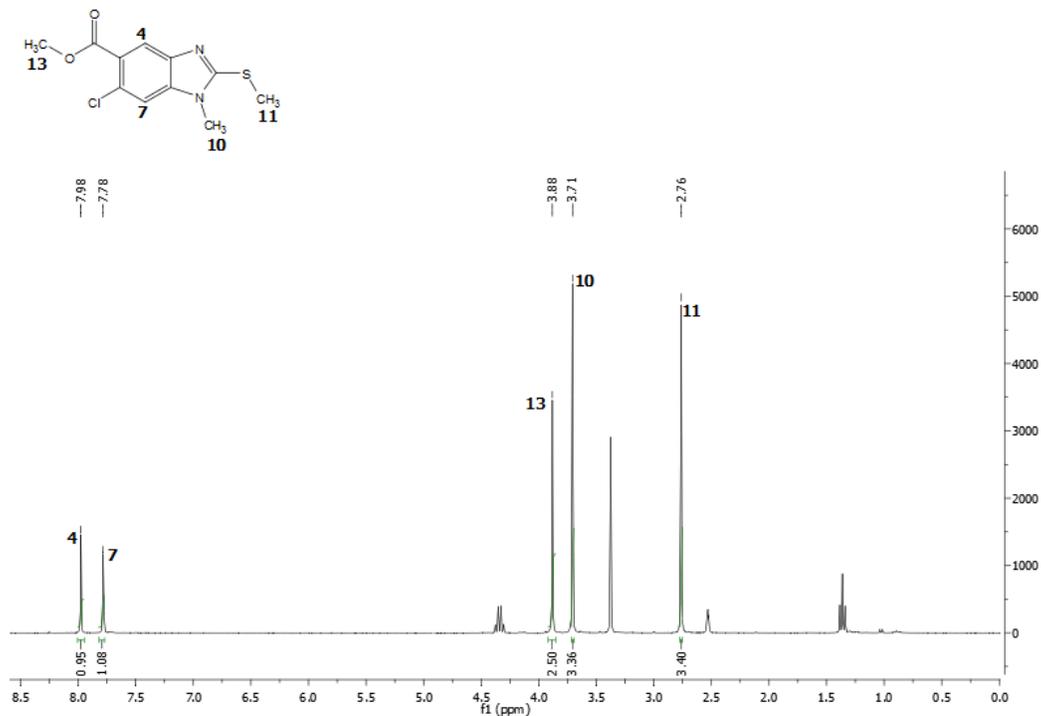
Espectro 24. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (9)



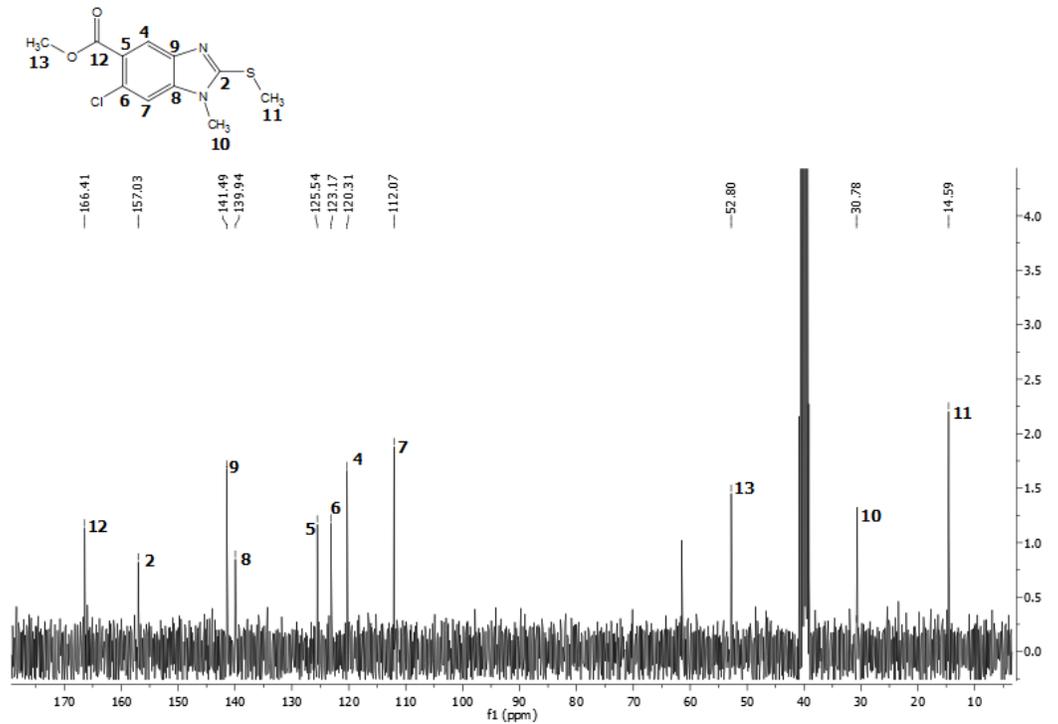
Espectro 25. IR cm^{-1} : 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)



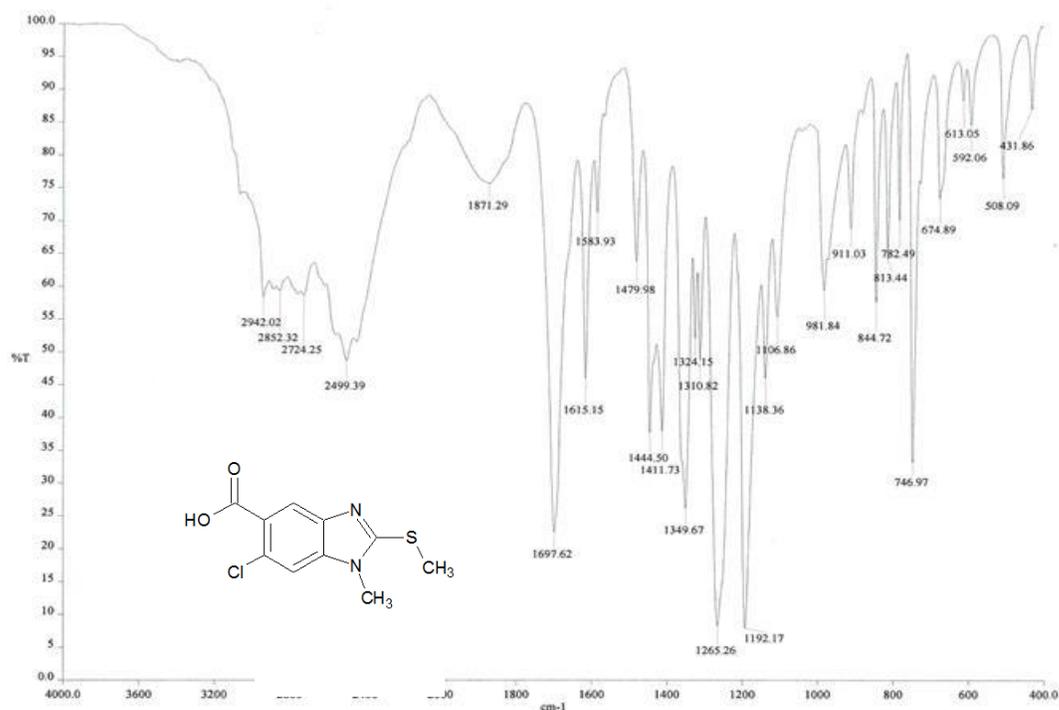
Espectro 26. EM (IE/CG) m/z : 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)



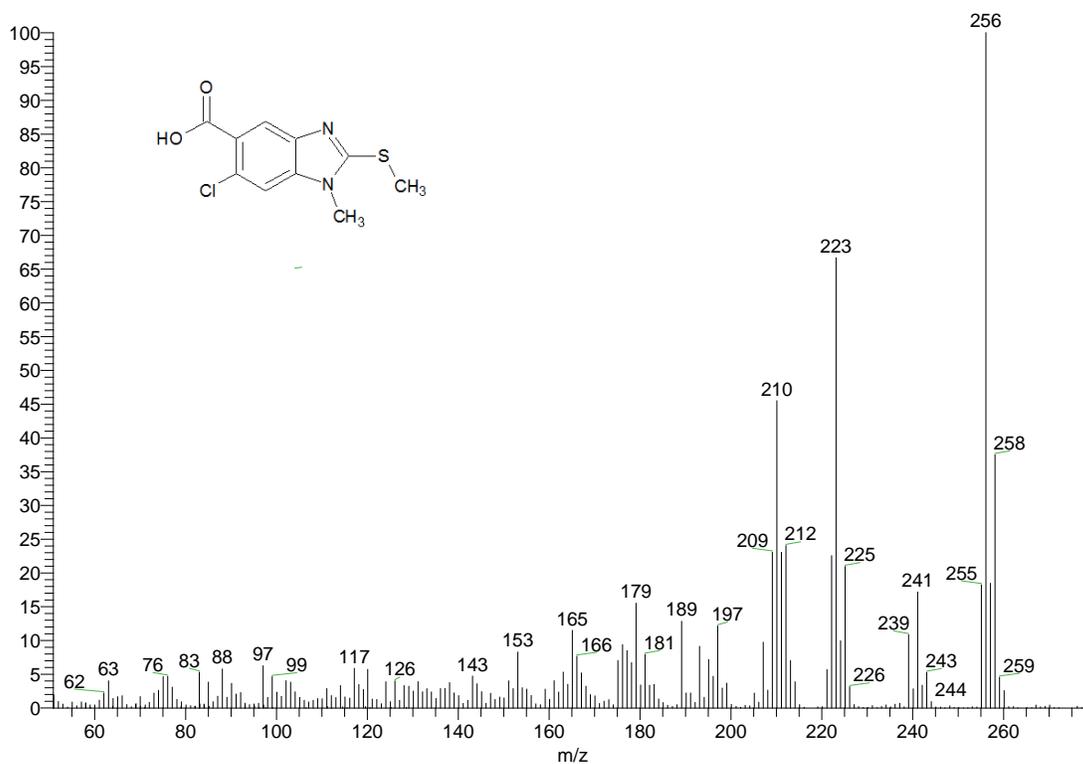
Espectro 27. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)



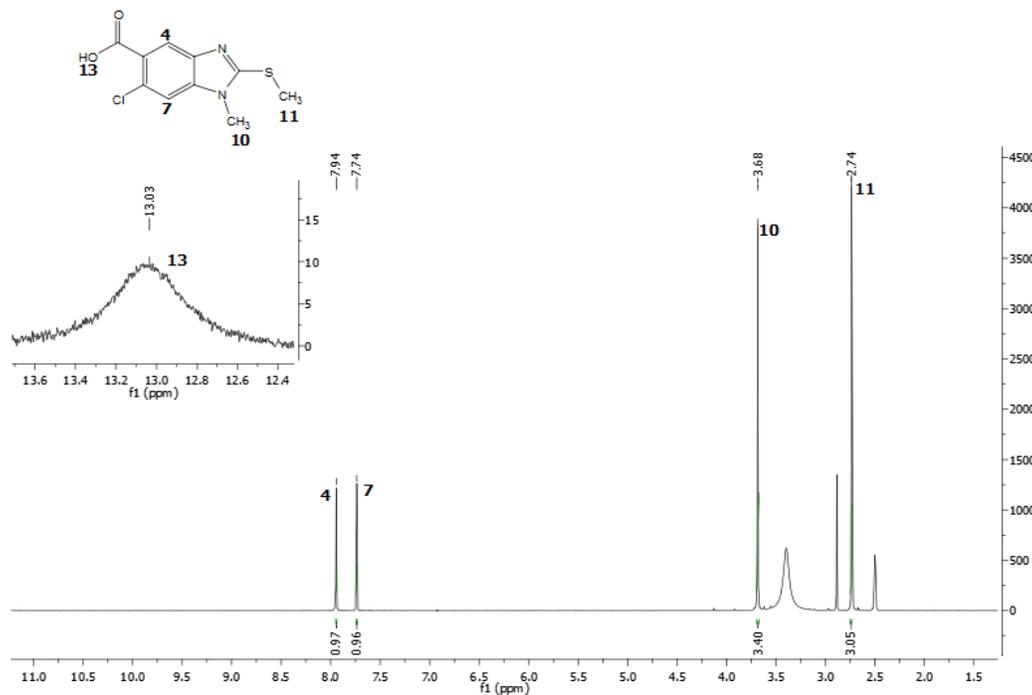
Espectro 28. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (10)



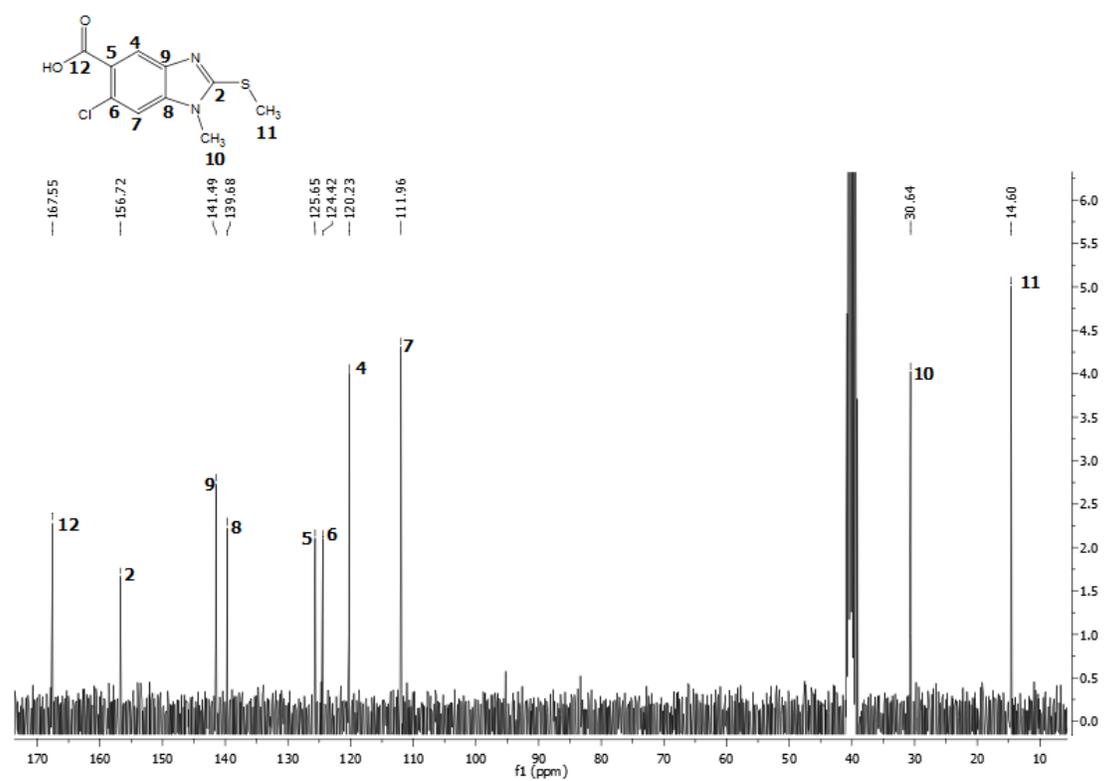
Espectro 29. IR cm⁻¹: Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (11)



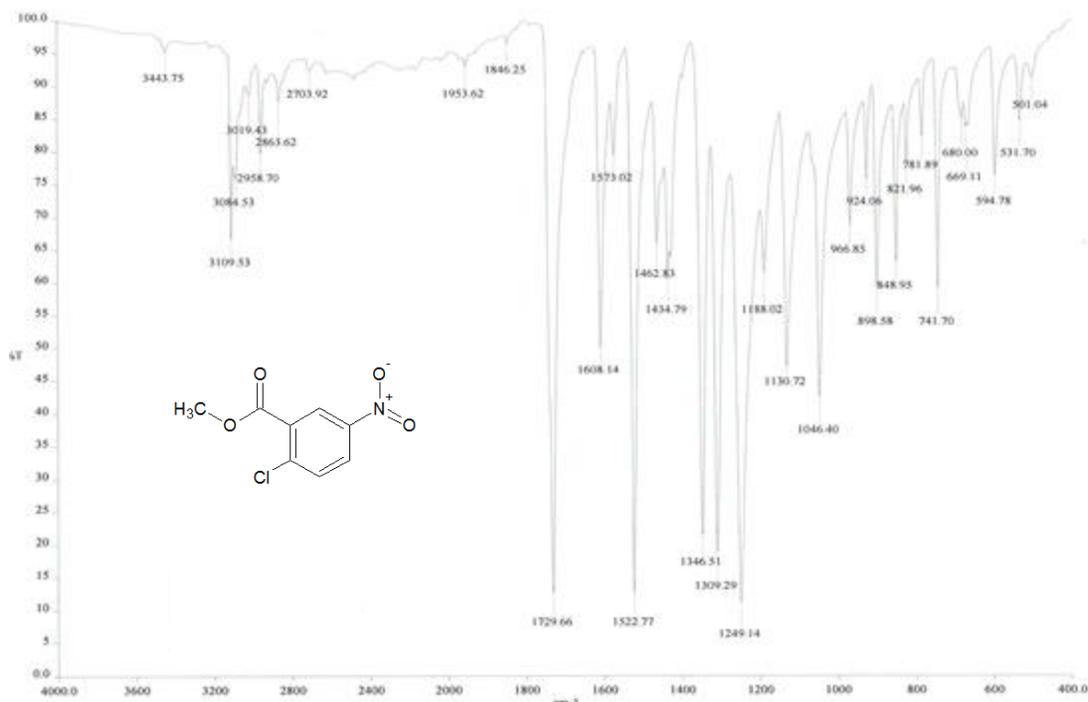
Espectro 30. EM (IE/CG) m/z: Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (11)



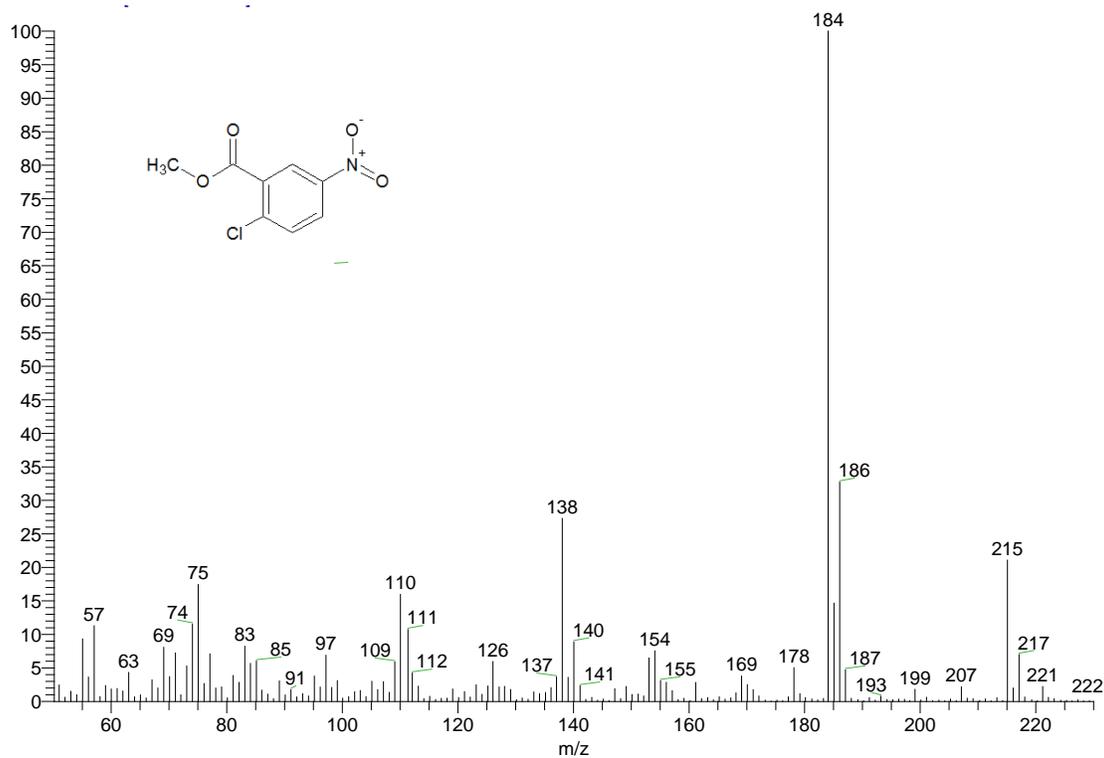
Espectro 31. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metil-tio)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (11)



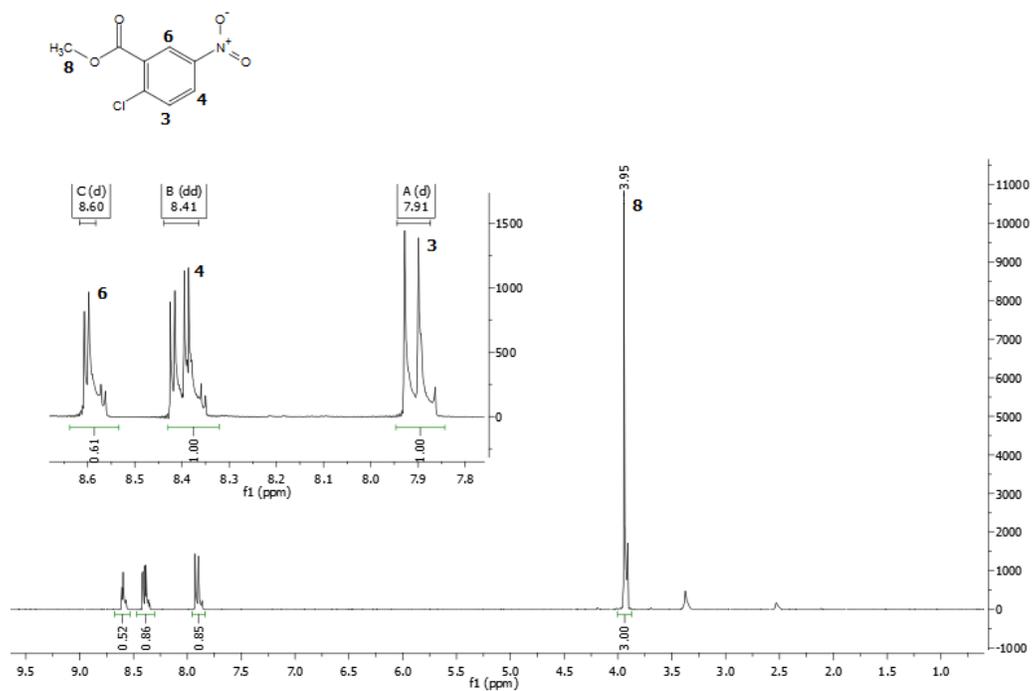
Espectro 32. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: Ácido 6-cloro-1-metil-2-(metil-tio)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (11)



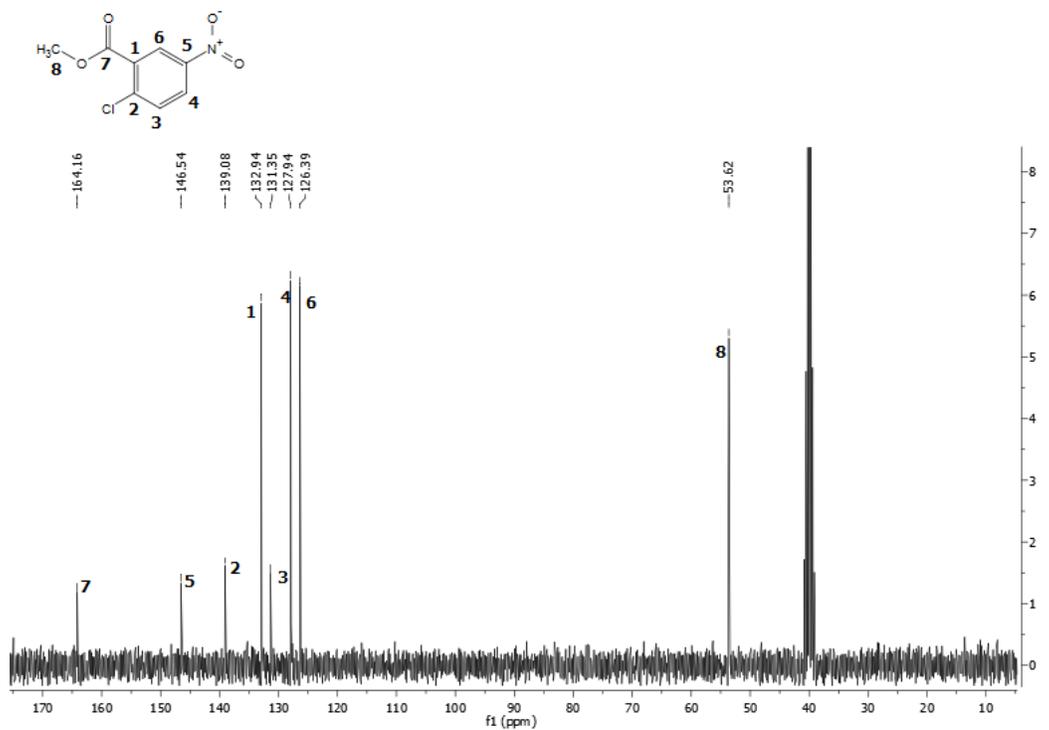
Espectro 33. IR cm^{-1} : 2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')



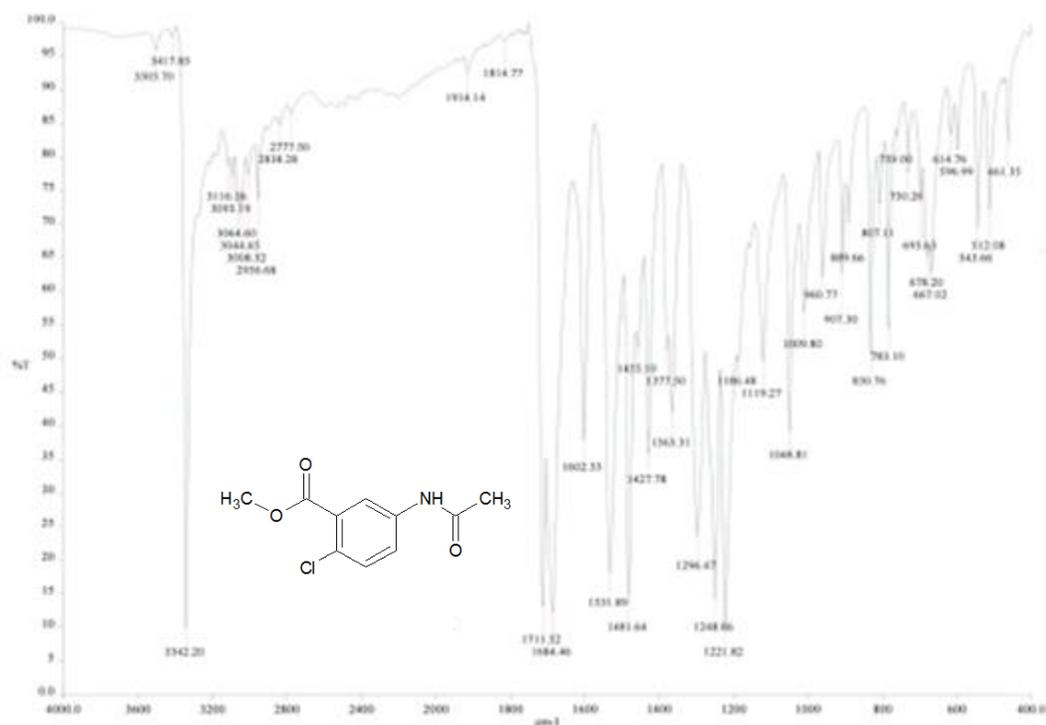
Espectro 34. EM (IE/ID) m/z : 2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')



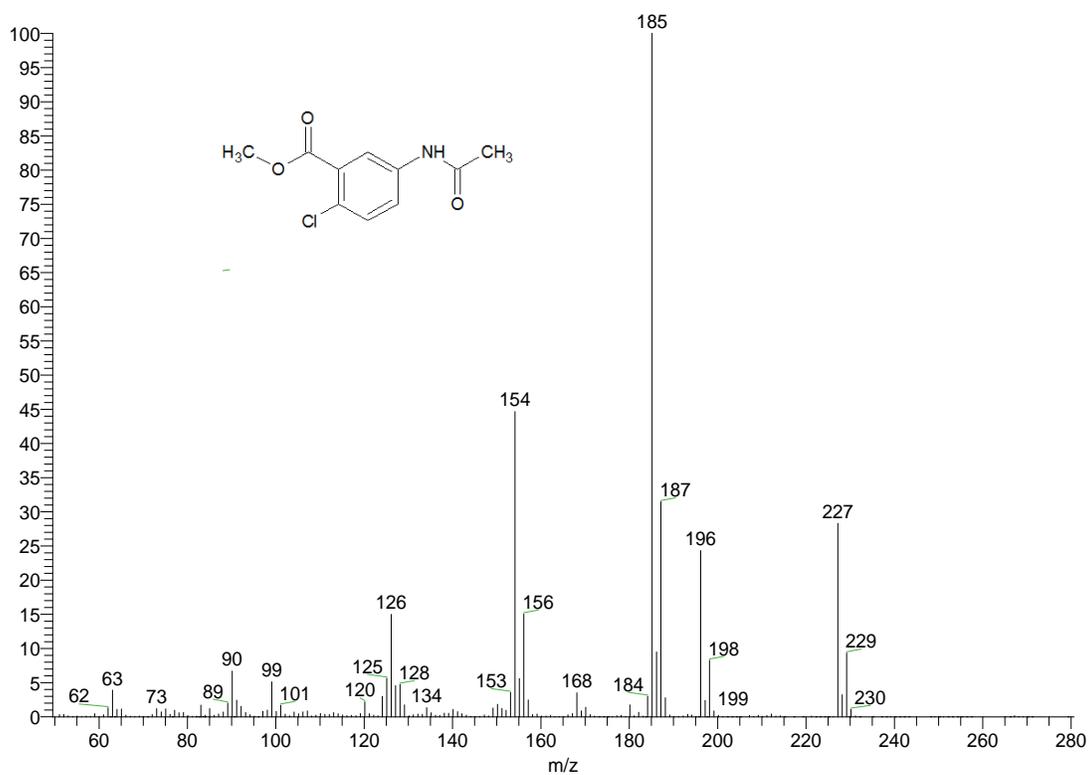
Espectro 35. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')



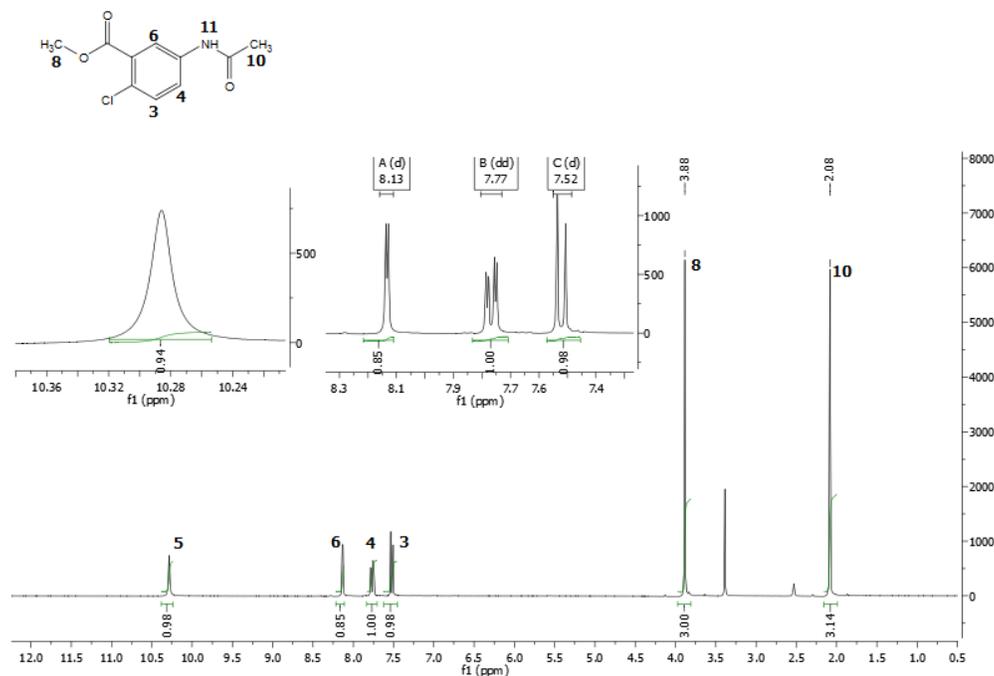
Espectro 36. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-5-nitrobenzoato de metilo (2')



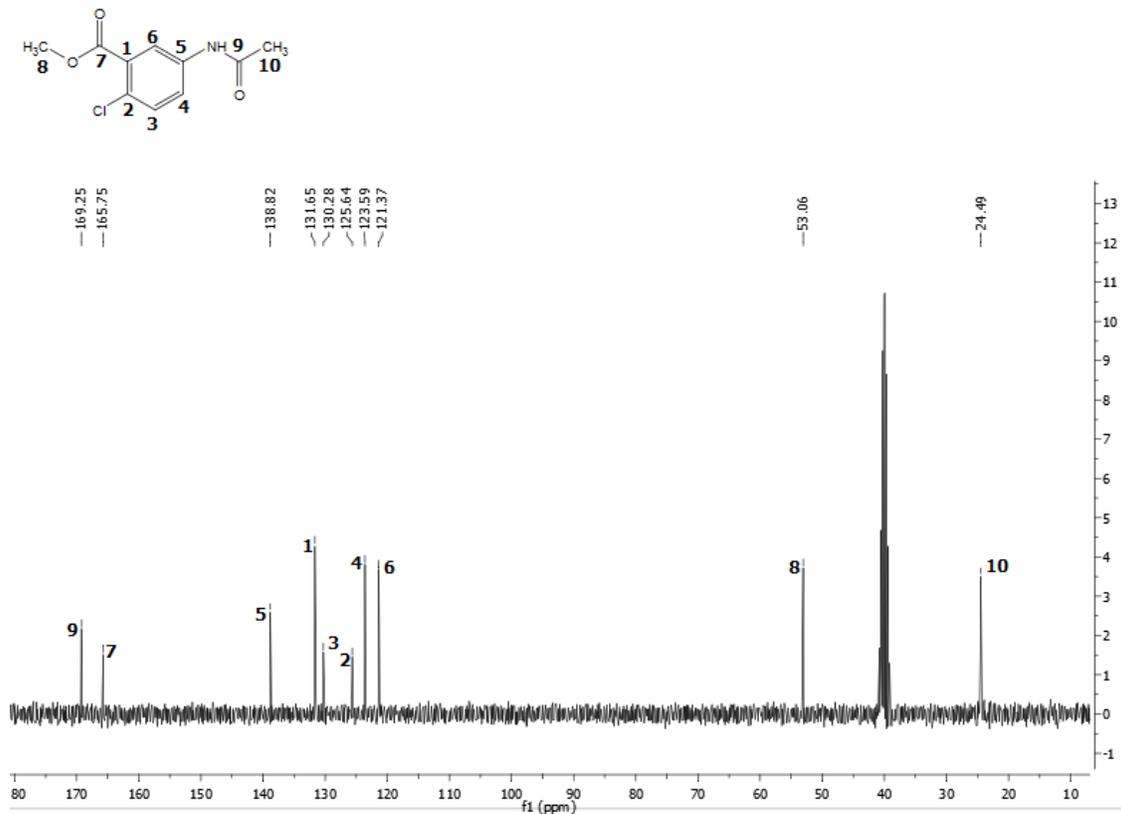
Espectro 37. IR cm⁻¹: 5-(Acetilamido)-2-clorobenzoato de metilo (4')



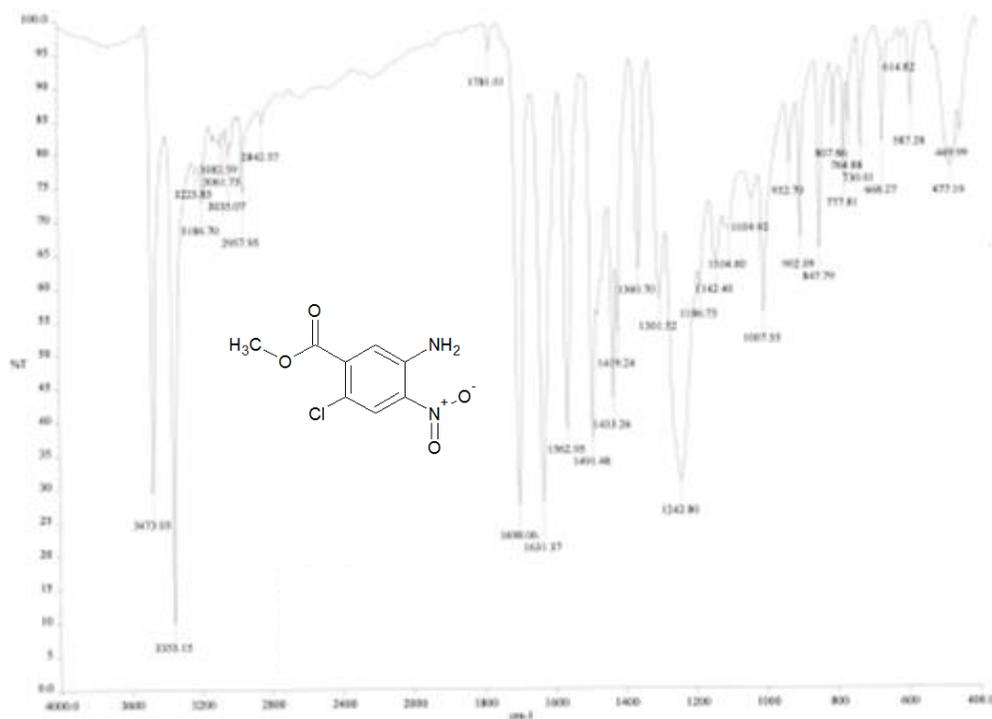
Espectro 38. EM (IE/ID) m/z: 5-(Acetilamido)-2-clorobenzoato de metilo (4')



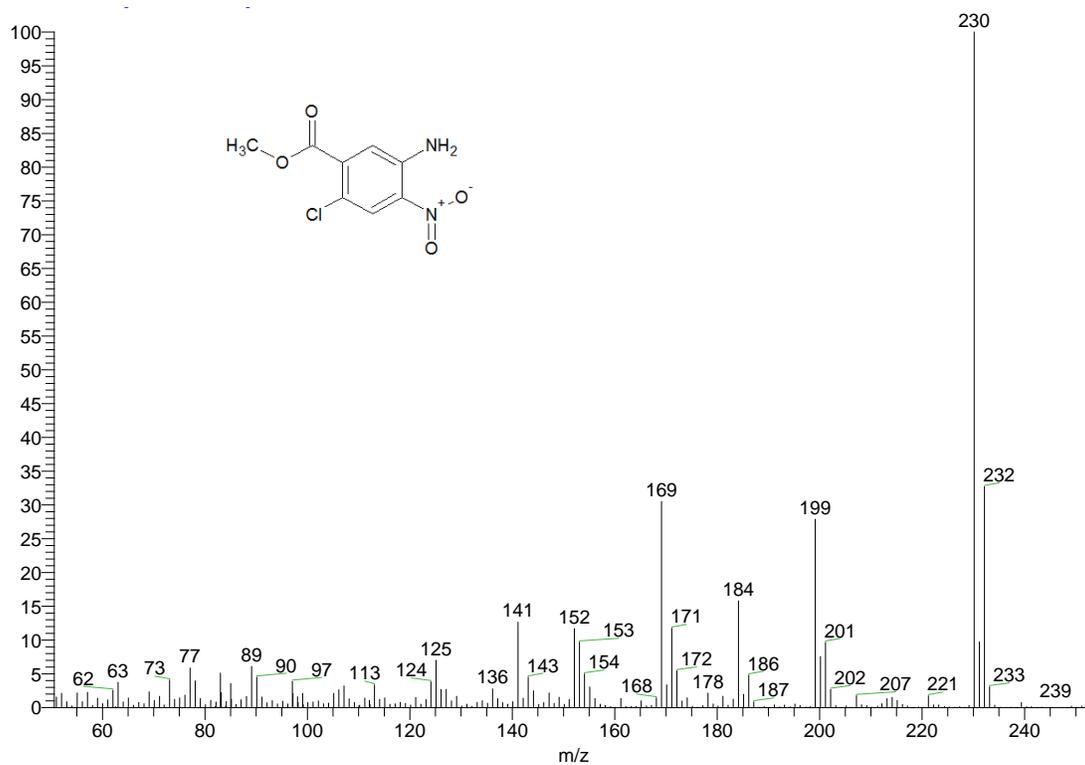
Espectro 39. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-(Acetilamido)-2-clorobenzoato de metilo (4')



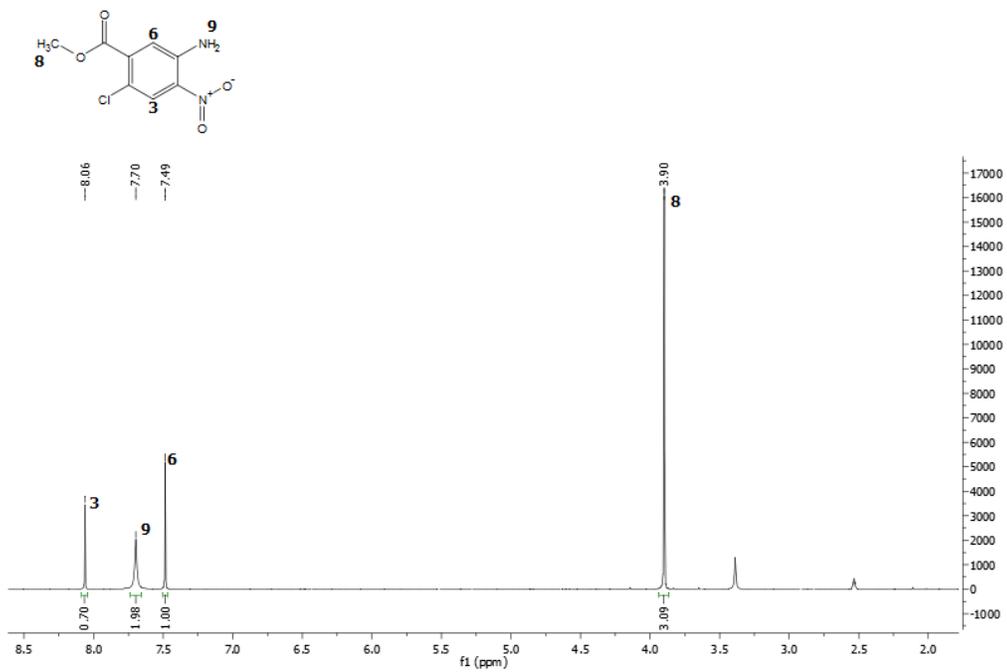
Espectro 40. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-(Acetilamido)-2-clorobenzoato de metilo (4')



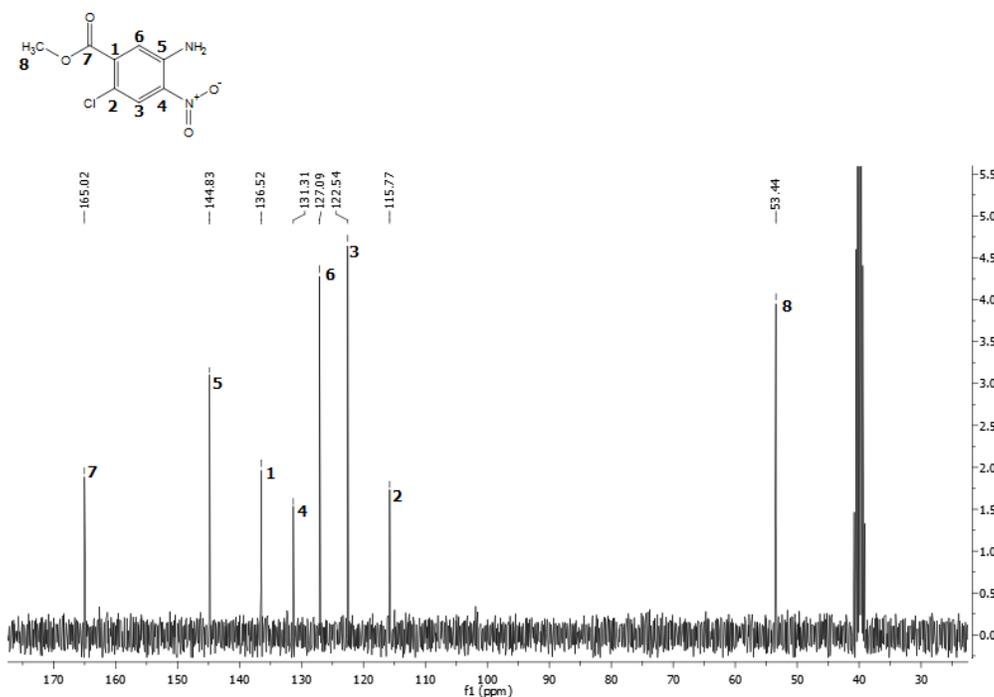
Espectro 41. IR cm⁻¹: 5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



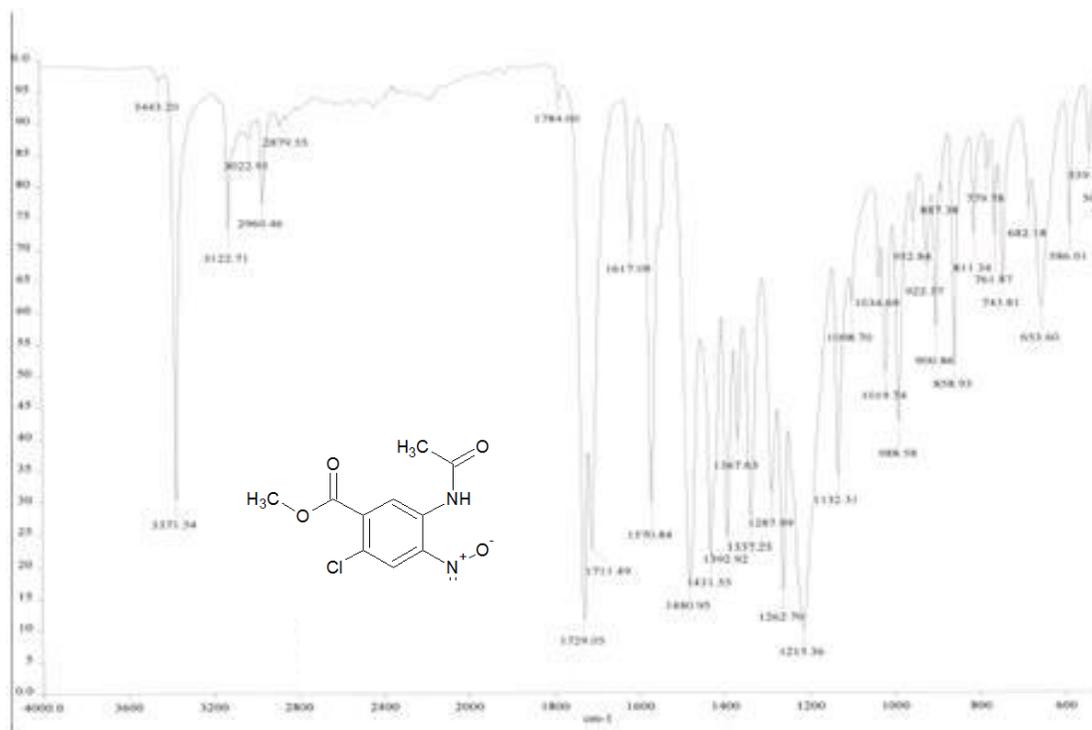
Espectro 42. EM (IE/ID) m/z: 5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



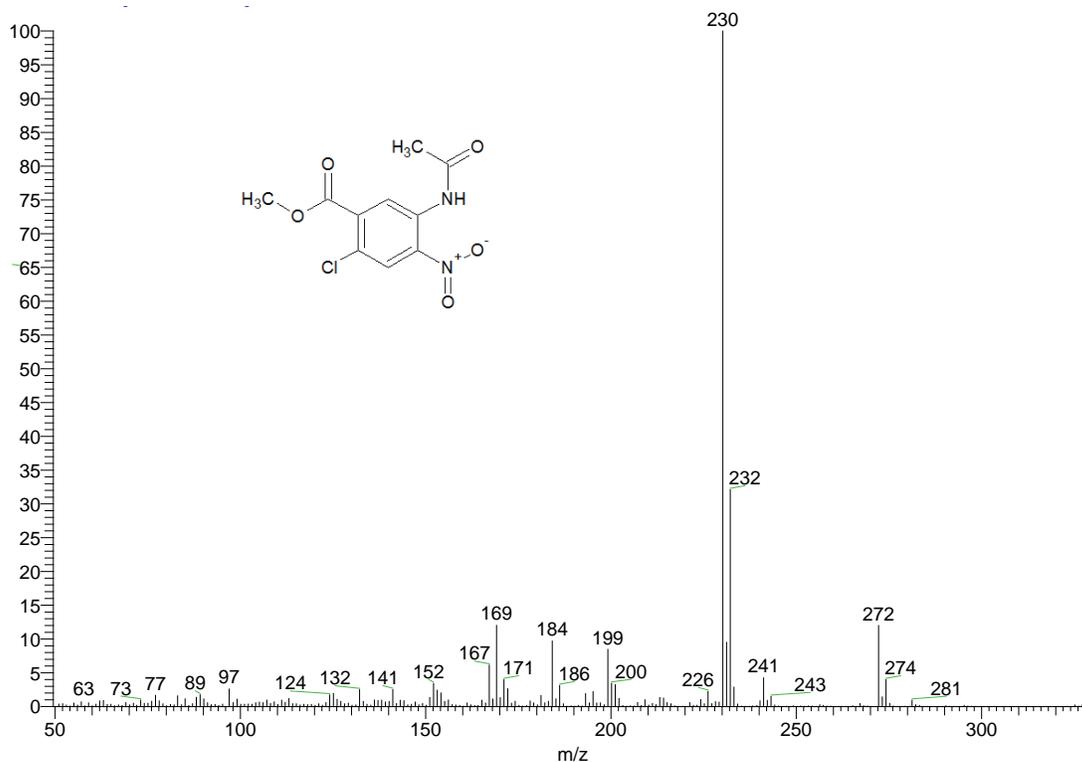
Espectro 43. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



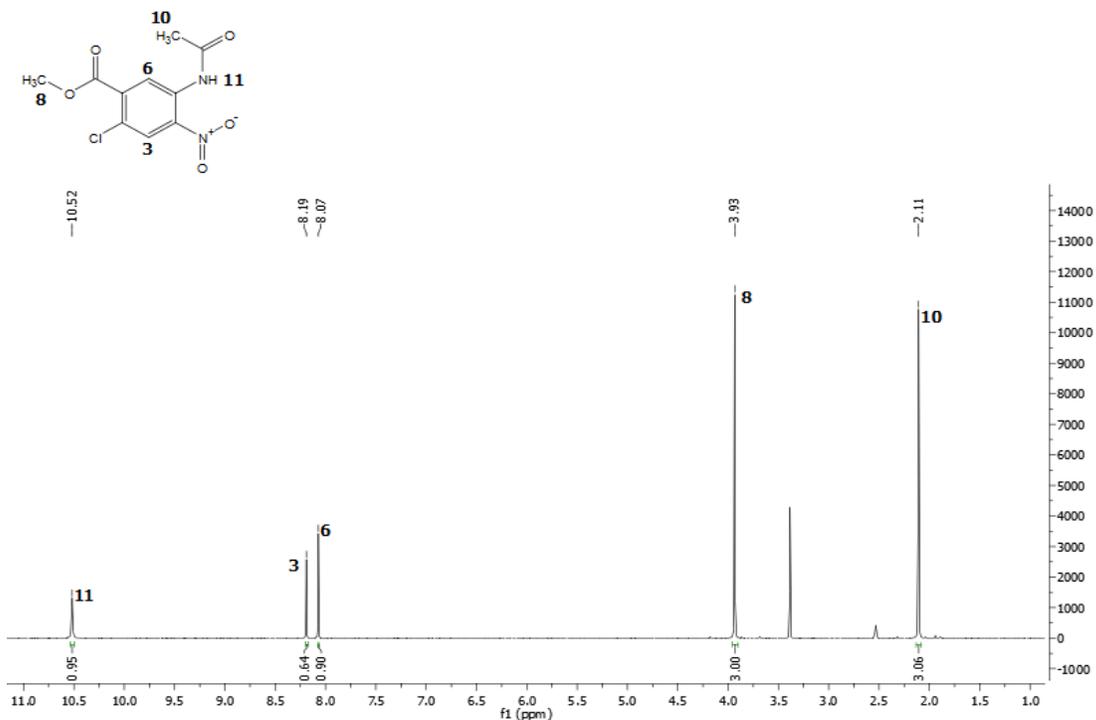
Espectro 44. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (5)



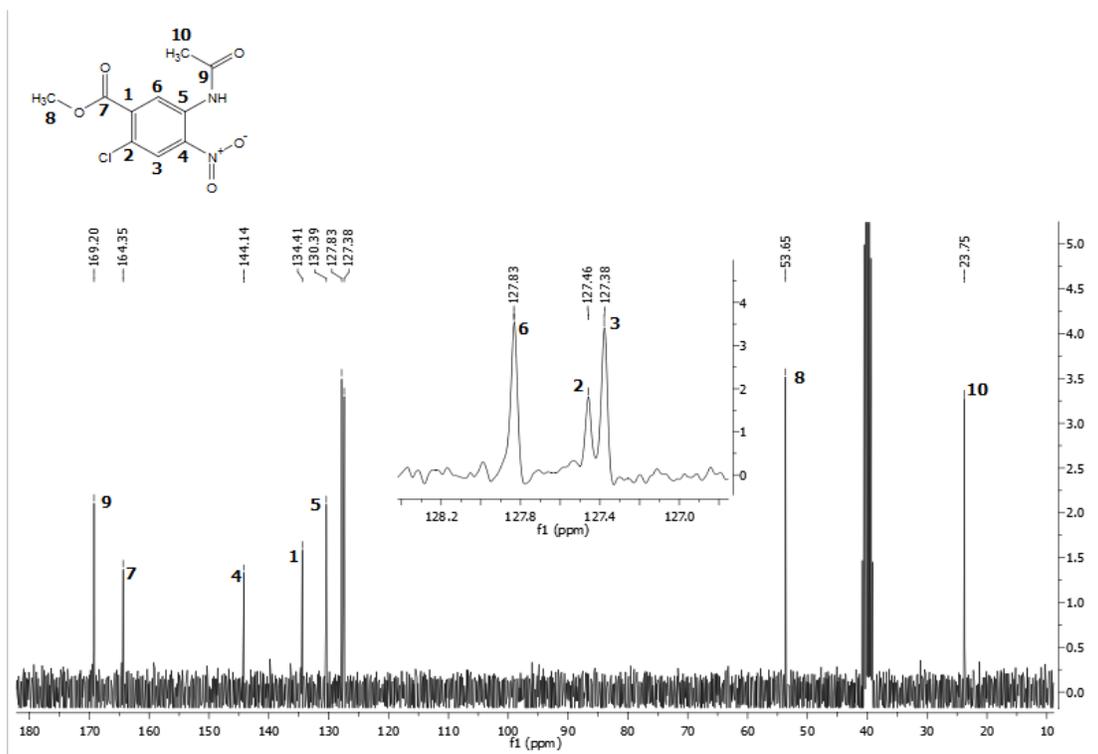
Espectro 45. IR cm^{-1} : 5-(Acetilamido)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')



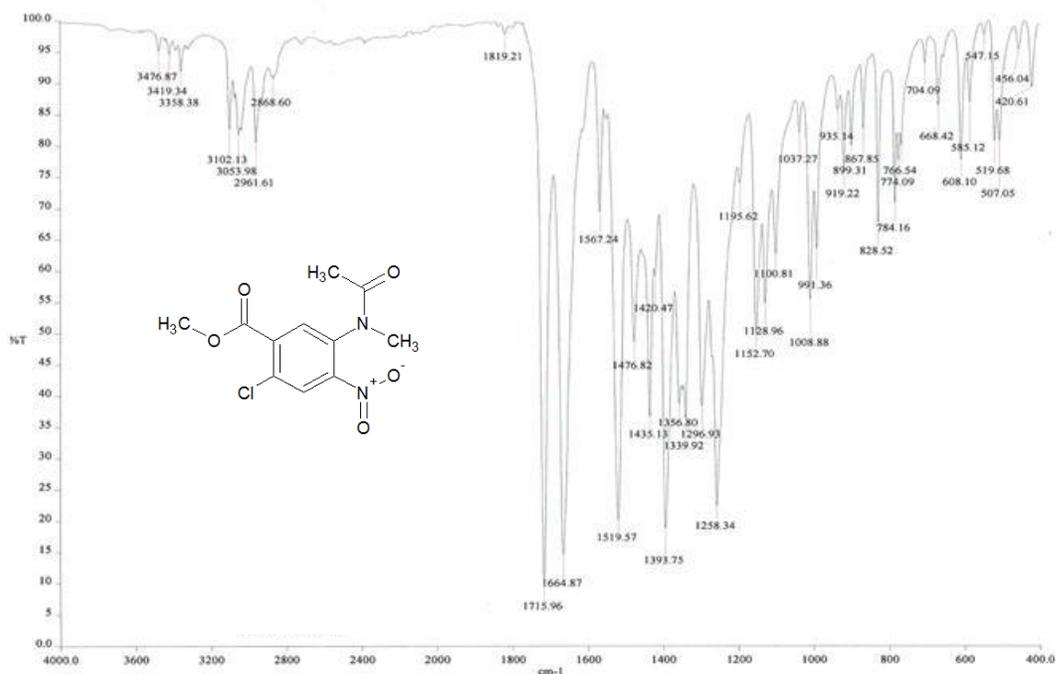
Espectro 46. EM (IE/ID) m/z : 5-(Acetilamido)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')



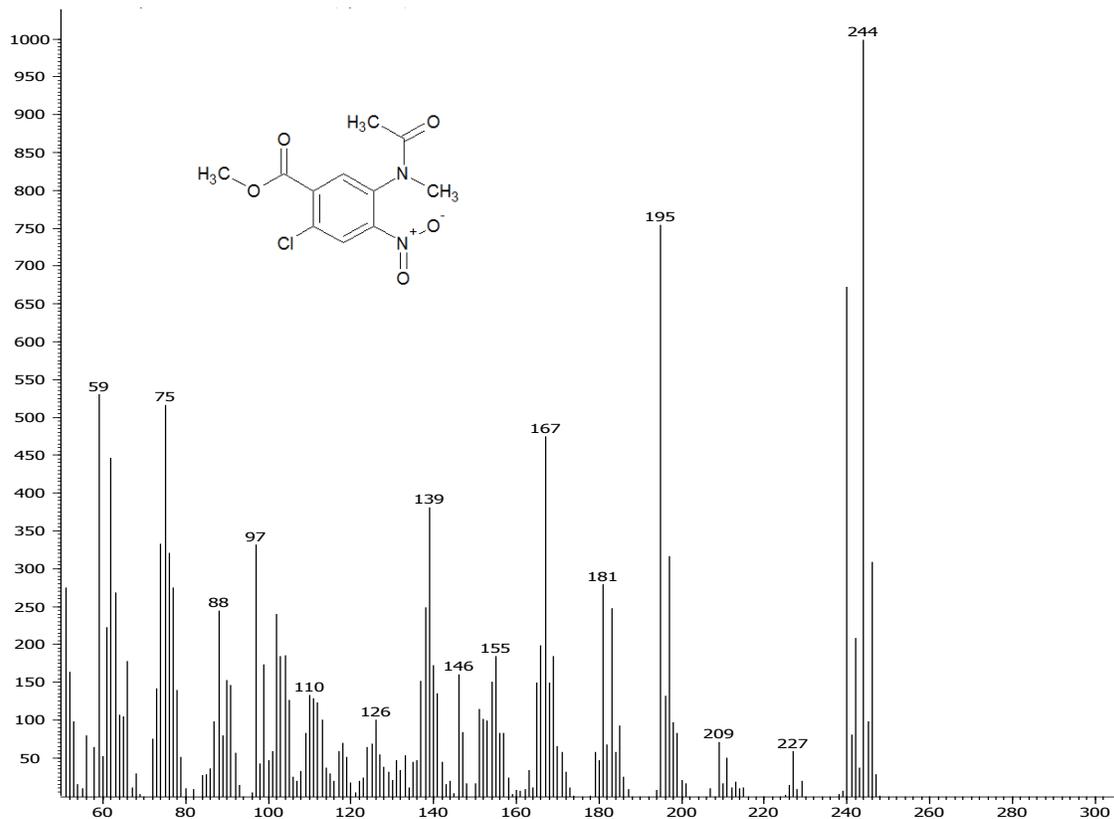
Espectro 47. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-(Acetilamido)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')



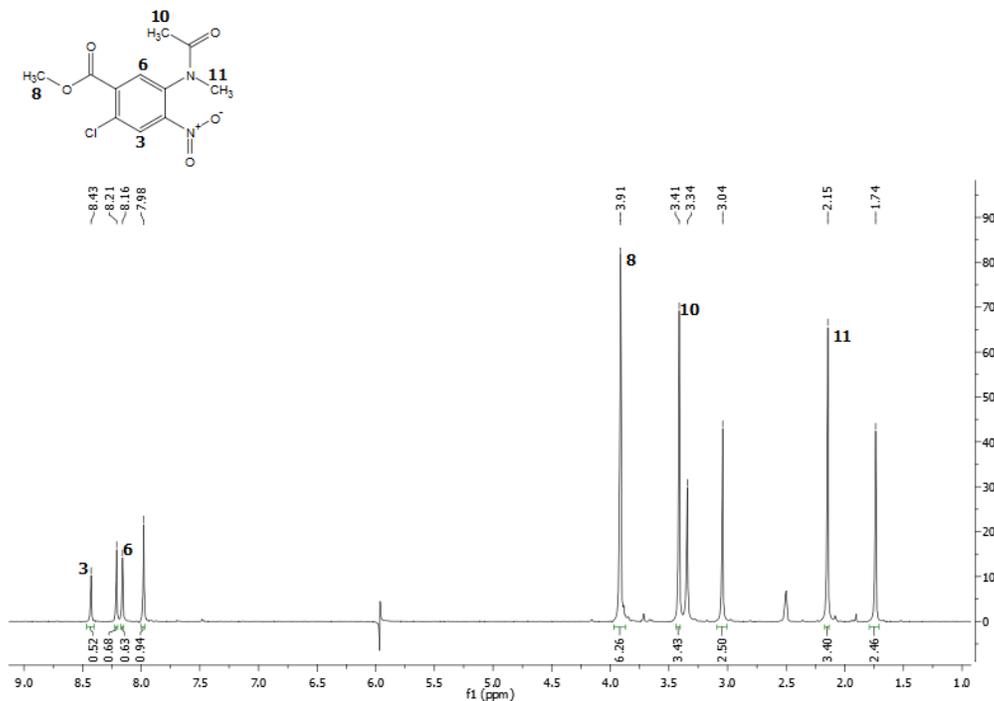
Espectro 48. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-(Acetilamido)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (6')



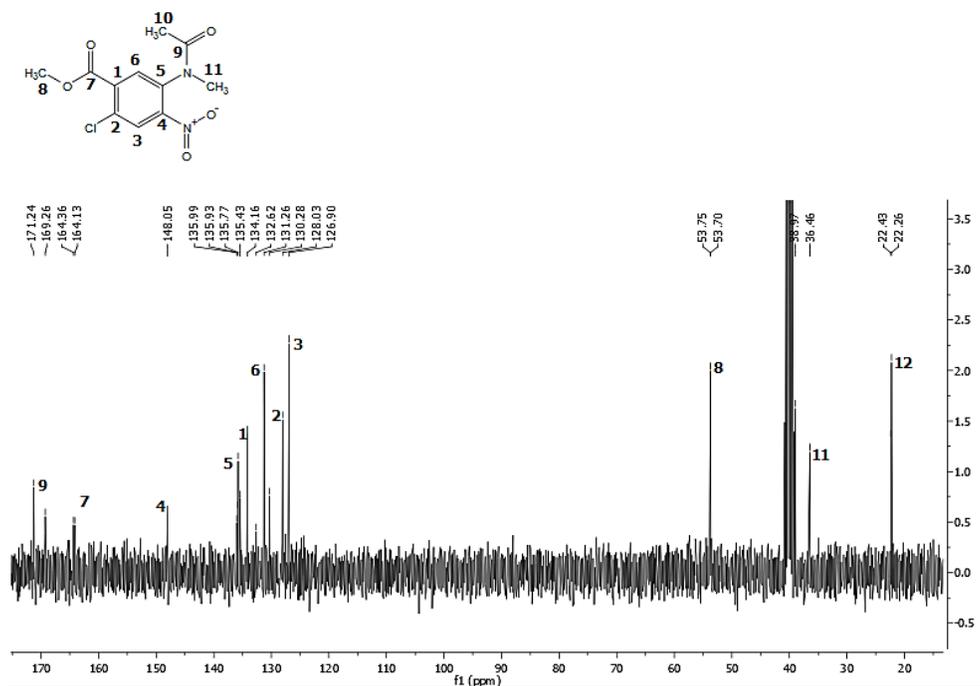
Espectro 49. IR cm⁻¹: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7')



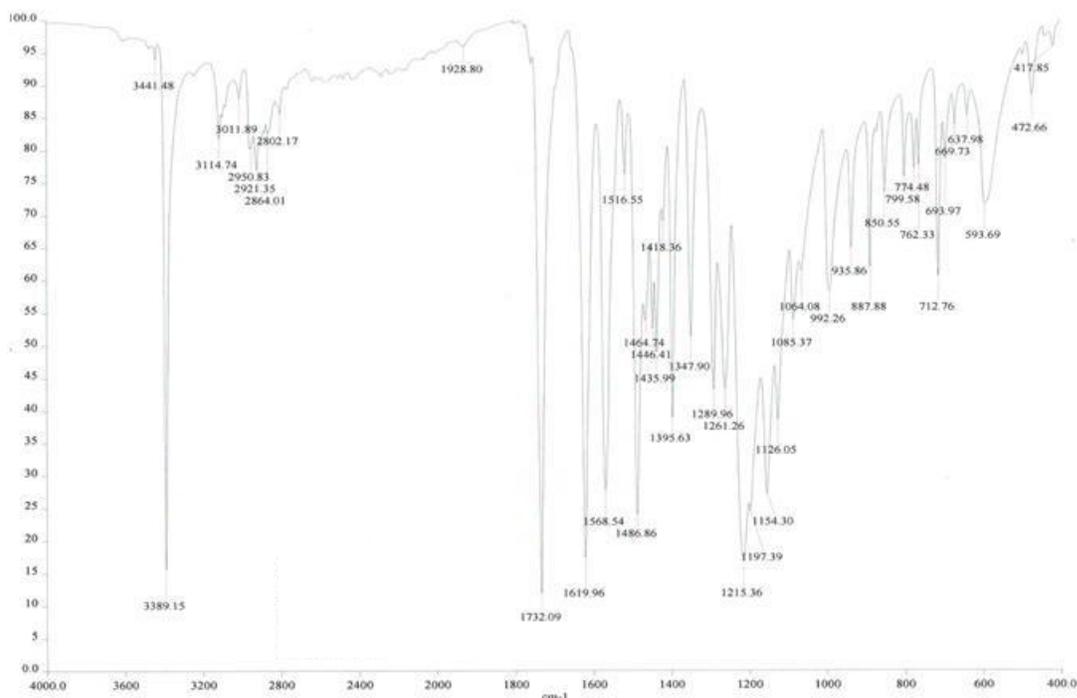
Espectro 50. EM (IE/ID) m/z: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7')



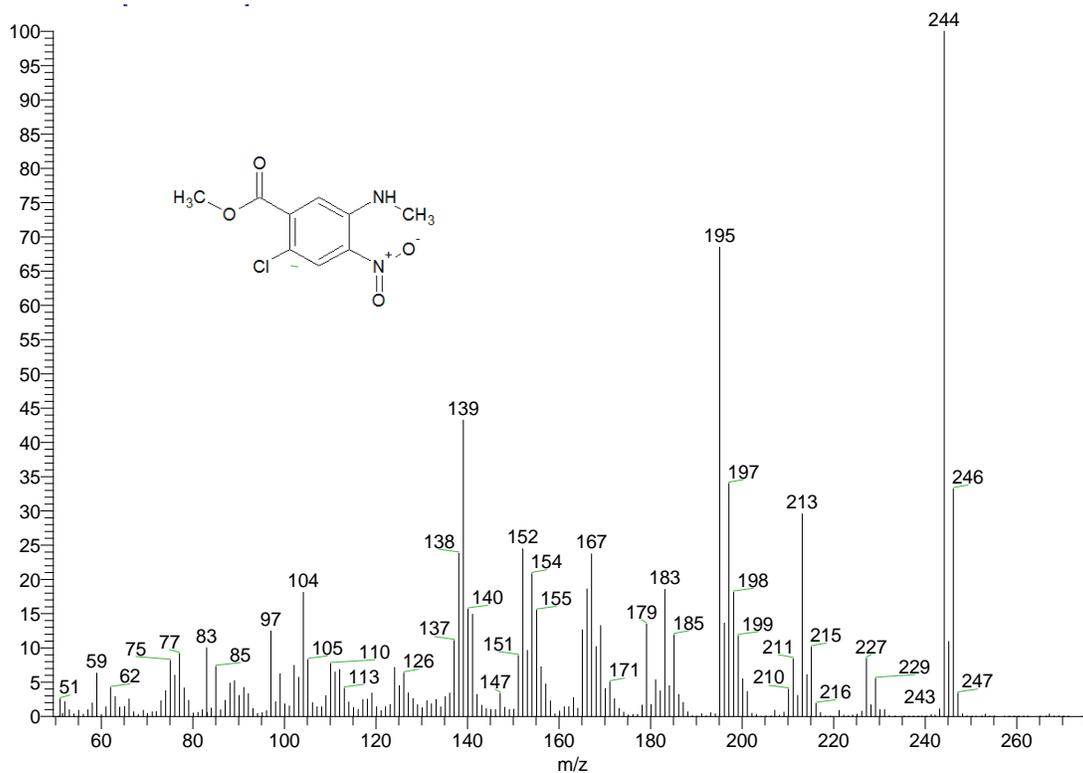
Espectro 51. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7')



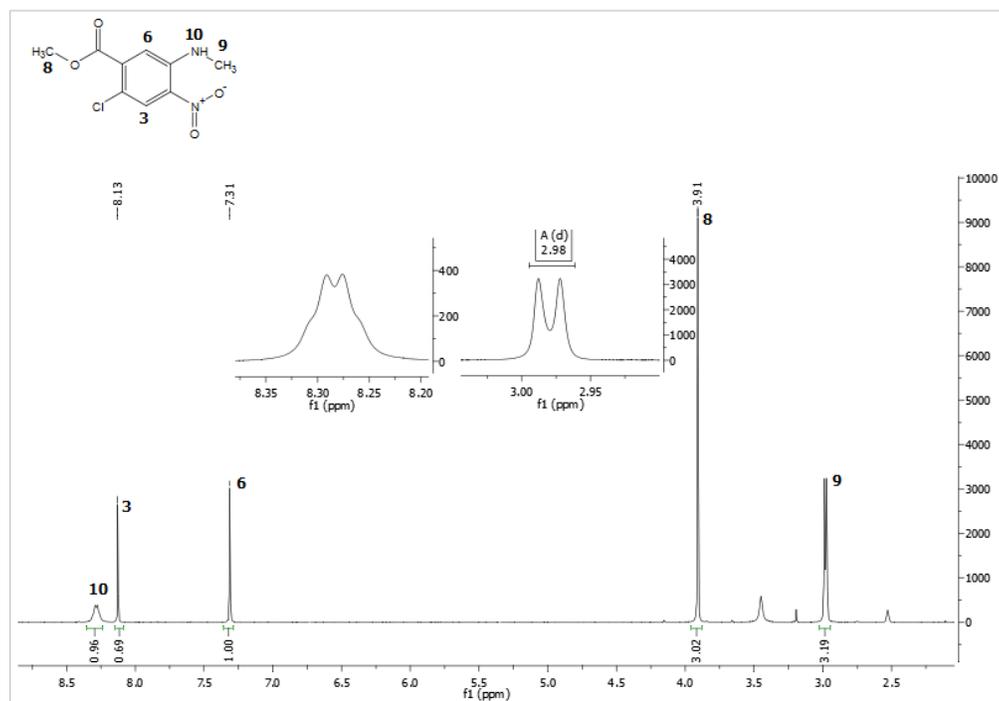
Espectro 52. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 4-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (7')



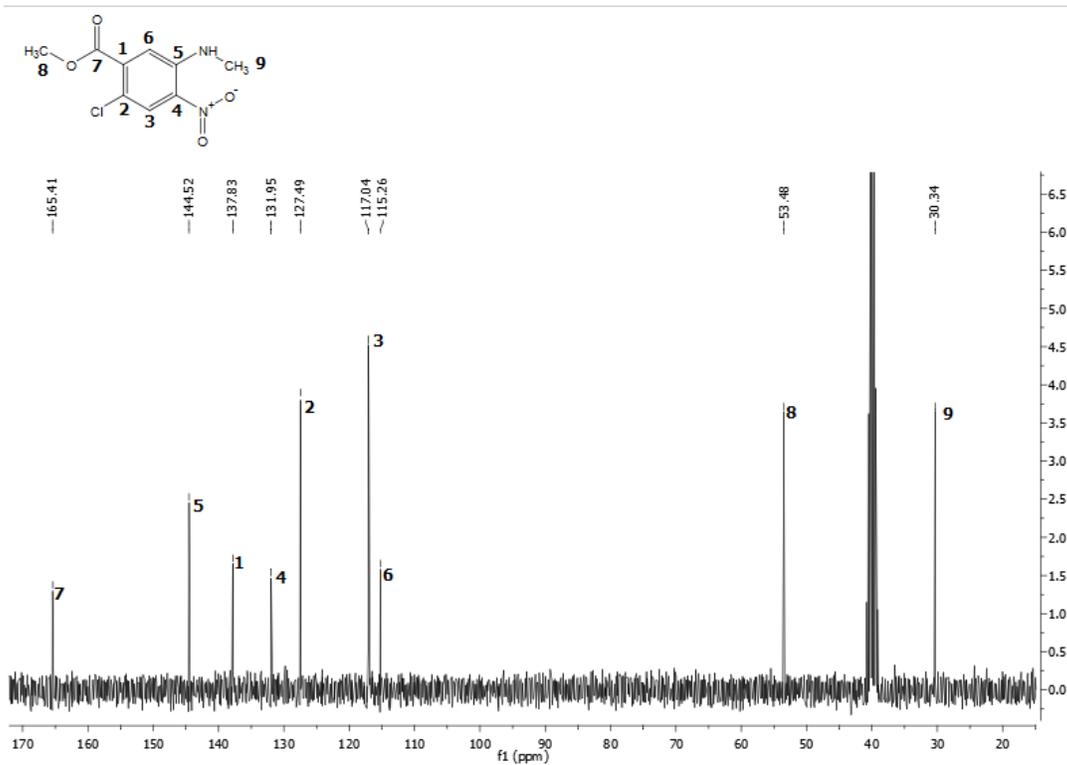
Espectro 53. IR cm⁻¹: 2-Cloro-5-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo (8')



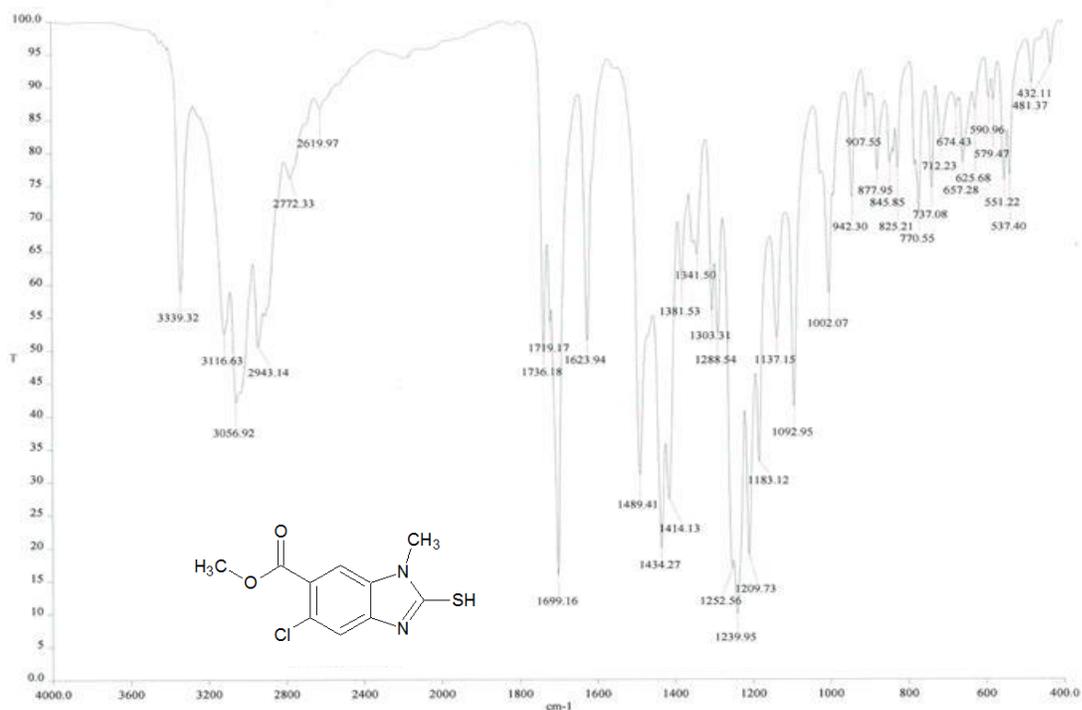
Espectro 54. EM (IE/ID) m/z: 2-Cloro-5-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo (8')



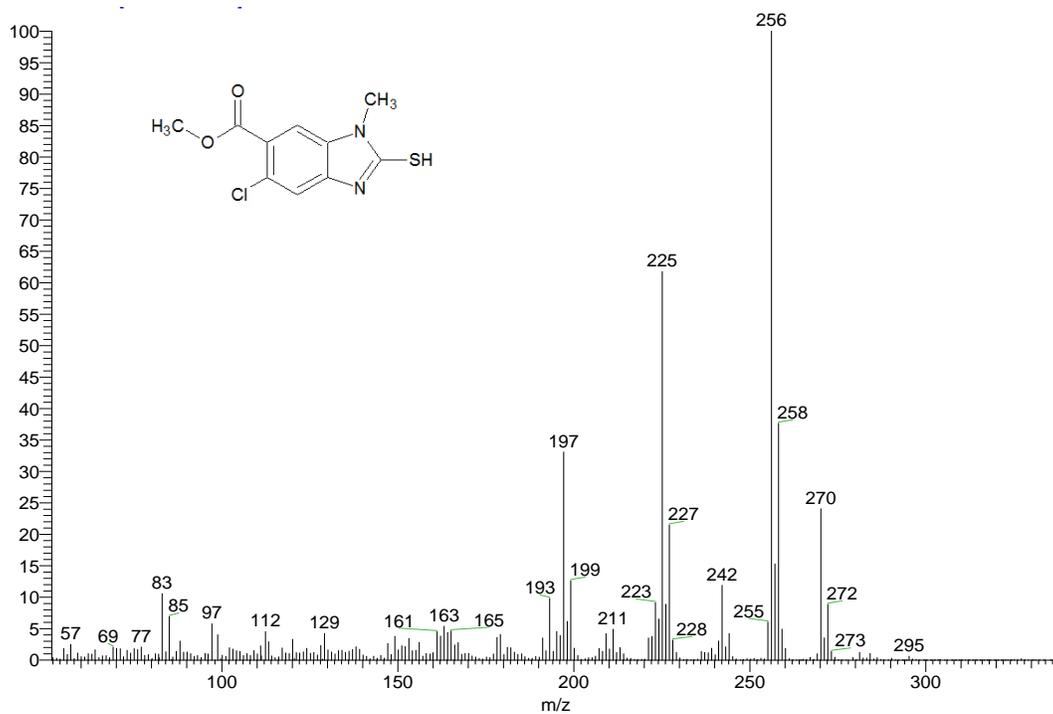
Espectro 55. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-5-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo (8')



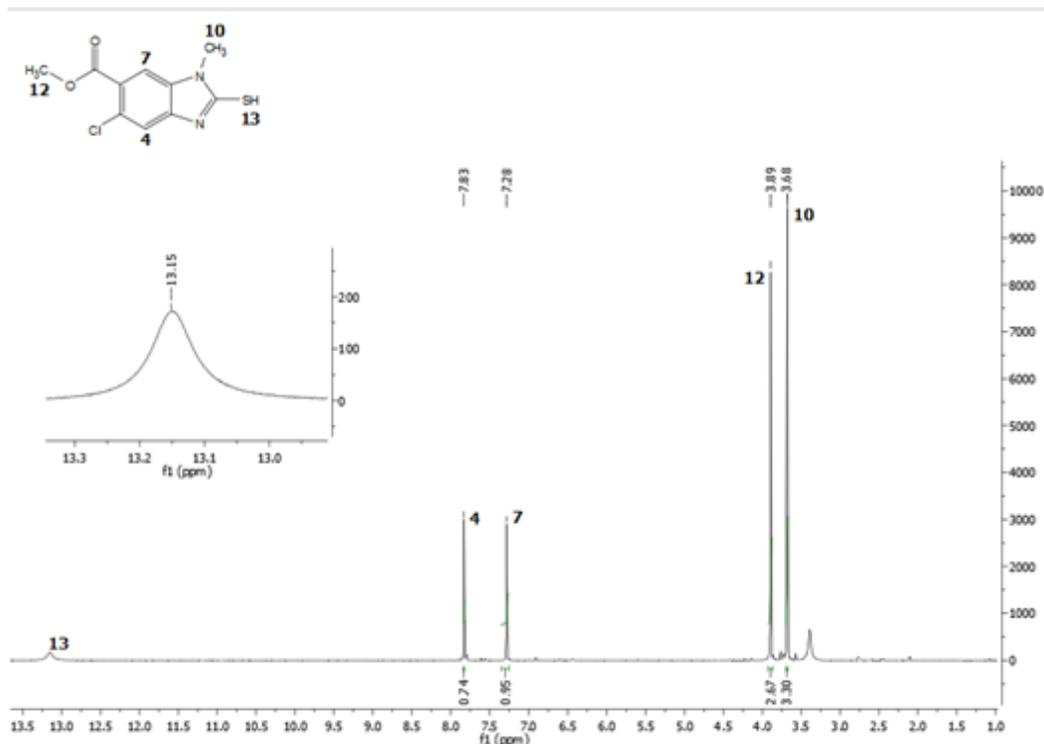
Espectro 56. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 2-Cloro-5-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo (8')



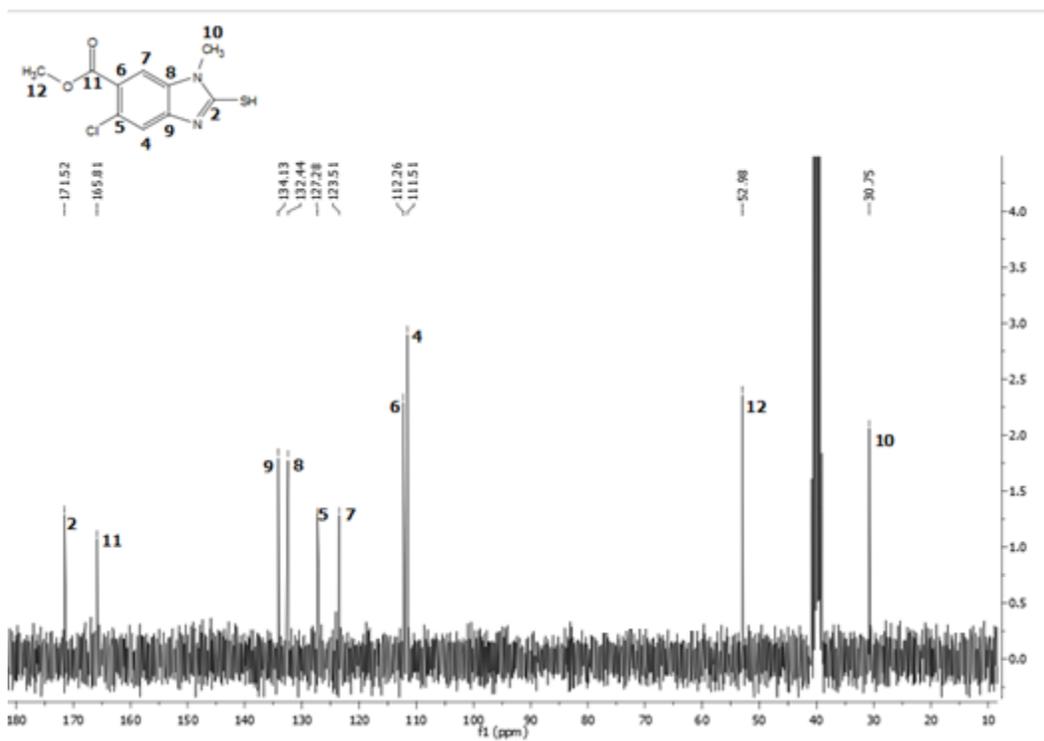
Espectro 57. IR cm^{-1} : 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10')



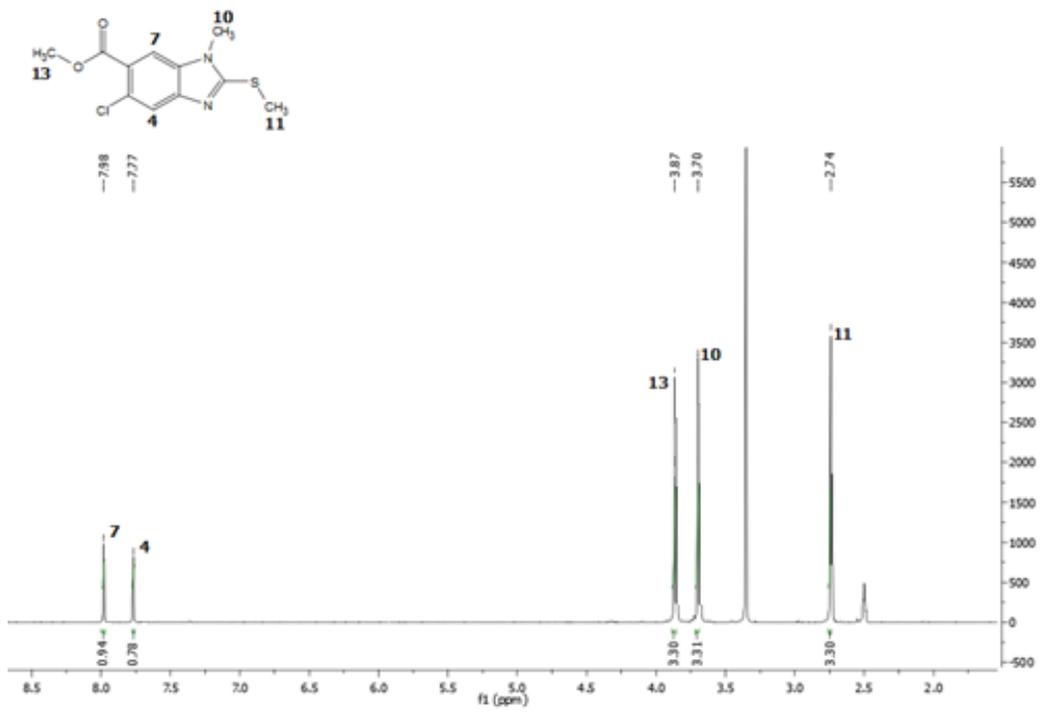
Espectro 58. EM (IE/CG) m/z : 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10')



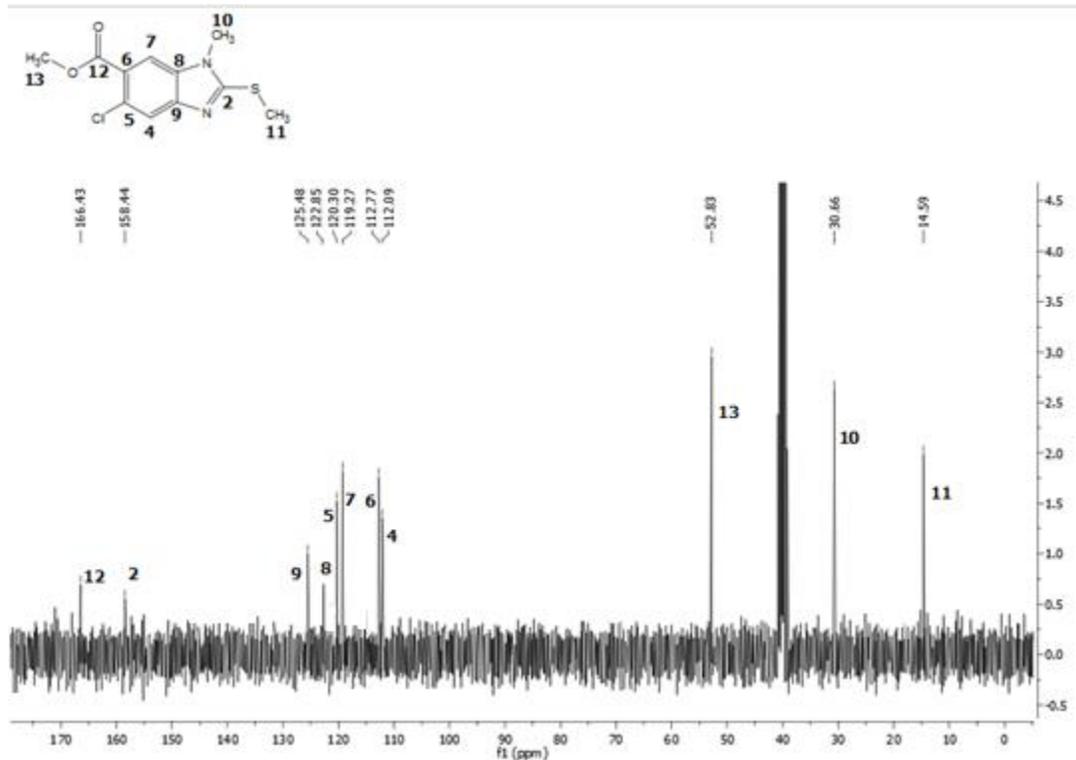
Espectro 59. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10'**)**



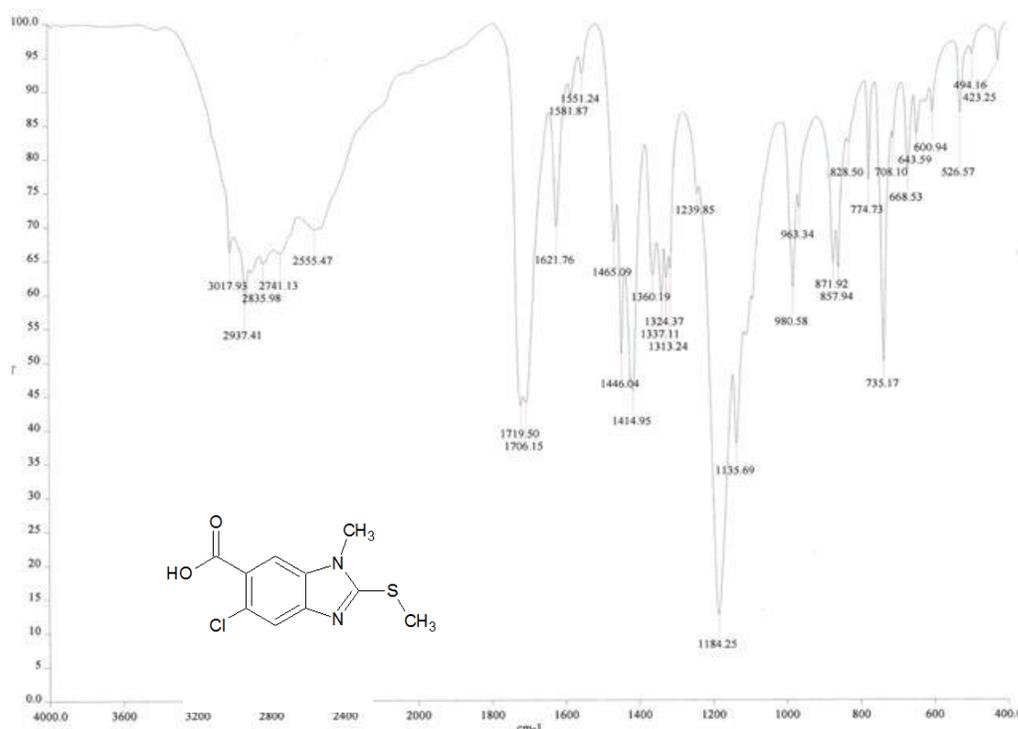
Espectro 60. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (10'**)**



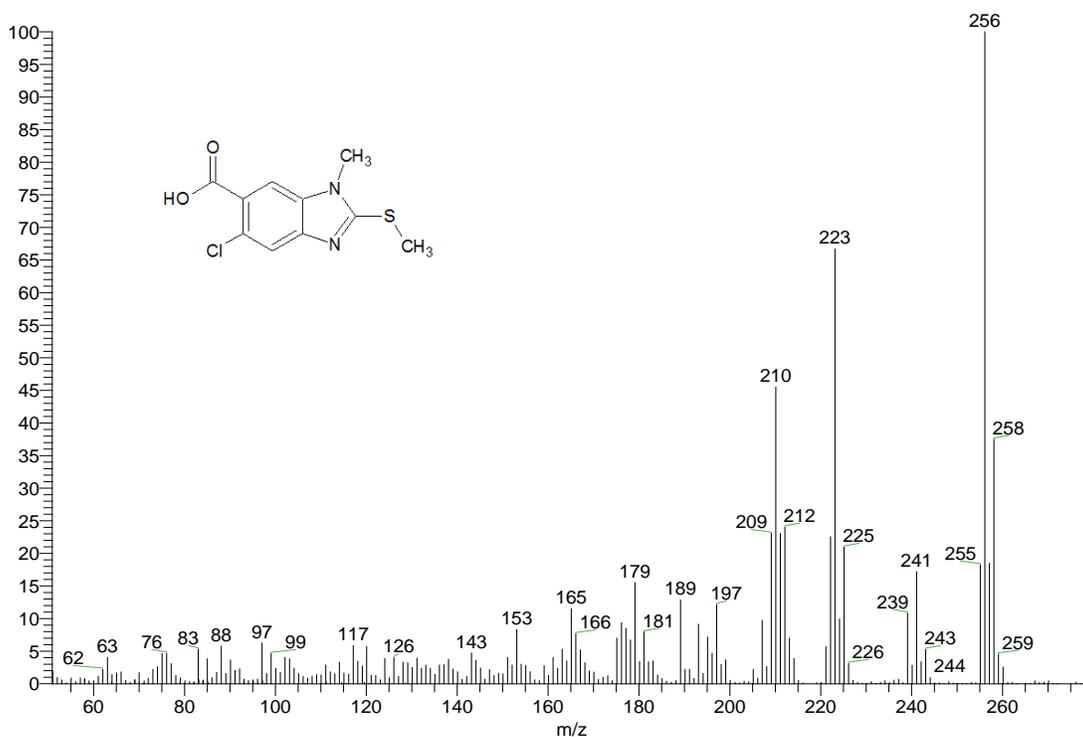
Espectro 63. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**11'**)



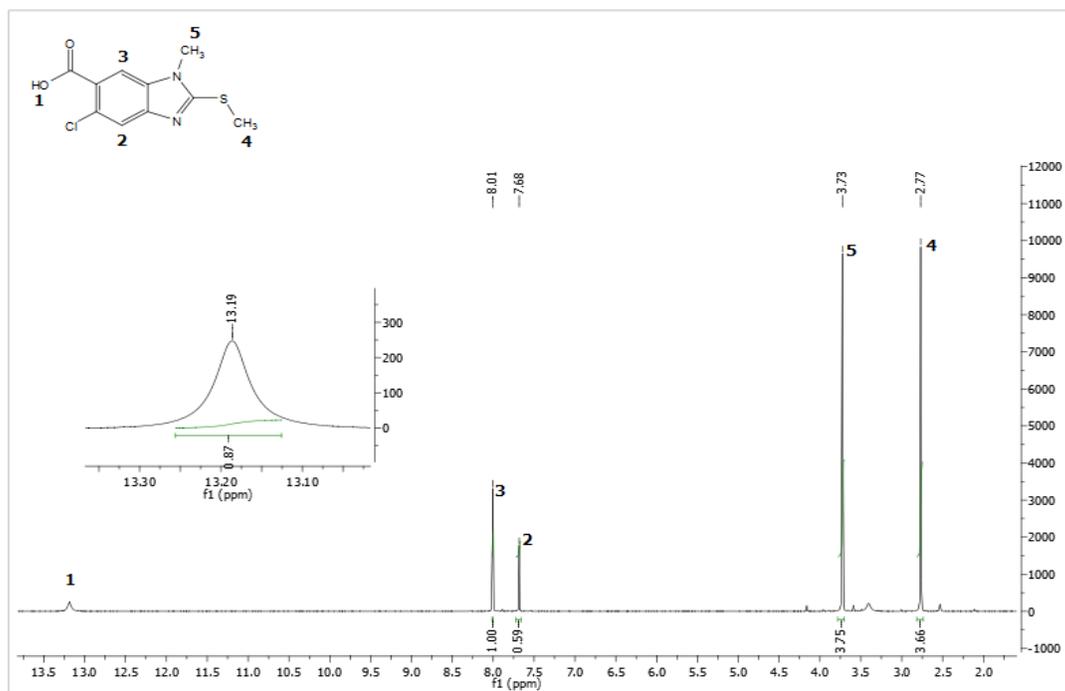
Espectro 64. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-mercapto-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**11'**)



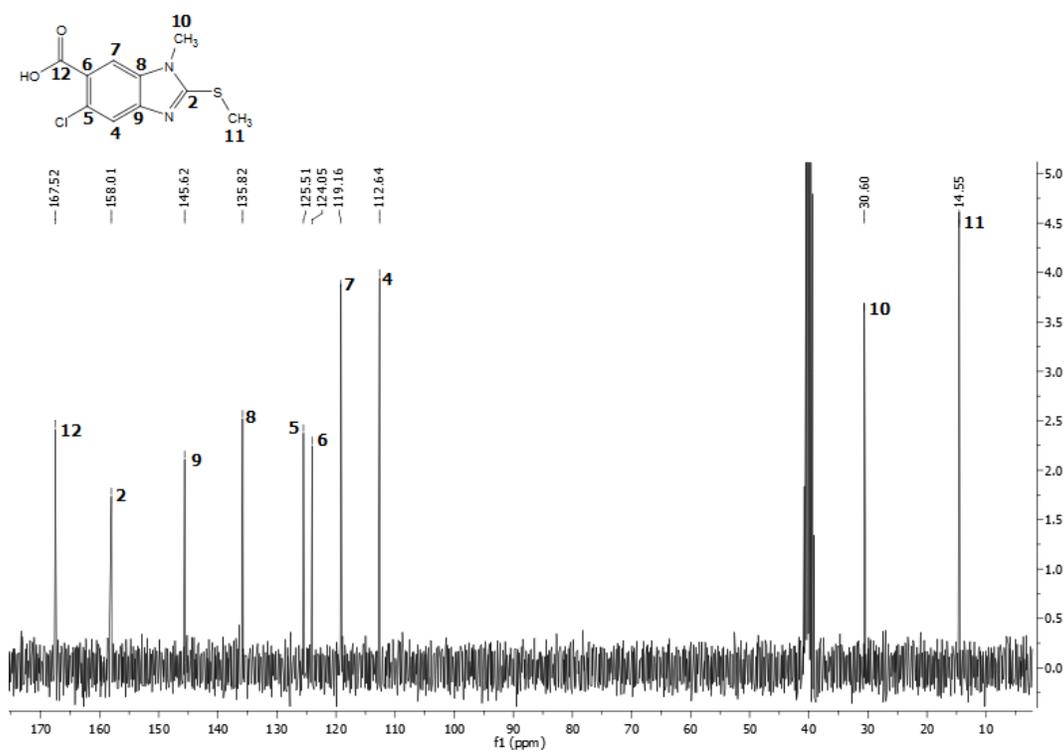
Espectro 65. IR cm^{-1} : Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (12')



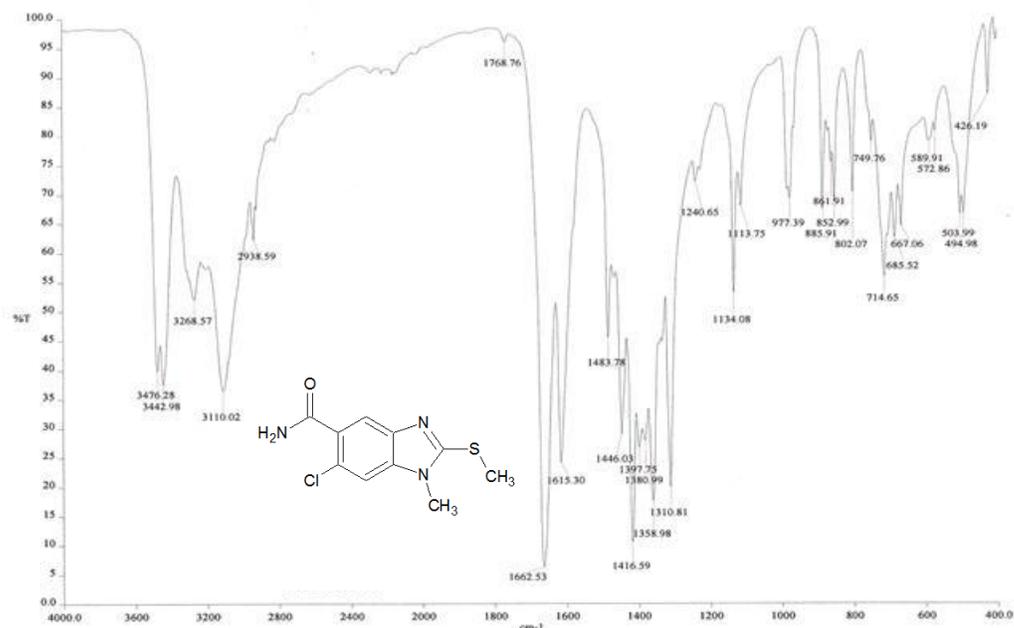
Espectro 66. EM (IE/CG) m/z : Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (12')



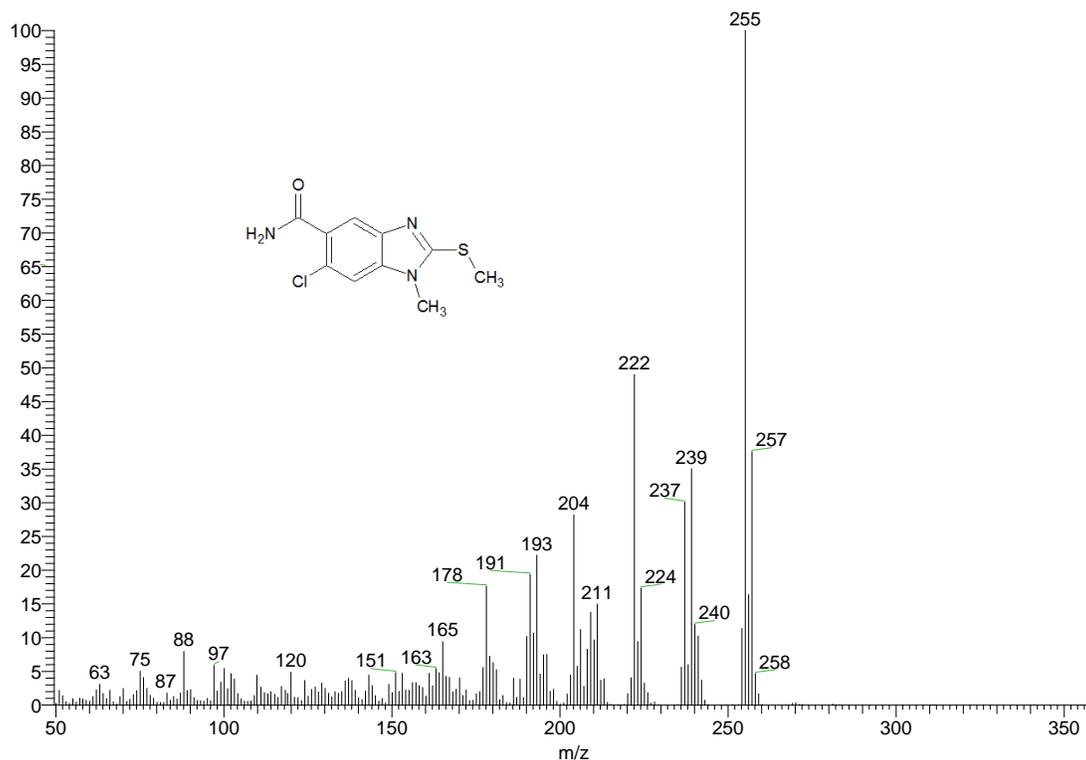
Espectro 67. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxílico (12')



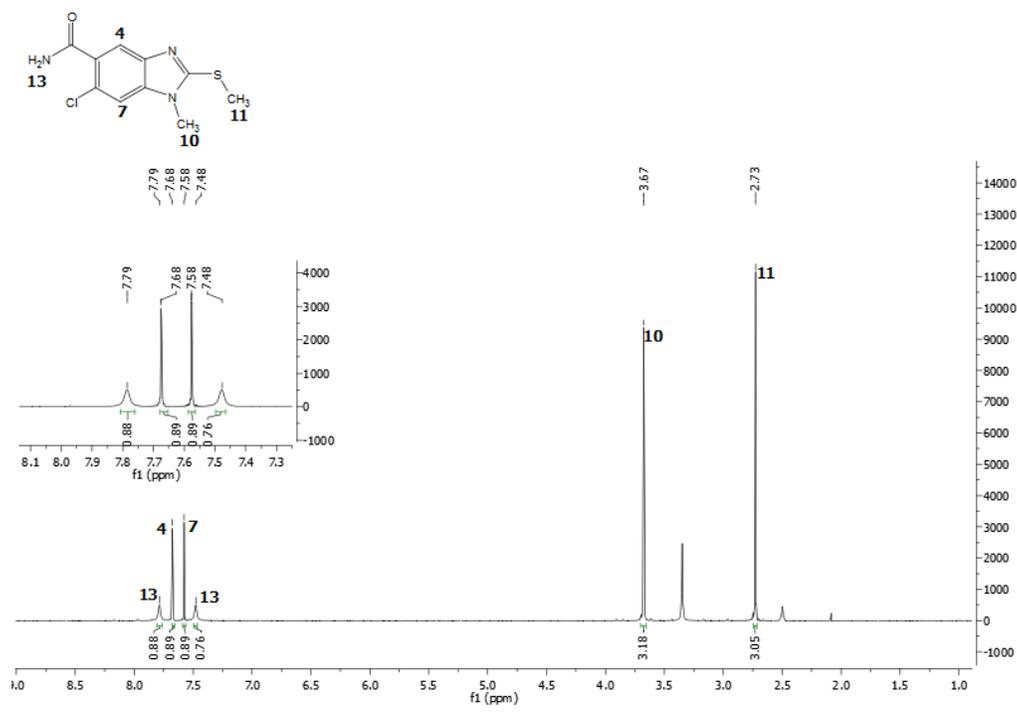
Espectro 68. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: Ácido 5-cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxílico (12')



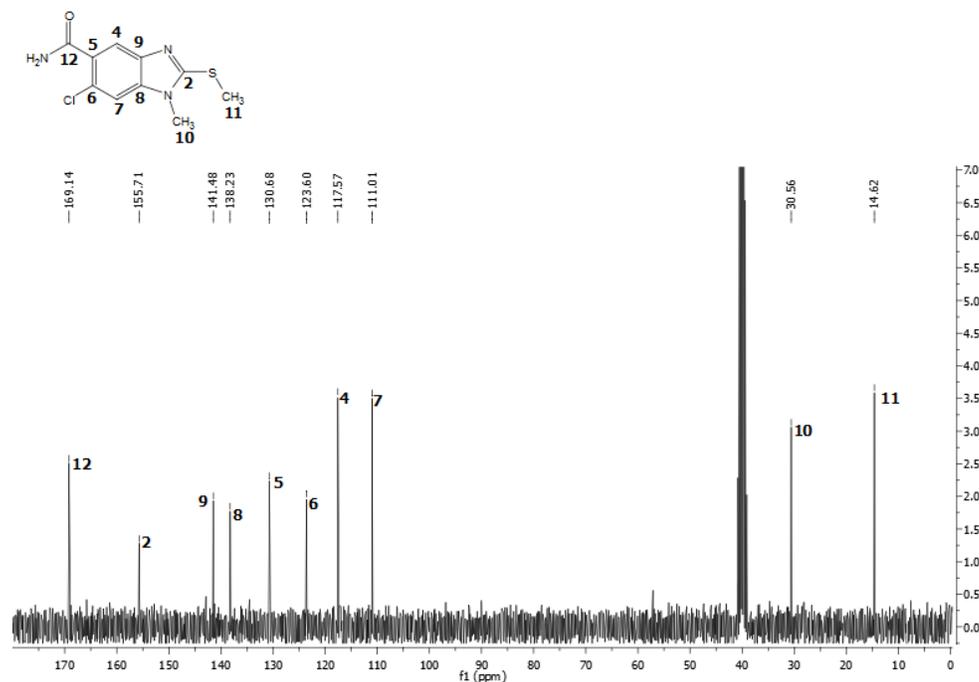
Espectro 69. IR cm⁻¹: 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13a)



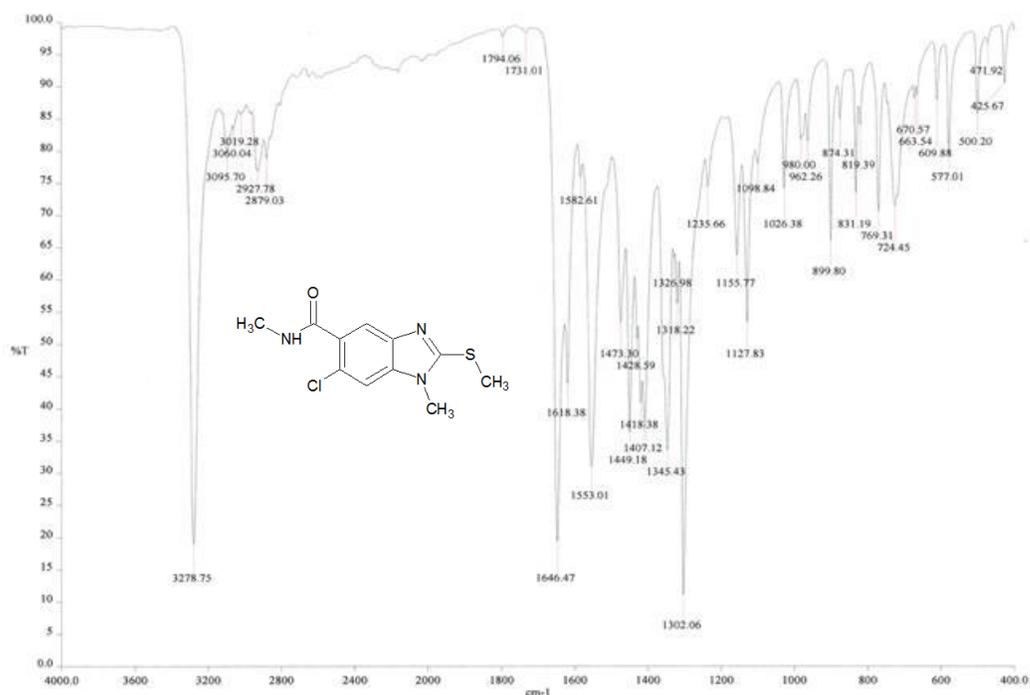
Espectro 70. EM (IE/ID) m/z: 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13a)



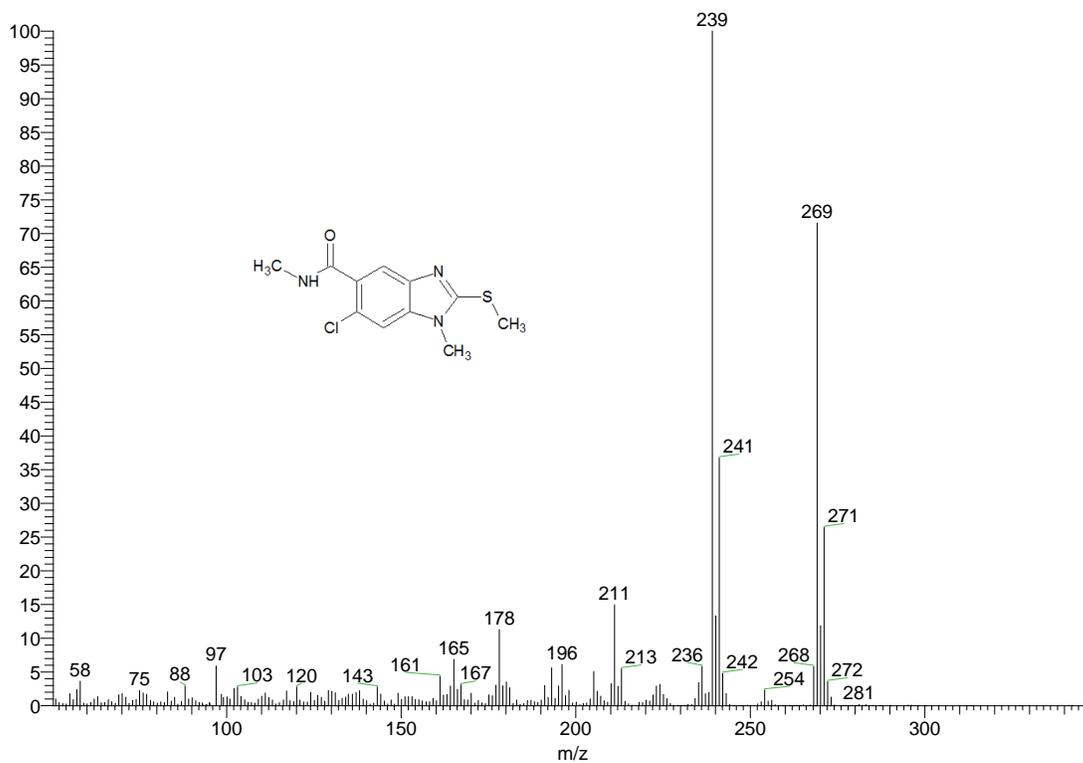
Espectro 71. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13a)



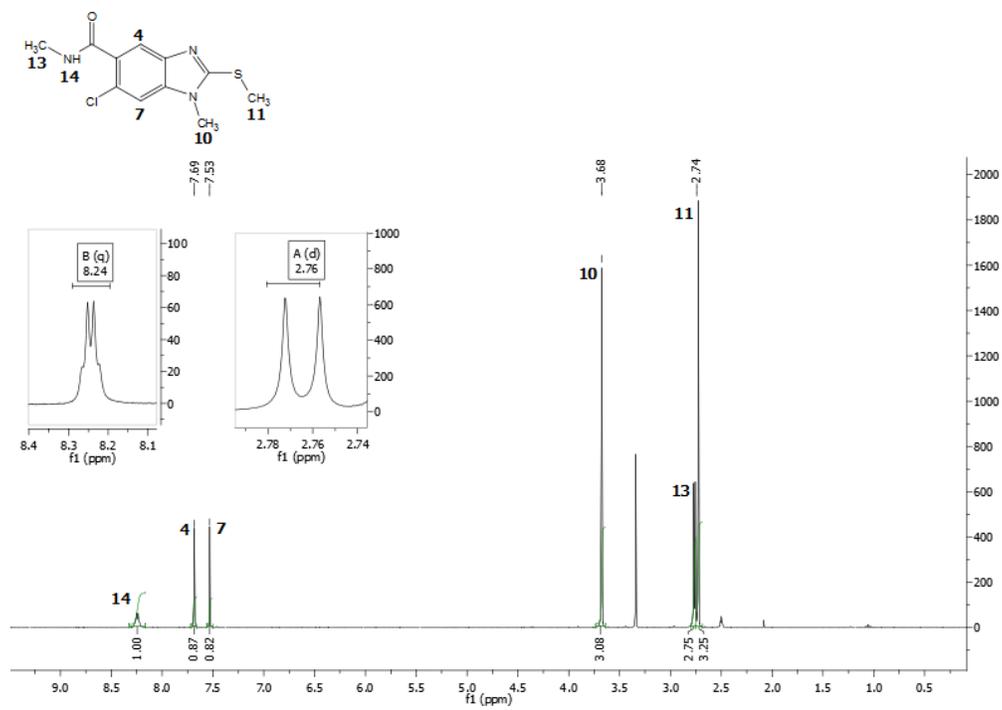
Espectro 72. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13a)



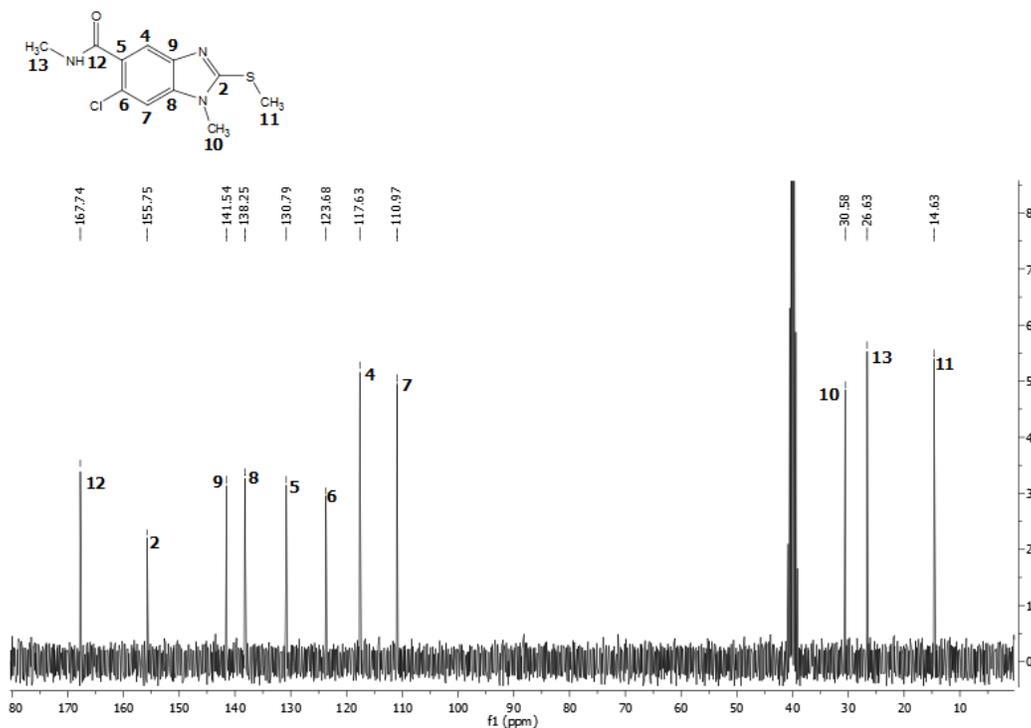
Espectro 73. IR cm^{-1} : 6-Cloro-*N*,1-dimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13b)



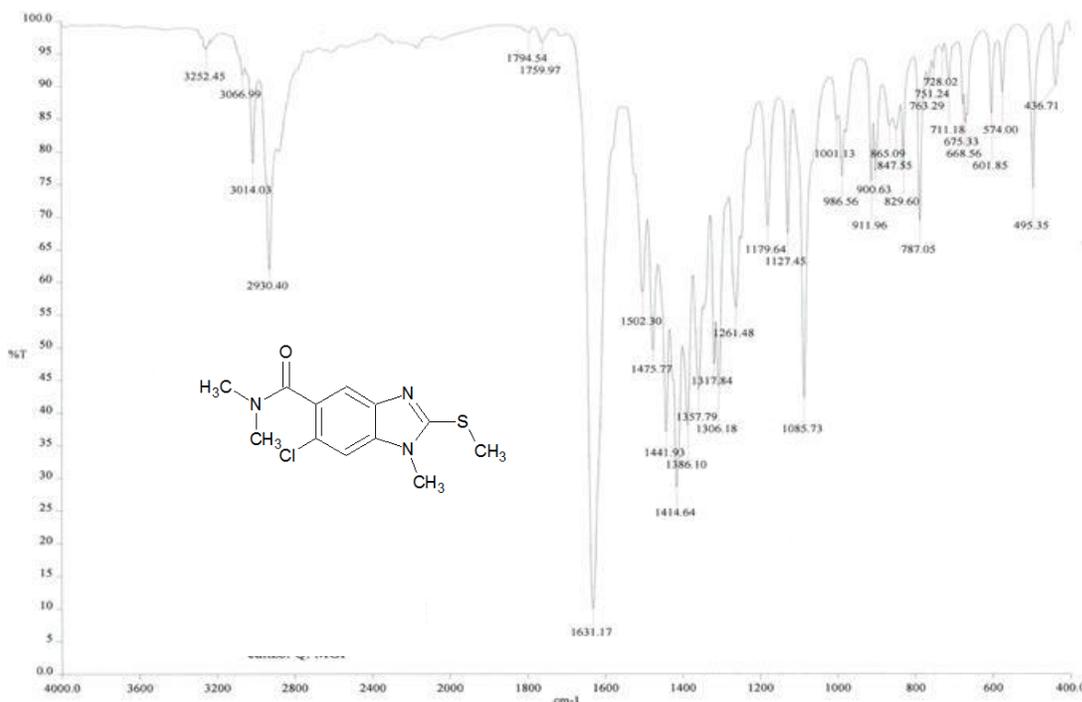
Espectro 74. EM (IE/ID) m/z : 6-Cloro-*N*,1-dimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13b)



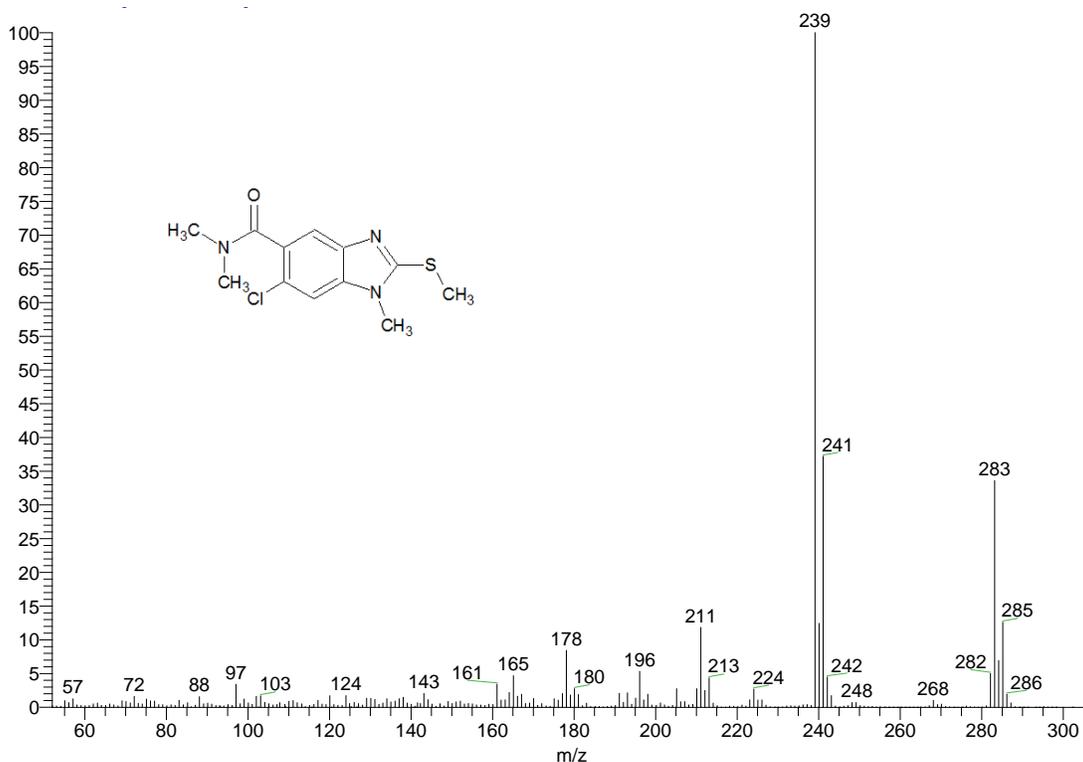
Espectro 75. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 6-Cloro-*N*,1-dimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13b**)**



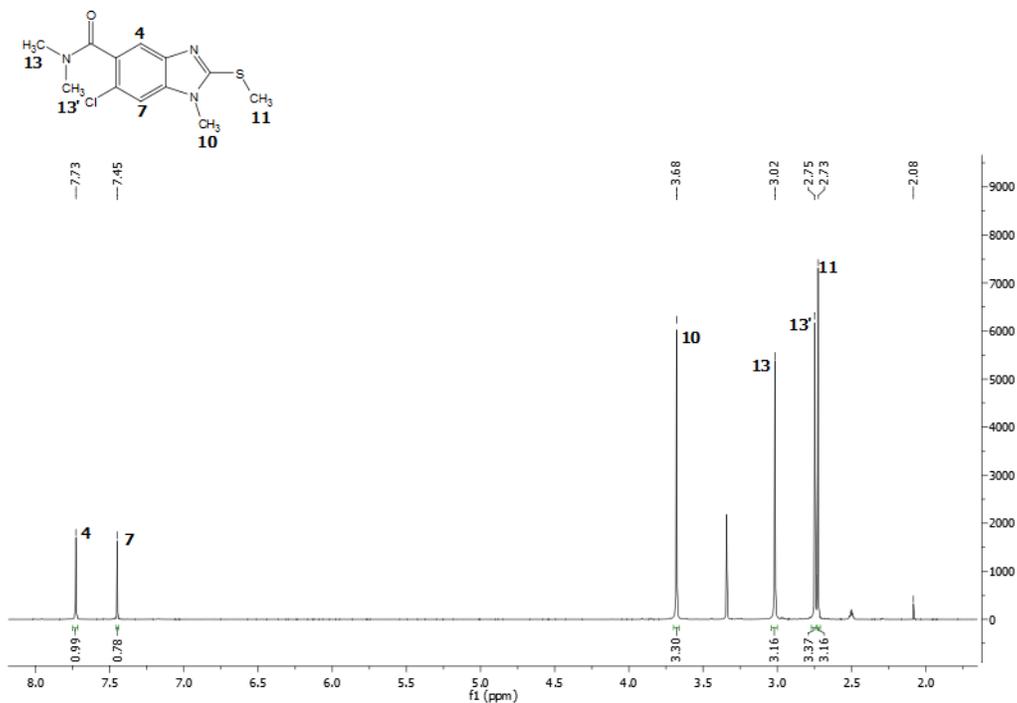
Espectro 76. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 6-Cloro-*N*,1-dimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13b**)**



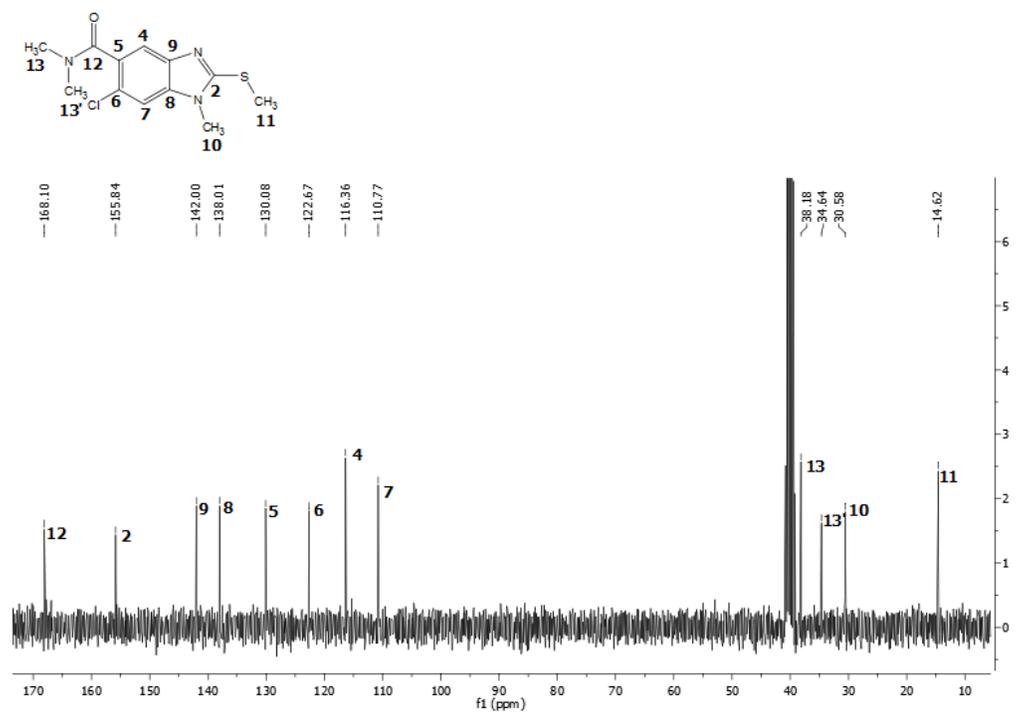
Espectro 77. IR cm^{-1} : 6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**13c**)



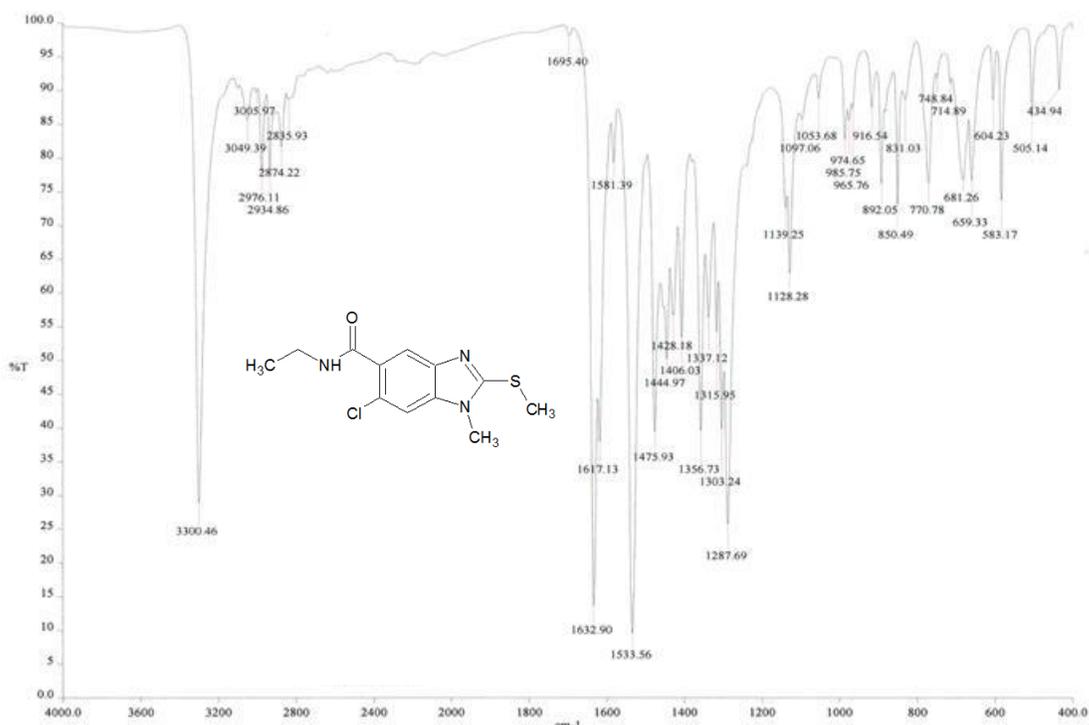
Espectro 78. EM (IE/ID) m/z : 6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**13c**)



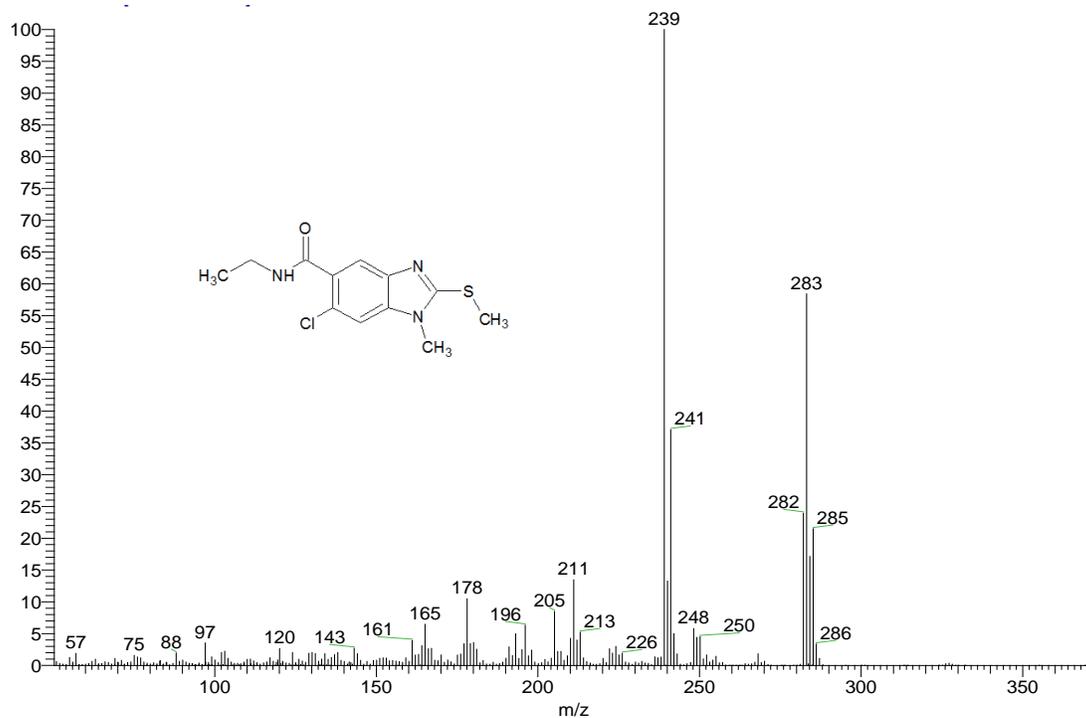
Espectro 79. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13c**)**



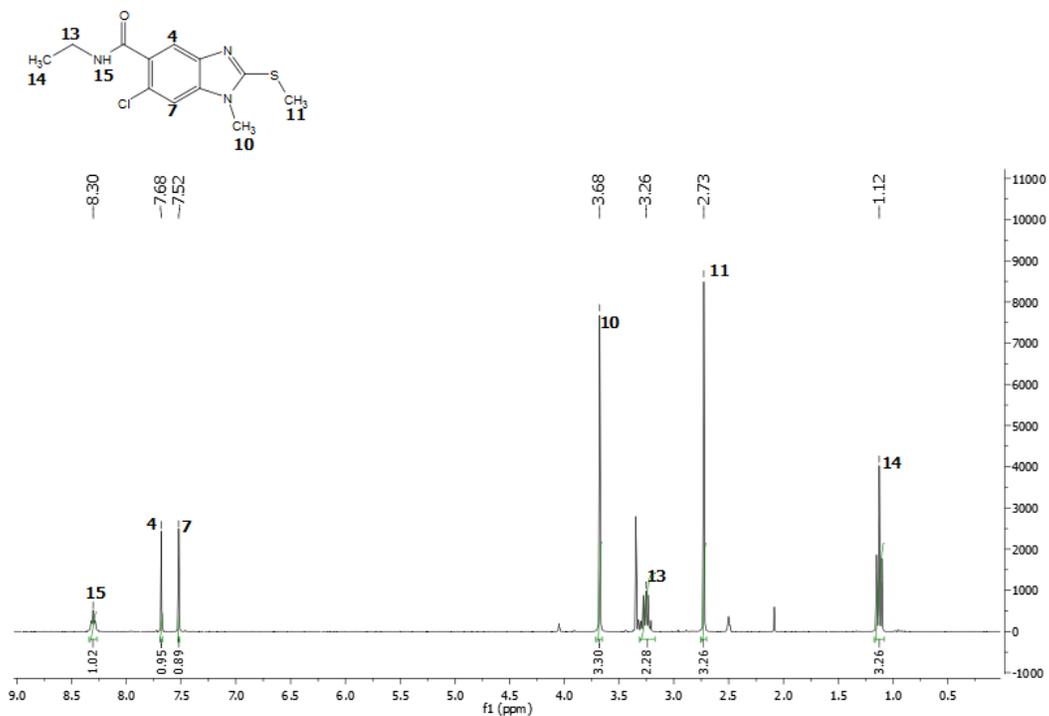
Espectro 80. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13c**)**



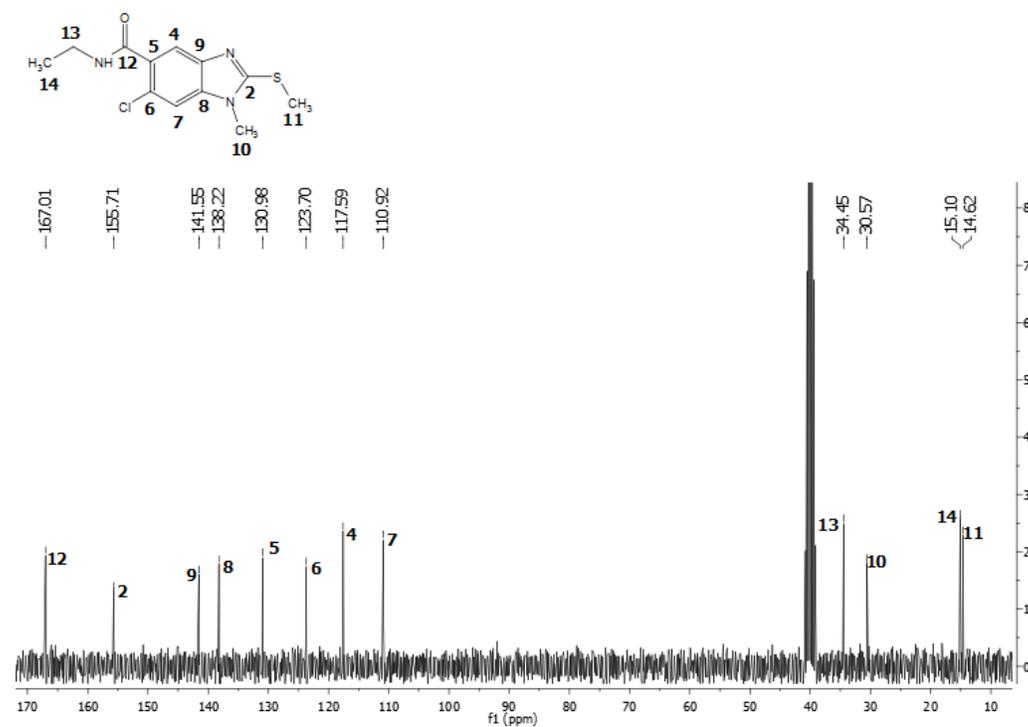
Espectro 81. IR cm^{-1} : 6-Cloro-N-etil-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13d)



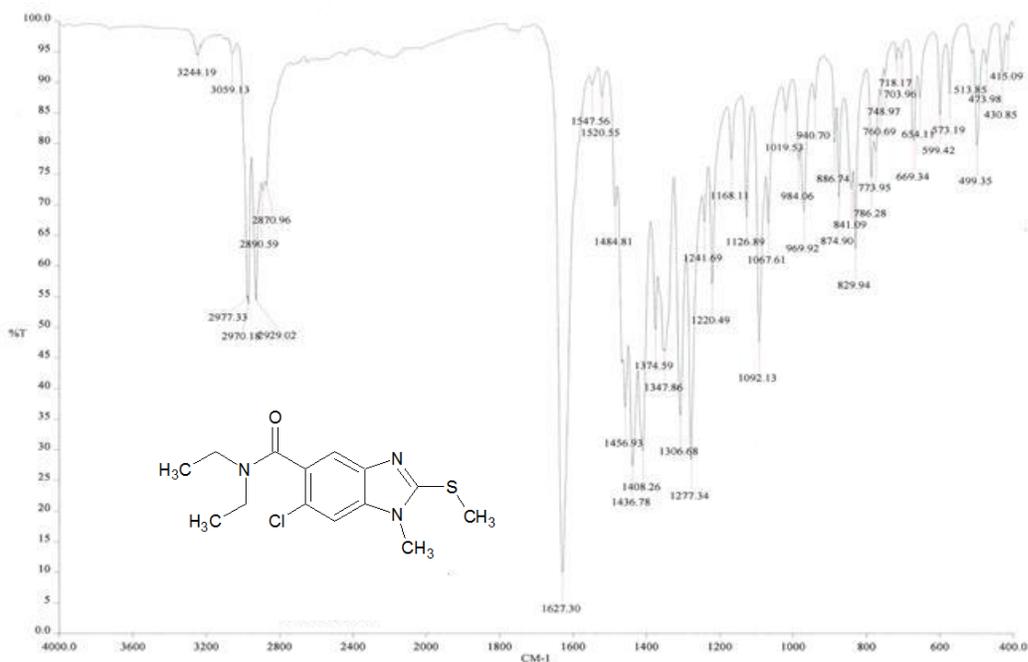
Espectro 82. EM (IE/ID) m/z : 6-Cloro-N-etil-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13d)



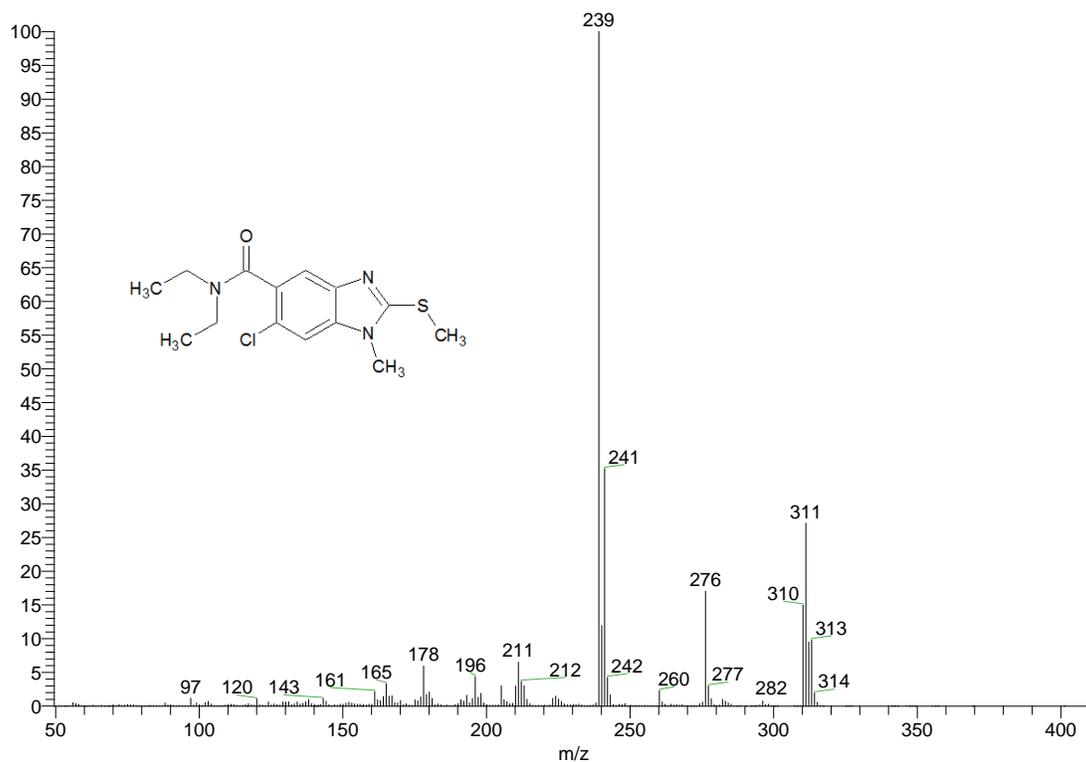
Espectro 83. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13d)



Espectro 84. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 6-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (13d)

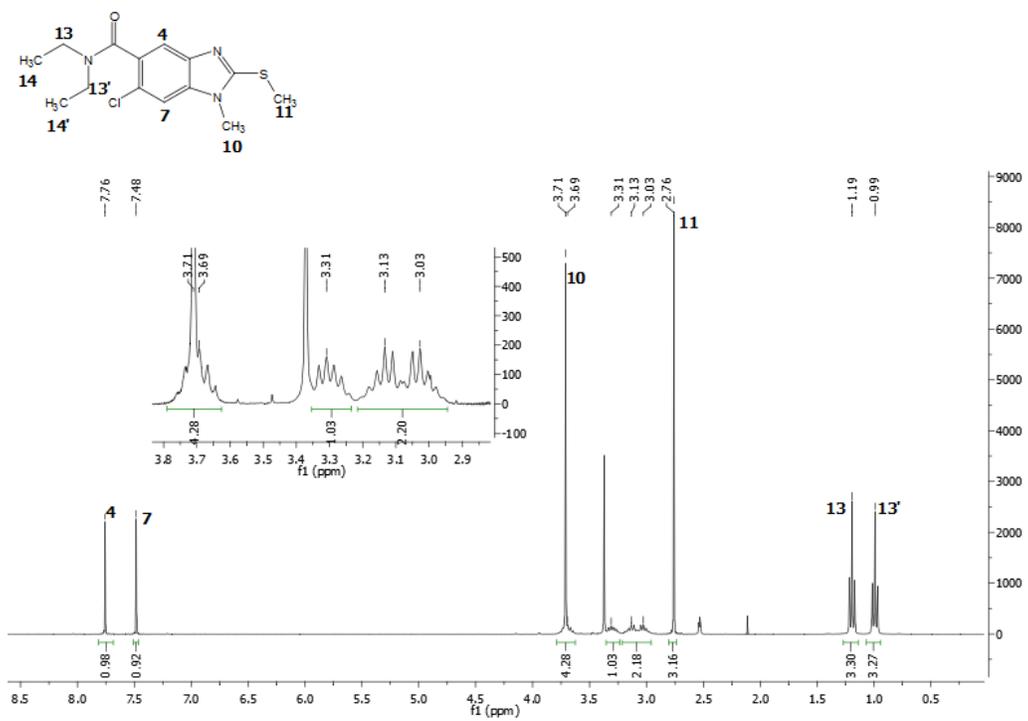


Espectro 85. IR cm^{-1} : 6-Cloro-N,N-dietil-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-

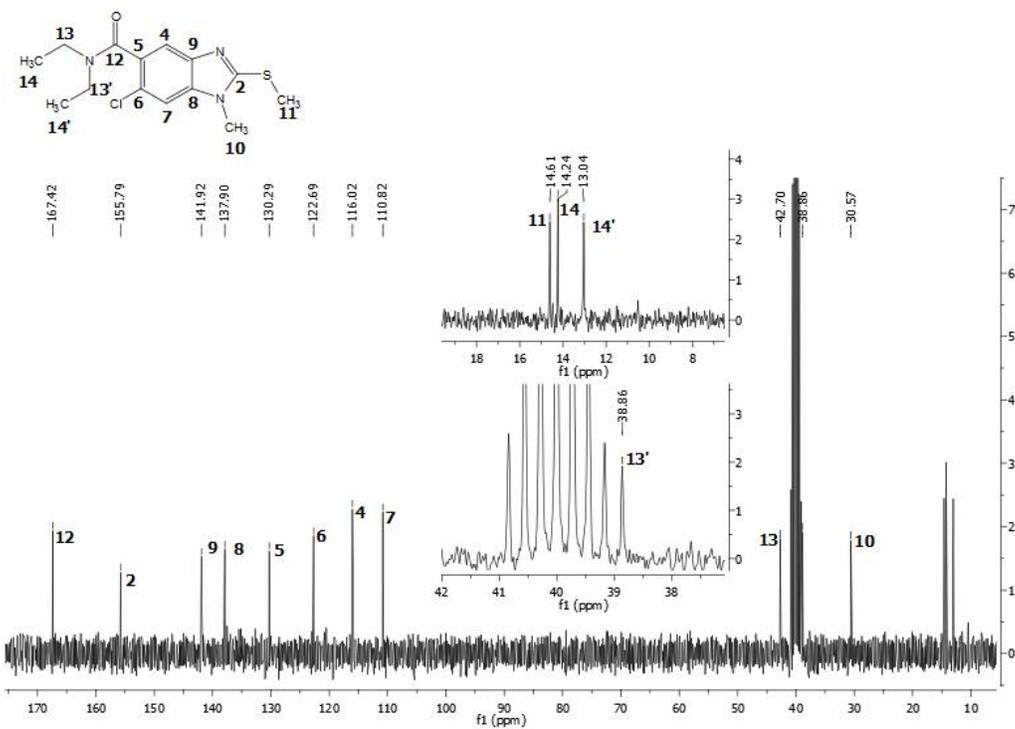


carboxamida (13e)

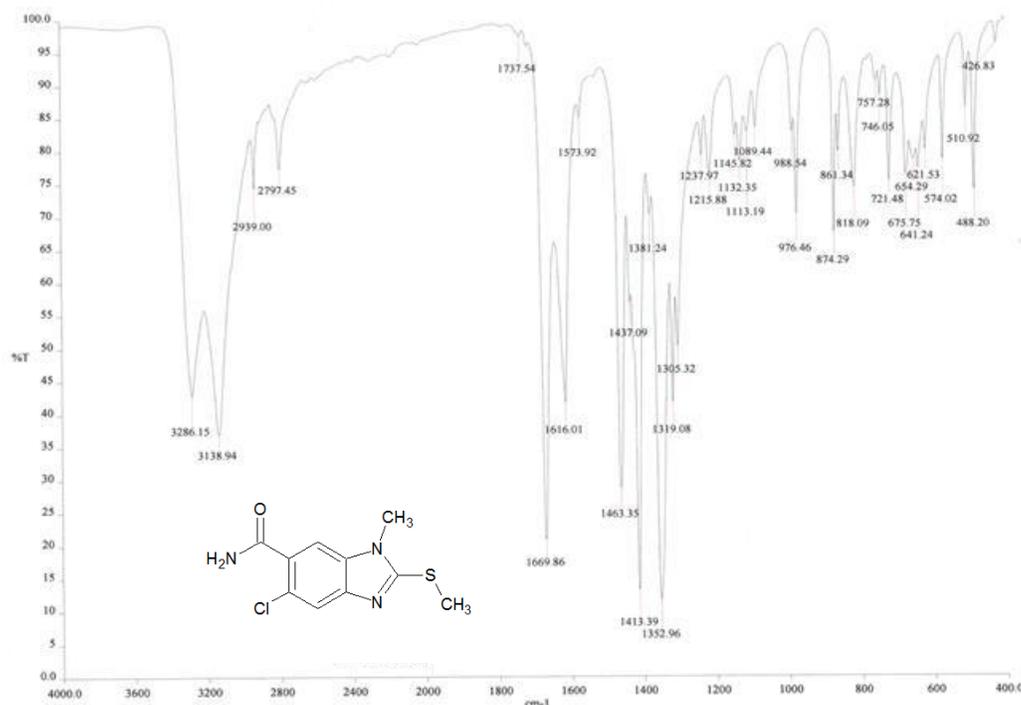
Espectro 86. EM (IE/ID) m/z : 6-Cloro-N,N-dietil-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13e)



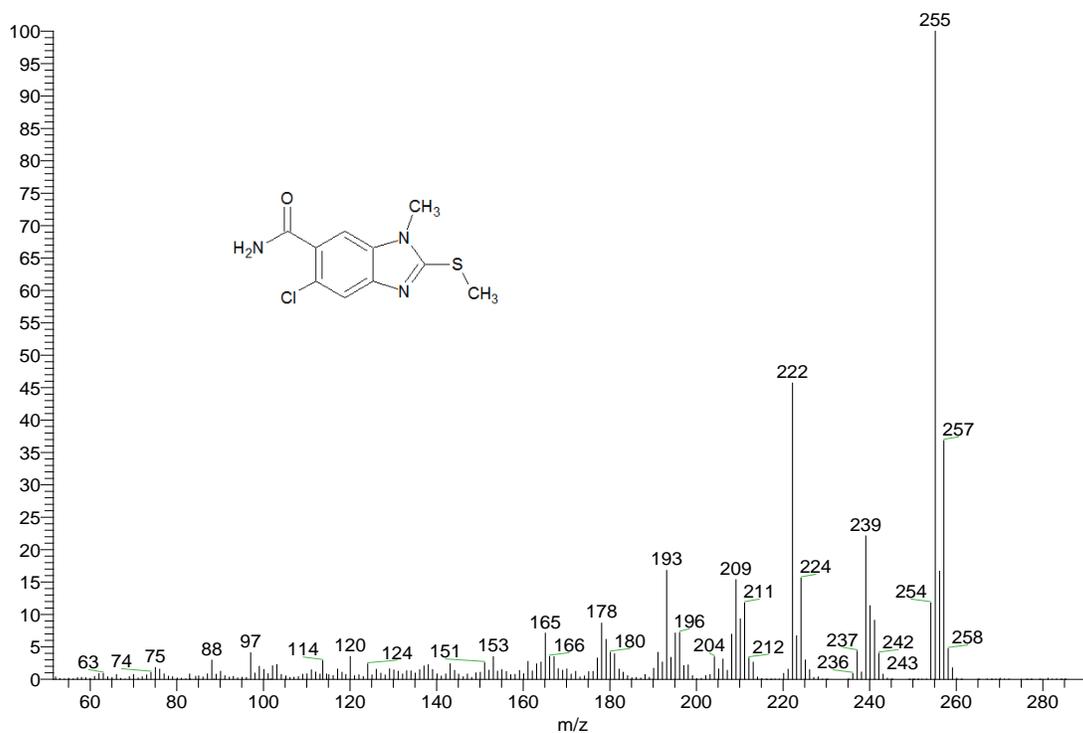
Espectro 87. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 6-Cloro-N,N-dietil-1-metil-2-metilthio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13e)



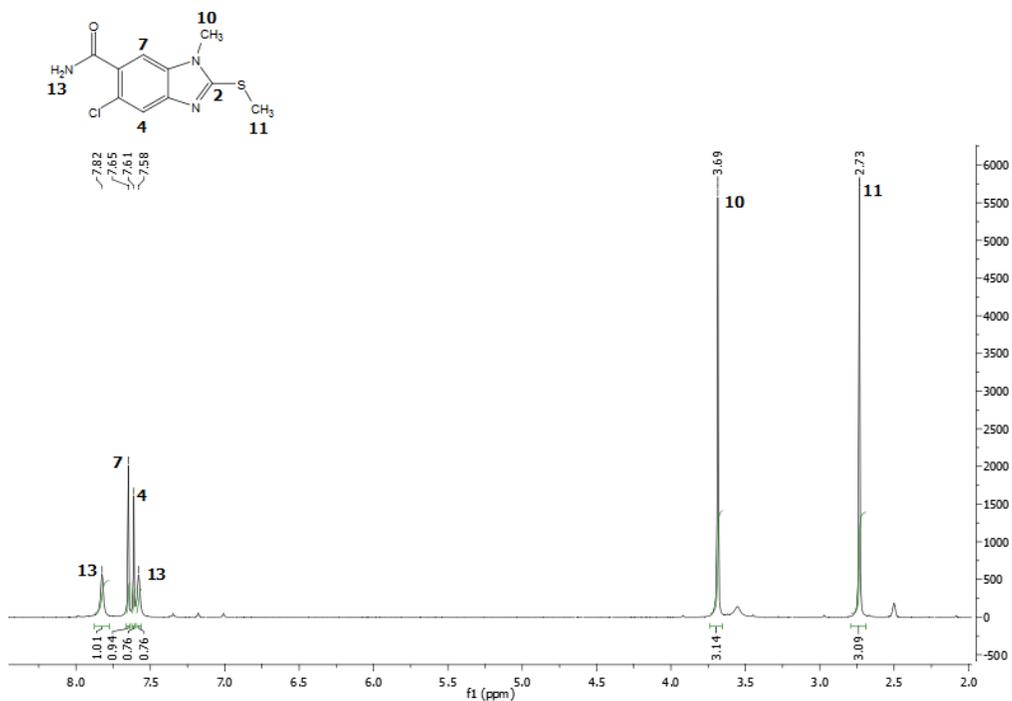
Espectro 88. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 6-Cloro-N,N-dietil-1-metil-2-metilthio-1H-bencimidazol-5-carboxamida (13e)



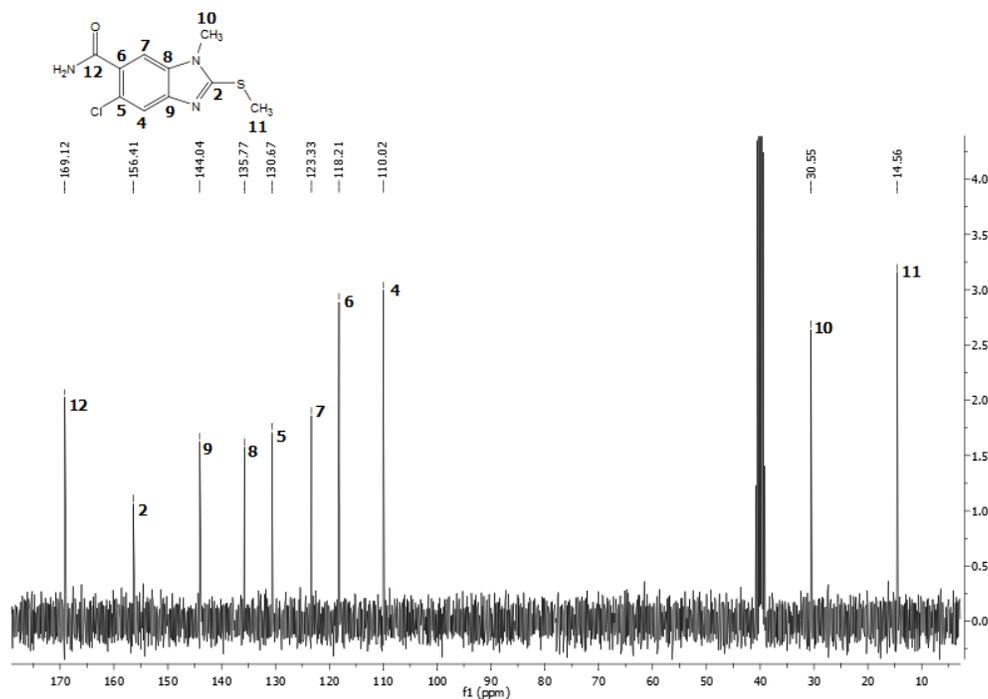
Espectro 89. IR cm^{-1} : 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14a)



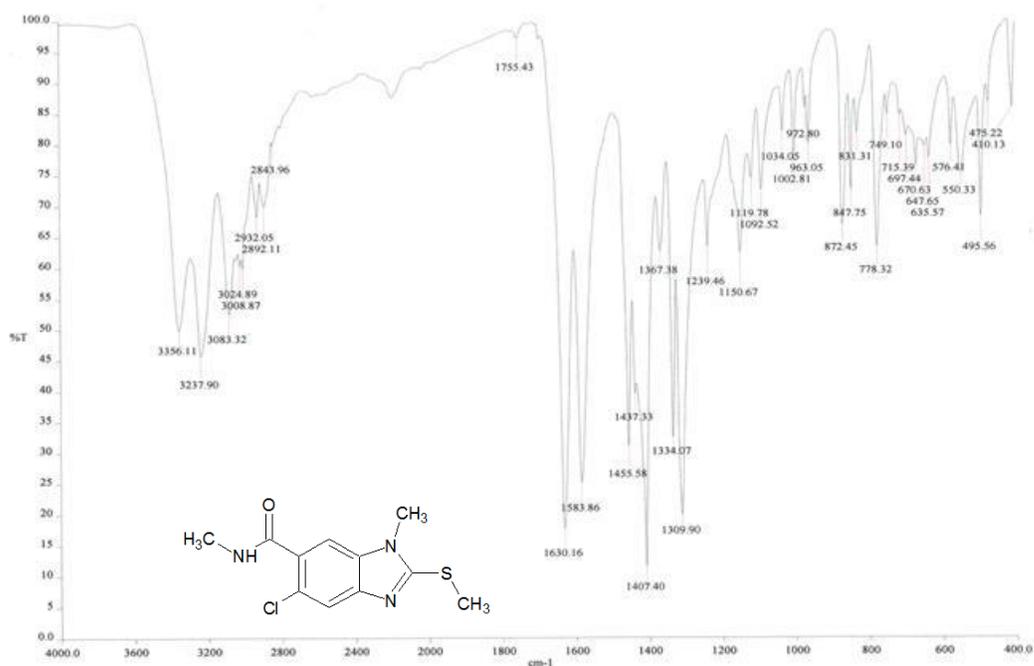
Espectro 90. EM (IE/ID) m/z : 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14a)



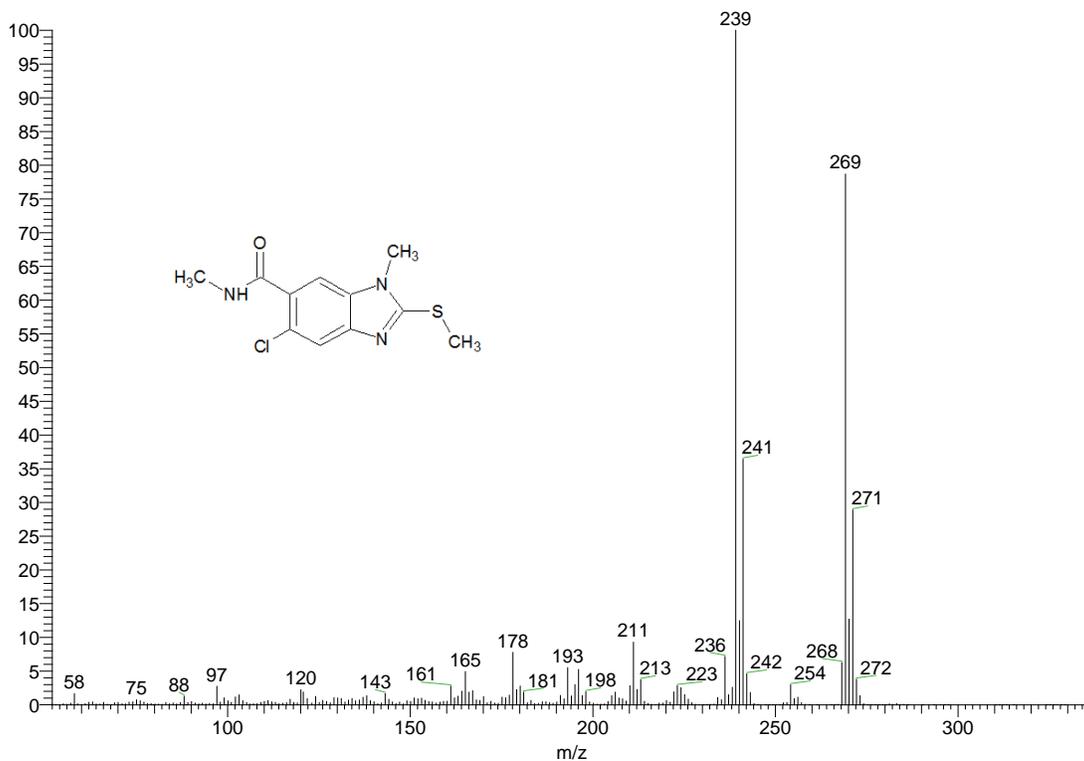
Espectro 91. RMN ^1H (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14a)



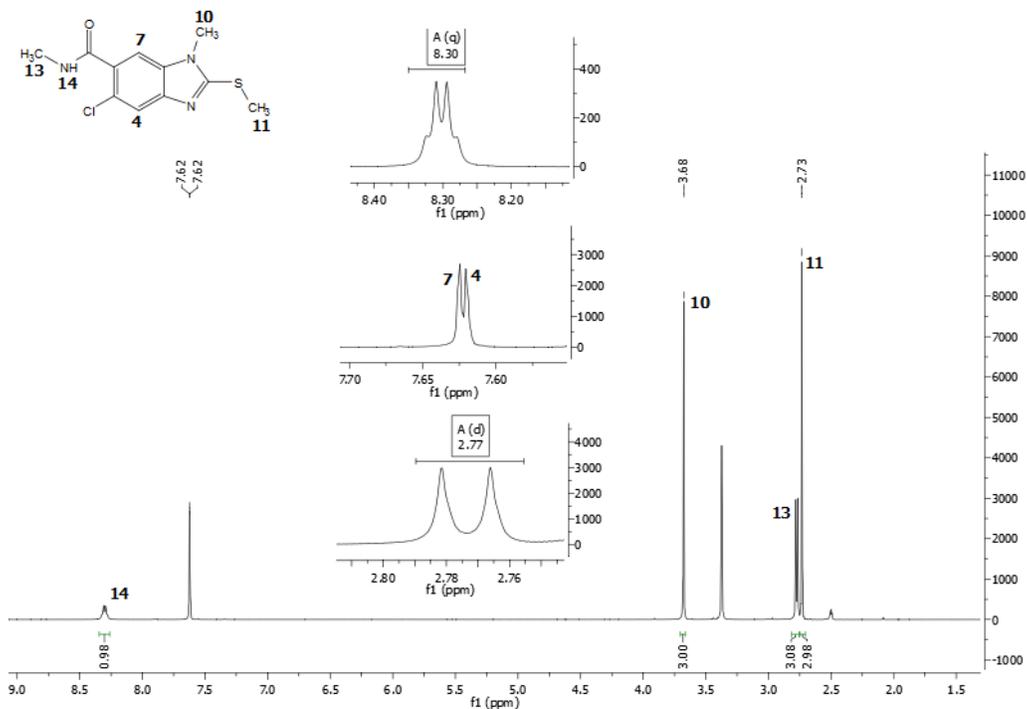
Espectro 92. RMN ^{13}C (TMS, DMSO- d_6) ppm: 5-Cloro-1-metil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14a)



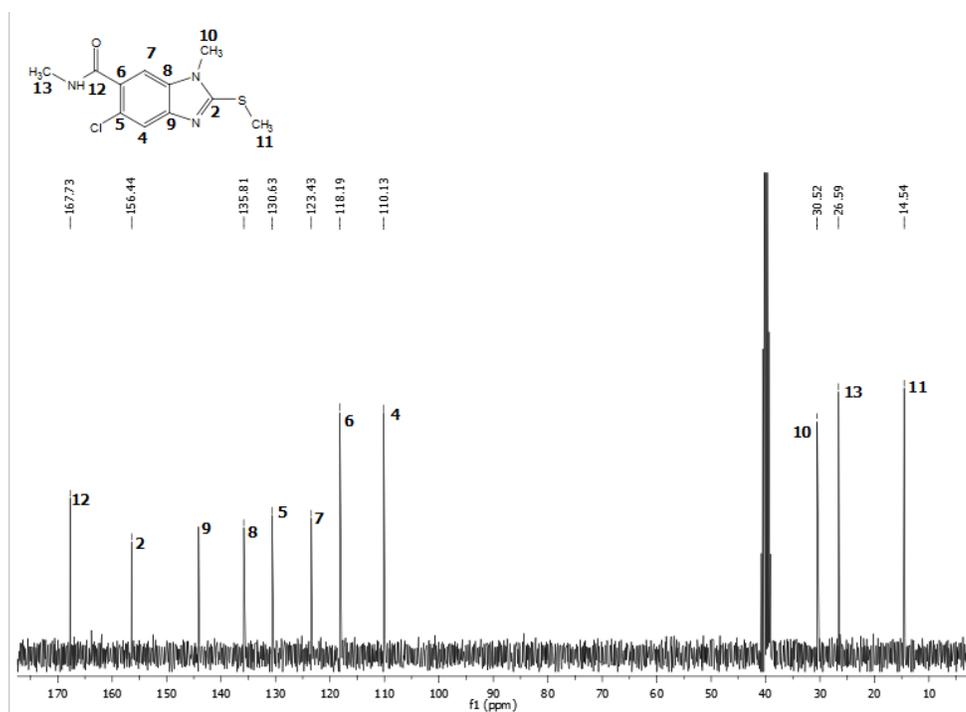
Espectro 93. IR cm⁻¹: 5-Cloro-N,1-dimetil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14b)



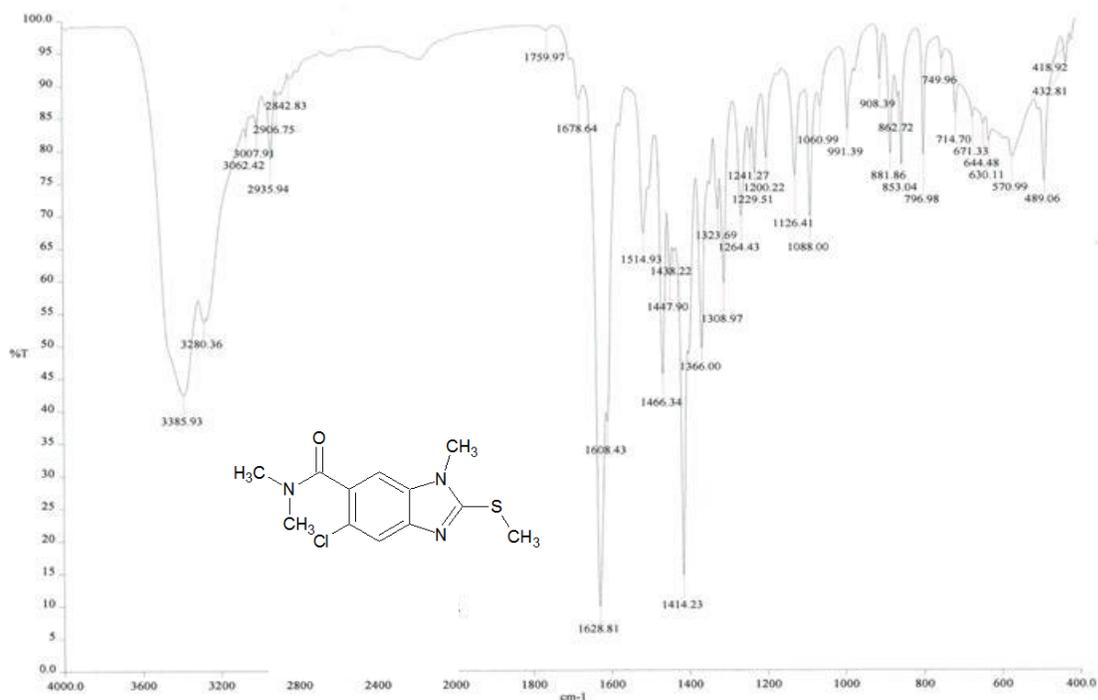
Espectro 94. EM (IE/ID) m/z: 5-Cloro-N,1-dimetil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14b)



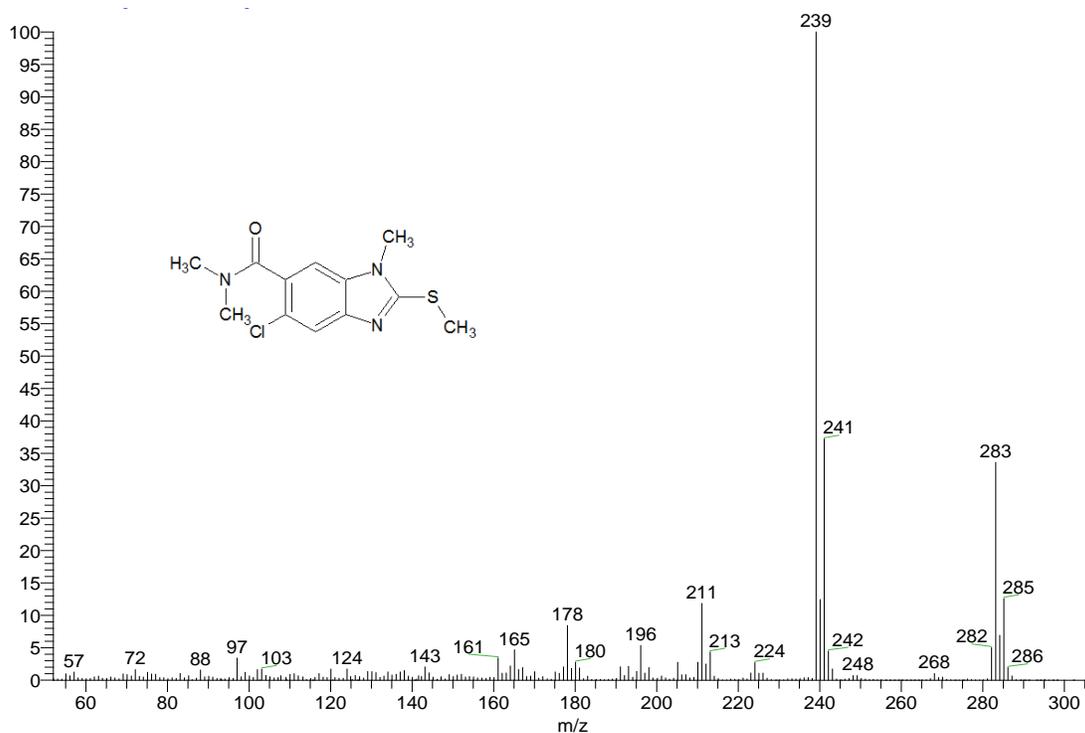
Espectro 95. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-N,1-dimetil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14b)



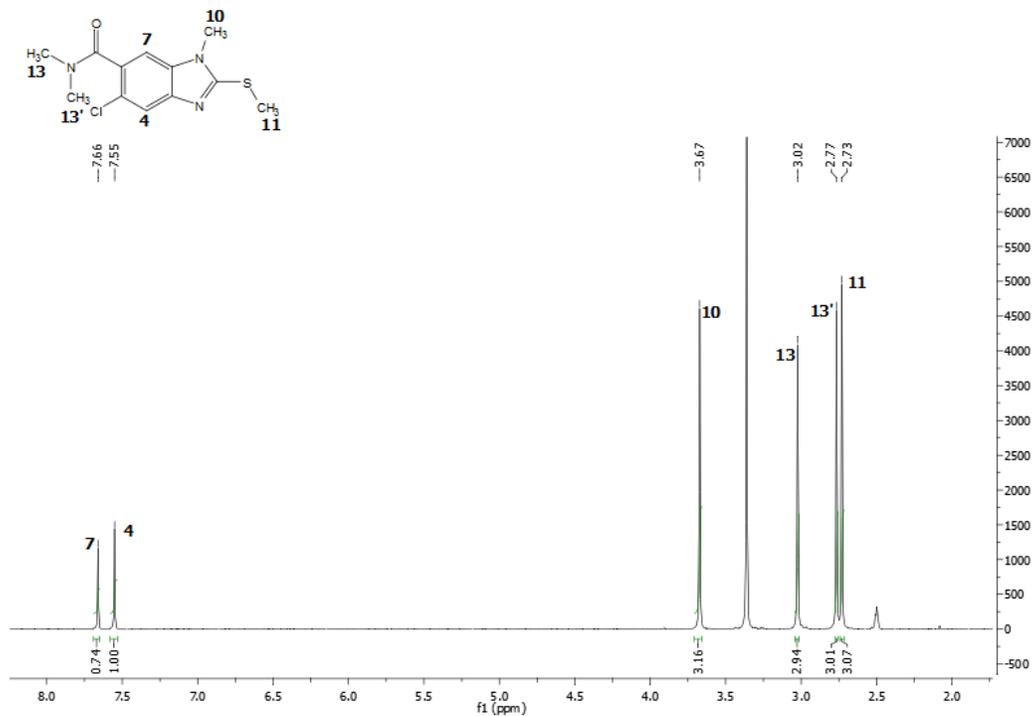
Espectro 96. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-N,1-dimetil-2-metiltio-1H-bencimidazol-6-carboxamida (14b)



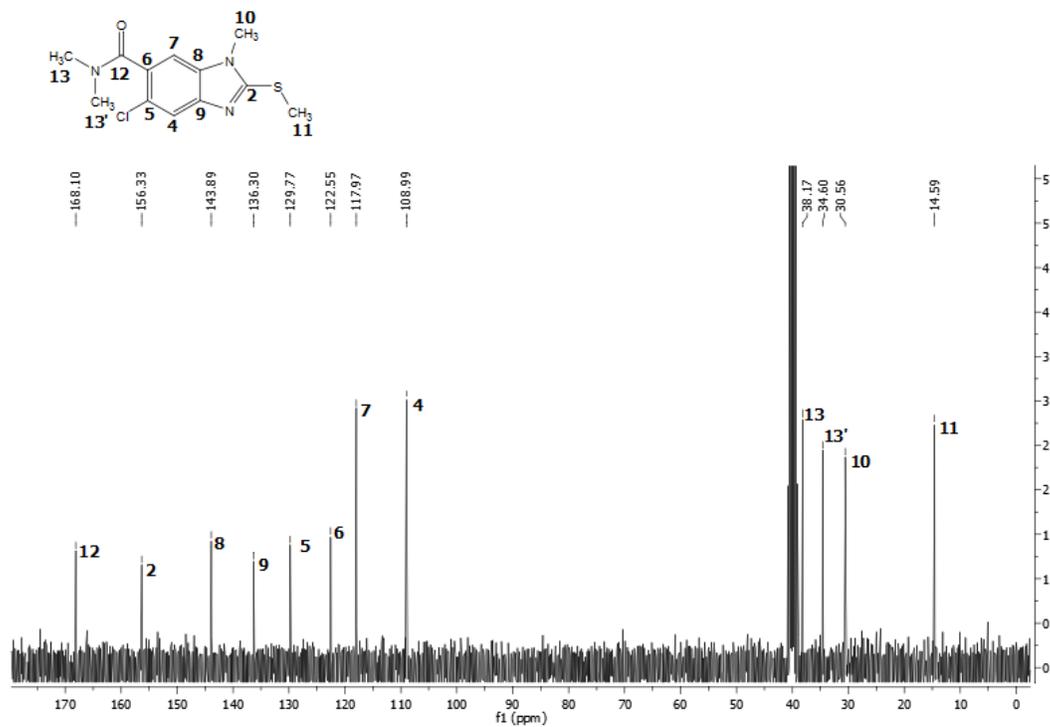
Espectro 97. IR cm^{-1} : 5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14c)



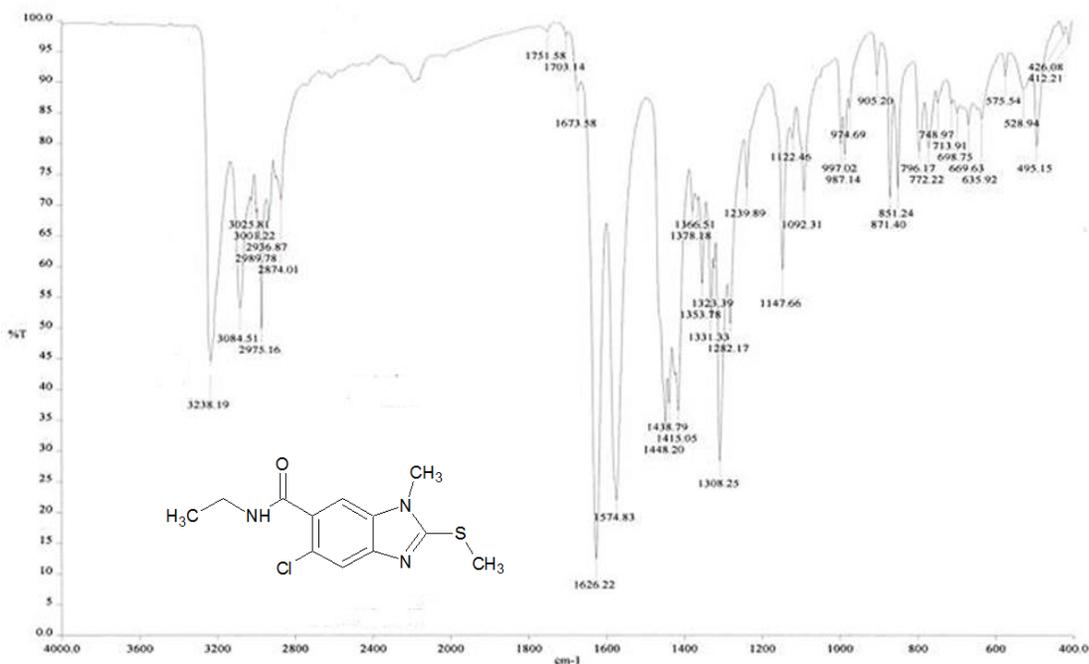
Espectro 98. EM (IE/ID) m/z : 5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14c)



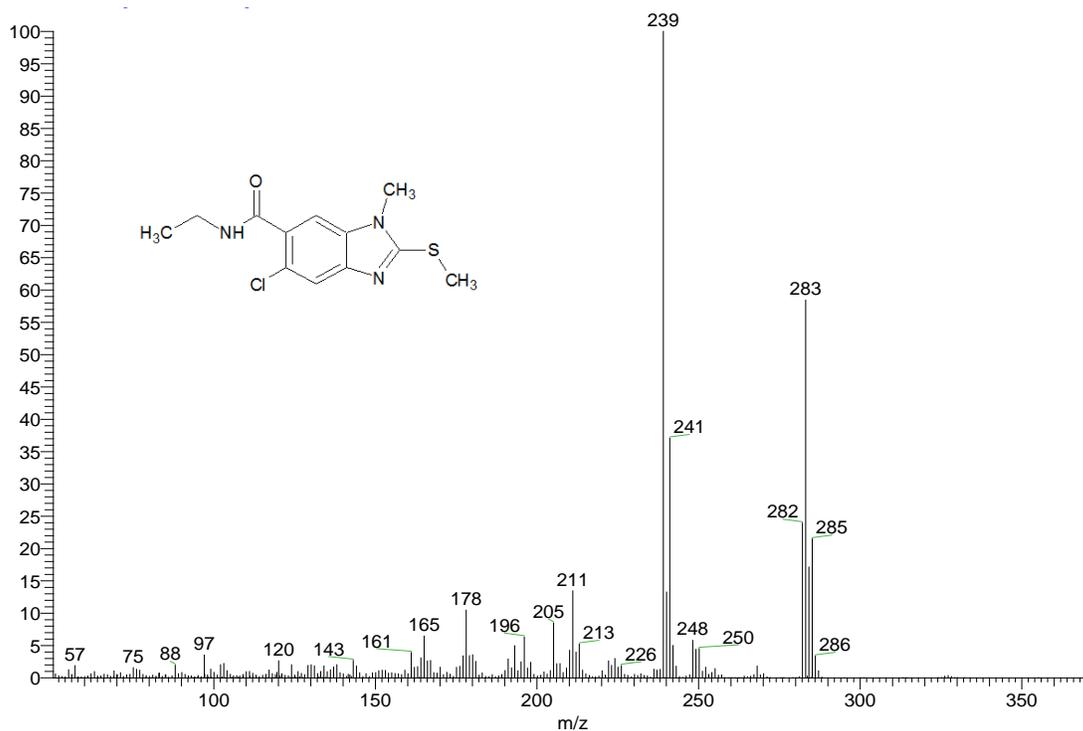
Espectro 99. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14c**)**



Espectro 100. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N,N*,1-trimetil-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14c**)**

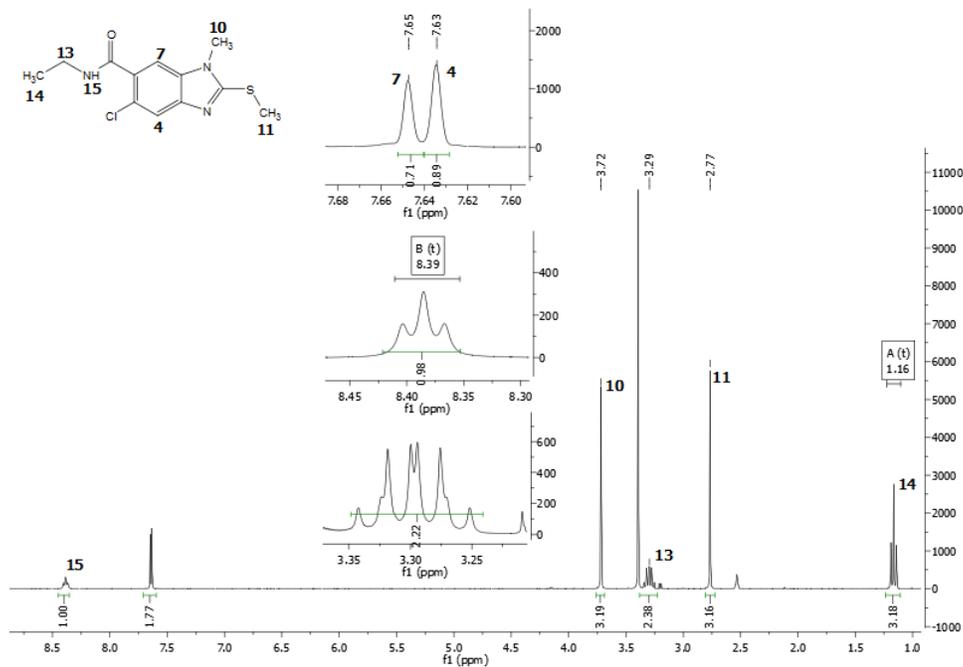


Espectro 101. IR cm^{-1} : 5-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-

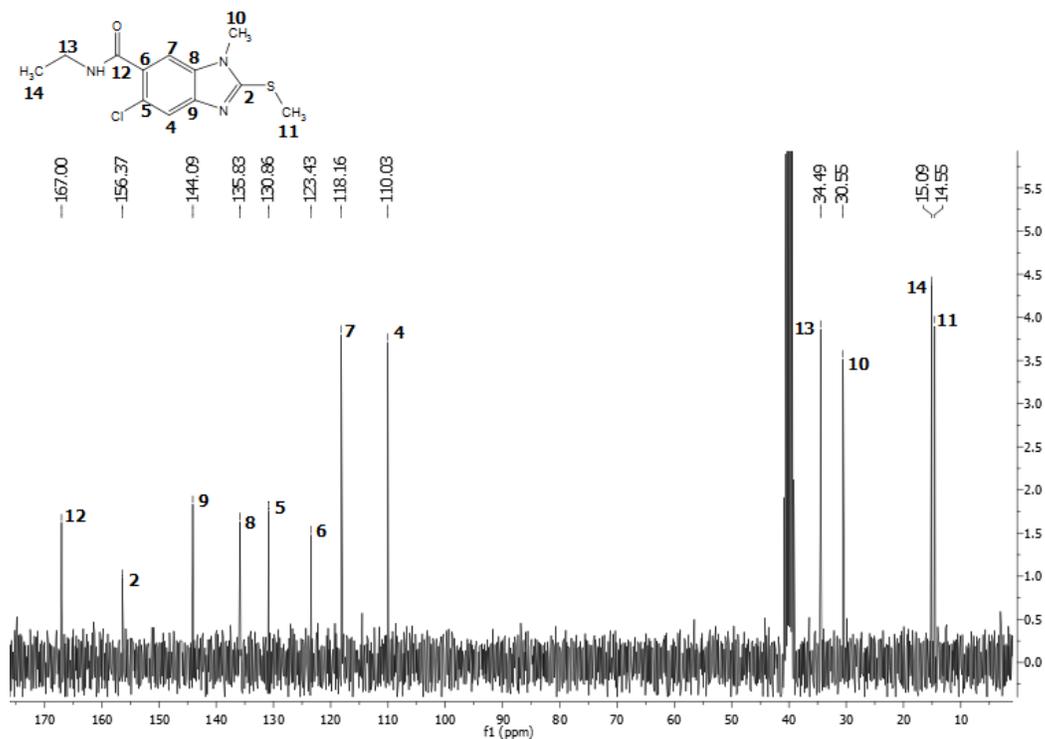


carboxamida (14d)

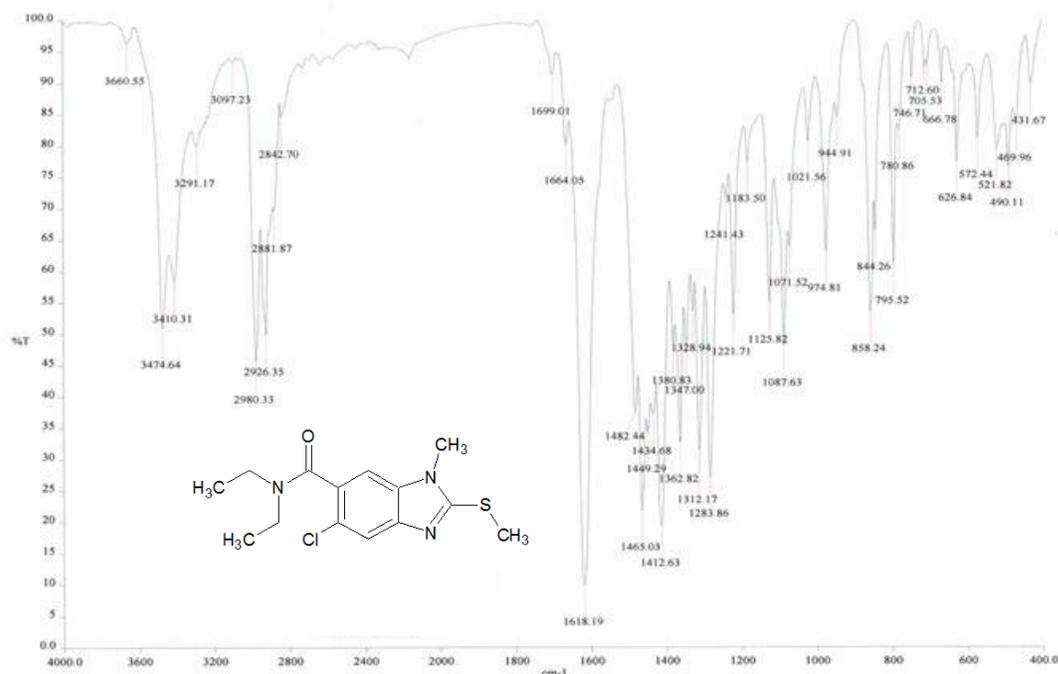
Espectro 102. EM (IE/ID) m/z : 5-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14d)



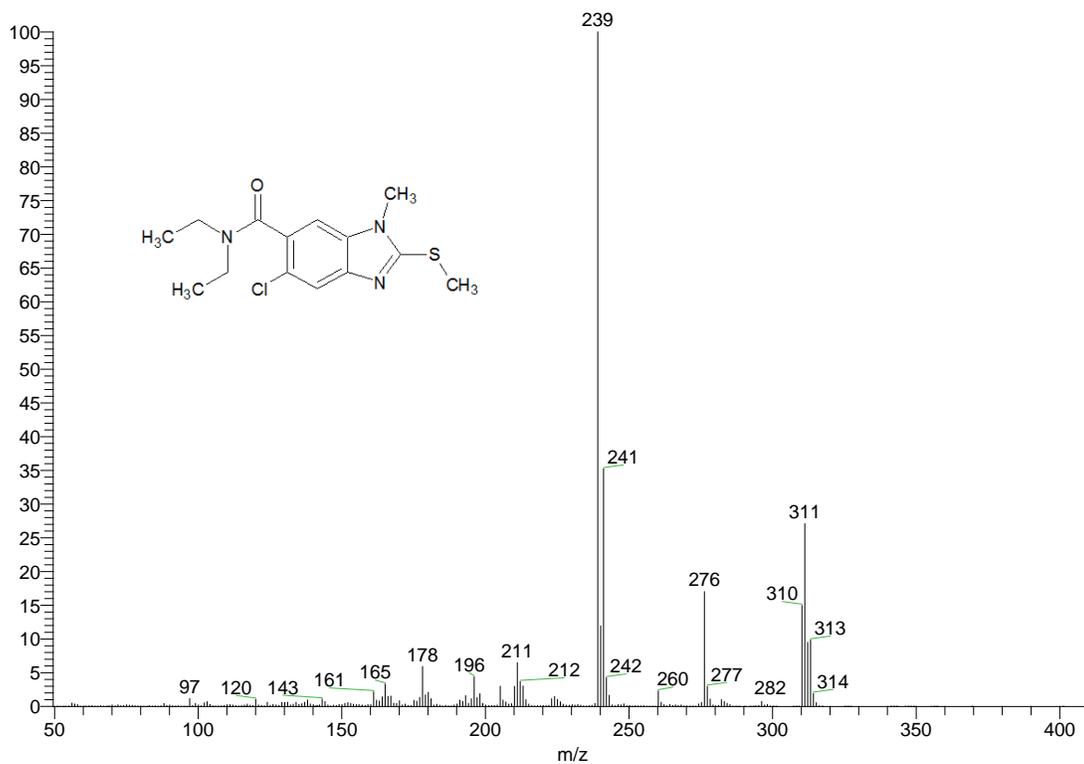
Espectro 103. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14d)



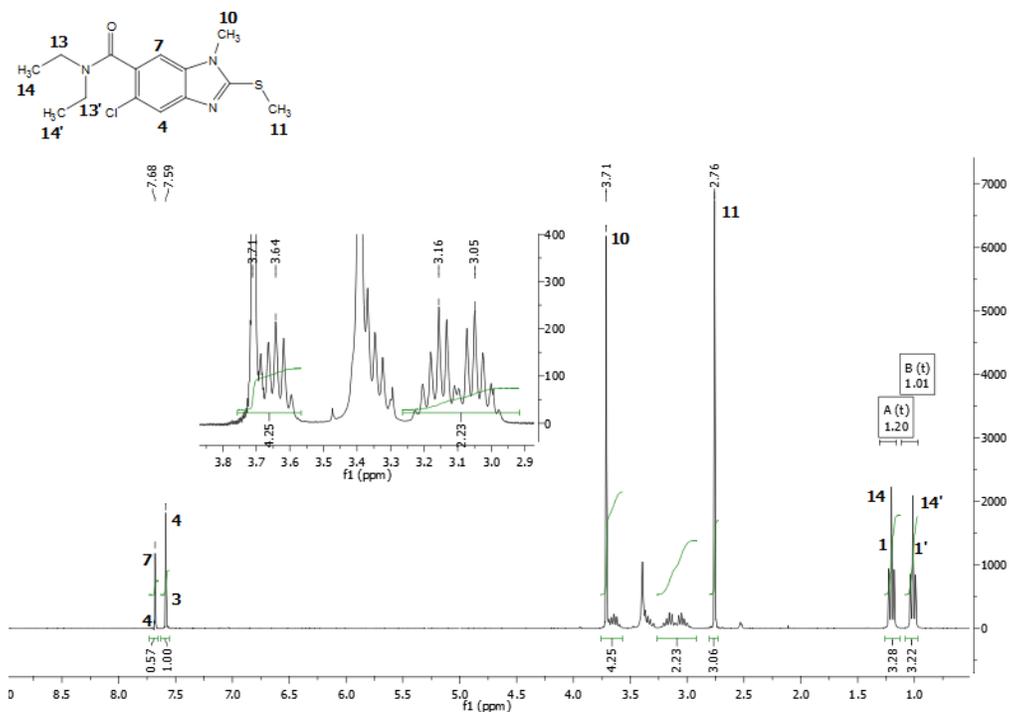
Espectro 104. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N*-etil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14d)



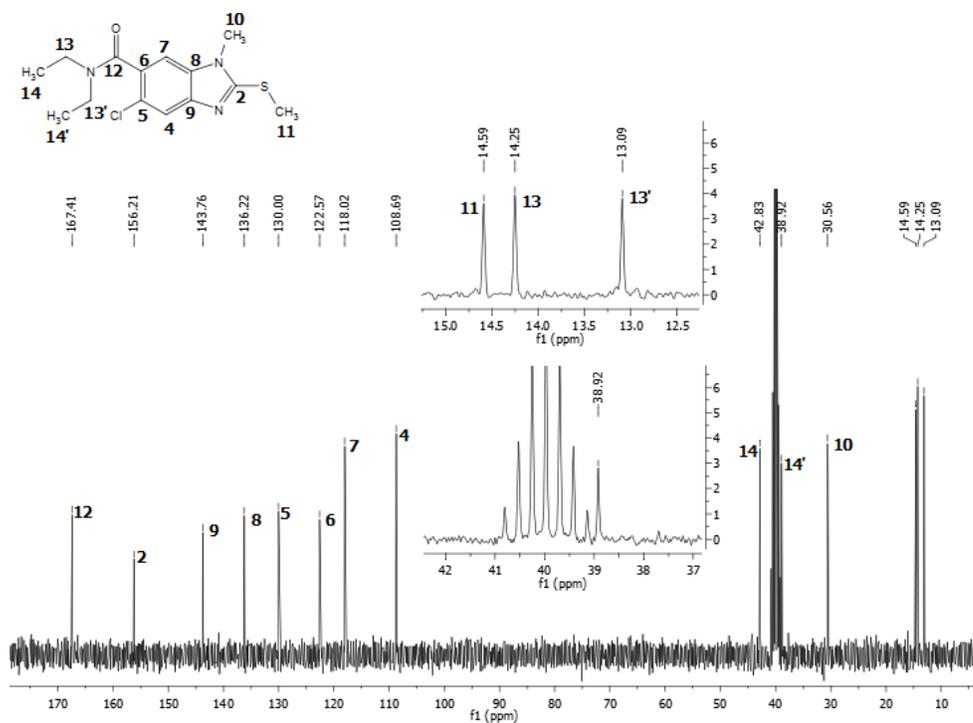
Espectro 105. IR cm^{-1} : 5-Cloro-*N,N*-dietil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14e)



Espectro 106. EM (IE/ID) m/z : 5-Cloro-*N,N*-dietil-1-metil-2-metiltio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14e)



Espectro 107. RMN ¹H (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N,N*-dietil-1-metil-2-metilthio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14e**)**



Espectro 108. RMN ¹³C (TMS, DMSO-d₆) ppm: 5-Cloro-*N,N*-dietil-1-metil-2-metilthio-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (14e**)**