



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**Síntesis y actividad antiparasitaria de derivados bencimidazólicos  
híbridos con nitrotiazol**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

**M. en C. Olivia Soria Arteche**



TUTOR: Dr. Rafael Castillo Bocanegra  
Facultad de Química

AÑO: Noviembre 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**

<b>Presidente</b>	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel
<b>Vocal</b>	Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora
<b>Vocal</b>	Dr. José Norberto Farfán García
<b>Vocal</b>	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
<b>Secretario</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano

---

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma máter que me permitió formarme como profesionista y continuar con mis estudios de posgrado. La formación de calidad que adquirí en sus aulas, la he podido transmitir a otras generaciones contribuyendo así con un granito de arena al desarrollo de nuestro país, llevando siempre en alto el nombre de la UNAM.

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra porque su forma de enseñar hace que la química parezca cosa fácil, por el ejemplo que da como persona, como profesor, investigador y amigo, que transmite una calidad humana a toda prueba.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel, por sus enseñanzas, su integridad y ética de trabajo, que ha sido un ejemplo a seguir a lo largo de mi vida profesional y por haber aceptado acompañarme en cada una de las etapas de mi formación.

A la Dra. Lilián Yépez Mulia por sus enseñanzas y amistad, así como por la determinación de la actividad antihelmíntica y antiprotozoaria de los compuestos preparados en este trabajo

A la Dra. Alicia Hernández Campos y el Dr. Francisco Hernández Luis por compartir sus conocimientos en cada una de las etapas de este proyecto de doctorado, por su apoyo para poder terminarlo y sobre todo, por distinguirme con su amistad.

A Georgina Duarte, Margarita Guzmán, Marisela Gutiérrez, Rosa Isela del Villar, Nayeli López, Víctor Lemus y Víctor Arrollo, personal de la USAI de la Facultad de Química de la UNAM, por su gran apoyo, asesoría y amistad, así como por la realización de los espectros de IR, RMN, EM y Análisis Elemental de los compuestos sintetizados en este trabajo. A la Bióloga Amparo Tapia de la UIMEIP, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS por la determinación de la actividad antihelmíntica y antiprotozoaria de los compuestos preparados en este trabajo.

A los integrantes del jurado por la revisión cuidadosa y sus valiosas observaciones que indudablemente mejorarán esta tesis.

---

## **Agradecimientos**

A Walter con todo mi amor, admiración y respeto. Su cariño, su apoyo y sus consejos me han permitido crecer como persona y superarme como profesionalista.

A mis hijos, Andrea y Rafael y mis nietos Patricio y Amalia Sofía, con amor y agradecimiento a la vida por haberme dado la oportunidad de vivir la experiencia de tenerlos.

A mi madre, por haberme enseñado a superar todas las adversidades y siempre seguir adelante para lograr el éxito. A mis hermanas Martha y Bertha y mi hermano José por creer en mí y apoyarme en todos mis proyectos.

A los amigos que han creído en mí y me han impulsado a seguir adelante.

---

Este trabajo se realizó en el Departamento de Farmacia, laboratorio L-122 del Conjunto E, de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rafael Castillo Bocanegra y en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Las evaluaciones antiparasitarias se realizaron en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, bajo la dirección de la Dra. Lilian Yépez Mulia

Los resultados de la tesis fueron presentados en los siguientes congresos:

1. 44 Congreso Mexicano de Química, **“Síntesis y actividad antiparasitaria de Nuevos híbridos de Nitazoxanida y derivados bencimidazólicos”**, Olivia Soria Arteche, Alicia Hernández Campos, Francisco Hernández Luis, Lilian Yépez Mulia, Luis Ángel Maldonado, Amparo Tapia, Rafael Castillo Bocanegra. 26-30 de septiembre, 2009. Puebla, Pue.
2. 43º Congreso Mexicano de Química. Sociedad Química de México, cartel **“Síntesis de 2-Cloro-5-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo precursor de heterociclos biológicamente activos”**, Olivia Soria-Arteche, Rafael Castillo, Alicia Hernández-Campos, Antonio Romo-Mancilla, Francisco Hernández-Luis. 27 septiembre al 1 de octubre 2008. Tijuana, B.C.
3. 41º Congreso mexicano de química, **“Síntesis y actividad antiprotozoaria de nuevas 1-Metil-N-1,3-tiazol-2-il-1H-bencimidazol-6-carboxamidas”**, Olivia Soria Arteche, Alicia Hernández Campos, Francisco Hernández Luis, Lilian Yépez Mulia, Luis Angel Maldonado, Rafael Castillo Bocanegra México D.F. 24-28 de septiembre 2006.
4. 11th Internacional Congress of parasitology, “Synthesis And Antiprotozoal Activity Of 2-(methylthio)-N-1,3-thiazol-2-yl-1H-benzimidazole-5-carboxamide derivatives”, C. Méndez-Cuesta, A. Hernández-Campos, F. Hernández-Luis, L. Yépez-Mulia, A. Tapia, V. M. Arroyo-Sánchez, O. Soria-Arteche and R. Castillo. 6-11 de agosto 2006. Glasgow. Scotland. U.K.

Los resultados de la tesis dieron lugar a la siguiente publicación

Olivia Soria-Arteche, Alicia Hernández-Campos, Lilián Yépez-Mulia, Pedro Josué Trejo-Soto, Francisco Hernández-Luis, Jorge Gres-Molina, Luis A. Maldonado, Rafael Castillo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2013**, 23, 6838–6841.

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Enfermedades parasitarias	4
2.2 Nitroheterociclos	6
2.2.1. Metronidazol	7
2.2.2. Mecanismo de acción del metronidazol	7
2.3 Nitazoxanida	9
2.3.1. Mecanismo de acción de la nitazoxanida	9
2.4 Bencimidazoles	10
2.4.1. Mecanismos de acción de los bencimidazoles	13
2.4.1.1. Inhibición del metabolismo de la glucosa	13
2.4.1.2. Inhibición de la incorporación de glucosa o Inhibición del metabolismo del glucógeno	13
2.4.1.3. Inhibición de la polimerización de la tubulina	14
2.4.2. Actividad antiparasitaria de derivados bencimidazólicos 2-sustituidos	15
2.4.3. Actividad biológica de 1-metilbencimidazoles con diferentes sustituyentes en 2	15
2.5 Síntesis de Bencimidazoles	16
2.5.1. Síntesis de 2-alquil(aril)bencimidazoles a partir de ácidos carboxílicos y sus derivados	17
2.5.2. Síntesis de 2-alquil(aril)bencimidazoles a partir de aldehídos	18
2.5.3. Síntesis de 2-alquil(aril)bencimidazoles a partir de <i>o</i> -bromofenilamidinas	18
2.5.4. Síntesis de 2-arilbencimidazoles por acoplamiento directo en la posición C-2	19
2.5.5. Síntesis de bencimidazoles a partir de <i>o</i> -nitroanilinas	19
2.5.6. Síntesis de 2-mercaptobencimidazoles o 2(3 <i>H</i> )bencimidazoltionas y 2-metilbencimidazoles	20
2.5.7. Síntesis de bencimidazol-2-carbamatos	20
2.5.8. Síntesis de <i>N</i> -metilbencimidazoles-2-sustituidos.	21
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	23
3.1. Hipótesis	23
3.2. Objetivo General	23
3.3. Objetivos específicos	23
4. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO	25
4.1 Fármacos híbridos	25
4.2 La Regla del cinco	26
4.3 Modificaciones estructurales a los híbridos de la nitazoxanida y derivados bencimidazólicos.	28
5. METODOLOGÍA PROPUESTA PARA LA SÍNTESIS DE LOS HÍBRIDOS <b>1-14</b>	31
5.1 Análisis retrosintético de híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos	31
5.1.1 Síntesis propuesta para los híbridos <b>1-14</b>	31
5.2 Parte química	33
5.2.1 Síntesis de los compuestos híbridos de la serie 1	33
5.2.1.1 Síntesis de 4-metilamino-3-nitrobenzoato de metilo <b>15</b>	33

5.2.1.2	Síntesis de los Ácidos 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílicos <b>30-34</b>	33
5.2.1.3	Síntesis de las 1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas 2-sustituídas <b>38-41</b> y los Híbridos 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidos 2-sustituídos <b>2, 3 y 4</b>	34
5.2.1.4	Síntesis de la 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1, 2, 4 y 5</b>	35
5.2.1.5	Síntesis de la 1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>38 y 39</b>	35
5.2.1.6	Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo <b>16</b>	35
5.2.1.7	Síntesis de 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>17</b>	36
5.2.1.8	Síntesis de los ácidos 6-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílicos sustituidos <b>58-63</b>	37
5.2.1.9	Síntesis de la 6-cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>6-8</b> y la 1-Metil-6-cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>9-11</b>	37
5.2.1.10	Síntesis de las benzamidas <b>60-67</b>	38
5.2.1.11	Síntesis de los híbridos <b>12-14</b> de la serie 4	39
5.2.1.12	Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b>	39
5.2.1.13	Síntesis de los híbridos <b>12-14</b>	41
5.3	Parte biológica	41
5.3.1	Parásitos	41
5.3.2	Evaluación de la actividad antiparasitaria de los compuestos híbridos	41
5.3.3	Ensayos de susceptibilidad in vitro para <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> y <i>Trichomonas vaginalis</i> de los híbridos <b>1-14</b> y las bencimidazolcarboxamidas <b>38-41</b> así como los ácidos bencimidazolcarboxílicos precursores <b>66-69</b>	41
5.3.4	Ensayos de susceptibilidad in vitro de la larva muscular de <i>Trichinella spiralis</i> a los híbridos <b>1-7 y 9-13</b> , empleando el método de MTT	42
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
6.1	Parte química	43
6.2	Síntesis de los compuestos híbridos de la Serie 1	43
6.2.1	Síntesis del 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>15</b>	43
6.2.2	Síntesis de los ácidos 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílicos <b>29-33</b>	45
6.2.3	Síntesis de la 1,3- <i>bis</i> (metoxycarbonil)- <i>S</i> -metilisotiourea <b>89</b>	48
6.2.4	Síntesis de la 1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>38-41</b>	49
6.2.4.1	Ruta A	49
6.2.4.2	Ruta B	50
6.2.5	Síntesis de las 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas sustituidas <b>1-5</b>	50
6.2.5.1	Nitración de las bencimidazolcarboxamidas	50
6.2.5.2	Síntesis de los híbridos 2 y 3 por condensación de los cloruros de ácido <b>39-40</b> con 2-amino-5-nitrotiazol	51
6.2.5.3	Síntesis de los compuestos híbridos <b>1, 2, 4 y 5</b> , vía formación del imidazólido con CDI y acoplamiento con 2-amino-5-nitrotiazol	51
6.2.6	Síntesis de las 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>38 y 39</b>	54



6.3	Síntesis de compuestos híbridos de las Series 2 y 3	54
6.3.1	Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo <b>16</b>	54
6.3.2	Síntesis de 2-cloro-4-metilamino-5-nitrobenzoato de metilo <b>17</b>	55
6.3.3	Síntesis de los ácidos 6-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílicos <b>58-60</b> y 6-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílicos <b>61-63</b>	56
6.3.4	Síntesis del ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> - bencimidazol-5-carboxílico <b>60</b> y del ácido 6-cloro-2- [(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>63</b>	57
6.3.5	Síntesis de los híbridos <b>6-11</b> de las Serie 2 y 3	59
6.3.6	Síntesis de las benzamidas <b>60-67</b>	62
6.4	Síntesis de los compuestos híbridos de la serie 4	64
6.4.1	Síntesis del 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b>	64
6.4.2	Ruta A. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b> , a partir del ácido 2-cloro-5-aminobenzoico <b>70</b>	64
6.4.3	Ruta para B. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b> , a partir del 2-cloro-5-nitrotolueno <b>76</b>	65
6.4.4	Síntesis de <b>18</b> vía metilación reductora	66
6.4.5	Síntesis de los ácidos 5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílicos <b>85, 86</b> y <b>88</b>	67
6.4.6	Síntesis de los híbridos <b>12-14</b> de la Serie 4	68
6.5	Parte biológica	70
6.5.1	Pruebas de actividad biológica in vitro contra los protozoarios	71
6.5.2	Resultados de la actividad de los híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra <i>G. Intestinalis</i>	71
6.5.3	Resultados de la actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra <i>E. histolytica</i> .	73
6.5.4	Resultados de la actividad de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra <i>T. vaginalis</i>	74
6.5.5	Resultados de la actividad de los híbridos contra los tres protozoarios	75
6.5.6	Resultados de la actividad antiprotozoaria contra <i>T. cruzi</i> y <i>Leishmania mexicana</i>	75
6.5.7	Resultados de las pruebas biológicas contra <i>Trichinella spiralis</i>	76
6.5.8	Resultados de las pruebas biológicas contra <i>Hymenolepis nana</i> y <i>Taenia crassicep</i>	77
7.	CONCLUSIONES	78
8.	PARTE EXPERIMENTAL	80
8.1	Instrumentación	80
8.2	Cromatografía	80
8.3	Procedimientos Generales	81
8.3.1	Procedimiento general de esterificación A	81
8.3.2	Procedimiento general de esterificación B	81
8.3.3	Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres	81
8.3.4	Procedimiento general para la reducción con H <sub>2</sub> en Pd/C	81
8.3.5	Procedimiento general para la reducción con H <sub>2</sub> y N <sub>1</sub> -Raney	82
8.3.6	Procedimiento general para la reducción con cloruro estano	82
8.3.7	Procedimiento general para la preparación de los cloruros de ácido	82

8.3.8	Procedimiento general para la obtención de las bencimidazol-carboxamidas	82
8.3.9	Procedimiento general para la formación de los híbridos	83
8.3.10	Procedimiento general para las hidrogenólisis	83
8.3.11	Procedimiento general para la acetilación	83
8.3.12	Procedimiento general de hidrólisis ácida	83
8.3.13	3-Metoxi-4-nitrobenzoato de metilo <b>19</b>	84
8.3.14	Ácido 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoico <b>21</b> y <i>N</i> -Metil-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida <b>22</b>	84
8.3.15	Ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico <b>20</b>	85
8.3.16	Ácido 3-(metilamino)-4-nitrobenzoico <b>21</b>	85
8.3.17	3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>15</b>	86
8.3.18	1-Metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>23</b>	86
8.3.19	1,2-Dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>24</b>	87
8.3.20	1-Metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>25</b>	87
8.3.21	2-Mercapto-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>26</b>	88
8.3.22	1-Metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>27</b>	89
8.3.23	2-[(Metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>28</b>	89
8.3.24	Ácido 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>29</b>	90
8.3.25	Ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>30</b>	91
8.3.26	Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>31</b>	91
8.3.27	Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>32</b>	91
8.3.28	Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (metoxicarbonil)- <i>S</i> -metilisotiourea <b>89</b>	92
8.3.29	3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de bencilo <b>90</b>	92
8.3.30	1-Metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de bencilo <b>91</b>	93
8.3.31	Ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>33</b>	93
8.3.32	Ácido 1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>33</b>	94
8.3.33	Cloruro de 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carbonilo <b>34</b>	94
8.3.34	Cloruro de 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carbonilo <b>35</b>	94
8.3.35	Cloruro de 1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carbonilo <b>36</b>	95
8.3.36	Cloruro de 1-metil-2-(metiltio)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carbonilo <b>37</b>	95
8.3.37	1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>38</b>	96
8.3.38	Cloruro de 3-(metilamino)-4-nitrobenzoilo <b>42</b>	96
8.3.39	3-(Metilamino)-4-nitro- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)benzamida <b>43</b>	97
8.3.40	1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>38</b>	97
8.3.41	1,2-Dimetil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>39</b>	97
8.3.42	1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>40</b>	98
8.3.43	1-Metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>41</b>	98
8.3.44	1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1</b>	99
8.3.45	1,2-Dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>2</b>	100
8.3.46	1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>3</b>	100
8.3.47	1-Metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>4</b>	101

8.3.48	1-Metil-6-[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo <b>5</b>	101
8.3.49	Ácido 2-cloro-4,5-dinitrobenzoico <b>45</b>	102
8.3.50	Ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico <b>46</b>	102
8.3.51	4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo <b>16</b>	103
8.3.52	Ácido 2-cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico <b>51</b>	103
8.3.53	2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo <b>17</b>	104
8.3.54	6-Cloro-1- <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo <b>52</b>	104
8.3.55	6-Cloro-2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo <b>53</b>	105
8.3.56	4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de bencilo <b>92</b>	105
8.3.57	6-Cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de bencilo <b>94</b>	106
8.3.58	Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>60</b>	106
8.3.59	Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>60</b>	107
8.3.60	Ácido 6-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>58</b>	107
8.3.61	Ácido 6-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>59</b>	108
8.3.62	6-Cloro- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>66</b>	108
8.3.63	4-Amino-2-cloro-5-nitro- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)benzamida <b>64</b>	109
8.3.64	6-Cloro- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>66</b>	109
8.3.65	<i>N,N'</i> -di(1,3-tiazol-2-il)urea <b>97</b>	109
8.3.66	6-Cloro-2-metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>67</b>	110
8.3.67	6-Cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>6</b>	110
8.3.68	6-Cloro-2-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>7</b>	111
8.3.69	6-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo <b>55</b>	111
8.3.70	6-Cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo <b>56</b>	112
8.3.71	Ácido 6-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>61</b>	112
8.3.72	Ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>62</b>	113
8.3.73	2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de bencilo <b>93</b>	113
8.3.74	6-Cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de bencilo <b>95</b>	114
8.3.75	Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>63</b>	114
8.3.76	6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>68</b>	115
8.3.77	6-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>69</b>	116
8.3.78	Síntesis de 2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitro- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)benzamida <b>65</b>	116
8.3.79	6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>9</b>	117
8.3.80	6-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>10</b>	117
8.3.81	{6-Cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo <b>11</b>	118
8.3.82	Ácido 5-(acetilamino)-2-clorobenzoico <b>71</b>	118
8.3.83	5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>72</b>	119

8.3.84 5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>73</b> y 3-(Acetilamino)-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo <b>74</b>	119
8.3.85 4-Cloro-3-metilanilina <b>76</b>	120
8.3.86 <i>N</i> -(4-Cloro-3-metilfenil)acetamida <b>77</b>	121
8.3.87 <i>N</i> -(4-Cloro-5-metil-2-nitrofenil)acetamida <b>78</b>	121
8.3.88 Ácido 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoico <b>80</b>	122
8.3.89 5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>73</b>	122
8.3.90 5-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>75</b>	123
8.3.91 5-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>75</b>	124
8.3.92 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b>	124
8.3.93 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>81</b>	125
8.3.94 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>81</b>	125
8.3.95 2-Cloro-5-(formilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>100</b>	125
8.3.96 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b>	126
8.3.97 5-Cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>83</b>	127
8.3.98 5-Cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>84</b>	127
8.3.99 Ácido 5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>85</b>	127
8.3.100 Ácido 5-cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>86</b>	128
8.3.101 Ácido 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoico <b>18</b>	128
8.3.102 Ácido 5-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>88</b>	128
8.3.103 5-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>12</b>	129
8.3.104 5-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>13</b>	129
8.3.105 5-Cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo <b>14</b>	130
8.3.106 Síntesis del 6-Cloro-1-metil-2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]amino}-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de bencilo <b>96</b>	131
9. REFERENCIAS	132
APÉNDICE 1: ESPECTROS	139
PUBLICACIÓN	177

## ÍNDICE DE FIGURAS, ESQUEMAS, TABLAS Y GRÁFICAS

Figura 2.1.	Principales causas de muerte a nivel mundial	4
Figura 2.2	Estructuras de fármacos usados en enfermedades parasitarias	6
Figura 2.3.	Estructuras de nitroheterociclos utilizados en terapéutica.	7
Figura 2.4.	Mecanismo de acción del metronidazol	8
Figura 2.5	Activación reductora de nitrocompuestos aromáticos	9
Figura 2.6.	Estructuras de la nitazoxanida y la tizoxanida.	9
Figura 2.7	Mecanismo de acción de la nitazoxanida.	10
Figura 2.8	Estructura del 1 <i>H</i> -bencimidazol.	11
Figura 2.9.	Derivados del bencimidazol con diversas actividades biológicas.	12
Figura 2.10.	Inhibición de la polimerización de la tubulina.	14
Figura 2.11.	Estructura de 1-Metilbencimidazoles con actividad antiprotozoaria.	15
Figura 2.12.	Estructura de 2-metiltiobencimidazolcarboxamidas sustituidas	16
Figura 2.13.	Estructura de 2-trifluorometilbencimidazoles sustituidos.	16
Figura 4.1	Tipos de combinación de dos moléculas en un fármaco híbrido	26
Figura 4.2.	Estructura general de híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos.	28
Figura 5.1.	Estructuras de los aminonitrobenzoatos de metilo.	31
Figura 6.1.	Estructura de los 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilatos de metilo <b>23-28</b>	45
Esquema 2.1	Síntesis de 2-alkuil(aril)bencimidazoles sustituidos.	18
Esquema 2.2	Síntesis de 2-alkuil o 2-aril bencimidazoles.	18
Esquema 2.3	<i>N</i> -Arlación intramolecular catalizada por Paladio.	19
Esquema 2.4.	Acoplamiento en C-2 catalizada con Pd.	19
Esquema 2.5	Síntesis de bencimidazoles sustituidos en 2, a partir de nitroanilinas.	20
Esquema 2.6.	Síntesis de 2-metiltiobencimidazoles.	20
Esquema 2.7.	Síntesis de bencimidazol-2-carbamato de metilo.	21
Esquema 2.8.	Síntesis de <i>N</i> -metilbencimidazoles sustituidos	22
Esquema 5.1.	Análisis retrosintético de los compuestos híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos.	31
Esquema 5.2.	Metodología de síntesis propuesta para los compuestos híbridos <b>1-14</b> .	32
Esquema 5.3.	Síntesis del 3-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo <b>15</b> .	33

Esquema 5.4.	Síntesis de los ácidos 1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazolcarboxílicos <b>29-33</b>	34
Esquema 5.5	Síntesis de las carboxamidas <b>38-41</b> y los Híbridos <b>2, 3 y 4</b> .	34
Esquema 5.6	Síntesis de 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1, 2, 4, 5</b>	35
Esquema 5.7.	Síntesis de las 1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>38 y 39</b> .	35
Esquema 5.8.	Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo <b>16</b> .	36
Esquema 5.9.	Síntesis del 3-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo <b>17</b>	37
Esquema 5.10.	Síntesis de los ácidos 6-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílicos sustituidos <b>58-63</b>	37
Esquema 5.11	Síntesis de las 6-cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>6, 7 y 8</b> y las 6-cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>9,10 y 11</b>	38
Esquema 5.12.	Síntesis de las 6-cloro- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-il-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>66, 67</b> y las 6-cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-il-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>68, 69</b>	38
Esquema 5.13	Ruta A: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b>	39
Esquema 5.14.	Ruta B: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b> .	40
Esquema 5.15.	Síntesis de los ácidos 5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílicos <b>85 y 86</b> .	40
Esquema 5.16.	Síntesis del ácido 5-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>88</b> .	40
Esquema 5.17	Síntesis de las 5-cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>12, 13 y 14</b> .	41
Esquema 6.1.	Obtención del ácido 3-(metilamino)-4-nitrobenzoico <b>21</b> y la <i>N</i> -metil-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida <b>22</b> .	44
Esquema 6.2.	Síntesis del ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>33</b> .	47
Esquema 6.3.	Síntesis de la 1,3- <i>bis</i> (metoxicarbonil)- <i>S</i> -metilisotiourea <b>89</b> .	48
Esquema 6.4.	Síntesis del Ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>33</b> .	48
Esquema 6.5.	Formación de amidas por acoplamiento con CDI.	52
Esquema 6.6.	Síntesis de la 1-Metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamidas <b>38,39</b> .	54
Esquema 6.7.	Síntesis del ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>60</b> y del ácido 6-cloro-2-	58

	[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico <b>63</b>	
Esquema 6.8.	Formación del 6-cloro-1-metil-2-[[[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de bencilo <b>96</b> .	59
Esquema 6.9.	Síntesis de las 6-cloro- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-il-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>66</b> , <b>67</b> y las 6-cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-il-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamidas <b>68</b> , <b>69</b> .	63
Esquema 6.10.	Síntesis de <i>N,N'</i> -di(1,3-tiazol-2-il)urea <b>97</b> .	64
Esquema 6.11.	Síntesis del 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>71a</b> .	65
Esquema 6.12.	Síntesis del 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo <b>75</b> .	66
Esquema 6.13.	Ruta B bis: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo <b>18</b> .	67
Esquema 6.14.	Síntesis del 5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>83</b> y del 5-cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo <b>84</b> .	67
Esquema 6.15.	Síntesis del ácido 5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>85</b> y el ácido 5-cloro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxílico <b>84</b> .	68

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 2.1.	Principales enfermedades parasitarias que afectan a países en desarrollo	5
Tabla 2.2.	Fármacos utilizados en enfermedades parasitarias	6
Tabla 2.3.	Bencimidazoles antihelmínticos utilizados en la terapéutica	13
Tabla 4.1.	Estructura de híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos	29
Tabla 4.2.	Regla del cinco aplicada a híbridos <b>1-14</b>	29
Tabla 6.1.	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos <b>1-5</b>	52
Tabla 6.2.	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos <b>6-11</b>	61
Tabla 6.3.	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos <b>12-14</b>	69
Tabla 6.4.	Actividad antiprotozoaria (CI <sub>50</sub> ) de los compuestos híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores	70
Tabla 6.5.	Actividad antihelmíntica contra <i>T. spiralis</i>	76
Gráfica 6.1.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra <i>G. intestinalis</i>	71

Gráfica 6.2.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra <i>G. intestinalis</i> .	72
Gráfica 6.3.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra <i>E. histolytica</i>	73
Gráfica 6.4.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra <i>E. histolytica</i>	74
Gráfica 6.5.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra <i>T. vaginalis</i>	74
Gráfica 6.6.	Actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores <i>T. vaginalis</i> .	75
Figura 6.7.	Reducción de los híbridos contra <i>T. spiralis</i> .	76

### ÍNDICE DE ESPECTROS

ESPECTRO 1.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1</b>	139
Espectro 2.	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1</b>	140
Espectro 3.	EM y EMAR de la Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>1</b> .	141
Espectro 4.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) de la 1,2-Dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>2</b>	142
Espectro 5.	RMN <sup>13</sup> C (400MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) de la 1,2-Dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>2</b>	143
Espectro 6.	EMAR de la 1,2-Dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>2</b> .	144
Espectro 7.	RMN <sup>1</sup> H (300.2 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>3</b>	145
Espectro 8.	RMN <sup>13</sup> C (75.5 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>3</b>	146
Espectro 9.	EM (EI) de la 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>3</b>	147
AE 1.	AE de la 1-Metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>3</b> .	147
Espectro 10.	RMN <sup>1</sup> H de la 1-Metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>4</b>	148
Espectro 11.	RMN <sup>13</sup> C (75.5, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) de la 1-Metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>4</b> .	149
Espectro 12.	EM (EI) y EMAR de la 1-Metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>4</b> .	150



Espectro 13.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) del 1-Metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo <b>5</b> .	151
Espectro 14.	RMN <sup>13</sup> C (75.5 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) del 1-Metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo <b>5</b> .	152
Espectro 15.	EMAR del 1-Metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo <b>5</b> .	153
Espectro 16.	RMN <sup>1</sup> H de la 6-Cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>6</b> .	154
Espectro 17.	EM (IE) y EMAR de la 6-Cloro- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>6</b> .	155
Espectro 18.	RMN <sup>1</sup> H de la 6-Cloro-2-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>7</b> .	156
Espectro 19.	RMN <sup>13</sup> C de la 6-Cloro-2-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>7</b> .	157
Espectro 20.	EM (IE) y EMAR de la 6-Cloro-2-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>7</b> .	158
Espectro 21.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>9</b> .	159
Espectro 22.	RMN <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>9</b> .	160
Espectro 23.	EM (EI) de la 6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>9</b> .	161
AE 2.	AE de la 6-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>9</b> .	161
Espectro 24.	RMN <sup>1</sup> H (300.2 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ(ppm): de la 6-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>10</b> .	162
Espectro 25.	RMN <sup>13</sup> C (75.3 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ppm): de 6-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>10</b> .	163
Espectro 26.	EMAR de la 6-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida <b>10</b> .	164
Espectro 27.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Piridina- <i>d</i> <sub>5</sub> ) del {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo <b>11</b> .	165
Espectro 28.	RMN <sup>13</sup> C (75.3 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) del {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo <b>11</b> .	166
Espectro 29.	EMAR del {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo <b>11</b> .	167
Espectro 30.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 5-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>12</b> .	168
Espectro 31.	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 5-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>12</b> .	169

Espectro 32.	EM de la 5-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>12</b> .	170
Espectro 33	EMAR de la 5-Cloro-1-metil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>12</b> .	170
Espectro 34.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 5-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>13</b> .	171
Espectro 35.	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de la 5-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>13</b> .	172
Espectro 36.	EMAR de 5-Cloro-1,2-dimetil- <i>N</i> -(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxamida <b>13</b> .	173
Espectro 37.	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) del Metil {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato <b>14</b> .	174
Espectro 38.	RMN <sup>13</sup> C (75.5 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) del Metil {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato <b>14</b> .	175
Espectro 39.	EMAR del Metil {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato <b>14</b> .	176

## ABREVIATURAS GENERALES

AE	Análisis elemental	mm	milímetros
EM	Espectrometría de masas	logP	Coefficiente de partición
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución	LM	Larva muscular
ID	Introducción directa	nM	nanomolar
IE	Impacto electrónico	g	gramos
<i>m/z</i>	Relación masa-carga	h	horas
IR	Infrarrojo	$\mu$ M	micromolar
RMN	Resonancia magnética nuclear	mg	miligramos
MHz	Megahertz	ABZ	Albendazol
Hz	Hertz	Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
$\delta$	Desplazamientos	AcOEt	Acetato de etilo
d	Señal Doble	AcOH	Ácido acético
dd	Señal doble de dobles	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
t	Señal triple	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
m	Señal múltiple	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
J	Constante de acoplamiento	DMSO	Dimetilsulfóxido
s	Señal simple	EtOH	Etanol
sa	Señal simple ancha	MBZ	Mebendazol
pf	Punto de fusión	MeOH	Metanol
pKa	Constante de disociación ácida	MTZ	Metronidazol
ppm	partes por millón	NTZ	Nitazoxanida
Rt	Tiempo de retención	TEA	Trietilamina
S <sub>N</sub> Ar	Reacción de sustitución nucleofílica aromática	THF	Tetrahidrofurano
CI <sub>50</sub>	Concentración Inhibitoria 50	NTD	Del inglés: Neglected Tropical Diseases
L	Litro	OMS	Organización Mundial de Salud
mL	mililitros		

## RESUMEN

En este trabajo se diseñaron y sintetizaron una serie de nuevos compuestos híbridos (**1-14**) utilizando la estrategia de hibridación molecular. Se combinaron entidades farmacofóricas de los derivados bencimidazólicos activos y el grupo nitrotiazol de la nitazoxanida, unidos a través de un grupo amida, para generar nuevas moléculas, mejorar la potencia y lograr una acción sinérgica, con ventajas farmacocinéticas sobre la administración concomitante de dos fármacos individuales.

Se prepararon cuatro series de compuestos híbridos, con hidrógeno o metilo en la posición uno, diferentes sustituyentes (H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> y NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en la posición 2 del bencimidazol y clorados en la posición 5 ó 6, o sin cloro, para determinar el efecto de los sustituyentes en el perfil antiparasitario. Se partió de las correspondientes 2-nitroanilinas (**15-18**), las cuales tuvieron que ser sintetizadas por no ser disponibles comercialmente. En este trabajo se describen las síntesis detalladas de todos los intermediarios y compuestos finales.

Los compuestos híbridos se evaluaron *in vitro* contra el helminto *T. spiralis* utilizando ABZ como referencia, mientras que contra los protozoarios *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*, se utilizaron NTZ, MTZ y ABZ para tal fin. Los resultados mostraron a **7** como el mejor antihelmíntico, con un 47% de reducción de la capacidad metabólica, contra 86% mostrado por ABZ. La actividad antiprotozoaria de todos los híbridos contra los tres protozoarios fue buena, destacando contra *E. histolytica*, donde se obtuvieron valores de CI<sub>50</sub> entre 3 y 69 nM, siendo **4** el más potente. En general, para los compuestos **2**, **5**, **10** y **14** se obtuvieron valores de CI<sub>50</sub> menores a 82 nM para los tres protozoarios, lo cual fue una mejora en relación a los fármacos de referencia. Los resultados obtenidos para los compuestos híbridos son promisorios para ser desarrollados como potentes tricomonocidas y amebicidas, porque su actividad en la mayoría de los casos supera a la NTZ, que actualmente es la mejor opción como antiparasitario.

**ABSTRACT**

A series of novel hybrid compounds (**1–14**) were synthesized using a molecular hybridization strategy. Pharmacophoric entities from active benzimidazole compounds and the nitrothiazole group from nitazoxanide were linked *via* a carboxamide group to obtain new molecules that can act on multiple targets, looking for synergic action with pharmacokinetic advantage over concomitant administration of two different free drugs.

We report the synthesis of hybrid compounds with hydrogen or methyl in position one, different substituents (H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> y NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at position 2 of benzimidazole nucleus and chlorine or not at positions 5 or 6 to evaluate the substituent effect on the antiparasitary profile. The process started by synthesizing the corresponding 2-nitroanilines (**15–18**), since they were not commercially available. This work reports the detailed preparation for all intermediates and final compounds.

All hybrid compounds were evaluated *in vitro* against the helminth *T. spiralis* using ABZ as the standard drug, while against protozoa *G. intestinalis*, *E. histolytica* and *T. vaginalis*, NTZ, MTZ and ABZ were used as standards. Results identified **7** as the best anthelmintic, with a 47% reduction of *in vitro* viability reduction vs. 86%, for ABZ. The antiprotozoal activity of all hybrids against the three protozoa was good, but against *E. histolytica* they stood out with IC<sub>50</sub> values between 3 and 69 nM, being **4** the most potent. Overall, against the three protozoa compounds **2**, **5**, **10** and **14** IC<sub>50</sub> displayed values less than 82 nM, which is a remarkable difference against the drug standards. These results are promising for further developing these hybrids as powerful trichomonacides and amoebicides, since their activity surpasses in most cases NTZ, which at present is the best antiparasitary option.

## 1. INTRODUCCIÓN

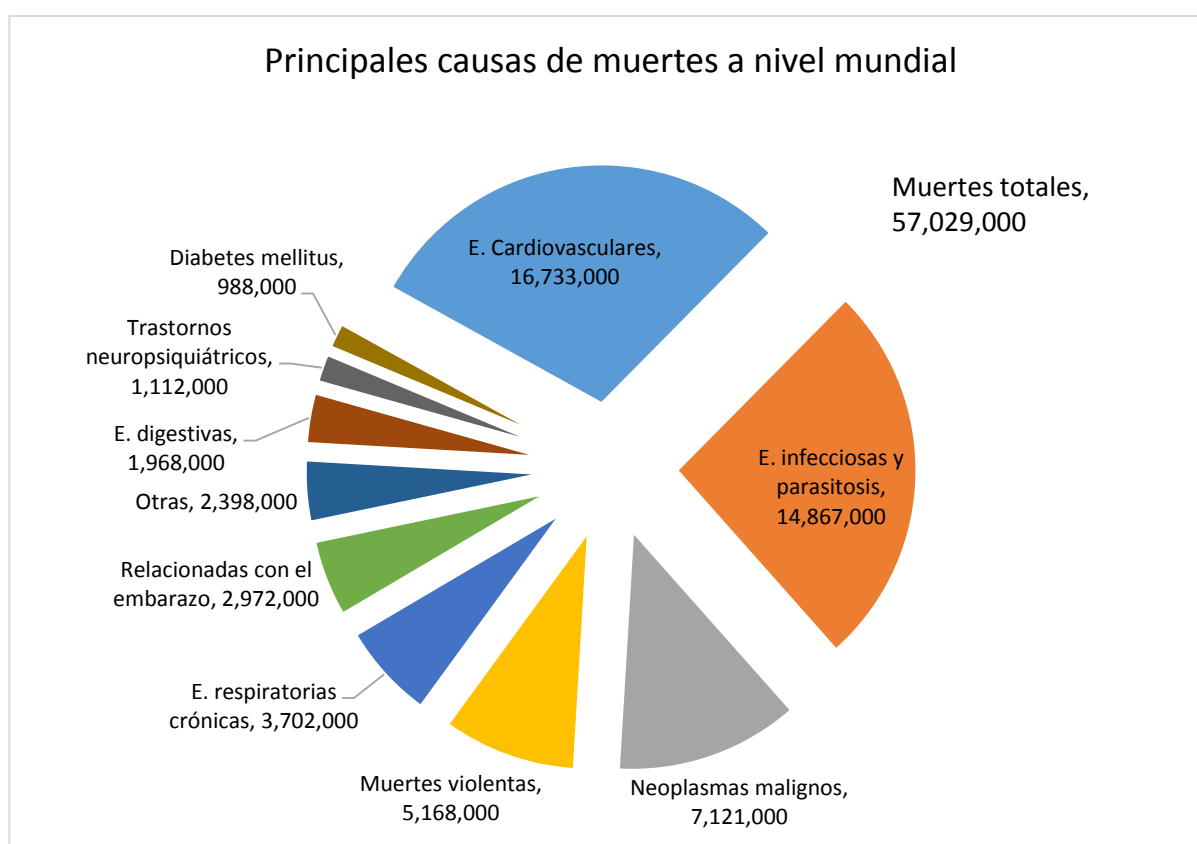
Las enfermedades parasitarias siguen siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y constituyen un grave problema para los países en desarrollo. El aumento de los problemas relacionados con la resistencia de los parásitos, así como el reducido número de fármacos antiparasitarios, son causa de los mayores problemas clínicos. A pesar de que existen excelentes fármacos antihelmínticos derivados del bencimidazol, como el albendazol, mebendazol y triclabendazol, que son altamente polares y que tienen pocos efectos adversos, su uso está limitado a infecciones del tracto gastrointestinal; sin embargo, las infecciones sistémicas requieren de altas dosis y tratamientos prolongados. Para las infecciones ocasionadas por protozoarios se han utilizado los derivados nitroheterocíclicos, entre los que destaca la nitazoxanida, fármaco de amplio espectro de actividad de reciente introducción, que hasta el momento no ha presentado efectos adversos, razón por la cual en esta tesis consideramos que la combinación de ambos fármacos, utilizando la estrategia de hibridación molecular, permitirá contar con una serie de nuevos compuestos híbridos con el fin de mejorar la actividad antiparasitaria. Se propone que la introducción simultánea de ambos farmacóforos favorecerá la sinergia, mejorará sus propiedades farmacocinéticas, y se podrá reducir la resistencia que presentan algunos de los compuestos por separado.

En este trabajo se sintetizará una nueva serie de compuestos híbridos de la nitazoxanida y derivados bencimidazólicos, donde se combina a través de un enlace covalente, el farmacóforo nitrotiazol de la nitazoxanida y el sistema bencimidazólico. Para ello se pretenden sintetizar los ácidos bencimidazolcarboxílicos precursores y combinarlos con los nitroheterociclos requeridos para la síntesis de las carboxamidas híbridas. A todos los nuevos híbridos se les determinará la actividad antiprotozoaria *in vitro* frente a *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. También se evaluará la actividad antihelmíntica frente a *Trichinella spiralis*

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. ENFERMEDADES PARASITARIAS

Las enfermedades parasitarias causadas por protozoarios y helmintos siguen siendo uno de los principales problema de salud pública a nivel mundial y constituyen un grave problema para los países en desarrollo. Se ha estimado que más de 3 mil millones de personas sufren una o más enfermedades parasitarias.<sup>1,2</sup> Las enfermedades infecciosas y parasitarias son la segunda causa de muerte a nivel mundial (Figura 2.1)<sup>3,4</sup> y aunque no todas son mortales, comprometen seriamente la salud. Su efecto invalidante se cuantifica mediante el índice DALY (de las siglas en inglés: Disability-Adjusted Life Year), donde 1 DALY equivale a un año de salud pérdida.



**Figura 2.1.** Principales causas de muerte a nivel mundial.<sup>5</sup>

Las enfermedades infecciosas contribuyen con un 26 % del total de los DALYs a nivel mundial, donde el mayor número de casos se distribuye entre malaria, SIDA, tuberculosis y enfermedades infecciosas causadas por helmintos, bacterias y protozoarios. La investigación para las tres primeras cuenta con apoyos financieros a gran escala, pero la mayoría de las enfermedades producidas por parásitos, que afectan en mayor medida a países en desarrollo (Tabla 2.1), se encuentran desatendidas.<sup>2,6</sup>

**Tabla 2.1.** Principales enfermedades parasitarias que afectan a países en desarrollo<sup>2,5,6</sup>

Enfermedad	Organismo	Número estimado de infectados al año
Malaria	<i>Plasmodium spp</i>	500 millones
Helmintiosis	<i>Helminos transmitidos por el suelo</i>	600 millones
Oncocercosis	<i>Onchocerca volvulus</i>	18 millones
Esquistosomosis	<i>Schistosoma spp</i>	200 millones
Leishmaniosis	<i>Leishmania spp</i>	12 millones
E. de Chagas	<i>T. cruzi</i>	16 millones
Amebiosis	<i>E. histolytica</i>	500 millones
Giardiosis	<i>G. intestinalis</i>	280 millones
Tricomonosis	<i>T. vaginalis</i>	180 millones

Aunque existen grandes avances en el desarrollo de vacunas, estas se encuentran todavía en etapa de desarrollo y la quimioterapia sigue siendo el método más eficaz para controlar todas las parasitosis.<sup>7</sup>

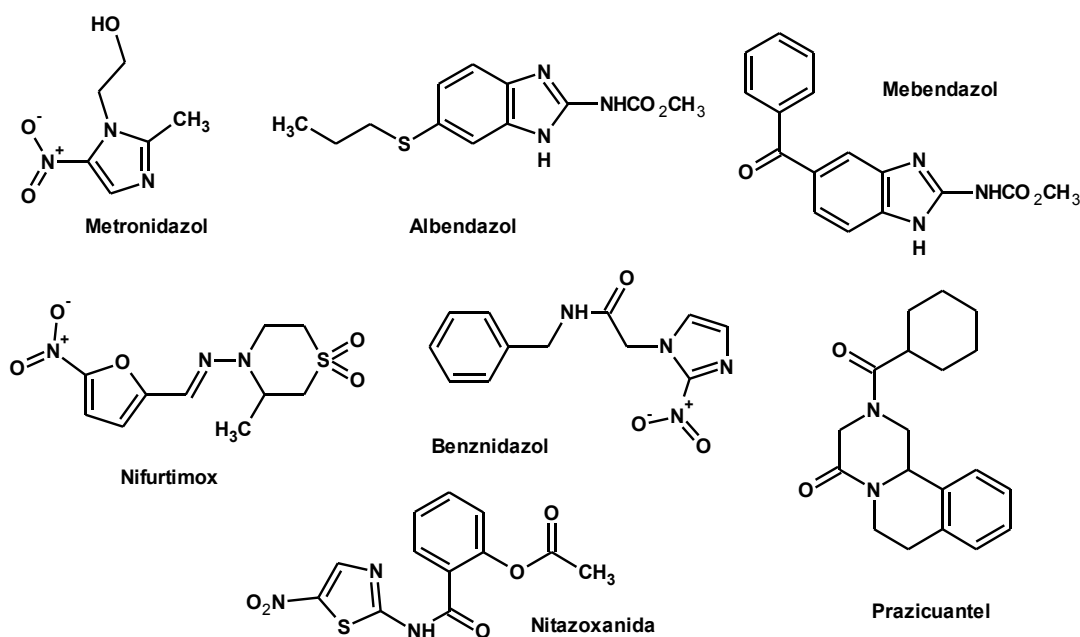
Las infecciones causadas por protozoarios como *Entamoeba histolytica* y *Giardia intestinalis* tienen altos índices de morbilidad y mortalidad en países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 500 millones y 280 millones personas alrededor del mundo pueden padecer estas parasitosis respectivamente, afectando principalmente a la población infantil.<sup>2,6,8,9</sup> La tricomonosis, causada por *Trichomonas vaginalis*, es una enfermedad de transmisión sexual para la cual la OMS estima 180 millones de nuevas infecciones anualmente.<sup>6</sup>

Entre los fármacos más utilizados para el tratamiento de estas enfermedades se encuentran los derivados bencimidazólicos como el albendazol (ABZ) y el mebendazol (MBZ). De los nitroheterociclos tenemos el metronidazol (MTZ), un nitroimidazol<sup>10</sup> que es el fármaco de elección para el tratamiento de la giardiosis, amebiosis y tricomonosis y de reciente introducción la nitazoxanida (NTZ) (Tabla 2.2).<sup>9</sup> Para el caso de enfermedades sistémicas, como la cisticercosis, triquinelosis, leishmaniosis y tripanosomosis, no hay una terapia efectiva disponible. Aunque la mayoría de los fármacos ya mencionados son muy efectivos, presentan distintas desventajas tales como efectos secundarios, desarrollo de resistencia por parte de los parásitos, así como baja solubilidad y en consecuencia una pobre biodisponibilidad, lo que ha limitado su uso prolongado y fallas en el tratamiento. Lo anterior conduce a la necesidad de desarrollar nuevos fármacos más selectivos, menos tóxicos y con mejores características fisicoquímicas que los que existen actualmente en el mercado.<sup>11</sup>



**Tabla 2.2.** Fármacos utilizados en enfermedades parasitarias<sup>11</sup>

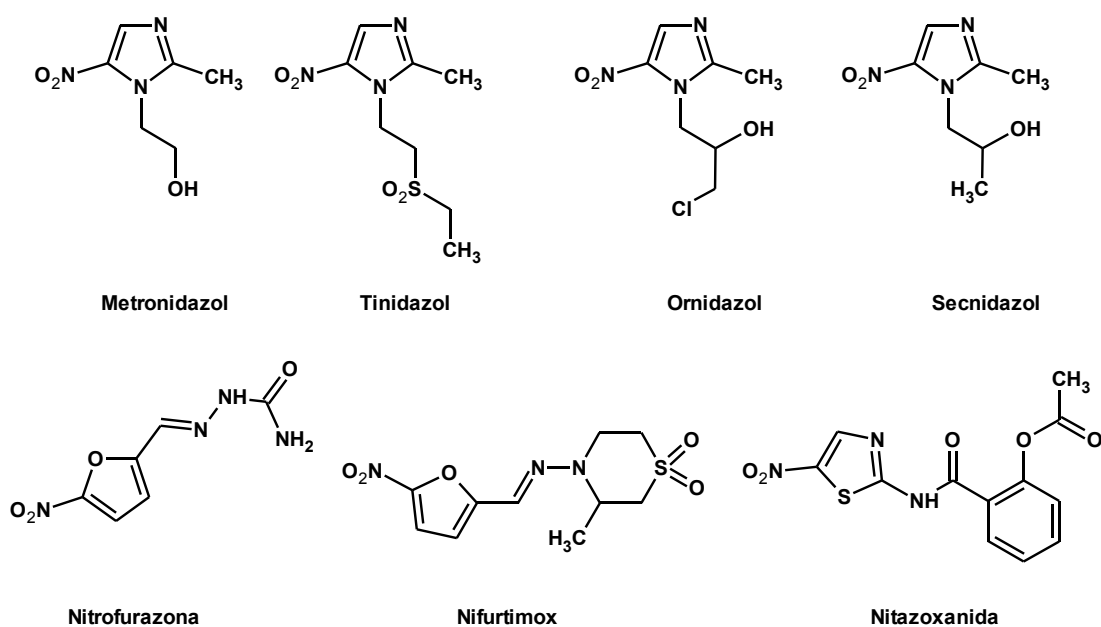
Enfermedad	Fármacos
Amebiosis	Metronidazol, nitazoxanida
Giardiosis	Metronidazol, nitazoxanida Albendazol, mebendazol
Tricomosis	Metronidazol
E. Chagas	Nifurtimox y benznidazol
Leishmaniosis	Stibogluconato sódico
Ascariosis	Albendazol
Triquinelosis	Albendazol, flubendazol
Cisticercosis	Albendazol, prazicuantel

**Figura 2.2.** Estructuras de fármacos usados en enfermedades parasitarias.

## 2.2. NITROHETEROCICLOS

En el grupo de los compuestos nitroheterocíclicos biológicamente activos más importantes se encuentran los 5-nitrofuranos y los 2 y 5-nitroimidazoles, los cuales se utilizan como agentes terapéuticos en enfermedades producidas contra una gran variedad de protozoarios y bacterias anaeróbicas en humanos y animales.<sup>12</sup> Entre los compuestos nitroheterocíclicos utilizados en la terapéutica se encuentran el metronidazol y sus derivados secnidazol y tinidazol que tienen

acción sobre *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*. El benzimidazol y el nifurtimox se siguen utilizando para el tratamiento de la enfermedad de Chagas y la Leshmaniosis en Sudamérica.



**Figura 2.3.** Estructuras de nitroheterociclos utilizados en terapéutica.

### 2.2.1 Metronidazol

El Metronidazol es un agente antimicrobiano de amplio espectro que se ha utilizado en la clínica por más de 45 años. Indicado originalmente para el tratamiento de infecciones causadas por *T. vaginalis*, posteriormente mostró su efecto terapéutico contra infecciones ocasionadas por *G. intestinalis* y *E. histolytica*. El MTZ es muy activo contra bacterias anaeróbicas gram positivas y es biodisponible por vía oral, intravenosa, vaginal y en formulaciones tópicas.<sup>13</sup>

El metronidazol tiene acción sobre *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*; sin embargo, resultados de estudios toxicológicos encontraron que presenta actividad mutagénica y carcinogénica en animales de laboratorio.<sup>14,15</sup>

### 2.2.2 Mecanismo de acción del metronidazol

El mecanismo de acción del MTZ en los parásitos anaerobios es un mecanismo redox que involucra la reducción del grupo nitro y la generación de intermediarios reactivos del fármaco. El MTZ es activado como anión radical nitro cuando recibe un electrón de la ferredoxina que fue reducida por la enzima piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR), una enzima dependiente de

la transferencia de electrones, que es esencial para el metabolismo energético de protozoarios anaeróbicos (Figura 2.4).<sup>16</sup>

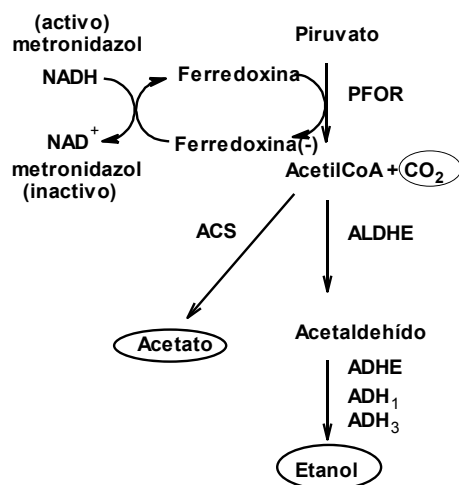


Figura 2.4. Mecanismo de acción del metronidazol.<sup>17</sup>

La reducción de nitro a amina no se lleva a cabo en el caso de los nitroimidazoles, debido a que se requiere una gran cantidad de energía y segundo, durante la reducción se forma el anión radical nitro, el cual sufre una rápida descomposición para formar ión nitrito y un radical imidazolilo.<sup>16</sup>

El fármaco reducido se enlaza al DNA, lo que resulta en una pérdida de la estructura helicoidal, rompimiento de la hebra, una falla en la función de replicación y como consecuencia, la muerte del parásito. La activación por reducción del MTZ también puede conducir a la producción de radicales tóxicos. El ion radical nitro puede ser reducido a intermediarios nitroso e hidroxilamina y formar por último la amina inocua o puede descomponerse para dar lugar a un radical imidazolilo y a un ion nitrito (Figura 2.5).<sup>16,18</sup>

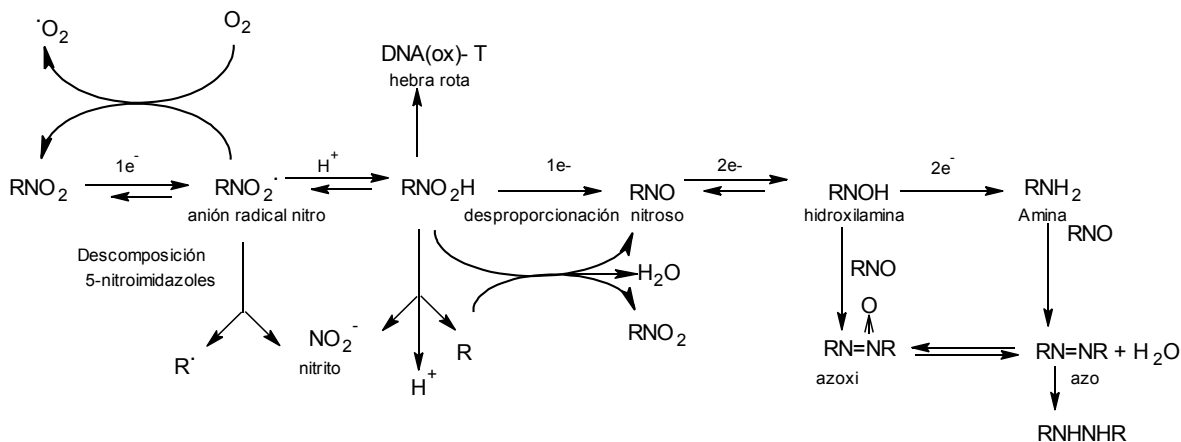


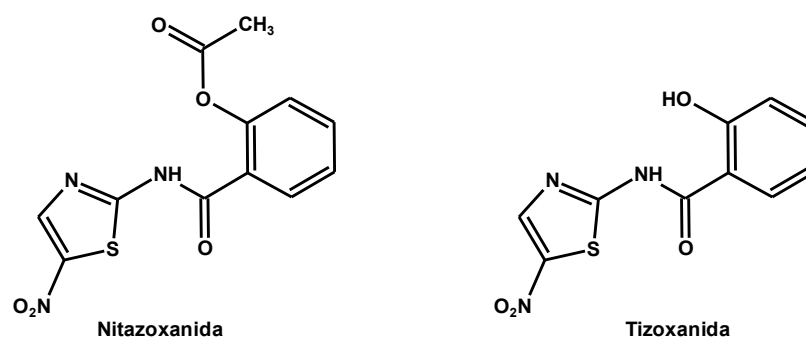
Figura 2.5. Activación reductora de nitrocompuestos aromáticos.<sup>18</sup>

La forma activa del metronidazol daña a las células formando aductos con las proteínas y el DNA. El daño al DNA puede ser la base para explicar la actividad carcinogénica en animales de laboratorio.<sup>14</sup>

Recientemente se ha demostrado que la reducción puede ocurrir, ya sea por la ferredoxin oxidoreductasa o por la tioredoxin reductasa.<sup>19</sup>

### 2.3 NITAZOXANIDA

Pasaron más de treinta años después de la introducción de los nitroimidazoles y bencimidazoles para que se desarrollara un agente antiparasitario para el tratamiento de infecciones intestinales producidas por parásitos, la nitazoxanida, fármaco de amplio espectro antiparasitario y antibacteriano, considerado como un profármaco, porque fácilmente se metaboliza por desacetilación a la tizoxanida (Figura 2.6). Fue introducida primero como antihelmíntico veterinario y después como cestocida humano.<sup>20,21</sup> Años más tarde se descubrió su actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*,<sup>22,23</sup> y se ha demostrado su actividad contra bacterias anaeróbicas.<sup>24</sup> A diferencia del MTZ, es bien tolerada y solo ocasionalmente ha presentado efectos secundarios, que no requieren interrupción del tratamiento. En Estados Unidos fue aprobada por la FDA para el tratamiento de *Cryptosporidium parvum* y *G. intestinalis*<sup>25</sup> y en Sudamérica y México, para el tratamiento de protozoarios como, *E. histolytica* y *G. intestinalis*.<sup>26</sup>

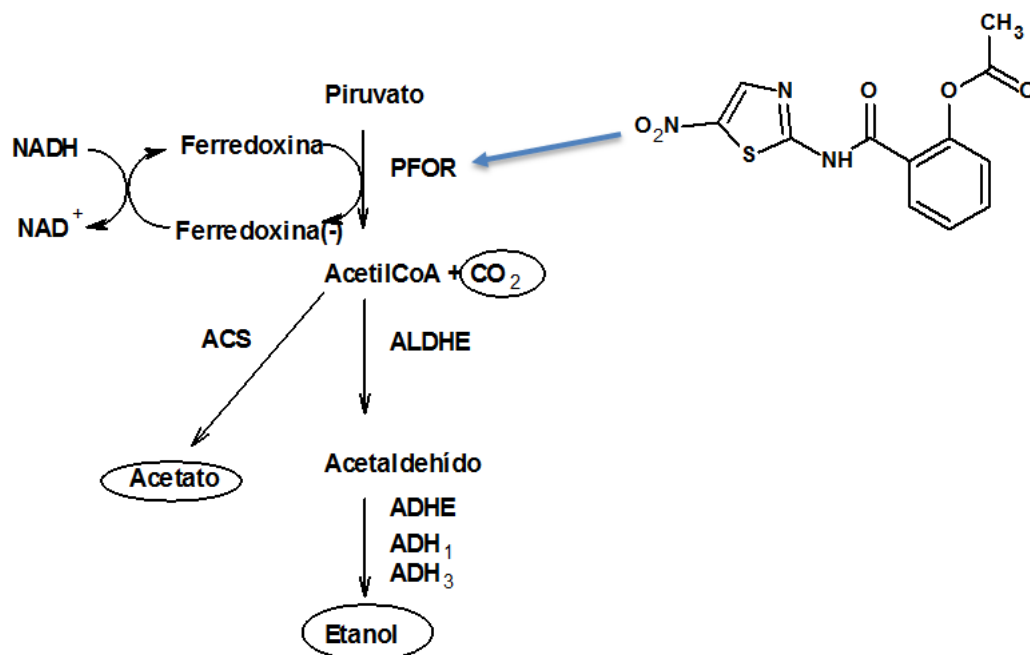


**Figura 2.6.** Estructuras de la nitazoxanida y la tizoxanida.

#### 2.3.1. Mecanismo de acción de la nitazoxanida

La NTZ inhibe la piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR). Esta enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de piruvato produciendo acetil-CoA y CO<sub>2</sub> con ferredoxina o flavodoxina, que sirven como aceptores de electrones, y son oxidadas por hidrogenasas o NADP oxidasa para producir H<sub>2</sub> y NADPH, respectivamente.<sup>27</sup>

La NTZ, a diferencia de los nitroimidazoles, parece interactuar directamente con la PFOR, es independiente de ferredoxina reducida y los productos de activación de la NTZ no inducen mutación de DNA (Figura 2.7).<sup>14</sup>

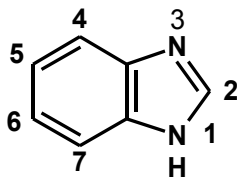


**Figura 2.7.** Mecanismo de acción de la nitazoxanida.

La nitazoxanida es un inhibidor no competitivo del sistema PFOR para las especies protozoarias *E. histolytica*, *G. intestinalis* y *T. vaginalis* y para las especies bacterianas, entre las que se encuentra *Helicobacter pylori*,<sup>28</sup> Hofmann y colaboradores han propuesto que la NTZ inhibe el primer paso de la reacción de PFOR por interferencia del enlace de piruvato con el del cofactor Tiamina Pirofosfato (TPP), a la enzima activada TPP para formar el intermediario de transición C2- $\alpha$ -lactiltiaminapirofosfato, el cual es rápidamente descarboxilado para producir el radical intermediario hidroxietil-TPP. La NTZ bloquea la formación de CO<sub>2</sub> y acetilCoA, al interferir con el enlace del piruvato al cofactor tiaminapirofosfato (TPP).<sup>27</sup> Recientemente se ha reportado que el MTZ y la NTZ pueden también ser reducidos vía otras nitroreductasas, como la tioredoxin reductasa y la G1NR1.<sup>29-33</sup>

## 2.4. BENCIMIDAZOLES

El bencimidazol es un heterociclo aromático que contiene un anillo de benceno fusionado con un anillo de imidazol (Figura 2.8).

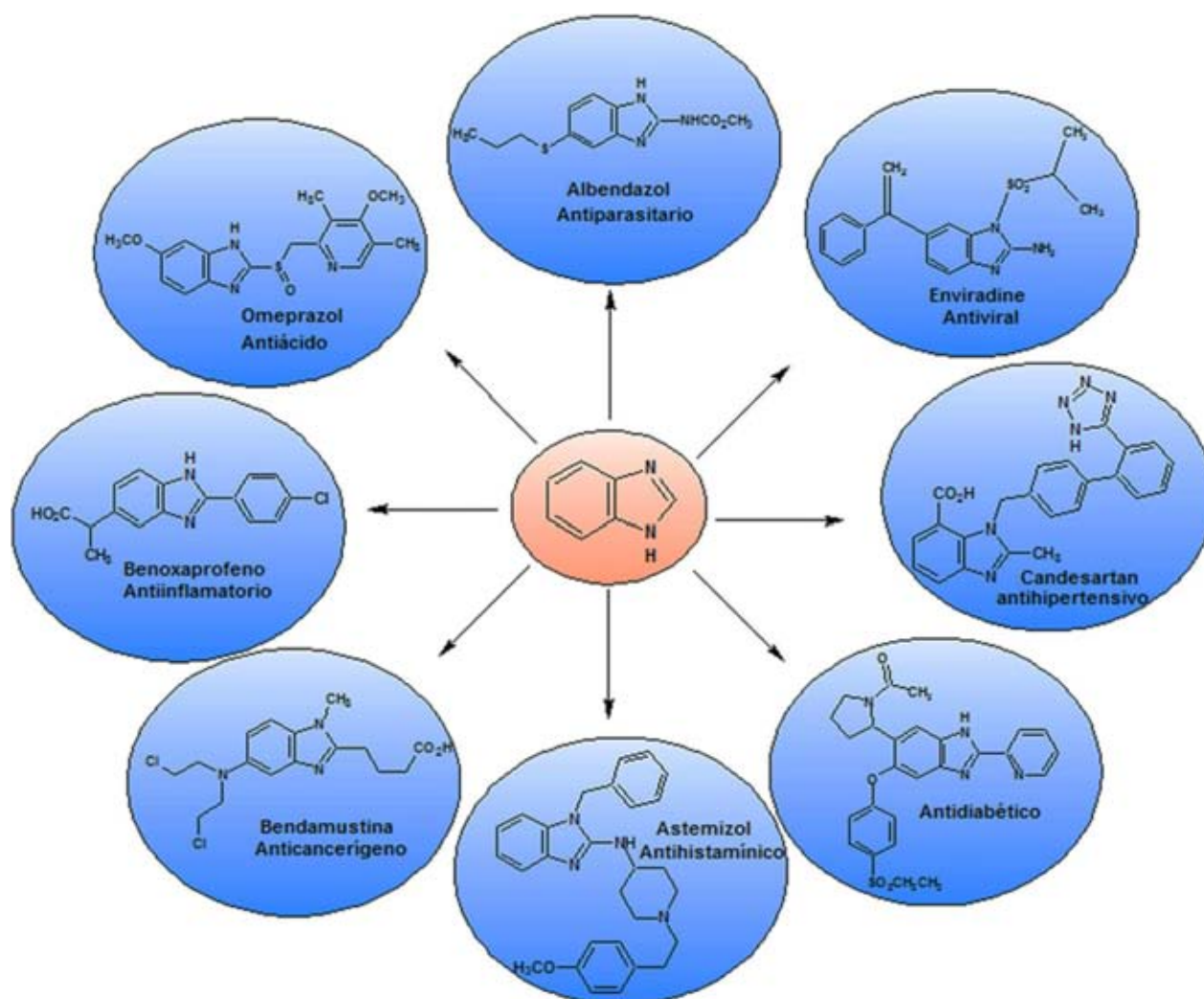


**Figura 2.8.** Estructura del 1*H*-bencimidazol.

Los bencimidazoles que tienen un hidrógeno unido al nitrógeno en la posición 1 presentan tautomerismo. Por lo tanto los bencimidazoles sustituidos en el anillo de benceno en las posiciones 5 ó 6, son formas tautoméricas y ambas estructuras representan el mismo compuesto. Cuando se reemplaza el protón del NH con un sustituyente diferente a hidrógeno y existen sustituyentes en las posiciones 4(7) ó 5(6) del bencimidazol, se forman un par de regioisómeros.

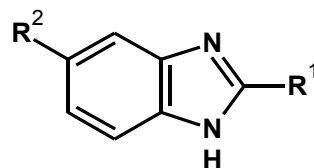
El núcleo de bencimidazol tiene siete posiciones que pueden estar sustituidas con una gran variedad de entidades químicas. La mayoría de los derivados bioactivos del bencimidazol están sustituidos en las posiciones 1, 2, 5(6) y pueden ser compuestos mono, di, tri o tetra sustituidos.

El núcleo de bencimidazol es un importante farmacóforo y una estructura privilegiada en química medicinal, ya que es una entidad que presenta una gran variedad de propiedades farmacológicas<sup>34</sup> como antihelmínticos,<sup>35</sup> antiprotozoarios,<sup>36</sup> fungicidas,<sup>37</sup> antitumorales,<sup>38</sup> antivirales<sup>39</sup> agentes antiúlceras,<sup>40</sup> anticonvulsivantes, analgésicos, antihistamínicos, antihipertensivos, anticancerígenos, agentes antiinflamatorios, antidiabéticos, etc.<sup>41</sup>



**Figura 2.9.** Derivados del bencimidazol con diversas actividades biológicas.<sup>41</sup>

El desarrollo de bencimidazoles como agentes antihelmínticos inició en los años sesenta con el descubrimiento del tiabendazol,<sup>42,43</sup> lo que marcó una nueva era en el tratamiento de las parasitosis intestinales. El tiabendazol resultó ser un antihelmíntico de amplio espectro, pero de vida media corta, por su alto grado de metabolismo hidroxilativo en la posición 5. La búsqueda de fármacos más eficaces condujo al descubrimiento de los bencimidazoles sustituidos en 2 con un grupo carbamato de metilo y en 5 con diversos grupos. Los principales representantes de este tipo de compuestos son: el oxibendazol (1971),<sup>44</sup> el mebendazol (1973),<sup>45</sup> el albendazol (1972),<sup>46</sup> el fenbendazol y oxfendazol (Tabla 2.3); todos ellos son muy eficaces contra nematodos y estados larvarios de los parásitos.<sup>47</sup> El último bencimidazol introducido en la terapéutica fue el triclabendazol,<sup>48</sup> un potente fasciolicida utilizado para eliminar los estadios juveniles y adultos del parásito en animales domésticos y silvestres.

**Tabla 2.3.** Bencimidazoles antihelmínticos utilizados en la terapéutica<sup>42-46</sup>

Fármaco	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Tiabendazol	4-tiazolilo	H
Mebendazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Oxibendazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Fenbedazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Oxfenbendazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Albendazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ricobendazol	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Triclabendazol	-SCH <sub>3</sub>	-OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,3-Cl <sub>2</sub>

A partir del descubrimiento de la actividad del ABZ y el MBZ contra *T. vaginalis*<sup>49</sup> y *G. intestinalis*<sup>50</sup> se han sintetizado y evaluado una serie de bencimidazoles sustituidos con diferentes grupos en posición 2 y con un grupo metilo en posición 1, los cuales han sido probados contra los tres parásitos *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*, buscando una mejora en su potencia y biodisponibilidad para ampliar su uso como agentes antiprotozoarios.

#### 2.4.1 Mecanismos de acción de los bencimidazoles.<sup>47,51</sup>

Los bencimidazoles como antihelmínticos pueden ejercer su acción, ya sea por inhibición del metabolismo energético o por inhibición de la polimerización de la tubulina, lo que evita la formación de los microtúbulos.

##### 2.4.1.1 Inhibición del metabolismo de la glucosa

La fumarato reductasa es una enzima importante del metabolismo anaeróbico en la mitocondria, que convierte el fumarato en succinato durante el metabolismo anaeróbico de la glucosa. La inhibición en este paso del metabolismo del parásito detiene el suministro de energía y produce la parálisis y muerte del organismo.<sup>7</sup>

##### 2.4.1.2. Inhibición de la incorporación de glucosa o inhibición del metabolismo del glucógeno

El MBZ y el ABZ interfieren *in vitro* e *in vivo* con la incorporación de glucosa en nematodos y cestodos, al bloquear la utilización de glucosa; por lo tanto los parásitos no tienen la suficiente energía para la síntesis de ATP, la cual es esencial para su supervivencia y reproducción.



### 2.4.1.3. Inhibición de la polimerización de la tubulina<sup>52</sup>

Los bencimidazoles se enlazan *in vitro* e *in vivo* con la tubulina, la cual es un dímero de la  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, la polimerización de los dímeros de la proteína forman los microtúbulos que son los componentes del citoesqueleto de todas las células vivas, los microtúbulos existen en equilibrio dinámico con la tubulina. Este equilibrio puede ser alterado por sustancias exógenas conocidas como inhibidores de microtúbulos. La mayoría de los inhibidores, como es el caso de los bencimidazoles, llevan a cabo su acción enlazándose a la tubulina para evitar la asociación de subunidades diméricas, que dan lugar al crecimiento de los microtúbulos; esto detiene el crecimiento del microtúbulo en el extremo de asociación mientras que en el otro extremo continua su desagregación, lo que resulta en una pérdida neta de la longitud del microtúbulo (Figura 2.10).<sup>52</sup>

Aunque la tubulina también está presente en los mamíferos, los bencimidazoles se enlazan a la tubulina de los parásitos 200-400 veces más rápido que a la tubulina de los mamíferos, razón por la cual no se presentan problemas de toxicidad en estos últimos.<sup>51</sup>

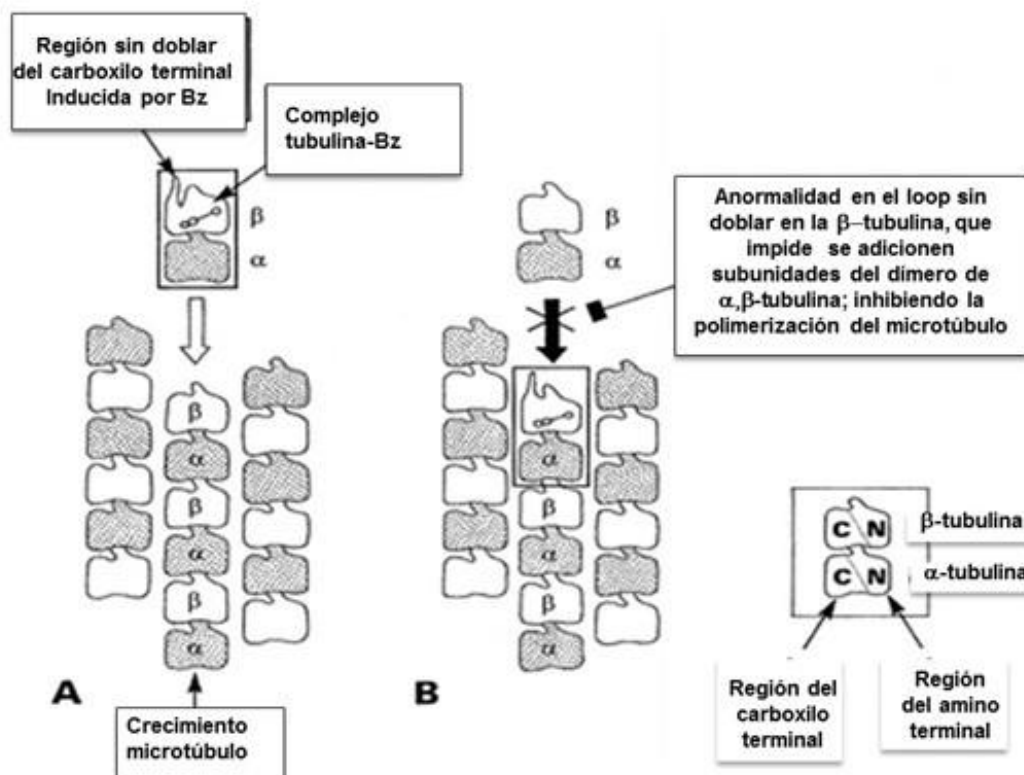


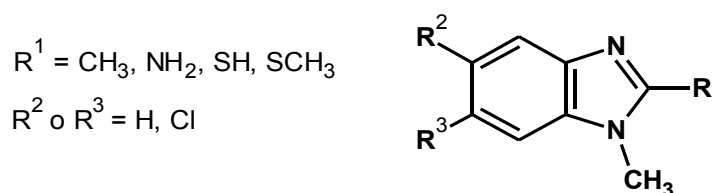
Figura 2.10. Inhibición de la polimerización de la tubulina.<sup>52</sup>

### 2.4.2. Actividad antiparasitaria de derivados bencimidazólicos 2-sustituídos

Existe una gran variedad de derivados bencimidazólicos con diferentes sustituyentes en posición 2 que presentan actividad antihelmíntica y antiprotozoaria. Aquellos sustituidos con el grupo metilo presentan pobre actividad antihelmíntica<sup>47</sup> y una buena actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis* y *E. histolytica*,<sup>53</sup> mientras que aquellos que fueron sustituidos con el grupo trifluorometilo<sup>54</sup> presentan actividad contra nematodos y trematodos, recientemente se ha reportado su actividad antiprotozoaria con *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*.<sup>55,56</sup> Los bencimidazoles con un grupo metiltio en 2, como el triclabendazol<sup>43</sup> y el compuesto alfa,<sup>57</sup> han mostrado una potente actividad contra *Fasciola hepática*. Los compuestos con un grupo carbamato de metilo como el mebendazol y el albendazol, presentan una actividad antihelmíntica contra nematodos, cestodos y trematodos.<sup>35, 44</sup>

### 2.4.3. Actividad biológica de 1-metilbencimidazoles con diferentes sustituyentes en 2

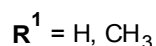
En nuestro laboratorio se han trabajado modificaciones estructurales de los bencimidazoles y los resultados obtenidos con los 1-metilbencimidazoles sustituidos (Figura 2.11), cuando R<sup>1</sup> es metilo, amino, mercapto o metiltio y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H o Cl, mostraron muy buena actividad contra *G. intestinalis* (Cl<sub>50</sub> 0.001-0.56 μM) y algunos contra *T. vaginalis*.<sup>58</sup>



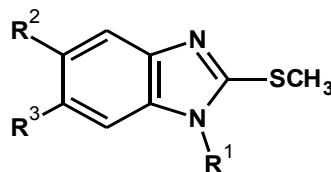
**Figura 2.11.** Estructura de 1-metilbencimidazoles con actividad antiprotozoaria.

Las 2-metiltiobencimidazolcarboxamidas (Figura 2.12), cuando R<sup>1</sup> es H y los sustituyentes en el anillo aromático son voluminosos como el piperidinilcarbonilo, 4-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo o el 4-metilpiperazinilcarbonilo, presentaron una mejor actividad antihelmíntica contra *T. spiralis* (reducción de 61%) y una actividad antiprotozoaria contra *G. intestinalis* (Cl<sub>50</sub> 0.359-4.157 μM). Cuando R<sup>1</sup> es metilo no se observó actividad antihelmíntica y la actividad antiprotozoaria se vio aumentada; los regioisómeros 1,6 de las bencimidazolcarboxamidas presentaron mejor actividad antiprotozoarias contra *G. intestinalis*

( $Cl_{50}$  0.056-7.013 $\mu$ M),<sup>59</sup> por lo que se puede postular que el H en 1 es necesario para la actividad antihelmíntica mientras que el metilo en posición 1 mejora la actividad antiprotozoaria.



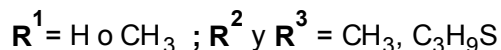
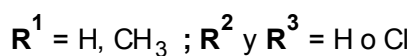
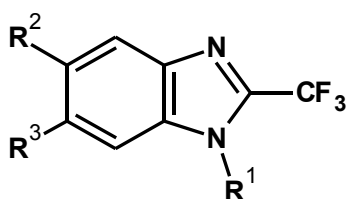
$R^2$  o  $R^3 = H, Cl,$   
 piperidinocarbonilo,  
 4-metilpiperidinocarbonilo,  
 piperazinocarbonilo,  
 4-metilpiperazinocarbonilo



**Figura 2.12.** Estructura de 2-metiltiobencimidazolcarboxamidas sustituidas.

Kumar y colaboradores sintetizaron una serie de 5(6)-bencimidazolcarboxamidas con hidrógeno en 1 y el grupo carbamato en 2 que presentaron actividad antihelmíntica contra *Hymenolepis nana* y *Ancylostoma ceylanicum*.<sup>60</sup>

En el caso de los 2-(trifluorometil)bencimidazoles (Figura 2.13), se observó que con H o metilo en  $R^1$  e H o Cl en  $R^2$  y/o  $R^3$  fueron más efectivos que el metronidazol *in vitro* contra *G. lamblia* y *E. histolytica*.<sup>55</sup> Cuando  $R^1$  era metilo y  $R^2$  y  $R^3$  benzoilo fueron más activos que el metronidazol contra *G. lamblia* y *T. vaginalis*, lo que comprueba que el H en 1 y el carbamato en 2 no son requeridos para la actividad antiprotozoaria.<sup>56</sup>



**Figura 2.13.** Estructura de 2-trifluorometilbencimidazoles sustituidos.

## 2.5. SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES<sup>61,62</sup>

Una gran variedad de bencimidazoles con diferentes patrones de sustitución han sido sintetizados; el método más común es la reacción de condensación de *orto*-fenilendiaminas con los reactivos electrofílicos adecuados para obtener diferentes grupos funcionales en la posición 2 del bencimidazol. Los reactivos electrofílicos para preparar alquil o arilbencimidazoles son

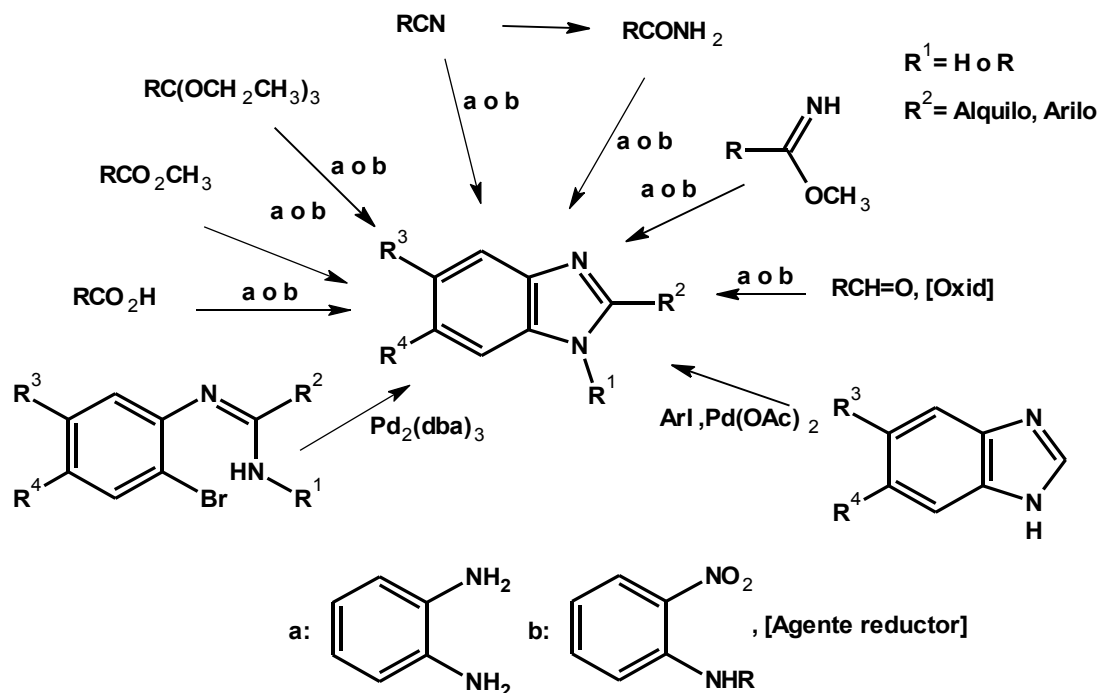
ácidos carboxílicos o sus derivados y aldehídos en presencia de oxidantes; como disulfuro de carbono o tiourea para mercaptobencimidazoles; urea o fósgeno para bencimidazol-2-onas; bromuro de cianógeno para aminas; sulfato de metoxycarbonil-S-metilisotiurea o 1,3-dimetoxycarbonil-S-metilisotiurea o metoxycarbonilisocianato para preparar los bencimidazol-2-carbamatos.

Un método alternativo para la preparación de los bencimidazoles sustituidos es por reacción de las 2-nitroanilinas o anilidas, por una secuencia de dos pasos, que fue la primera síntesis de bencimidazoles reportada por Hoebrecker en 1872,<sup>62</sup> primero reducción seguida de ciclocondensación con los reactivos electrofílicos anteriormente mencionados. En los últimos años, desde la introducción de las microondas como fuente de calentamiento esta secuencia de reacción está siendo muy utilizada, lo que ha facilitado la realización de las reacciones de multipasos en un solo matraz, sin necesidad de aislar las *o*-fenilendiaminas, lográndose una mejora en la pureza de los productos, en los tiempos de reacción y los rendimientos, así como la realización de reacciones más amigables con el medio ambiente.

Otros métodos para preparar bencimidazoles sustituidos en 2 con grupos alquilo o arilo es por reacciones de *N*-arilación catalizadas por Pd a partir de bromofenilamidinas<sup>63</sup> o introducción de grupos arilo en el C-2 de los bencimidazoles por reacciones de acoplamiento directo de yoduros de arilo con el bencimidazol mediada con Pd.<sup>64</sup>

### **2.5.1. Síntesis de 2-alquil(aril)bencimidazoles a partir de ácidos carboxílicos y sus derivados<sup>47,62,63</sup>**

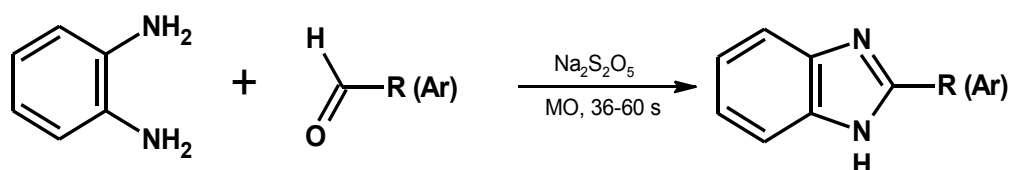
Los 2-alquil o 2-arilbencimidazoles tradicionalmente han sido preparados utilizando *o*-fenilendiaminas con ácidos carboxílicos bajo condiciones de deshidratación utilizando ácidos fuertes como ácido polifosfórico, HCl, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> o ácido *p*-toluenosulfónico. Sin embargo, el uso de agentes suaves particularmente ácidos de Lewis y arcillas inorgánicas han sido utilizados para mejorar el rendimiento y la pureza de las reacciones. Otros reactivos alternativos son los ésteres, ortoésteres, nitrilos, amidas e imidatos. La reacción más ampliamente utilizada es la reacción de Phillips,<sup>61</sup> que consiste en el tratamiento de *o*-fenilendiamina con ácidos carboxílicos alifáticos en catalizada con ácido clorhídrico (esquema 2.1).<sup>34,47,62</sup>



**Esquema 2.1.** Síntesis de 2-alkil(aril)bencimidazoles sustituidos.

### 2.5.2. Síntesis de 2-alkil(aril)bencimidazoles a partir de aldehídos

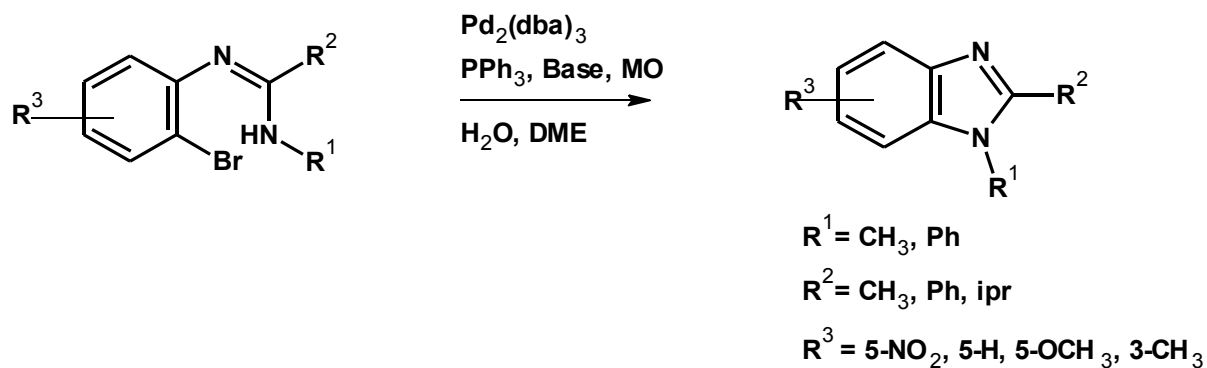
La síntesis de bencimidazoles por ciclocondensación de *o*-fenilendiaminas con aldehídos requiere de un agente oxidante para generar el núcleo del bencimidazol y con este fin se han utilizado gran variedad de agentes oxidantes como el nitrobenzeno, la benzoquinona, metabisulfito de sodio (esquema 2.1 y 2.2)<sup>65</sup> yodo, acetato de cobre (II),<sup>62</sup> peróxido de hidrógeno, dietileterato de trifluoruro de boro y zeolitas por mencionar algunos.<sup>34,47,62</sup>



**Esquema 2.2.** Síntesis de 2-alkil o 2-aril bencimidazoles.

### 2.5.3. Síntesis de 2-alkil(aril)bencimidazoles a partir de *o*-bromofenilamidinas

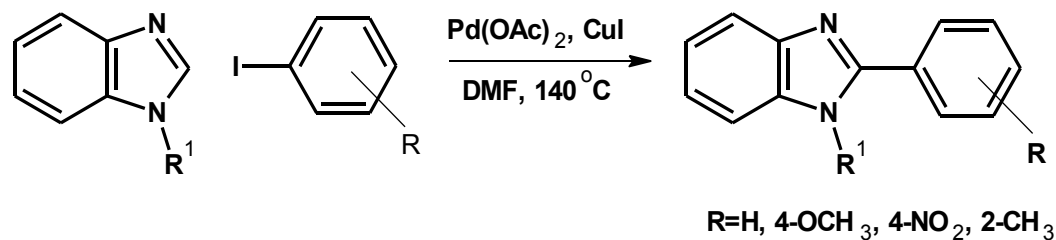
Una síntesis alternativa para preparar los 2-alkil o 2-arilbencimidazoles es a través de una *N*-arilación catalizada por Pd de las *o*-(bromofenil)amidinas asistida por microondas (esquema 2.3). Esta reacción permite obtener una gran variedad de bencimidazoles con diferentes patrones de sustitución, incluyendo bencimidazoles *N*-sustituidos.<sup>34</sup>



**Esquema 2.3.** *N*-Arlación intramolecular catalizada por Paladio.

#### 2.5.4. Síntesis de 2-arylbenzimidazoles por acoplamiento directo en la posición C-2

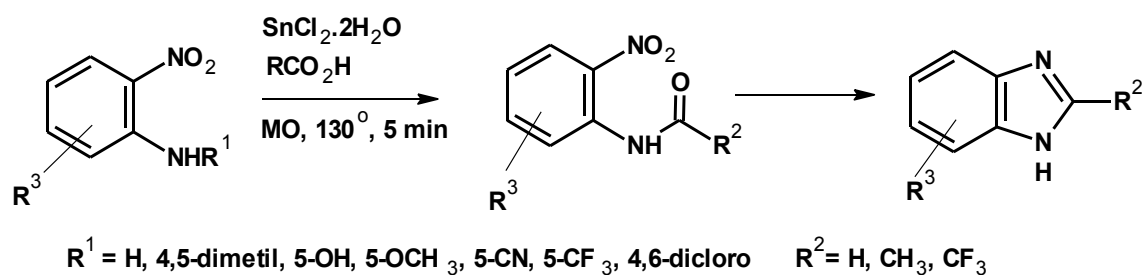
La síntesis de 2-arylbenzimidazoles se puede llevar a cabo funcionalizando la posición 2 del benzimidazol, por acoplamiento directo con yoduros de arilo mediada con Pd o Cu. Esta es una herramienta sintética útil para la preparación de 2-arylbenzimidazoles que muestra completa selectividad y que además permite el uso de substratos que contengan grupos sensibles a bases sin previa protección (Esquema 2.4).<sup>34</sup>



**Esquema 2.4.** Acoplamiento en C-2 catalizada con Pd.

#### 2.5.5. Síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas

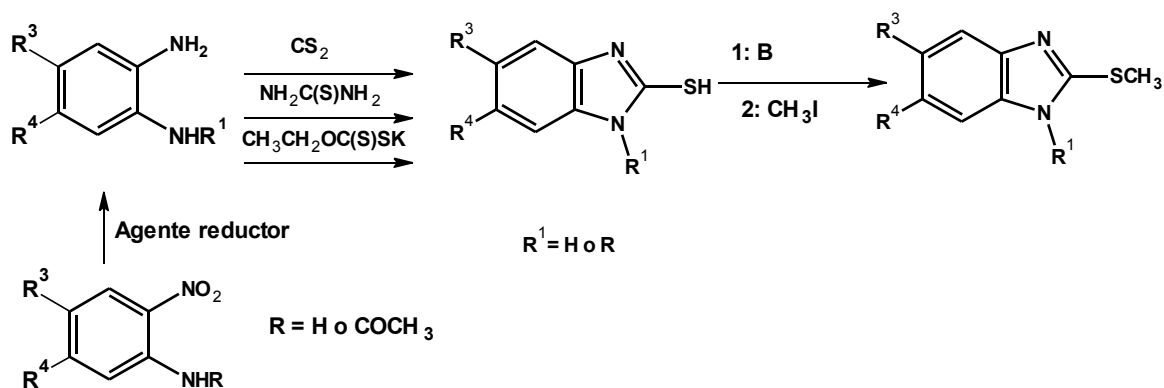
Los benzimidazoles han sido preparados a partir de 2-nitroanilinas, en una secuencia de dos pasos, el primer paso es la reducción del grupo nitro, utilizando una gran variedad de agentes reductores tales como Zn, Fe, SnCl<sub>2</sub> o por hidrogenación catalítica con Pd/C o Ni-Raney, seguido de ciclación con un ácido carboxílico o un aldehído. Recientemente se han llevado a cabo reacciones utilizando el procedimiento de síntesis de multipasos asistido por microondas, sin necesidad de aislar el *N*-acilderivado (Esquema 2.5).<sup>66</sup>



**Esquema 2.5.** Síntesis de bencimidazoles sustituidos en 2, a partir de nitroanilinas.

### 2.5.6. Síntesis de 2-mercaptobencimidazoles o 2(3H)bencimidazoltionas y 2-metilbencimidazoles .<sup>34</sup>

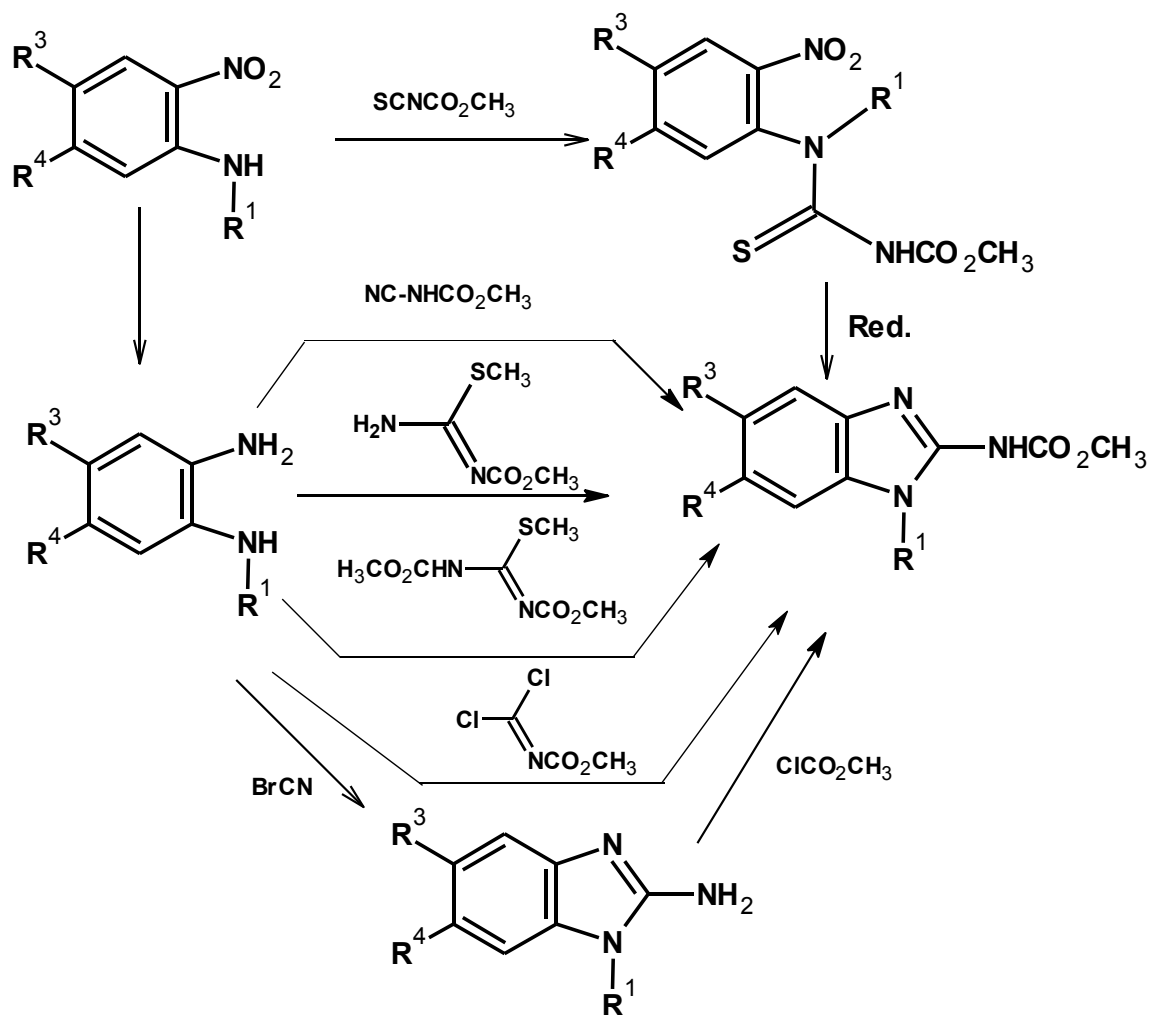
Los 2-mercaptobencimidazoles pueden prepararse a partir de una *o*-fenilendiamina o 2-nitroanilinas o anilidas con disulfuro de carbono, tiourea, tiosfeno, tiocianato de amonio o xantato de etilo y potasio. Los 2-mercaptobencimidazoles son fácilmente alquilados utilizando halogenuros de alquilo o sulfato de dimetilo en presencia de base. (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Síntesis de 2-metilbencimidazoles.

### 2.5.7. Síntesis de bencimidazol-2-carbamatos

Los bencimidazol-2-carbamatos pueden también prepararse por reacción de las *o*-fenilendiaminas o 2-nitroanilinas correspondientes con una serie de reactivos, que han sido utilizados para introducir el grupo carbamato, entre los que destacan: metoxycarbonilisocianato, carbometoxicianamida, 1-metoxycarbonil-*S*-metilisotiourea, *bis*(cloro)metilaminocarboxilato de metilo y 1,3-*bis*(metoxycarbonil)-*S*-metilisotiourea o 1,3-*bis*(metoxycarbonil)-*S*-metilisotiourea. Los bencimidazol-2-carbamatos también se pueden preparar por una reacción de sustitución nucleofílica del cloroformiato de etilo con los correspondientes 2-aminobencimidazoles, los cuales fueron previamente preparados por reacción de las *o*-fenilendiaminas con bromuro de cianógeno (Esquema 2.7).<sup>44,47</sup>

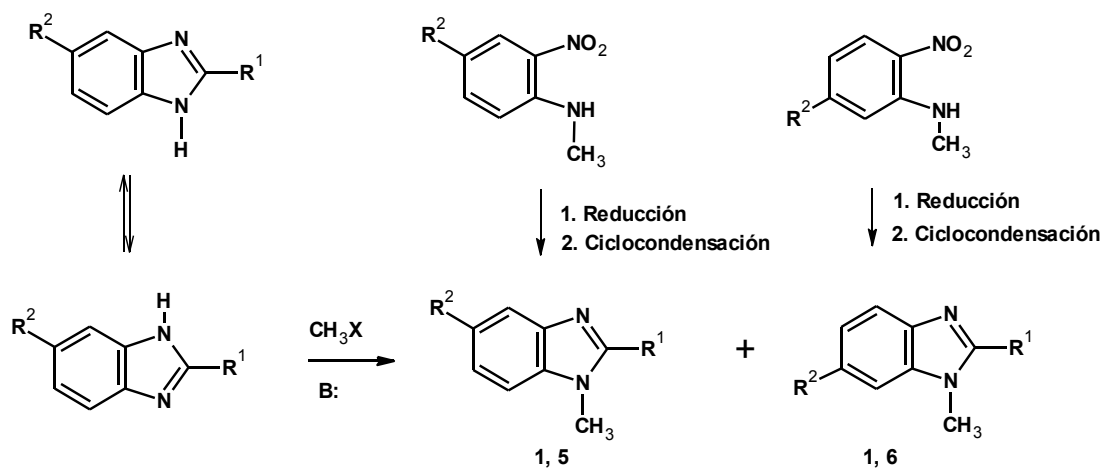


Esquema 2.7. Síntesis de bencimidazol-2-carbamatos de metilo.

### 2.5.8. Síntesis de *N*-metilbencimidazoles-2-sustituidos.

Los *N*-metilbencimidazoles pueden obtenerse por tratamiento de los 1*H*-bencimidazoles con una base como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio o hidruro de sodio en DMF, seguido de reacción con un agente alquilante como yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. Cuando se emplean estos métodos se generan mezclas de regioisómeros, debido a la tautomería en el sistema de bencimidazol (Esquema 2.8).





**Esquema 2.8.** Síntesis de *N*-metilbencimidazoles sustituidos

Para evitar la formación de mezclas de bencimidazoles, en ocasiones difíciles de separar, es más conveniente preparar el regioisómero deseado, a partir de la *N*-alquil-2-nitroanilina requerida, reducirla y ciclocondensarla al *N*-metilbencimidazol sustituido.<sup>67</sup>

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1. HIPÓTESIS

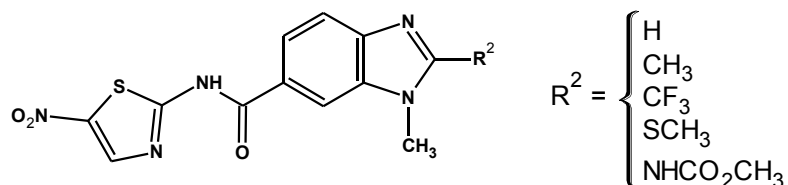
La hibridación molecular de los grupos farmacóforos de la nitazoxanida y los derivados bencimidazólicos, para crear una nueva molécula híbrida, mejorará o complementará su actividad antiparasitaria.

#### 3.2. OBJETIVO GENERAL

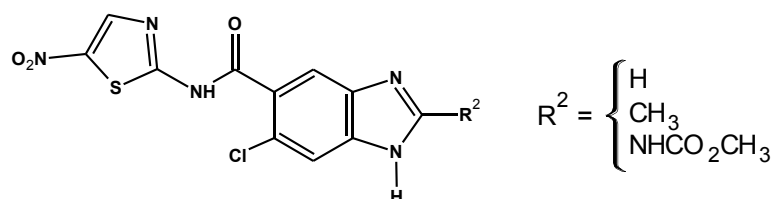
Diseñar y sintetizar nuevas 5(6)-bencimidazolcarboxamidas de 2-amino-5-nitrotiazol con diferentes sustituyentes en posición 2 para determinar el efecto de los dos grupos farmacóforos en la misma molécula sobre la actividad antiparasitaria.

#### 3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

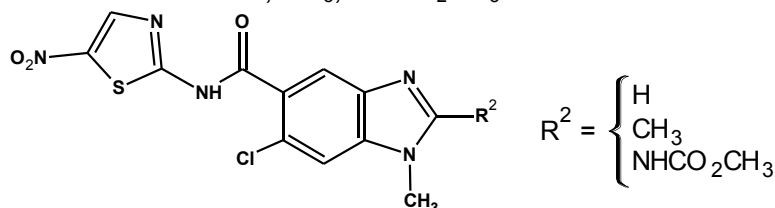
Sintetizar los derivados de la 1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida sustituidos en 2 con H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



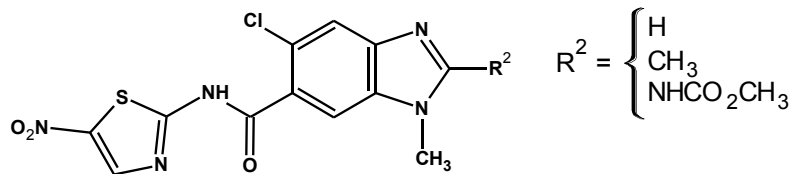
Sintetizar los derivados de la 5(6)-cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6(5)-carboxamida sustituidos en 2 con H, CH<sub>3</sub>, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



Sintetizar los derivados de la 6-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida sustituidos en 2 con H, CH<sub>3</sub>, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



Sintetizar los derivados de la 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida sustituidos en 2 con H, CH<sub>3</sub>, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



Aislar, purificar y caracterizar por métodos espectroscópicos y espectrométricos cada uno de los compuestos sintetizados.

Evaluar la actividad antiparasitaria de los compuestos sintetizados en los protozoarios *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y el helminto *T. spiralis*

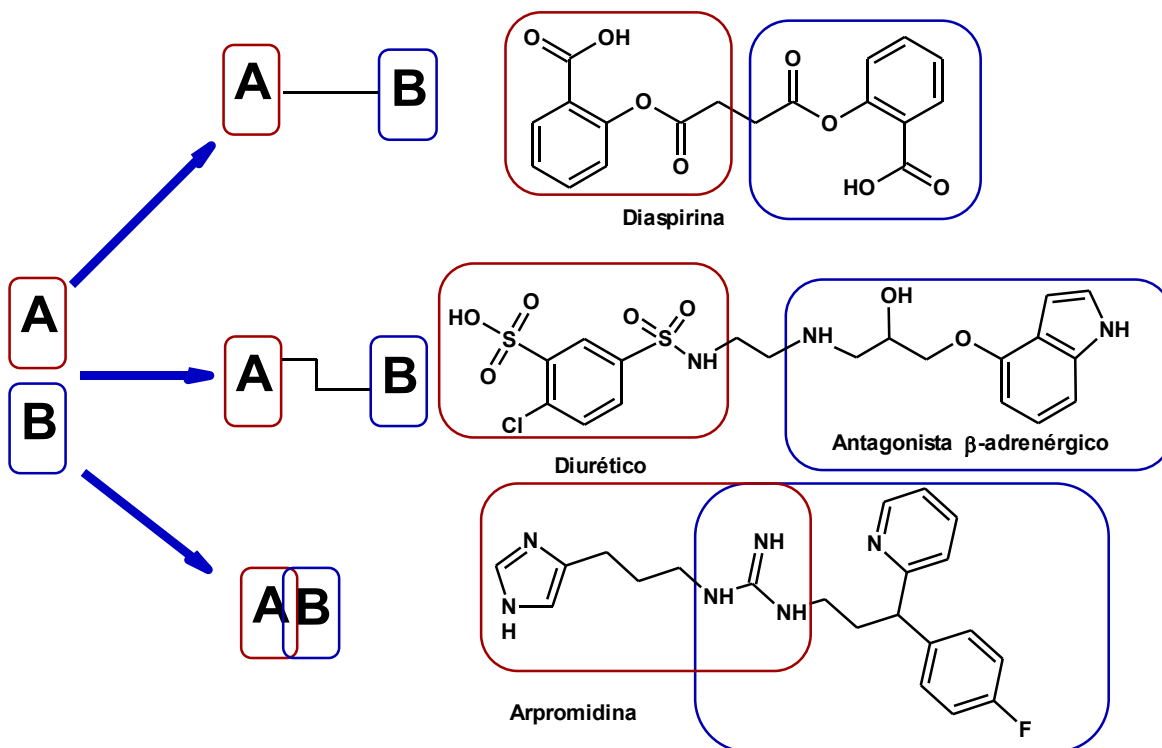
## 4. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO

El diseño de los fármacos híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos se basó en la estrategia de Hibridación Molecular, con el reconocimiento de subunidades farmacofóricas en la estructura molecular de dos o más sustancias bioactivas conocidas, las cuales a través de una apropiada fusión de las mismas subunidades conducen al diseño de nuevas moléculas que mantienen las características preseleccionadas de las moléculas originales.<sup>68</sup>

### 4.1. FÁRMACOS HÍBRIDOS

Los fármacos que contienen dos grupos farmacofóros enlazados covalentemente son llamados fármacos gemelos y existen de dos tipos: cuando se asocian dos entidades idénticas se les denomina “fármacos gemelos idénticos” y cuando las dos entidades farmacofóricas son diferentes se les llama “fármacos gemelos no idénticos”.<sup>69</sup> Para describirlos se ha utilizado diferente terminología; sin embargo, los nombres más utilizados son fármacos híbridos o fármacos de acción dual. Los fármacos híbridos se definen como compuestos donde dos entidades farmacofóricas con diferentes respuestas farmacológicas se encuentran enlazadas por un enlace covalente, con la finalidad de crear una nueva entidad química que sea más efectiva que sus componentes individuales o para obtener una respuesta sinérgica.<sup>70</sup> El término fármacos de acción dual se utiliza cuando los dos farmacóforos enlazados pueden actuar sobre blancos biológicos distintos.<sup>71</sup>

El diseño de los fármacos híbridos se puede llevar a cabo por una asociación de farmacóforos diferentes y se les clasifica dependiendo del tipo de conexión entre las dos entidades. La combinación puede realizarse a través de un enlace sin un grupo espaciador, por medio de un grupo espaciador que puede ser una cadena, un anillo no aromático, aromático o heterocíclico o por superposición de un dominio común identificado en los dos fármacos, que puede ser un anillo o un grupo funcional presente en las dos moléculas, para contener solo la parte que corresponde al farmacóforo de cada una de ellas (Figura 4.1).<sup>69</sup>



**Figura 4.1** Tipos de combinación de dos moléculas en un fármaco híbrido.

Al diseñar un fármaco híbrido se busca:

- Incrementar la potencia
- Obtener una respuesta sinérgica
- Reducir la posibilidad de desarrollar resistencia
- Reducir el riesgo de reacciones adversas
- Mejorar sus propiedades farmacocinéticas

#### 4.2. LA REGLA DEL CINCO

Para ser biodisponible, una molécula debe ser transportada a través de membranas biológicas y las propiedades moleculares que están correlacionadas con una pobre permeabilidad pueden ser utilizadas como filtro para descartar moléculas no deseadas. Lipinski y colaboradores fueron los primeros en desarrollar un método heurístico, que se le conoce como “La regla del cinco” (Ro5),<sup>72</sup> para predecir si un compuesto presenta buenas propiedades de absorción y permeabilidad. Este método es el resultado del análisis de 2245 candidatos a fármacos, tomados del World Drug Index, que se encontraban en fase II, tomando en cuenta cuatro parámetros que se asocian a la solubilidad y permeabilidad de las moléculas: peso molecular, log P (coeficiente de partición octanol-agua), número de donadores de enlace de H y número de aceptores de enlace de H. A

esta regla se le conoce como “La regla del cinco”, porque los valores límites obtenidos para cada uno de estos parámetros se acercan o son múltiplos de 5.

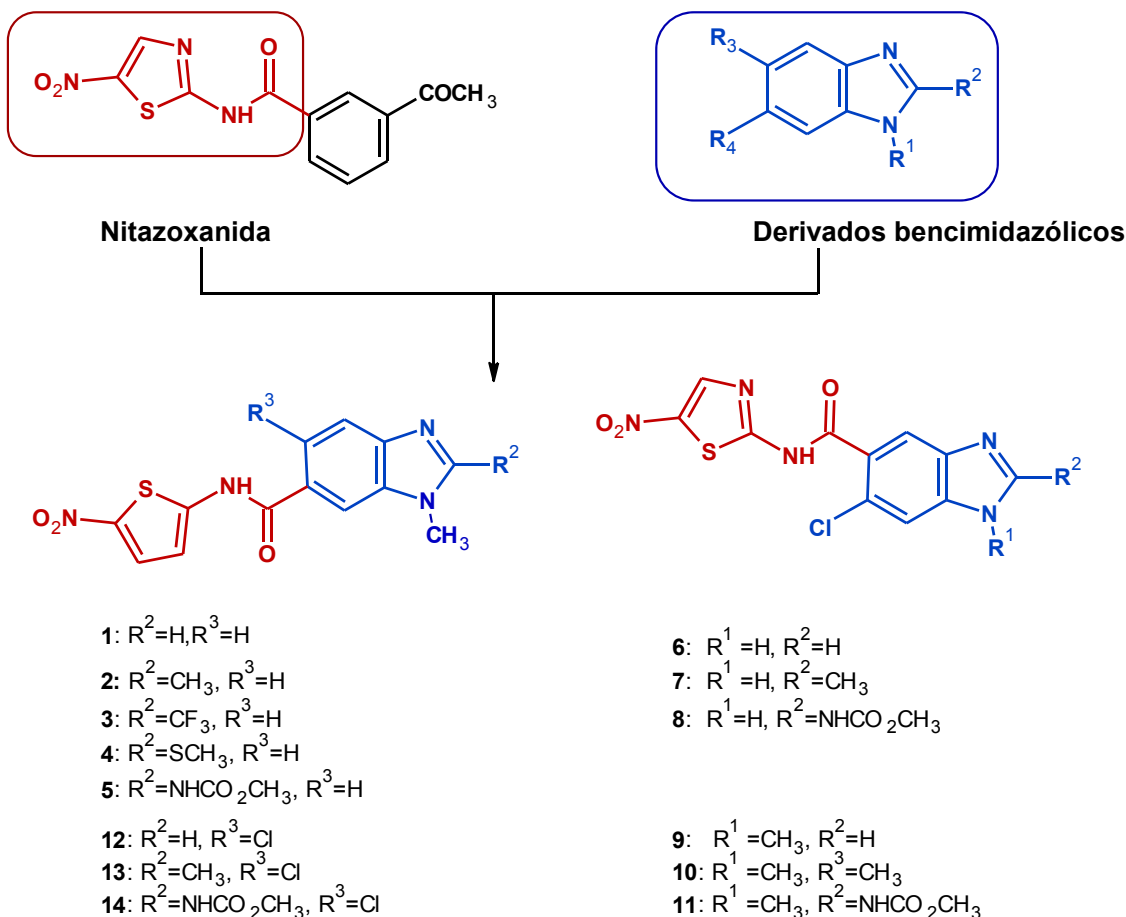
La regla del 5 establece que es más probable que un fármaco presente buena absorción y permeabilidad cuando:

- El peso molecular es menor de 500
- El número de donadores de enlace de hidrógeno (expresado como la suma de NHs y OHs) es igual o menor que 5
- El número de aceptores de enlace de hidrógeno (expresado como la suma de Os y Ns) es menor o igual que 10
- El Coeficiente de partición calculado ( $C \log P$ ) es menor que 5

Si dos de estos parámetros están fuera del rango es probable que se observe una deficiente absorción o permeabilidad, esto es una alerta para la selección.

Son excepciones a esta regla los compuestos que son sustratos para transportadores biológicos como: antibióticos, antimicóticos, vitaminas y glicósidos cardíacos.

Tomando en consideración lo antes mencionado y con base en los trabajos previos de la actividad antiprotozoaria y antihelmíntica de los derivados bencimidazólicos sustituidos en 2 con diferentes grupos, la actividad antiparasitaria de las 5(6)-bencimidazolcarboxamidas y la actividad de NTZ como un fármaco de amplio espectros, se diseñó una serie de nuevos compuestos basados en el concepto de hibridación molecular de nitazoxanida con derivados bencimidazólicos sustituidos activos, como se muestra en la Figura 4.2.



**Figura 4.2.** Estructura general de los híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos.

#### 4.3. MODIFICACIONES ESTRUCTURALES A LOS HÍBRIDOS DE LA NITAZOXANIDA Y LOS DERIVADOS BENCIMIDAZÓLICOS.

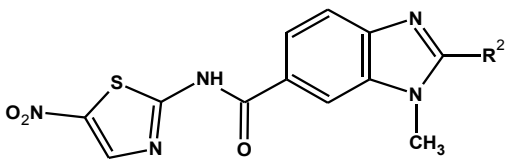
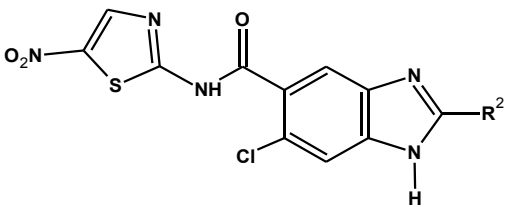
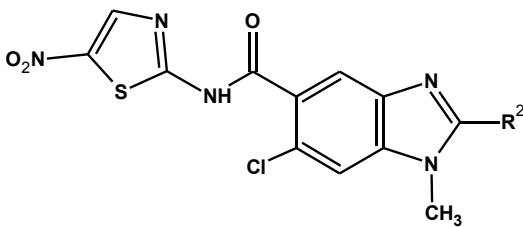
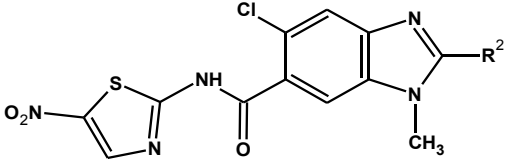
Modificaciones en N-1. Sustitución del hidrógeno por el grupo metilo, con el fin de mejorar su carácter lipofílico y comprobar el papel del hidrógeno en la actividad antiparasitaria.

Modificaciones en C-2. Se utilizaron sustituyentes (H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> y NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) con diferentes características electrónicas, estéricas y polares para mejorar la biodisponibilidad y determinar el efecto del sustituyente en el perfil antiparasitario.

Modificación en C-5 y C-6. La presencia del cloro en 5 y/o 6 para impedir la hidroxilación enzimática.

Las bencimidazolcarboxamidas híbridas diseñadas en este proyecto se dividieron en 4 series, dependiendo del patrón de sustitución. En la Tabla 4.1 se presentan las estructuras de las moléculas a sintetizar.

**Tabla 4.1.** Estructura de híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos

Serie 1	Serie 2
 <p> <b>1</b> R<sup>2</sup>= H  <b>2</b> R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>  <b>3</b> R<sup>2</sup>= CF<sub>3</sub>  <b>4</b> R<sup>2</sup>= SCH<sub>3</sub>  <b>5</b> R<sup>2</sup>= NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> </p>	 <p> <b>6</b> R<sup>2</sup>= H  <b>7</b> R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>  <b>8</b> R<sup>2</sup>= NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> </p>
Serie 3	Serie 4
 <p> <b>9</b> R<sup>2</sup>= H  <b>10</b> R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>  <b>11</b> R<sup>2</sup>= NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> </p>	 <p> <b>12</b> R<sup>2</sup>= H  <b>13</b> R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>  <b>14</b> R<sup>2</sup>= NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> </p>

Los compuestos propuestos fueron sometidos a la Regla de Lipinski, (Tabla 4.2) y se concluye que todos son candidatos a presentar una buena absorción y permeabilidad.

**Tabla 4.2.** Regla del cinco aplicada a los híbridos 1-14

Compuesto	MM < 500	C Log P (< 5)	No. donadores de H (≤ 5)	No. aceptores de H (≤ 10)	No. de alertas
<b>1</b>	303.298	0.9 ± 1.10	1	6	0
<b>2</b>	317.324	1.15 ± 1.16	1	6	0
<b>3</b>	371.296	2.16 ± 1.42	1	6	0
<b>4</b>	349.390	2.18 ± 1.17	1	6	0
<b>5</b>	376.349	1.04 ± 1.20	2	9	0
<b>6</b>	323.716	1.16 ± 1.11	2	6	0
<b>7</b>	337.743	1.10 ± 1.11	2	6	0
<b>8</b>	396.767	1.09 ± 1.20	3	9	0
<b>9</b>	337.743	1.22 ± 1.11	1	6	0



Compuesto	MM < 500	C Log P (< 5)	No. donadores de H ( $\leq 5$ )	No. aceptores de H ( $\leq 10$ )	No. de alertas
<b>10</b>	351.769	1.32 $\pm$ 1.18	1	6	0
<b>11</b>	410.793	1.21 $\pm$ 1.21	2	9	0
<b>12</b>	337.743	1.22 $\pm$ 1.11	1	6	0
<b>13</b>	351.769	1.32 $\pm$ 1.18	1	6	0
<b>14</b>	410.793	1.21 $\pm$ 1.21	2	9	0

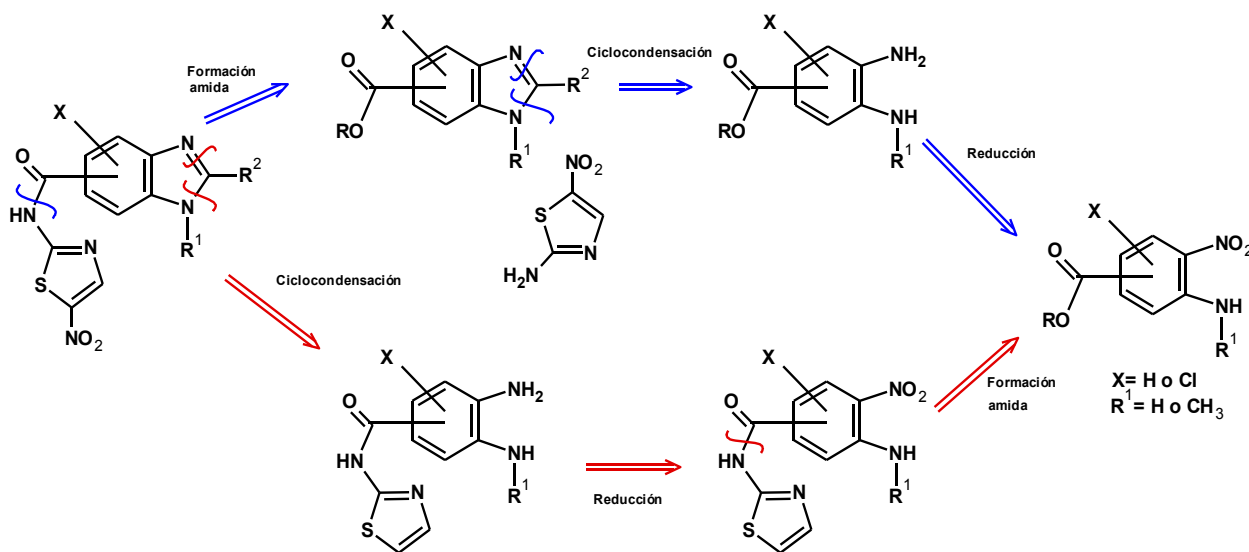
Los valores de log p fueron calculados con el programa ACDlabs, versión 4.5

## 5. METODOLOGÍA PROPUESTA PARA LA SÍNTESIS DE LOS HÍBRIDOS 1-14

En esta sección se describe el diseño y la síntesis de los nuevos compuesto híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos diseñados según la estrategia de Hibridación Molecular.

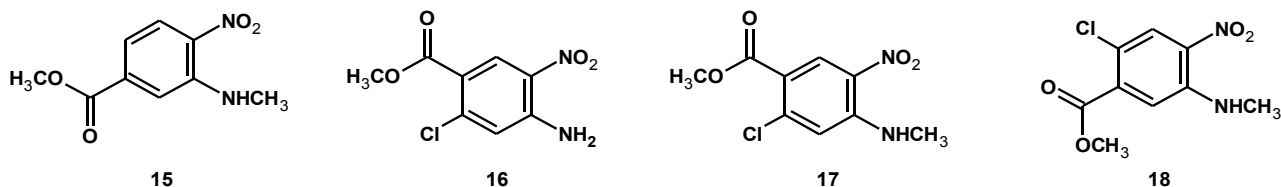
### 5.1 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DE HÍBRIDOS DE NITAZOXANIDA-DERIVADOS BENCIMIDAZÓLICOS

El análisis retrosintético de los compuestos híbridos **1-14** (Esquema 5.1) sugiere una reacción de condensación entre el 2-amino-5-nitrotiazol y los ácidos bencimidazol-carboxílicos, los cuales provienen de la ciclocondensación de derivados aminonitrobenzoicos. Otra alternativa consiste en sintetizar primero las tiazolilaminonitrobenzamidias a partir de los mismos derivados aminonitrobenzoicos.



**Esquema 5.1.** Análisis retrosintético de los compuestos híbridos de la nitazoxanida-derivados bencimidazólicos.

Las materias primas identificadas para la síntesis de los híbridos **1-14** son los aminonitrobenzoatos de metilo **15**, **16**, **17**, **18**.



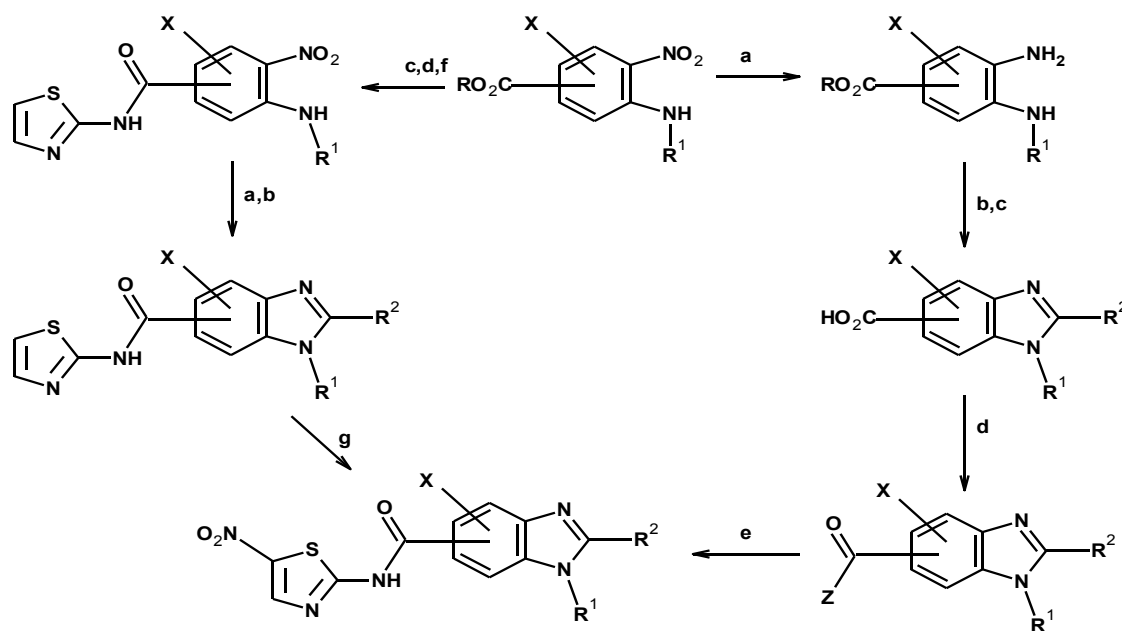
**Figura 5.1.** Estructuras de los aminonitrobenzoatos de metilo.

#### 5.1.1. Síntesis propuesta para los híbridos 1-14

Para la síntesis de los compuestos híbridos **1-14** se propone como paso inicial, preparar las o-fenilendiaminas por reducción de los nitroaminoderivados. Para reducir **15** se empleará hidrógeno

y Pd/C, mientras que para reducir **16**, **17** y **18** se usará hidrógeno y Ni-Raney para evitar la dehidrohalogenación. Una vez obtenidas las correspondientes *o*-fenilendiaminas, éstas se ciclocondensarán por una reacción de Phillips con HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H y catálisis con HCl<sup>61,73,74</sup> para obtener los 2-alkilbencimidazoles correspondientes. También se hará la ciclocondensación de las *o*-fenilendiaminas con disulfuro de carbono en medio básico, seguido de metilación,<sup>57,75</sup> para generar los 2-(metiltio)bencimidazoles y con 1,3-bis(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea<sup>76-79</sup> para dar los bencimidazol-2-carbamatos de metilo. Los ésteres bencimidazólicos obtenidos se hidrolizarán en medio básico para obtener los ácidos bencimidazol-carboxílicos correspondientes. Para la formación de las amidas se proponen dos rutas: (a) a través de la activación de los ácidos con SOCl<sub>2</sub> para dar los cloruros de ácido<sup>60,80,81</sup> y (b) utilizando carbonildiimidazol (CDI) como reactivo de acoplamiento para formar los derivados imidazólidos,<sup>82,83</sup> los cuales, por reacción con 2-aminotiazol, formarán las bencimidazolcarboxamidas correspondientes y con 2-amino-5-nitrotiazol los híbridos **1-14**.

También se estudiará una ruta alterna, vía la formación de las aminonitrotiazolilbenzamidas, por hidrólisis de los ésteres **15-18**, seguido de activación del ácido carboxílico al cloruro de ácido y condensación con 2-aminotiazol. Las aminonitrotiazolilbenzamidas obtenidas se someterán a reducción y ciclocondensación para dar las tiazolilbencimidazolcarboxamidas correspondientes y como paso final se llevará a cabo la nitración en condiciones suaves para formar los híbridos.



Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>, Pd/C o H<sub>2</sub>, Ni-Raney; (b) HCO<sub>2</sub>H, HCl,  $\Delta$  o CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl,  $\Delta$  o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl o CS<sub>2</sub>, KOH; EtOH, o CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CNH(SCH<sub>3</sub>)NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; (c) KOH, luego H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; (d) SOCl<sub>2</sub>/TEA o CDI; (e) 2-amino-5-nitrotiazol; (f) 2-aminotiazol; (g) HNO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 5 °C

**Esquema 5.2.** Metodología de síntesis propuesta para los compuestos híbridos **1-14**.

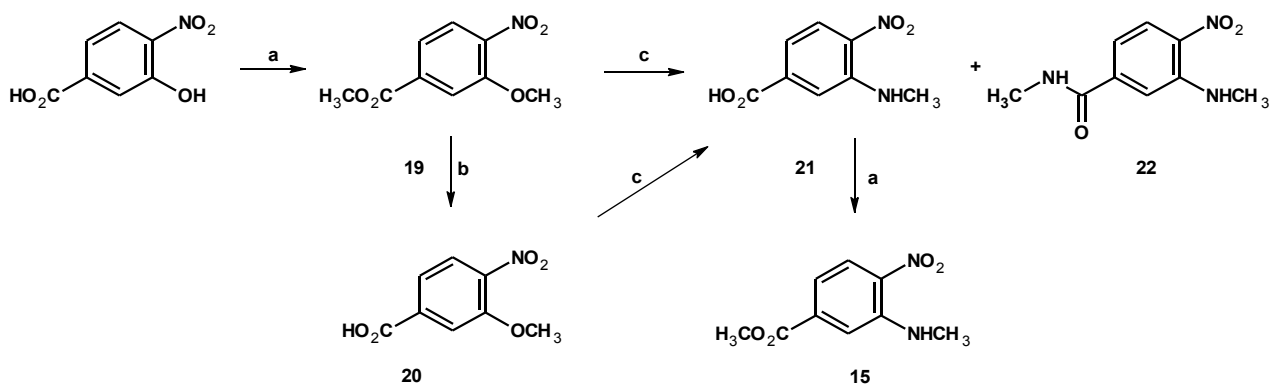
## 5.2 PARTE QUÍMICA

### 5.2.1. Síntesis de los compuestos híbridos de la serie 1

#### 5.2.1.1. Síntesis del 4-metilamino-3-nitrobenzoato de metilo 15

Para la síntesis de los híbridos de la serie 1 se requiere como materia prima el 4-metilamino-3-nitrobenzoato de metilo **15**, el cual se preparó como se muestra en el Esquema 5.3, a partir del ácido-3-hidroxi-4-nitrobenzoico. La dimetilación de este hidroxiaácido con dos equivalentes de sulfato de dimetilo y carbonato de potasio produjo **19**, seguido de una reacción de sustitución nucleofílica aromática a presión con clorhidrato de metilamina y carbonato de potasio en metanol,<sup>39,84</sup> dió el ácido **21** y como producto secundario (por aminólisis) la benzamida **22**; el ácido **21** se esterificó con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio a **15**.

Para evitar la reacción de aminólisis se hidrolizó **19** al ácido **20** y se estudió la reacción de sustitución nucleofílica en medio acuoso para obtener **21** como único producto.



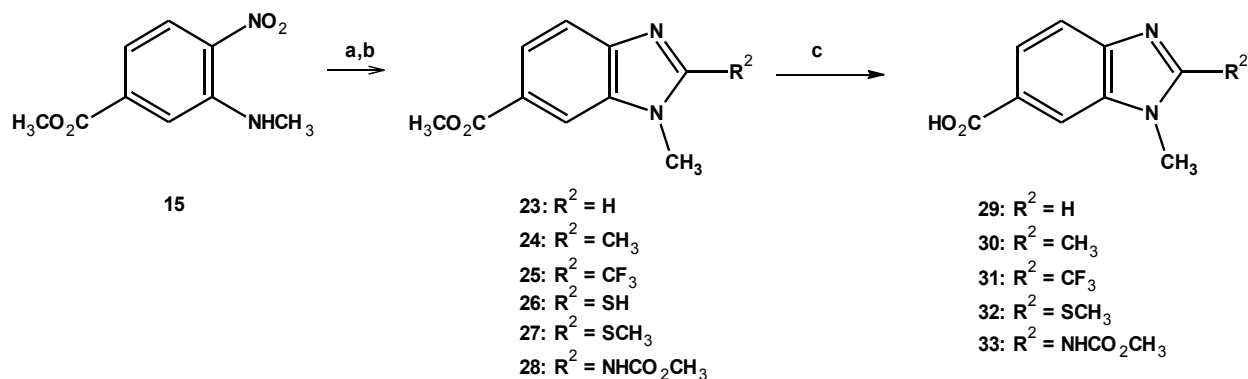
Reactivos y condiciones: (a) CH<sub>3</sub>OSO<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 °C (b) 1: KOH, MeOH, 2: H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; (c) NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>·HCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 140 °C, P

**Esquema 5.3.** Síntesis del 3-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo **15**.

#### 5.2.1.2. Síntesis de los ácidos 1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílicos 30-34

Para la síntesis de los compuestos **23-28** se siguió la secuencia de reacciones propuesta en el Esquema 5.4. La hidrogenación catalítica con Pd/C al 5% en AcOEt de **15** a la *o*-fenilendiamina seguida de ciclocondensación con HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H catalizada con HCl a **23-25** o con disulfuro de carbono en potasa etanólica, para obtener el tiol **26**, el cual se alquiló con yoduro de metilo<sup>37,85</sup> a **27** y con 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea generado *in situ* controlando el pH con un buffer pH 4, para obtener **28**.

Finalmente la hidrólisis básica de los ésteres con una solución de potasa al 30% seguido de tratamiento con ácido clorhídrico al 20% a pH entre 3 y 4 para dar los ácidos **29-33**.

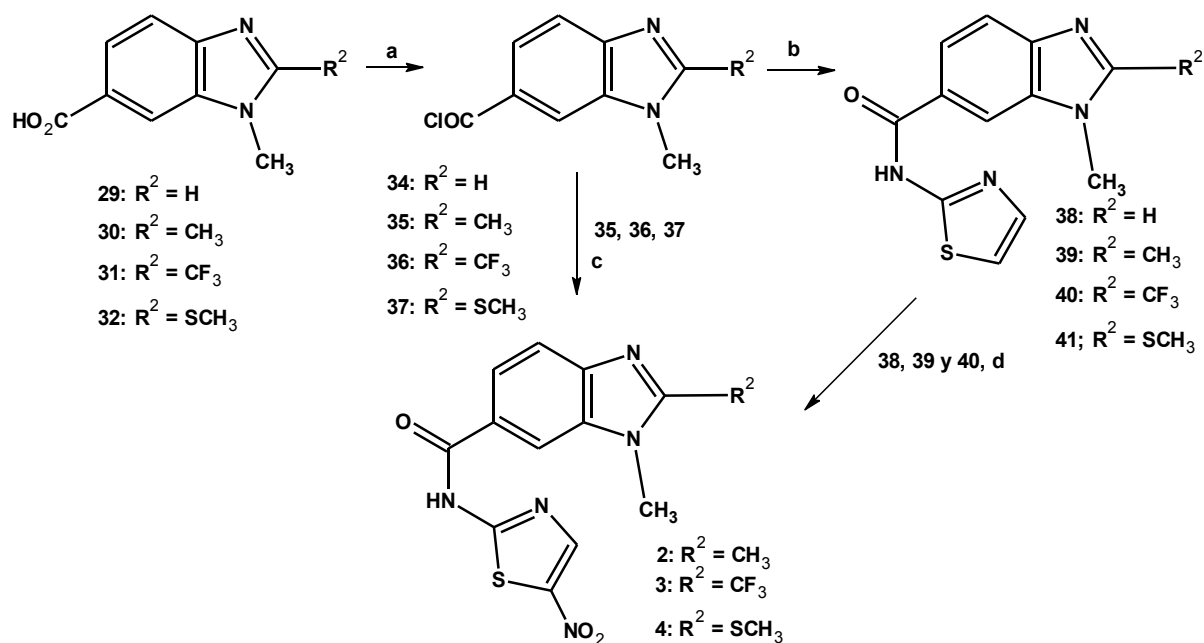


Reactivos y condiciones: (a)  $H_2$ , Pd/C 5%; AcOEt; (b)  $HCO_2H$ , HCl,  $\Delta$  o  $CH_3CO_2H$ , HCl,  $\Delta$  o  $CF_3CO_2H$ , HCl,  $\Delta$  o  $CS_2$ , KOH, EtOH, seguido  $CH_3I$ , B: o  $CH_3O_2CNH(SCH_3)NCO_2CH_3$ ; (c) 1: KOH seguido de  $H_3O^+$

#### Esquema 5.4. Síntesis de los ácidos 1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílicos 29-33.

#### 5.2.1.3. Síntesis de las 1-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-6-carboxamidas 2-sustituídas 38-41 y los Híbridos 1-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-6-carboxamidas 2-sustituídos 2, 3 y 4

Para la síntesis de las benzimidazolcarboxamidas 38-41 y los híbridos 2, 3 y 4 se prepararon primero los cloruros de ácido 34-37 por reacción con  $SOCl_2$  en benceno. Se separó una fracción y para adquirir sus propiedades espectroscópicas y el resto se hizo reaccionar con 2-aminotiazol y trietilamina para dar 38-41. Los híbridos 2, 3 y 4 se prepararon utilizando las mismas condiciones con 2-amino-5-nitrotiazol en TEA.

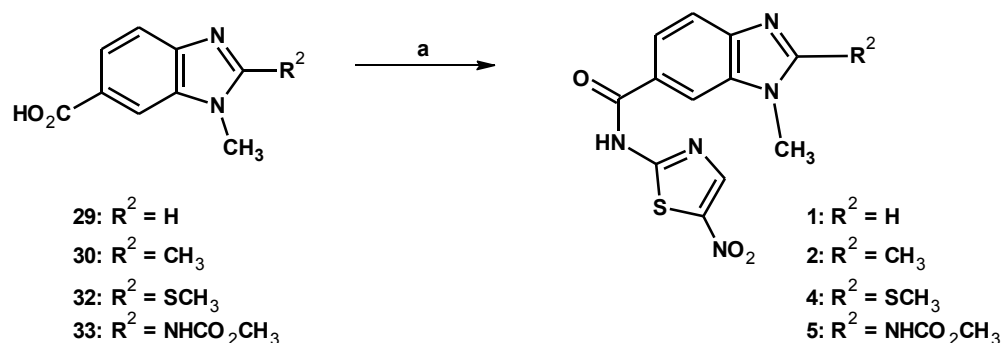


Reactivos y condiciones: (a) 1:  $SOCl_2$ ; (b) 2: 2-aminotiazol, TEA; (c) 2-amino-5-nitrotiazol, TEA; (d)  $HNO_3$ ,  $Ac_2O$

#### Esquema 5.5. Síntesis de las carboxamidas 38-41 y los Híbridos 2, 3 y 4.

#### 5.2.1.4. Síntesis de las 1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **1**, **2**, **4** y **5**

Los híbridos **1**, **2**, **4** y **5** se prepararon a partir de los ácidos **29-30** y **32-33** (Esquema 5.6), previa activación con CDI para dar el correspondiente derivado imidazólido, el cual reaccionó con 2-amino-5-nitrotiazol para dar las carboxamidas anteriores **1**, **2**, **4** y **5**.

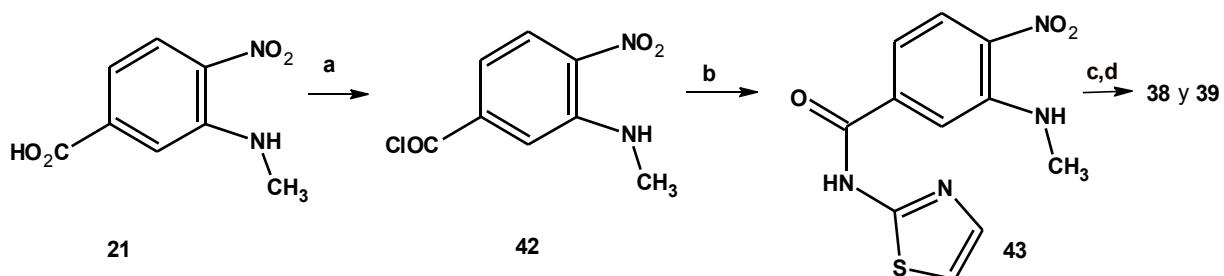


Reactivos y condiciones: (a) 1:CDI, 2: 2-amino-5-nitrotiazol

#### Esquema 5.6. Síntesis de las 1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas **1**, **2**, **4**, **5**.

#### 5.2.1.5. Síntesis de las 1-metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas **38** y **39**

También se estudiaron las condiciones de reacción para preparar los híbridos vía la benzamida **43**, la cual se preparó previa formación del cloruro de ácido de **42** (Esquema 5.7), con cloruro de tionilo, seguido de condensación con 2-aminotiazol, se redujo con  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  en etanol<sup>86</sup> y se ciclocondensó con ácido fórmico y acético en las condiciones previamente establecida.



Reactivos y condiciones: (a) 1:SOCl<sub>2</sub>; (b) 2: 2-aminotiazol, TEA; (c) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH; (d) HCO<sub>2</sub>H o CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl, Δ

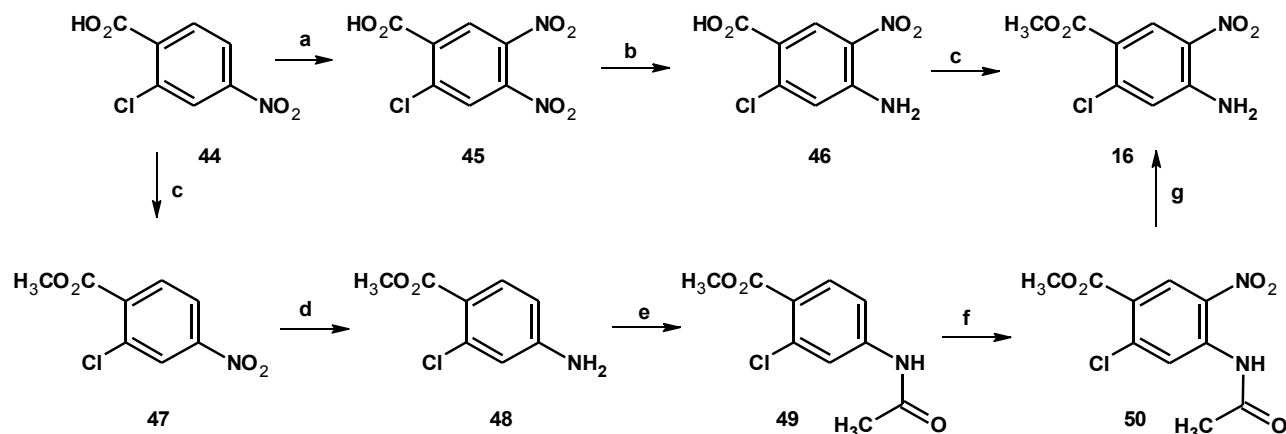
#### Esquema 5.7. Síntesis de las 1-metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas **38** y **39**.

#### 5.2.1.6. Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo **16**

Para preparar los compuestos híbridos de la serie 2 se requiere del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo **16** el cual se preparó por dos rutas alternas, a partir de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico **44**, como se muestra en el Esquema 5.8. La primera ruta, previamente estudiada

en nuestro laboratorio,<sup>87</sup> consistió en esterificación, reducción, acetilación, nitración e hidrólisis quimioselectiva de la amida para dar **16**.

La segunda ruta inició con la nitración de **44** con ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado a 95 °C,<sup>88</sup> para dar el ácido 4,5-dinitrobenzoico **45**, el cual se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con NH<sub>3</sub> al 26% en un sistema cerrado a temperatura ambiente para dar **46**. La esterificación se llevó a cabo con bicarbonato de sodio y sulfato de dimetilo en DMF para obtener **16** (Esquema 5.8).



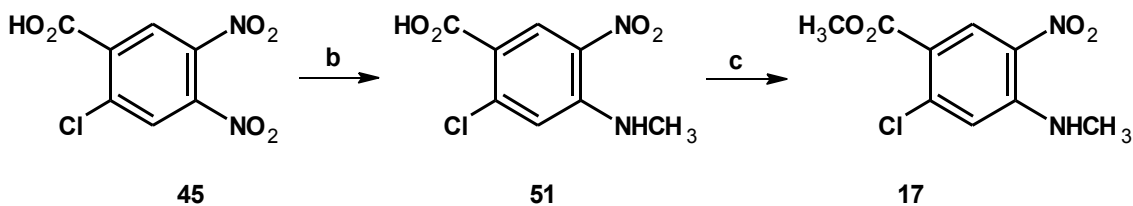
Reactivos y condiciones: (a) HNO<sub>3</sub> fumante, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95 °C; (b) NH<sub>3</sub> 26%; (c) CH<sub>3</sub>OSO<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50 °C; (d) H<sub>2</sub>, Pd/C 5%; (e) Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 60 °C; (f) HNO<sub>3</sub> 65%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0-5 °C; (g) NaOH, MeOH

**Esquema 5.8.** Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo **16**.

### 5.2.1.7. Síntesis del 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **17**

Los compuestos híbridos **9-11** (Serie 3), presentan un patrón de sustitución 1,5 entre el grupo *N*-metilo y la carboxamida. La preparación por *N*-metilación de los ésteres **52-54**, debe generar una mezcla de regioisómeros metilados 1,5 y 1,6 debido a la tautomería presente en los 1*H*-bencimidazoles, por lo que para obtener exclusivamente el regioisómero 1,5 deseado se requiere el aminonitroderivado **17**, que ya contenga el grupo metilo unido al nitrógeno y el patrón de sustitución requerido.

El 3-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo **17** se preparó por sustitución nucleofílica aromática con clorhidrato de metilamina y carbonato de potasio sobre el ácido 2-cloro-4,5-dinitrobenzoico **44**,<sup>89</sup> en un sistema cerrado a temperatura ambiente para dar **51**, seguido de esterificación con sulfato de dimetilo (Esquema 5.9).

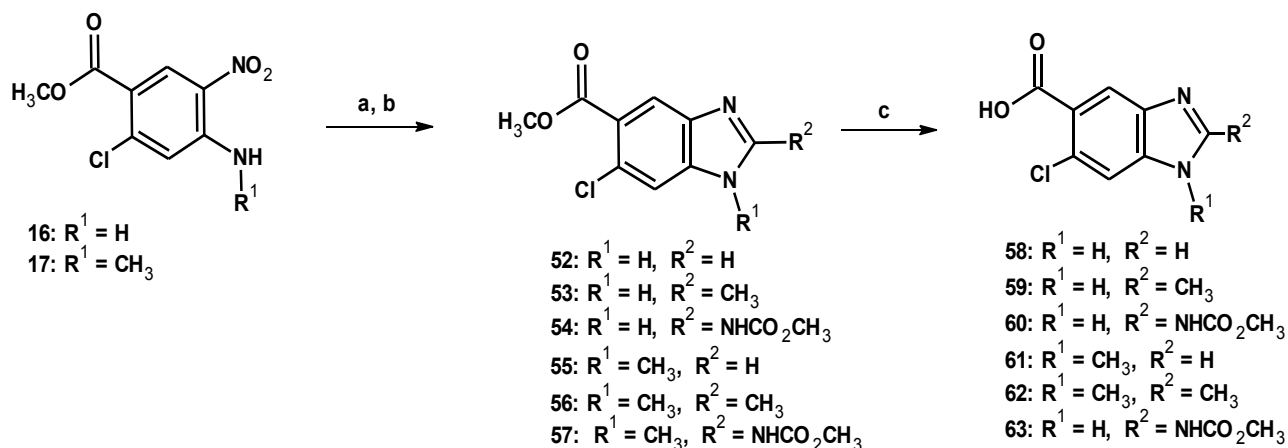


Reactivos y condiciones: (b)  $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, ta ; (c)  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 50 °C

**Esquema 5.9.** Síntesis del 3-metilamino-4-nitrobenzoato de metilo **17**.

### 5.2.1.8. Síntesis de los ácidos 6-cloro-1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos sustituidos **58-63**

Ya contando con las materias primas **16** y **17** se procedió a preparar los ácidos carboxílicos **58-63**, en las condiciones previamente estudiadas para los compuestos de la Serie 1. El primer paso fue la hidrogenación catalítica con Ni-Raney, para evitar la hidrogenólisis del cloro, seguida de ciclocondensación con ácido fórmico, ácido acético o 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea a **52-57**, y como último paso, la hidrólisis básica a los ácidos correspondientes.



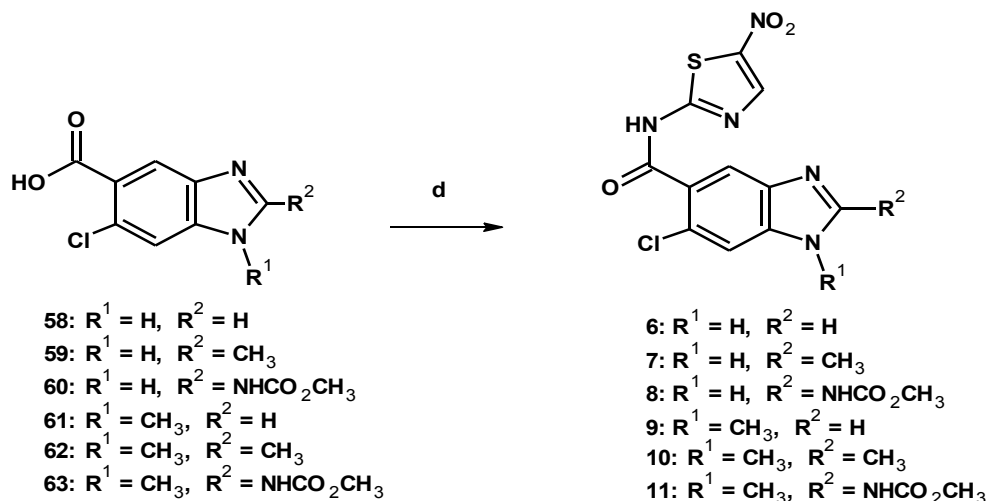
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney (b)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , HCl,  $\Delta$ , o  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , HCl,  $\Delta$ , o  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CNHC}(\text{SCH}_3)\text{NCO}_2\text{CH}_3$ ; (c) KOH, luego  $\text{H}_3\text{O}^+$

**Esquema 5.10.** Síntesis de los ácidos 6-cloro-1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos sustituidos **58-63**

### 5.2.1.9. Síntesis de la 6-cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **6-8** y la 1-metil-6-cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **9-11**

Para preparar los híbridos **6-11** se siguió la misma secuencia establecida para los híbridos de la serie 1 (Esquema 5.11). Los ácidos **58-63** se trataron con CDI en DMF anhidra para formar los imidazólidos, los cuales se hicieron reaccionar en el mismo matraz con 2-amino-5-nitrotiazol en presencia de DBU.



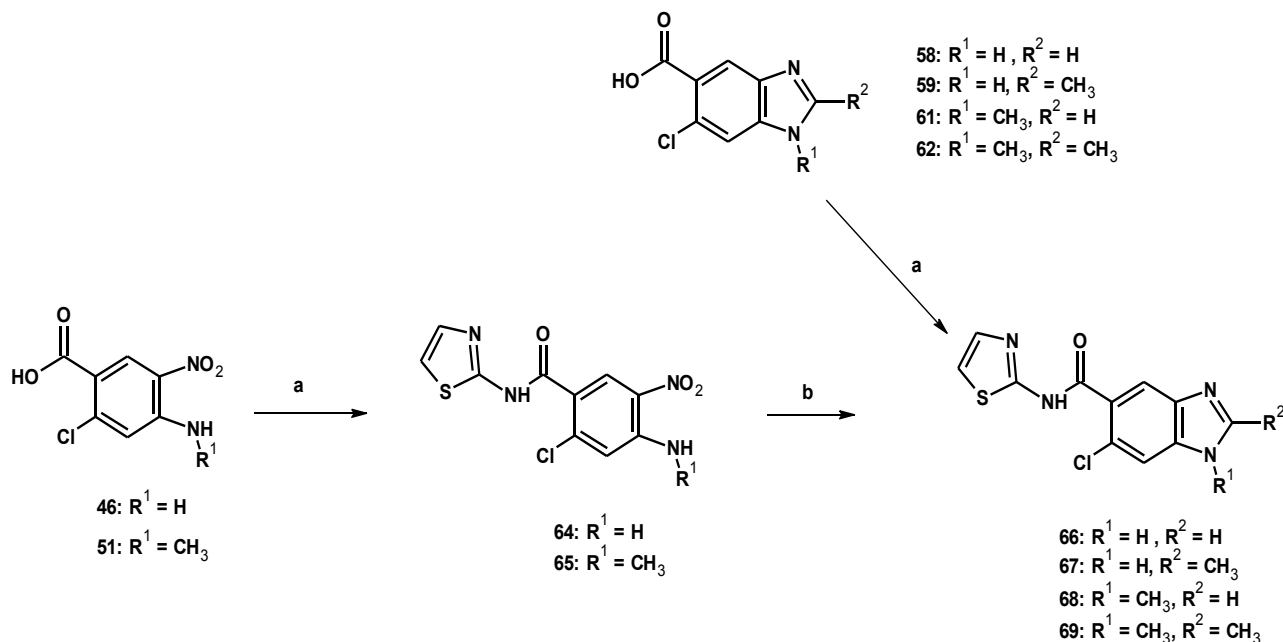


Reactivos y condiciones: (a) 1:CDI, 2: 2-amino-5-nitrotiazol

**Esquema 5.11.** Síntesis de las 6-cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **6, 7 y 8** y las 6-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **9,10 y 11**.

#### 5.2.1.10. Síntesis de las benzamidas 60-67

Las benzamidas **60-67** se prepararon como se muestra en el Esquema 5.12, por la misma secuencia de reacciones utilizada para **43**, pero cambiando el disolvente por tolueno o nitrobenceno.



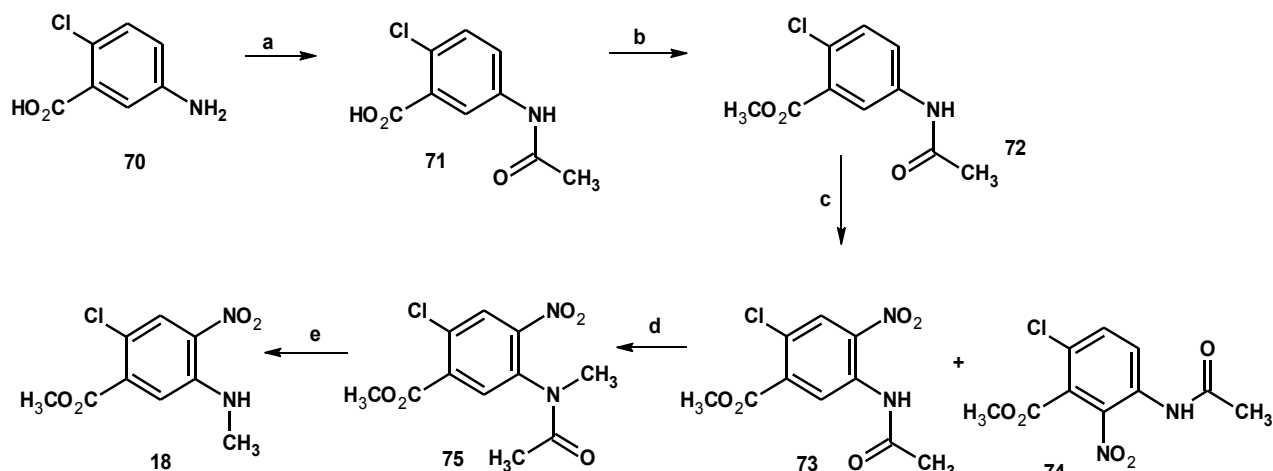
**Esquema 5.12.** Síntesis de las 6-cloro-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **66, 67** y las 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **68, 69**.

### 5.2.1.11. Síntesis de los híbridos (12-14) de la serie 4

### 5.2.1.12. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**

Los compuestos híbridos (**12-14**) de la serie 4 presentan un patrón de sustitución 1,6 entre el grupo *N*-metilo y la bencimidazolcarboxamida, se requiere para su preparación del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**, el cual no es una materia prima comercial y no existen publicaciones en la literatura para su síntesis. Se presentan dos métodos alternativos para prepararlo: la ruta **A** a partir del ácido 2-cloro-5-aminobenzoico **70** (Esquema 5.13) y la ruta **B** a partir del 2-cloro-5-nitrotolueno **76** (Esquema 5.14).

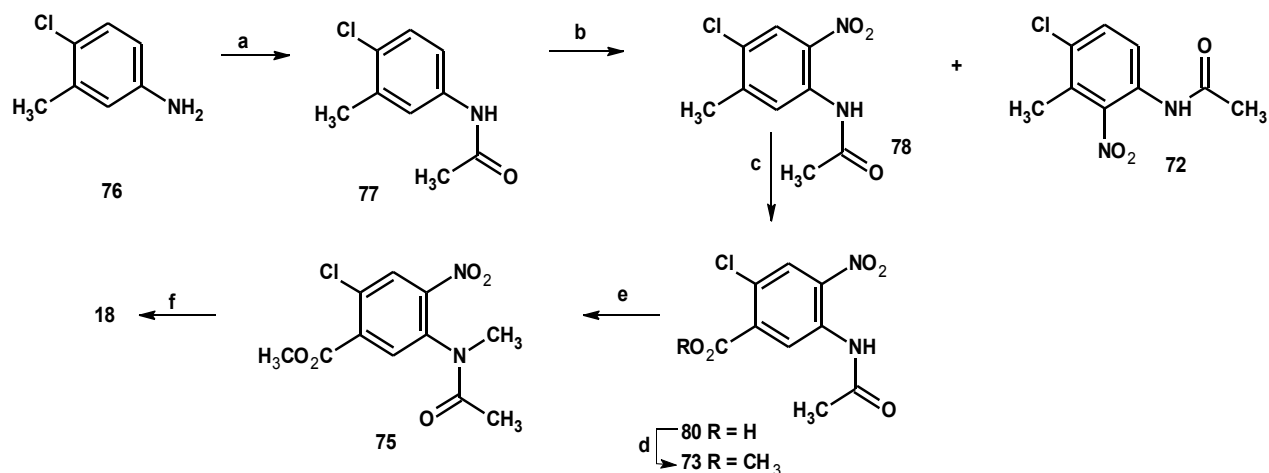
Para la ruta **A** se siguió la secuencia de reacciones: acetilación, esterificación y nitración para dar los isómeros **73** y **74**.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (d)  $\text{NaH}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{DMF}$ ; (e)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

### Esquema 5.13. Ruta A: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**.

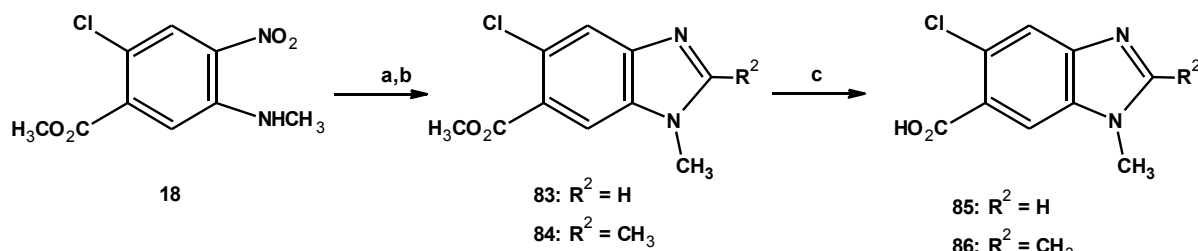
Por el método **B**, el 5-amino-2-clorotolueno **76** se acetiló y nitró con  $\text{Ac}_2\text{O}$  y  $\text{HNO}_3$  fumante, siguiendo la metodología publicada por Sharma<sup>90</sup> para dar los isómeros **78** y **79**, los cuales se separaron por recristalización con etanol. La nitroacetanilida **78** se oxidó con  $\text{KMnO}_4$  acuoso<sup>91</sup> a ebullición al ácido **80** y se esterificó con sulfato de dimetilo a **73**. En la última etapa se alquiló **73** con yoduro de metilo utilizando como base  $\text{NaH}$  a **75** seguida de hidrólisis con ácido sulfúrico en metanol para dar **18**.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (c)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ; (d)  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $50^\circ\text{C}$ ; (e)  $\text{NaH}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{DMF}$ ; (f)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$

**Esquema 5.14.** Ruta B: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**.

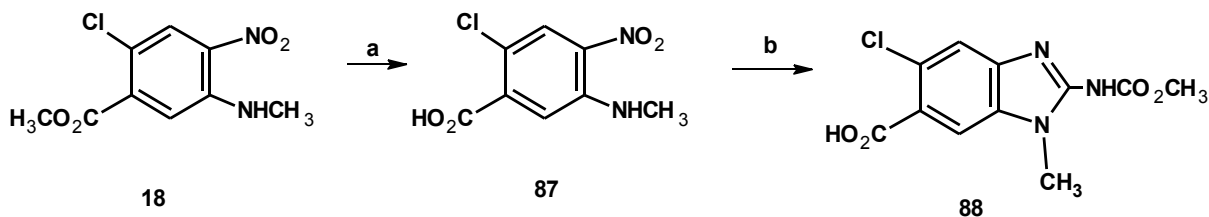
La reducción de **18** se realizó por hidrogenación catalítica con Ni-Raney, seguida de ciclocondensación con ácidos fórmico y acético e hidrólisis a los ácidos **85** y **86** en las condiciones descritas en las series anteriores.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney,  $\text{MeOH}$ ; (b)  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\Delta$  o  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\Delta$ ; (c)  $\text{KOH}$ , luego  $\text{H}_3\text{O}^+$

**Esquema 5.15.** Síntesis de los ácidos 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílicos **85** y **86**.

Para preparar **88**, se hidrolizó **18** con hidróxido de potasio en metanol al ácido **87**. Cuya hidrogenación y ciclocondensación con 1,3-bis(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea produjo **88**.

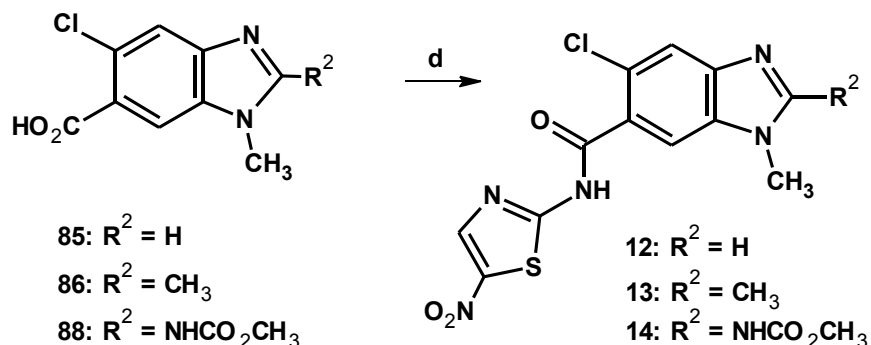


Reactivos y condiciones: (a)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CNHC}(\text{SCH}_3)\text{NCO}_2\text{CH}_3$

**Esquema 5.16.** Síntesis del ácido 5-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **88**.

### 5.2.1.13. Síntesis de los híbridos 12-14

Los ácidos **85**, **86** y **88** se transformaron en los correspondientes híbridos en las mismas condiciones de los híbridos de las series anteriores.



Reactivos y condiciones: (a) CDI, 2-amino-5-nitrotiazol, DBU, DMF

**Esquema 5.17.** Síntesis de las 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas **12**, **13** y **14**.

## 5.3. PARTE BIOLÓGICA

### 5.3.1. Parásitos

Se emplearon las cepas de *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*) IMSS:0989:1, *Trichomonas vaginalis* GT3 y *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS, las cuales se mantuvieron en condiciones axénicas en medio TYI-S-33 modificado, suplementado con suero de ternera al 10%. Se utilizaron larvas musculares de *Trichinella spiralis* obtenidas a partir de ratas Sprague Dawly infectadas con el parásito.

### 5.3.2. Evaluación de la actividad antiparasitaria de los compuestos híbridos

Las pruebas de actividad antiprotozoaria de *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis* y la actividad antihelmíntica de *Trichinella spiralis* se realizaron en la Unidad de Investigación Médica de enfermedades infecciosas y parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia.

### 5.3.3. Ensayos de susceptibilidad *in vitro* para *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis* de los híbridos 1-14 y las bencimidazolcarboxamidas 38-41 así como los ácidos bencimidazolcarboxílicos precursores 66-69

Se emplearon las siguientes cepas: *G. intestinalis* IMSS: 0989:1, *E. histolytica* HMI-IMSS y *T. vaginalis* cepa GT3. La actividad biológica de los compuestos se evaluó empleando el método de

subcultivos descrito por Cedillo-Rivera.<sup>92,93</sup> Los trofozoítos de *G. intestinalis* se mantuvieron en condiciones axénicas en medio TYI-S-33 suplementado con 10% de suero de ternera y bilis bovina. En el caso de *E. histolytica* y *T. vaginalis* se crecieron en medio TYI-S-33 suplementado con 10% de suero de ternera. Para esto, se incubaron  $5 \times 10^4$  trofozoítos /mL de *G. intestinalis* y *T. vaginalis* y  $1 \times 10^6$  trofozoítos /mL de *E. histolytica* por 48 h a 37 °C, en tubos con concentraciones crecientes de los diferentes compuestos, además del metronidazol, albendazol y nitazoxanida como controles positivos; como control negativo se incluyeron trofozoítos en medio libre de compuestos. Después de la incubación se inocularon 50 mL de los trofozoítos tratados en medio fresco sin compuestos, y se incubaron por otras 48 h. El número final de trofozoítos se determinó en una cámara cuenta glóbulos. Se calculó el porcentaje de inhibición de crecimiento en comparación con el control, y posteriormente, mediante análisis probit se calculó la  $CI_{50}$ .

Se obtuvieron valores de  $5 \times 10^4$  trofozoítos/mL para *G. intestinalis*,  $2 \times 10^4$  trofozoítos/mL para *E. histolytica* por y  $5 \times 10^4$  trofozoítos/mL para *T. vaginalis* los cuales fueron incubados 48 horas a 37 °C con los compuestos a evaluar, en concentraciones de 0.005, 0.010, 0.050, 0.1 y 0.5 mg/mL. El metronidazol, el albendazol y la nitazoxanida fueron usados como controles positivos y DMSO libre de fármacos como control negativo. Después de la incubación los trofozoítos fueron lavados y resembrados por 48 horas en medio fresco. El número de trofozoítos final se determinó en una cámara de Neubauer y se calculó la concentración inhibitoria ( $CI_{50}$ ) por análisis Probit. Los ensayos se realizaron dos veces por triplicado.

#### **5.3.4. Ensayos de susceptibilidad *in vitro* de la larva muscular de *Trichinella spiralis* a los híbridos 1-7 y 9-13, empleando el método de MTT**

Las larvas musculares (LM) de *T. spiralis* se obtuvieron a partir de ratas Sprague Dawley infectadas con el parásito. En el ensayo *in vitro* se colocaron 1000 LM por pozo en placas de cultivo de 24 pozos, en medio RPMI-1640 con antibióticos, al cual se le adicionaron diferentes concentraciones de los compuestos híbridos **1-14**. Los parásitos se incubaron durante 3 días a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%, con cambio diario de medio más compuesto. Como control positivo se incluyeron parásitos en presencia de ABZ y NTZ a las mismas concentraciones, y como control negativo, los parásitos se incubaron sólo con los disolventes utilizados. La viabilidad de los parásitos se determinó mediante un método colorimétrico basado en la reducción de la sal de tetrazolio (MTT) de acuerdo a lo descrito por Townson *et al.*<sup>94</sup> Cada uno de los ensayos se realizó por triplicado. Los resultados se presentan como porcentaje de reducción metabólica con respecto al control.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera parte de la discusión corresponde a la síntesis y caracterización de los compuestos finales y los compuestos intermediarios formados, que en su mayoría son compuestos nuevos. En la segunda parte se presentan los resultados de las pruebas de actividad biológica contra los protozoarios *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis* y el helminto *T. spiralis*.

### 6.1. PARTE QUÍMICA

Las constantes físicas, los rendimientos y las propiedades espectroscópicas de cada uno de los compuestos obtenidos se muestran en la parte experimental. Solo se discutirán las propiedades espectroscópicas relevantes para establecer la estructura del compuesto deseado. Los datos espectroscópicos de los compuestos finales se presentan en forma de tabla.

Para una mejor comprensión del trabajo realizado se discute cada serie de híbridos por separado.

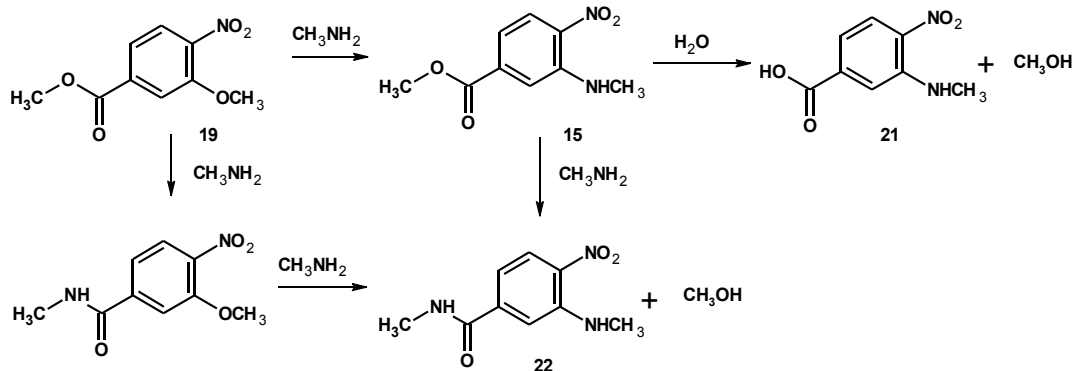
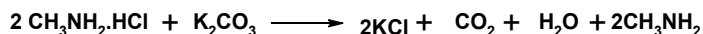
### 6.2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS DE LA SERIE 1

#### 6.2.1. Síntesis del 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **15**

Para preparar el 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (**15**) se partió del ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico comercial, que por esterificación y eterificación simultánea con dos equivalentes de sulfato de dimetilo y carbonato de potasio a 50 °C llevó al 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (**19**) como un sólido amarillo claro en un 95.04% de rendimiento. El espectro de IR mostró la banda en 1730 cm<sup>-1</sup> característica del estiramiento del carbonilo del éster. La RMN <sup>1</sup>H mostró la presencia de dos señales simples en 3.97 ppm y 4.02 ppm para los metilos del éster y metoxilo, en la región de los hidrógenos aromáticos un doble de doble en 7.69 ppm ( $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz) para H-6, en 7.76 ppm una señal doble para H-2 ( $J = 1.4$  Hz) y en 7.84 ppm una señal doble para H-5 ( $J = 1.4$  Hz), señales esperadas para un patrón de sustitución 1,3,4 del benceno. El espectro de masas mostró un ion molecular en  $m/z$  211 (100% de abundancia) que correspondió a la masa esperada y por último, el Análisis Elemental para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>, complementó los datos para confirmar la estructura de **19**.

El éster **19** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática a presión con clorhidrato de metilamina y carbonato de potasio a 140 °C. Para asegurar que la sustitución fuera completa se utilizaron 5 equivalentes del clorhidrato de metilamina y tiempos de reacción de 36 a 48 horas, obteniéndose una mezcla del ácido **21** y la benzamida **22**. La formación de estos compuestos se puede explicar en función del exceso de metilamina que favorece la aminólisis,

mientras que el agua que se genera durante la liberación de la metilamina hidroliza al éster (Esquema 6.1).



**Esquema 6.1.** Obtención del ácido 3-(metilamino)-4-nitrobenzoico **21** y la *N*-metil-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida **22**.

Parte de la benzamida **22** se separó por filtración en un 41.65% de rendimiento. El IR mostró la presencia de la amida por las bandas en  $3391 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3360 \text{ cm}^{-1}$  y  $1647 \text{ cm}^{-1}$  para el estiramiento de los NH y el carbonilo de la amida, respectivamente. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal doble en 2.79 ppm para el metilo de amida que se acopla con el hidrógeno del NH y en 3.0 ppm una señal simple para el metilo de la amina aromática. En espectrometría de masas se observó un ion molecular  $m/z$  en 209 (80 % de abundancia) que confirma la masa esperada para **22**. El Análisis Elemental para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  confirmó la estructura de la benzamida.

Para llevar a cabo la hidrólisis de **22** se estudiaron diferentes condiciones de reacción en medio básico y ácido. En la mayoría de las reacciones que se probaron se obtenían mezclas y el tratamiento que resultó más adecuado fue la hidrólisis de la mezcla de reacción con HBr al 48% en ácido acético, para dar el ácido **21**, como un sólido naranja en 94% de rendimiento. En el IR se observaron bandas características de ácido carboxílico en  $3400\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$  y  $1694 \text{ cm}^{-1}$  para estiramiento de O-H y carbonilo de ácido carboxílico, en  $1579 \text{ cm}^{-1}$  y  $1321 \text{ cm}^{-1}$  bandas características para el grupo nitro. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal simple en 2.95 ppm para metilo de la amina y 8.14 ppm y 13.44 ppm dos señales anchas que intercambian con  $\text{D}_2\text{O}$  para hidrógeno del grupo carboxilo (COOH) y del NH. En la espectrometría de masas el ion molecular  $m/z$  196 (100% de abundancia) correspondió a la masa esperada y el análisis elemental  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$  concuerda con el peso molecular y la fórmula esperada.

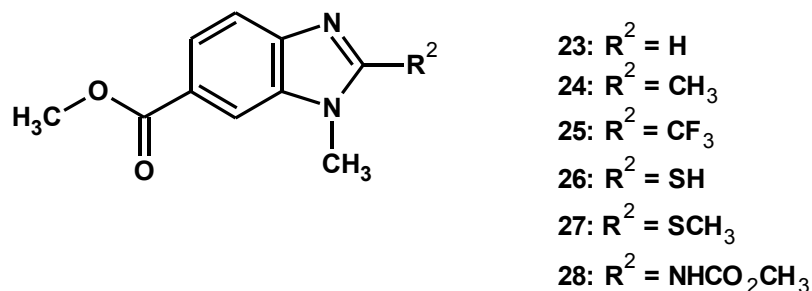
La esterificación de **21** se realizó por sustitución nucleofílica de la sal potásica del ácido con sulfato de dimetilo para dar **15** en rendimientos cuantitativos. El cambio estructural se confirmó

por los datos espectroscópicos: en IR  $1729\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo del éster y en RMN  $^1\text{H}$  dos señales simples en 3.086 ppm y 3.95 ppm para el *N*-metilo y el metoxilo respectivamente, una señal ancha en 8.01 ppm que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  para el NH. La espectrometría de masas mostró el ion molecular  $m/z$  210 (100% abundancia) y el análisis elemental para la fórmula  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  concuerda con lo esperado para **15**.

Para evitar la formación de la amida por aminólisis del éster, se decidió cambiar la ruta, llevando a cabo la sustitución directamente sobre el ácido **20**, el cual se obtuvo por hidrólisis básica de **19** en rendimientos cuantitativos. La sustitución nucleofílica se llevó a cabo en medio acuoso utilizando 4 equivalentes de clorhidrato de metilamina y carbonato de potasio. Se calentó la mezcla en un reactor Parr a  $105\text{ }^\circ\text{C}$  durante 48 h para dar **21** como único producto en 94% de rendimiento, que fue idéntico con el obtenido a partir del éster **19**.

### 6.2.2. Síntesis de los ácidos 1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílicos 29-33

La hidrogenación catalítica de **15** con Pd/C al 5% procedió de forma rápida y eficiente, la *o*-fenilendiamina obtenida se ciclocondensó con ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético en presencia de una gotas de HCl para dar los ésteres bencimidazólicos correspondientes **23**, **24** y **25** como sólidos blancos en un 76.9, 94.83 y 71.3% de rendimiento, respectivamente. El espectro de IR para cada uno de ellos mostró la banda característica del carbonilo del éster en  $1701\text{ cm}^{-1}$ ,  $1717\text{ cm}^{-1}$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$ . Los espectros de masas mostraron iones moleculares  $m/z$  en 190 (85% abundancia),  $m/z$  204 (85% de abundancia) y  $m/z$  258 (60% de abundancia), que corresponden con las masas esperadas para los ésteres. En RMN  $^1\text{H}$  se observan dos señales simples asignados a los grupos metilo del metoxilo del éster y el *N*-metilo, en 3.96 ppm, 3.95 ppm y 3.98 ppm para el metoxilo y 3.91, 3.79 y 3.41 ppm el *N*-metilo de **23**, **24** y **25** respectivamente y el patrón de sustitución 1,2,4 del anillo bencenoide, como un sistema ABX para los hidrógenos H-4, H-5 y H-7; sólo el éster **23** mostró en 8.11 ppm una señal simple para H-2 y el éster **24** en 2.66 ppm una señal simple para el metilo en posición 2.



**Figura 6.1.** Estructura de los 1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilatos de metilo **23-28**.

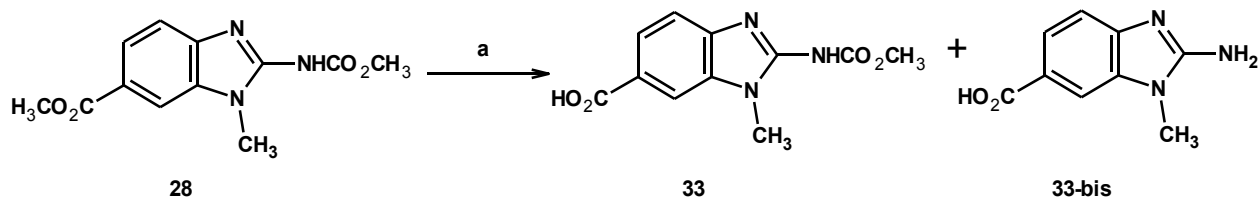


El éster-tiol **26** se preparó en un 74% de rendimiento por ciclocondensación vía el xantato de etilo y potasio, preparado *in situ* con disulfuro de carbono, potasa y etanol. El IR mostró una señal en  $1713\text{ cm}^{-1}$  del estiramiento para el carbonilo del éster. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró dos señales simples en 3.68 ppm y 3.86 para el *N*-metilo y el metoxilo, así como el patrón de sustitución 1,2,4 del anillo bencenoide en 7.24 ppm, 7.81 ppm y 7.87 ppm respectivamente y una señal simple en 13.09 ppm para el SH que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ . En espectrometría de masas el ion molecular  $m/z$  222 (100% de abundancia) correspondió a la masa esperada y el análisis elemental para la fórmula  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  concuerda con la estructura del tiol. Por alquilación de **26** con yoduro de metilo y solución de hidróxido de potasio al 50% a baja temperatura, se obtuvo **27** en 84.26% de rendimiento. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró tres señales simples en 2.84 ppm, 3.71 ppm y 3.94 ppm para el *S*-metilo, el *N*-metilo y el metoxilo y el mismo arreglo 1,2,4 para el anillo bencenoide en 7.67 ppm, 7.94 ppm y 7.98 ppm. En espectrometría de masas el ion molecular  $m/z$  236 (100% abundancia) correspondió a la masa esperada y el Análisis Elemental para la fórmula  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  concuerda con la masa molecular de **27**.

Para la preparación del éster **28**, con el grupo carbamato de metilo en **2**, se hicieron las reacciones anteriores de reducción con hidrógeno en Pd/C al 5%, ciclocondensación con 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea preparada *in situ* a partir del sulfato de metilisotiuronio en medio básico etanólico, utilizando solución reguladora de acetatos pH 4, para controlar el pH en 5<sup>37</sup>. Durante la reacción se presentaron problemas de solubilidad, por lo que la reacción se llevó a cabo en fase heterogénea obteniéndose una mezcla de productos, que después de varios tratamientos con metanol y etanol permitió purificar el éster **28** en 37.4% de rendimiento. La formación del compuesto **28** se corroboró en el espectro de IR donde se observaron bandas en  $3293\text{ cm}^{-1}$  para la vibración de NH y  $1720\text{ cm}^{-1}$  y  $1639\text{ cm}^{-1}$  para los carbonilos del éster y carbamato respectivamente. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró tres señales simples para los metilos del *N*-metilo, del metoxilo del éster y del carbamato en 3.53 ppm, 3.62 ppm y 3.85 ppm respectivamente, además de las señales correspondientes al patrón de sustitución 1,2,4 del anillo bencenoide en 7.47 ppm, 7.79 ppm y 7.90 ppm y una señal ancha en 12.06 ppm para el NH del carbamato. El espectro de masas mostró un ion molecular en  $m/z$  en 263 (13% de abundancia) que concuerda con la masa esperada y por análisis elemental una fórmula  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$  que corresponde a lo esperado para **28**.

Los ésteres **23**, **24**, **25**, **27** y **28** se suspendieron en MeOH y se hidrolizaron calentando a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  con una solución de hidróxido de potasio al 30%. Para obtener la mayor cantidad de los ácidos se ajustó el pH a 4 obteniéndose **29-32** en 92.6, 82.36, 98.4 y 55.89 % de rendimiento

respectivamente. Los espectros de IR de los ácidos **29-32** mostraron bandas anchas en el intervalo entre 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de OH del ácido carboxílico y bandas en 1700  $\text{cm}^{-1}$ , 1701  $\text{cm}^{-1}$ , 1694  $\text{cm}^{-1}$  y 1653  $\text{cm}^{-1}$  para los carbonilos de los ácidos carboxílicos. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de los ácidos **29-32** presentaron señales anchas en 13.01 ppm, 12.73 ppm, 13.12 ppm y 12.74 ppm para los hidrógenos de los ácidos carboxílicos. La hidrólisis del éster **28** con hidróxido de potasio al 30% produjo una mezcla del ácido **33** y la amina **33bis**, debido esta última a la hidrólisis competitiva del carbamato de metilo. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró señales para los hidrógenos aromáticos y una señal ancha en 7.20 ppm para  $\text{NH}_2$ , no se logró purificar la mezcla por recristalización (Esquema 6.2), por lo que se optó cambiar de estrategia para obtener el ácido **33**.

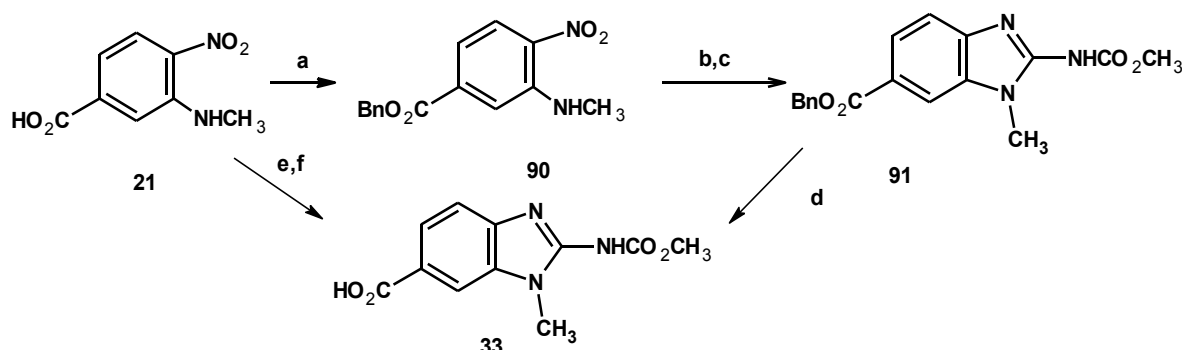


Reactivos y condiciones: (a) KOH 30%, MeOH, 60 °C.

**Esquema 6.2.** Síntesis del ácido 1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **33**.

Se decidió cambiar el éster metílico por bencílico, para hacer la desprotección del éster por hidrogenólisis. La esterificación se hizo con las mismas condiciones utilizadas para el éster metílico, cambiando el agente alquilante por cloruro de bencilo. Se obtuvo el éster **90** algo impuro en 94% de rendimiento, pero al tratar de purificarlo por recristalización con MeOH sufrió una reacción de solvólisis, obteniéndose nuevamente **15**. Esto se puede explicar debido al efecto electroatrayente del grupo nitro que se encuentra en posición *para* al éster, aumentando la electrofilia del carbonilo y favoreciendo la transesterificación, por lo que se decidió reducir el éster bencílico crudo con cloruro estano en etanol,<sup>86</sup> seguido de ciclocondensación con 1,3-bis(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea, utilizando solución reguladora de acetatos pH 4 y AcOH:EtOH:H<sub>2</sub>O (70:30:10) como disolventes. Sin embargo se observaron problemas de solubilidad del sustrato y los reactivos en el medio de reacción obteniéndose una mezcla de productos que después de varias recristalizaciones permitió obtener el carbamato **91** en 10.8% de rendimiento. Finalmente se llevó a cabo la desprotección del éster bencílico por hidrogenólisis

con formiato de amonio en Pd/C al 10% en DMF, para dar el ácido **33** en 88% de rendimiento (Esquema 6.3).

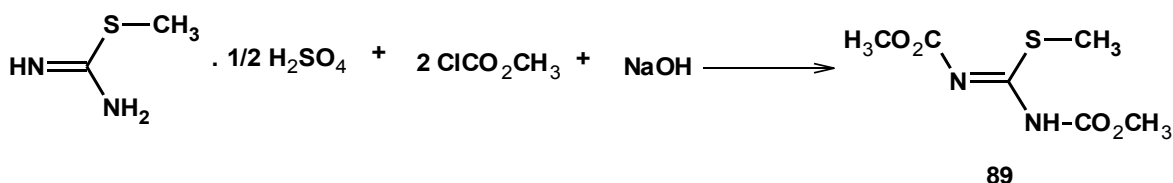


Reactivos y condiciones: (a) BnCl, NaHCO<sub>3</sub>, DMF ; (b) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH; (c) CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CNC(SCH<sub>3</sub>)NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Solución amortiguadora de Acetatos pH 4; (d) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, 10% Pd/C 10%, DMF, (e) H<sub>2</sub>, Pd/C 5%, MeOH; (f) CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CNC(SCH<sub>3</sub>)NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, MeOH

**Esquema 6.3.** Síntesis de ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **33**.

### 6.2.3. Síntesis de la 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea **89**

Para evitar los problemas de solubilidad de los reactivos y el sustrato se preparó y aisló el 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea **89** (Esquema 6.4), siguiendo las indicaciones de Koplíng<sup>95</sup>, el sólido obtenido se recrystalizó de MeOH obteniéndose agujas blancas brillantes en un 57%. En IR se observaron bandas en 3085 cm<sup>-1</sup> para la vibración de NH y en 1761 cm<sup>-1</sup> y 1659 cm<sup>-1</sup> para los carbonilos, la RMN <sup>1</sup>H mostró tres señales simples, en 2.42 ppm, 3.796 ppm y 3.82 ppm para el metilo unido al azufre y los metoxilos y una señal en 11.85 pm para NH, en espectrometría de masas se observó un ion molecular en 206 (56% abundancia) y en análisis elemental una fórmula C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S que corresponde con lo esperado para **89**.



**Esquema 6.4.** Síntesis de la 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea **89**.

Al mismo tiempo se estudió la reducción del ácido **21** por hidrogenación catalítica con Pd/C 5% en MeOH, a una presión de 50-60 psia y calor. Controlando que la presión interna no fuera mayor de 60 psia, se obtuvo la *o*-fenilendiamina y se ciclocondensó con 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-

metilisotiurea en metanol, obteniéndose el ácido **33** como un sólido gris que se purificó como la sal de sodio con carbón activado a temperatura ambiente seguido de tratamiento ácido a pH 4 para obtener el ácido **33**, como un polvo blanco en un 61.80% de rendimiento (Esquema 6.3).

El ácido **33** en IR presentó una banda ancha en 2550-3200  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de OH y en 1623  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo carboxilo. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró dos señales simples en 3.53 ppm y 3.62 ppm para los metilos de la metilamina y del carbamato respectivamente, así como el patrón de sustitución ABX, con una señal doble en 7.45 ppm ( $J = 8.4$  Hz) para H-4, una señal doble de dobles en 7.78 ppm ( $J = 1.2$  Hz y  $J = 8.4$  Hz) para H-5, una señal ancha a 7.90 ppm para H-7 y en 12.36 ppm una señal ancha, que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , para los hidrógenos del ácido carboxílico y del NH del carbamato. En espectrometría de masas por la técnica de  $\text{FAB}^+$  se observó un pico en  $m/z$  250 ( $\text{M}^++1$ , 40% de abundancia) y el experimento por la técnica de  $\text{FAB}^+$  de alta resolución corroboró el peso molecular de 249 para la fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$  para **33**.

#### 6.2.4. Síntesis de la 1-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamidas **38-41**

##### 6.2.4.1. (Ruta A)

Las bencimidazolcarboxamidas **38-41** se obtuvieron a partir de los correspondientes cloruros de los ácidos **29-32** generados *in situ*. Para ello, los ácidos se trataron con exceso de cloruro de tionilo en benceno y terminada la reacción se procedió a eliminar el exceso de cloruro de tionilo por codestilación con benceno. Los cloruros de ácido obtenidos se suspendieron en hexano y se filtraron para dar los cloruros en rendimientos superiores al 95%. En la mayoría de los casos, se separó una muestra para determinar sus propiedades espectroscópicas y el resto se trató inmediatamente con 2-aminotiazol y trietilamina utilizando acetona como disolvente para dar las bencimidazolcarboxamidas en 65.41, 47, 80.66 y 74.6% de rendimiento para **38**, **39**, **40** y **41**, respectivamente. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  presentan en la parte aromática, además del patrón de sustitución del bencimidazol observado en los precursores, dos señales dobles alrededor de 7.2 ppm y 7.5 ppm con una constante de acoplamiento de 3.6 Hz asignada a los hidrógenos 4 y 5 del anillo de tiazol y una señal alrededor de 12.5 ppm para el NH de la amida que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ . Los espectros de masas por la técnica de  $\text{FAB}^+$  mostraron picos para **38** y **39** en  $m/z$  259 ( $\text{M}^++1$ , 28% de abundancia) y  $m/z$  273 ( $\text{M}^++1$ , 100 % de abundancia) que concuerda con las masas moleculares esperadas y en análisis elemental las fórmulas  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}$  y  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$  que confirman la formación de **38** y **39**. Los espectros de masas mostraron por la técnica de  $\text{FAB}^+$  para **40** un pico en  $m/z$  327 ( $\text{M}^++1$ , 25% de abundancia) y para **41** un ion molecular en  $m/z$  304 (19% de abundancia), por análisis elemental se determinaron sus fórmulas moleculares  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$  y  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$  para **40** y **41**, respectivamente.

#### 6.2.4.2. (Ruta B)

También se trabajó en una síntesis alterna a través de la formación de la benzamida **43**, preparada por la formación del cloruro de ácido **42**, en las condiciones anteriormente estudiadas, seguido de condensación con 2-aminotiazol y trietilamina obteniéndose **43** en 71.87% de rendimiento. El espectro de IR mostró dos bandas en  $3396\text{ cm}^{-1}$  y  $3344\text{ cm}^{-1}$  para la vibración de los NH y una banda en  $1668\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró las señales características del patrón de sustitución 1, 2, 4 para H-4, H-5 y H-7 y dos señales dobles en 7.31 ppm y 7.58 ppm ( $J = 3.6\text{ Hz}$ ) para los hidrógenos del anillo de tiazol, así como dos señales en 8.22 ppm y 12.88 ppm, que intercambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , para los NH. En el espectro de masas se observó un ion molecular  $m/z$  278 (62 % de abundancia) que coincide con el peso molecular esperado para **43** y una fórmula molecular de  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ .

La reducción a la *o*-fenilendiamina se hizo primero por hidrogenación catalítica en Pd/C al 5% pero fue incompleta. Por problemas de solubilidad de los reactivos, se optó por la reducción con cloruro estanoso. La *o*-fenilendiamina obtenida se ciclocondensó inmediatamente con ácido fórmico catalizado con HCl concentrado para dar **38** en 53% de rendimiento que fue idéntica a la obtenida por el método anterior. Como los rendimientos obtenidos por esta ruta fueron menores, se decidió continuar los trabajos con la primera ruta.

#### 6.2.5. Síntesis de las 1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamidas sustituidas 1-5

Para la síntesis de los híbridos se estudiaron varias rutas.

1. Nitración de las bencimidazolcarboxamidas
2. Preparación de los híbridos por condensación de los cloruros de ácido (**34-37**) con 2-amino-5-nitrotiazol
3. Formación del derivado imidazólido con CDI y acoplamiento con 2-amino-5-nitrotiazol.

##### 6.2.5.1 Nitración de las bencimidazolcarboxamidas

Las bencimidazolcarboxamidas **39** y **41** se sometieron a una nitración con  $\text{HNO}_3$  fumante en anhídrido acético. El primer problema al que nos enfrentamos fue la baja solubilidad de estos compuestos en anhídrido acético, obteniéndose en todos los casos mezcla de compuestos difíciles de separar por recristalización y cromatografía en columna, por lo que se decidió hacer la condensación directamente con el 2-amino-5-nitrotiazol.

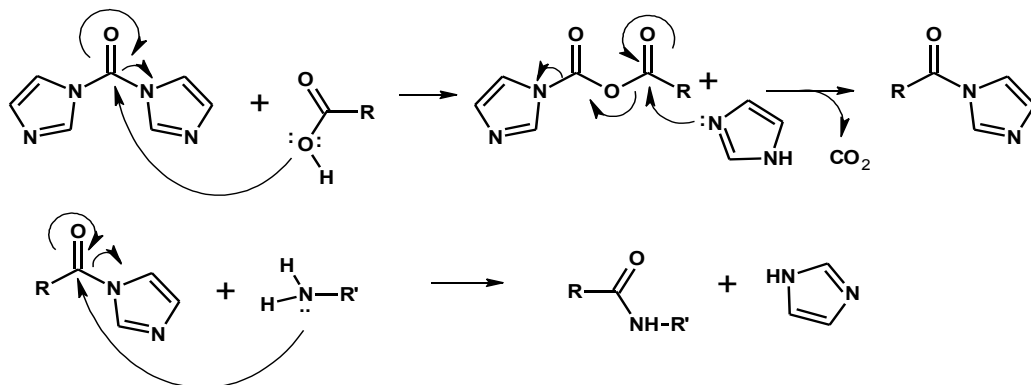
### 6.2.5.2. Síntesis de los híbridos **2** y **3** por condensación de los cloruros de ácido **39-40** con 2-amino-5-nitrotiazol

Para la preparación de los híbridos **2** y **3**, se siguieron las mismas condiciones que para las bencimidazolcarboxamidas. El cloruro de ácido **35** fue suspendido en THF anhidro seguido de adición de un equivalente de 2-amino-5-nitrotiazol y un exceso de trietilamina, se calentó a reflujo durante 16 horas obteniéndose una mezcla de **2** y materias primas sin reaccionar. El tratamiento del cloruro de ácido **36** en las mismas condiciones produjo el híbrido **3** como único producto en 89.79% de rendimiento, después de purificar por recristalización con acetona-MeOH. Los resultados obtenidos para **2** se pueden explicar en función de dos factores, el primero la baja capacidad nucleofílica del grupo amino del 2-amino-5-nitrotiazol, debido al efecto electroatrayente del nitro y segundo por el carácter electrofílico del carbonilo, que se ve disminuido por la presencia de un grupo electrodonador como el metilo y aumentado por un grupo electroatrayente como el grupo trifluorometilo.

La caracterización del híbrido **3** se hizo por sus datos espectroscópicos y espectrométricos. El espectro de IR mostró bandas características en  $1665\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo de la amida y en  $1542\text{ cm}^{-1}$  y  $1350\text{ cm}^{-1}$  para el grupo nitro. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observó en la zona de los hidrógenos aromáticos una señal doble en 7.96 ppm ( $J = 8.4\text{ Hz}$ ), en 8.10 ppm un doble de doble ( $J = 8.4\text{ Hz}$  y  $1.8\text{ Hz}$ ), una señal ancha en 8.70 ppm y en 8.72 ppm una señal simple para el H-4 del anillo de tiazol. El espectro de masas por impacto electrónico mostró un ión molecular  $m/z$  371 (4% de abundancia) y un pico base en 227 (100% de abundancia) que corresponde a la pérdida del 2-amino-5-nitrotiazol; por la técnica de  $\text{FAB}^+$  se observó un pico en 372 ( $M^+ + 1$ ) y por análisis elemental se determinó la fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ .

### 6.2.5.3. Síntesis de los compuestos híbridos **1**, **2**, **4** y **5**, vía formación del imidazólido con CDI y acoplamiento con 2-amino-5-nitrotiazol

Con base en los resultados obtenidos anteriormente se decidió activar los ácidos **29**, **30**, **32** y **33** vía el derivado imidazólido con *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI),<sup>82,83</sup> que actualmente es uno de los reactivos más utilizados en las reacciones de acoplamiento de aminas para formar amidas. Las ventajas que presenta con respecto a otros reactivos utilizados para activar ácidos carboxílicos, es la disponibilidad del reactivo y su costo, así como los subproductos que se forman son: dióxido de carbono e imidazol, los cuales son relativamente amigables con el medio ambiente y fáciles de eliminar.<sup>96</sup>

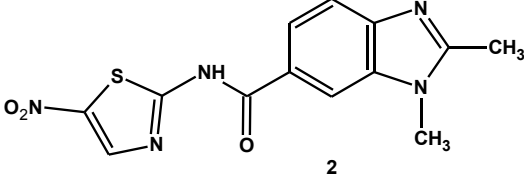
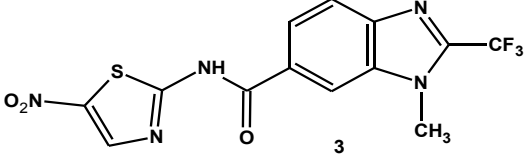
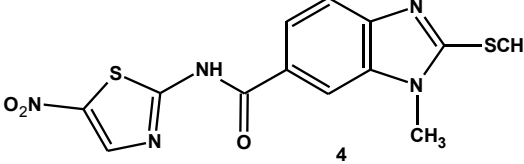
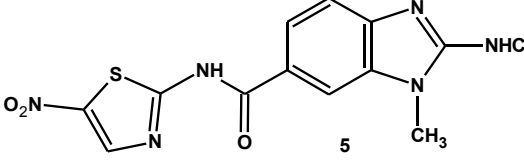


**Esquema 6.5.** Formación de amidas por acoplamiento con CDI.

Se procedió a formar los híbridos **2**, **3**, **4** y **5** por reacción en un solo matraz de los ácidos carboxílicos **29**, **30**, **32** y **33** con 1.2-1.5 equivalentes de CDI, utilizando como disolventes (THF, CH<sub>3</sub>CN y DMF) anhidros. La mezcla de reacción se agitó entre 40-50 °C hasta conversión total al imidazólido respectivo, siguiendo el avance de la reacción por ccf (CHCl<sub>3</sub>-acetona; 50:50). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionó la amina sólida, para reducir la presencia de humedad durante la manipulación, obteniéndose **1**, **2**, **4** y **5** en 59.2, 63.6, 76.15 y 78% de rendimiento, respectivamente. Sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas se muestran en la tabla 6.1. Los espectros de IR de **1**, **2,4** y **5** mostraron bandas características en 1667 cm<sup>-1</sup>, 1652 cm<sup>-1</sup>, 1644 cm<sup>-1</sup> y 1647 cm<sup>-1</sup> para el carbonilo de la amida, y entre 1538-1587 cm<sup>-1</sup> y 1331-1356 cm<sup>-1</sup> bandas características del grupo nitro. En RMN <sup>1</sup>H se observó en la zona de los hidrógenos aromáticos el patrón característico de la sustitución 1, 2, 4 del anillo de benceno del bencimidazol entre 7.15 ppm a 8.5 ppm y un una señal simple en 8.63-8.76 ppm para el H-4' del anillo de tiazol. Los espectros de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup> mostraron picos para (M<sup>+</sup>+1) en 304, 318, 350 y 377, así como los análisis elementales de los híbridos mostraron las fórmulas moleculares C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>S y C<sub>14</sub> H<sub>110</sub> N<sub>6</sub> O<sub>5</sub>S que corroboran las estructura de **1**, **2**, **4** y **5**.

**Tabla 6.1.** Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos **1-5**.

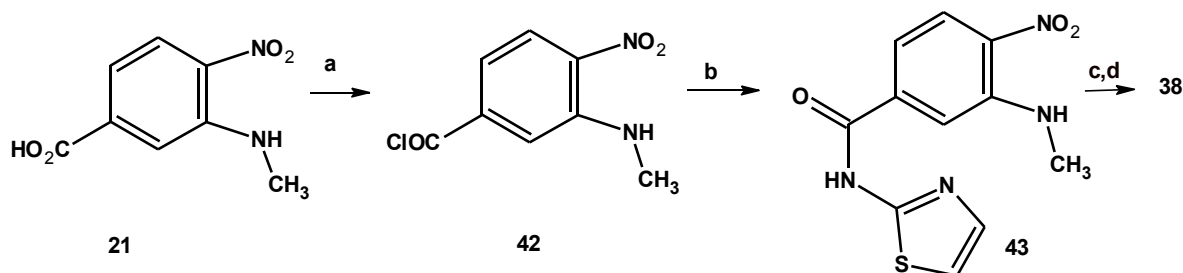
Compuesto	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas
<p style="text-align: center;"><b>1</b></p>	IR (KBr) v: 3431, 1667, 1538, 1349, cm <sup>-1</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3.92 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 7.99 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 1.6 Hz, H-5), 8.42 (s, 1H, H-2), 8.51 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H-7), 8.76 (s, 1H, H-4'), 13.54 (sa, NH) ppm. RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 30.91 (CH <sub>3</sub> ), 111.81 (C-7), 119.33 (C-4), 122.05 (C-5), 124 (C-5' ó C-4'), 134.25 (C-6), 141.84 (C-7a),

Compuesto	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas
	142.69 (C-4), 146.79 (C-2), 147.9 (C-5' ó C-4') 162.95 (CO), 166.46 (C-2') ppm. EM (IE): $m/z$ (%): 303 ( $M^{+}$ , 3), 159 (100), 131 (25). EM (FAB <sup>+</sup> ) $m/z$ 304 ( $M^{+}+1$ ). Análisis calculado para $C_{12}H_{10}N_5O_3S$ : 304.0499. Encontrado: 304.0511.
 <p style="text-align: center;">2</p>	IR (KBr) $\nu$ : 1652, 1545, 1331, 1299 $cm^{-1}$ . RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 2.51 (s, 3H, CCH <sub>3</sub> ), 3.48 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 7.99 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-4), 8.28 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-5), 8.35 (sa, 1H, H-7), 8.70 (s, 1H, H-4'). RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 14.10 (CCH <sub>3</sub> ), 30.13 (NCH <sub>3</sub> ), 111.67 (C-7), 119.47 (C-4), 122.85 (C-3), 125.68 (C-5), 136.75 (C-3a o C-5'), 142.92 (C-4'), 147.71 (C-2), 156.45 (C-2'), 168.51 (CO) ppm. EM (IE): $m/z$ (%): 317 ( $M^{+}$ , 2), 173 (100), 145(24). EM (FAB <sup>+</sup> ) $m/z$ 318 ( $M^{+}+1$ ); calculado para $C_{13}H_{12}O_3N_5S$ : 318.324, Encontrado: 318.0655
 <p style="text-align: center;">3</p>	IR (KBr) $\nu$ : 1665, 1542, 1350 $cm^{-1}$ . RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.04 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 7.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-4), 8.10 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-5), 8.70 (m, 1H, H-7), 8.72 (s, 1H, H-4'), 13.65 (sa int. con D <sub>2</sub> O, NH) ppm. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 31.33 (NCH <sub>3</sub> ), 113.30 (C-7), 122.03 (c, $J = 271.8$ Hz, CF <sub>3</sub> ), 123.55 (C-4), 127.63 (C-5), 135.79 (C-5'), 141.78 (C-6), 142.01 (c, $J = 34.2$ Hz, C-2), 142.79 (C-4'), 143.41 (C-3a), 163.18 (CO), 166.39 (C-2') ppm. EM (IE): $m/z$ (%) 371( $M^{+}$ , 4), 227 (100), 199 (15). AE calculado para $C_{13}H_8F_3N_5O_3S$ : C, 42.05; H, 2.17; N, 18.86; S, 8.64. Encontrado: C, 42.25; H, 2.48; N, 18.52; S, 8.58.
 <p style="text-align: center;">4</p>	IR(KBr) $\nu$ : 1644, 1544, 1346 $cm^{-1}$ . RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 2.84 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ), 3.83 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-4), 8.10 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-5), 8.47 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-7), 8.63 (s, 1H, H-4'), 13.54 (sa, NH) ppm. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 14.20 (CH <sub>3</sub> N), 110.44 (C-7), 117.74 (C-4), 122.70 (C-5), 124.26 (C-5'), 137.48 (C-6), 142.83 (C-7a), 147.48 (C-3a), 157.79 (C-2), 162.55 (C-4'), 163.77 (C-2'), 167.14 (CO) ppm. EM (IE): $m/z$ (%) 349 ( $M^{+}$ , 18), 205(100%), 177 (30). EM (FAB <sup>+</sup> ) 350.1 ( $M^{+}+1$ ). Análisis calculado para $C_{13}H_{12}O_5N_5S$ : 350.0376. Encontrada: 350.039
 <p style="text-align: center;">5</p>	IR(KBr) $\nu$ : 1647, 1587, 1353. RMN <sup>1</sup> H (400, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 2.66 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.94 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.15 (d, 1H, $J = 8.4$ , H-4), 8.11 (s, 1H, $J = 8.4$ , $J = 1.6$ , H-5), 8.5 (d, 1H, $J = 1.6$ , H-7), 8.65 (s, 1H, H-4') ppm. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMF- <i>d</i> <sub>7</sub> ) $\delta$ : 13.73 (CH <sub>3</sub> N), 111.36 (C-7), 118.36 (C-4), 122.63 (C-5), 142.76 (C-2), 167.09 (CO). EM (FAB <sup>+</sup> ) 377 ( $M^{+}+1$ ). Análisis calculado para $C_{14}H_{13}N_6O_5S$ : 377.0663. Encontrado: 377.0685



### 6.2.6. Síntesis de las 1-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamidas **38** y **39**

También se estudiaron las condiciones de reacción para preparar los híbridos vía la benzamida **43**, la cual se preparó previa formación del cloruro de ácido de **42**, con cloruro de tionilo, seguido de condensación con 2-aminotiazol. Se redujo con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en etanol y se ciclocondensó con ácido fórmico y acético en las condiciones previamente estudiadas.



Reactivos y condiciones: (a) 1:  $\text{SOCl}_2$  ; (b) 2: 2-aminotiazol, TEA; (c)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH; (d)  $\text{HCO}_2\text{H}$  o  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , HCl,  $\Delta$

### Esquema 6.6. Síntesis de las 1-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamidas **38,39**.

La nitración de las bencimidazolcarboxamidas **38**, **39** con ácido nítrico fumante en anhídrido acético se llevó a cabo de forma incompleta debido a la escasa solubilidad de las benzamidas en la mezcla de reacción, obteniéndose mezcla de productos nitrados y materia prima que no reaccionó, por lo que se decidió no continuar por esta ruta.

## 6.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS HÍBRIDOS DE LAS SERIES 2 Y 3

### 6.3.1. Síntesis del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo **16**

Para preparar los compuestos híbridos de la serie 2, se partió del 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo **16**, el cual obtuvo utilizando la metodología propuesta en el Esquema 5.8,<sup>87</sup> por una secuencia de cinco pasos, en un rendimiento global de 53%.

También se obtuvo **16** por la ruta propuesta por Goldstein<sup>88</sup> a partir del ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico **44**, el cual se nitró con ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado a 95 °C, aislándose como único producto el ácido 2-cloro-4,5-dinitrobenzoico **45** en un 76.77 % de rendimiento. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan dos señales simples para los hidrógenos H-3 en 8.53 ppm y H-6 en 8.57 ppm y una señal ancha en 14.17 para el H del ácido carboxílico. En el espectro de masas se observó un ion molecular  $m/z$  246 (100% abundancia) en  $m/z$  248 ( $\text{M}^+ + 2$ ,

30% de abundancia) que corrobora la presencia del cloro debido a la multiisotopía del cloro. Por análisis elemental, la fórmula  $C_7H_3ClN_2O_6$  corresponde con lo esperado para **45**.

La sustitución nucleofílica aromática del grupo nitro con amoniaco se logró después de 48 horas de agitación con amoniaco en un sistema cerrado. La sal de amonio formada se trató con HCl para dar **46** en un 76.92% de rendimiento. En el espectro de IR se observaron las bandas características de estiramiento de  $NH_2$  en  $3487\text{ cm}^{-1}$  y  $3375\text{ cm}^{-1}$ , en  $1692\text{ cm}^{-1}$  la banda de estiramiento del carbonilo del ácido carboxílico y en  $1483\text{ cm}^{-1}$  y  $1365\text{ cm}^{-1}$  las bandas características del grupo nitro. El espectro de RMN  $^1H$  mostró dos señales simples para los hidrógenos H-3 y H-6 en 7.14 ppm y 8.57 ppm y una señal en 7.92 ppm que integra para dos hidrógenos de  $NH_2$  y una señal ancha en 13.06 ppm que intercambia con  $D_2O$  para el hidrógeno del ácido carboxílico. En espectrometría de masas se observó un ion molecular  $m/z$  216 (100% de abundancia) y en 218 ( $M^++2$ ) que corrobora la presencia del cloro debido a la multiisotopía del cloro. La esterificación se realizó con sulfato de dimetilo en rendimientos cuantitativos para dar **16**, que fue idéntico al obtenido anteriormente. El rendimiento global en ambas rutas fue del mismo orden, pero el número de pasos en la segunda es menor, lo que permite disponer más rápidamente de cantidades suficientes de **16**.

### 6.3.2. Síntesis del 2-cloro-4-metilamino-5-nitrobenzoato de metilo **17**

La preparación de **17** se hizo por sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto **45**, por agitación de la mezcla a temperatura ambiente con clorhidrato de metilamina y carbonato de potasio en MeOH, en un sistema cerrado. Después de 24 horas de reacción se ajustó el pH a 3 y se obtuvo **51** en un 90.44% de rendimiento. El espectro de IR mostró una banda en  $3380\text{ cm}^{-1}$  para estiramiento de amina secundaria, en  $1691\text{ cm}^{-1}$  banda para carbonilo del ácido y en  $1516\text{ cm}^{-1}$  y  $1358\text{ cm}^{-1}$  las bandas características de estiramiento del grupo nitro. En RMN  $^1H$  se observa una señal doble 2.96 ppm ( $J = 3.6\text{ Hz}$ ) para el metilo de la amina que se acopla con el NH y en 8.49 un a señal cuádruple para el hidrógeno de la amina, con una constante de acoplamiento de 3.6 Hz, lo que confirma la presencia del  $NHCH_3$  unido al anillo aromático. El espectro de masas mostró un ion molecular  $m/z$  230 (100% de abundancia) y un ion en  $m/z$  232 ( $M^++2$ , 32%) por la presencia del isotopo del  $^{37}Cl$  que comprueban el peso molecular del compuesto **51**. Por esterificación con sulfato de dimetilo se obtuvo **17** en 92% de rendimiento. El cambio estructural se confirmó por la banda en  $1724\text{ cm}^{-1}$  del espectro de IR, para el carbonilo del éster y en RMN  $^1H$  una señal simple en 3.9 ppm para el metoxilo.

### 6.3.3. Síntesis de los ácidos 6-cloro-1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos 58-60 y 6-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílicos 61-63

Ya contando con las materias primas **16** y **17** se procedió a preparar los ácidos bencimidazol-5-carboxílicos **58**, **60**, **61** y **62** en las condiciones previamente estudiadas para los compuestos de la serie 1.

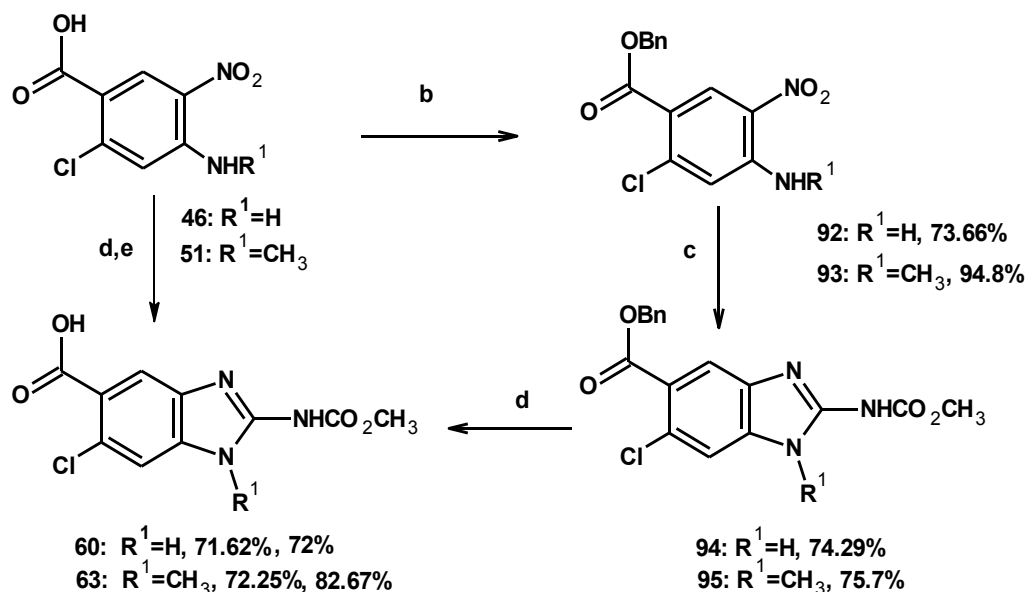
El primer paso fue la reducción del grupo nitro de **16** y **17** por hidrogenación catalítica, utilizando Ni-Raney como catalizador, para evitar la hidrogenólisis del cloro. La reacción procedió de forma rápida y eficiente obteniéndose las *o*-fenilendiaminas correspondientes, las cuales sin aislar se ciclocondensaron con ácido fórmico y acético catalizada con unas gotas de HCl concentrado para dar los ésteres bencimidazólicos **52-53**, **55** y **56** como sólidos blancos en 90.25, 96.64, 98.5 y 68.7% de rendimiento, respectivamente. Los ésteres **52** y **55** presentaron bandas en IR en 1717  $\text{cm}^{-1}$  y 1726  $\text{cm}^{-1}$  para el estiramiento del carbonilo de los ésteres. En RMN  $^1\text{H}$  se observó para **52**, una señal simple en 3.96 ppm para el metilo del metoxilo y tres señales simples para los hidrógenos aromáticos de 7, 4 y 2 en 7.71 ppm, 8.21 ppm y 8.26 ppm y una señal ancha en 11.28 ppm que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  para el NH. Para **55** se observaron dos señales simples en 3.83 ppm y 3.95 ppm para el *N*-metilo y el metoxilo y tres señales simples para los hidrógenos aromáticos 7, 4 y 2 en 7.46 ppm, 7.92 ppm y 8.30 ppm, respectivamente. El espectro de masas mostró un ion molecular  $m/z$  en 210 (49%, abundancia) para **52** y en 224 (42% de abundancia) para **55** que concuerdan con las masas moleculares esperadas, ambos compuestos mostraron un ion ( $\text{M}^+ + 2$ ) con lo que se confirma la presencia del cloro y un pico base ( $\text{M}^+ - 31$ ) debido a la pérdida del metoxilo.

Los ésteres **53-56** presentaron en IR bandas en 1708  $\text{cm}^{-1}$  y 1694  $\text{cm}^{-1}$  para estiramiento de los carbonilos de los ésteres. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **53** dos señales simples en 2.75 ppm y 3.93 ppm para los metilos del *N*-metilo y del metoxilo, así como dos señales simples para los hidrógenos aromáticos de 7 y 4 en 7.66 ppm y 8.01 ppm y en 10.64 ppm una señal que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ . Para **56** se observaron en RMN  $^1\text{H}$  tres señales simples en 2.61 ppm, 2.70 ppm y 3.94 ppm para los metilos en C-2, en el *N*-metilo y el metoxilo respectivamente y dos señales simples para los hidrógenos aromáticos en 7.33 ppm y 7.27 ppm. El espectro de masas mostró un ión molecular  $m/z$  en 224 (55% de abundancia) para **53** y en 238 (73% de abundancia) para **56** que concuerda con las masas moleculares esperadas; ambos compuestos mostraron un ion ( $\text{M}^+ + 2$ ) que confirma la presencia del cloro y un pico base ( $\text{M}^+ - 31$ ) debido a la pérdida del metoxilo. La obtención de los ésteres **54** y **57** no dio buenos resultados, observándose los mismos problemas de solubilidad que con el compuesto **28**.

Los ésteres **52**, **53**, **55** y **56** se hidrolizaron por calentamiento a 60 °C con una solución de hidróxido de potasio al 30%, para dar las sales potásicas correspondientes, las cuales se trataron con una solución de HCl al 20%. Para obtener la mayor cantidad posible de la especie ácida, se ajustó el pH a 4, obteniéndose los ácidos **58**, **59**, **61** y **62** en 87.47, 90, 84.76 y 72.27% de rendimiento, respectivamente. El cambio estructural se confirmó por la desaparición en RMN  $^1\text{H}$  de las señales alrededor de 3.9 ppm para el metoxilo de los ésteres y la espectrometría de masas mostró los iones moleculares  $m/z$  196, 210, 210 para **58-61**, que concuerda con las masas moleculares esperadas. Los tres compuestos mostraron un ion ( $M^{+2}$ ) que confirma la presencia del cloro y los picos en  $m/z$  ( $M^{+17}$ ) y  $m/z$  ( $M^{+45}$ ) confirman la presencia del grupo carboxilo. El espectro de masas de **62** por la técnica de  $\text{FAB}^+$  mostró un pico en 225 ( $M^{+1}$ , 42% de abundancia) y el análisis elemental para la masa molecular esperada correspondió a la fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ .

#### **6.3.4. Síntesis del ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-carboxílico 60 y del ácido 6-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-carboxílico 63**

Durante la preparación de **60** y **63** se presentaron los mismos problemas de solubilidad y formación de mezclas de compuestos que en **33**. Por lo tanto la síntesis de estos ácidos se realizó siguiendo las dos rutas alternas propuestas (Esquema 6.4). Se prepararon los ésteres bencílicos **92** y **93** a partir de **46** y **51** por esterificación con cloruro de bencilo en 73.66% y 94.8% de rendimiento, respectivamente. El espectro de infrarrojo mostró bandas características en  $3476\text{ cm}^{-1}$  y  $3352\text{ cm}^{-1}$  para el grupo amino y en  $1725\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo del éster **92** y en  $3387\text{ cm}^{-1}$  para el grupo amino y  $1691\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo del éster de **93**. En RMN  $^1\text{H}$  se observó para los dos compuestos una señal simple en 5.35 ppm y una múltiple entre 7.33 y 7.47 ppm confirmaron la presencia del bencilo. El espectro de masas mostró un ion molecular  $m/z$  en 306 (13% de abundancia) y 320 (20% de abundancia) y en ambos casos se observó en ( $M^{+91}$ ) el pico base debido al bencilo, lo que concuerda con lo esperado para **92** y **93**.



Reactivos y condiciones: (b) BnCl, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 73.66 %; (c) 1: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH; 2: CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CNC(SCH<sub>3</sub>)NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, AcOH: EtOH: H<sub>2</sub>O (70:30:10); (d) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Pd/C 10%, DMF; (e) H<sub>2</sub>, Ni-Raney, MeOH, P = 60 psia.

**Esquema 6.7.** Síntesis de los ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico **60** y ácido 6-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]- 1*H*-benzimidazol-5-carboxílico **63**.

La reducción de **92** y **93** se hizo con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en etanol seguido de ciclocondensación con 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en una mezcla AcOH:EtOH:H<sub>2</sub>O (70:30:10)<sup>85</sup> como disolvente, obteniéndose los ésteres **94** y **95** en 74.29 y 75.7% de rendimiento respectivamente. El grupo bencilo se eliminó por hidrogenólisis con formiato de amonio y Pd/C al 10% en DMF para dar el ácido **60** y **63** en 68.98 y 69.87% de rendimiento después de purificar, a través de las sales de potasio formadas con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Esquema 6.7). Se filtró y precipitó con HCl 20% a pH entre 3 y 4 para dar los ácidos correspondientes. El sólido formado para **60** precipita como un gel difícil de filtrar.

También se obtuvieron **60** y **63** por hidrogenación catalítica de **46** y **51** con Ni-Raney en MeOH, a una presión de 50-60 psia y calor, controlando que la presión interna no fuera mayor de 60 psia. La *o*-fenilendiamina se ciclocondensó con 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en MeOH, obteniéndose los ácidos **60** y **63** en 71.62 y 67 % de rendimiento respectivamente.

La espectroscopia de **60** mostró en IR bandas en 3387 y 3266 cm<sup>-1</sup> para los estiramientos del N-H y O-H, y bandas intensas en 1721 y 1649 cm<sup>-1</sup> para los carbonilos del ácido y del carbamato. En RMN <sup>1</sup>H se observó una señal simple en 3.77 ppm para el metilo del metoxilo. Los hidrógenos aromáticos se presentaron como dos señales simples para H-4 en 7.88 ppm y H-7 en 7.47 ppm

y un señal ancha que intercambia con D<sub>2</sub>O en 12.09 ppm para los hidrógenos del ácido carboxílico y del carbamato. En espectrometría de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup> se observó un pico en 270 (M<sup>+</sup>+1) con un 40% de abundancia y el experimento por la técnica de FAB<sup>+</sup> de alta resolución mostró un peso molecular de 270.0296 para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

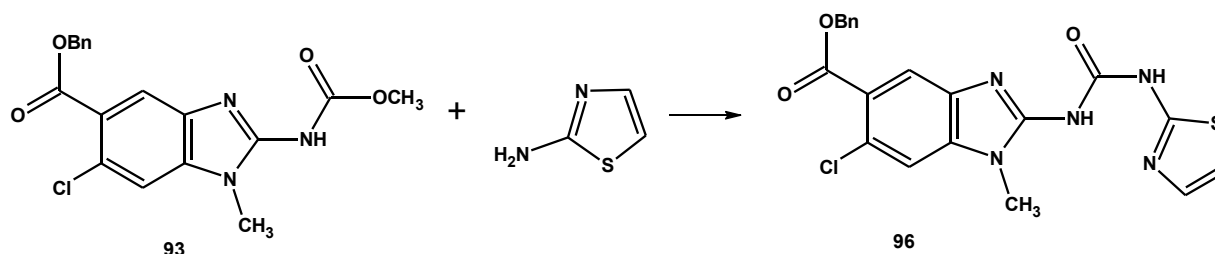
La espectroscopia de **63** mostró en IR bandas en 3202 cm<sup>-1</sup> para el grupo N-H y para los carbonilos en 1712 cm<sup>-1</sup> y 1644 cm<sup>-1</sup>, en RMN <sup>1</sup>H se observaron dos señales simples en 3.49 ppm y 3.625 ppm para los metilos del amino y del metoxilo; los hidrógenos aromáticos se presentaron como dos señales simples para H-4 en 7.84 ppm y H-7 en 7.61, además de un señal ancha que intercambia con D<sub>2</sub>O en 12.12 ppm para los hidrógenos del ácido carboxílico y del carbamato. En espectrometría de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup> se observó un pico en 284 (M<sup>+</sup>+1) y por análisis elemental una fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub> que corresponde con el peso molecular esperado.

### 6.3.5. Síntesis de los híbridos 6-11 de las Series 2 y 3

La síntesis de los híbridos **6-11** se hizo siguiendo la metodología utilizada para los híbridos de la serie 1: reacción de los ácidos **58-63** con 2-amino-5-nitrotiazol utilizando 1.2-1,5 equivalentes de CDI como reactivo de acoplamiento, en CH<sub>3</sub>CN anhidro para **58** y **61** o DMF anhidra para **59**, **62** y **63**.

Para los híbridos **6** y **9** los mejores resultados se obtuvieron con acetonitrilo como disolvente con 68 y 87% de rendimiento, respectivamente. Para **7** y **10** debido a la presencia del grupo metilo en 2, la reactividad del imidazóolido se vio disminuida por el efecto electrodonador del metilo, por lo que fue necesario utilizar DBU para aumentar la nucleofilia del 2-amino-5-nitrotiazol obteniéndose **7** y **10** en 70% y 73% de rendimiento, respectivamente.

El híbrido **8** no se pudo aislar en forma pura, probablemente debido a la reactividad del grupo carbamato que es fácilmente atacado por reactivos nucleofílicos para dar productos de adición, lo cual se demostró cuando se hizo reaccionar **93** con 2-aminotiazol y se obtuvo **96** como único producto como un sólido blanco en un 82% de rendimiento.

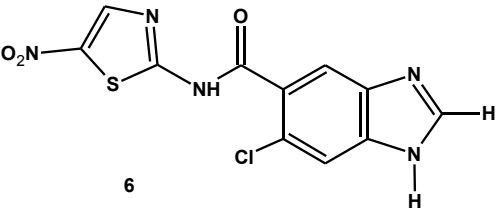
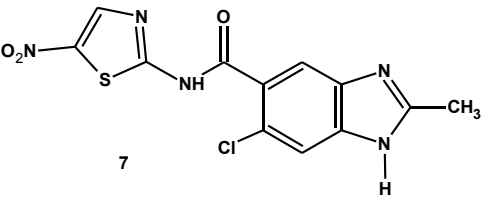
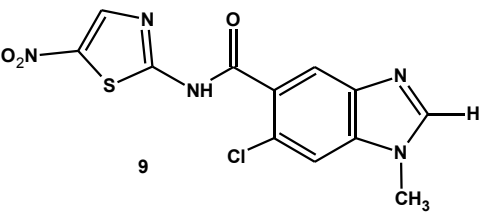
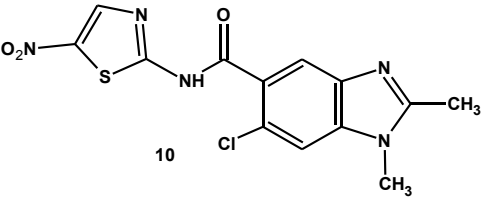
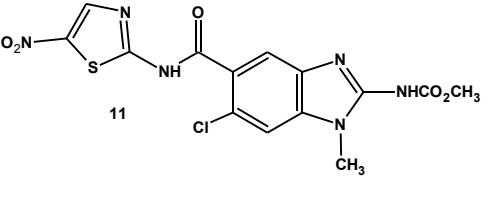


**Esquema 6.8.** Formación del 6-cloro-1-metil-2-[[1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]amino]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de bencilo **96**.

Por los datos espectroscópicos se comprobó la sustitución del carbonilo del carbamato generándose el 6-cloro-1-metil-2-[[1,3-tiazol-2-ilamino]carbonil]amino}-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo. El espectro de IR mostró una banda en 3350 cm<sup>-1</sup> para N-H y en 1773 cm<sup>-1</sup> y 1687 cm<sup>-1</sup> dos bandas intensas asignadas a los carbonilos de amida y uretano. El espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró un señal simple en 3.51 ppm para el metilo del amino, en 5.32 ppm una señal simple para el metileno del bencilo, así como en 6.95 ppm y 7.3 ppm dos señales dobles asignados a los H-4' y H-5' (*J*= 3 Hz) de los hidrógenos del tiazol, y la desaparición de la señal del metoxilo del carbamato. En el espectro de masas no se observó el ión molecular, solo un pico *m/z* 341 (25%) que corresponde a la pérdida de aminotiazol y un pico base *m/z* 315 (100%) debido a la pérdida de un cianato de tiazolilo. Por la técnica de FAB<sup>+</sup> se observó un pico *m/z* 442 (*M*<sup>+</sup>+1) que concuerda con lo esperado para **96**.

La síntesis de **11** se obtuvo en rendimiento muy bajo de 29%, después de recristalizar con DMF-H<sub>2</sub>O. El espectro de IR mostró una banda en 3367 cm<sup>-1</sup> para el NH y en 1739 y 1632 cm<sup>-1</sup> dos bandas intensas para los carbonilos del carbamato y la amida. El espectro de RMN<sup>1</sup>H mostró dos señales simples en 3.48 y 3.51 ppm para NCH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>, respectivamente y en la región de los hidrógenos aromáticos señales sencillas en 7.56, 7.78 y 8.54 para H-7, H-4 y H-4' y una señal en 12.19 ppm que desaparece con D<sub>2</sub>O para el NH.

Tabla 6.2. Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos 6-11.

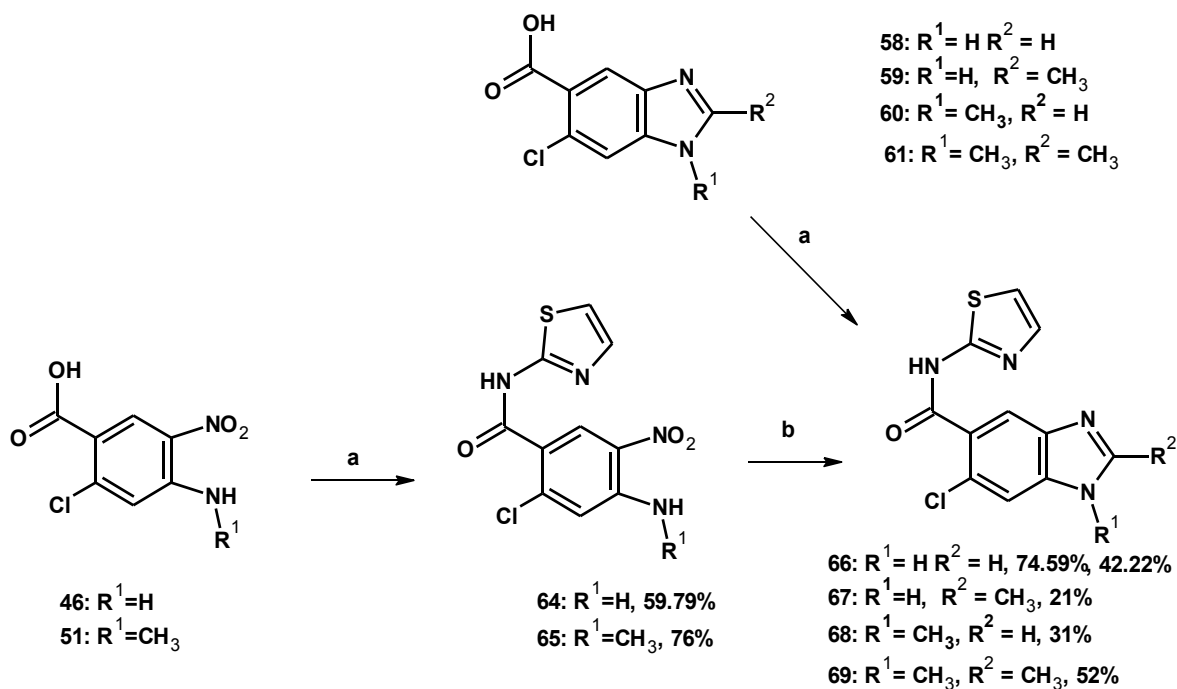
Compuesto	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas
 <p>6</p>	<p>IR (KBr) <math>\nu</math>: 3300 (NH), 1676 (CO), 1548 y 1357 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.            RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMF-<i>d</i><sub>7</sub>) <math>\delta</math>: 7.87 (s, 1H, H-7), 8.17 (s, 1H, H-4), 8.54 (s, 1H, H-2), 8.67 (s, 1H, H-4'), 13.23 (sa, NH, intercambio con D<sub>2</sub>O) ppm. EM (IE): <i>m/z</i> (%) 288 (M<sup>+</sup>-35), 179 (100), 151 (30). EM (FAB<sup>+</sup>) 324 (M<sup>+</sup>+1). <i>Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S</i>: 323.9953. Encontrado 323.9956.</p>
 <p>7</p>	<p>IR (KBr) <math>\nu</math>: 3369, 1667, 1533 y 1301 cm<sup>-1</sup>.            RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.67 (s, 1H, H-7), 8.24 (s, 1H, H-4), 8.69 (s, 1H, H-4'), 13.15 (sa, 2H, NH, intercambio con D<sub>2</sub>O) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 14.75 (CH<sub>3</sub>), 115.91 (C-7), 123.32 (C-4), 125.40 (C-5'), 142.05 (C-6), 142.80 (C-5), 147.59 (C-3a), 147.59 (C-2), 155.31 (C-7a), 162.08 (C-4'), 166.84 (CO), 173.51 (C-2') ppm. EM (IE): <i>m/z</i> (%) 302 (M<sup>+</sup>, 14), 193 (M<sup>+</sup>-144, 100), 165. EM (FAB<sup>+</sup>): 338 (M<sup>+</sup>+1, 56).</p>
 <p>9</p>	<p>IR (KBr) <math>\nu</math>: 1635, 1592, 1558, 1532, 1320, 1304.11, 1277 cm<sup>-1</sup>.            RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 3.88 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.93 (s, 1H, H-7), 8.05 (s, 1H, H-2), 8.39 (s, 1H, H-4), 8.70 (H-4'), 13.10 (NH, intercambio con D<sub>2</sub>O) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 30.130 (NCH<sub>3</sub>), 112.26 (C-7), 121.10 (C-4), 124.47 (C-5), 125.91 (C-6), 136.73 (C-5), 141.23 (C-3a), 142.13 (C-7a), 1142.69 (C-2), 147.47 (C-4'), 161.88 (CO), 166.63 (C-2') ppm.            EM (IE): <i>m/z</i> (%): 337 (M<sup>+</sup>, 1), 302 (13), 193 (100), 165 (13). EM (FAB<sup>+</sup>): 338 (M<sup>+</sup>+1, 56). AE calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 42.67; H, 2.39; Cl, 10.50; N, 20.74; S, 9.49. Encontrado: C, 42.49; H, 2.59; N, 20.55; S, 9.27.</p>
 <p>10</p>	<p>Pf: 266 °C (descomposición). IR (KBr) <math>\nu</math>: 3294, 1688, 1572, 1295 cm<sup>-1</sup>.            RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 2.52 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.60 (s, 1H, H-7), 7.95 (s, 1H, H-4), 8.48 (s, 1H, H-4'). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> (ppm): 13.48 (CCH<sub>3</sub>), 29.95 (NCH<sub>3</sub>), 110.98 (C-7), 119.98 (C-4), 124.83 (C-6), 131.85 (C-5), 135.61 (C-3a), 136.77 (C-7a), 140.42 (C-2), 146.62 (C-4'), 154.35 (C-2), 174.07 (C-2'), 174.34 (CO<sub>2</sub>H), ppm.            EM (IE): <i>m/z</i> (%) 306 (M<sup>+</sup>, 1), 271 (52), 207 (100), 179 (22). (HRMS ESI): <i>m/z</i> [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>SClNa<sup>+</sup>: 374.0091. encontrado: 374.0068</p>
 <p>11</p>	<p>IR (KBr) <math>\nu</math>: 3367, 1739, 1632 cm<sup>-1</sup>.            RMN <sup>1</sup>H ((400 MHz, Piridina-<i>d</i><sub>5</sub>) <math>\delta</math>: 3.58 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 7.60 (s, 1H, H-4), 8.12 (s, 1H, H-7), 8.71 (s, 1H, H-4'), 12.59 (sa, NH) ppm.            RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, Piridina-<i>d</i><sub>5</sub>) <math>\delta</math>: 29.84 (NCH<sub>3</sub>), 53.11 (OCH<sub>3</sub>), 111.84 (C-7), 115.53 (C-4), 126.15 (C-6), 127.91 (C-5), 142.92 (C-5'), 143.90 (C-2), 163.81 (C-2'), 167.70 (CO) ppm.            EM (HRMS ESI): <i>m/z</i> [M+Na]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SClNa<sup>+</sup>: 433.0098, Encontrado: 433.0102.</p>



La estructura de los híbridos **6**, **7**, **9**, **10** y **11** se comprobó por las bandas en IR en 1676, 1667, 1635, 1688 y 1632  $\text{cm}^{-1}$  para los carbonilos de la amida y para **11** una señal en 1739  $\text{cm}^{-1}$  para el carbonilo del carbamato; entre 1538-1545  $\text{cm}^{-1}$  y 1331-1350  $\text{cm}^{-1}$  las bandas características para el grupo nitro. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **6** cuatro señales simples en 7.87 ppm, 8.17 ppm, 8.54 ppm y 8.67 ppm, para los hidrógenos aromáticos 7, 4, 2, y 4' respectivamente; para **9** cuatro señales simples en 7.93 ppm, 8.05 ppm, 8.39 ppm y 8.69 ppm para los hidrógenos aromáticos en 7, 2, 4 y 4', respectivamente. La RMN  $^1\text{H}$  de **7** mostró tres hidrógenos aromáticos en 7.67 ppm, 8.24 ppm y 8.68 ppm, la de **10** en 7.60 ppm, 7.95 ppm y 8.48 ppm y la de **11** en 7.28 ppm, 8.43 ppm, 8.83 ppm para 7, 4 y 4' respectivamente. En los espectros de masas por IE para **6**, **7**, **9** y **10** no se observó el ion molecular, pero sí un pico ( $\text{M}^+-35$ ) que corresponde a la pérdida de cloro y un pico base  $m/z$  ( $\text{M}^+-144$ ) que corresponde a la pérdida del aminonitrotiazol. Por la técnica de  $\text{FAB}^+$  para **6**, **7** y **9** se observó un pico ( $\text{M}^++1$ ) en 342, 338 y 338 respectivamente y por la técnica de ionización por electrospray (HRMS ESI) para **10** y **11** un pico  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  en 374 y 433 respectivamente, que corresponden con lo esperado para cada uno de ellos.

### 6.3.6. Síntesis de las benzamidas 60-67

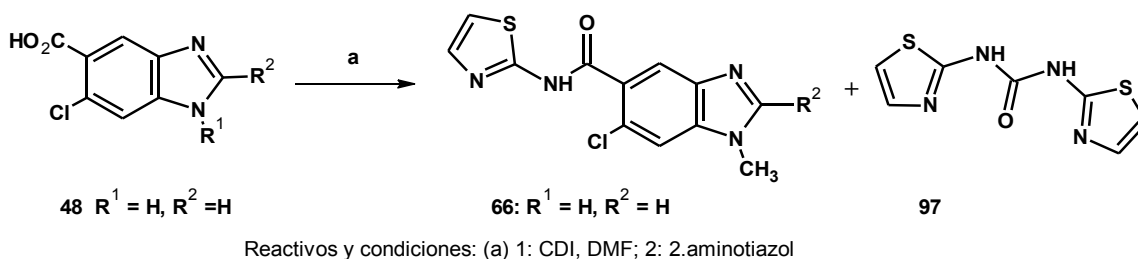
Las benzamidas **60-67** se prepararon como se muestra en el Esquema 6.16, por la misma secuencia de reacciones utilizada para **43**, cambiando el disolvente por tolueno o nitrobenzoceno para llevar a cabo la reacción de formación del cloruro de ácido en fase homogénea. Se prepararon las benzamidas **64** y **65** en 59.79 y 76% de rendimiento, respectivamente. La hidrogenación con Ni-Raney no fue muy eficiente por la baja solubilidad de los productos en el medio de reacción, por lo que se llevó a cabo la reducción con cloruro estanoso, lográndose obtener por este método solo el compuesto **66** en 66% de rendimiento. Las bencimidazolcarboxamidas **67**, **68** y **69** se prepararon a partir de los correspondientes ácidos bencimidazólicos, formando los cloruros de ácido en tolueno y nitrobenzoceno y haciéndolos reaccionar con 2-aminotiazol para dar **67**, **68** y **69** en 21, 31 y 52% de rendimiento, respectivamente. El cambio estructural se confirmó por RMN  $^1\text{H}$  por la presencia de dos señales dobles para los hidrógenos 4' y 5' del tiazol y la señal ancha entre 12 y 12.6 para el NH de la amida.



Reactivos y condiciones: (a) 1: SOCl<sub>2</sub>, tolueno; 2: 2-aminotiazol, TEA, 67.07 %, ( 92.54 % en nitrobenzeno);  
 (b) HCO<sub>2</sub>H, HCl, o CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl

**Esquema 6.9.** Síntesis de las 6-cloro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **66** y **67** y las 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamidas **68** y **69**.

Con base en los resultados obtenidos al preparar los híbridos a través de la activación del ácido con CDI, se hizo reaccionar el imidazólido de **46** con 2-aminotiazol y se obtuvo una mezcla de **66** contaminado con otro compuesto. Se purificó la mezcla por recrystalización con DMF-H<sub>2</sub>O obteniéndose un sólido blanco en 64% rendimiento. El espectro de IR mostró señales en 3114 cm<sup>-1</sup> y 1685 cm<sup>-1</sup>. El espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró solo tres señales, dos señales dobles en la región de los aromáticos en 7.15 ppm y 7.39 ppm con una *J* = 3.8 Hz y una señal ancha en 10.98 ppm que intercambiaba con D<sub>2</sub>O. En RMN <sup>13</sup>C solo se observaron 4 carbonos no equivalentes y el espectro de masas mostró un ion molecular *m/z* 226 (26% de abundancia) y se observó un pico (*M*<sup>+</sup>-100) que corresponde a una pérdida de aminotiazol y un pico base en 100 que se puede asignar al tiazolilcianato. Por los datos anteriores al compuesto obtenido se le asignó la estructura del compuesto **97**. La formación de este compuesto se puede explicar en función del exceso de CDI utilizado para formar el imidazólido que reacciona con el 2-aminotiazol.



**Esquema 6.10.** Síntesis de *N,N'*-di(1,3-tiazol-2-il)urea **97**.

## 6.4. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS DE LA SERIE 4

### 6.4.1. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**

Para preparar los compuestos híbridos de la serie 4, se preparó el 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo por dos rutas a partir de **70** y **76**.

### 6.4.2. Ruta A. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**, a partir del ácido 2-cloro-5-aminobenzoico **70**

Para preparar **18** se siguió la secuencia de reacciones propuesta en el esquema 5.13. El primer paso fue la acetilación de **70** en 94.26% de rendimiento, los cambios estructurales observados fueron en IR bandas características en  $3301\text{ cm}^{-1}$  para NH, una banda ancha entre  $2500\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  para OH del ácido carboxílico y bandas en  $1683\text{ cm}^{-1}$  y  $1638\text{ cm}^{-1}$  para los carbonilos del ácido carboxílico y la amida respectivamente. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró en 2.03 ppm una señal simple para el metilo del acetilo. En el espectro de masas se observó un ion molecular  $m/z$  213 (19 % de abundancia) que corresponde con el peso molecular esperado y un pico base  $m/z$  171 que corresponde a una pérdida de ceteno (42 %) característica de fragmentación de acetamidas.

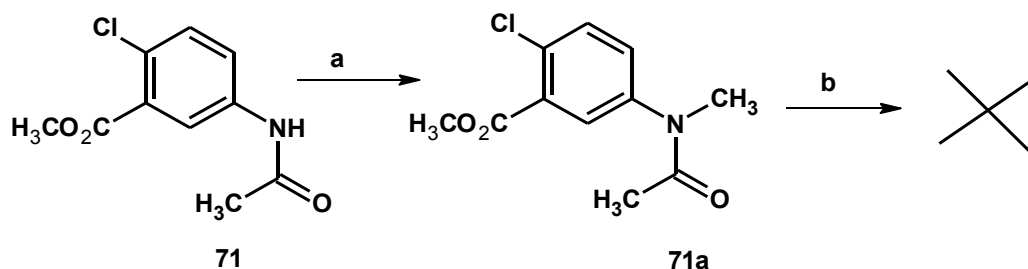
La esterificación de **71** con sulfato de dimetilo en medio básico produjo **72** en 89.53% de rendimiento. Los cambios estructurales observados fueron en IR la desaparición de la banda ancha entre  $2500\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  y una banda en  $1747\text{ cm}^{-1}$  característica de carbonilo de éster. En RMN  $^1\text{H}$  se observó en 3.89 ppm una señal simple para el metoxilo del éster.

La nitración entre  $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$  dió una mezcla de los regioisómeros **73** y **74**, determinándose una relación 43:56 por HPLC fase reversa en una columna C18. Los intentos de separarlos por recristalización no fueron exitosos. Se separó una muestra por cromatografía flash (Hexano-AcOEt, 40:60) y al compuesto menos polar se le asignó la estructura **73**. El espectro de IR mostró bandas en  $3381\text{ cm}^{-1}$  para NH y en  $1735\text{ cm}^{-1}$  y  $1708\text{ cm}^{-1}$  para los carbonilos del éster y la amida. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron dos señales simples en 8.28 ppm y 9.21 ppm para H-6 y H-3, lo que

concuera con un patrón de sustitución 1, 2, 4, 5. Al compuesto más polar se le asignó la estructura **74**, cuyo espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró un doble de doble con constantes de acoplamiento 9 Hz y 0.6 Hz para H-4 que se acopla a larga distancia con NH y una señal doble para H-3 con una constante de acoplamiento de 9 Hz, correspondiente a un patrón de sustitución 1, 2, 3, 4.

Se estudiaron otras condiciones para la reacción de nitración con la finalidad de obtener mayor proporción del compuesto **73**, pero en todos los casos el producto formado en mayor proporción fue **74**.

Para favorecer la formación de **73** se *N*-alquiló la acetamida **71** obteniéndose **71a** en rendimientos cuantitativos. Desafortunadamente en todos los experimentos de nitración realizados sobre **71a**, utilizando diferentes condiciones de reacción, se recuperó la materia prima, por lo que podemos inferir, que el impedimento estérico del grupo metilo no permite que se lleve a cabo la nitración en las posiciones *orto* a la acetamida (Esquema 6.11).

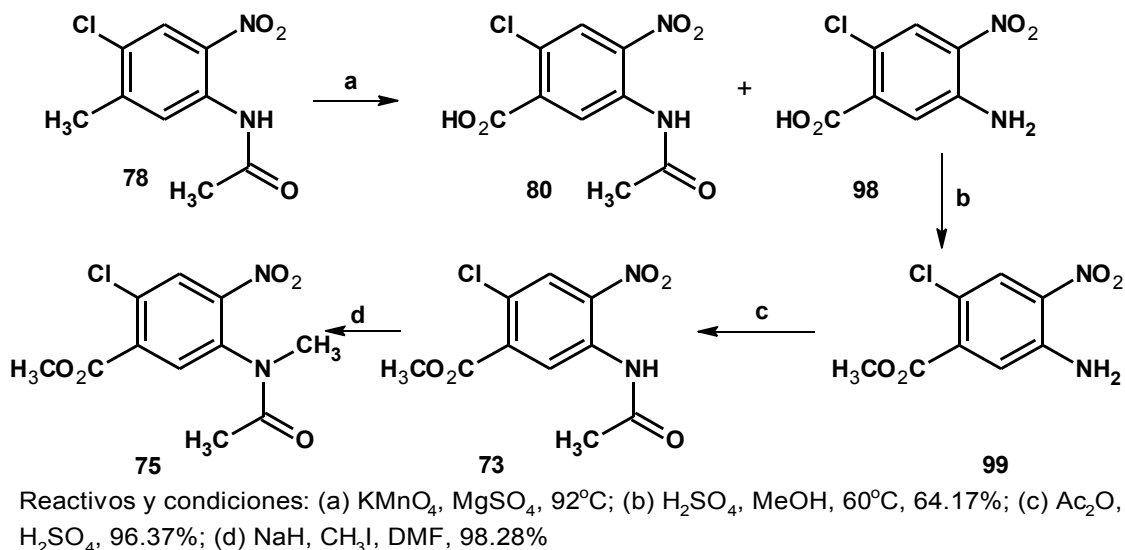


Reactivos y condiciones: (a)  $\text{CH}_3\text{I}$ , NaH, DMF; (b)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0-5° C

**Esquema 6.11.** Síntesis del 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo **71a**.

#### 6.4.3. Ruta B. Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**, a partir del 2-cloro-5-nitrotolueno **76**

Con base en los resultados anteriores se decidió cambiar de estrategia y preparar el compuesto **73** a partir del 2-cloro-5-nitrotolueno **76** (Esquema 4.14). El primer paso fue la reducción con Ni-Raney en 92.92% de rendimiento, seguido de acetilación en 91.47 % a **77**. La nitración se realizó siguiendo las indicaciones reportadas por Sharma<sup>78</sup> con  $\text{HNO}_3$  fumante entre 10-12 °C para dar 75.10% de **78** después de recristalización con EtOH. El siguiente paso fue la oxidación de **78** con  $\text{KMnO}_4$  y sulfato de magnesio a 92 °C<sup>94</sup> durante 48 horas para dar una mezcla de **80** y **98**. Para evitar la separación, la mezcla se hidrolizó y esterificó simultáneamente con MeOH en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a reflujo obteniéndose solo el compuesto **99** en 64.17% de rendimiento. La acetilación con anhídrido acético catalizada con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  condujo a **73** en 96.37% de rendimiento. Finalmente, la alquilación de **73** con yoduro de metilo, utilizando hidruro de sodio como base, produjo **75** en un 98.28% de rendimiento.



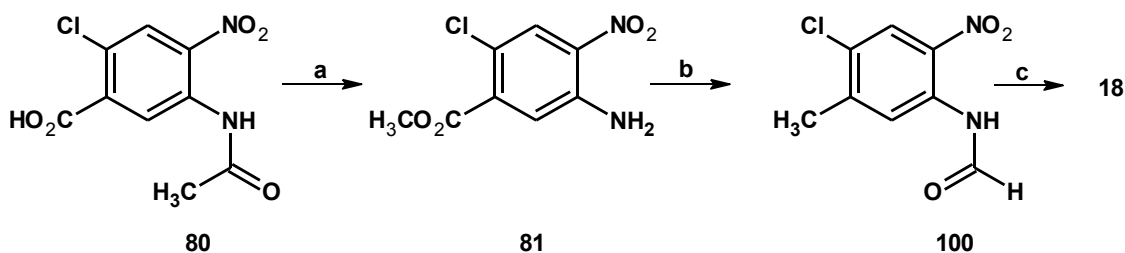
**Esquema 6.12.** Síntesis del 5-[acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo **75**.

El espectro de IR de **75** mostró la desaparición de la banda de estiramiento de N-H y se observaron bandas intensas en  $1718\text{ cm}^{-1}$  y  $1669\text{ cm}^{-1}$  para los carbonilos de éster y amida así como la presencia de bandas características del grupo nitro en  $1524\text{ cm}^{-1}$  y  $1396\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaron señales duplicadas ya que debido al atropoisomerismo, el impedimento estérico no permite la interconversión de los conformeros, detectándose las señales para cada uno de ellos. El cambio estructural se determinó por la señal en 3.20 ppm y 3.45 ppm para  $\text{CH}_3\text{N}$ . Ya contando con **75** se procedió a la hidrólisis ácida con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en  $\text{MeOH}$  para dar **18** en 98.8% de rendimiento. El espectro de IR presentó señales características del estiramiento N-H de la amina secundaria en  $3389\text{ cm}^{-1}$  y en  $1733\text{ cm}^{-1}$  del carbonilo de éster, así como la desaparición de la señal del carbonilo de la amida. En RMN  $^1\text{H}$  se observan dos señales simples en 3.06 ppm y 3.97 ppm para los metilos  $\text{CH}_3\text{N}$  y  $\text{CH}_3\text{O}$  respectivamente y una señal ancha en 7.91 ppm que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  para N-H. Por análisis elemental se obtuvo una fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$  que coincide con la esperada para **18**.

#### 6.4.4. Síntesis de **18** vía metilación reductora

Otra variante de la ruta B fue la esterificación e hidrólisis de **80** en un solo matraz para dar **81** en 85% de rendimiento. El espectro de IR de **80** mostró dos bandas intensas y finas para el estiramiento de N-H de la amina primaria y la desaparición de la banda del carbonilo de la amida. El compuesto **81** se sometió a una metilación reductora,<sup>97</sup> vía la formación de la formamida **100** con anhídrido acético fórmico, el cual fue preparado *in situ* a partir de anhídrido acético y ácido fórmico en 96.27 % de rendimiento. El cambio estructural se confirmó por el una señal simple en 8.29 ppm para el hidrógeno de la formamida y una señal en 10.17 ppm que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$

para el N-H de la formamida y la RMN  $^{13}\text{C}$  mostró señales para cada uno de los carbonos, así como el análisis elemental una fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_5$ . La reducción con el complejo de borano-sulfuro de dimetilo ( $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ) a **18** procedió con 91.36 % de rendimiento.

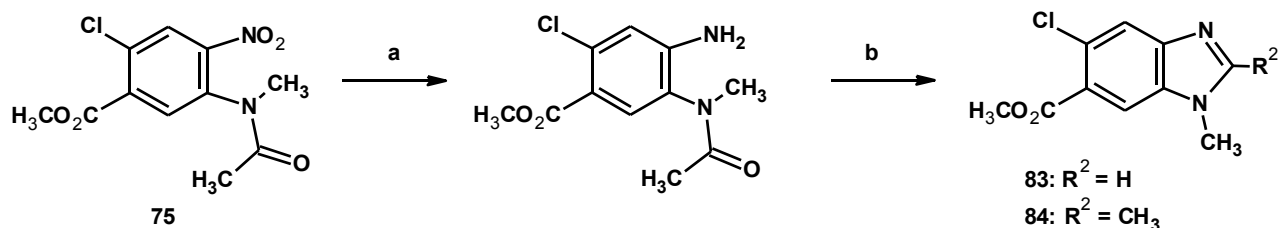


Reactivos y condiciones: (a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $60^\circ\text{C}$ ; (b) AcOCOH; (c)  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$

**Esquema 6.13.** Ruta B bis: Síntesis del 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**.

#### 6.4.5. Síntesis de los ácidos 5-cloro-1*H*-bencimidazol-6-carboxílicos **85**, **86** y **88**

La preparación de los ácidos se hizo utilizando las mismas condiciones de los compuestos de las series anteriores. Para obtener **83** se redujo **18** por hidrogenación catalítica con Ni-Raney, seguido de ciclocondensación con ácido fórmico en 93% de rendimiento. La preparación de **84** se hizo por hidrogenación de **75**, que procedió limpiamente (ccf) a la amina correspondiente. Se adicionaron 3 equivalentes de ácido acético y una gota de HCl y se calentó a  $92^\circ\text{C}$  con agitación durante 12 horas obteniéndose **84** en un 90 % de rendimiento.

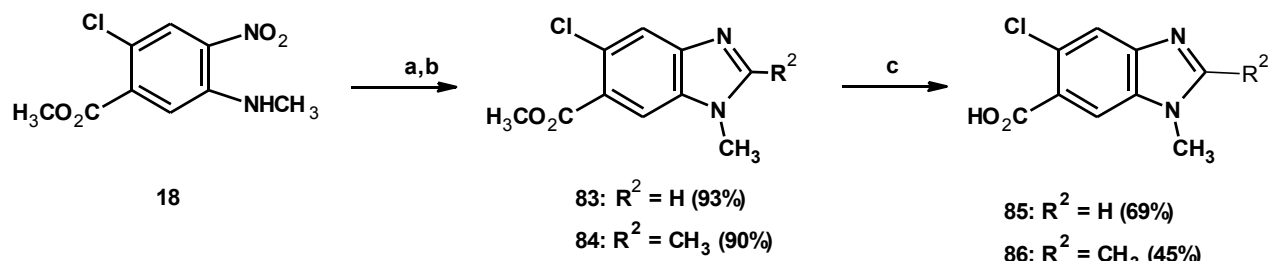


Condiciones y Reactivos: (a)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney; (b)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , HCl, 93%, o  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , HCl, 90%

**Esquema 6.14.** Síntesis del 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo **83** y el 5-cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo **84**.

Los espectros de IR de **83** y **84** mostraron bandas en  $1718\text{ cm}^{-1}$  y  $1725\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo del éster, en RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **83** dos señales simples en 3.87 ppm y 3.93 ppm, para los metilos del metoxilo y *N*-Metilo y tres señales sencillas para los hidrógenos aromáticos en 4, 7 y 2 en 7.86 ppm, 7.94 ppm y 8.01 ppm, respectivamente. Para **84** se observaron tres señales simples para los metilos en 1 y 2 y el metoxilo del éster y dos señales sencillas para los hidrógenos en 4 y 7 en 7.24 ppm y 7.84 ppm, respectivamente. Se procedió a la hidrólisis con hidróxido de

potasio al 30% en las condiciones ya establecidas para dar los ácidos **85** y **86** en 69.3 y 45% de rendimiento respectivamente (Esquema 6.15).



Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>, Ni-Raney, MeOH; (b) HCO<sub>2</sub>H, HCl, o CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl, (c) KOH, luego H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

**Esquema 6.15** Síntesis de los ácidos 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **85** y 5-cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **84**.

Los datos espectroscópicos de **85** y **86** mostraron en IR bandas en 1710 cm<sup>-1</sup> y 1699 cm<sup>-1</sup> para los carbonilos de los ácidos carboxílicos. En RMN <sup>1</sup>H se observó para **85** una señal simple en 3.88 ppm para el metilo y tres señales simples para los hidrógenos aromáticos 4,7 y 2 en 7.79 ppm, 8.01 ppm y 8.46 ppm, respectivamente; para **86** dos señales simples en 2.53 ppm y 3.75 ppm para los metilos en 1 y 2 y dos señales señales simples para los hidrógenos aromáticos 4 y 7 en 7.62 ppm y 7.98 ppm.

El ácido carbamato **88** se obtuvo por hidrogenación del ácido **87** con Ni-Raney en caliente, seguido de ciclocondensación con 1,3-bis(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en MeOH en un 70 % de rendimiento de producto crudo. En IR se observaron las bandas 1708 cm<sup>-1</sup> y 1643 cm<sup>-1</sup> para los carbonilos del carbamato y del ácido carboxílico y en RMN <sup>1</sup>H dos señales simples en 3.51 ppm y 3.63 ppm para los dos metilos y para los hidrógenos aromáticos 4 y 7 dos señales simples en 7.47 ppm y 7.83 ppm y en 12.24 ppm una señal ancha para los NH y OH del carbamato y del ácido carboxílico que intercambia con D<sub>2</sub>O.

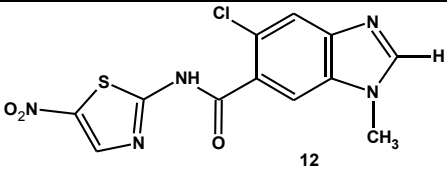
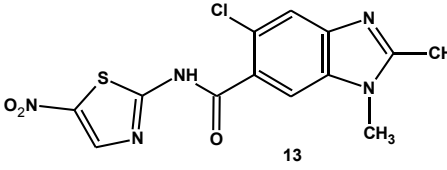
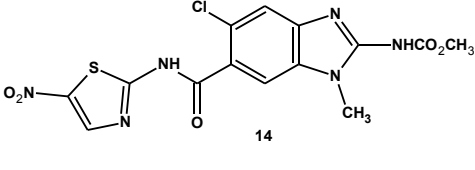
#### 6.4.6. Síntesis de los híbridos 12-14 de la Serie 4

Ya teniendo los ácidos requeridos, se sintetizaron los híbridos **12**, **13** y **14** en las condiciones ya establecidas para las series anteriores: formación del derivado imidazólido en DMF anhidra, acoplamiento con 2-amino-5-nitrotiazol y DBU para **12** y **13**, obteniéndose los compuestos híbridos en 96, 79.94 y 51.11% de rendimiento, respectivamente.

La estructura de los híbridos **12,13** y **14** se comprobó por sus datos espectroscópicos y espectrométricos (Tabla 6.3). En IR se observaron bandas en 1628 cm<sup>-1</sup>, 1649 cm<sup>-1</sup> y 1659 cm<sup>-1</sup> para los carbonilos de la amida y entre 1538-1545 cm<sup>-1</sup> y 1331-1350 cm<sup>-1</sup> las bandas características para

el grupo nitro. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **12** cuatro señales simples asignados a los hidrógenos aromáticos 4, 7, 2 y 4' en 7.17 ppm, 8.02 ppm, 8.31 y 8.53 ppm respectivamente. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **13** tres señales simples asignados a los hidrógenos aromáticos 4, 7, y 4' en 7.59 ppm, 7.91 ppm y 8.73 ppm, respectivamente. En RMN  $^1\text{H}$  se observaron para **14** tres señales simples asignados a los hidrógenos aromáticos 4, 7, y 4' en 7.46 ppm, 7.97 ppm y 8.61 para 4, 7 y 4' respectivamente. En los espectros de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup> de alta resolución se observaron picos ( $M^+1$ ) en 338 para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ , 352 para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  y 411 para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$  que corresponden con los esperados para **12**, **13** y **14**.

**Tabla 6.3.** Propiedades espectroscópicas y espectrométricas de los híbridos **12-14**

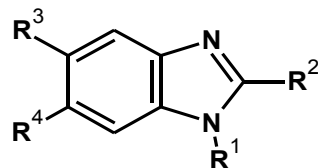
Compuesto	Propiedades espectroscópicas y espectrométricas
	<p>IR(KBr) <math>\nu</math>: 1628 (CO), 1502 y 1583 (<math>\text{NO}_2</math>)</p> <p>RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 3.86 (s, 3H, <math>\text{NCH}_3</math>), 7,17 (s, 1H, H-4), 8.02 (s, 1H, H-7), 8.31 (s, 1H, H-2), 8.53 (s, 1H, H-4').</p> <p>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (100 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 30.79 (<math>\text{CH}_3\text{N}</math>), 111.96 (C-7), 119.83 (C-4), 124.45 (C-5'), 131.94 (C-5), 132.83 (C-6), 144.22 (C-3a), 145.37 (C-2), 147.12 (C-4'), 171.62 (C=O), 172.54 (C-2').</p> <p>EM (FAB<sup>+</sup>): <math>m/z</math> (%): 338 (<math>M^+1</math>, 45). Calculado 338.0109 para <math>\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}</math> encontrado: 338.009.</p>
	<p>IR(KBr) <math>\nu</math>: 3446 (NH), 1649</p> <p>RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 2.40 (s, 3H, <math>\text{CH}_3\text{C}</math>), 323 (s, 3H, <math>\text{CH}_3\text{N}</math>), 7.59 (s, 1H, H-4), 7.91 (s, H-7), 8.72 (s, 1H, H-4'), 8.85 (s, 1H, -NH-, intercambia con <math>\text{D}_2\text{O}</math>)</p> <p>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (100 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 13.93 (<math>\text{CH}_3\text{C}</math>), 29.89 (<math>\text{CH}_3\text{N}</math>), 114.60 (C-7), 120.40 (C-4), 125.75 (C-5), 133.01 (C-6), 135. (C-7a), 144.85 (C-3a), 155.46 (C-2), 175.21 (C=O ó C-2').</p> <p>FAB<sup>+</sup>: 352 (<math>M^+1</math>, 2%). 352.0443 calculado para <math>\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}</math>. encontrado 352.0280.</p>
	<p>IR(KBr) <math>\nu</math>: 3330 (NH), 1659 (CO), 1600, 1609, 1588, 1535 y 1330, 1285, 1204, 1172</p> <p>EM (FAB<sup>+</sup>): 411 (<math>M^+1</math>, 24 %)</p> <p>RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, TFA-<math>d</math>) <math>\delta</math> (ppm): 3.21 (s, 3H, <math>\text{NCH}_3</math>), 3.99 (s, 3H, <math>\text{OCH}_3</math>), 7.46 (s, 1H, H-4), 7.97 (s, 1H, H-7), 8.61 (s, 1H, H-4'). Todas las señales se observaron duplicadas.</p> <p>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (100 MHz, TFA-<math>d</math>) <math>\delta</math> (ppm): 30.73 (<math>\text{NHCH}_3</math>), 55.92 (<math>\text{OCH}_3</math>), 114.60 (C-4), 117.20 (C-7), 119.85 (C-5), 128.54 (C-7a), 129.43 (C-6), 131.97 (C-5'), 134.67 (C-3a), 144.06 (C-2), 146.70 (C-4'), 153.77 (<math>\text{CO}_2\text{CH}_3</math>), 163.74 (C-2'), 166.39 (CONH).</p> <p>EM (HRMS ESI): <math>m/z</math> [<math>M+\text{Na}</math>]<sup>+</sup> calculado para <math>\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_5\text{SClNa}^+</math>: 433.0098, encontrado: 433.0127.</p> <p>EM (FAB<sup>+</sup>) 411 (<math>M^+1</math>, 24 %). 411.0273 calculado para <math>\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}</math>. Encontrado 411.0300.</p>



## 6.5 PARTE BIOLÓGICA

Resultados de actividad antiprotozoaria de los híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos contra *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania Mexicana*.

**Tabla 6.4** Actividad antiprotozoaria (IC<sub>50</sub>) de los compuestos híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores.



Compuesto	<i>G. intestinalis</i> IC <sub>50</sub> (μM)	<i>E. histolytica</i> IC <sub>50</sub> (μM)	<i>T. vaginalis</i> IC <sub>50</sub> (μM)
1: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.254±0.008	0.069±0.007	0.340±0.015
2: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.027±0.002	0.006±0.004	0.082±0.005
3: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CF <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.190±0.002	0.032±0.004	0.356±0.007
4: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = SCH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.218±0.017	0.003±0.000	0.208±0.007
5: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.045±0.004	0.033±0.006	0.070±0.018
38: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = TAC	0.705*	0.010±0.003	0.407*
39: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = TAC	8.090*	0.024±0.008	0.521*
40: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CF <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = TAC	0.051±0.009	0.051±0.007	0.837±0.121
41: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = SCH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = TAC	0.496*	0.041±0.012	0.634*
29: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.224±0.076	0.590±0.144	0.820±0.253
30: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	2.245±0.208	1.822±0.323	3.452±0.219
31: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CF <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.047±0.003	0.039±0.003	0.096±0.009
32: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = SCH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.308±0.041	0.281±0.035	0.202±0.025
33: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.080±0.011	0.108±0.006	0.508±0.230
6: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.063±0.002	0.063±0.002	0.133±0.009
7: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = NTAC	0.037±0.002	0.034±0.002	0.086±0.017
67: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.043±0.007	0.034±0.005	0.152±0.012
58: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.181±0.004	0.109±0.004	0.145±0.011
59: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.040±0.003	0.026±0.003	0.057±0.007
60: R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> =NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.032±0.003	0.065±0.008	0.130±0.010
9: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.039±0.004	0.027±0.004	0.114±0.010
10: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.027±0.002	0.023±0.000	0.070±0.018
11: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.118±0.009	0.060±0.005	0.128±0.002
69: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = NTAC, R <sup>4</sup> = Cl	0.039±0.005	0.031±0.002	0.176±0.009
61: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.283±0.010	0.074±0.010	0.252±0.060
62: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.256±0.035	0.979*	0.347±0.019
63: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> H, R <sup>4</sup> = Cl	0.065±0.003	0.076±0.013	0.343±0.094
12: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = NTAC	0.096±0.015	0.037±0.006	0.129±0.011
13: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = NTAC	0.071±0.004	0.026±0.004	0.087±0.006
14: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = NTAC	0.041±0.007	0.021±0.016	0.055±0.005
85: R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.069±0.010	0.083±0.003	0.197±0.003

Compuesto	<i>G. intestinalis</i> IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	<i>E. histolytica</i> IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	<i>T. vaginalis</i> IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
<b>86:</b> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.231±0.025	0.098±0.038	0.131±0.022
<b>88:</b> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = Cl, R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> H	0.060±0.005	0.044±0.007	0.132±0.007
<b>NTZ</b>	0.015±0.002	0.054±0.002	0.107±0.009
<b>ABZ</b>	0.046±0.009	55.274±18.845	1.656±0.104
<b>MTZ</b>	1.224±0.021	0.429±0.029	0.213±0.004

NTAC: 5-nitrotiazolilaminocarbonilo; TAC: tiazolilaminocarbonilo.

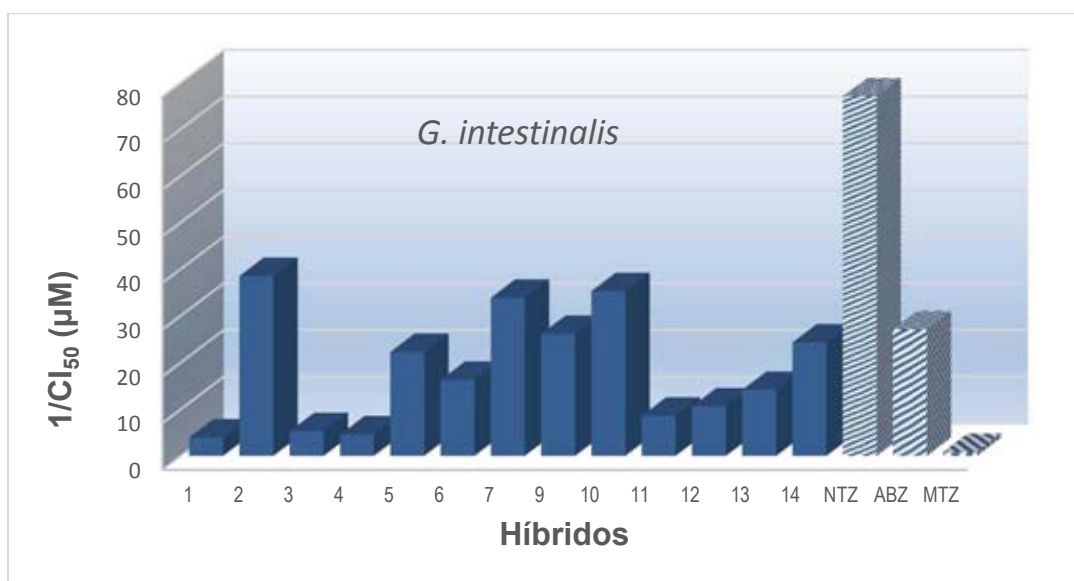
\* Solo se cuenta con una lectura o el promedio

### 6.5.1. Pruebas de actividad biológica *in vitro* contra los protozoarios

Como se puede observar por los resultados obtenidos de actividad biológica (Tabla 6.4), todos los compuesto híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y los ácidos precursores fueron activos contra los tres protozoarios *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*.

### 6.5.2. Resultados de la actividad de los híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra *G. Intestinalis*

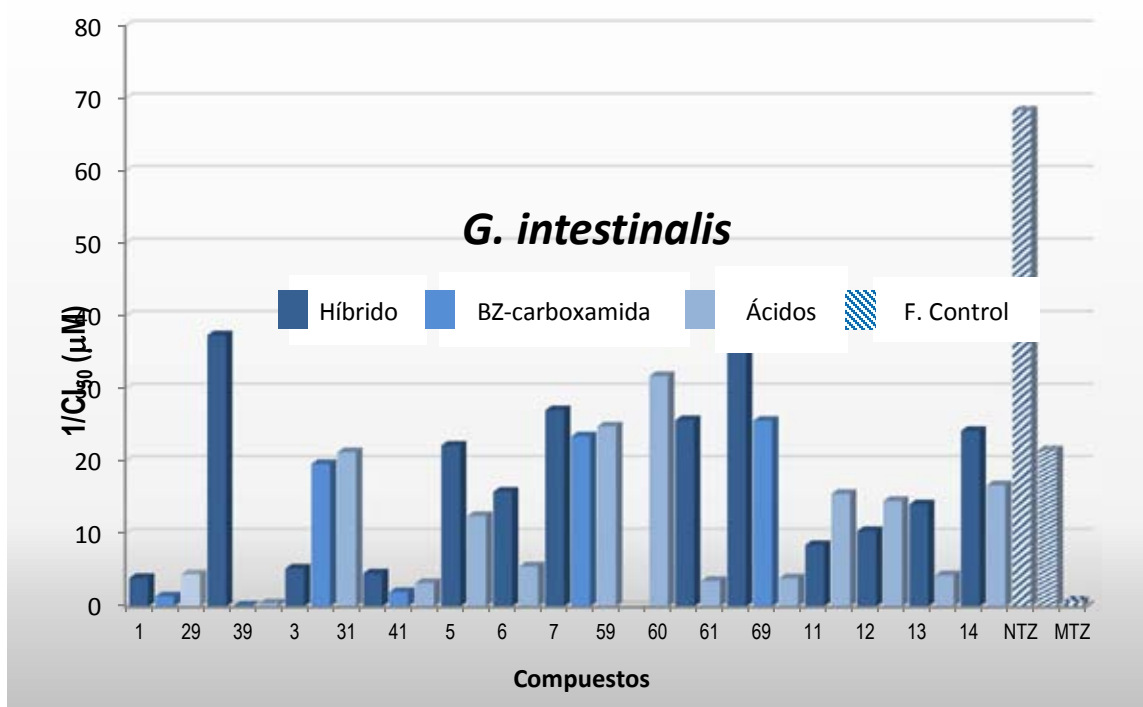
Todos los compuestos híbridos fueron menos potentes que NTZ; **2, 7, 10** presentaron mayor actividad que ABZ. Los híbridos fueron de 5-43 veces más potentes que MTZ, que es el fármaco de elección para el tratamiento de esta parasitosis (Gráfica 6.1), destacando **2, 5, 7, 9, 10 y 14** que fueron 47, 27, 41, 31, 43 y 29 veces más potentes (Gráfica 6.1).



**Gráfica 6.1.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra *G. intestinalis*.

Las bencimidazolcarboxamidas no nitradas fueron menos activas que sus correspondientes híbridos, excepto **40** que fue más activa. Estas bencimidazolcarboxamidas tuvieron un comportamiento semejante a sus híbridos, siendo menos activas que NTZ y ABZ y más activas que MTZ, destacando **40**, **67** y **69** que fueron 24, 23 y 26 veces más activas. Los resultados anteriores demuestran que la presencia del grupo nitro no es el responsable de la actividad antiprotozoaria (Gráfica 6.2).

La actividad de los ácidos precursores siguió un comportamiento semejante a sus híbridos, con respecto a NTZ, ABZ y MTZ. Pero la mayor parte de los ácidos fueron menos activos que sus correspondientes híbridos, siendo los que tienen un H o un CF<sub>3</sub> los que presentaron mayor actividad probablemente debido a una mayor solubilidad y los NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> por la actividad antiparasitaria ya demostrada por los carbamatos (Gráfica 6.2).

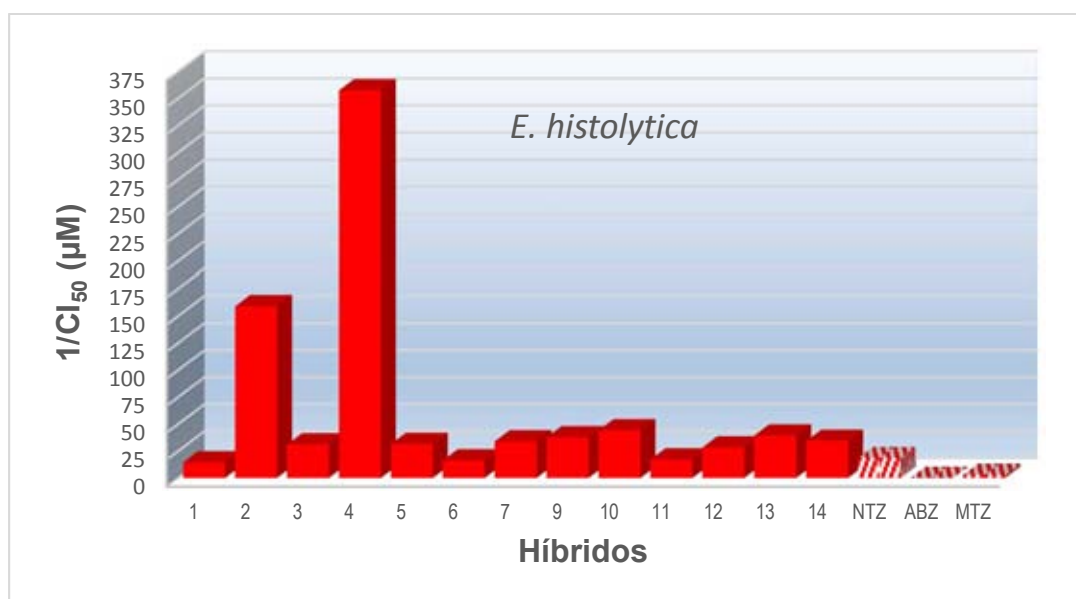


**Gráfica 6.2.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra *G. intestinalis*.

### 6.5.3. Resultados de la actividad antiprotozoaria de los híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores, contra *E. histolytica*.

En los ensayos contra *E. histolytica* todos los compuestos híbridos fueron más potentes que ABZ y MTZ, siendo los mejores **2** y **4** que resultaron ser 68 y 150 veces más potentes y 10 de los compuestos híbridos fueron más potentes que NTZ, destacando **2** y **4** que fueron 9 y 19 veces más potentes; sólo **1**, **6** y **11** presentaron actividad ligeramente menor.

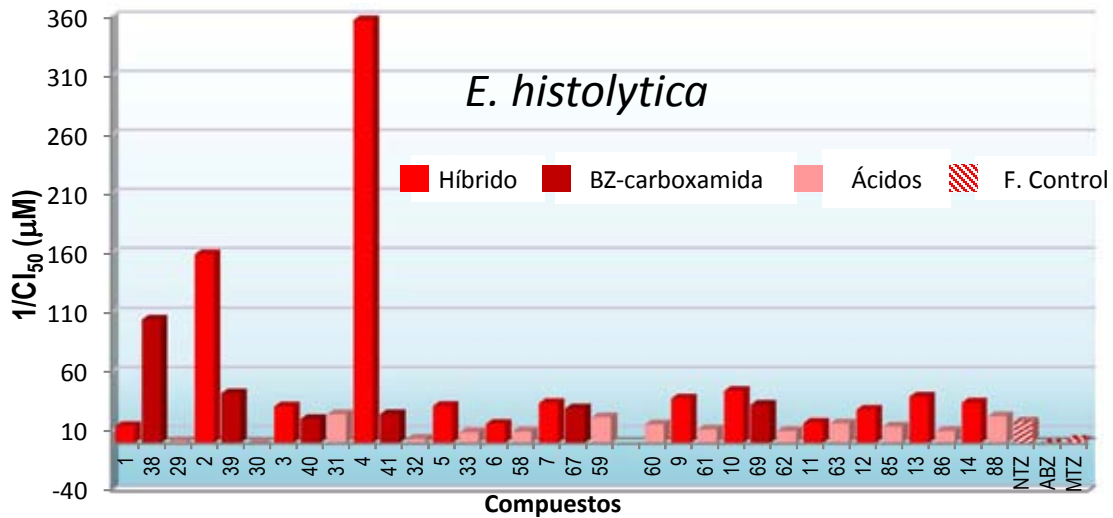
En la mayoría de los casos la combinación de los dos grupos farmacóforos mejora la actividad con respecto a los precursores de forma individual (Gráfica 6.3).



**Gráfica 6.3.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra *E. histolytica*.

La actividad antiprotozoaria de las bencimidazol-carboxamidas contra *Entamoeba histolytica* siguió el mismo patrón de actividad que sus correspondientes híbridos. Las bencimidazolcarboxamidas fueron menos activas que sus correspondientes híbridos, por lo que la presencia del grupo nitro no es un requisito para la actividad antiprotozoaria

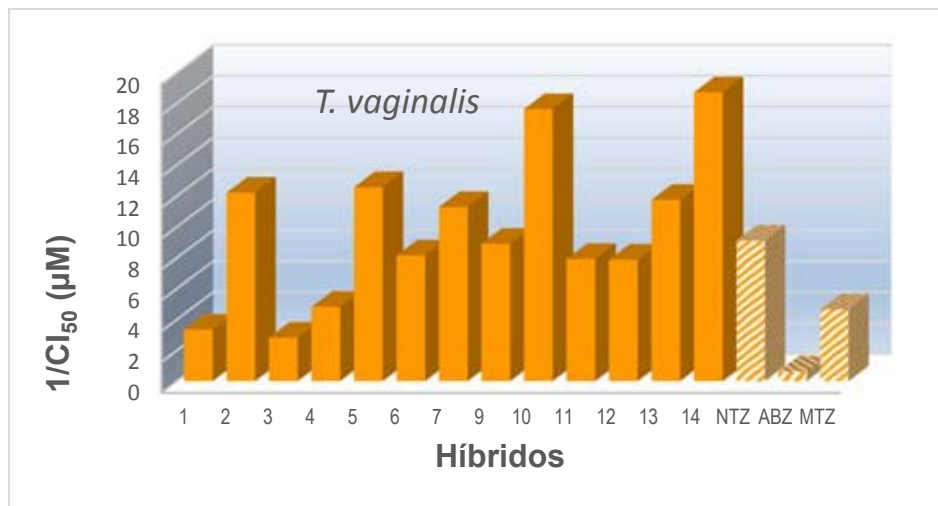
Para el caso de los ácidos bencimidazolcarboxílicos precursores, en la mayoría de los casos fueron menos activos que sus híbridos, menos activos que NTZ y más activos que ABZ y MTZ (Gráfica 6.4).



**Gráfica 6.4.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos, bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra *E. histolytica*.

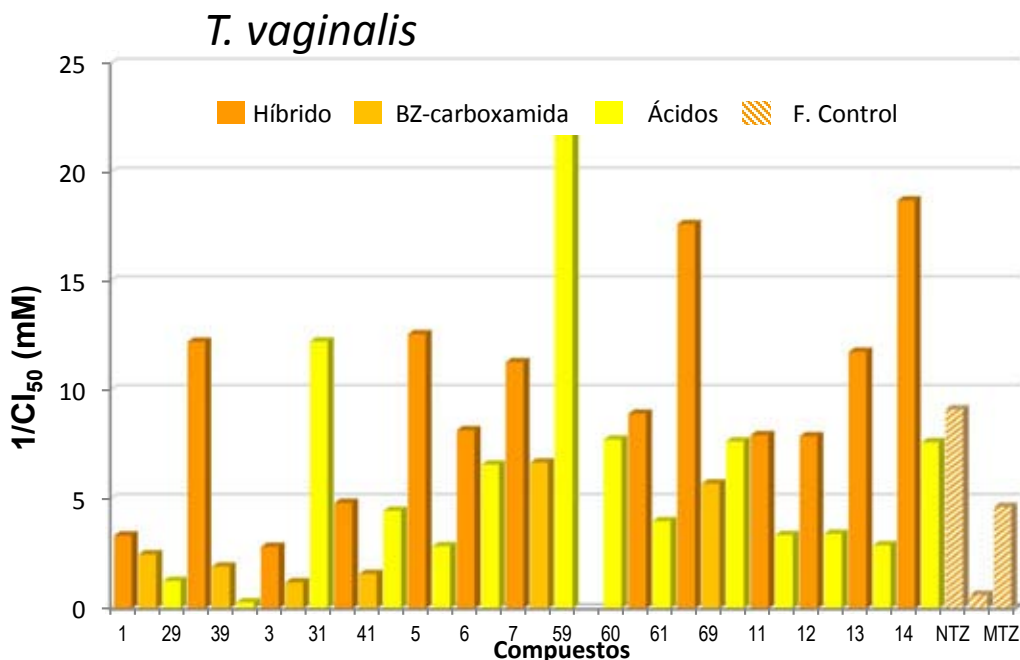
**6.5.4. Resultados de la actividad de los híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores, contra *T. vaginalis***

En los ensayos contra *T. vaginalis* todos los híbridos fueron más potente que el ABZ destacando **2, 5, 7, 10, 13 y 14** que fueron 20, 24, 19, 24, 19 y 30 veces más potentes. La mayoría de los híbridos presentaron una mejor actividad que el MTZ, que es el fármaco de elección, destacando **2, 5, 7, 10, 13 y 14** que fueron 2.6, 3, 2.5, 3.1, 2.5 y 4 veces más potente respectivamente. Los híbridos **1, 3, 4, 6, 11 y 12** presentaron menor actividad que NTZ y **2, 5, 7, 13** presentaron actividad semejante, solo **10 y 14** fueron 1.5 y 2 veces más potentes (Gráfica 6.5).



**Gráfica 6.5.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos contra *T. vaginalis*.

Todas las bencimidazolcarboxamidas fueron menos activas que el ABZ y sólo **67** y **69** presentaron actividad semejante al MTZ y menor actividad que la NTZ. Para el caso de los ácidos bencimidazolcarboxílicos precursores en la mayoría de los casos fueron menos activos que sus híbridos, fueron menos activos que NTZ y más activos que ABZ y MTZ. (Gráfica 6.6).



**Gráfica 6.6.** Actividad antiprotozoaria de los híbridos, las bencimidazolcarboxamidas y sus ácidos bencimidazólicos precursores contra *T. vaginalis*.

#### 6.5.5. Resultados de la actividad de los híbridos contra los tres protozoarios

Como se puede observar, todos los híbridos presentaron muy buena actividad contra *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*, que van desde IC<sub>50</sub> 0.35  $\mu$ M a 0.0028  $\mu$ M, mostrando todos los híbridos ser mejores giardicidas que MTZ y los híbridos con un grupo metilo en posición 2 que el ABZ. Todos los híbridos presentaron mejor actividad tricomonocida que ABZ y semejante o mayor que MTZ y solo los que tienen un grupo metilo o carbamato en posición 2 fueron mejores que NTZ. En lo que respecta a la actividad amebicida todos los híbridos fueron mejores que MTZ y ABZ y similares o mejores que NTZ.

#### 6.5.6. Resultados de la actividad antiprotozoaria contra *T. cruzi* y *Leishmania mexicana*

Los híbridos de la primera serie se evaluaron contra tripomastigote de *T. cruzi* y *Leishmania mexicana* no observándose actividad contra los dos protozoarios.

### 6.5.7. Resultados de las pruebas biológicas contra *Trichinella spiralis*

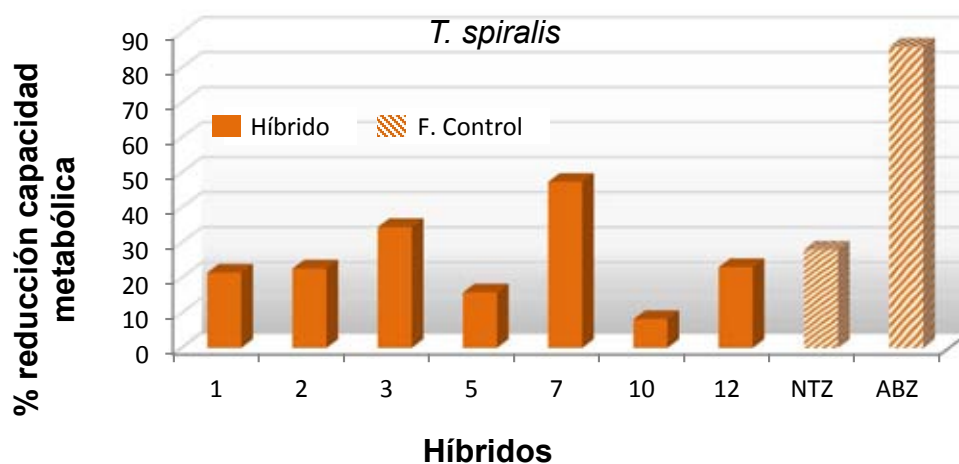
Los resultados de la actividad antihelmíntica contra *T. spiralis* se muestran en la Tabla 6.5 y en la gráfica 6.7

**Tabla 6.5.** Actividad antihelmíntica contra *T. spiralis*

Compuesto	T spiralis % reducción capacidad metabólica
1	21.42
2	22.61
3	34.4
4	NE
5	15.8
6	NR
7	47.3
9	NR
10	8.17
12	23
13	NR
NTZ	28
ABZ	86

NE: No evaluados; NR: no hubo respuesta

Se determinó el por ciento de reducción de *T. spiralis* encontrándose que todos los compuestos híbridos probados mostraron menor actividad que el ABZ, el híbrido 7 fue el que presentó los mejores resultados con un 47% de reducción, lo cual concuerda con las observaciones antes mencionadas, que la capacidad antihelmíntica se ve favorecida cuando en posición 1 está un H y disminuida cuando el sustituyente es metilo.



**Gráfica 6.7.** Reducción de los híbridos contra *T. spiralis*.

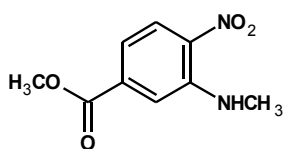
**6.5.8. Resultados de las pruebas biológicas contra *Hymenolepis nana* y *Taenia crassicep***

También se probaron los compuestos híbridos **1-5** (serie 1) contra *Hymenolepis nana* ninguno presentó actividad a dosis de 4 mg y contra el metacestodo de *Taenia crassicep* pero tampoco se observó algún efecto.

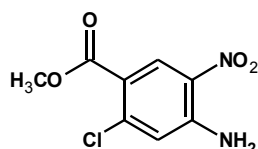


## 7. CONCLUSIONES

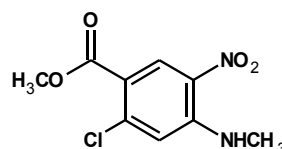
- Los resultados obtenidos en este trabajo nos permitieron corroborar la hipótesis planteada solo para algunos de los compuestos híbridos sintetizados, que presentaron un efecto sinérgico.
- Se sintetizaron 13 nuevos compuestos híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos utilizando reacciones sencillas. Todos los compuestos se caracterizaron por técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- Se sintetizaron y caracterizaron seis nuevas 1,3-tiazol-2-ilbencimidazol-5(6)-carboxamidas.
- Se sintetizaron y caracterizaron los 14 ácidos bencimidazol-5(6)-carboxílicos precursores, siendo la mayoría de ellos compuesto nuevos.
- Se prepararon **15**, **16**, **17**, **18** y se estableció su estructura por métodos espectroscópicos.



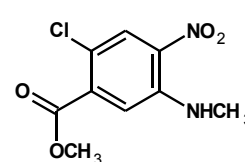
15



16

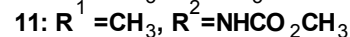
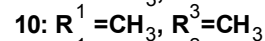
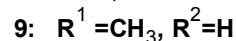
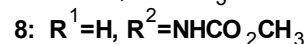
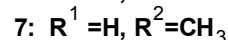
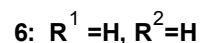
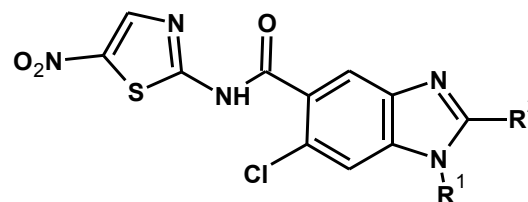
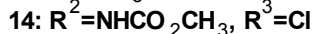
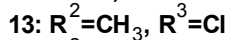
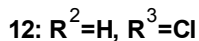
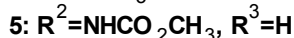
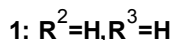
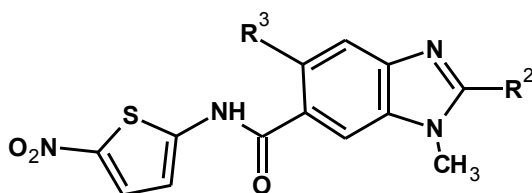


17



18

- Los compuestos híbridos de nitazoxanida-derivados bencimidazólicos, 1,3-tiazol-2-ilbencimidazol-5(6)-carboxamidas y ácidos bencimidazol-5(6)-carboxílicos se evaluaron contra los protozoarios: *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*. Todos mostraron actividad ante los tres protozoarios.



- La actividad de todos los compuestos híbridos contra *G. intestinalis* fue mejor que con MTZ. Solo **2**, **7** y **10**, que tienen un grupo metilo en 2, presentaron mejor actividad que ABZ y todos fueron menos activos que NTZ.

- Todos los compuestos híbridos presentaron actividad comparable o mucho mayor que NTZ , MTZ y ABZ contra *E. histolytica*, destacando **2** y **4** que fueron 68 y 150 veces más potentes que MTZ y 9 y 19 veces más potentes que NTZ. Destaca como mejor amebicida **4** que tiene un grupo metiltilio en posición 2.
- Todos los híbridos fueron más potentes que ABZ y la mayoría más potentes que MTZ contra *T. vaginalis*. Solo **2**, **5**, **7**, **10**, **13** y **14**, que tienen grupos metilo y carbamato en posición 2 presentaron mejor actividad que NTZ.
- La actividad observada para los híbridos no muestra que los compuestos con cloro sean más potentes que los que no tienen cloro.
- La mayoría de las 1,3-tiazol-2-ilbencimidazol-5(6)-carboxamidas fueron menos activas que sus correspondientes híbridos, lo que sugiere que el grupo nitro no es el único responsable de la actividad antiprotozoaria y que los dos grupos farmacóforos pueden estar actuando sobre blancos biológicos diferentes.
- La actividad antihelmíntica de los compuestos híbridos contra *T. spiralis* fue menor en todos los casos que la del albendazol. El híbrido **7** fue el que presentó los mejores resultados con un 47% de reducción de la capacidad metabólica, lo que concuerda con lo que se ha venido observando, que la capacidad antihelmíntica se ve favorecida , cuando hay un H en posición 1 del bencimidazol, y disminuida cuando el sustituyente es metilo.
- Es importante mencionar que aún los ácidos carboxílicos precursores que presentaron actividades menores que las de los híbridos, pueden ser buenos candidatos, porque presentan las ventajas de ser moléculas más pequeñas, más solubles y que por tener el grupo carboxílico pueden ser administradas en forma de sales.
- Los resultados obtenidos con los compuestos híbridos son muy prometedores, destacando principalmente como potentes tricomonocidas y amebicidas, porque su actividad en la mayoría de los casos superó a la nitazoxanida, que actualmente es el fármaco de amplio espectro indicado para el tratamiento de algunas enfermedades causadas por protozoarios y helmintos, por lo que es necesario continuar con el estudio de estos compuestos, que pueden ofrecer una alternativa a los ya existentes como nuevos fármacos antiparasitarios.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1. INSTRUMENTACIÓN

Los puntos de fusión (pf:) se determinaron en un aparato marca Büchi modelo B-540 y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier, marca Perkin Elmer modelo FT-IR-1605, en pastilla de bromuro de potasio. La frecuencia de las señales se reporta en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ) y carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se determinaron en un espectrómetro marca Varian modelo VRX-300 y 400 MHz y 500 MHz Bruker spectrometer, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y DMSO- $d_6$ , DMF- $d_7$ ,  $\text{CD}_6\text{CO}$  o  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$  como disolventes, como se indica en la parte experimental. Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), por técnica de impacto electrónico (IE) o mediante la técnica  $\text{FAB}^+$  en un aparato JEOL JMS-SX102A, Thermo-Electron. Modelo DFS (Double Focus Sector) para baja y alta resolución (HRMS), así como para alta también en un Waters Synapt® G2-S instrumento acoplado con una fuente de electrospray (ESI). La simbología empleada es:  $m/z$  (masa/carga),  $\text{M}^{++}$  (ión molecular),  $\text{M}^{++1}$ ,  $\text{M}^{++2}$  (picos isotópicos). Los análisis elementales CHNSO, en un Analizador elemental Modelo Fisons EA1108. Los compuestos conocidos se identificaron por sus constantes físicas y no se caracterizaron espectroscópicamente. La cromatografía HPLC fue en una bomba binaria serie 200 Perkin Elmer acoplada a un UV-visible Applied Biosystem detector y una válvula de inyección con un loop de 20  $\mu\text{L}$  (Rheodyne 7225).

Las hidrogenaciones catalíticas se realizaron empleando un hidrogenador marca Parr modelo 3916EG con 60 lb/pulg<sup>2</sup> o 40lb/pulg<sup>2</sup> (de requerir calentamiento) y 250 mL como máxima capacidad, utilizando un tanque de  $\text{H}_2$  marca INFRA y como catalizadores Pd/C al 5 y/o 10% o Ni-Raney (Aldrich) según se indique en la técnica. Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática a presión alta se realizaron en un reactor marca Parr.

### 8.2. CROMATOGRAFÍA

El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se determinaron por cromatografía en capa fina (ccf) en placas de vidrio de 2.5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck). La visualización de los compuestos orgánicos se llevó a cabo con una lámpara de luz ultravioleta. Para la elución de las placas se emplearon los sistemas de disolventes indicados en cada uno de los procedimientos.

### 8.3. PROCEDIMIENTOS GENERALES

#### 8.3.1. Procedimiento general de esterificación A

En un matraz de tres bocas, acondicionado con termómetro, condensador, embudo de adición y agitador magnético, se disolvieron 0.1724 moles de ácido carboxílico en 240 mL de acetona-DMF (75:25) a 45 °C. A esta temperatura se adicionaron poco a poco 0.375 moles de  $K_2CO_3$ . Se mantuvo la agitación durante 20 minutos y se adicionaron gota a gota 0.4093 moles de sulfato de dimetilo controlando la temperatura entre 45 °C y 50 °C. Se continuó en agitación durante 2 horas. Al término de la reacción (ccf,  $CHCl_3$ -MeOH; 98:2) se vació sobre 600 mL de agua-hielo, se filtró y lavó varias veces con agua. Se secó al aire para obtener el éster correspondiente.

#### 8.3.2. Procedimiento general de esterificación B

En un matraz de tres bocas de 250 mL, adaptado con una columna Vigreux, termómetro y embudo de adición, se disolvieron 0.021 moles de ácido carboxílico en 13 mL de DMF a 50 °C. A esta temperatura se adicionaron 0.034 moles de  $NaHCO_3$  seguido de adición cuidadosa de 3.6 mL de agua. Se mantuvo en agitación hasta que alcanzó un pH de 7 y se adicionaron gota a gota 0.027 moles de sulfato de dimetilo. Se calentó a 60 °C durante dos horas. El avance de la reacción se siguió por ccf ( $CHCl_3$ -MeOH, 95:5). Al término de la reacción, la mezcla se vació en agua-hielo, se filtró y lavó con agua para dar el éster correspondiente.

#### 8.3.3. Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres

En un matraz redondo se suspendieron 0.1078 moles del correspondiente éster metílico en MeOH y se le adicionó una solución de 0.2126 moles de KOH al 30 % en agua. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C de una a tres horas, mientras el avance de la reacción se siguió por ccf ( $CHCl_3$ -MeOH; 80:20) de una muestra a la que se le adicionó MeOH seguido de calentamiento.

Terminada la reacción, se evaporó a sequedad, se disolvió en agua y se ajustó el pH a 4 con HCl 20%. Se filtró y lavó con agua para obtener el correspondiente ácido carboxílico.

#### 8.3.4. Procedimiento general para la reducción con $H_2$ en Pd/C

En una botella de hidrogenación se colocaron 5% en peso de Pd/C al 5% y 0.019 moles de la nitroamina en 250 mL del disolvente adecuado. La botella se acopló a un hidrogenador Parr y se purgó cargando 3 veces a 35 lb/in<sup>2</sup>, eliminando el  $H_2$  a través de la línea de vacío. Se introdujeron cargas a una presión máxima de 60 lb/in<sup>2</sup> (o 40 lb/in<sup>2</sup> si se requiere calentamiento) y se agitó hasta que ya no hubo consumo de hidrógeno (ccf: sistema adecuado). Se filtró sobre celita y la solución se evaporó en el evaporador rotatorio, obteniendo la *o*-fenilendiamina correspondiente.

### 8.3.5. Procedimiento general para la reducción con H<sub>2</sub> y Ni-Raney

En una botella de hidrogenación se colocaron 0.043 moles de la correspondiente nitroamina, una suspensión al 30% en peso de Ni-Raney (previamente lavado 3 veces con agua y 2 veces con metanol) y el disolvente adecuado. La botella se acopló a un hidrogenador Parr y se purgó cargando 3 veces a 35 lb/in<sup>2</sup>, eliminando el H<sub>2</sub> a través de la línea de vacío y se cargó con H<sub>2</sub> a una presión de 60 lb/in<sup>2</sup> (ó 40 lb/in<sup>2</sup> de requerir calentamiento). Se agitó hasta que ya no se observó consumo de hidrógeno (controlando por ccf). Se filtró sobre celita y la solución se evaporó a presión reducida para obtener la *o*-fenilendiamina correspondiente.

### 8.3.6. Procedimiento general para la reducción con cloruro estanoso

En un matraz bola de 100 mL, acondicionado con agitación magnética, baño de aceite y termómetro, se colocaron 9.91 mmoles de la correspondiente nitroamina y 59.4 mmoles de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en etanol absoluto. Se calentó a 80 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 horas. Al terminar la reacción, se enfrió y se ajustó el pH a 7 con NaOH al 50%. Se filtró y lavó con EtOH absoluto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Las sales de estaño se resuspendieron en AcOEt (3 veces), se filtraron y los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaCl (3 veces). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente para dar la *o*-fenilendiamina, que inmediatamente se ciclocondensó con el reactivo adecuado al derivado bencimidazólico.

### 8.3.7. Procedimiento general para la preparación de los cloruros de ácido

En un matraz de dos bocas adaptado con un septum, un refrigerante en posición de reflujo y una trampa de NaOH, se colocaron 0.015 moles del ácido carboxílico suspendido en el disolvente adecuado y se adicionaron 0.09 moles de SOCl<sub>2</sub>. Se calentaron a 70 °C durante 12 horas y terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 80:20), se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por codestilación con benceno a presión reducida (3 veces). El sólido obtenido se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción. Se separó una pequeña cantidad y se determinaron sus propiedades espectroscópicas.

### 8.3.8. Procedimiento general para la obtención de las bencimidazol-carboxamidas

En un matraz de dos bocas adaptado con un septum, refrigerante y un tubo de gel de sílice, se colocaron 5.45 mmoles de cloruroácido, 10 mL de acetona y se adicionaron 5.45 mmoles del 2-aminotiazol disuelto en acetona. A la mezcla de reacción se adicionaron lentamente 7.9 mmoles de trietilamina (TEA) y se calentó a 50 °C durante 12 horas. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-

MeOH; 90:10), se enfrió, se filtró y al sólido obtenido se le resuspendió en acetona y filtró, para obtener la bencimidazol-carboxamida correspondiente.

### 8.3.9. Procedimiento general para la formación de los híbridos

En un matraz de tres bocas adaptado con un refrigerante, septum y atmósfera de  $N_2$ , se colocaron 1.2 equivalentes de CDI, un equivalente del ácido carboxílico y el disolvente adecuado. La mezcla de reacción fue agitada entre 40-50 °C hasta conversión total al derivado imidazólido, (ccf:  $CHCl_3$ -acetona; 50:50). Se llevó a temperatura ambiente, se adicionó un equivalente de 2-amino-5-nitrotiazol y se mantuvo en agitación a 60 °C durante 12 horas monitoreando la reacción por ccf. Se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua y disolvente orgánico, obteniéndose los híbridos.

### 8.3.10. Procedimiento general para las hidrogenólisis

En matraz redondo adaptado con un septum, se suspendieron 10% de Pd/C al 10%, 2.77 mmoles de éster bencílico correspondiente y 11.28 mmoles de formiato de amonio en 15 mL de DMF. Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas y terminada la reacción (ccf:  $CHCl_3$ -MeOH, 90:10) se filtró sobre celita, se lavó con DMF, acetona y agua. El filtrado se evaporó a sequedad y se suspendió en acetona. Se filtró y lavó con agua para dar el ácido carboxílico correspondiente.

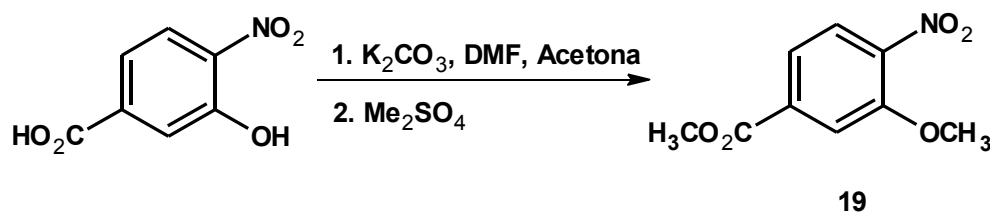
### 8.3.11. Procedimiento general para la acetilación

En un vaso de precipitados de 250 mL adaptado con un termómetro, se colocaron 60 mL de anhídrido acético y se adicionaron lentamente 0.1748 moles de la anilina correspondiente, controlando que la temperatura no exceda de 60 °C. Se adicionó 1 gota de  $H_2SO_4$  concentrado. Se mantuvo en agitación durante media hora (ccf:  $CHCl_3$ -MeOH- AcOH, 90:10: 1 gota). Una vez terminada la reacción se vació sobre hielo, se filtró y lavó varias veces con agua para obtener la acetanilida correspondiente.

### 8.2.12. Procedimiento general para la hidrólisis ácida

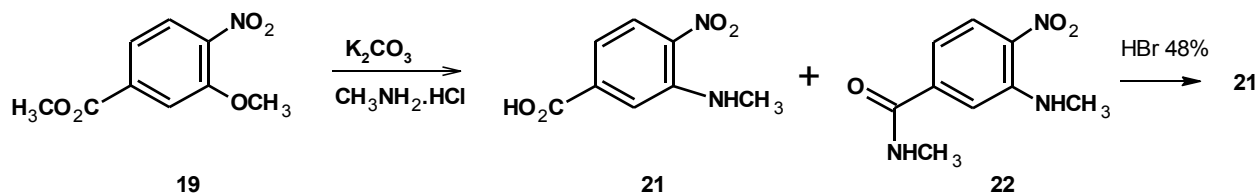
En un matraz de 250 mL se suspendieron 3.48 mmoles del correspondiente nitrobenzoato de metilo en 10 mL de metanol. Se agregaron lentamente 17.33 mmoles de  $H_2SO_4$  concentrado y se calentó a 60 °C durante 24 horas. Terminada la reacción (ccf: hexano-AcOEt, 60:40) se vació sobre hielo y se neutralizó con solución saturada de  $NaHCO_3$  a pH 7, para dar un sólido naranja.

### 8.2.13. 3-Metoxi-4-nitrobenzoato de metilo 19



Seguendo el procedimiento 8.3.1 se obtuvieron 34.7 g (95.04%) de un sólido amarillo. pf: 90.8-91.1 °C (EtOH).  $R_F$ : 0.74 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 98:2). IR (KBr)  $\nu$ : 1730, 1527 y 1304 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OC=O), 4.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OAr), 7.69 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, H-6), 7.76 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-2), 7.84 (s, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 52.81 (CH<sub>3</sub>OC=O), 56.74 (CH<sub>3</sub>OAr), 114.61 (C-2), 121.39 (C-6), 125.32 (C-5), 134.89 (C-1), 152.44 (C-3), 165.10 (CH<sub>3</sub>OC=O) (ppm). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 211 (M<sup>+</sup>, 100), 180 (70), 164 (84), 119 (58). AE calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>: C, 51.19; H, 4.30; N, 6.63. Encontrado C, 50.59; H, 3.82; N, 6.76.

### 8.2.14. Ácido 3-(metilamino)-4-nitrobenzoico 21 y N-metil-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida 22



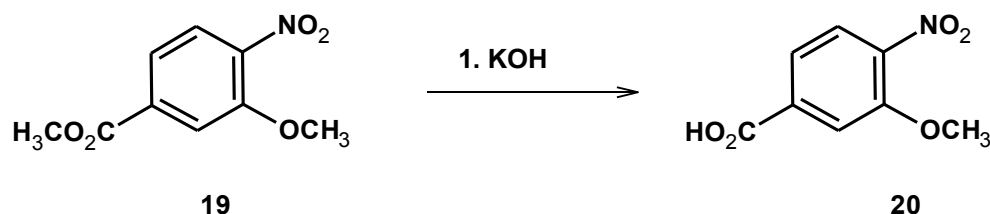
En un reactor a presión se colocaron 7 g (0.033 moles) de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo, 11.16 g (0.165 moles) de clorhidrato de metilamina, 18.27 g (0.132 moles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 165 mL de MeOH. Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C durante 48 h y se siguió la reacción por ccf (CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 95:5, 1 gota de AcOH/10 mL). Terminada la reacción se enfrió el reactor, se liberó la presión y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, se suspendió en agua y se filtró para obtener 2.87 g (41.65% de rendimiento) de N-metil-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida **22** como un sólido naranja de pf: 195.1-195.9 °C. Al filtrado se le ajustó el pH a 2 con solución de HCl al 20%, para obtener 3.22 g de una mezcla de **21** y **22**. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con HBr al 48% durante 24 horas, al término de la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 95:5, 1 gota de AcOH/10 mL) se vació la mezcla en hielo-agua y se filtró para obtener 3.10 g (94% de rendimiento) del ácido **21**.

Compuesto **22**. IR (KBr)  $\nu$ : 3391, 3360, 1647, 1577, 1333 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.80 (d, 3H,  $J = 4.5$  Hz, CH<sub>3</sub>NHCO), 3.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>NHAr), 7.02 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $J =$

1.6 Hz, H-6), 7.34 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-2), 8.09 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H-5), 8.20 (da,  $J = 5.2$  Hz, intercambia con  $D_2O$ ,  $CH_3NHCO$ ), 8.64 (da, 1H, intercambia  $D_2O$ ,  $CH_3NHAr$ ). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 26.64 ( $CH_3NHCO$ ), 29.94 ( $CH_3NHAr$ ), 113.46 (C-2), 126.96 (C-6), 132.15 (C-1), 141.51 (C-5), 145.88 (C-4), 145.95 (C-3), 166.27 (CONH). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 209 ( $M^+$ , 80), 179 (22), 161 (50), 105 (100). Análisis calculado para  $C_9H_{11}N_3O_3$ : C, 51.67; H, 5.30; N, 20.09. Obtenido C, 51.70; H, 5.44; N, 19.78.

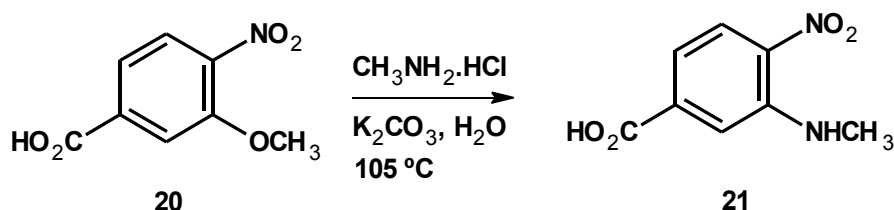
Compuesto **21**. IR (KBr)  $\nu$ : 3400-2500, 1694, 1579 y 1321  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.95 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.07 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-6), 7.40 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-2), 8.07 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-5), 8.14 (sa, intercambia con  $D_2O$ , NH), 13.44 (sa, intercambia con  $D_2O$ , COOH). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 29.43 ( $CH_3N$ ), 114.36 (C-2), 115.10 (C-6), 126.40 (C-5), 132.87 (C-1), 145.20 (C-4), 166.02 ( $CO_2H$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.) 196 ( $M^+$ , 100), 179 (13), 161 (42), 148 (25), 133 (13), 105 (42). AE calculado para  $C_8H_8N_2O_4$ : C, 48.98, H, 4.11, N, 14.28. Encontrado: C, 48.87; H, 4.06; N, 14.13.

### 8.3.15. Ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico 20



Siguiendo el procedimiento general 8.3.3 se obtuvieron 20.83 g (98 %) de un sólido naranja. pf: 235.2  $^{\circ}C$  (MeOH) (descrito en la literatura 233-235  $^{\circ}C$  Sigma-Aldrich).  $R_f$ : 0.86 ( $CHCl_3$ -MeOH-AcOH-1 gota /10 mL, 95:5:0.1). IR (KBr)  $\nu$ : 3435-2543, 1697, 1536 y 1306  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 7.62 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-6), 7.74 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz H-2), 7.94 (s, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 56.79 ( $CH_3O$ ), 114.58 (C-2), 121.33 (C-6), 125.00 (C-5), 135.79 (C-1), 141.94 (C-4), 151.55 (C-3), 165.80 ( $CO_2H$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 197 ( $M^+$ , 100), 167(65), 150 (92), 136 (45), 119 (95). AE calculado para  $C_8H_7NO_5$ : C, 48.74; H, 3.58; N, 7.10. Encontrado: C, 48.94; H, 3.35; N, 7.33.

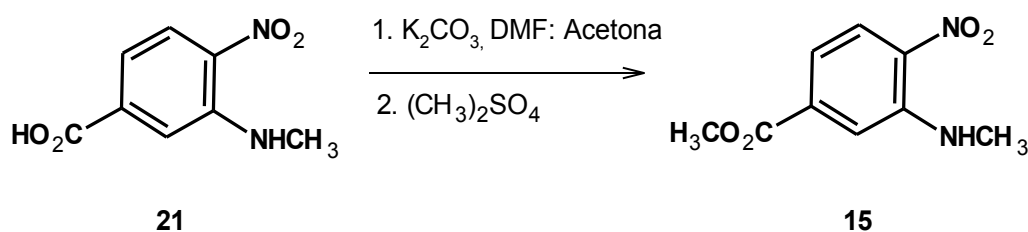
### 8.3.16. Ácido 3-(metilamino)-4-nitrobenzoico 21





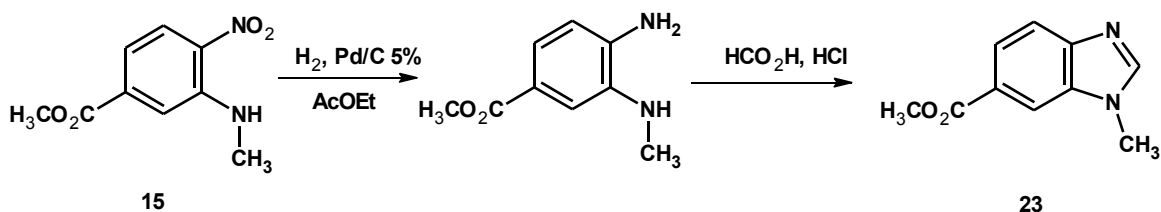
En un reactor a presión, se colocaron 17.87 g (0.090 moles) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico, 18.06 g (0.267 moles) de clorhidrato de metilamina, 49.59 g (0.358 moles) de  $K_2CO_3$  y 250 mL de agua. Se calentó la mezcla de reacción a 105 °C, 0.20 lb/in<sup>2</sup>, 187 rpm durante 48 h. Se controló la reacción por ccf ( $CHCl_3$ -MeOH; 95:5, 1 gota de AcOH/10 mL). Terminada la reacción se enfrió el reactor a temperatura ambiente, se liberó la presión y se filtró. El filtrado se extrajo con AcOEt (3 x 85 mL). La fase acuosa se llevó a pH 2 con solución de HCl al 20%, se filtró y lavó varias veces con agua para obtener 16.45 g (92%) de un sólido naranja de pf: 275-278.2 °C.  $R_f$  = 0.39 ( $CHCl_3$ -MeOH; 95:5, 1 gota de AcOH/10 mL, que fue idéntico al obtenido en 8.2.14.

### 8.3.17. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo 15



Siguiendo el procedimiento general 8.3.1 se obtuvieron 8.78 g (97.04%) de un sólido naranja. pf 129.7-130.8 °C.  $R_f$  = 0.79 ( $CHCl_3$ : MeOH, 1 gota AcOH),  $R_f$  = 0.32 (Hex: AcOEt, 85:15). IR (KBr)  $\nu$ : 3375, 1729, 1576 y 1318  $cm^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 3.09 (d, 3H,  $J$  = 5.2 Hz,  $CH_3NH$ ), 3.95 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 7.24 (dd, 1H,  $J$  = 8.8 Hz,  $J$  = 1.6, H-6), 7.55 (d, 1H,  $J$  = 1.6 Hz, H-2), 8.01 (sa, intercambia con  $D_2O$ ), 8.21 (s, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, H-5). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 29.87 ( $CH_3N$ ), 52.68 ( $CH_3O$ ), 115.18 (C-2), 115.33 (C-6), 127.04 (C-5), 136.54 (C-1), 145.73 (C-4), 165.80 ( $CO_2CH_3$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 210 ( $M^+$ , 100), 179 (21), 161 (69), 149 (23). AE calculado para  $C_9H_{10}N_2O_4$ : C, 51.43; H, 4.8; N, 13.38. Encontrado: C, 51.62; H, 4.86; N, 12.96.

### 8.3.18. 1-Metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo 23

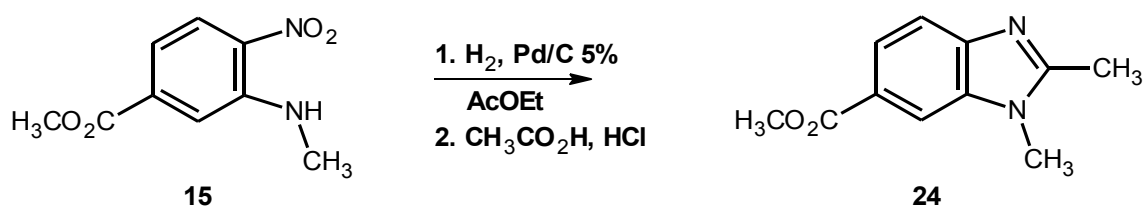


Por hidrogenación catalítica, con el procedimiento 8.3.4, se obtuvo un sólido beige, al cual se le adicionaron 10 mL de ácido fórmico al 98% y 2 gotas de HCl concentrado. Se calentó a 100 °C durante 12 horas. Terminada la reacción se vació la solución sobre hielo y se neutralizó con

NaHCO<sub>3</sub> a pH 7, formándose 2.82 g (76.9%) de un precipitado color beige. Pf 126.1-126.6 °C (AcOEt-Et<sub>2</sub>O).

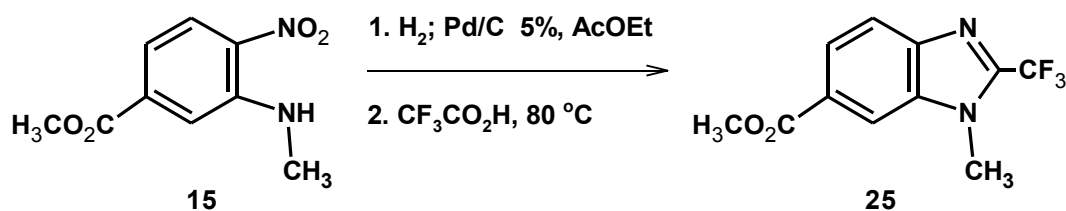
IR (KBr)  $\nu$ : 1701, 1333.42, 1269, 1232 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 8.01 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-5), 8.11 (s, 1H, H-2), 8.16 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H-7). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 31.22 (CH<sub>3</sub>N), 52.14 (CH<sub>3</sub>O), 111.82 (C-7), 119.88 (C-4), 123 (C-5), 124.89 (C-6), 134.22 (C-7a), 145.98 (C-2), 147.06 (C-3a), 167.39 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EM (IE): *m/z* (% abund. Rel) 190 (M<sup>+</sup>, 85), 159 (100), 131(70). AE calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.13; H, 5.30, N, 14.73. Encontrado: C, 62.92; H, 5.15; N, 14.57.

### 8.3.19. 1,2-Dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 24



Siguiendo el procedimiento 8.3.4, se hidrogenaron 4 g (0.019 moles) de **15** en AcOEt. Se consumieron 65 lb/in<sup>2</sup>, obteniéndose un sólido beige, al cual se le adicionaron 7 mL de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H glacial y 2 gotas de HCl concentrado. El matraz de reacción se calentó a 105 °C durante 24 horas. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 95:5) se vació la solución sobre hielo y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> a pH 7, formándose 3.67 g (94.83%) de un precipitado color beige. pf 117,4-118,7 °C. (AcOEt-éter de petróleo). R<sub>F</sub> = 0.36 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 95:5). IR (KBr)  $\nu$ : 1717 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.65 Hz, H-5), 8.04 (da, 1 H, H-7). EM (IE): *m/z* (% abund. Rel) 204 (M<sup>+</sup>, 85), 173 (100), 145 (35).

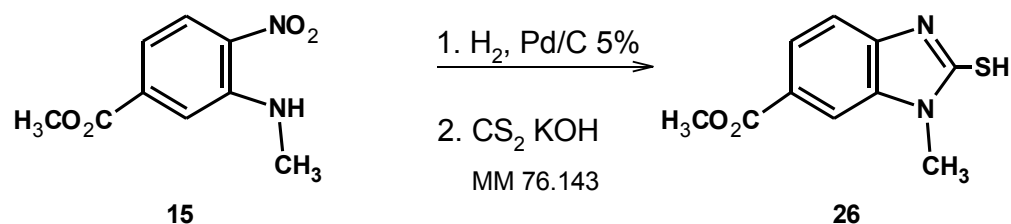
### 8.3.20. 1-Metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 25



Por hidrogenación catalítica, de acuerdo con el procedimiento 8.3.4, se colocaron 0.30 g de Pd/C al 5%, 6 g (0.028 moles) de **15**, 250 mL de AcOEt y se agitó hasta que se consumieron 109 lb/in<sup>2</sup>.

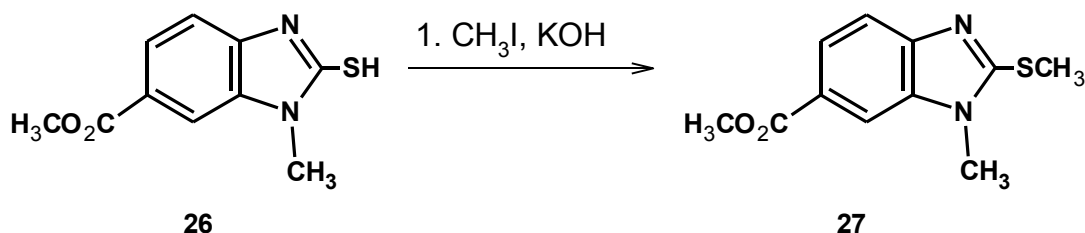
Se obtuvo un sólido amarillo claro, al cual se le adicionaron 6.48 g (0.056 moles, 4.24 mL) de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  y 2 gotas de HCl concentrado. El matraz de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Terminada la reacción (ccf:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 95:5) se vació la solución sobre hielo y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  formándose 6.44 g (87.38 %) de un precipitado color beige. El sólido se purificó por calentamiento con AcOEt/C en atmósfera de  $\text{N}_2$  y se recristalizó de AcOEt-hexano para dar 5.26 g (71.3%) de un sólido blanco. pf: 105 -105.6 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1710, 1269, 1126  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.01 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.90 (dd, 1H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.4 \text{ Hz}$ , H-4), 8.07 (dd, 1H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$   $J = 1.6 \text{ Hz}$ , H-5), 8.23 (dd, 1 H,  $J = 1.6$ ,  $J = 0.4 \text{ Hz}$ , H-7). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.05 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 52.41 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 112.62 (C-7), 118.81 (c,  $J = 270 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 121.39 (C-4), 124.71 (C-5), 127.26 (C-6), 135.77 (C-7a), 143.46 (C-2), 144.13 (3a), 166.82 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.) 258 ( $\text{M}^+$ , 62), 227 (100), 199 (25), 130 (69). Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 258.06. Encontrado 258.0611.

### 8.3.21. 2-Mercapto-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 26



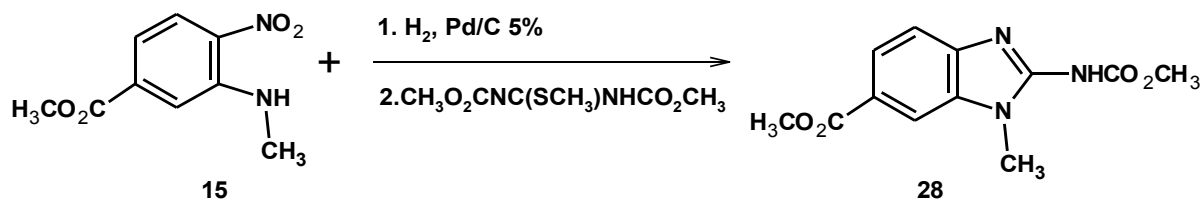
Por hidrogenación catalítica de acuerdo con el procedimiento descrito 8.3.4. Se colocaron 0.46 g de Pd/C al 5%, 6.64 g (0.0315 moles) de **15** y 250 mL de AcOEt. Se consumieron 152 lb/in<sup>2</sup> obteniéndose un sólido beige, al cual se le adicionaron 3.57 g (2.83 mL, 0.047 moles) de  $\text{CS}_2$ , 2.64 g (0.047 moles) de KOH y 45 mL de EtOH- $\text{H}_2\text{O}$  (36:9). Se calentó a 60 °C durante 12 horas y terminada la reacción (ccf:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 95:5), se vació la solución sobre hielo y se llevó a pH 5 con AcOH al 20% formándose 4.74 g (74.17 %) de un precipitado color beige, recristalizó de etanol para dar 2.71 g. pf: 245.8-246.3 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1713, 1461, 1221  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.24 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , H-4), 7.81 (dd, 1H,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , H-5), 7.87 (d, 1H,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , H-7), 13.09 (s, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , SH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 30.07 ( $\text{NHCH}_3$ ), 52.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 109.65 (C-7), 110.56 (C-4), 123.78 (C-6), 124.99 (C-5), 133.36 (C-7a), 134.52 (C-3a), 166.53 (C-2), 170.42 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel) 222 ( $\text{M}^+$ , 100), 191 (41), 163 (22). AE calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 54.04; H, 4.53; N, 12.60; S, 14.43. Encontrado: C, 54.49 ; H, 4.40; N, 12.46; S, 14.19.

### 8.3.22. 1-Metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 27



En un matraz de tres bocas, equipado con una columna Vigreux y atmósfera de  $\text{N}_2$ , se suspendieron 2.04 g (9.17 mmoles) de **26** en 7.8 mL de acetona y se trataron con una solución al 50% de KOH (0.6 g, 9.41 mmoles). Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se le adicionaron 0.57 mL (1.302 g, 9.17 moles) de yoduro de metilo (Mel). Después de la adición la temperatura se mantuvo a  $10^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Se redujo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  y se llevó el pH a 10 con solución de KOH al 50%. Se adicionó 0.5 equivalente más de Mel. Al término de la reacción, se neutralizó con HCl al 20% y se evaporó el disolvente en el evaporador rotatorio. El sólido formado se disolvió en AcOEt y se lavó con agua y solución saturada de NaCl. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose 2.57 g (84.26%) de **27**. pf:  $147.3\text{-}148.5^\circ\text{C}$ .  $R_F = 0.79$  ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 95:5). IR (KBr)  $\nu$ : 1708, 1422, 1255  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 3.72 s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.68 (dd,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.6 \text{ Hz}$ , H-4), 7.94 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , H-5), 7.98 (dd,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.6 \text{ Hz}$ , H-7). RMN  $^{13}\text{C}$  (100,  $\text{CDCl}_3\text{+DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.93 ( $\text{SCH}_3$ ), 29.72 ( $\text{NCH}_3$ ), 51.56 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.36, 110.41 (C-7), 116.72 (C-4), 122.43 (C-6), 122.55 (C-5), 136.39 (C-7a), 146.22 (C-3a), 156.29 (C-2), 166.43 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.) 236 ( $\text{M}^+$ , 100), 221 (24), 203 (72), 189 (18), 177 (27), 159 (34). Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  236.0614. Encontrado 236.0622.

### 8.3.23. 2-[(Metoxicarbonil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 28

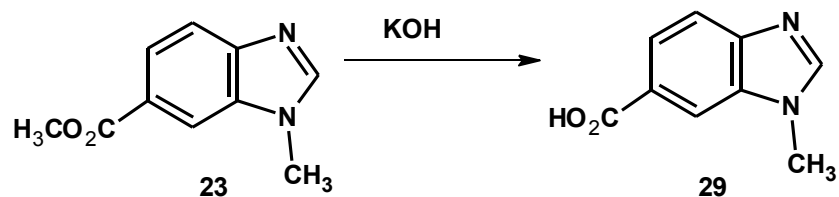


Por

Hidrogenación catalítica de acuerdo con el procedimiento 8.3.4, se colocaron 0.257 g de Pd/C al 5% y 2.57 g (0.012 moles) de **15** en AcOEt, consumiéndose a 60 lb/in<sup>2</sup>. Se obtuvo un sólido beige que se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción.

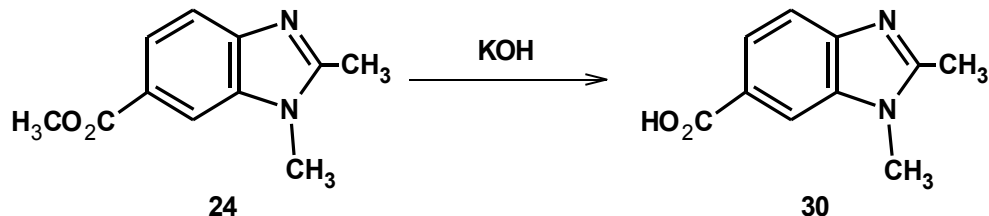
Preparación *in situ* de 1,3-bis(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiourea<sup>95</sup>. En un matraz de 500 mL de tres bocas adaptado con un refrigerante y potenciómetro previamente calibrado, se colocaron 1.97 g del hemisulfato de *S*-metilisotiuronio suspendidos en 6.4 mL de agua. Se enfrió a 10 °C y se adicionaron 2.69 g (0.028 moles, 2.19 mL) de cloroformiato de metilo, seguido de adición cuidadosa a una temperatura entre 10 y 15 °C de una solución de NaOH al 25%, controlando el pH entre 7 y 7.5. A esta mezcla se le adicionó una solución del 4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo recién preparado en 20 mL de buffer de acetatos pH 4. La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 12 horas, adaptando un sistema de trampas de Cl<sub>2</sub>. Al terminar la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 80:20), se enfrió y se vació en un vaso de precipitados. Se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se filtró y se lavó varias veces con agua, para dar 1.84 g (57.7%) de una mezcla, la cuál se suspendió en MeOH, se filtró y se suspendió en EtOH, para obtener 1.197 g (37.43%) de **28**. IR (KBr)  $\nu$ : 3293, 1720, 1639, 1613, 1291 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.53 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.47 (dd, 1H, *J* = 0.3 Hz, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.79 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, H-5), 7.90 (d, 1H, *J* = 1.8, H-7), 12.06 (sa, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 28.33 (NCH<sub>3</sub>), 51.87 (OCH<sub>3</sub> éster o carbamato), 52.02 (OCH<sub>3</sub>, éster o carbamato), 110.19 (C-7), 111.81 (C-6), 123.39 (C-4), 123.80 (C-5), 130.85 (C-7a), 134.05 (C-4a), 153.53 (C-2), 161.51 (NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.22 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EM (IE): *m/z* (% abund. Rel): 263 (M<sup>+</sup>, 13), 231 (95), 200 (100), 172 (17). AE: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.75; H, 4.98; N, 15.96. Encontrado C, 54.68; H, 4.85; N, 15.79.

### 8.3.24. Ácido 1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **29**



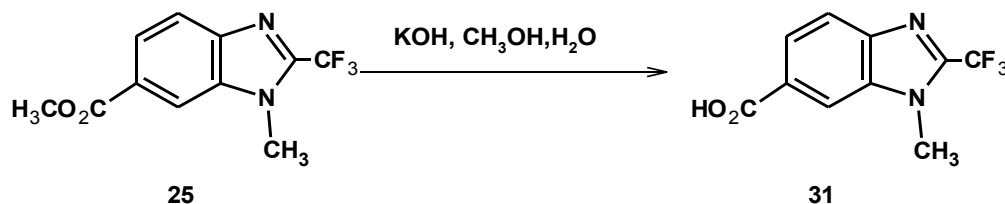
Seguendo el procedimiento 8.3.3 se obtuvieron 2.58 g (93.03%) de un sólido blanco. Se recristalizó de etanol para dar 2.27 g (92.67 %). Pf: 235.5-236.6 °C.<sup>98</sup> IR (KBr)  $\nu$ : 3476-2475, 1700 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 7.81 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5), 8.34 (s, 1H, H-2), 9.03 (s, 1H, H-7), 13.01 (sa, 1H, CO<sub>2</sub>H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 31.91 (CH<sub>3</sub>N), 113.53 (C-7), 116.99 (C-4), 124.67 (C-5), 126.47 (C-6), 133.05 (C-7a), 140.41 (C-3a), 145.71 (C-2), 167.08 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE): *m/z* (% abund. Rel): EM (IE) *m/z* 176 (M<sup>+</sup>, 100), 159 (95), 131 (65). Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 176.858. Encontrado: 176.0579.

### 8.3.25. Ácido 1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico 30



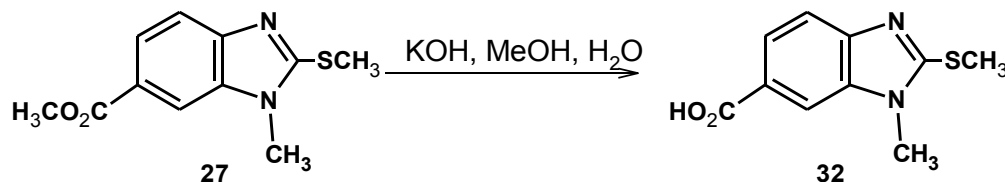
Siguiendo el procedimiento 8.3.3 se obtuvieron 1.66 g (82.36%) de un sólido blanco. *pf*: 354,5-356,9 °C. (AcOH).<sup>99</sup> IR (KBr)  $\nu$ : 1701, 1247  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5), 8.07 (s, 1 H, H-7), 12.73 (sa,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 13.50 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 29.76 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 111.47 (C-7), 117.55 (C-4), 122.52 (C-5), 123.77 (C-6), 135.41 (C-7a), 145.59 (C-3a), 155.24 (C-2), 167.85 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (IE):  $m/z$  (%) 190 ( $\text{M}^+$ , 100), 173 (49), 149 (22), 145 (18). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Encontrado: C, 62.65; H, 5.07; N, 14.62.

### 8.3.26. Ácido 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico 31

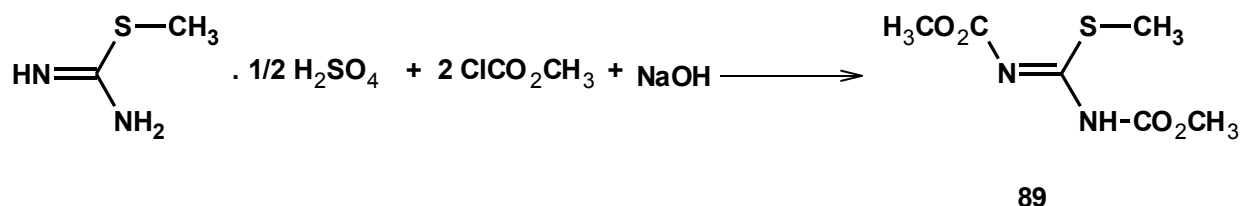


Siguiendo el procedimiento 8.3.3, se se obtuvieron 3.26 g (98,4 %) de un sólido blanco. *pf*: 262,6-264,8 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500, 1694  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.88 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H-4), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-5), 8.35 (s, 1H, H-7), 13.12 (sa,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 31.12 ( $\text{CH}_3$ ), 113.75 (C-7), 118.94 ( $\text{CF}_3$ ), 120.49 (C-4), 124.17 (C-5), 127.64 (C-6), 135.77 (C-7a), 141.62 (C-2), 143.85 (C-3a), 167.15 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 244 ( $\text{M}^+$ , 100), 227 (65), 199 (23), 130 (16). Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  244.0454. Encontrado 244.0454.

### 8.3.27. Ácido 1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico 32



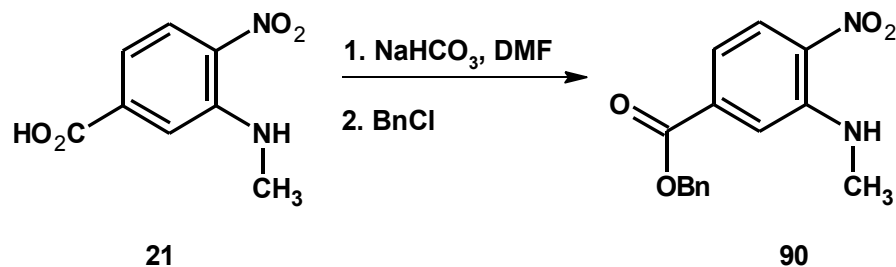
Seguendo el procedimiento 8.3.3 se obtuvieron 1.28 g (55.89 %) de un sólido blanco. pf: 254.1-255.6 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3456-2500, 1653  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.74 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.57 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4), 7.78 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5), 8.05 (s, 1H, H-7), 12.74 (sa, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.53 ( $\text{SCH}_3$ ), 30.43 ( $\text{NCH}_3$ ), 111.40 (C-7), 117.32 (C-4), 123.57 (C-5 ó C-6), 136.93 (C-7a), 146.44 (C-3a), 157.053 (C-2), 168.44 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel): 222 ( $\text{M}^+$ , 100), 189 (55), 176 (29). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 54.04; H, 4.53; N, 12.60; S, 14.43. Encontrado: C, 54.20; H, 4.66; N, 12.52; S, 13.98.



### 8.3.28. Síntesis de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiurea 89

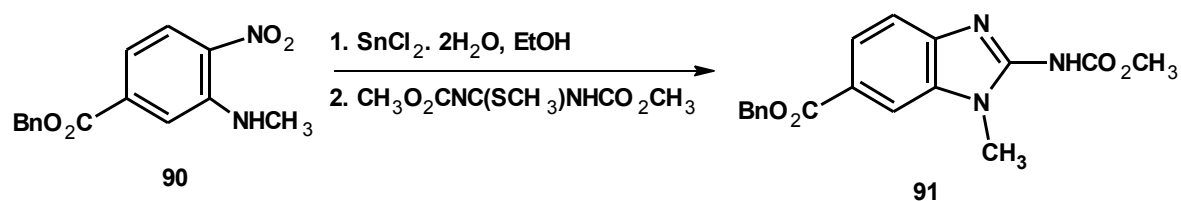
En un matraz de tres bocas de 500 mL provisto de un potenciometro, refrigerante y embudo de adición, se colocaron 20 g (0.143 moles) de sulfato de S-metilisotiuronio en 85.71 mL de agua. Se enfrió a 10 °C, y se adicionaron 23.4 mL (28.55 g, 0.3018 moles) cloroformiato de metilo, controlando la temperatura entre 10-15 °C. Se adicionó a 13 °C una solución de 20 g (0.5 moles) de hidróxido de sodio en 58 mL de agua controlando el pH entre 7 y 8. Se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 29 g de un sólido cristalino que se purificó por recristalización con MeOH para dar 18 g de un sólido blanco cristalino, pf: 100.8-101.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3085, 1761, 1659, 1592, 1447, 1278, 1211  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 11.85 (s, NH, intercambia  $\text{D}_2\text{O}$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 206 ( $\text{M}^+$ , 56), 174 (75), 159 (21), 147 (23), 115 (34), 83 (62), 71 (78), 59 (100). AE. Análisis calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 34.95; H, 4.89; N, 13.58; S, 15.55. Obtenido: C, 35.08; H, 4.85; N, 13.61; S, 15.65.

### 8.3.29. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de bencilo 90



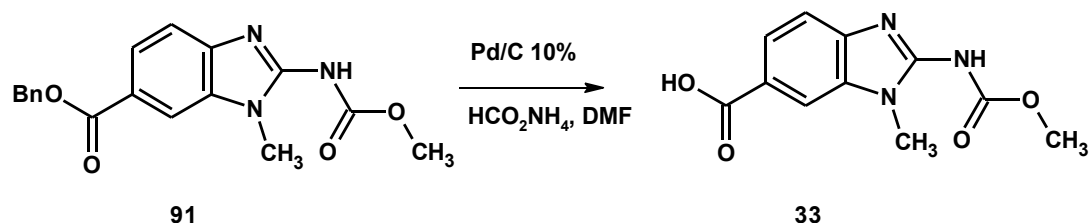
En un matraz de dos bocas se disolvieron 8.338 g (0.0374 moles) de **21** en 35 mL de DMF a 50 °C. Se agregaron 6.285 g (0.0592 moles) de NaHCO<sub>3</sub> seguido de adición cuidadosa de 6.3 mL de agua. Se agitó hasta alcanzar pH de 7 y se adicionaron, gota a gota 7.104 g (6.45 mL) de cloruro de bencilo. Se calentó a 60 °C durante 6 horas y terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>.MeOH, 95:5) se vació sobre hielo y se filtró para dar 9.140 (85.5 %) del éster bencílico crudo, el cual se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

### 8.3.30. 1-Metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de bencilo **91**



Seguendo el procedimiento 8.3.6 se colocaron 4 g (0.0139 moles) de **90** para dar 1.22 g de la *o*-fenilendiamina, la cual se ciclocondensó con 3.78 g (0.018 moles) de 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en H<sub>2</sub>O-AcOH, utilizando una trampa de cloro. La mezcla se mantuvo en agitación durante 48 horas, finalmente se filtró y se lavó con agua y obteniéndose un sólido blanco, el cual se utilizó para la siguiente reacción.

### 8.3.31. Ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico **33**

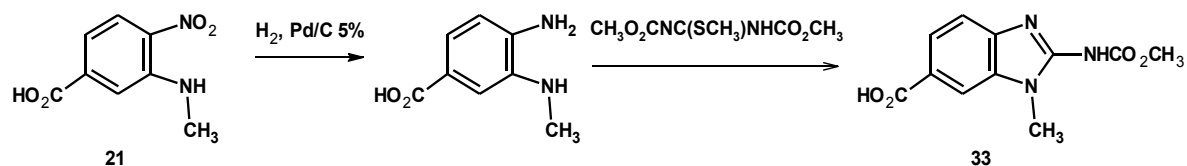


En un matraz redondo adaptado con un septum, se suspendieron 0.117 g de Pd/C al 10%, 1.17 g (3.44 mmoles) de **91** y 1.029 g (16.33 mmoles) de formiato de amonio en 15 mL de DMF. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas y terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 90:10) se filtró sobre celita. Se lavó con DMF, acetona y agua, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se dejó secar al aire. El sólido se suspendió en acetona para dar 0.8959 g (88.7%) de un sólido beige. Funde 288.2-285 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 2500-3500, 1623, 1288, 1182 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.78 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, H-5), 7.90 (sa, 1H, H-7), 12.36 (sa,



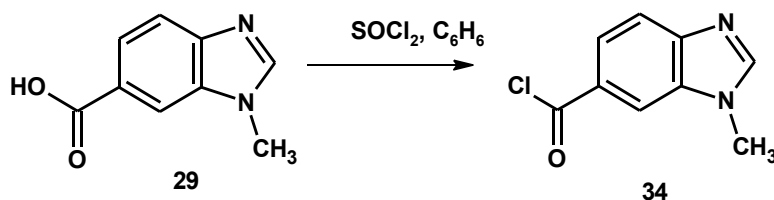
intercambia con D<sub>2</sub>O, OH, NH). EM (FAB<sup>+</sup>): (M<sup>+</sup>+1,%): 250 (40%). Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:250.0822. Encontrado: 250.0836.

### 8.3.32. Ácido 1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **33**



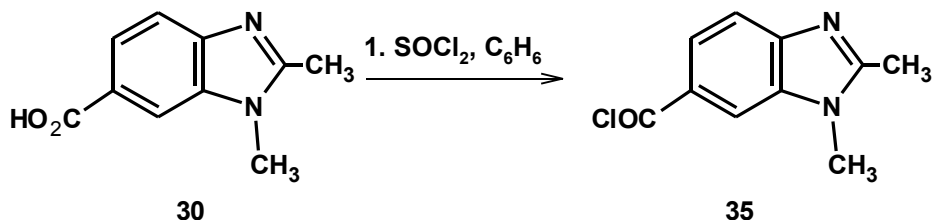
Por Hidrogenación catalítica, de acuerdo al procedimiento 8.3.4. Se colocaron 0.3 g de Pd/C al 5%, 3 g (0.0152 moles) de ácido **21** y 250 mL de MeOH. Se cargó hidrógeno a 40 lb/in<sup>2</sup> y se puso en agitación y calentamiento, controlando que la presión interna no rebasara 60 lb/in<sup>2</sup>. Se consumieron 97 lb/in<sup>2</sup> obteniéndose un sólido beige, al cual se le adicionaron 3.62 g (0.0175 moles) de 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiourea y 80 mL de MeOH. Se calentó a 60 °C durante 24 horas y terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 90:10), se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó como la sal de sodio, sobre carbón activado a temperatura ambiente para dar 1.993 g (61.80%) de un sólido blanco que por ccf resultó ser idéntico al obtenido en 8.3.32.

### 8.3.33. Cloruro de 1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carbonilo **34**



Siguiendo el procedimiento general 8.3.7 se obtuvieron 1.06 g (96.36%) de un sólido blanco. El sólido obtenido se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción.

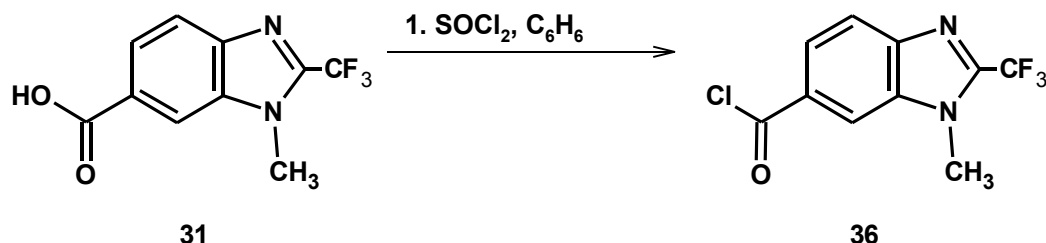
### 8.3.34. Cloruro de 1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carbonilo **35**



Siguiendo el procedimiento 8.3.7 se obtuvieron 1,62 g (98.6 %) de **35**. pf: 266.7-269 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1803, 1747 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-4), 8.07 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, H-5), 8.45 (s, 1H, H-7). RMN

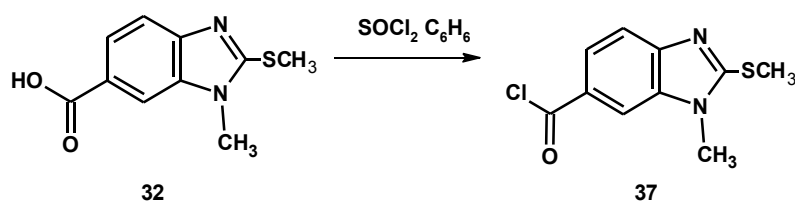
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.71 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 31.22 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 113.74 (C-7), 114.29 (C-4), 129.66 (C-5), 127.88 (C-6), 132.30 (C-7a), 132.52 (C-3a), 154.01 (C-2), 166.58 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 208 ( $\text{M}^+$ , 1), 173 (100), 145 (49).

### 8.3.35. Cloruro 1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-6-carbonilo 36



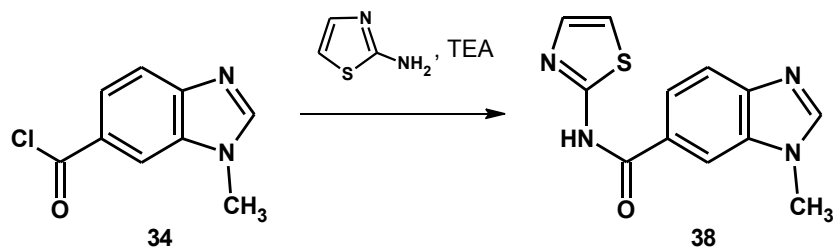
Siguiendo el procedimiento 8.3.7, se pusieron a reaccionar 1.86 g (7.61 mmoles) de **31** en benceno con 5.46 g (45.89 mmoles, 3.33 mL) de  $\text{SOCl}_2$ . El sólido obtenido se suspendió en hexano y se filtró, lavando varias veces con hexano para dar 1.978 g (98.58%) de **36**. pf: 159.6-160.2 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1748, 1264, 1139  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 8.12 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-4), 8.12 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-5), 8.31 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, H-7). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.28 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 115.03 (C-7), 118.73 (c,  $J = 271.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.98 (C-4), 126.13 (C-5), 130.03 (C-7a), 145.65 (C-2), 144.72 (c,  $J = 39.26$  Hz C-2) 167.87 (C-3a), 172.18 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 262 ( $\text{M}^+$ , 3), 243 (35), 227 (100), 199 (20), 130 (55), 69 (44).

### 8.3.36. Cloruro de 1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-6-carbonilo 37



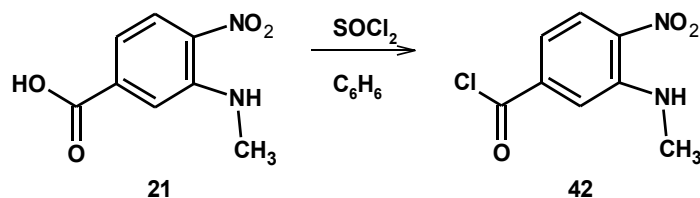
Siguiendo el procedimiento 8.3.7, a partir de **32** se obtuvieron 1.2 g (95 %) de **37**. pf: 169.3-169.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1750  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 7.75 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 0.3$  Hz, H-7), 7.96 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, H-5), 8.28 (m, 1H, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 15.10 ( $\text{CH}_3\text{S}$ ), 31.20 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 112.63 (C-7), 114.38 (C-4), 125.10 (C-5), 126.26 (C-6), 134.36 (C-7a), 138.55 (C-3a), 155.94 (C-2), 166.92 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 242 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 240 ( $\text{M}^+$ , 38), 205 (100), 177 (22), 162 (9), 144 (12), 131 (9).

### 8.3.37. 1-Metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida **38**



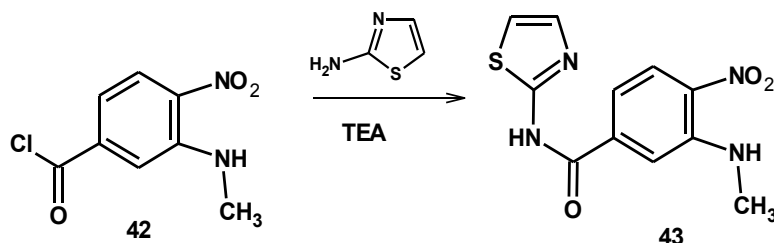
Seguendo el procedimiento 8.3.8, a partir de **34** se obtuvieron 0.9197 g (65.41 %) de **38** como un sólido beige. pf: 242.6-243.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3415, 1659  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.26 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5'), 7.56 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4'), 7.75 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, H-4), 7.96 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-5), 8.15 (s, 1H, H-2), 8.50 (d, 1H, H-7), 12.58 (s, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 30.85 ( $\text{CH}_3$ ), 111.15 (C-7), 113.62 (C-5'), 119.06 (C-4), 121.66 (C-5), 125.88 (C-6), 134.23 (C-7a), 137.54 (C-4'), 146.34 (C-3a), 147.34 (C-2), 158.90, 163.17 (CO), 165.181 (C-2'). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 258 ( $\text{M}^+$ , 14), 159 (100), 131 (27). EM (FAB $^+$ )  $m/z$  259 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$ : 259.0648. Encontrado: 259.0655.

### 8.3.38. Cloruro de 3-(metilamino)-4-nitrobenzoílo **42**



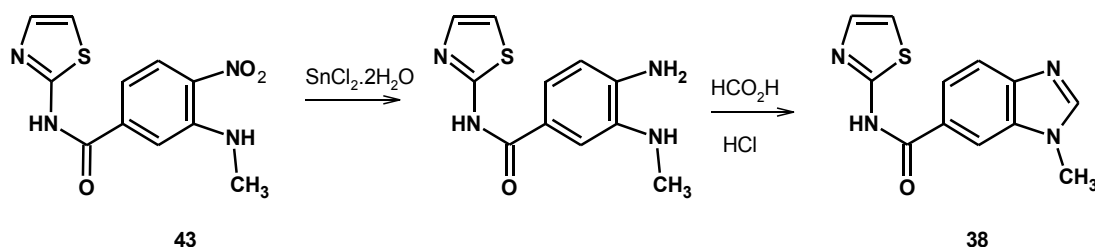
Según el procedimiento 8.3.7, a partir de **21** se obtuvieron 3.11 g (95 %) de **42** como un sólido naranja. pf: 96.8-96.9 °C. Se separó una pequeña cantidad y se determinaron sus propiedades espectroscópicas. IR (KBr)  $\nu$ : 3386, 1746, 1502, 1320, 1270, 1168  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.32 (dd, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, H-6), 7.59 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-2), 8.01 (sa, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 8.27 (d, 1H,  $J = 6.6$ , H-5). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 29.90 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 116.05 (C-2), 116.84 (C-6), 127 (C-5), 138.86 (C-1 ó C-3), 145.51 (C-4), 167.79 (CO). EM (IE):  $m/z$  (%): 216 ( $\text{M}^+ + 2$ , 18), 214 ( $\text{M}^+$ , 55), 179 (100), 161(15), 151(22), 133 (30), 105 (93).

### 8.3.39. 3-(metilamino)-4-nitro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)benzamida **43**



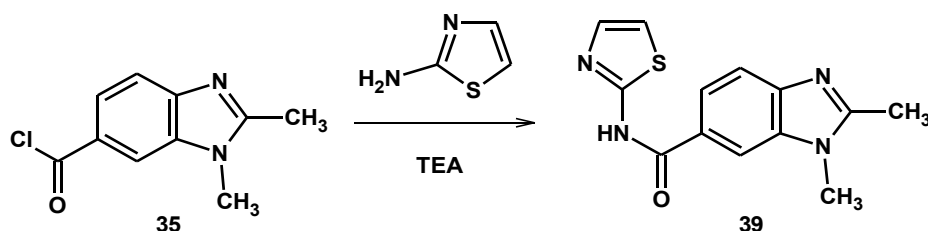
Seguendo el procedimiento 8.3.8, a partir de **42** se obtuvo un sólido naranja que se purificó suspendiéndolo en EtOH durante 2 horas, se filtró y se lavó para dar 2.76 g (71.87%) de **43**. pf: 237.8- 238.8 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3396, 3344. 1668, 1577, 1329  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.04 (d, 3H,  $J = 5.10$  Hz, NCH $_3$ ), 7.22 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, H-6), 7.31 (d, 1H,  $J = 3.60$  Hz, H-5'), 7.58 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4'), 7.64 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-2), 8.14 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-5), 8.22 (m, intercambia con D $_2$ O, NHCH $_3$ ), 12.88 (sa, intercambia con D $_2$ O, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 29.88 (NCH $_3$ ), 113.95 (C-5'), 114.37 (C-2), 114.54 (C-6), 126.83 (C-5), 132.61 (C-1), 137.50 (C-4'), 139.04 (C-3), 145.02 (C-4), 158.91 (CO), 164.45 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  278 ( $M^+$ , 62), 179 (100), 151 (32), 105 (33). Análisis calculado para C $_{11}$ H $_{10}$ N $_4$ O $_3$ S: 278.0468. Encontrado: 278.0466.

### 8.3.40. 1-Metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **38**



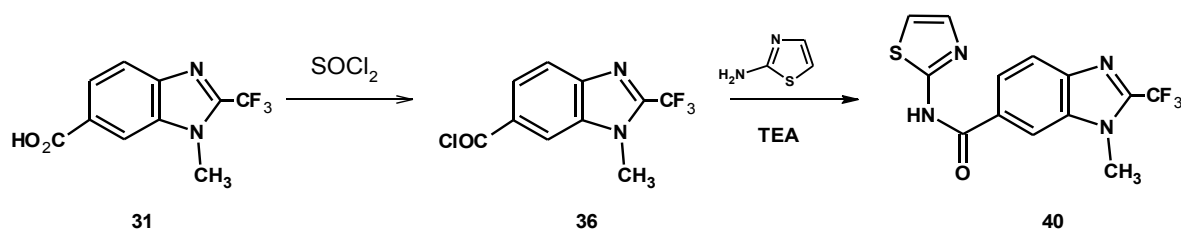
Seguendo el procedimiento 8.3.6, a partir de **43** se obtuvieron 1.3738 g (53%) de un sólido beige que se suspendió en AcOEt y se filtró para dar 1.031 g (40.22%) de un sólido blanco que fue idéntico al obtenido por el procedimiento 8.3.38, vía el ácido 1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (ccf: CHCl $_3$ -MeOH, 80:20). pf: 242.6-243.4 °C.

### 8.3.41. 1,2-Dimetil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **39**



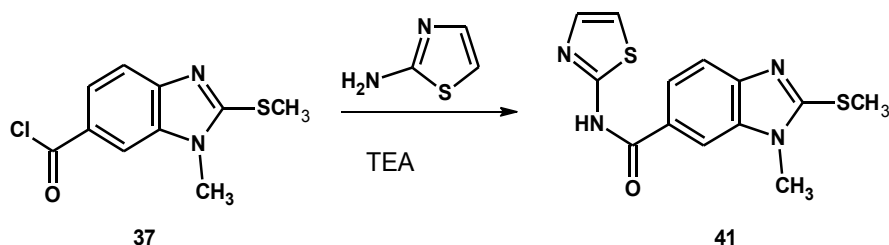
Siguiendo el procedimiento 8.3.8, a partir de **35** se obtuvieron 1.008 g (47%) de **39** como un sólido beige. IR (KBr)  $\nu$ : 1656, 1547, 1322, 1271  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 7.26 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5'), 7.56 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4'), 7.6 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4), 7.91 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, H-5), 8.39 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, H-7), 12.51 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.58 (CH<sub>3</sub>-C), 29-84 (CH<sub>3</sub>-N), 110.40 (C-7), 113.59 (C-5'), 117.78 (C-4), 121.51 (C-5), 124.80 (C-6), 135.47 (C-7a), 137.61 (C-4'), 145.39 (C-3a), 155.43 (C-2), 158.93 (CO), 165.24 (C-2'). EM (IE):  $m/z$  (% abund. Rel.): 272 (M<sup>+</sup>, 13), 173 (100), 145 (25). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  273 (M<sup>+</sup>+1); Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS: 273.05, Encontrado: 273.0784.

#### 8.3.42. 1-Metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **40**



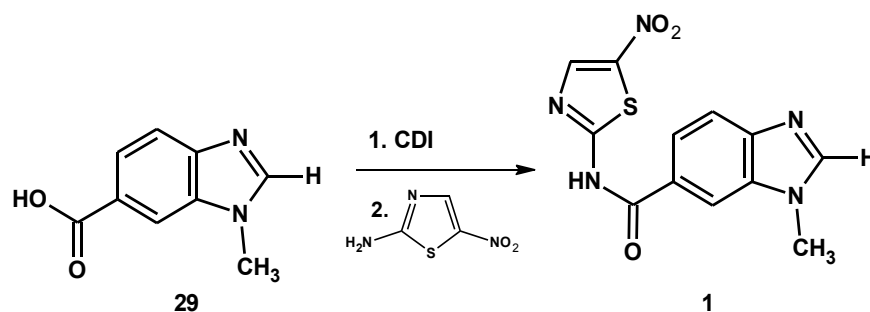
Siguiendo los procedimientos 8.3.7 y 8.3.8, se suspendieron 0.75 g (3.07 mmoles) de **31**, en benceno y se adicionaron 2.19 g (18,33 mmoles, 1.33 mL) de SOCl<sub>2</sub>. El sólido obtenido de esta reacción se suspendió en THF y se adicionaron 0.3229 g (3.22 mmoles) de 2-aminotiazol y 0.45 mL (0.379 g, 3.74 moles) de TEA para dar 0.7786 g (80.66%) de **40**. IR (KBr) $\nu$ : 1663, 1542, 1473, 1268  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (m, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.29 (d, 1H,  $J = 3.59$  Hz, H-5'), 7.57 (d, 1H,  $J = 3.59$  Hz, H-4'), 7.93 (dd, 1H,  $J = 8.69$  Hz,  $J = 0.4$ , H-4), 8.07 (d, 1H,  $J = 8.69$  Hz,  $J = 1.34$  Hz, H-5), 12.70 (sa, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 31.27 (NCH<sub>3</sub>), 113.877 (C-7), 118.80 (c,  $J = 271.59$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.71 (C-5') 123.35 (C-4), 128.766 (C-5), 135.78 (C-6), 137.55 (C-7a), 142.12 (c,  $J = 39.63$  Hz, C-2), 142.90 (C-4') 158.89 (CO), 164.76 (C-2'). AE Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 47.85; H, 2.78; N, 17.17; S, 9.83. Encontrado: C, 47.6; H, 2.41; N, 17.61; S, 10.25.

#### 8.3.43. 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **41**



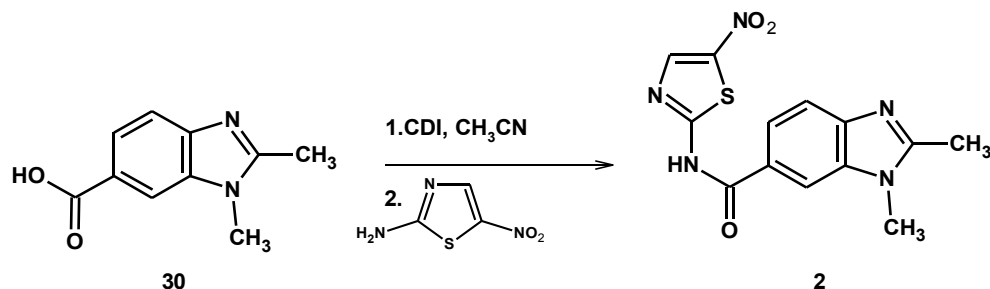
De acuerdo con el procedimiento 8.3.8, a partir de **37** se obtuvieron 1.1036 g (74.06 %) de **41** como un sólido beige, pf: 266-272.9 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3286, 3058, 1722  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.75 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 7.26 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5'), 7.55 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4'), 7.62 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-4), 7.92 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 1.65$  Hz, H-5), 8.38 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-7), 12.57 (s, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.06 (SCH<sub>3</sub>), 29.96 (NCH<sub>3</sub>), 109.85 (H-7), 113.62 (C-5'), 117.01 (C-4), 121.83 (C-5), 124.77 (C-6), 136.64 (C-7a), 137.59 (C-4'), 145.84 (C-3a), 156.29 (C-2), 158.92 (CO), 165.07 (C-2'). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 304 (M<sup>+</sup>, 18), 205 (100), 177 (10). AE calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: C, 51.30; H, 3.97; N, 18.41; S, 21.07. Encontrado: C, 51.45; H, 4.09; N, 18.48; S, 20.90.

#### 8.3.44. 1-Metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida **1**



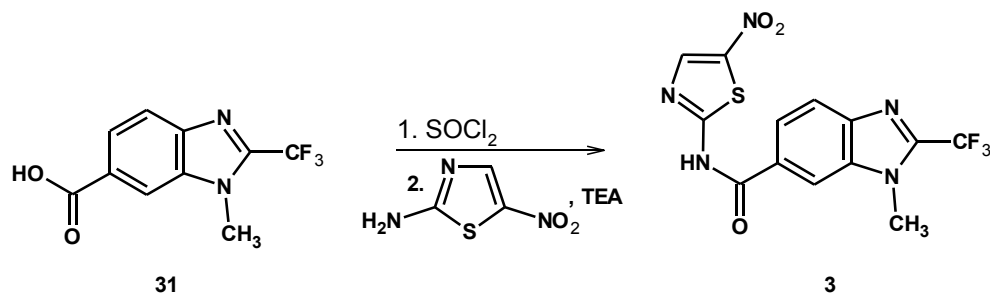
Seguendo el procedimiento 8.3.9, se colocaron 0.5522 g (3.40 mmoles) de CDI, 0.5 g (2.83 mmoles) de **29**, 5 mL de THF y 0.411 g (2.83 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol. El sólido obtenido se purificó suspendiéndolo en acetonitrilo, para dar 0.5092 g (59.20%) de un sólido amarillo. pf: 286.1-286.6 °C.  $R_F = 0.5$  (CHCl<sub>3</sub>: MeOH, 90:10). IR (KBr)  $\nu$ : 3431, 1667, 1623, 1538, 1464, 1349, 1305, 1220  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.77 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H-4), 7.99 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-5), 8.42 (s, 1H, H-2), 8.51 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-7), 8.76 (s, 1H, H-4'), 13.54 (sa, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 30.91 (CH<sub>3</sub>), 111.81 (C-7), 119.33 (C-4), 122.05 (C-5), 124.00 (C-5' o C-4'), 134.25 (C-6), 141.838 (C-7a), 142.69 (C-4), 146.79 (C-2), 147.9 (C-5' o C-4') 162.95 (CO), 166.46 (C-2'). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.): 303 (M<sup>+</sup>, 3), 159 (100), 131 (25). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  304 (M<sup>+</sup>+1). Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 304.0499. Encontrado: 304.051.

### 8.3.45. 1,2-Dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida 2



Siguiendo el procedimiento 8.3.9, se colocaron 0.6 g (3.70 mmoles) de CDI, 0.5 g (2.62 mmoles) de **30**, 5 mL de CH<sub>3</sub>CN y 0.4433 g (3.05 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol. El sólido obtenido se suspendió en acetonitrilo para eliminar las trazas de 2-amino-5-nitrotiazol. Se obtuvieron 0.261 g (63.6 %) de un sólido con pf: 287.9-292 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1652, 1545, 1460, 1331, 1299, 1218 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>)  $\delta$ : 2.51 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 8.28 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-5), 8.35 (sa, 1H, H-7), 8.70 (s, 1H, H-4'). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>)  $\delta$ : 14.10 (CCH<sub>3</sub>), 30.13 (NCH<sub>3</sub>), 111.67 (C-7), 119.47 (C-4), 122.85 (C-3), 125.68 (C-5), 136.75 (C-3a o C-5'), 142.92 (C-4'), 147.71 (C-2), 156.45 (C-2'), 168.51 (CO), ppm. EM (IE): *m/z* (% abund. rel.): 317 (M<sup>+</sup>, 2), 173 (100), 145 (24). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z* 318 (M<sup>+</sup>+1); calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S: 318.324, Encontrado: 318.0655.

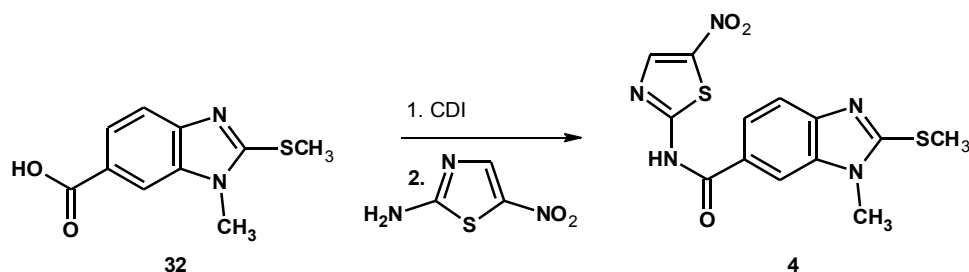
### 8.3.46.1-Metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-6-carboxamida 3



Siguiendo los procedimientos 8.3.7 y 8.3.8, se suspendió 1.0 g (4.09 mmoles) de **31** en benceno y se agregó 2.914 g (24.49 mmoles, 1.78 mL) de SOCl<sub>2</sub>. El sólido obtenido se suspendió en acetona y se le adicionaron 0.60 g (4.13 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol disuelto en THF. A la mezcla de reacción se le adicionó lentamente 0.97 g (9.58 mmoles, 1.15 mL) de TEA, para obtener 1.22 g (89.79 %) de un sólido beige, que se purificó por recristalización con acetona-MeOH dando un sólido con pf: 275-276.3 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1665, 1542, 1350 1264 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 8.10 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, H-5), 8.70 (m, 1H, H-7), 8.72 (s, 1H, H-4'), 13.65 (sa intercambia con D<sub>2</sub>O, NH). RMN

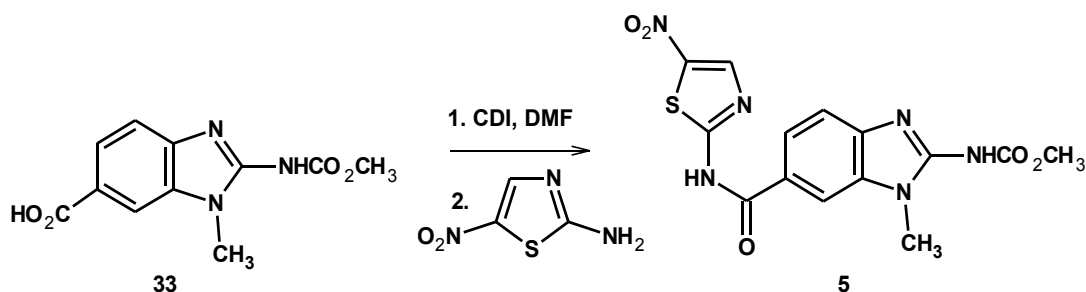
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 31.33 ( $\text{NCH}_3$ ), 113.30 (C-7), 122.03 (c,  $J = 271.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.55 (C-4), 127.63 (C-5), 135.79 (C-5'), 141.78 (C-6), 142.01 (c,  $J = 34.2$  Hz, C-2), 142.79 (C-4'), 143.41 (C-3a), 163.18 (CO), 166.391 (C-2'). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.): 371( $\text{M}^+$ , 4), 227 (100), 199 (15). AE calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : C, 42.05; H, 2.17; N, 18.86; S, 8.64. Encontrado: C, 42.25; H, 2.48; N, 18.52; S, 8.58.

### 8.3.47. 1-Metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida 4



Seguendo el procedimiento 8.3.9, se pusieron a reaccionar 0.205 g (1.26 mmoles) de CDI, 0.25 g (1.12 mmoles) de **32**, 7 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y 0.1535 g (1,05 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol. El sólido formado se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , obteniéndose 0.281 g (76,15%) de un sólido amarillo con pf: 306.1-307 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3461, 1644, 1544, 1471, 1346  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMF-}d_7$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.71 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4), 8.10 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, H-5), 8.47 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, H-7), 8.63 (s, 1H, H-4'), 13.54 (sa, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMF-}d_7$ )  $\delta$  (ppm): 14.20 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 110.44 (C-7), 117.74 (C-4), 122.70 (C-5), 124.26 (C-5'), 137.48 (C-6), 142.83 (C-7a), 147.48 (C-3a), 157.79 (C-2), 162.55 (C-4'), 163.77 C-2' ( ), 167.14 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.): 349 ( $\text{M}^+$ , 18), 205(100%), 177 (30). EM ( $\text{FAB}^+$ ) 350.1( $\text{M}^++1$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}$ : 350.0376. Encontrado: 350.039.

### 8.3.48. 1-Metil-6-[[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1*H*-bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo 5

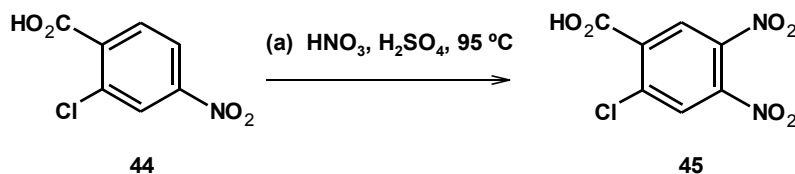


Seguendo el procedimiento 8.3.9 se pusieron a reaccionar 0.847g (5.22 mmoles) de CDI, 1 g (4.01 mmoles) de ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DMF anhidra y 0.6406 g (4.41 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol para dar 1.1895 g (78%) de un sólido



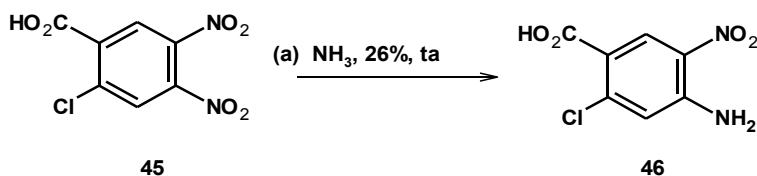
amarillo, el cual funde por arriba de 350 °C con descomposición. IR (KBr)  $\nu$ : 1647, 1587, 1353. RMN  $^1\text{H}$  (400, DMF- $d_7$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.15 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4), 8.11 (s, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-5), 8.5 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-7), 8.65 (s, 1H, H-4'). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 DMF- $d_7$ )  $\delta$  (ppm): 13.73 (CH<sub>3</sub>N), 111.36 (C-7), 118.36 (C-4), 122.63 (C-5), 142.764 (C-2), 167.093 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>) 377 (M<sup>+</sup>+1). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 377.0663. Encontrado: 377.0685.

### 8.3.49. Ácido 2-cloro-4,5-dinitrobenzoico 45



En un vaso de precipitados de 100 mL se disolvieron a temperatura ambiente 10 g (0.049 moles) de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico en 40 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Se adicionaron lentamente, a temperatura ambiente, 6.6 mL (9,27 g, 0.1471 moles,  $\delta = 1.52$ ) de HNO<sub>3</sub> fumante. Se elevó la temperatura a 92 °C mediante un baño de aceite y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 80:20), se vació sobre hielo, se filtró y se suspendió dos veces en agua fría para eliminar los restos de mezcla ácida. Se obtuvieron 9.38 g (76.77%) de **45** como cristales amarillo claro con pf: 162-165 °C. (Reportado: 165 °C)<sup>68</sup> IR (KBr)  $\nu$ : 1718, 1696, 1543, 1358 cm<sup>-1</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.53 (s, 1H, H-3), 8.57 (s, 1H, H-6), 14.17 (sa, CO<sub>2</sub>H, intercambia D<sub>2</sub>O). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 127.62 (C-3), 127.63 (C-6), 136.10 (C-2), 137.68 (C-1), 139.41 (C-4), 143.02 (C-5), 163.74 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE) (% abund. Rel.): 246 (M<sup>+</sup>, 100), 248 (M<sup>+</sup>+2, 33), 230 (4), 216 (5), 198 (5), 173 (28), 74 (75) AE calculado para C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 34.10; H, 1.23; N, 11.36. Encontrado: C, 34.20; H, 1.15; N, 11.36.

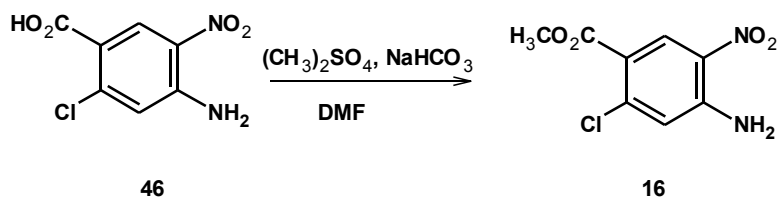
### 8.3.50. Ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico 46



En un matraz redondo se colocaron 4.60 g (0.018 moles) de **45** y se adicionaron 12 mL de amoniaco al 26%, se tapó con un septum y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La sal de amonio formada se separó por filtración con vacío y se disolvió en agua caliente. Se ajustó el pH a 3 con HCl al 20% y la mezcla se filtró y se lavó con agua fría. El sólido obtenido se purificó de EtOH con ayuda de carbón activado, para dar 3.1 g (76.92%) de **46**

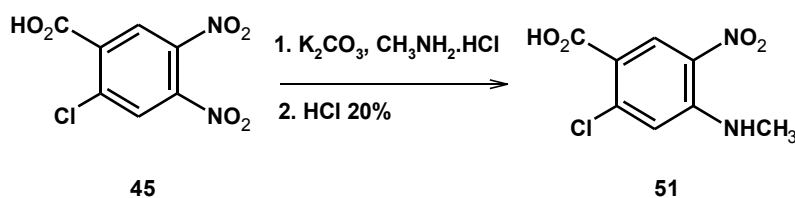
como un sólido amarillo canario con pf: 253.4-254.5 °C.<sup>61</sup> IR (KBr)  $\nu$ : 3487 y 3375, 1692, 1620, 1483 y 1365  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.11 (s, 1H, H-5), 7.92 (s, 2H, NH<sub>2</sub> intercambia con D<sub>2</sub>O), 8.57 (s, 1H, H-3), 13.06 (sa, 1H, intercambia D<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 115.43 (C-3), 120.14 (C-1), 128.51 (C-6), 131.01 (C-5), 139.37 (C-2), 147.76 (C-4), 164.37 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.): 216 (M<sup>+</sup>, 100), 218 (M<sup>+</sup>+2, 31), 199 (14), 186 (10), 170 (12). AE calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 38.82; H, 2.33; N, 12.93. Encontrado: C, 38.95; H, 2.48; N, 12.67.

### 8.3.51. 4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo 16



Según el procedimiento 8.3.2, se obtuvieron 5 g (94%) de un sólido con pf: 222.3-222-7 °C. IR (KBr) $\nu$ : 3453 y 3348, 3245, 2950, 1707, 1627, 1534 y 1369  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.21 (s, 1H, H-3), 7.56 (sa, 2H, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>), 8.70 (s, 1H, H-6). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 62.05, 126.38, 130.80, 141.53, 150.57, 158.36, 173.83. EM (IE) *m/z* (%): 230 (M<sup>+</sup>, 77), 232 (M<sup>+</sup>+2, 24), 199 (100).

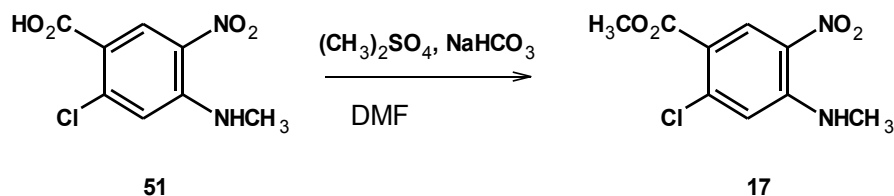
### 8.3.52. Ácido 2-cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico 51



En un matraz de 500 mL se colocaron 7.72 g (0.031 moles) de ácido 2-cloro-4,5-dinitrobenzoico, 8.45 g (0.125 moles) de clorhidrato de metilamina y 8.65 g (0.0625 moles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se tapó el sistema con un septum y se colocó un globo para regular la presión. Se adicionaron lentamente 100 mL de MeOH y se mantuvo herméticamente cerrado y con agitación durante 24 horas. Terminada la reacción, (ccf: tolueno-THF-AcOH, 90:9:1) se evaporó el MeOH y se disolvió el sólido formado en agua caliente. Se ajustó el pH a 3 con HCl al 20%. Se filtró y lavó con agua y se suspendió en acetona para dar 6.53 g (90.44 %) de un sólido con pf: 286.8-288.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3380, 1691, 1617, 1234, 1516, 1358, 1299, 1234  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.96 (d, 3H, *J* = 3.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1H, H-2), 8.49 (c, 1H, *J* = 3.6 Hz, NH), 8.62 (s, 1H, H-6), 13.12 (sa,

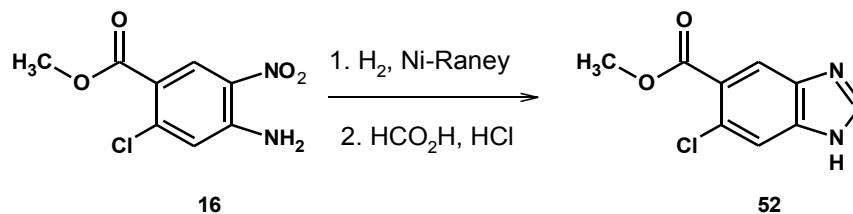
CO<sub>2</sub>H intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 29.97 (CH<sub>3</sub>), 114.85 (C-1), 115.91 (C-3), 129.17 (C-2), 131.19 (C-6), 140.73 (C-5), 147.02 (C-4), 164.43 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.): 230 (M<sup>+</sup>, 100), 232 (M<sup>+</sup>+2, 32), 213 (15), 195 (60).

### 8.3.53. 2-Cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo 17



Según el procedimiento descrito en 8.3.2, se obtuvieron 4.86 g (92.57%) de un sólido con pf: 192.1-195 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3384, 1725, 1617, 1514 y 1357, 1222 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.08 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (s, 1H, H-3), 8.24 (sa, 1H, NH, intercambia con D<sub>2</sub>O), 8.85 (s, 1H, H-6). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 29.93 (NCH<sub>3</sub>), 52.26 (OCH<sub>3</sub>), 115.27 (C-3), 115.42 (C-1, C-2), 129.84 (C-1, C-2), 131.87 (C-6), 142.39 (C-5), 147.38 (C-4), 163.87 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.): 244 (M<sup>+</sup>, 100), 246 (M<sup>+</sup>+2, 32), 227 (7), 213 (68), 195 (48), 139 (84). AE calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 44.19; H, 3.71; Cl, 14.49; N, 11.45. Encontrado: C, 44.46; H, 3.67; Cl, 14.49.

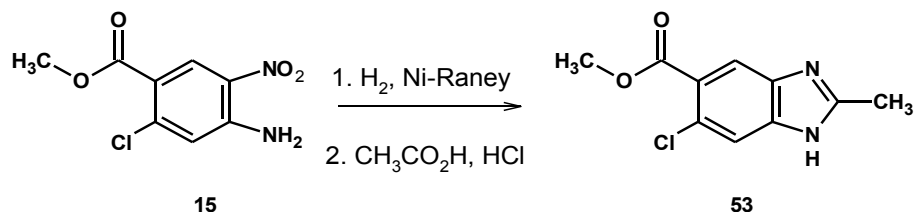
### 8.3.54. 6-cloro-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 52<sup>100, 74, 101</sup>



Por hidrogenación catalítica, siguiendo el procedimiento descrito en 8.3.5, se obtuvo un sólido beige, al cual se le adicionaron 10 mL de HCO<sub>2</sub>H al 98% y 2 gotas de HCl concentrado. El matraz de reacción se calentó a 100 °C por 24 h. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 95:5, R<sub>F</sub> = 0.14), se vació la solución sobre hielo y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> a pH de 7, formándose 8.242 g (90.28%) de un sólido blanco con pf: 111.0-111.7 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500, 1717, 1627, 1296, 1244 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.71 (s, 1H, H-7), 8.22 (s, 1H, H-4), 8.26 (s, 1H, H-2), 11.28 (sa, intercambia D<sub>2</sub>O NH). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 56.62 (CH<sub>3</sub>O), 117.20 (C-7), 119.60 (C-4), 124.38 (C-5), 127.93 (C-6), 136.70 (C-3a), 139.81 (C-7a), 143.83 (C-2), 166.82 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.) 210 (M<sup>+</sup>, 49), 212 (M<sup>+</sup>+2, 14), 179 (100), 151 (27). AE calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:C, 51.32; H, 3.35; N, 13.30. Encontrado: C,

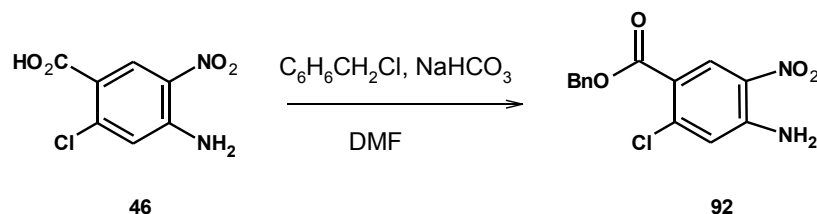
51.59; H, 3.51; N, 12.79.

### 8.3.55. 6-cloro-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 53



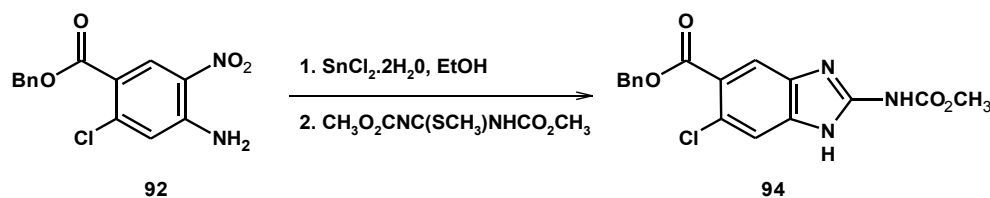
Por hidrogenación catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito en 8.3.5, se obtuvo un sólido beige, al cual se le adicionaron 10 mL de  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  y 2 gotas de HCl concentrado. Se calentó a 105 °C durante 24 horas y terminada la reacción (ccf,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 95:5), se vació la solución sobre hielo y se ajustó el pH a 7 con  $\text{NaHCO}_3$ , formándose 8.3586 g (96.64%) de un sólido blanco con pf: 152.4-153 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3250, 1708, 1297  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.75 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 7.66 (s, 1H, H-7), 8.10(s, 1H, H-4), 10.64 (s, NH, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 224 ( $\text{M}^+$ , 55), 193 (100), 165 (18). AE  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ : Requerido C, 53.47; H, 4.04; Cl, 15.78; N, 12.47. Encontrado C, 53.71; H, 3.88; N, 12.43.

### 8.3.56. Síntesis de 4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de bencilo 92



Según el procedimiento descrito en 8.3.2, se obtuvieron 17.27 g (98.66%) de un sólido amarillo con pf: 119.7-120.13 °C (MeOH). IR (KBr)  $\nu$ : 3467, 3352, 1725, 1696, 1627, 1574, 1327, 1260, 1238  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.42 (sa, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.91 (s, 1H, H-3), 7.33-7.47 (m, 5H, Ar), 8.84 (s, 1H, H-6). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 67.21 (Ar $\text{CH}_2$ ), 117.33 (C-3), 120.13, 128.37, 128.42 (C-2', C-3', C-4'), 128.64 (C-1), 129.97 (C-5), 131.59 (C-6), 135.47 (C-1'), 141.56 (C-2), 146.38 (C-4), 163.21 (CO). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 306 ( $\text{M}^+$ , 13), 260 (8), 199 (74), 183(7), 91 (100). AE  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 54.83; H, 3.62; N, 9.13. Encontrado C, 55.04; H, 3.60; N, 8.80.

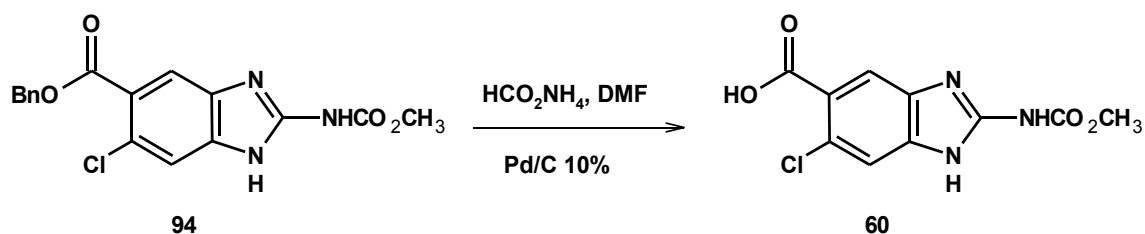
### 8.3.57. 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo 94



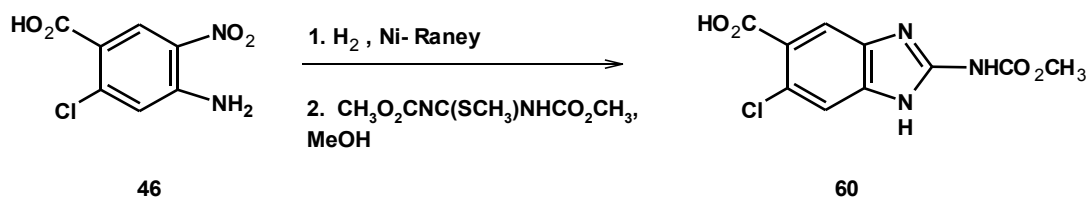
Siguiendo el procedimiento 8.3.6 se obtuvo la *o*-fenilendiamina correspondiente, la cual se ciclocondensó inmediatamente con 10.5 g de 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en MeOH a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se vació en hielo, se filtró y se lavó con agua fría para dar 12.2 g (74.29%) de un sólido beige. Se purificó suspendiéndolo en EtOH. IR (KBr)  $\nu$ : 3371, 1733, 1689, 1655, 1601, 1277  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.33 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 7.32-7.49 (m, 5H, Ar), 7.52 (s, 1H, H-7), 7.96 (s, 1H, H-4), 11.90 (sa, 2H, NH, ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 359 ( $\text{M}^+$ , 12), 327 (14), 292 (13), 252 (15), 220 (47), 192 (10), 164 (13), 91 (100). AE calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 56.75; H, 3.92; N, 11.68. Encontrado C, 56.18; H, 3.87; N, 11.67.

### 8.3.58. Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-carboxílico 60

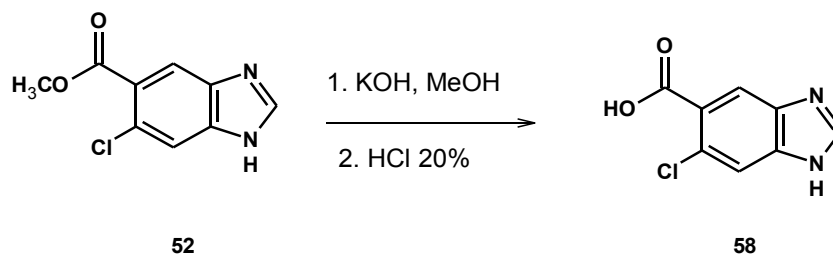
#### Método A



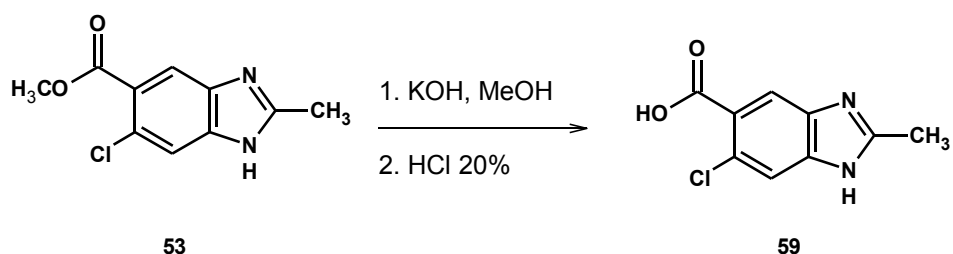
Según el procedimiento descrito en 8.3.10, se obtuvieron 0.5324 g (72%) de un sólido gris que fundió entre 286 y 299.3°C con descomposición. IR (KBr)  $\nu$ : 3387, 3266, 1721, 1649, 1594, 1275  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.479 (s, 1H, H-7), 7.88 (s, 1H, H-4), 12.085 (sa, H, NH, OH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 52.70 (CH<sub>3</sub>O), 116.07 (C-7), 123.10 (C-4), 124.74 (C-5), 133.100 (C-3a), 136.28 (C-6), 140.78 (C-7a), 149.68 (C-2), 154.20 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 167.00 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 269 ( $\text{M}^+$ , 40%), 237 (80), 220(67), 192 (45), 44 (100). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  270 ( $\text{M}^+ + 1$ ) Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 270.0276. Encontrado: 270.0287.

**8.3.59. Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-carboxílico 60****Método B**

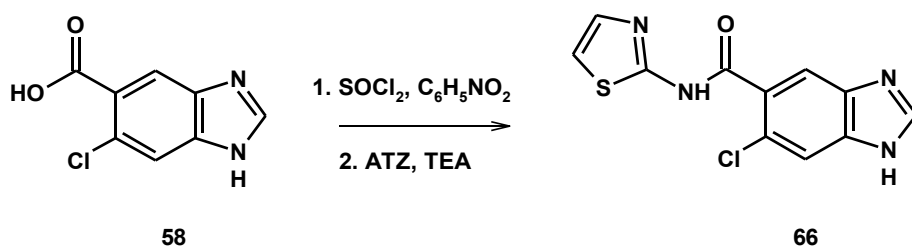
Por hidrogenación catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito en 8.3.5, se obtuvo un sólido, el cual, sin purificar, se trató con 4.32 g (0.020 moles) de 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiurea y 100 mL de MeOH. Se calentó a 70 °C durante 48 horas. Terminada la reacción se enfrió, se filtró y se lavó con agua obteniéndose un sólido café claro, el cual se purificó como la sal de sodio (formada con NaHCO<sub>3</sub>) por agitación sobre carbón activado a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente y se suspendió 24 horas en DMF. Se filtró y el sólido se disolvió en agua y aciduló con HCl al 15 %. Se evaporó a sequedad, se suspendió en acetona y se filtró para dar 3.5162 (71.62%) de un sólido blanco idéntico al obtenido en 8.3.59.

**8.3.60. Ácido 6-cloro-1H-bencimidazol-5-carboxílico 58**

Siguiendo el procedimiento 8.3.3, se obtuvieron 4.981 g (87.48 %) de un sólido blanco con pf: 325.2-327.9 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3237, 3152, 1680, 1632 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.72 (s, 1H, H-7), 8.05 (s, 1H, H-4), 8.4 (s, 1H, H-2), 12.92 (sa, 1H, OH, NH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 117.55 (C-7), 124.56 (C-4), 125.21 (C-5), 145.44 (C-2), 167.06 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.) 196 (M<sup>+</sup>, 100), 198 (M<sup>+</sup>+2, 33), 179 (78), 151 (35), 124 (72). AE calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 48.88; H, 2.56; Cl, 18.03; N, 14.25. Encontrado: C, 48.62; H, 2.587; N, 14.05.

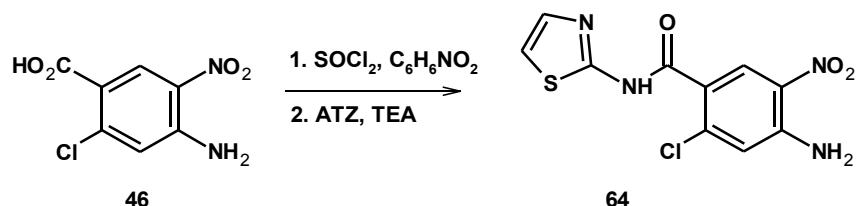
8.3.61. Ácido 6-cloro-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 59

Siguiendo el procedimiento general 8.3.3, se obtuvieron 6.75 g (90 %) de un sólido blanco con pf: 334.3-334.7°C. IR (KBr)  $\nu$ : 3384, 3209, 1628, 1568  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.5 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.57 (s, 1H, H-7), 7.91 (s, 1H, H-4), 12.91 (sa, NH, OH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.60 (CH<sub>3</sub>O), 116.29 (C-5), 123.64 (C-7), 124.77 (C-4), 155.23 (C-7a), 167.09 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 210 (M<sup>+</sup>, 100), 212 (M<sup>+</sup>+2, 32), 193 (M, 70), 165 (18). EM (FAB<sup>+</sup>) 210 (M<sup>+</sup>+1). Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 210.0191. Encontrado 210.0195.

8.3.62. 6-Cloro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida 66<sup>33</sup>

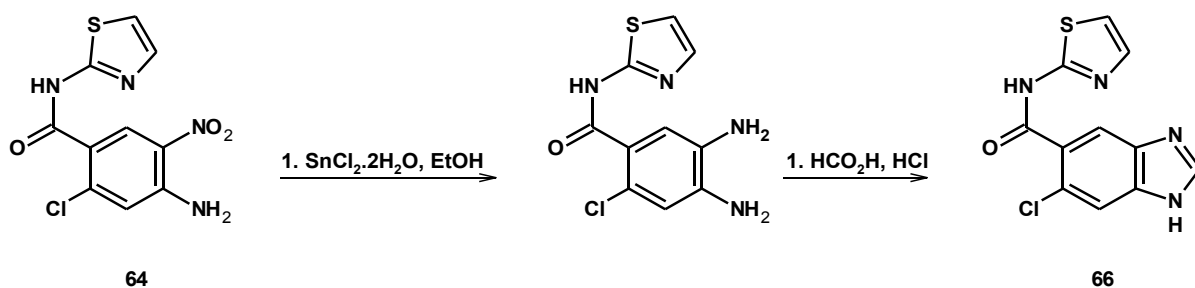
Siguiendo los procedimientos generales 8.3.7 y 8.3.8, se colocaron 2.03 g (0.010 moles) de **58**, 20 mL nitrobenceno y 4.5 g (0.037 moles) de SOCl<sub>2</sub>. El sólido obtenido se suspendió en 20 mL de acetona y se le adicionaron 1.03 g (0.0102 moles) de 2-aminotiazol, 1.58 g (0.0153 moles) de TEA. Se calentó a 50 °C por 12 h. Se filtró y lavó con acetona para dar 1.22 g (42.44%). Funde entre 260-336 °C con descomposición. IR (KBr)  $\nu$ : 1668  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.3 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5'), 7.53 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4'), 7.77 (s, 1H, H-7), 7.87 (s, 1H, H-4), 8.40 (s, 1H, H-2), 12.63 (sa, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 113.95 (C-7), 116.57 (C-4'), 123.77 (C-4), 128.61 (C-6), 137.87 (C-5'), 145.10 (C-7a), 158.04 (C-2), 162.40 (CO, 165.32 (C-2')). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 278 (M<sup>+</sup>, 5), 243 (70) 179 (100), 151 (32).

### 8.3.63. 4-Amino-2-cloro-5-nitro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)benzamida **64**



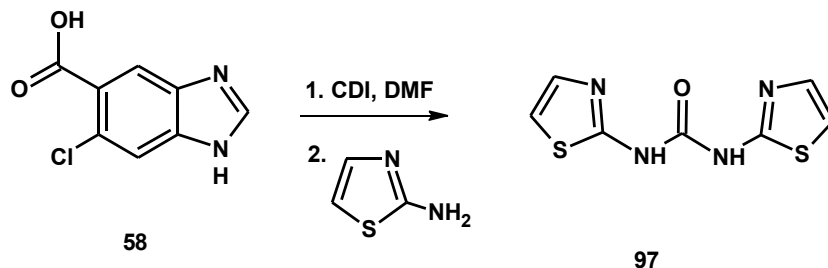
Seguendo los procedimientos 8.3.7 y 8.3.8, se colocaron 5.97g (0.027 moles) de ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico, 90 mL de nitrobenceno y 12.03 mL ( 19.70 g, 0.1656 moles) de  $\text{SOCl}_2$ , se removió el  $\text{SOCl}_2$  codestilación con benceno, a la solución obtenida se le adicionaron 2.70 g (0.027 moles) de 2-aminotiazol y 4.09 g (0.040 moles) de TEA, se calentó a 60 °C por 12 horas , se enfrió, se filtró y se lavó con acetona para dar 3,57 g (59,79%) de un sólido color amarillo limón. IR (KBr)  $\nu$ : 3474, 3370, 1673, 1555, 1318  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.3.64. 6-Cloro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **66**



Seguendo el procedimiento 8.3.6, se colocaron 0.925 g (3.23 mmoles) de **64**, 4.19 g (18 mmoles) de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , para dar un sólido color amarillo, que inmediatamente se ciclocondensó con 5 mL de ácido fórmico y 2 gotas de HCl concentrado. Se calentó a 100 °C por 18 h y terminada la reacción se ajustó el pH a 7. Se filtró y se obtuvieron 0.69 g (74.59%) de un sólido color beige, que fue idéntico al obtenido en 8.3.63.

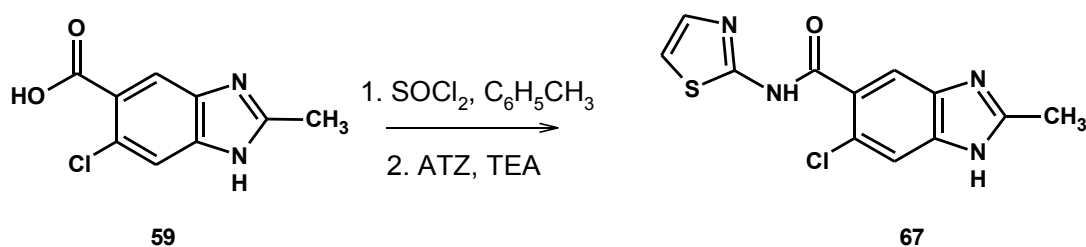
### 8.3.65. Síntesis de *N,N'*-di(1,3-tiazol-2-il)urea **97**





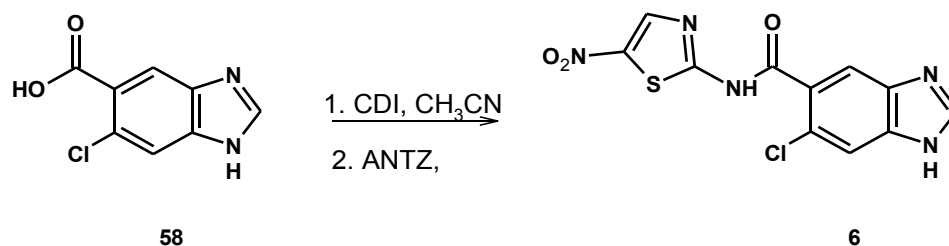
Seguendo el procedimiento general 8.3.9 se utilizaron 4.47 mmoles de CDI, 2,78 mmoles de ácido **58** y 3.06 mmoles de 2-aminotiazol. Se obtuvieron 0.22 g (64.01%) de un sólido blanco después de recristalizar con DMF-H<sub>2</sub>O, pf: 288.9-297 °C con descomposición. IR (KBr)  $\nu$ : 3114, 1685 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.154 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-5), 7.40 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-4), 10.98 (sa, 1H, NH, intercambia D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 112.73 (C-5), 136.19 (C-4), 152.53 (CO), 160.01 (C-2). EM (IE) *m/z* (abund. rel): 226 (M<sup>+</sup>, 12), 126 (72), 100 (100). AE calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: C, 37.16; H, 2.67; N, 24.76; O, 7.07; S, 28.34. Encontrado: C, 37.72; H, 2.89; N, 24.86; O, 7.07; S, 28.17.

### 8.3.66. 6-Cloro-2-metil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **67**



Seguendo el procedimiento descrito 8.3.7, se utilizaron 20 mL de tolueno y se obtuvieron 0.58 g (21.02%) de un sólido color beige con pf: 301.3-303.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3393, 1664 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.28 (d, 1H, *J* = 3.29 Hz, H-5'), 7.52 (d, 1H, *J* = 3.29 Hz, H-4'), 7.62 (sa, 1H, H-7), 7.722 (s, 1H, H-4), 12.60 (sa, 2H, NHCO- y H-1). EM (IE): *m/z* (% abund. rel.) 292 (M<sup>+</sup>, 2), 193 (100), 165 (18).

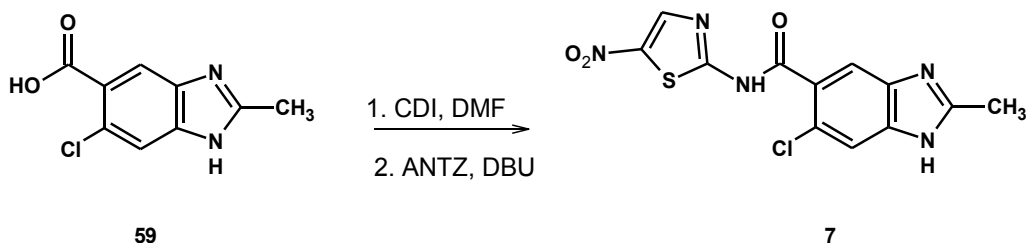
### 8.3.67. 6-Cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **6**



Seguendo el procedimiento general 8.3.9, se colocaron 1.1366 g (8.42 mmoles) de CDI, 1.1483 g (5.84 mmoles) de **58**, 14 mL de CH<sub>3</sub>CN y 0.8478 g (5.084 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol. Se

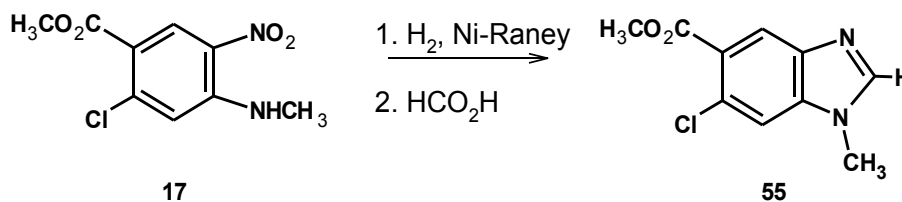
obtuvo un sólido amarillo que se purificó suspendiendo en  $\text{CHCl}_3$  y en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Rendimiento 0.7789 g (46 %), pf: 294.8-295.1 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3300, 1676, 1548 y 1357  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMF-d}_7$ )  $\delta$ : 7.87 (s, 1H, H-7), 8.17 (s, 1H, H-4), 8.54 (s, 1H, H-2), 8.67 (s, 1H, H-4'), 13.23 (sa, NH, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). EM (IE):  $m/z$  (% abund. rel.) 288 ( $\text{M}^+$ -35), 179 (100), 151 (30). EM (FAB $^+$ ) 324 ( $\text{M}^+$ +1). Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ : 323.9953. Encontrado 323.9956.

### 8.3.68. 6-cloro-2-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **7**



Seguendo las indicaciones del procedimiento 8.3.9, se obtuvieron 0.809 g (100 %) de **7** con pf: 266.9-268.6 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3369, 1667, 1533 y 1301  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.67 (s, 1H, H-7), 8.24 (s, 1H, H-4), 8.69 (s, 1H, H-4'), 13.15 (sa, 2H, NH, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.75 ( $\text{CH}_3$ ), 115.910 (C-7), 123.315 (C-4), 125.404 (C-5'), 142.052 (C-6), 142.803 (C-5), 147.518 (C-3a), 147.586 (C-2), 155.309 (C-7a), 162.082 (C-4'), 166.84 (CO), 173.505 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 302 (14), 193 (100), 165 (20). EM (FAB $^+$ ): 338 ( $\text{M}^+$ +1, 56%).

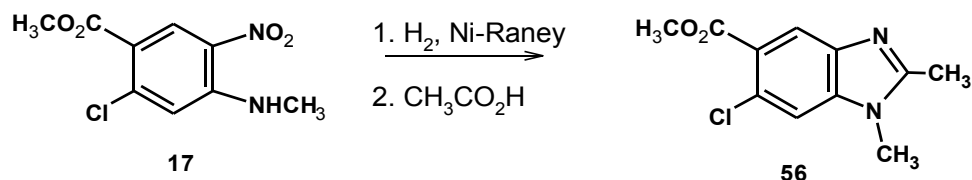
### 8.3.69. 6-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo **55**



Por hidrogenación catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito 8.3.5, a partir de **17** se obtuvo un sólido beige, al cual se le adicionaron 8 mL de  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 98% y 2 gotas de  $\text{HCl}$  concentrado. El matraz de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas. Terminada la reacción (ccf,  $\text{CHCl}_3$ - $\text{MeOH}$ ; 95:5), se vació la solución sobre hielo y se ajustó el pH a 7 con  $\text{NaHCO}_3$ , formándose 8.141 g (98.5%) de un sólido blanco. Éste se purificó con  $\text{AcOEt}/\text{C}$  para dar 3.85 g (46.6%). IR (KBr) $\nu$ : 3326, 1726.94, 1705, 1621.73, 1257.87  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.839 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.958 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.46 (s, 1H, H-7), 7.93 (s, 1H, H-4), 8.31 (s, 1H, H-2). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.26 ( $\text{NCH}_3$ ), 52.38 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.730 (C-7), 123.89

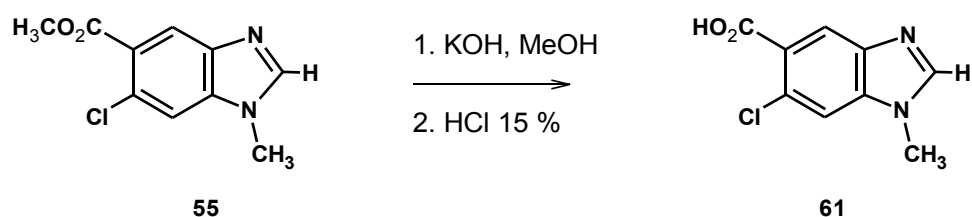
(C-4), 128.28 (C-5), 136.89 (C-6), 141.77 (C-7a), 145.82 (C-2 o C-3a), 166.43 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 224( $\text{M}^+$ , 42), 193 (100) 165 (25). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ : requerido C, 53.47; H, 4.04; N, 12.47. Encontrado: C, 53.8374; H, 4.196; N, 12.45.

### 8.3.70. 6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 56



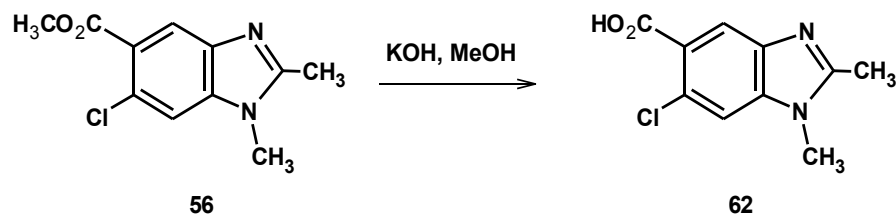
Por hidrogenación catalítica, según el procedimiento descrito en 8.3.5, se obtuvo un sólido beige, al cual se le adicionaron 7 mL de  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  glacial y 2 gotas de HCl concentrado. El matraz de reacción se calentó a 105 °C durante 24 horas. Terminada la reacción (ccf:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 95:5), se vació la solución sobre hielo y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  a pH de 7. Se purificó por tratamiento con carbón activado en AcOEt a ebullición. Se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida a la mitad del volumen; se enfrió para dar 2.68 g (68.71%) de un sólido blanco con pf: 146.0-146.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1694, 1622, 1261  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.61(s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.34 (s, 1H, H-7), 7.27 (s, 1H, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 13.88 ( $\text{CCH}_3$ ), 30.15 ( $\text{NCH}_3$ ), 52.33 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.22 (C-7), 122.44 (C-4), 123.34 (C-5), 127.44 (C-6), 138.25 (C-7a), 140.59 (C-3a), 154.55 (C-2), 166.60 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 238 ( $\text{M}^+$ , 73), 207 (100), 179 (14).

### 8.3.71. Ácido 6-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 61



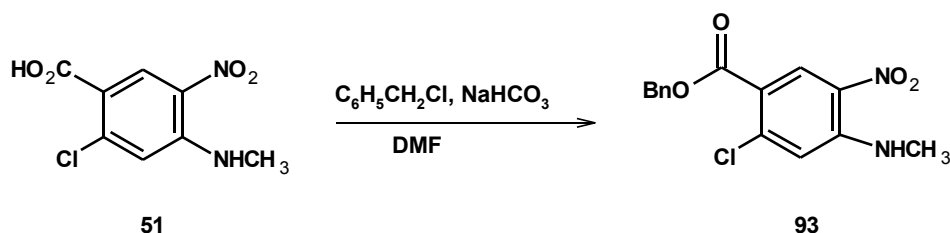
Según el procedimiento general 8.3.3, se obtuvieron 3.0605 g (84.76 %) de sólido blanco con pf: 306- 306.3 °C. IR (KBr) $\nu$ : 3426, 1708, 1619, 1507, 1279, 1182  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.81 (s, 1H, H-7), 8.08 (s, 1H, H-2), 8.33 (s, 1H, H-4), 13.10 ( $\text{CO}_2\text{H}$ , intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 31.08 ( $\text{NCH}_3$ ), 112.58 (C-7), 122.11 (C-4), 124.41 (C-5), 125.88 (C-6), 136.87 (C-7a), 141.45 (C-3a) 147.45 (C-2), 167.14 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 210 ( $\text{M}^+$ , 100), 212 ( $\text{M}^++2$ , 32), 193 (88%) 165 (28), 150 (5). AE  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 51.32, H, 3.35; N, 13.30. Encontrado: C, 51.45; H, 3.24; N, 13.048.

### 8.3.72. Ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 62



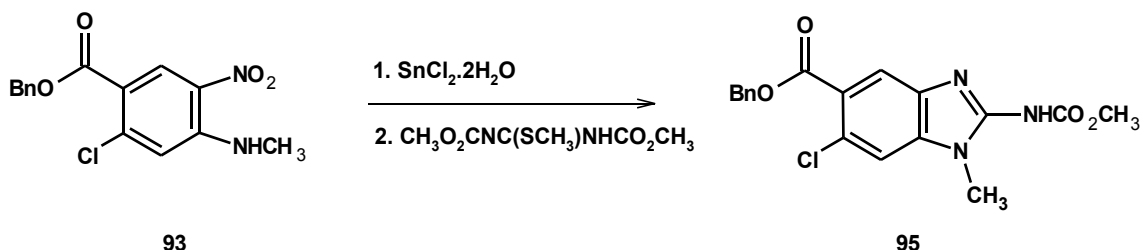
Según el procedimiento general 8.3.3, se obtuvieron 1,07 g (72.26%) de un sólido blanco con pf: 370.3-372.4 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1702, 1622, 1280  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.74 (s, 1H, H-7), 7.95 (s, 1H, H-4), 13.00 (s, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.77 ( $\text{CCH}_3$ ), 30.51 ( $\text{NCH}_3$ ), 112.24 (C-7), 120.79 (C-4), 125.61 (C-5), 138.22 (C-6), 140.37 (C-7a), 156.03 (C-4), 154.55 (C-2), 167.98 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (FAB $^+$ ):  $m/z$  (%): 225 ( $\text{M}^++1$ , 20). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 53.47%; H, 4.04; Cl, 15.78; N, 12.47%. Encontrado C, 53.484; H, 4.299; N, 12.4898.

### 8.3.73. 2-cloro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de bencilo 93



Según procedimiento general 8.3.2, se obtuvieron 5.5 g (98.9%) de un sólido amarillo con pf: 124.3-124.6 °C (MeOH). IR (KBr)  $\nu$ : 3387, 1691, 1677, 1517, 1356, 1228  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (d, 3H,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 6.89 (s, 1H, H-3), 7.32 (m, 5H, Ar), 8.89 (s, 1H, H-6), 8.24 (sa, 1H, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 29.95 ( $\text{NCH}_3$ ), 67.09 ( $\text{ArCH}_2$ ), 115.31 (C-3), 115.54 (C-1), 128.37 y 128.62 (C-2', C-3', C-4'), 129.96 (C-1), 132.01 (C-6), 135.01 (C-2), 142.52 (C-5), 147.44 (C-4), 163.32 (C-CO). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 320 ( $\text{M}^+$ , 20), 290 (2), 274 (4), 213 (50), 197 (12), 186 (7), 139 (15), 105 (5), 91(100). AE calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 56.17; H, 4.09; N, 8.73. Encontrado C, 56.49; H, 3.82; N, 8.71.

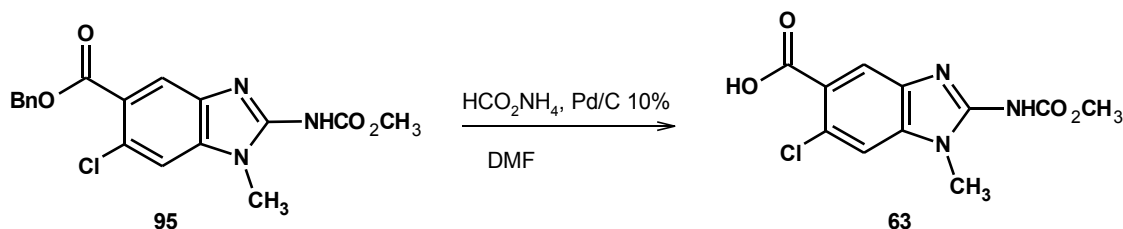
### 8.3.74. 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo **95**



Según el procedimiento general 8.3.6, a partir de **93** se obtuvo la *o*-fenilendiamina correspondiente, la cual se ciclocondensó inmediatamente con 5.51 g (0.026 moles) de 1,3-*bis*(metoxicarbonil-*S*-metil)isotiourea disueltos en AcOH: EtOH: H<sub>2</sub>O (60:17:10) por 12 horas a 95 °C. La mezcla de reacción se filtró y lavó con agua fría. Se purificó suspendiendo en DMF-H<sub>2</sub>O para dar 6.26 g (75.7%) de un sólido blanco con pf: 179.1-179.5 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3253, 1728, 1630, 1290 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.33-7.5 (m, 5H, Ar), 7.65 (s, 1H, H-3), 7.91 (s, 1H, H-6), 12.20 (sa, 1H, NH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 28.85 (NCH<sub>3</sub>), 51.79 (OCH<sub>3</sub>), 66.65 (ArCH<sub>2</sub>), 114.03 (C-7), 122.64 (C-4), 126.92 (C-5), 128.17 y 128.21 (C-2', C-3', C-4'), 128.54 (C-6), 136.12 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 164.70 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). EM (IE) *m/z* (% abund. rel.) 373 (M<sup>+</sup>, 2), 341 (44), 306 (40), 234 (88), 91 (100). AE calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.84; H, 4.31; N, 11.24. Encontrado C, 57.85; H, 4.54; N (11.18).

### 8.3.75. Ácido 6-cloro-2-[(metoxicarbonil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico **63**

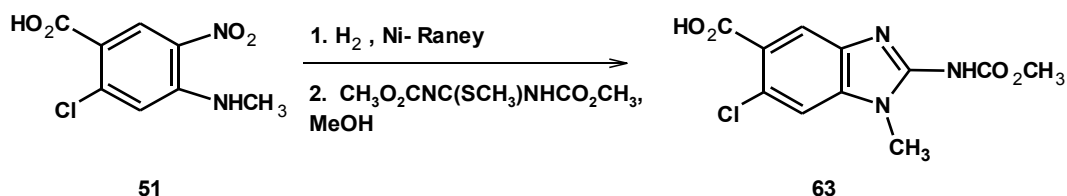
#### Ruta A



Según el procedimiento general 8.3.10, a partir de **95** se obtuvieron 0.3125 g (82.67%) de un sólido blanco, el cual funde entre 279.9 y 292 °C con descomposición. IR (KBr)  $\nu$ : 3202, 1712, 1644, 1622, 1576, 1292 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (s,

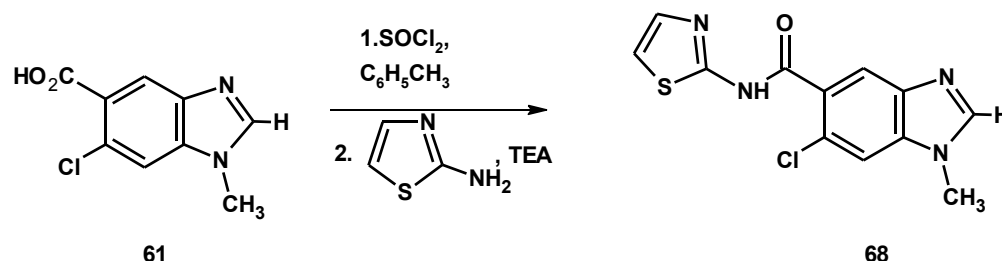
3H, OCH<sub>3</sub>), 7.61 (s, 1H, H-7), 7.84 (s, 1H, H-3), 12.12 (sa, 1H, NH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 28.69 (NHCH<sub>3</sub>), 52.00 (OCH<sub>3</sub>), 111.34 (C-7), 114.16 (C-4), 124.16 (C-5) 126.27 (C-6), 128.10 (C-7a), 133.81 (C-2), 154.26 (C-3a), 161.84 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.54 (CO<sub>2</sub>H). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z* 284 (M<sup>+</sup>+1). AE calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 46.57; H, 3.55; N, 14.81. Obtenido C, 46.66; H, 3.66; N, 14.74.

### Ruta B



Por hidrogenación catalítica, de acuerdo con el procedimiento descrito en 8.3.5, se obtuvo un sólido gris, el cual sin aislar se trató con 3.154 g (0.013 moles) de 1,3-bis(metoxycarbonil)-S-metilisotiurea y 80 mL de MeOH. Se calentó a 70 °C durante 18 horas y terminada la reacción, se enfrió, se filtró y se lavó con agua, obteniendo un sólido café claro, el cuál se purificó como la sal de sodio (formada con NaHCO<sub>3</sub>) por agitación sobre en carbón activado a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró sobre celita y después de acidular se obtuvieron 2.42 g (72.25%) de un sólido blanco idéntico al obtenido por la ruta anterior.

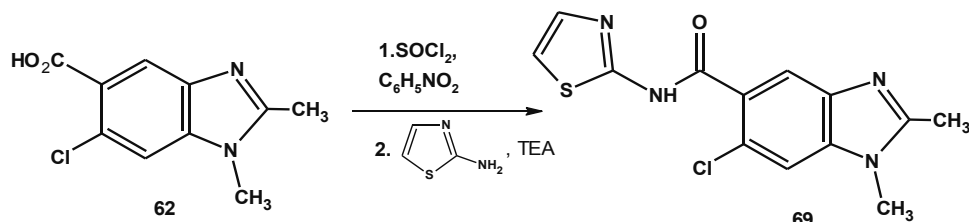
### 8.3.76. 6-cloro-1-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida 68



Según procedimiento general 8.3.7, se suspendieron 2.11 g (0.009 moles) de **61** suspendido en 20 mL de tolueno. Se le adicionaron 6.71 g (0.056 moles, 4,1 mL) de SOCl<sub>2</sub> y se calentó a 70 °C durante 12 horas. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 80:20) el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por codestilación con benceno a presión reducida (3 veces). El sólido obtenido se suspendió en 10 mL de acetona y se le adicionaron 0.94 g (0.009 moles) de 2-aminotiazol, 1.56 mL de TEA y se calentó a 70 °C por 12 h. Se filtró y se lavó con acetona para dar 0.89 g (31%) de un sólido color beige con pf: 282.7-284.8 °C. IR (KBr) ν: 3415, 1681, 1621, 1554, 1289 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.26 (d, 1H, *J* = 3.59 Hz, H-5'), 7.50

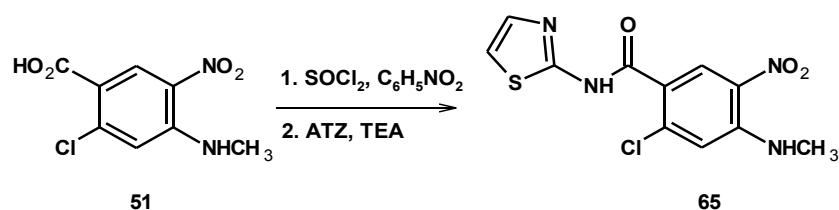
(d, 1H,  $J = 3.59$  Hz, H-4'), 7.84 (s, 1H, H-7), 7.87 (s, 1H, H-2), 8.31 (s, 1H, H-4), 12.65 (sa, NH, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 31.066 (C-7), 113.858 (C-5'), 120.314 (C-4), 124.383 (C-5 o 6), 127.825 (C-6 o 5), 136.192 (C-3a), 137.802 (C-4'), 141.324 (C-7a), 147.091 (C-2), 158.037 (CO), 165.261 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.) 292 (M<sup>+</sup>, 3), 257 (55), 193 (100), 165 (35).

### 8.3.77. 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida 69



Según procedimiento general descrito en 8.3.7, se colocaron g (0.0088 moles) de ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico **62** suspendido 20 mL nitrobencono. Se le adicionaron 6.35 g (0.053 moles, 3.89 mL) de SOCl<sub>2</sub>. Se calentó a 70 °C durante 12 horas. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH; 80:20) se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por codestilación con benceno a presión reducida (3 veces). Al residuo se le adicionaron 0.89 g (0.0089 moles) de 2-aminotiazol, 1.48 mL de TEA. Se calentó a 70 °C por 12 h; se filtró y se lavó con acetona para dar 1.43 g (52.73%) de un sólido color beige con pf: 271.2-275.2 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3124, 1678, 1557, 1294. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.54 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.28 (d, 1H,  $J = 3.59$  Hz, H-5'), 7.53 (d, 1H,  $J = 3.59$  Hz, H-4'), 7.57 (s, 1H, H-7), 7.70 (s, 1H, H-4), 12.49 (sa, intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 13.48 (CCH<sub>3</sub>), 30.05 (NCH<sub>3</sub>), 111.17 (C-7), 113.77 (C-5'), 119.01 (C-4), 123.48 (C-5), 127.26 (C-6), 137.48 (C-4a), 137.749 (C-4'), 140.24 (C-7a), 155.02 (C-2), 158.07 (C=O), 165.34 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.) 306 (M<sup>+</sup>, 1), 271 (52), 207 (100), 179 (22).

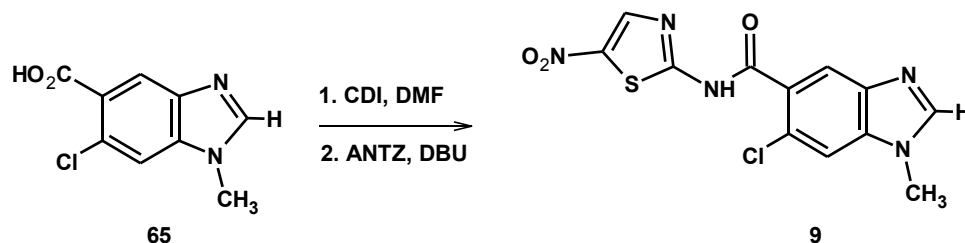
### 8.3.78. 2-cloro-4-(metilamino)-5-nitro-*N*-(1,3-tiazol-2-il)benzamida 65



Según los procedimientos generales 8.3.7 y 8.3.8, a partir de **51** se obtuvieron 2.06 g (76.3%) de **65** como un sólido amarillo intenso. IR (KBr)  $\nu$ : 3372, 1655, 1616, 1554 y 1352. RMN <sup>1</sup>H (400

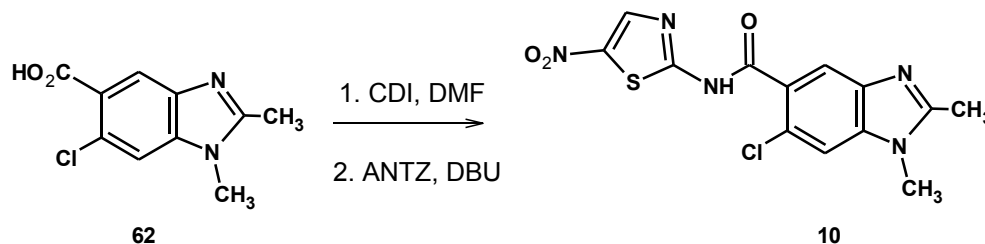
MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.99 (d, 3H,  $J = 5.0$  Hz, NCH $_3$ ), 7.12 (s, 1H, H-3), 7.27 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5'), 7.52 (d, 1H,  $J = 3.6$ , H-4'), 8.43 (s, 1H, H-6), 8.5 (c, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 12.67 (sa, NH, intercambia con D $_2$ O). RMN  $^{13}$ C (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 30.10 (NHCH $_3$ ), 113.95 (C-5'), 115.31 (C-3), 119.18 (C-6), 128.79 (C-1), 129.06 (C-4'), 137.65 (C-2), 139.32 (C-5), 146.79 (C-4). 158.40 (CONH), 163.09 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.) 312 ( $M^+$ , 8), 213 (100), 139 (35).

### 8.3.79. 6-Cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **9**



Según el procedimiento general 8.3.9, se colocaron 0.83 g (5.11 mmoles) de CDI. 0.5 g (2.37 mmoles) de **65**, 10 mL de CH $_3$ CN, 0.344 g (2.37 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol y 0.43 g (2.82 mmoles, 0.42 mL) de DBU obteniéndose 0.4998 g (62.7 %) de **9** con pf: 308.7-309.2 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1635, 1592, 1558, 1532, 1320, 1304.11, 1277  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.88 (s, 3H, NCH $_3$ ), 7.93 (s, 1H, H-7), 8.05 (s, 1H, H-2), 8.39 (s, 1H, H-4), 8.70 (H-4'), 13.10 (NH, intercambia con D $_2$ O). RMN  $^{13}$ C (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 30.13 (NCH $_3$ ), 112.264 (C-7), 121.098 (C-4), 124.466 (C-5), 125.909 (C-6), 136.727 (C-5), 141.228 (C-3a) 142.13 (C-7a), 1142.69 (C-2), 147.47 (C-4'), 161.88 (CO), 166.63 (C-2'). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 337 ( $M^+$ , 1), 302 (13), 193 (100), 165 (13). EM (FAB $^+$ ): 338 ( $M^+$ +1, 56%). AE calculado para C $_{12}$ H $_8$ ClN $_5$ O $_3$ S: C, 42.67; H, 2.39; Cl, 10.50; N, 20.74; S, 9.49. Encontrado: C, 42.49; H, 2.59; N, 20.55; S, 9.27.

### 8.3.80. 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida **10**

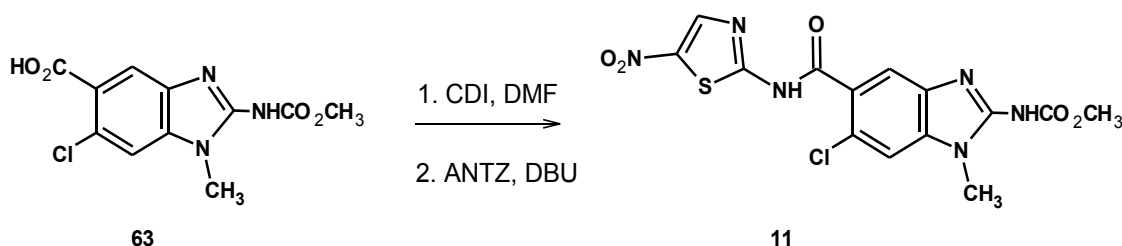


Según el procedimiento general 8.3.9, se colocaron 0.629 g (3.87 mmoles) de CDI, 0.49 g (2.18 mmoles) del ácido **62**, 10 mL de DMF, 0.3165 g (2.18 mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol y 0.39 g (2.60 mmoles, 0.39 mL) de DBU. El sólido obtenido se suspendió en acetonitrilo para eliminar las trazas de 2-amino-5-nitrotiazol, obteniéndose 0.279 g (35 %) de un sólido amarillo con pf: 266 °C



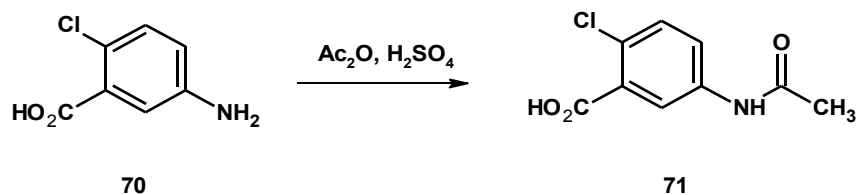
(descomposición). IR (KBr)  $\nu$ : 3294, 1688, 1572, 1295  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.52 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.60 (s, 1H, H-7), 7.95 (s, 1H, H-4), 8.48 (s, 1H, H-4'). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.48 (CCH<sub>3</sub>), 29.95 (NCH<sub>3</sub>), 110.98 (C-7), 119.98 (C-4), 124.83 (C-6), 131.85 (C-5), 135.61 (C-3a), 136.77 (C-7a), 140.42 (C-2), 146.62 (C-4'), 154.35 (C-2), 174.07 (C-2'), 174.34 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 306 ( $\text{M}^+$ , 1), 271 (52), 207 (100), 179 (22). HRMS ESI:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCINa}^+$ : 374.0091, encontrado: 374.0068.

### 8.3.81. {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo 11



Según el procedimiento general 8.3.9, se colocaron 0.51 g (mmoles) de CDI, 0.513 g (mmoles) del ácido **63**, 10 mL de DMF, 0.3535 g (mmoles) de 2-amino-5-nitrotiazol y 0.37 g (mmoles, mL) de DBU. Terminada la reacción, se le adicionaron a la mezcla de reacción 10 mL de agua y se dejó agitando 24 horas. Se filtró, obteniéndose 0.279 g (29%) de un sólido amarillo con pf: 267-295  $^{\circ}\text{C}$  desc. IR (KBr)  $\nu$ : 3367, 1739, 1632  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ((400 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 3.58 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 7.60 (s, 1H, H-4), 8.12 (s, 1H, H-7), 8.71 (s, 1H, H-4'), 12.59 (sa, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 29.84 (NCH<sub>3</sub>), 53.11(OCH<sub>3</sub>), 111.84 (C-7), 115.53 (C-4), 126.15 (C-6), 127.91 (C-5), 142.92 (C-5'), 143.90 (C-2), 163.81 (C-2'), 167.70 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ) ppm. HRMS ESI:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_5\text{SCINa}^+$ : 433.0098, encontrado: 433.0102.

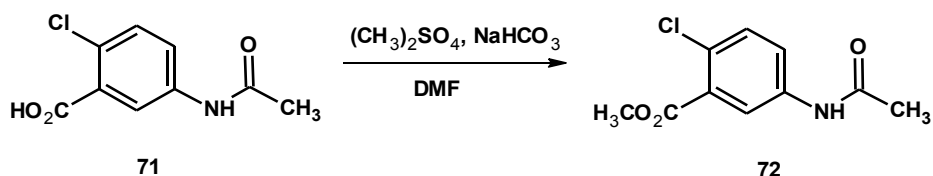
### 8.3.82. Ácido 5-(acetilamino)-2-clorobenzoico 71



Seguendo el procedimiento general 8.3.10, a partir de **70** se obtuvieron 53.32 g (94.26%) de **71** como un sólido blanco. IR (KBr)  $\nu$ : 3301, 2525-2250, 1683, 1638, 1563 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 7.43 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H-3), 7.69 (dd, 1H,  $J = 8.8$

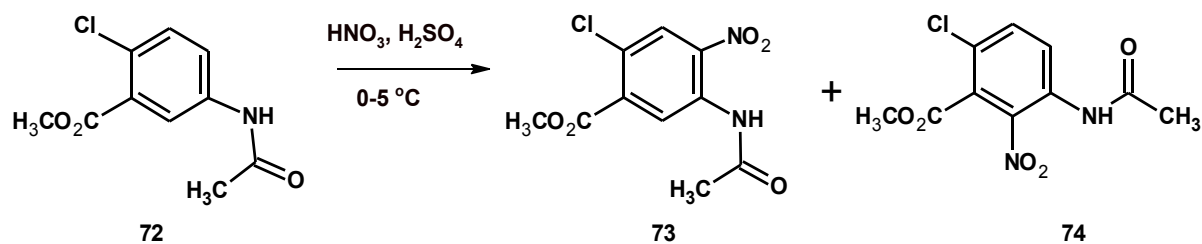
Hz,  $J = 2.7$  Hz, H-4), 8.04 (s, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-6). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.99 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ), 120.82 (C-4), 122.59 (C-6), 125.04 (C-1), 130.96 (C-3), 131.35 (C-2), 138.72 (C-5), 166.52 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 168.72 (CONH). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 213 ( $\text{M}^+$ , 19), 215 ( $\text{M}^+ + 2$ , 7), 171 (100), 154 (14). AE calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3$ : C, 50.60; H, 3.77; N, 6.56; O, Encontrado: C, 50.61; H, 3.67; N, 6.48.

### 8.3.83. 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo 72



Según el procedimiento descrito en 8.3.2, se obtuvieron 31.5 g (89.53 %) de **72** como un sólido amarillo con pf: 96.3-96.5 °C (Tolueno-hexano). IR (KBr)  $\nu$ : 3292, 1747, 1713, 1664  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.36 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, 3-H), 7.67 (dd, 1H,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 4-H), 7.95 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, 6-H), 8.02 (sa, intercambia  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ : C, 52.76; H, 4.43; N, 6.15. Encontrado: C, 52.80; H, 4.34; N, 6.09.

### 8.3.84. 5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo 73 y 3-(acetilamino)-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo 74



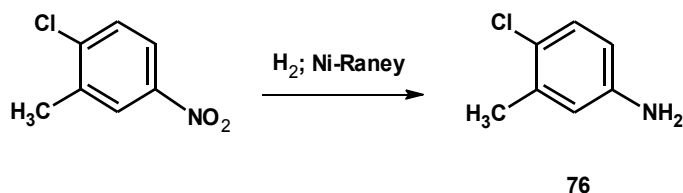
En un vaso de precipitados de 250 mL adaptado con un termómetro, agitación y baño de hielo, se colocaron 56.7 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. Se enfrió hasta 10 °C y se adicionaron 30 g (0.13 moles) de **72**, seguido de adición gota a gota de 18.92 mL de ácido nítrico concentrado frío, controlando la temperatura entre 0-5 °C. Terminada la reacción (ccf: hexano-AcOEt, 40:60) se vació sobre hielo. El sólido se lavó con agua fría hasta que estuviera libre de ácido obteniéndose 34.02 g (94.68%) de un sólido amarillo como una mezcla de isómeros (47:53, HPLC,  $\text{C}_{18}$  fase reversa, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 60:40). Se separó una muestra por cromatografía flash para dar el compuesto menos polar, pf: 114.8-115.5 °C,  $R_f = 0.6923$ , 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo y el más polar pf: 114.1-114.3 °C,  $R_f = 0.5576$  que corresponde al 3-(acetilamino)-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo.

**5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo 73**

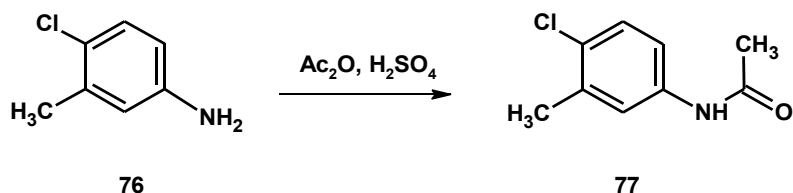
IR (KBr)  $\nu$ : 3381, 1735, 1708, 1576 y 1491. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 8.28 (s, 1H, H-6), 9.21 (s, 1H, H-3). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.51 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 53.14 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 124.51 (C-3), 126.90 (C-5), 127.37 (C-6), 133.05 (C-2), 136.88 (C-1), 164.39 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 168.88 ( $\text{CH}_3\text{CON-}$ ). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C, 44.05; H, 3.33; N, 10.27. Encontrado: C, 44.42; H, 3.33; N, 9.89.

**3-(Acetilamino)-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo 74**

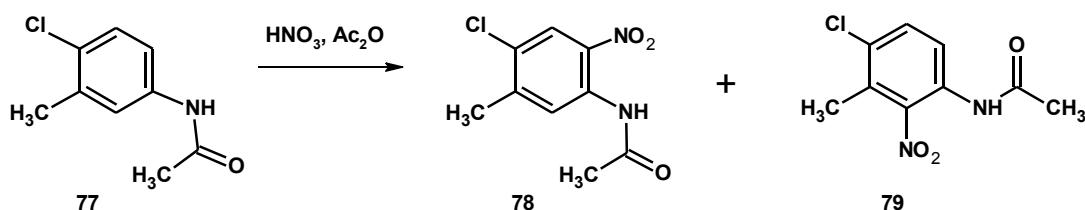
IR (KBr)  $\nu$ : 3367, 1744, 1715, 1602, 1488, 1346  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.62 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 0.6$  Hz, H-4), 8.65 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-3), 9.55 (s, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.30 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 53.61 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 124.64 (C-4), 126.81 (C-1), 130.03 (C-2), 132.44 (C-4), 135.49 (C-3), 163.90 ( $\text{CONH}$ ), 168.80 ( $\text{COCH}_3$ ). EM (IE)  $m/z$  (abund. rel.): 272 ( $\text{M}^+$ , 12), ( $\text{M}^+ + 2$ , 4.2), 241 (4.9), 230 (100), 199 (40). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C, 44.05; H, 3.33; N, 10.27. Encontrado: C, 44.00; H, 3.56; N, 10.10.

**8.3.85. 4-Cloro-3-metilanilina 76**

Siguiendo el procedimiento general 8.3.5, se sometieron a reducción 30 g (0.174 moles) de 1-cloro-2-metil-4-nitrobenceno con 9 g de suspensión de Ni-Raney en MeOH. La solución obtenida se evaporó a la mitad de su volumen y se vació sobre hielo-agua con agitación vigorosa. El sólido formado se filtró y lavó tres veces con agua obteniéndose 23 g (92.92%) de un sólido beige, pf: 84.1-84.7 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.5 (sa, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.44 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, H-6), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-2), 7.07 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.06 ( $\text{CH}_3$ ), 113.83 (C-6), 117.44 (C-2), 123.49 (C-4), 129.47 (C-5), 136.57 (C-3), 144.91 (C-1). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 141 ( $\text{M}^+$ , 100), 143 (38), 106 (76). AE calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}$ : C, 59.38; H, 5.69; N, 9.89. Encontrado: C, 59.50; H, 6.01; N, 9.93.

8.3.86 *N*-(4-Cloro-3-metilfenil)acetamida **77**

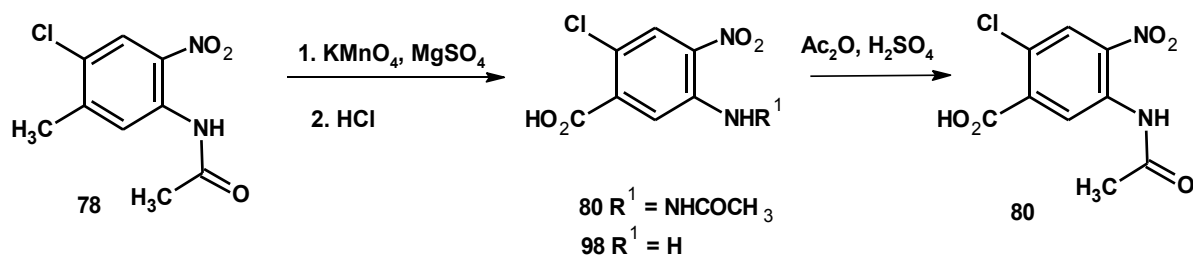
Seguendo el procedimiento general 8.3.10, se obtuvieron 23.72 g (91.47%) de **77** como un sólido beige, pf: 91.2-91.5 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3410, 3319, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 7.23 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, H-5), 7.27 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2$  Hz, H-6), 7.80 (s, 1H, intercambia  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 20.14 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 24.35 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 118.75 (C-5), 122.37 (C-6), 129.24 (C-2), 129.58 (C-4), 136.25 (C-1), 136.62 (C-3), 168.75 (CO). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 183 ( $\text{M}^+$ , 33), 185 (10), 141 (100), 106 (25). AE calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}$ : C, 58.86; H, 5.49; N, 7.63. Encontrado: C, 59.14; H, 5.25; N, 7.89.

8.3.87. *N*-(4-Cloro-5-metil-2-nitrofenil)acetamida **78**

En un vaso de precipitados de 100 mL adaptado con un termómetro, agitación y baño de hielo, se colocaron 32.67 mL de anhídrido acético. Se redujo la temperatura a 10 °C y se adicionaron 10 g (0.054 moles) de *N*-(4-Cloro-3-metilfenil)acetamida, controlando la temperatura entre 10-12 °C. A esta mezcla se adicionaron gota a gota 6.86 mL de ácido nítrico fumante ( $\delta = 1.52$ ), controlando la temperatura entre 10-12 °C. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora (ccf:  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 95:5) y se vació en hielo. El sólido se lavó con agua fría, hasta dejarlo libre de ácido, obteniéndose 12.03 g (96.62%) de una mezcla de isómeros. Por recristalizaciones fraccionadas en etanol se separan 9.35 g (75.10%) de *N*-(4-Cloro-5-metil-2-nitrofenil)acetamida, pf: 115 °C (111.5-112-4 °C,<sup>70</sup> 81-82 °C<sup>71</sup>), IR (KBr)  $\nu$ : 3222, 1678, 1580, 1501  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 8.02 (s, 1H, H-6), 8.72 (s, 1H, H-3), 10.30 (s, 1H, NH, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.86 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 22.63 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 123.63 (C-3), 125.61 (C-6), 128.64 (C-1), 133.28 (C-4), 134.39 (C-2), 145.82 (C-5), 168.98 (CO). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 228 ( $\text{M}^+$ , 18), 230

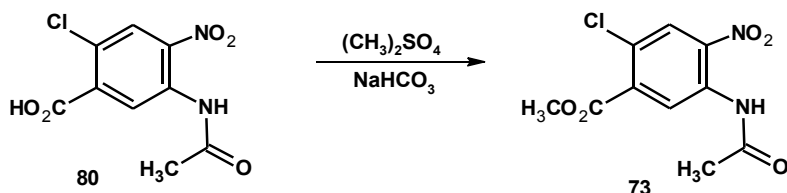
( $M^{+2}$ , 3.8), 186 (100), 140 (27). AE calculado para  $C_9H_9ClN_2O_3$ : C, 47.28; H, 3.97; N, 12.25. Encontrado: C, 47.62; H, 3.96; N, 12.33.

### 8.3.88. Ácido 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoico **80**<sup>91</sup>



En un matraz de tres bocas de 5 litros adaptado con un refrigerante, embudo de adición y agitador mecánico y mantilla de calentamiento, se colocaron 20 g (0.087 moles) de *N*-(4-cloro-5-metil-2-nitrofenil)acetamida y 35 g (0.29 moles) de sulfato de magnesio disueltos en 1760 mL de agua. Se calentó la mezcla de reacción a ebullición y se adicionaron 56.8 g (0.359 moles) de  $\text{KMnO}_4$  disueltos en 1060 mL de agua. Se mantuvo en agitación y calentamiento durante 48 horas. Terminada la reacción (ccf: hexano-AcOEt, 3:2) se filtró el material inorgánico y se lavó con agua caliente. Se alcalinizó la solución con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y filtró. La solución se llevó a pH 2 con HCl al 20% y se extrajo con AcOEt. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de ácido 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoico **80** y ácido 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoico **98**, la cual se trató con 10 mL de anhídrido acético y una gota de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Se mantuvo en agitación durante 30 minutos y terminada la reacción, se vació sobre hielo, se filtró y se lavó con agua fría. El sólido obtenido se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteniéndose 12.55 g (59.96%) de **80**, pf: 207.0-207.2 °C.<sup>71</sup> IR (KBr)  $\nu$ : 3387, 3300-2500, 1736, 1663, 1577 y 1494  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 7.96 (s, 1H, H-3), 8.10 (s, 1H, H-6), 10.46 (s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ , intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 31.91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$ ), 113.53 (C-3), 116.99 (C-6), 124.67 (C-5), 126.47 (C-2), 133.05 (C-1), 140.41 (C-4), 145.71 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$ ), 167.088 ( $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 258 ( $M^+$ , 9), 230 ( $M^{+2}$ , 2.5), 216 (100). AE calculado para  $C_9H_7ClN_2O_5$ : C, 41.80; H, 2.73; N, 10.83. Encontrado: C, 41.75; H, 2.88; N, 10.93.

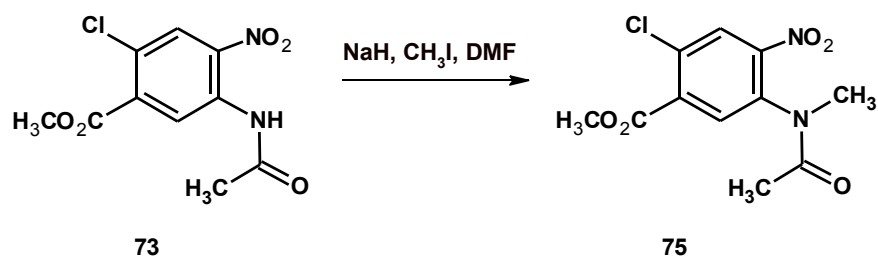
### 8.3.89. 5-(Acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo **73**



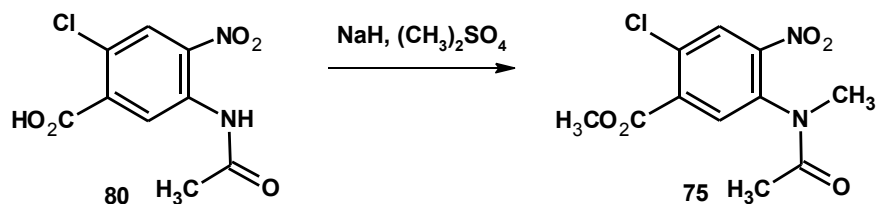
Según el procedimiento 8.3.2, se obtuvieron 10.48 g (94.6%) de **73** como un sólido amarillo, pf: 112.6-112.8 °C (etanol). IR (KBr)  $\nu$ : 3381, 1735, 1708, 1576 y 1491  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 8.28 (s, 1H, H-6), 9.21 (s, 1H, H-3). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 25.51 ( $\text{C-CH}_3\text{CO}$ ), 53.14 ( $\text{C-CH}_3\text{O}$ ), 124.51 (C-3), 126.90 (C-5), 127.37 (C-6), 133.05 (C-2), 136.88 (C-1), 164.39 ( $\text{C-O}_2\text{CH}_3$ ), 168.88 ( $\text{CH}_3\text{C=O}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 272 ( $\text{M}^+$ , 30), 230 ( $\text{M}^+-42$ , 100), 199 (29), 184 (35). AE calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C, 44.05; H, 3.33; N, 10.27. Encontrado: C, 44.42; H, 3.33; N, 9.89.

### 8.3.90. 5-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo **75**

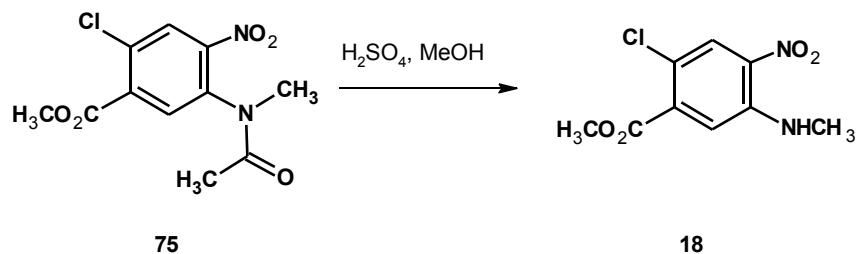
#### Técnica A



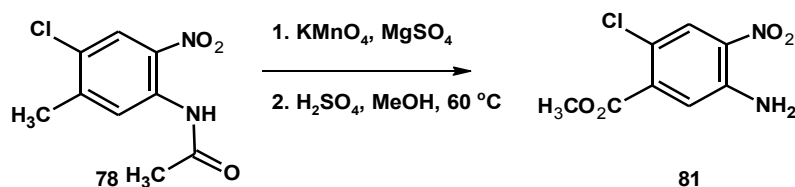
En un matraz de dos bocas adaptado con atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocaron 2.64 g (1.58 g, 0.066 moles) de una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral. Se adicionaron lentamente 16 mL de DMF anhidra. Se enfrió a 10 °C y se adicionaron gota a gota 10 g (0.036 moles) de **73** disuelto en 20 mL de DMF anhidra. Se agitó durante una hora y se adicionaron 10.07 g (4.42 mL, 0.070 moles) de MeI. Se elevó la temperatura a 25 °C y se dejó agitando durante 24 horas. Terminada la reacción (ccf: hexano-AcOEt, 80:20), se adicionaron cuidadosamente 75 mL de agua formándose un sólido naranja. Se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de isopropanol, obteniéndose 10.33 g (98.28%) de **75**, pf: 118.6-118.9 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1718, 1669, 1524 y 1396  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 y 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.20 y 3.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.97 y 4.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.80 y 7.86 (s, 1H, H-4), 8.02 y 8.04 (s, 1H, H-7). Relación de confómeros (43:56). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.80 y 22.05 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 36.77 y 39.01 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 53.32 y 53.07 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 127.49 y 127.88 (C-3), 132.10 y 132.92 (C-2), 132.80 y 133.64 (C-6), 134.82 y 135.4 (C-5), 135 y 135.89 (C-1), 163.43 y 163.88 ( $\text{C-O}_2\text{CH}_3$ ), 169.33 y 171.13 ( $\text{CH}_3\text{C=O}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 286 ( $\text{M}^+$ , 10), 244 (100), 227 (7), 195 (92), 167 (55). AE. Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C, 46.09; H, 3.87; Cl, 12.37; N, 9.77. Encontrado: C, 46.47; H, 3.91; N, 9.81.

8.3.91. 5-[Acetil(metil)amino]-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo **75**

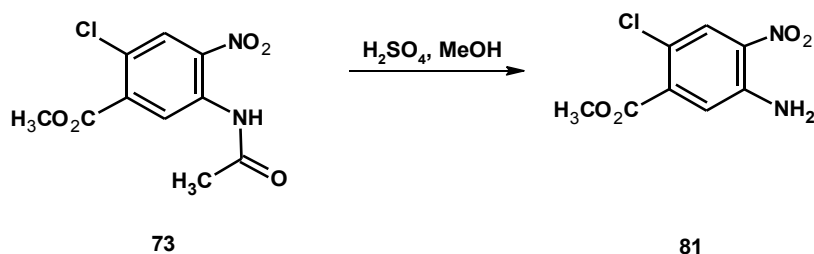
En un matraz de dos bocas se colocaron 0.5 g (1.93 mmoles) de **80** y 0.6095 g (4.83 mmoles, 0.4583 mL) de sulfato de dimetilo disueltos en 5 mL de DMF anhidra. A la mezcla de reacción se adicionaron poco a poco, en pequeñas fracciones, 0.2 g (5.0 mmoles) de dispersión de NaH al 60% en aceite mineral. Se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Terminada la reacción (ccf: CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 80:20), se agregaron cuidadosamente unas gotas de MeOH hasta que cesó el desprendimiento de H<sub>2</sub>, seguido de la adición cuidadosa de agua. Se llevó a pH entre 3 y 4 por adición de HCl al 20%, se enfrió y se filtró, lavando varias veces con agua para dar 0.238 g (43%) de un sólido amarillo claro, pf: 118.6-118.9 °C, que resultó ser idéntico al obtenido en 8.3.91.

8.3.92. 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**

Siguiendo el procedimiento 8.3.12 se obtuvieron 0.988 g (98.8%) de **18** como un sólido naranja, pf: 149.6-149.7 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3389, 1733, 1571, 1489, 1396 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.23 (s, 1H, H-6), 7.91 (sa, NH), 8.25 (s, 1H, H-3). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 29.91 (CH<sub>3</sub>N), 52.95 (CH<sub>3</sub>O), 116.32 (C-6), 117.90 (C-2), 128.20 (C-3), 132.59 (C-4), 137.27 (C-1), 144.08 (C-5), 165.36 (C=O<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). AE calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 44.29; H, 3.71; N, 11.45. Encontrado: C, 44.48; H, 3.84; N, 11.47.

**8.3.93. 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo 81****Método B**

En un matraz de tres bocas de 5 litros adaptado con un refrigerante, embudo de adición, agitador mecánico y mantilla de calentamiento, se colocaron 10 g (0.043 moles) de **78** y 17.5 g (moles) de sulfato de magnesio disueltos en 830 mL de agua. Se calentó la mezcla de reacción a ebullición y se adicionaron 28.4 g (0.179 moles) de  $\text{KMnO}_4$  disueltos en 530 mL de agua. Se mantuvo en agitación y calentamiento durante 48 horas. Terminada la reacción (ccf: hexano-AcOEt, 60:40), se filtraron las sales inorgánicas y se lavaron con agua caliente. Se alcalinizó la solución con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se filtró. La solución se llevó a pH 2 con  $\text{HCl}$  al 20% y se extrajo con AcOEt. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 6.14 g una mezcla de ácido 5-(acetilamino)-2-cloro-4-nitrobenzoico y ácido 5-amino-2-cloro-4-nitrobenzoico. La mezcla se suspendió en MeOH y se adicionaron lentamente 7.5 mL (13.8 g, 0.14 moles) de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 98%. Se calentó a 60 °C durante 24 h y al término de la reacción, se vació sobre hielo y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , para dar 6.45 g (64.7 %) de **81** como un sólido naranja con pf: 183-184 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3475, 3358, 1702, 1635, 1566, 1494, 1305, 1246  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.45 (s, 1H, H-2), 7.64 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.02 (s, 1H, H-5). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 52.84 ( $\text{OCH}_3$ ), 115.31 (C-2), 121.99 (C-3), 126.53 (C-6), 130.87 (C-5), 136.03 (C-1), 144.28 (C-4), 164.48 ( $\text{C=O}$ ). AE calculado para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 41.67; H, 3.06; N, 12.15. Encontrado: C, 41.83; H, 3.19; N, 12.00.

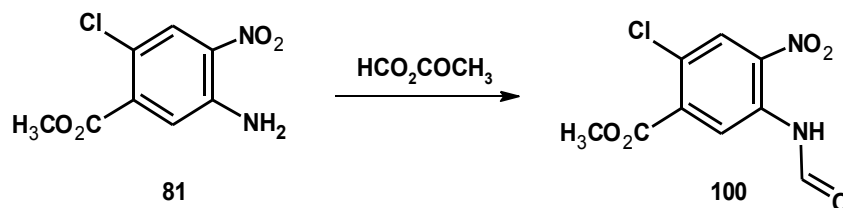
**8.3.94. 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo 81**

Siguiendo el procedimiento 8.3.12, se obtuvieron 4.329 (85 %) de **81** como un sólido naranja, pf: 184.6-184.8 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3475, 3358, 1702, 1635, 1566, 1494, 1305, 1246  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.45 (s, 1H, H-2), 7.64 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.02 (s, 1H, H-



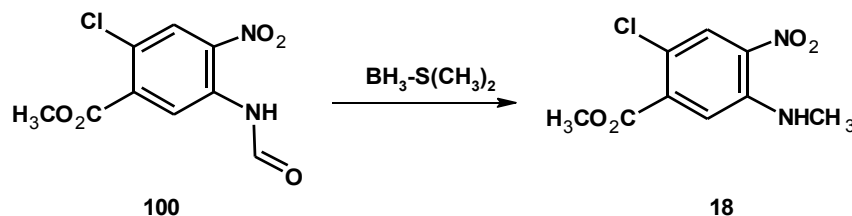
5). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 52.84 (OCH $_3$ ), 115.31 (C-2), 121.99 (C-3), 126.53 (C-6), 130.87 (C-5), 136.03 (C-1), 144.28 (C-4), 164.48 (CO $_2$ CH $_3$ ). AE calculado para C $_8$ H $_7$ ClN $_2$ O $_4$ : C, 41.67; H, 3.06; N, 12.15. Encontrado: C, 41.83; H, 3.19; N, 12.00.

### 8.3.95. 2-Cloro-5-(formilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **100**

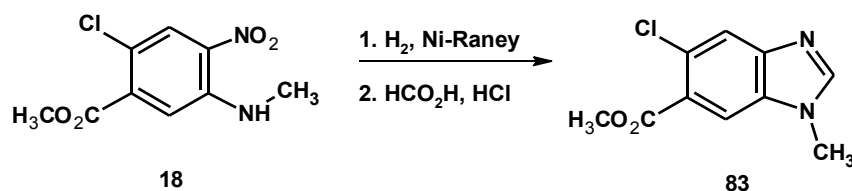


En un matraz de bola se colocaron 2.75 mL (29.2 mmoles) anhídrido acético a 0 °C y se adicionaron gota a gota 1.35 mL (39.5 mmoles) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C por 30 minutos, se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota una solución de 2.57 g (11.2 mmoles) de **81** en 20 mL de THF. Se agitó la solución durante una hora a 20 °C y se eliminó el disolvente, obteniéndose 2.77g (96.27%) de **100** como un sólido amarillo claro (recristalizado de MeOH). IR (KBr)  $\nu$ : 3353, 3272, 1741, 1728, 1706, 1690, 1573, 1490, 1341  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (s, 3H, CH $_3$ O), 8.29 (s, 1H, H-6), 8.58 (s, 1H, H-3), 9.21 (s, 1H, CHO), 10.17 (s, intercambia D $_2$ O, NH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 53.48 (CH $_3$ O), 125.20 (C-3), 127.84 (C-6), 132.126 (C-2), 137.19 (C-1), 137.35 (C-4), 159.55 (CHO), 164.39 (CO $_2$ CH $_3$ ). AE calculado para C $_9$ H $_7$ ClN $_2$ O $_5$ : C, 41.80; H, 2.73; N, 10.83. Encontrado: C, 41.88; H, 2.96; N, 10.68.

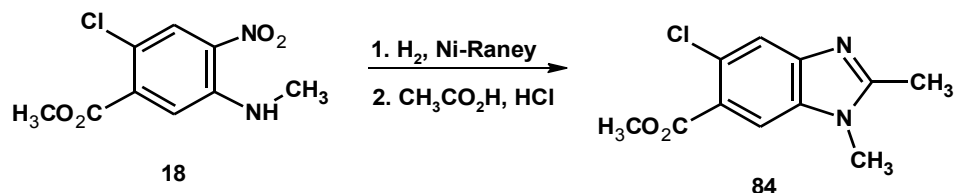
### 8.3.96. 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo **18**



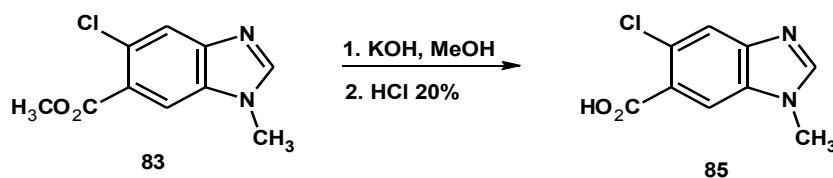
A una solución de 2.70 g (10.4 mmoles) de **100** en 100 mL de THF a 0°C, se adicionaron una solución 1 M de BH $_3$ -S(CH $_3$ ) $_2$  en THF (2.8 mL, 28 mmoles). Se mantuvo en agitación a esta temperatura por 3 horas. Terminada la reacción se adicionaron lentamente 10 mL de MeOH y 10 mL de HCl concentrado. Se calentó a 50 °C durante 30 min. y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con solución saturada de NaHCO $_3$  y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20) para dar 2.32 g (91.36 %) de **18**, que resultó ser idéntico al obtenido anteriormente. pf: reportado 129-130 °C. AcOEt- éter de petróleo.<sup>77</sup>

**8.3.97. 5-Cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 83**

Seguendo el procedimiento 8.3.5, se obtuvo un sólido beige que se ciclocondensó con 5 mL de ácido fórmico y dos gotas de HCl concentrado a 92 °C, durante 28 horas. Se vació sobre hielo y se neutralizó a pH de 7 obteniéndose 3.4455 g (93.78%) de **85** como un sólido beige, pf: 159.9-160.7 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1718, 1496, 1328, 1236  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.86 (s, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-7), 8.01 (s, 1H, H-2). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.61 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 52.66 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 113.31 (C-4), 122.40 (C-7), 124.59 (C-6), 127.48 (C-5), 133.26 (C-7a), 146.75 (C-2), 147.26 (C-3a), 166.64 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). EM (IE)  $m/z$ : 224.0347 calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Encontrado 224.0342.

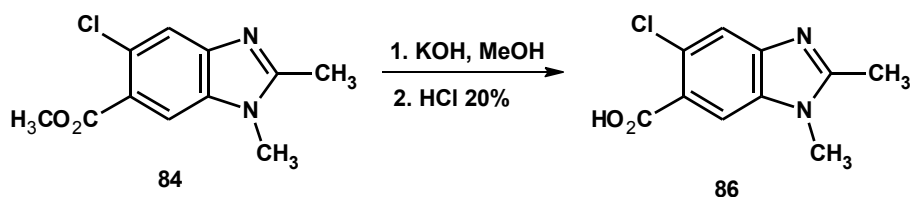
**8.3.98. 5-Cloro-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo 84**

Seguendo el procedimiento 8.3.5 se obtuvo un sólido beige. Sin aislar, se ciclocondensó con 5 mL de ácido acético y dos gota de HCl cc. a 92 °C durante 18 horas. Se vació sobre hielo y neutralizó a pH de 7 obteniéndose 2.244 g (90.14%) de un sólido blanco, pf: 137.5-137.7 °C. (ccf:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 95:5,  $R_F = 0.64$ ) IR (KBr)  $\nu$ : 1725, 1252, 1226  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.26 (s, 1H, H-4), 7.84 (s, 1H, H-7). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 13.76 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 30.32 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 52.40 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 112.67 (C-4), 120.51 (C-7), 123.66 (C-6), 127.64 (C-5), 143.90 (C-8), 166.34 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). EM (IE):  $m/z$  (%): 238 ( $\text{M}^+$ , 85), 240 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 207 (100), 179 (27). AE calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74. Encontrado: C, 55.86; H, 4.81; N, 11.25.

**8.3.99. Ácido 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico 85**

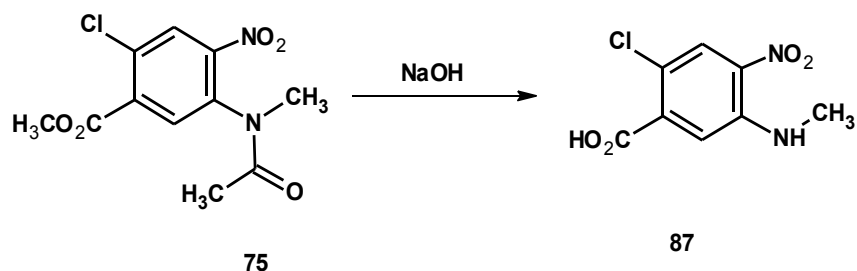
Siguiendo el procedimiento general 8.3.3 se obtuvieron 1.9566 g (69.39 %) de **85** como un sólido blanco, pf: 292.6-293.7 °C (EtOH/tolueno). IR (KBr)  $\nu$ : 3424-2454, 1710, 1621, 1504, 1459, 1417, 1327, 1256, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.88 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.79 (s, 1H, H-4), 8.01 (s, 1H, H-7), 8.46 (s, 1H, H-2).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.96 ( $\text{NCH}_3$ ), 114.22 (C-7), 120.75 (C-4), 128.85 (C-5), 129.52 (C-3), 133.15 (C-7a), 138.06 (C-3a), 144.41 (C-2), 167.67 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM ( $\text{FAB}^+$ ) 210.9 ( $\text{M}^++1$ , 94).

### 8.3.100. Ácido 5-cloro-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxílico **86**



Siguiendo el procedimiento 8.3.3, se obtuvieron 0.8516 g (45 %) de **86** como un sólido blanco, pf: 315.3-315.9 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 1699, 1250, 1193  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.62 (s, 1H, H-4), 7.98 (s, 1H, H-7), 13.05 (s, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.51 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 29.94 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 112.63 (C-4), 119.36 (C-7), 123.84 (C-6), 124.55 (C-5), 134.13 (C-7a), 144.61 (C-3a), 156.42 (C-2), 167.08 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). EM (IE)  $m/z$  (% abund. rel.): 224 ( $\text{M}^+$ , 28), 226 (6), 207 (24), 190 (100), 173 (72), 145 (28). AE. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ : Requerido C, 53.47; H, 4.04; N, 12.47. Encontrado C, 53.93; H, 4.18; N, 12.14.

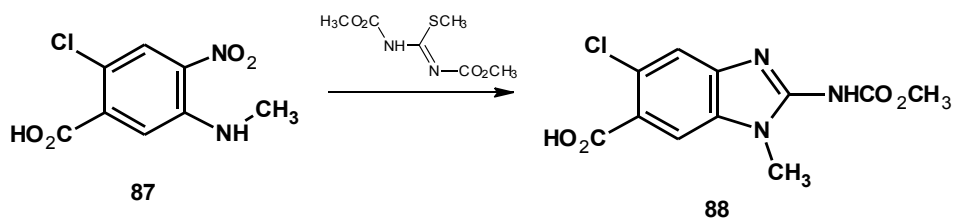
### 8.3.101. Ácido 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoico **87**



Según el procedimiento 8.3.3, utilizando dos equivalentes de NaOH se obtuvieron 6.79 g (87.5 %) de **87** como un sólido naranja, pf: 158.1-158.2 °C.  $R_f$  0.36. IR (KBr)  $\nu$ : 3396, 1719, 1619, 1576 y 1486  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.94 (d, 3H,  $J = 5.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 7.91 (s, 1H, H-7), 8.08 (s, 1H, H-4), 8.22 (c, 1H,  $J = 5.1$  Hz, NH, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 29.92 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 115.02 (C-6), 115.94 (C-5), 127.03 (C-2), 131.34 (C-4), 139.34 (C-1),

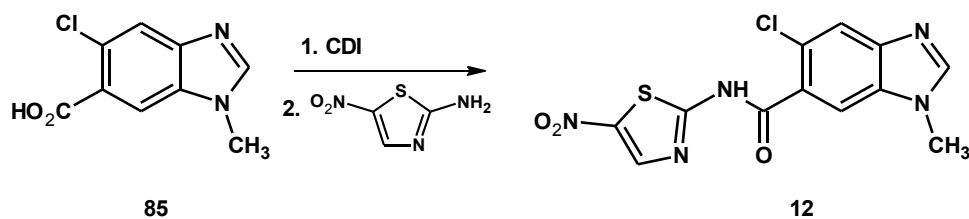
144.32 (C-3), 166.26 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE) *m/z* (% abund. Rel.): 230 (M<sup>+</sup>, 63), 232 (20), 196 (100), 186 (32), 161 (50).

### 8.3.102. Ácido 5-cloro-1-metil-2-[(metoxicarbonil)amino]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico **88**



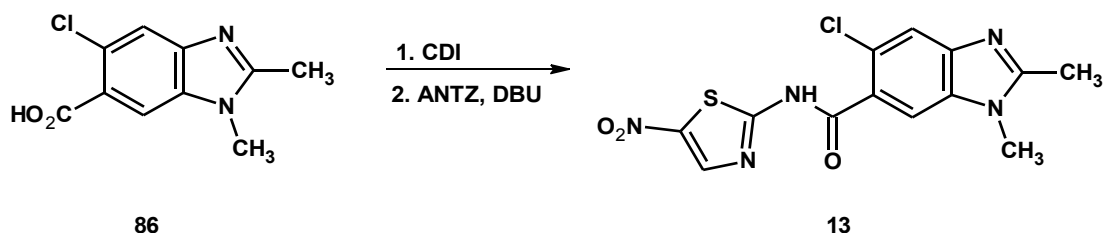
Seguendo el procedimiento descrito en 8.3.5 ó 8.3.6, se obtuvo **88** como un sólido beige, el cual se ciclocondensó con 3.10 g (15.03 mmoles) de 1,3-*bis*(metoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea en 80 mL de MeOH a 70 °C durante 48 horas. Se enfrió, filtró y lavó con agua. Se obtuvieron 2.4908 g (70.56%) de un sólido gris que se purificó como la sal de sodio con carbón activado a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró, se evaporó a sequedad, se suspendió en acetona y filtró. El sólido se disolvió en agua y se llevó a pH de 4 con HCl al 15%, para dar un sólido rosado. pf: descompone a 268 °C. IR (KBr)  $\nu$ : 3296, 1708, 1643 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.47 (s, 1H, H-4), 7.83 (s, H-7), 12.24 (s, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH, CO<sub>2</sub>H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 28.49 (CH<sub>3</sub>N), 52.00 (CH<sub>3</sub>O), 111.78 (C-7), 124.47 (C-5), 125.66 (C-6), 132.24 (C-7a), 144.43 (C-3a), 154.03 (C-2), 162.20 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.58 (CO<sub>2</sub>H). EM (IE) *m/z* (% abund. rel.): 283 (M<sup>+</sup>, 1), 285 (M<sup>+</sup>, 2), 251 ((100), 234 (63), 217 (25), 206 (13). EM (FAB<sup>+</sup>): (M<sup>+</sup>+1) 352 (2%).

### 8.3.103. 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida **12**



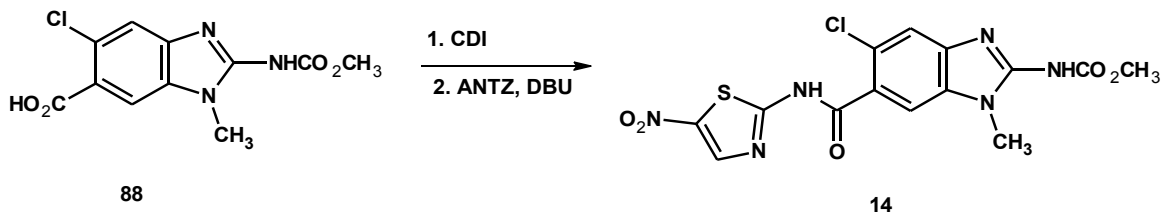
Seguendo el procedimiento general 8.3.9, con adición de 0.4 mL de DBU, se obtuvieron 0.762 g (96%) de **12** como un sólido amarillo. pf: 222.9 °C empieza a descomponerse. IR (KBr)  $\nu$ : 1628, 1502 y 1583 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,17 (s, 1H, H-4), 8.02 (s,1H, H-7), 8.31 (s, 1H, H-2), 8.53 (s, 1H, H-4). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 30.79 (CH<sub>3</sub>N), 111.96 (C-7), 119.83 (C-4), 124,45 (C-5'), 131.94 (C-5), 132.83 (C-6), 144.22 (C-3a), 145.37 (C-2), 147.12 (C-4'), 171.62 (C=O), 172.54 (C-2'). EM (FAB<sup>+</sup>): *m/z* (%): 338 (M<sup>+</sup>+1,132 45). Calculado 338.0109 para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S encontrado: 338.009.

### 8.3.104. 5-Cloro-1,2-dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida **13**



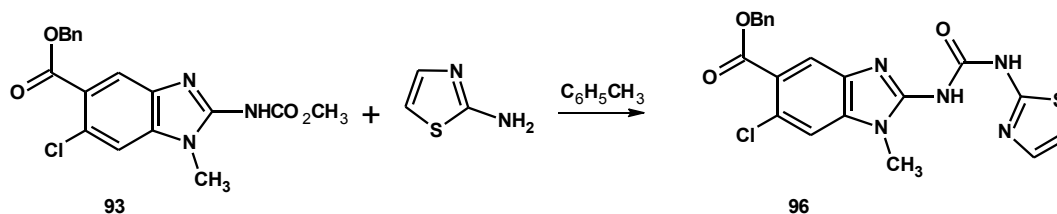
Seguendo el procedimiento general 8.3.9, con adición de 0.33 mL de DBU, se obtuvo **13** como un sólido el cual se recrystalizó de Acetonitrilo-agua para dar 0.6252 g (79.94%) de un sólido amarillo con pf: 224 °C (desc.). IR (KBr)  $\nu$ : 3446, 1649  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.40 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 (s, 1H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.59 (s, 1H, H-4), 7.92 (s, 1H, H-7), 8.73 (s, 1H, H-4 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 13.93 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 29.89 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 114.60 (C-7), 120.40 (C-4), 125.75 (C-5), 133.01 (C-6), 135. (C-7a), 144.85 (C-3a), 155.46 (C-2), 175.21 ( $\text{C}=\text{O}$  ó C-2'). EM (FAB $^+$ ): ( $\text{M}^++1$ ) 352 (2%). 352.0443 calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ . Encontrado 352.0280.

### 8.3.105. 5-cloro-1-metil-6-[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il]amino]carbonil]-1H-bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo **14**



Seguendo el procedimiento 8.3.9 se obtuvieron 0.3706 g (51.11%) de **14** como un sólido amarillo, pf: descompone a 270 °C. (ccf:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH; 90:10,  $R_f = 0.66$ ). IR (KBr)  $\nu$ : 3330, 1659, 1600, 1609, 1588, 1535 y 1330  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, TFA- $d$ )  $\delta$  (ppm): 3.21 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.46 (s, 1H, H-4), 7.97 (s, 1H, H-7), 8.61 (s, 1H, H-4'). Todas las señales se observaron duplicadas. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, TFA- $d$ )  $\delta$  (ppm): 30.73 ( $\text{NHCH}_3$ ), 55.92 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.60 (C-4), 117.20 (C-7), 119.85 (C-5), 128.54 (C-7a), 129.43 (C-6), 131.97 (C-5'), 134.67 (C-3a), 144.06 (C-2), 146.70 (C-4'), 153.77 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 163.74 (C-2'), 166.39 (CONH). EM (FAB $^+$ ) ( $m/z$ ): 411 ( $\text{M}^++1$ , 24). 411.0273 Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ . Encontrado: 411.030. HRMS ESI:  $m/z$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ] $^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_5\text{SClNa}^+$ : 433.0098, encontrado: 433.0127. EM (FAB $^+$ ) 411 ( $\text{M}^++1$ , 24 %). 411.0273 calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ . Encontrado 411.0300.

### 8.3.106. 6-cloro-1-metil-2-[[[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]amino]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo 96



En un matraz redondo, se colocó 0.5 g (1.33 mmoles) de **93** disuelto en tolueno y se adicionaron 0.599 g (2.66 mmoles) de 2-aminotiazol. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 18 horas. Terminada la reacción, se enfrió, se filtró y se lavó con tolueno. El sólido obtenido se resuspendió en acetona para dar 0.4846 g (82.4%) de rendimiento de **96** como un sólido blanco con pf: 225-232 °C. I (KBr)  $\nu$ : 3335, 1713, 1687, 1628, 1292  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.51 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 5.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 6.95 (da, 1H,  $J = 3$  Hz, H-5'), 7.3 (s, 1H,  $J = 3$  Hz, H-4'), 7.5 (s, 1H, H-4), 7.81 (s, 1H, H-7), 12.30 (sa, NH). EM (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  442 ( $M^++1$ ). EM (IE)  $m/z$  (abund. rel.): 341( $M^+$ , 25), 315 (100), 280 (26), 208 (75).

## 9. REFERENCIAS

1. WHO-World Health Organization. TDR Strategic emphases matrix for tropical disease research. Switzerland. October. **2002**.
2. Renslo, A. R.; McKerrow, J. H. Drug discovery and development for neglected parasitic disease. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 701-710.
3. Yager, P.; Edwards, T.; Fu, E.; Helton, K.; Nelson, K.; Tam, M. R.; Weigl, B. H. Microfluid diagnostic technology for global public health. *Nature* **2006**, *442*, 412-418.
4. WHO The Global burden disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization **2008**, pages 10 and 28. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) [accessed Apr 12, 2013].
5. Fauci, A. S.; Touchette, N. A.; Folkers, G. K. Emerging Infectious disease. *www. Cdc. Gov/eid.* **2005**. Vol 11, No. 4, 519-525.
6. Upcroft, P.; Upcroft, J. A. Drug Targets and Mechanisms of Resistance in the Anaerobic Protozoa. *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*,150-164.
7. Goodman, A.; Gilman, A.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R. *Las Bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. **1996**.
8. Astelbauer, F.; Walochnik, J. Antiprotozoal compounds: state of the art and new developments. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 118-124.
9. Petri, W A. Therapy of intestinales protozoa. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 523-526.
10. Al-Saffer, R.; Ridge, A. L. Overview of the evidence for safety and efficacy of medicines for the treatment of neglected tropical diseases in children. WHO Documents **2010**.[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/experts/18/applications/ReviewNTDMedicines.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/experts/18/applications/ReviewNTDMedicines.pdf) [accessed Apr 20 2013].
11. Crompton, D.W.T.; Montresor, A.; Nesheim, M.C.; Savioli, L. Controlling disease due to helminths infections. *World Health Organization* **2003**, 143-155.
12. Raether, W.; Hänel, H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, S19-S39.
13. Lofmark, S.; Edlund, C.; Nord, C.E. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, S16-S23.
14. Sisson, G.; Goodwin, A.; Raudonikiene, A.; Huges, N.J.; Mukhopashyay, A.K.; Berg, Hoffman, P.S. Enzymes Associated with Reductive Activation and Action of nitazoxanide, Nitrofurans, and Metronidazole in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Ch.* **2002**, *46*, 2116-2123.
15. Bendesky, A.; Menendez, D.; Ostrosky-Bergman, I. Is metronidazole carcinogenic? *Mutat. Res.* **2002**, *511*, 133-144.
16. Edwards, D.I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanism I. Mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemoth.* **1993**, *31*, 9-20.
17. Samuelson, J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob. Agents Ch.* **1999**, 1533-1541.
18. Tocher, J.H. Reductive activation of nitroheterocyclic compounds. *Gen. Pharmc.* **1997**, *28*, 485-487.

19. Leitsch, D.; Kolarich, D.; Wilson, I. B.; Altmann, F.; Duchene, M. Nitroimidazole action in *Entamoeba histolytica*: A central role for Thioredoxin Reductase. *PLoS Biol.* **2007**, *5*, 1820-1834.
20. Rossignol J. F., Cavier, R. New derivatives of 2-benzanido-5-nitrothiazoles. Patente USA **1976**, 3 950 351.
21. Rossignol, J. F.; Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *taenia saginata* and *hymenolepis nanainfections*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1984**, *33*, 511-512.
22. Adagu, S.; Nolder, D.; Warhurst, D.C.; Rossignol, J. F. *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J. Antimicrob Chemoth.* **2002**, *49*, 103-111.
23. Rossignol, J.F.; Kabil, S.M., El-Gohary, Y.; Younis A.M. Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **2007**, *101*, 1025-1031.
24. Yamamoto, Y.; Hakkia, A.; Friedman, H.; Okubo, S.; Shimamura, T.; Hoffman, P. S.; Rossignol, J. F. Nitazoxanide, a Nitrothiazolide Antiparasitic Drug, Is an Anti-*Helicobacter pylori* Agent with Anti-Vacuolating Toxin Activity. *Chemotherapy* **1999**, *45*, 303-312.
25. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/warninglettersandnoticeofviolationletterstopharmaceuticalcompanies/ucm168522.pdf>. Consultado 30 de Agosto 2014.
26. Fox, L.M.; Saravolatz, L.D. Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *40*, 1173-1179.
27. Hoffman, P.S.; Sisson, G.; Croxen, M.A.; Welch K.; Harman W. D.; Cremades, N.; Morash, M.G. Antiparasitic Drug Nitazoxanide Inhibits the Pyruvate Oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, Selected Anaerobic Bacteria and Parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob. Agents Ch.* **2007**, 868-876.
28. Anderson, V.R.; Curran, M.P. Nitazoxanide. A review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs.* **2007**, *67*, 1947-1967.
29. Leitsch, D.; Burgess, A. G.; Dunn, L. A.; Krauer, K. G.; Tan, K.; Duchêne, M.; Upcroft, P.; Eckmann, L.; Upcroft, J. A. Pyruvate:ferredoxin oxidoreductase and thioredoxin reductase are involved in 5-nitroimidazole activation while flavin metabolism is linked to 5-nitroimidazole resistance in *Giardia lamblia*. *J. Antimicrob. Chemoth.* **2011**, *66*, 1756-1765.
30. Leitsch, D.; Kolarich, D.; Wilson, I. B.; Altmann, F.; Duchêne, N. Nitroimidazole action in *Entamoeba histolytica*; A central role for Thioredoxin Reductase. *PLoS Biol.* **2007**, *5*, 1820-1834.
31. Leitsch, D.; Kolarich, D.; Binder, M.; Stadlmann, J.; Altmann, F.; Duchêne, M. *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Mol. Microbiol.* **2009**, *72*, 518-536.
32. Nillius, D.; Muller, J.; Muller, N. Nitroreductase (GINR1) increases susceptibility of *Giardia lamblia* and *Escherichia coli* to nitro drugs. *J. Antimicrob. Chemoth.* **2011**, *66*, 1029-1035.



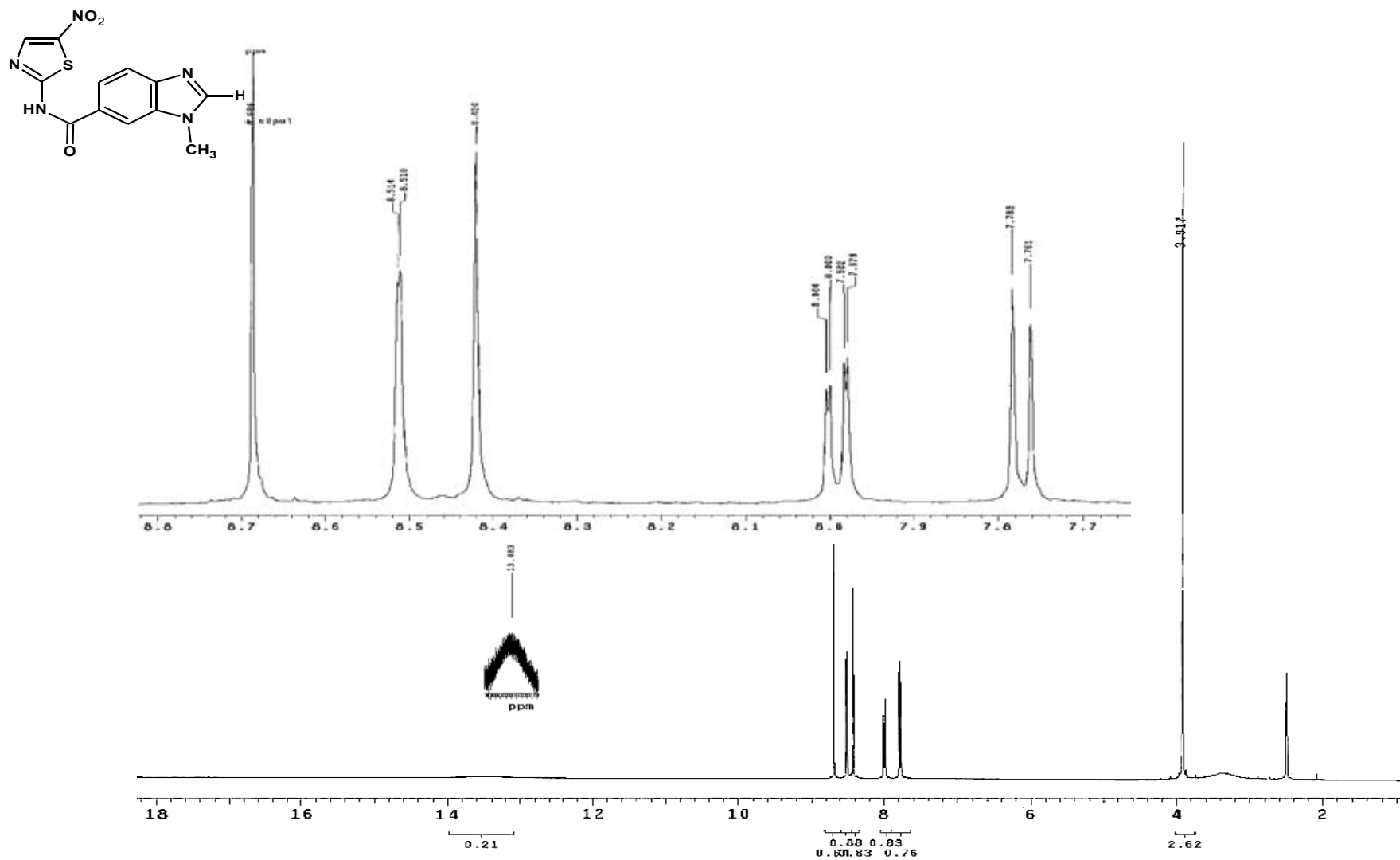
33. Hemphill, A.; Muller, N.; Muller, J. Thiazolidines, a Novel Class of Anti-Infective Drugs, Effective Against Viruses, Bacteria, Intracellular and Extracellular Protozoan Parasites and Proliferating Mammalian Cells. *Anti-Infect. Agents*. **2013**, *11*, 22-30.
34. Alamgir, M.; Black, D. St. C.; Kumar, N. Synthesis, reactivity and biological activity of Benzimidazoles. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *9*: 87-118.
35. Sharma, S.; Abuzar, S. The benzimidazole anthelmintics chemistry and biology activity. *Prog. Drug Res.* **1983**, *27*, 85-161.
36. Chávez B.; Cedillo-Rivera R.; Martínez-Palomo A. *Giardia lamblia*: Ultrastructural study of the *in vitro* effect of benzimidazoles. *J. Protozool.* **1992**, *39*, 510-515.
37. Goker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W., Yildiz, S.; Altanlar, N. Synthesis of some New 2-substituted-phenyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile and their potent activity against *Candida* species. *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2589-2596.
38. Palmer, B. D.; Wilson, W. R.; Anderson, R. F.; Boyd, M.; Denny, W. A. Hypoxia-selective antitumor agent. 14. Synthesis and Hypoxic cell cytotoxicity of regioisomers of the hypoxia-selective cytotoxin 5-[*N,N*-bis(2-chloroethyl)amino]-2,4-dinitrobenzamide. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2518-2528.
39. Sperandio, D.; Gandgloff, A.R.; Litvak, J.; Goldsmith, R.; Hatayae, J.M.; Wang, V.R.; Shelton, E.J.; Eltod, K.; Jane, J.W.; Clarck, J.M.; Rice, K.; Weinheimer.; Yeung, K.; Meanwell, N. A.; Hernández, D.; Staab, A.J.; Venables, B.J.; Spencer, J. R. High Potent Non-peptidic Inhibitors of the HCV NS3/NS4A Serine Proteases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3129-3133.
40. Patil, A.; Ganguly, S.; Surana, S. A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan. J. Chem.* **2008**, *1*, 447-460.
41. Bansal Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorgan. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208-6236.
42. Brown, H.D.; Matzuk, A.R.; Ilves, I.R.; Peterson, L.H.; Harris, S.A.; Sarett, L.H.; Egerton, J.R.; Yakstis, J.J.; Campbell, W.C.; Cuckler, A.C. Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole, a new anthelmintic. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1764-1765.
43. Kates, K.C.; Colglazier, M.L.; Enzie, F.D.; Lindahl, I.L.; Samuelson, G. Comparative activity of thiabendazole. *J. Parasitol.* **1971**, *57*, 356-362.
44. Townsend, L.B.; Wise, D.S. The synthesis and Chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitol. Today* **1990**, *6*, 4, 107-112.
45. Chavarría, A.P.; Swartzwelder, J.C.; Villarejos, V.M.; Zeledón, R. Mebendazole, an effective broad-spectrum anthelmintic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1973**, *22*, 592-595.
46. Gyurik, R.J.; Chow, A.W.; Zaber, B.; Brunner, E.L.; Miller, J.A.; Villani, A.J.; Petja, L.A.; Parish, R.C.; Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats and mice. *Drug. Metab. Dispos.* **1981**, *9*, 503-508.
47. Sharma, S. Design of New Drugs for helminth disease: Lead optimization in benzimidazoles. *Adv. Drug Res.* **1994**, *25*, 103-172.
48. Wolff, K.; Eckert, J.; Schneiter, G.; Lutz, H. Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep and goats. *Vet. Parasitol.* **1983**, *13*, 145-150.

49. Sears, S. D.; O'Hare, J. In Vitro Susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *135*, 144-146.
50. Chávez, B.; Espinosa-Cantellano, M.; Cedillo-Rivera, R.; Ramírez, A.; Martínez-Palomo, A. Effects of albendazole on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. *Arch. Med. Res.* **1992**; *23*, 63-67.
51. Frayha, G.J.; Smith, J.D.; Gobert, J.G.; Savel, J. The Mechanism of action of antiprotozoal and anthelmintic. *Drugs in man. Gen. Pharmac.* **1997**. *28*, 273-299.
52. Roos, M. H. The role of drugs in the control of parasitic nematode infections: must we do without. *Parasitol.* **1997**, S114-S137.
53. Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo R. Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2221-2224.
54. Aggrawal, V.K.; Sharma, S. Synthesis of 2-Substituted 5(6)-Aroylamino benzimidazoles as potencial Anthelmintics. *Indian J. Chem.* **1983**, *22*, 146-140.
55. Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo R. Synthesis and antiparasitic activity of 2-(trifluoromethyl)benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 187-190.
56. Navarrete-Vázquez G.; Yépez L.; Hernández-Campos A.; Tapia A. Hernández-Luis F.; Cedillo R.; González J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M. Castillo, R. Synthesis and Antiparasitic Activity of Albendazole and Mebendazole Analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1-8.
57. Hernández-Campos, A.; Ibarra-Velarde, F.; Vera-Montenegro, Y.; Rivera-Fernández, N.; Castillo, R. Synthesis and Fasciolicidal Activity of 5-chloro-2-methylthio-6-(1-naphthylloxy)-1*H*-benzimidazole. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 649-652.
58. Sánchez, M. R. Síntesis de derivados del 1-Metilbenzimidazólicos con actividad antihelmíntica potencial. Tesis de Maestría. Facultad Química. UNAM. **1999**.
59. López B. N. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM. **2003**.
60. Kumar, S.; Seth, M.; Bhaduri, A. P.; Visen, P.; Misra, A.; Gupta, S.; Fatima, N.; Katiyar, J. C.; Chatterjee, R. K.; Sen, A.B. Syntheses and anthelmintic activity of alkyl 5(6)-(substituted carbamoyl) and 5(6)-(disubstituted carbamoyl)benzimidazole-2-carbamates and related compounds. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1083-1089.
61. Phillips M.A. The formation of 2- substituted benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393-2399.
62. Wright, J.B. The Chemistry of benzimidazoles. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397-541
63. Brain, C.T.; Brunton, S.A. An intramolecular palladium-catalysed aryl amination reaction to produce benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893-1895.
64. Bellina, F.; Calandri, Ch.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. Efficient and highly regioselective direct C-2 arylation of azoles, including free (NH)-imidazole, -benzimidazole and indole, with aryl halides. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970-1980.

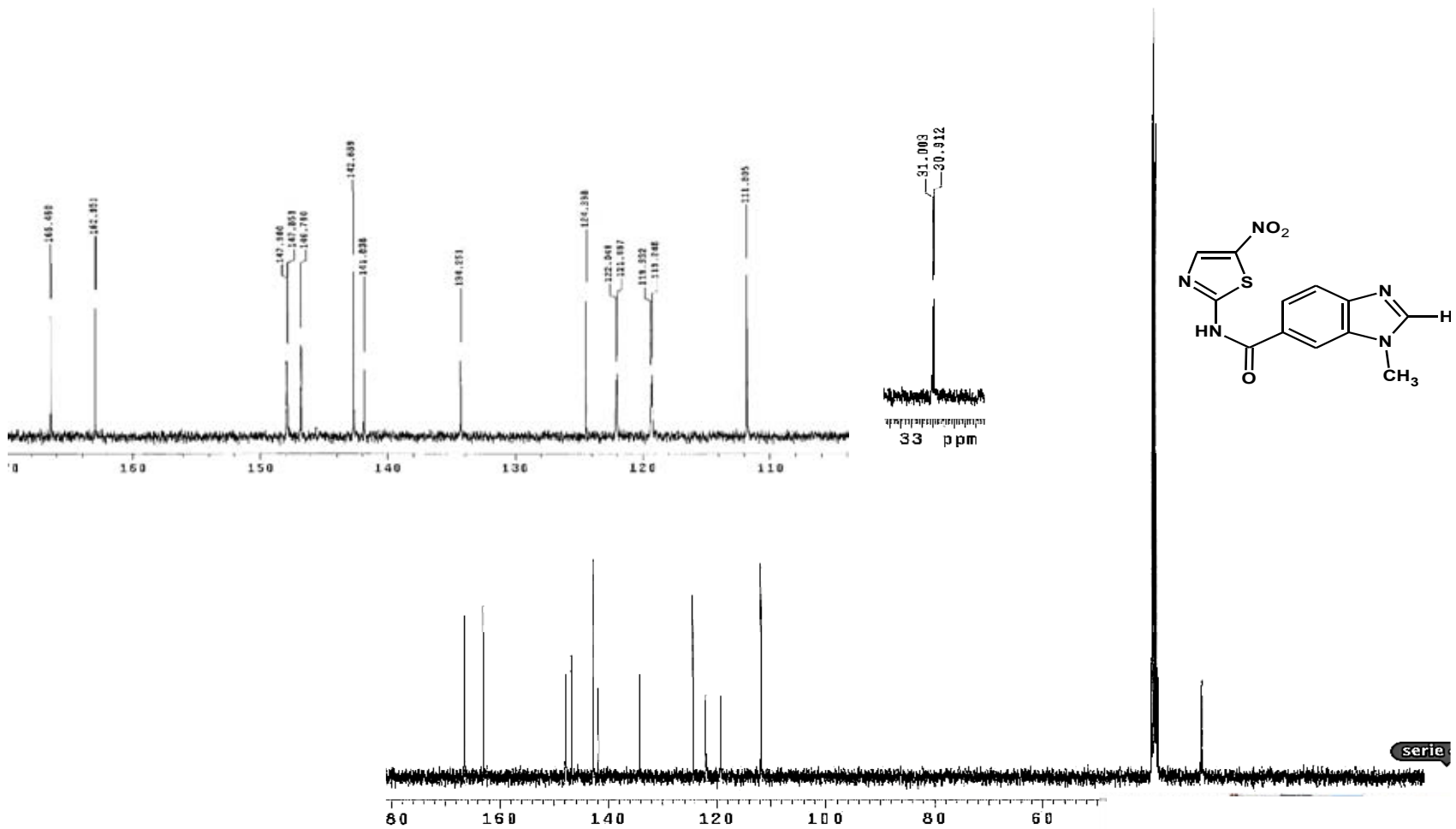
65. Navarrete-Vazquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Aguirre-Crespo, F.; Leon-Rivera, I.; Villalobos-Molina, R.; Munoz-Muniz, O.; Estrada-Soto, S. Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkoxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*:4169-4173.
66. VanVliet, D.S.; Gillespie, P.; Scicinski, J. J. Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6741-6743.
67. Tapia, I.; Alonso-Cires, L.; López-Tudanca, P.L.; Mosquera, R.; Labeaga, L.; Innerarity, A.; Orjales, A. 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxamides with Selective Affinity for the 5-HT<sub>4</sub> receptor: Synthesis and Structure-Affinity and Structure activity relationships of a New Series of Partial Agonist and Antagonist Derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2870-2880.
68. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Manssour, F.C. A. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829-1852.
69. Wermuth, C. The Practice of Medicinal Chemistry **2009**. Capítulo 18, 380-413. 3a. ed. Elsevier. USA.
70. Meunir, B. Hybrid Molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Accounts Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77.
71. Bremner, J.B.; Ambrus, J.I.; Samosorn, S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1459-1477.
72. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
73. López-Rodríguez, M. L.; Benhamú, B.; Morcillo, M.J.; Tejada, I.D.; Orensanz, L.; Alfaro, M.J.; Matin, M.I. Benzimidazole Derivatives. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Azabicyclic Benzimidazole-4-carboxylic Acid Derivatives with Affinity for Serotonergic 5-HT<sub>3</sub> Receptors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5020-5028.
74. Weinberger, L.; Day, A.R. Synthesis of dimethoxybenzimidazoles, dihydroxybenzimidazoles and imidazo-p-benzoquinones. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1541-1454.
75. Devivar, R.; Kawashima, E.; Revankar, G. R.; Breitenbach, J.M.; Kreake, E.D.; Drach, J.C.; Townsend, L.B. Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio)- and 2-(Benzylthio)-5,6-dicloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2942-2949.
76. Akthar, M.S.; Bhaduri, A.P. Possible anthelmintic agents. Syntheses of methyl-5(6)-substituted-benzimidazole-2-carbamates. *Indian J. Chem.* **1986**, *25B*, 395-399.
77. Averkin, E. A.; Beard, C.C.; Dvorak, C.A.; Edwards, J.A.; Fried, J.H. Kilian, J.G.; Schiltz, R.A. Methyl 5(6)-phenylsulfinyl-2-benzimidazolecarbamate, a new, potent anthelmintic. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 11, 1164-1166.
78. Dubey, R., Abuzar, S., Sharma, S., Chartterjee, R.J.; Katiyar, J.C. Synthesis and anthelmintic Activity of 5(6)-benzimidazol-2-carbamoyl and (4-Substituted piperazin-1-yl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1748-1750.

79. Naim, A.S.; Sing, S.K.; Sharma, S.; Gupta, S.; Fatma, N.; Chatterjee, R.K.; Kayiyar, J.C. Studies in antiparasitic agents: Part 9. Synthesis of 5(6)-Alkoxy-carbonyl-2-substituted-benzimidazoles as Potential Anthelmintics. *Indian J. Chem.* **1988**, *27B*, 1106-1109.
80. Ram, S.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Mc Call, J. W.; Townsend, L.B. Synthesis and biological activity of certain Alkyl 5-(Alkoxy-carbonyl)-1*H*-benzimidazole-2-carbamates and related derivatives: A new class of potential antineoplastic and antifilarial agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 539-547.
81. Husain, I.; Misra, S. Search for Potent Anthelmintics- Part XIII 2-(3,5-Substituted Salicylamido/ Cinnamido)-4,5,2-substituted thiazoles. *J. Indian Chem. Soc.* LVI. **1979**, 917-918.
82. Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D. P.; Manley, J. M. Lapekas, S. P. Amidation using *N, N*-Carbonyldiimidazole: remarkable rate enhancement by carbon dioxide. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2565-2568.
83. Rewcastle, G.W.; Denny, W.A.; Baguley, B.C. Potential Synthesis and antitumor activity of substituted phenazine-1-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 843-851.
84. Kruze, L.I.; Ladd, D.L.; Harrsch, P.B.; McCabe, F.L.; Mong, S.; Faucette, L.; Johnson, R. Synthesis, Tubulin Binding, Antineoplastic Evaluation, and Structure-Activity Relationship of Oncodazole Analogues. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 409-417.
85. Devivar, R.; Kawashima, E.; Revankar, G.R.; Breitenbach, J.M.; Kreake, E.D.; Drach, J.C.; Townsend, L.B.. Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio) and 2-(Benzylthio)-5,6-dichloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2942-49.
86. Soria-Arteche, O.; Castillo, R.; Hernández-Campos, A.; Hurtado-de la Peña, M.; Navarrete-Vázquez, G.; Medina-Franco, J.L.; Gómez-Flores, K. Studies on the selective S-oxidation of albendazole, fenbendazole, triclabendazole, and other benzimidazole sulfides. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 353-358.
87. Cuesta, C.A. Síntesis y actividad antiparasitaria del 6-cloro-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida y sus derivados 1-metilados. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química UNAM. **2005**.
88. Goldstein, H.; Studer, A. Sur l'acide 4,5-dinitro-2-choro-benzoique. *Helv. Chim.Acta* **1937**, 1407-12.
89. Goldstein, H.; Glauser, W. Quelques produits de tranformation de l'acide 4,5-dinitro-2-chloro-benzoique. *Helv. Chim. Acta* **1938**, 1513-18.
90. Sharma, K.S.; Prasad, R.; Singh, V. Synthesis & Nitration of 5-chloro-6-methylbenzo-2,1,3-thiadiazole. *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 1001-1003.
91. Goldstein, H.; Gaston, Pretnier. Nitro y nitroamino derivatives of *o*-chlorobenzoic acid. *Helv. Chim. Acta.* **1944**, *27*, 612-615.
92. Cedillo-Rivera R.; Muñoz, O. In vitro suceptibility of *Giardia lamblia* to albendazole, mebendazole and other chemotherapeutic agents. *J. Med. Microbiol.* **1992**, *37*, 221-224.
93. Cedillo-Rivera R.; Chavez, V.; Gonzáles-Robles, A.; Tapia, A.; Yépez-Mulia, L. In vitro effect of Nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinales* and *Trichomonas vaginalis* trofozoites. *J. Eukariot. Microbiol* **2002**, *3*, 201-208.

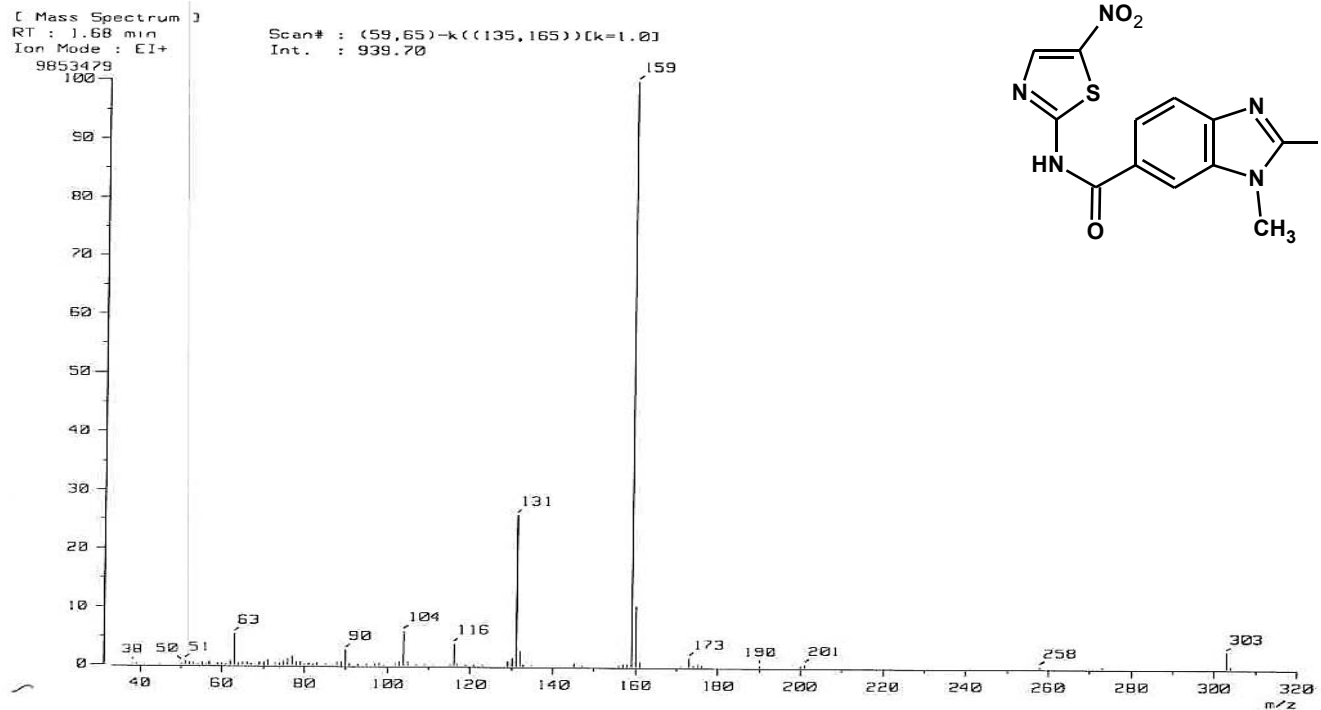
94. Townson, S.; Shay, S.; Dobinson, A.R.; Connelly, C.; Comley, J.C.W.; Zea-Flores, G. *Onchocerca gutturosa* and *O. volvulus*: studies on the viability and drug responses of cryopreserved adult worms in vivo. *Trans. R. Soc. Med. Hyg.* **1989**, *83*, 664-669.
95. Koplring, H.L. US. Patent 2 933 504, **1960**.
96. Woodman, E.K.; Chaffey, J.G.K.; Hopes, P. A.; Hose, D. R.; Gilgay, J.P. *N,N*-carbonyldiimidazole-mediated amide coupling; significant rate enhancement achieved by acid catalysis with imidazole.HCl. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 106-113.
97. Hay, M.P.; Sykes, B.M.; Denny, W.A.; O'Connor, C.J. Substituent effects on the kinetics of reductively-initiated fragmentation of nitrobenzyl carbamates designed as triggers for bioreductive prodrugs. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 2759-2770.
98. Ellis, G. P.; Jones, R. T. One Step Synthesis and spectral Study of some 1-methylbenzimidazoles including use of lanthanide shift Reagent. *JCS Perkin* **1974**, 903-909.
99. Takahashi, S.; Kano, H. Benzimidazole-*N*-oxide VI. Reaction of 5-methoxy-1-methyl and 1,2-dimethyl benzimidazolium iodide with various nucleophiles. *Chem Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 375-385.
100. Hoover, J. R. E.; Day, A.R. Preparation of some benzimidazoles with Substituents on the 4(7)- and 6(5)- positions. *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4324-4327.
101. Gillespie, H.B, Spano, Graff, S. Synthesis of some substituted benzimidazoles, benzotriazoles, and Quinoxalines. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 942-9



**Espectro 1.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (1).

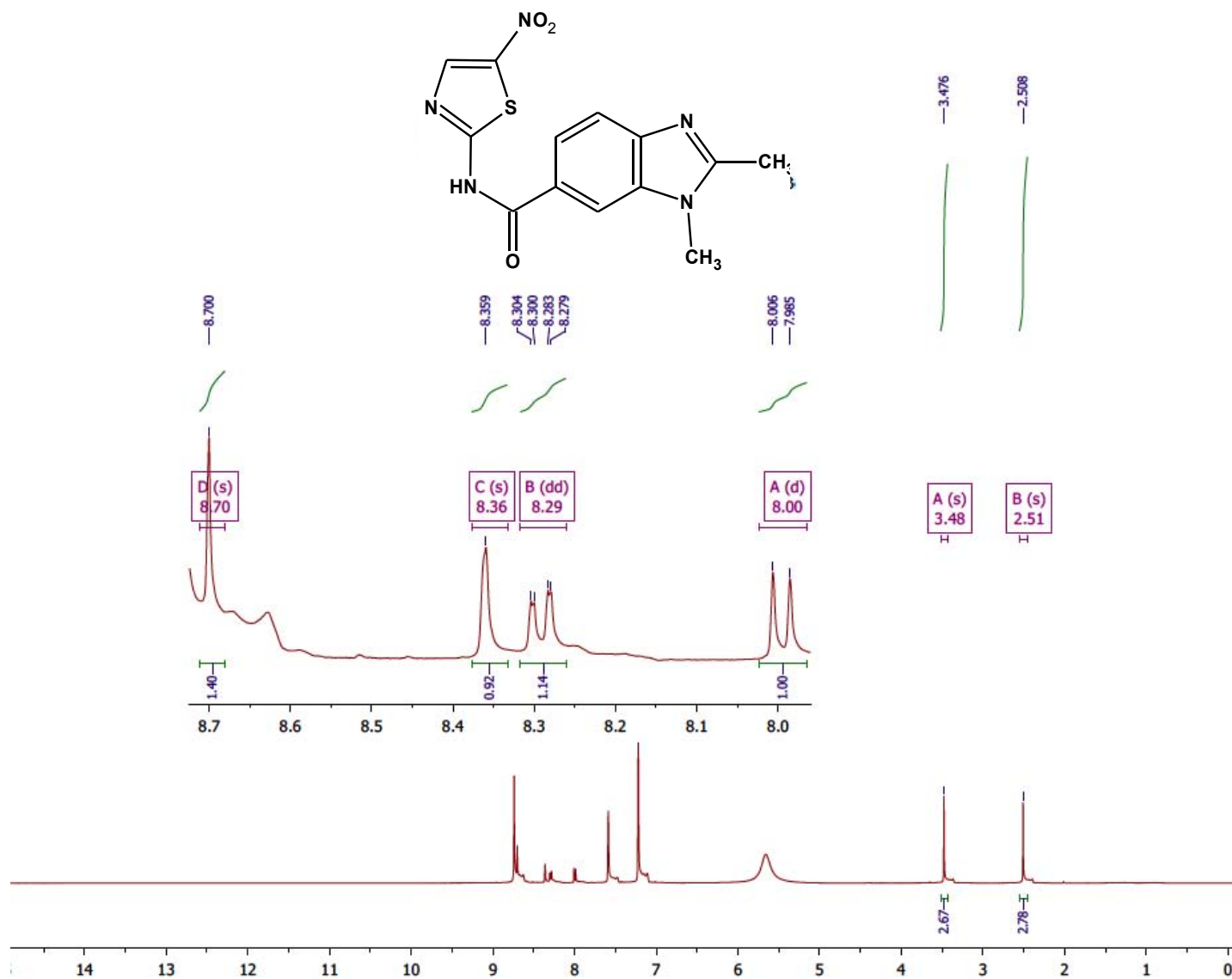


**Espectro 2.** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (1).

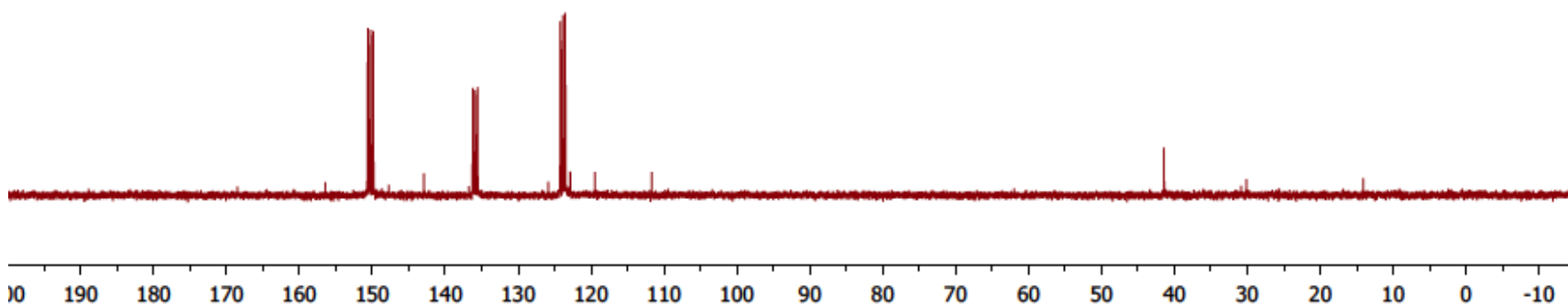
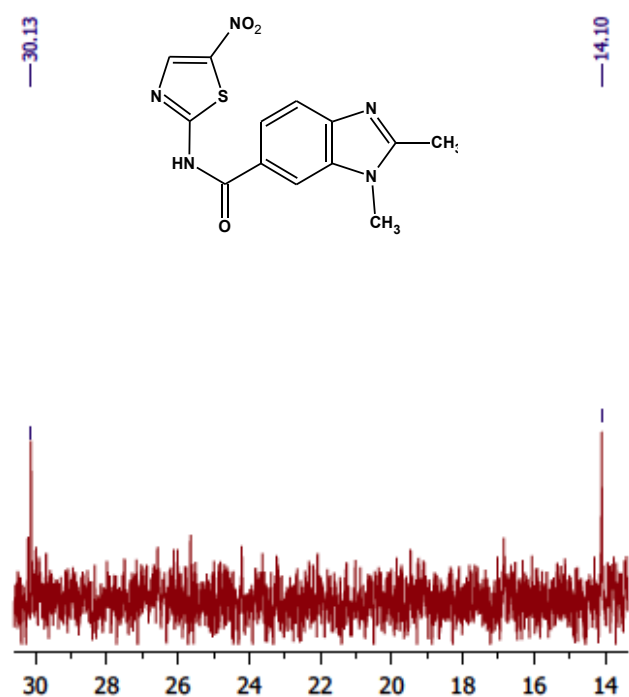
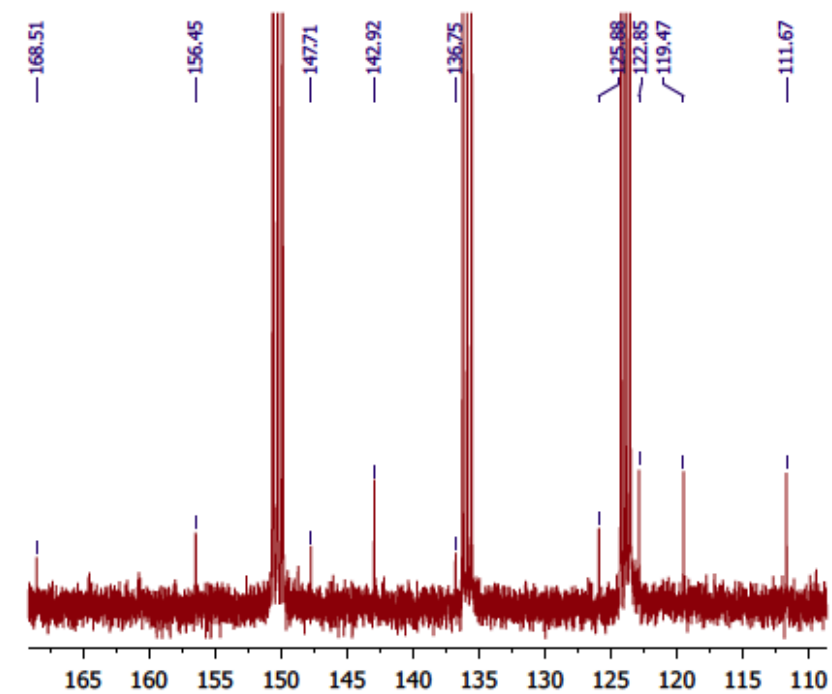


**Espectro 3.** EM y EMAR de metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (1).





**Espectro 4.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) de 1,2-dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (**2**).

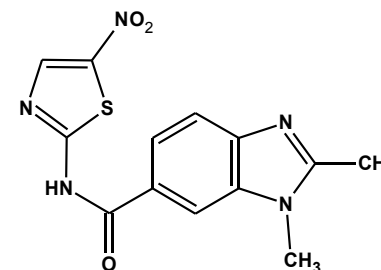


**Espectro 5.** RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz , DMF- $d_7$ ) de 1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**2**).

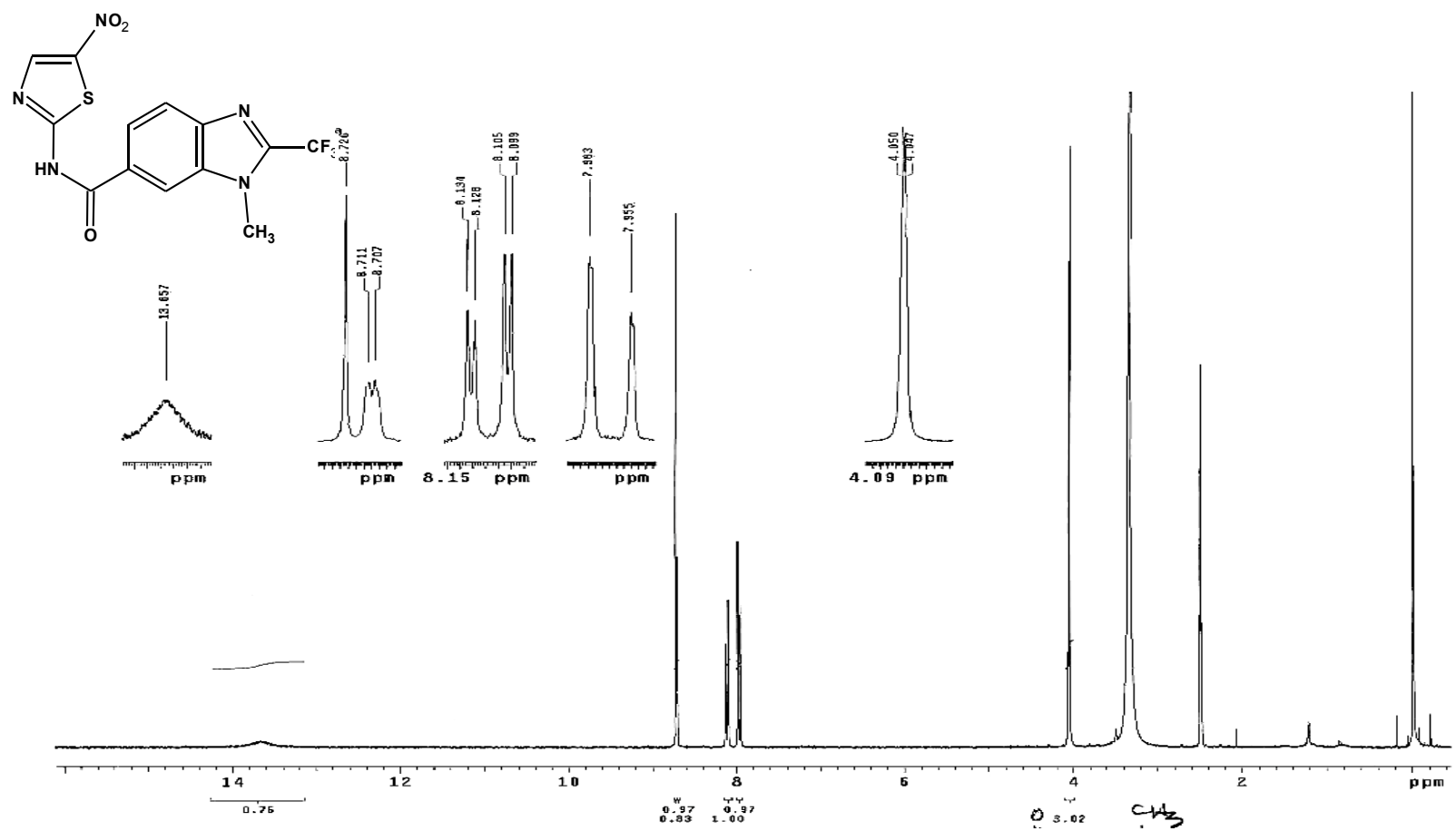
Elemental composition search on mass 318.06

m/z= 313.06-323.06

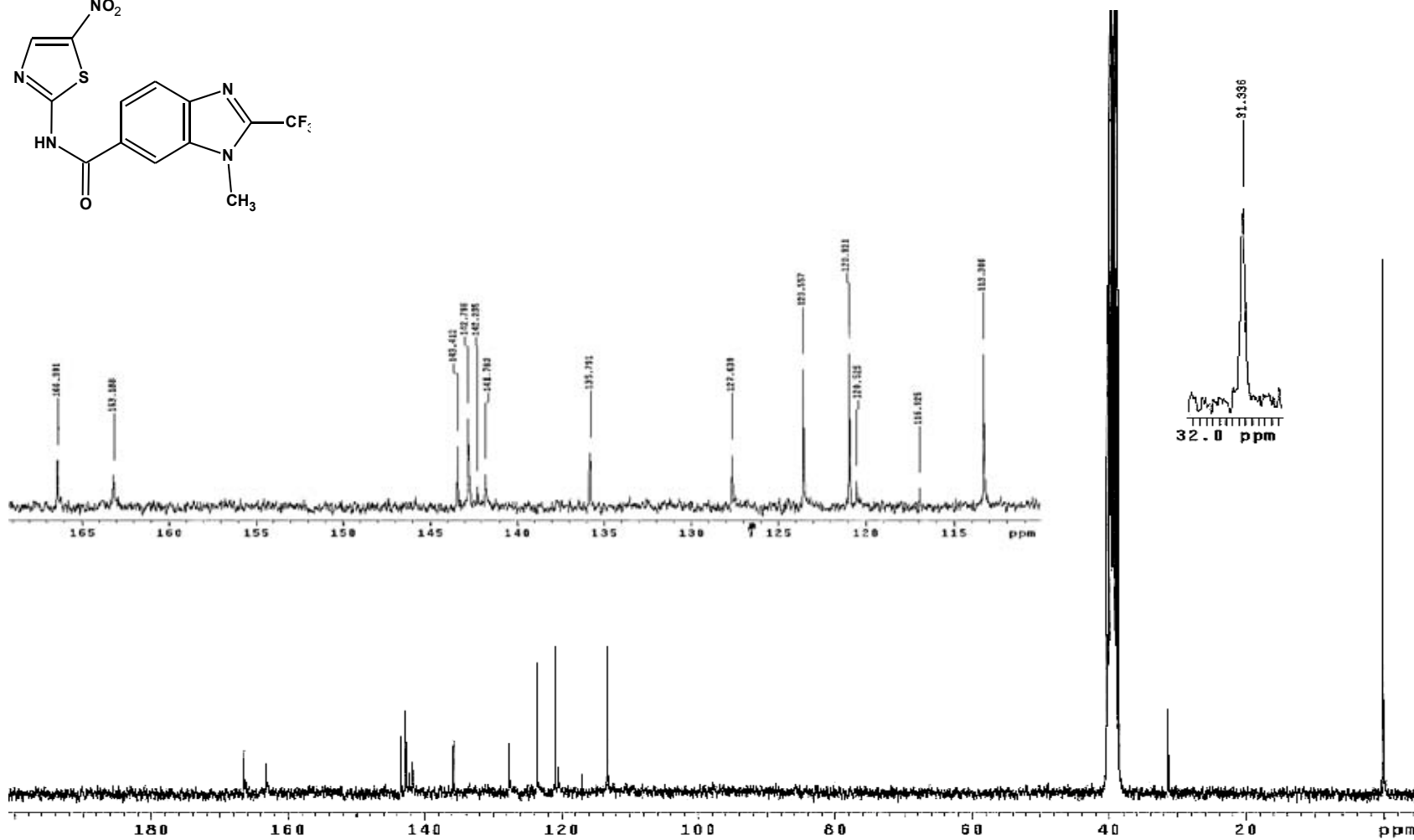
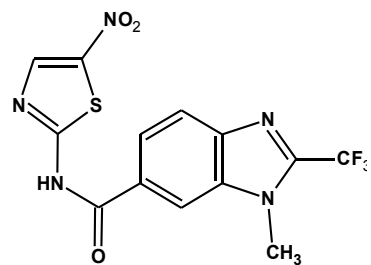
m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
318.0565	318.0478	27.42	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>1</sub> N <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>
	318.0655	-28.42	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	318.0716	-47.44	10.0	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>
	318.0833	-84.25	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>
	318.0893	-103.27	10.0	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>



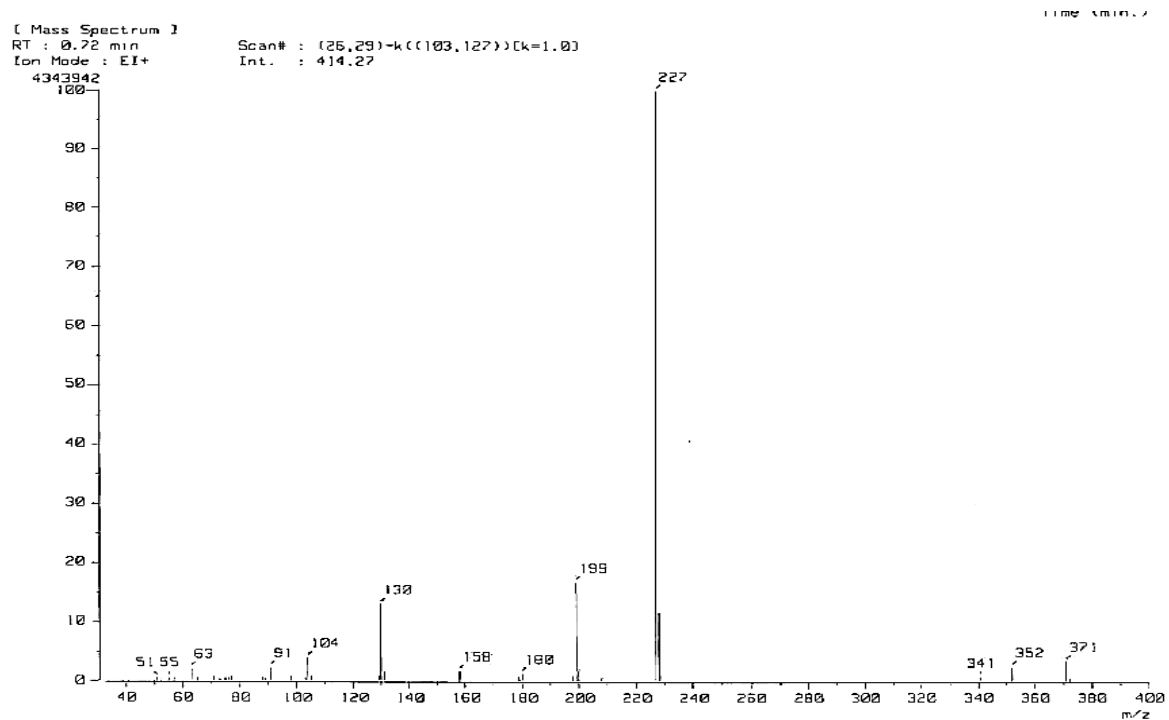
**Espectro 6.** EMAR de 1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**2**).



**Espectro 7.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 1-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (3).



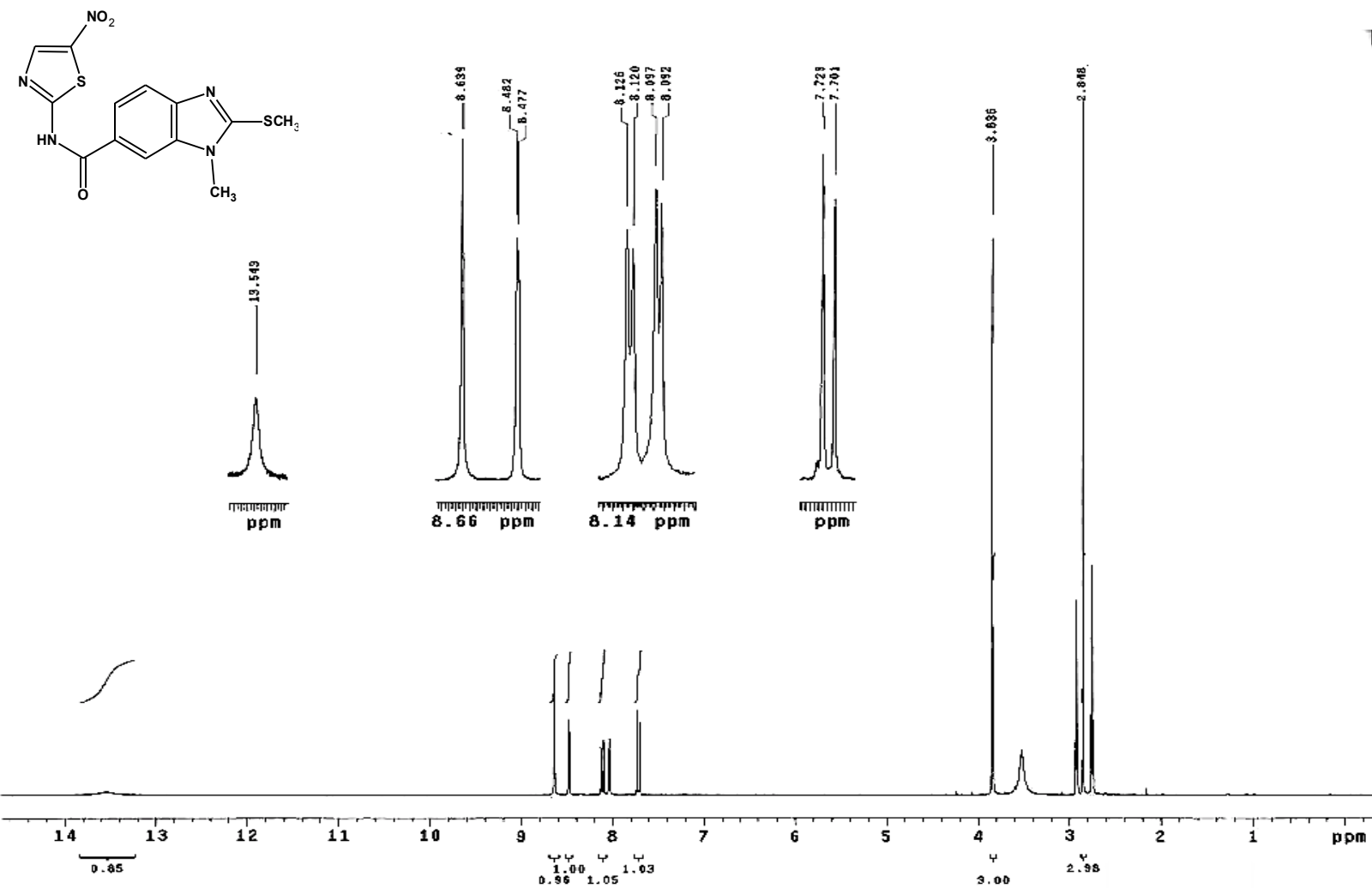
**Espectro 8.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 1-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (**3**).



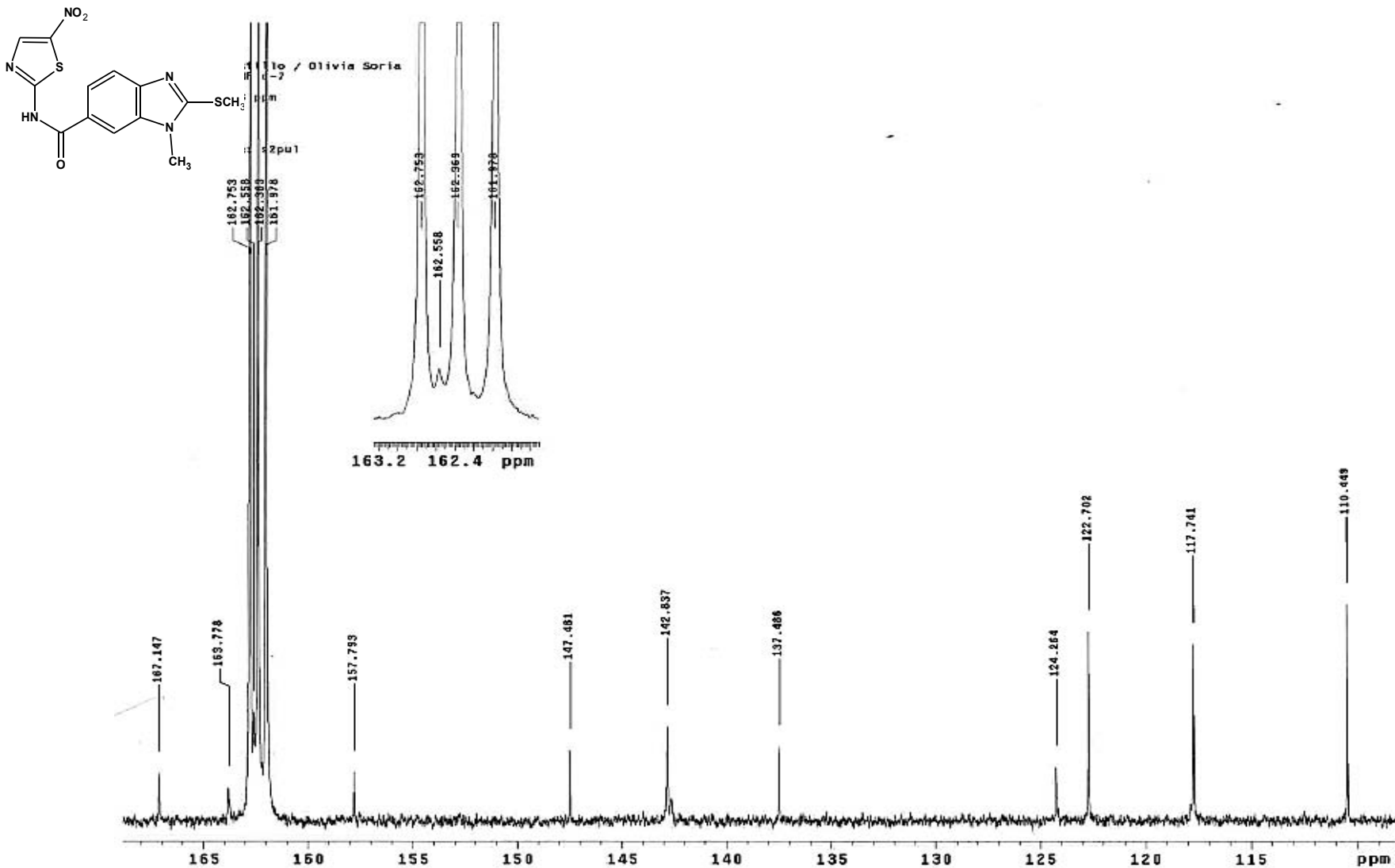
**Espectro 9.** EM (EI) de 1-Metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**3**)

.....	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen (%)	18.52496	.0131715	.0711014	1.734885E-04
Carbon (%)	42.25675	.2464198	.583149	6.072272E-02
Hydrogen (%)	2.484737	.1026063	4.129465	1.052806E-02
Sulphur (%)	8.584162	.0320552	.3734226	1.027536E-03

**AE 1.** AE de 1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**3**).



**Espectro 10.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) de 1-metil-2-(metilitio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**4**).



**Espectro 11.** RMN <sup>13</sup>C (75, DMF-*d*<sub>7</sub>) de 1-metil-2-(metiltio)-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**4**).



[ Mass Spectrum ]

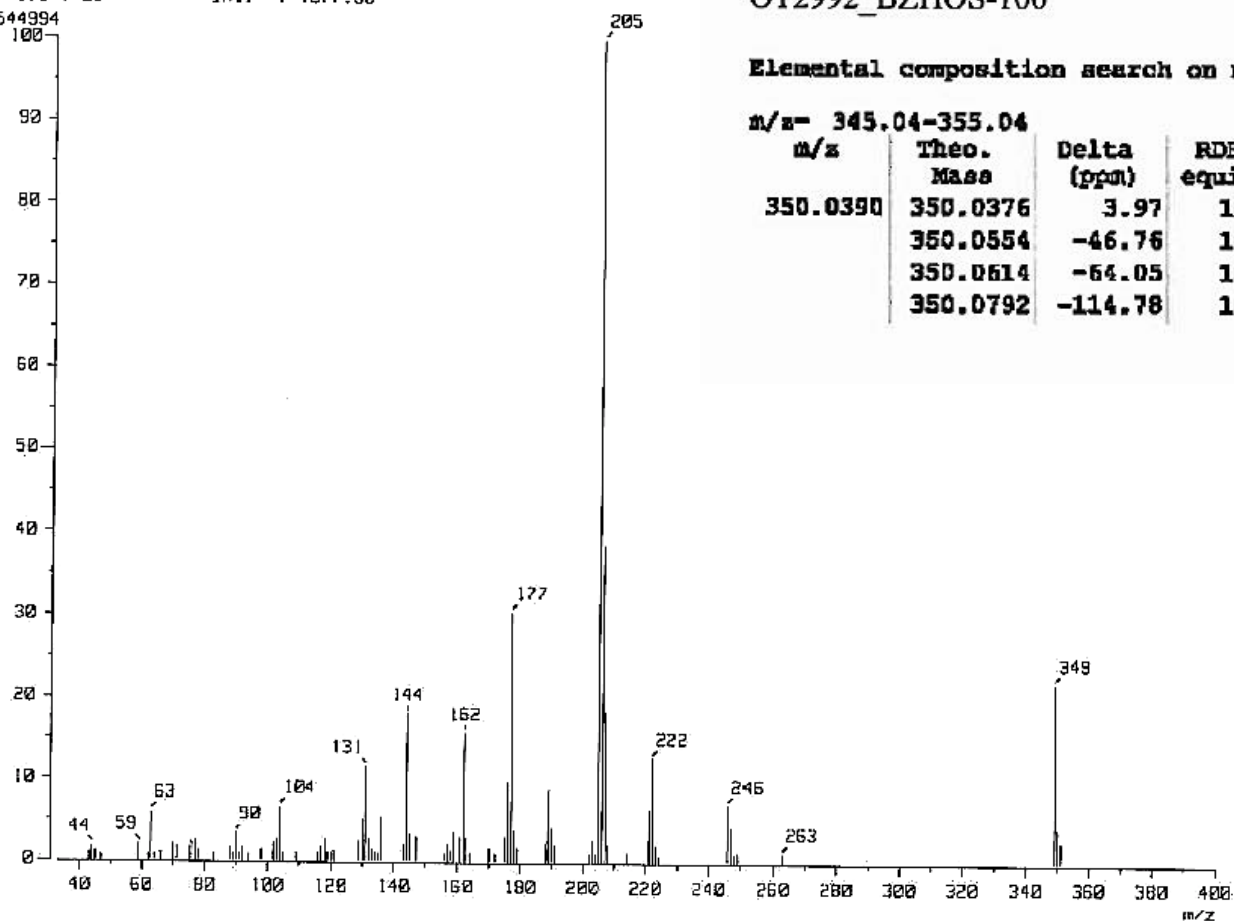
RT : 2.07 min

Ion Mode : EI+

16544994

Scan# : (73,81)-k((167,255))[k=1.0]

Int. : 1577.06



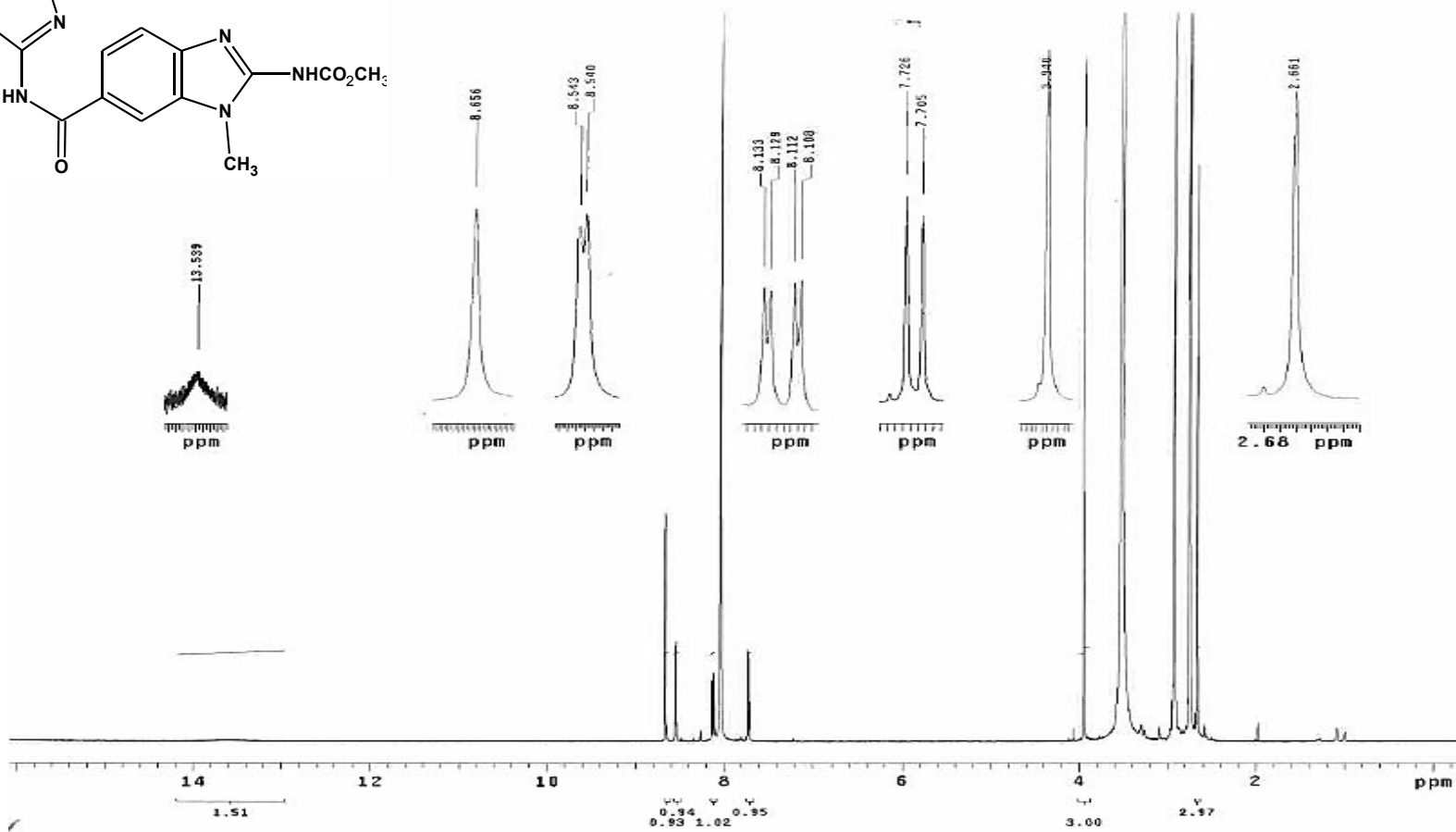
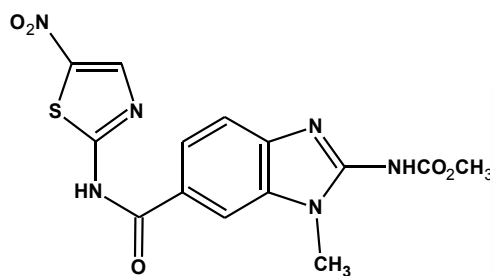
OT2992\_BZHOS-100

Elemental composition search on mass 350.04

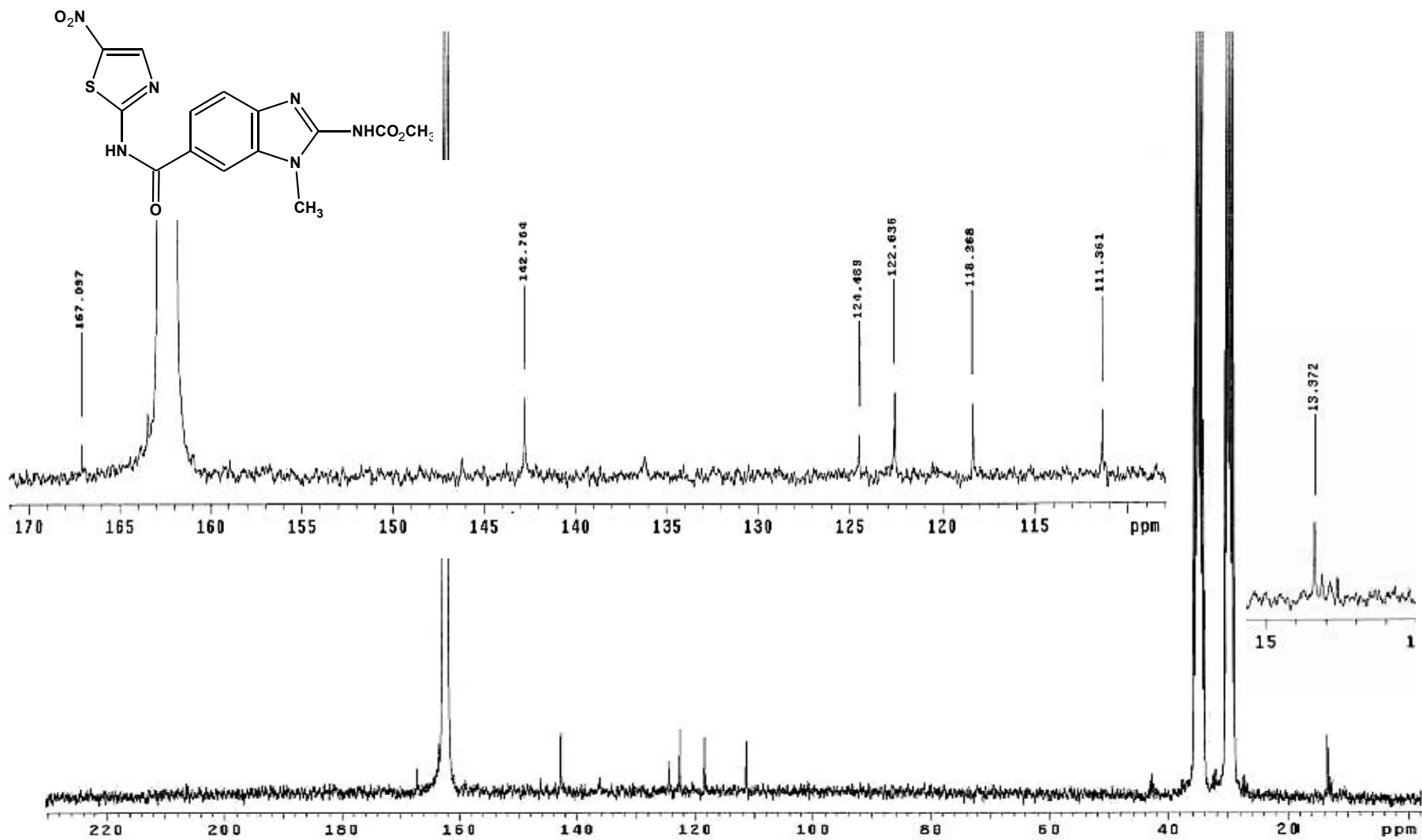
m/z- 345.04-355.04

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
350.0390	350.0376	3.97	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>
	350.0554	-46.76	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	350.0614	-64.05	10.0	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>
	350.0792	-114.78	10.0	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>

Espectro 12. EM (EI) y EMAR de 1-Metil-2-(metiltio)-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (4).



**Espectro 13.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMF-}d_7$ ) de 1-metil-6-[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il]amino]carbonil-1H-bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo (**5**).



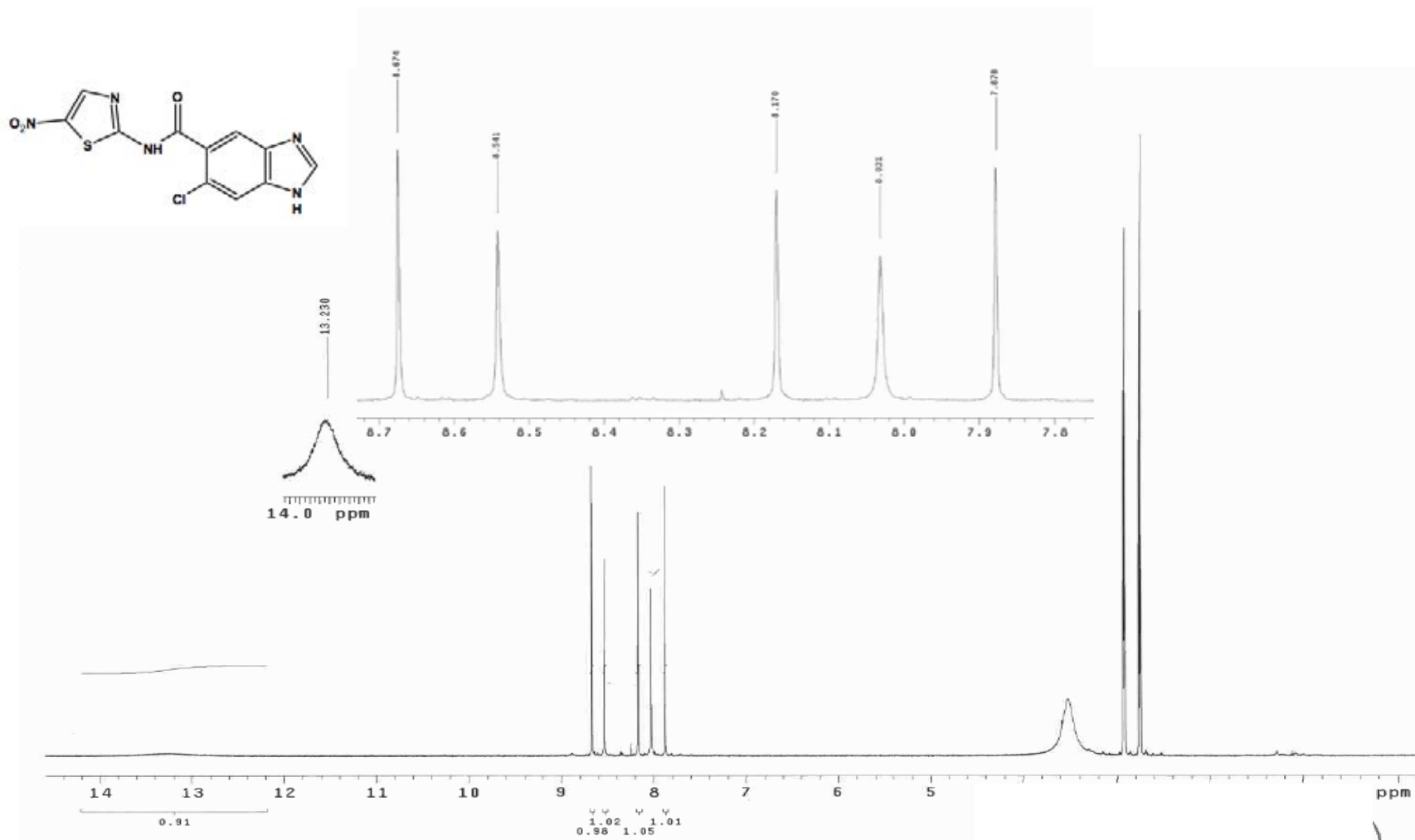
**Espectro 14.** RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) de 1-metil-6-[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il]amino]carbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo (5).

Elemental composition search on mass 377.07

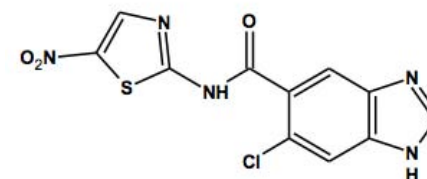
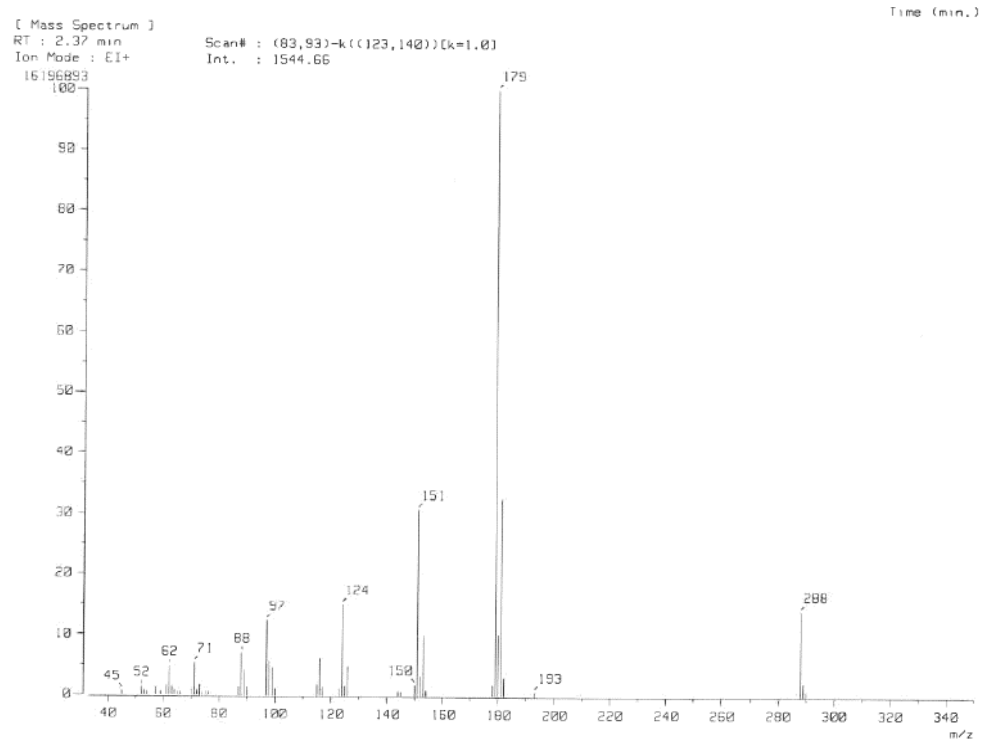
m/z= 372.07-382.07

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
377.0685	377.0563	5.92	11.5	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> N <sub>6</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	377.0485	53.02	11.5	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> N <sub>6</sub> <sup>33</sup> S <sub>1</sub>
	377.0247	116.16	12.0	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>

Espectro 15. EMAR de 1-metil-6-[[[5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil]-1*H*-bencimidazol-2-ilcarbamato de metilo (5).



**Espectro 16.** RMN <sup>1</sup>H (300, MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) de 6-cloro-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (6)

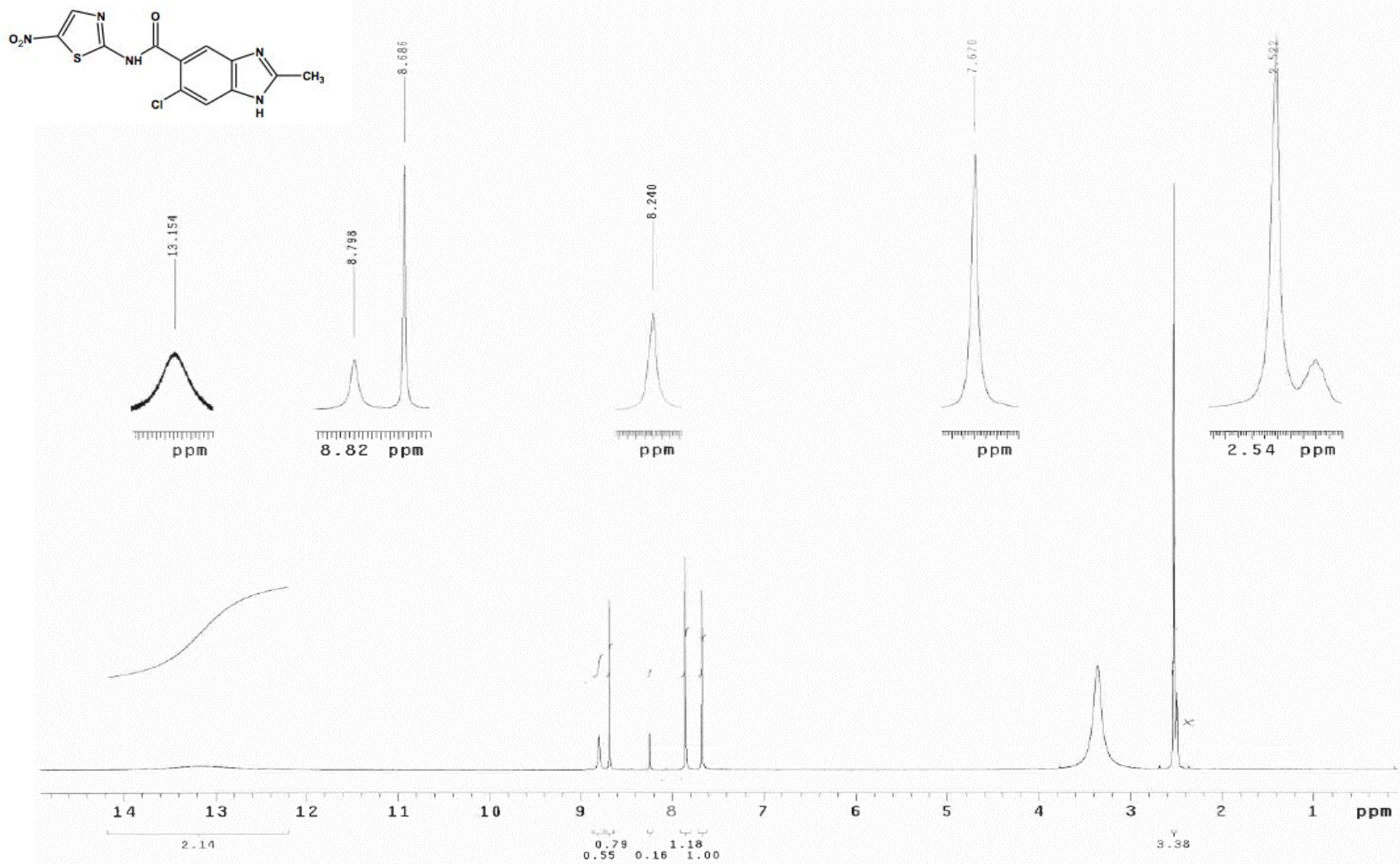


Elemental composition search on mass 324.00

m/z- 319.00-329.00

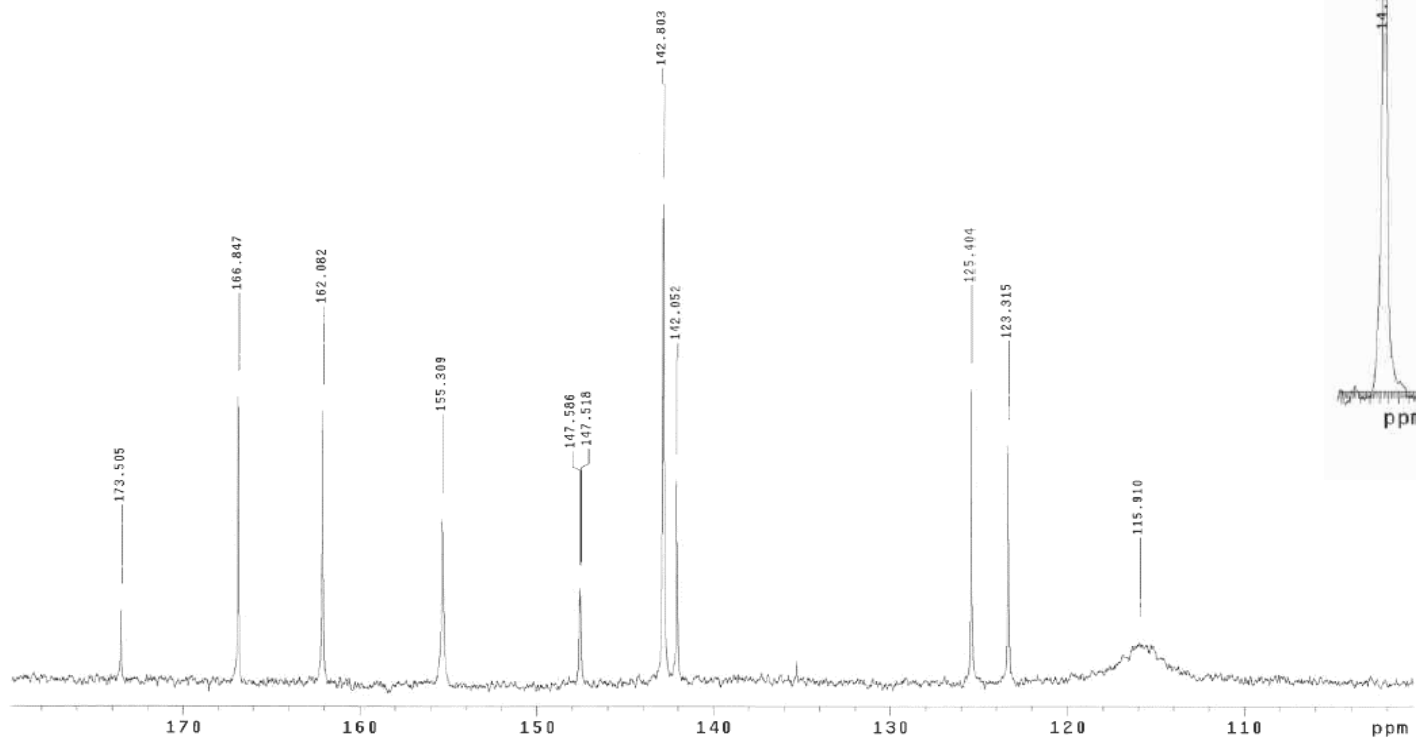
m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
323.9956	323.9953	1.03	10.5	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	323.9840	35.70	10.5	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	324.0078	-37.78	10.0	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	324.0204	-76.60	9.5	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>

Espectro 17. EM (IE) y EMAR de 6-cloro-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (6).



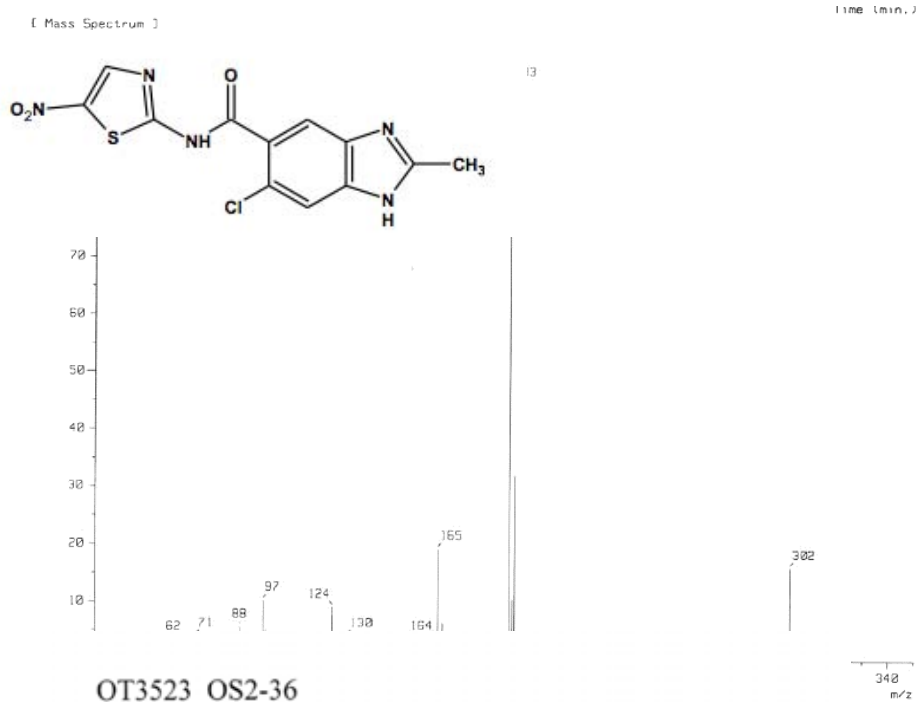
**Espectro 18.** RMN <sup>1</sup>H RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 6-Cloro-2-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1-H-bencimidazol-5-carboxamida (7).

USA1-UNAM  
21-10-05  
Dr. Rafael Castillo/Olivia Soria  
BZH052-35/DMSO-d6  
13C 100 MHz  
Ref. DMSO 39.5 ppm  
400  
VMAS  
Pulse Sequence: 52pu1



**Espectro 19.** RMN <sup>13</sup>C(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 6-cloro-2-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (7).



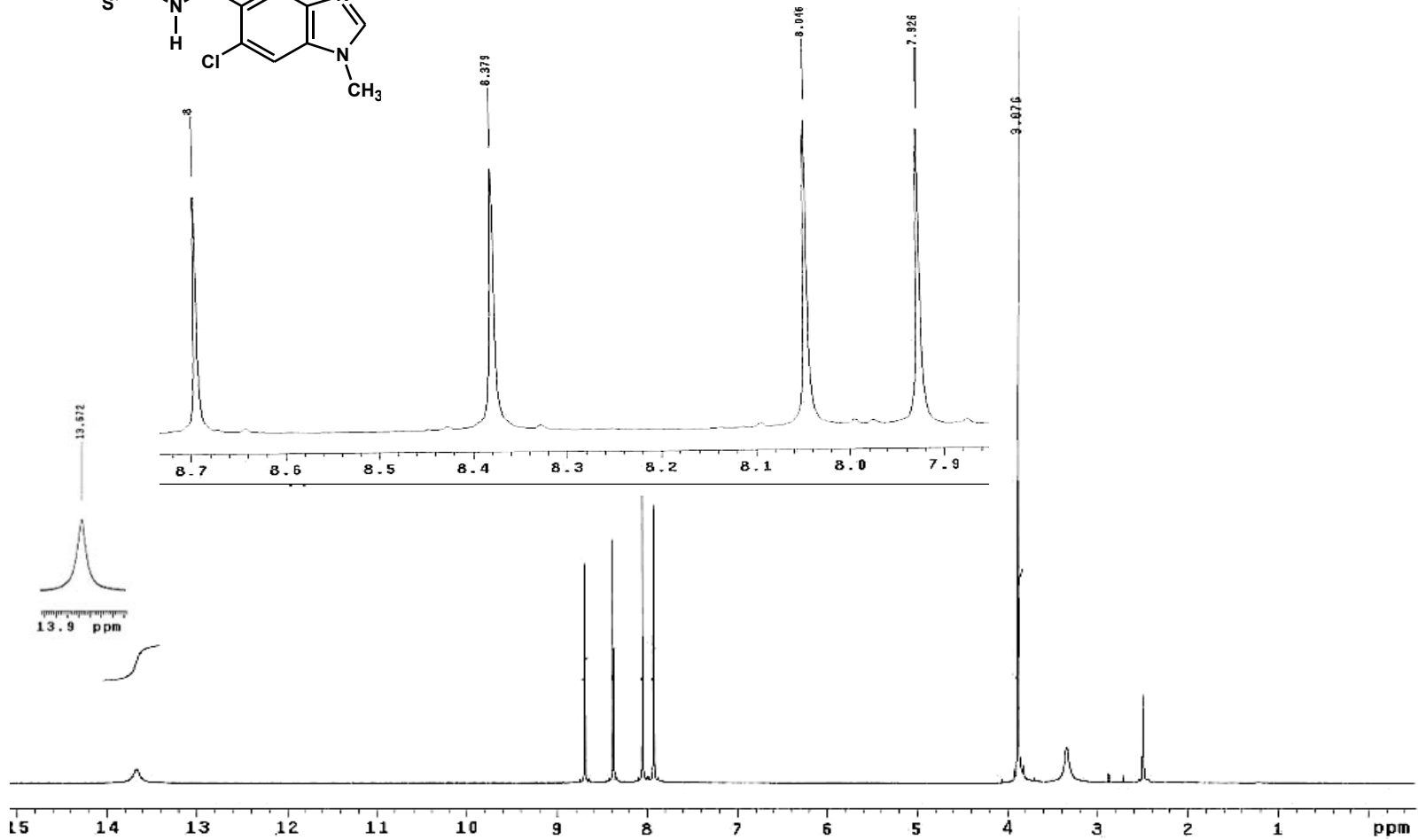
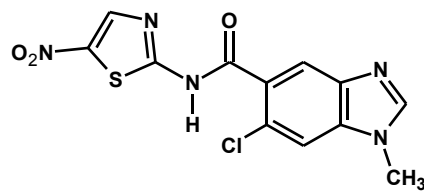


Elemental composition search on mass 338.01

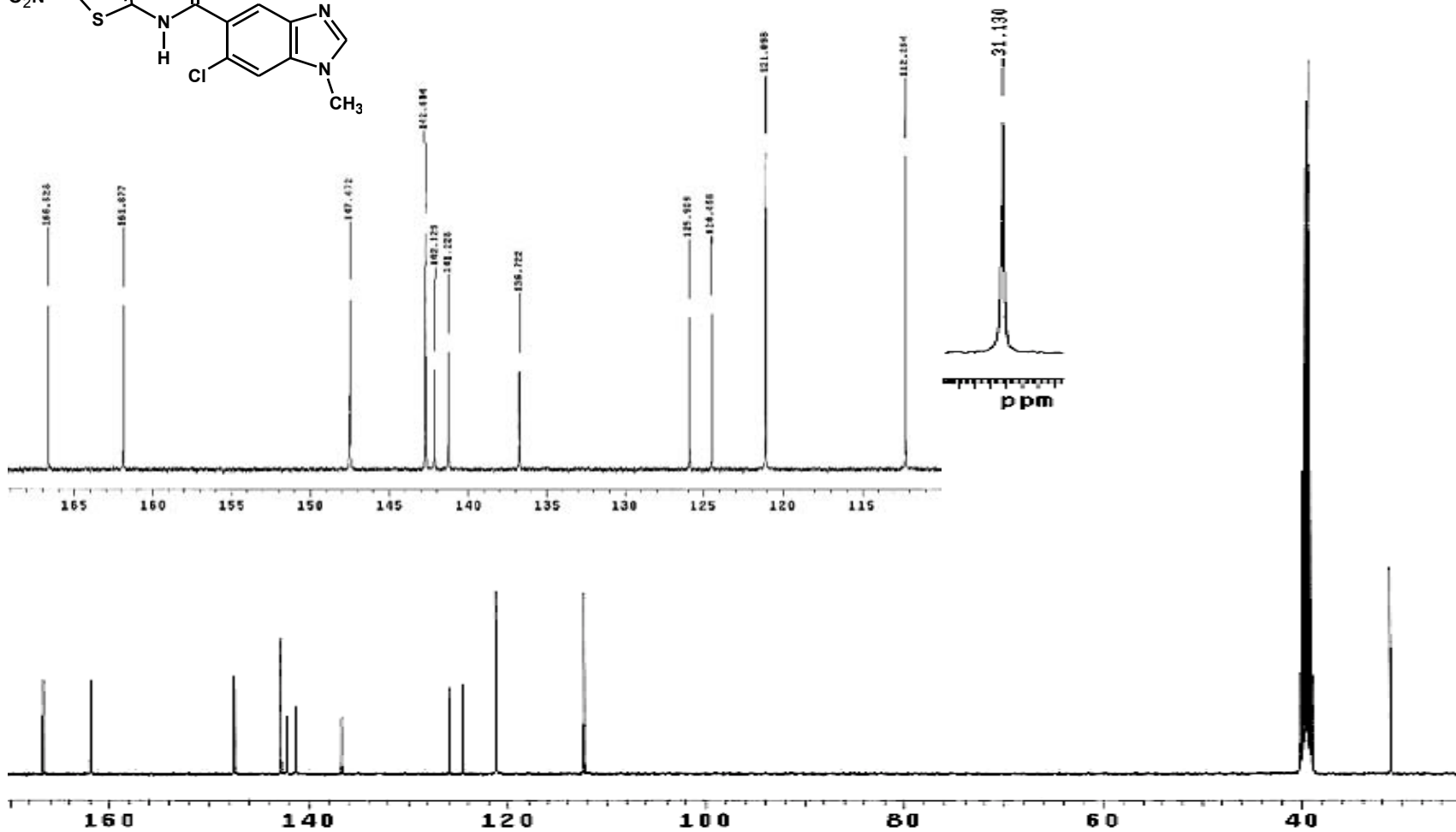
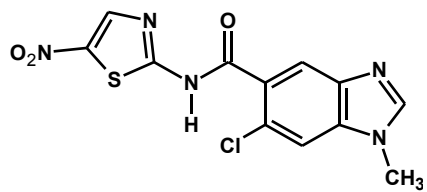
m/z= 333.01-343.01

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
338.0073	338.0109	-10.70	10.5	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>1</sub> N <sub>5</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	337.9932	41.84	10.5	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>1</sub> N <sub>5</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>2</sub>

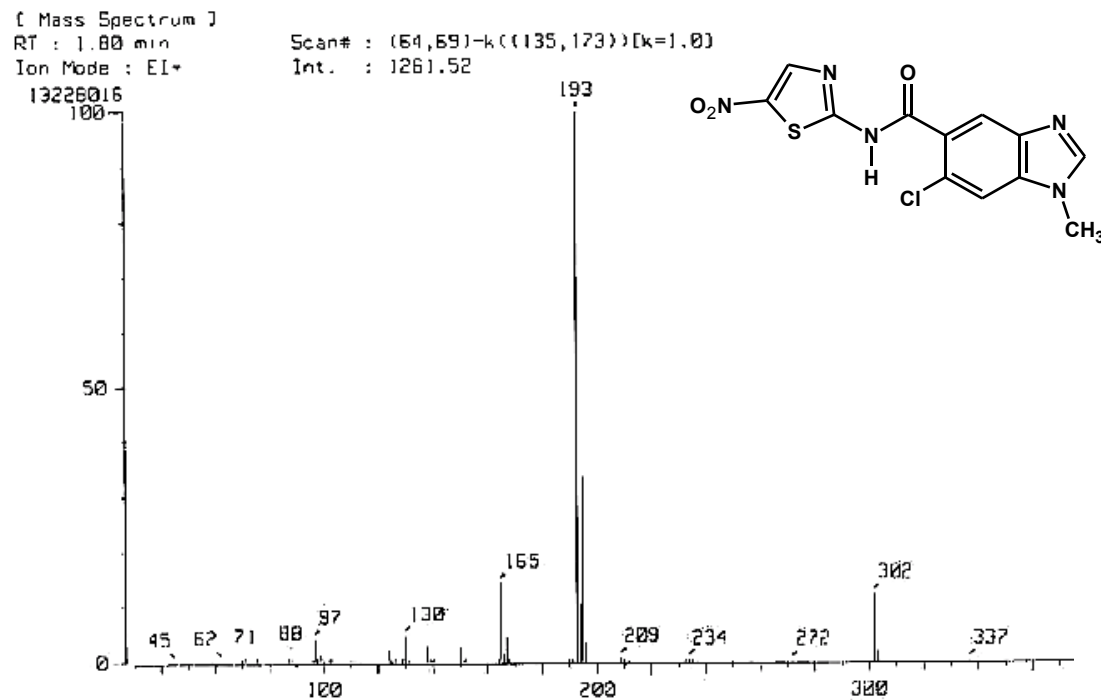
Espectro 20. EM (IE) y EMAR de 6-cloro-2-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (7).



**Espectro 21.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 6-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**9**).



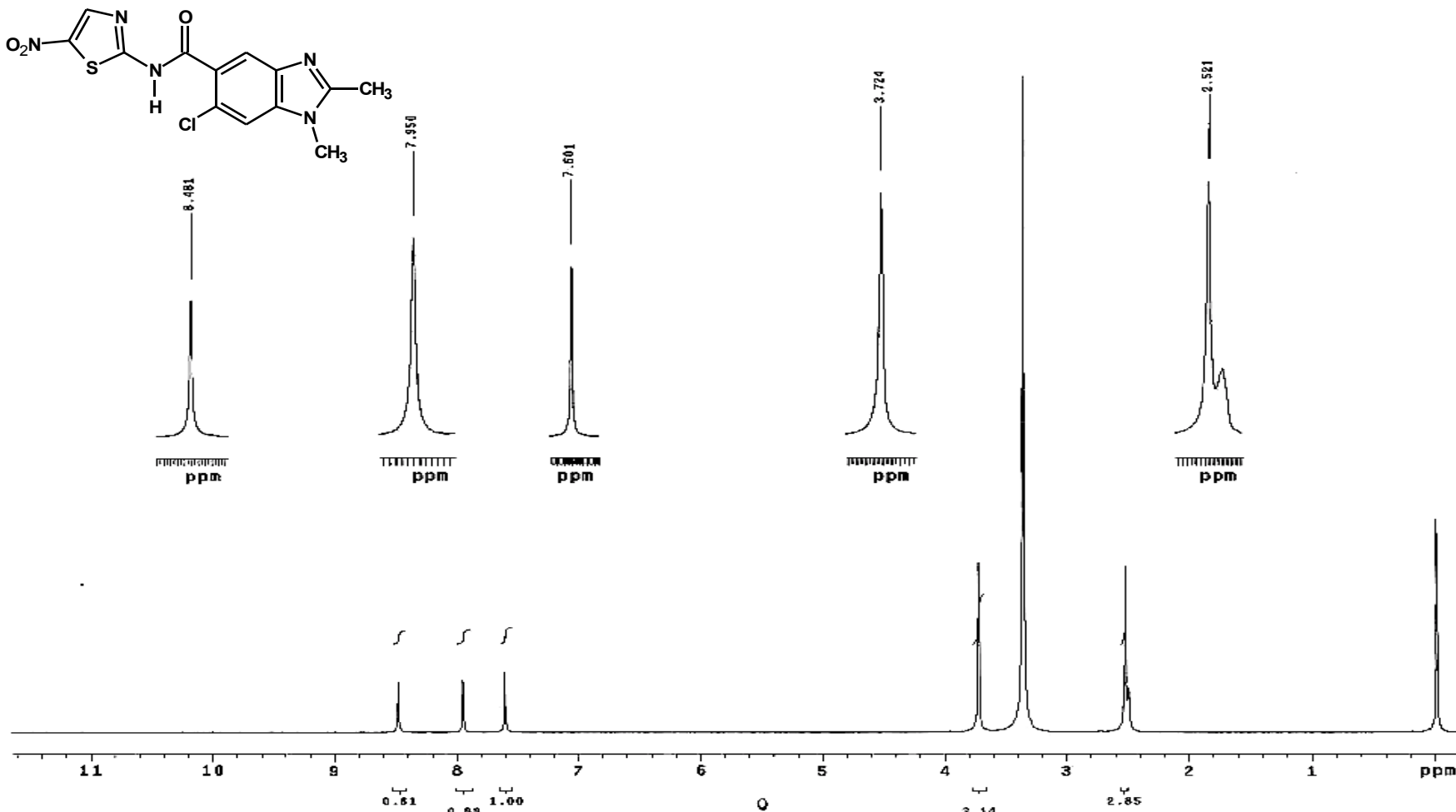
**Espectro 22.** RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 6-cloro-1-metil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (9).



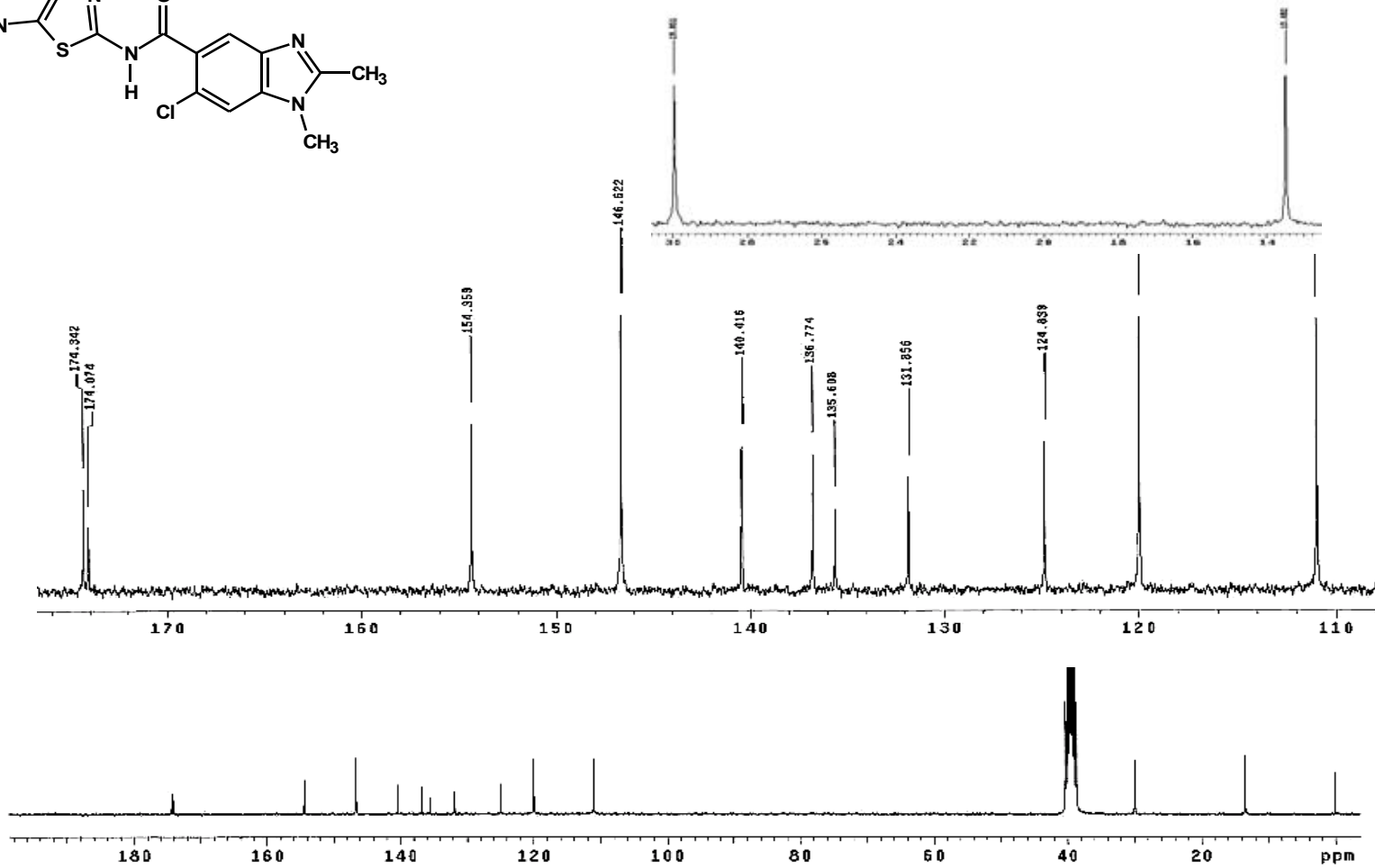
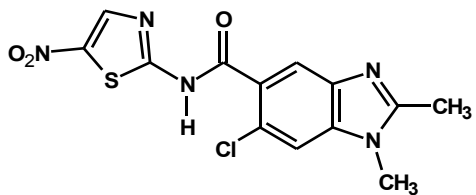
**Espectro 23.** EM (EI) de 6-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**9**).

Component name	Concentrations
Nitrogen (%)	20.55662
Carbon (%)	42.49009
Hydrogen (%)	2.594496
Sulphur (%)	9.272646

**AE 2.** AE de 6-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida(**9**).



**Espectro 24.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): de 6-cloro-1,2-dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (10).



**Espectro 25.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): de 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**10**).

## Elemental Composition Report

### Single Mass Analysis

Tolerance = 100.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

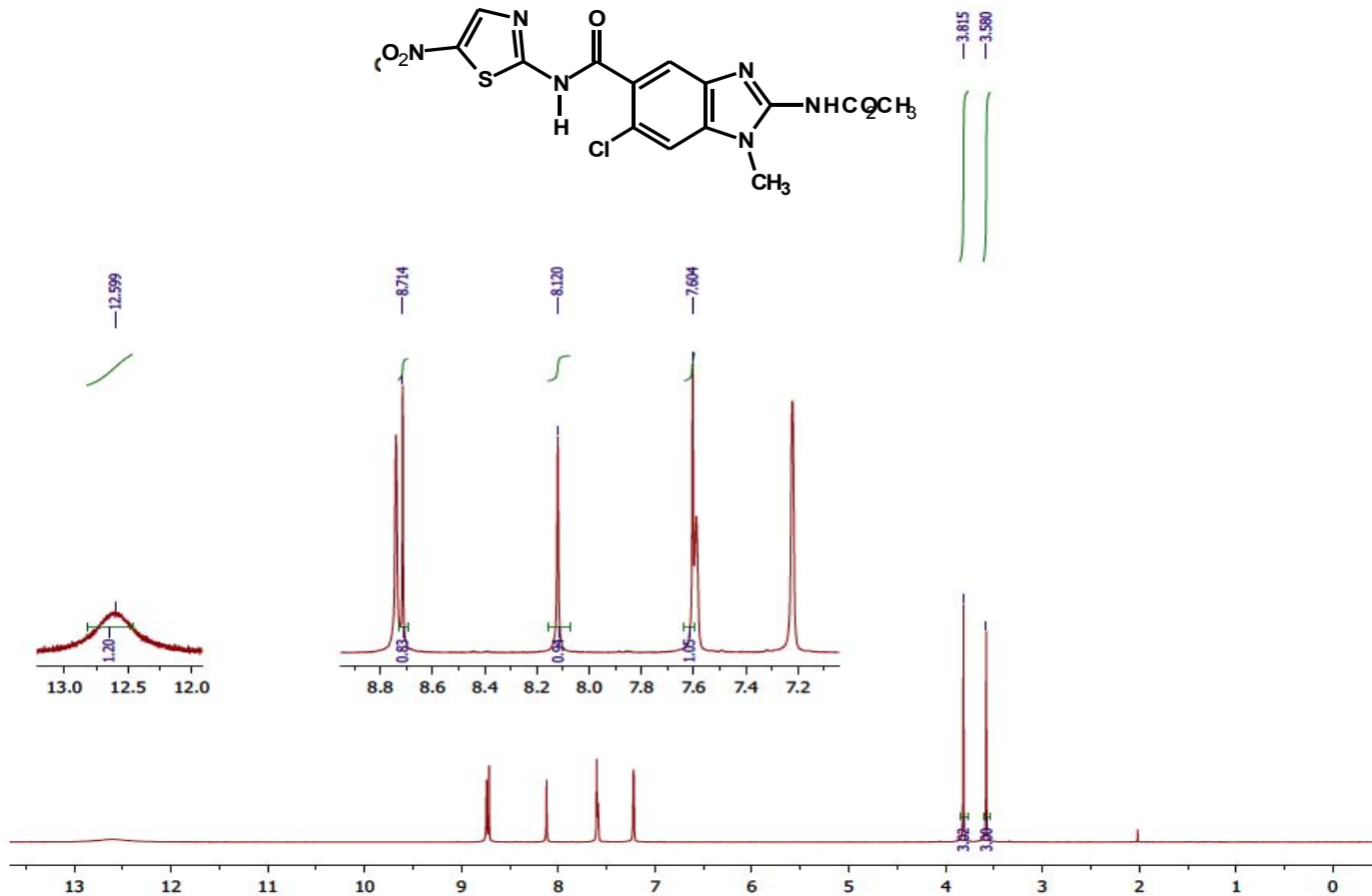
27 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 10-13 H: 8-12 N: 2-5 O: 2-3 Na: 0-1 S: 1-1 Cl: 0-1

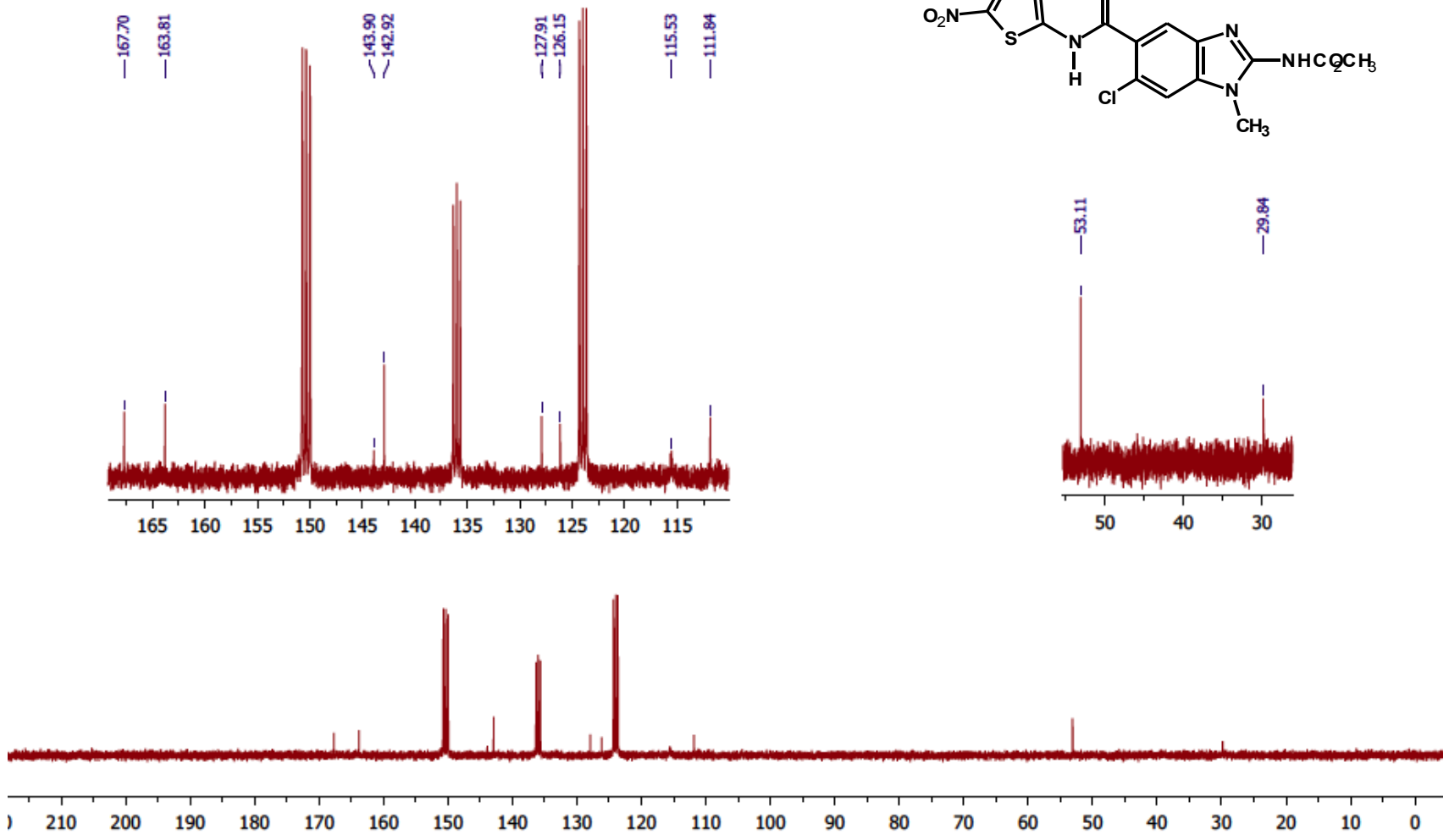
Minimum:				-1.5	
Maximum:		30.0	100.0	50.0	
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
374.0068	374.0091	-2.3	-6.1	10.5	C13 H10 N5 O3 Na S Cl

**Espectro 26.** EMAR de 6-cloro-1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (**10**).



**Espetro 27.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Piridina-d<sub>5</sub>) de [6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoi]-1H-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo (11).





**Espectro 28.** RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (11).

## Elemental Composition Report

### Single Mass Analysis

Tolerance = 100.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

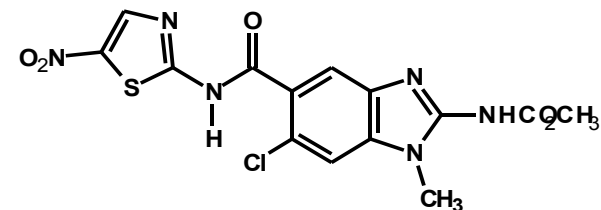
Element prediction: Off

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

68 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

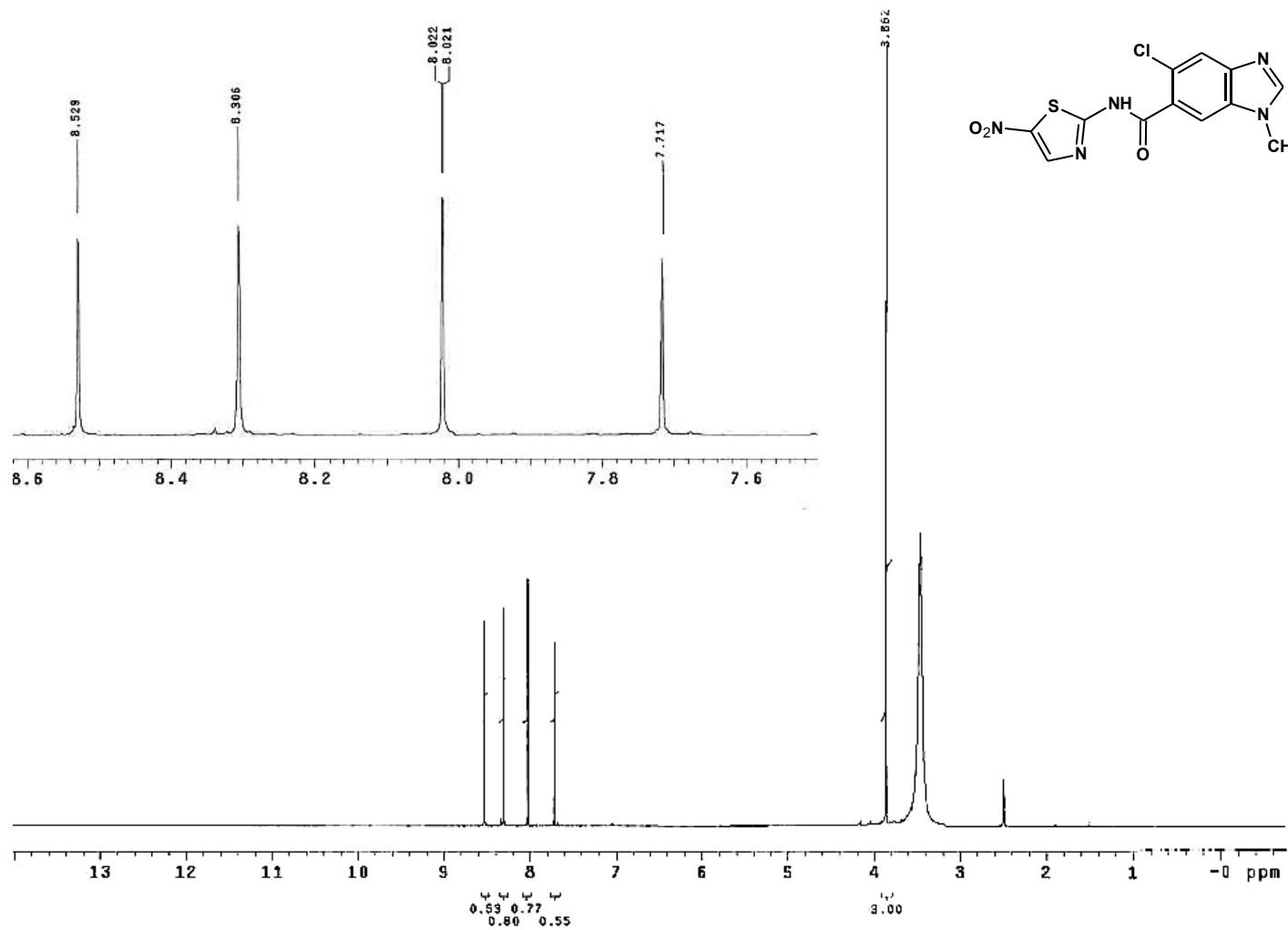
Elements Used:

C: 10-15 H: 8-12 N: 2-6 O: 2-5 Na: 0-1 S: 1-1 Cl: 0-1

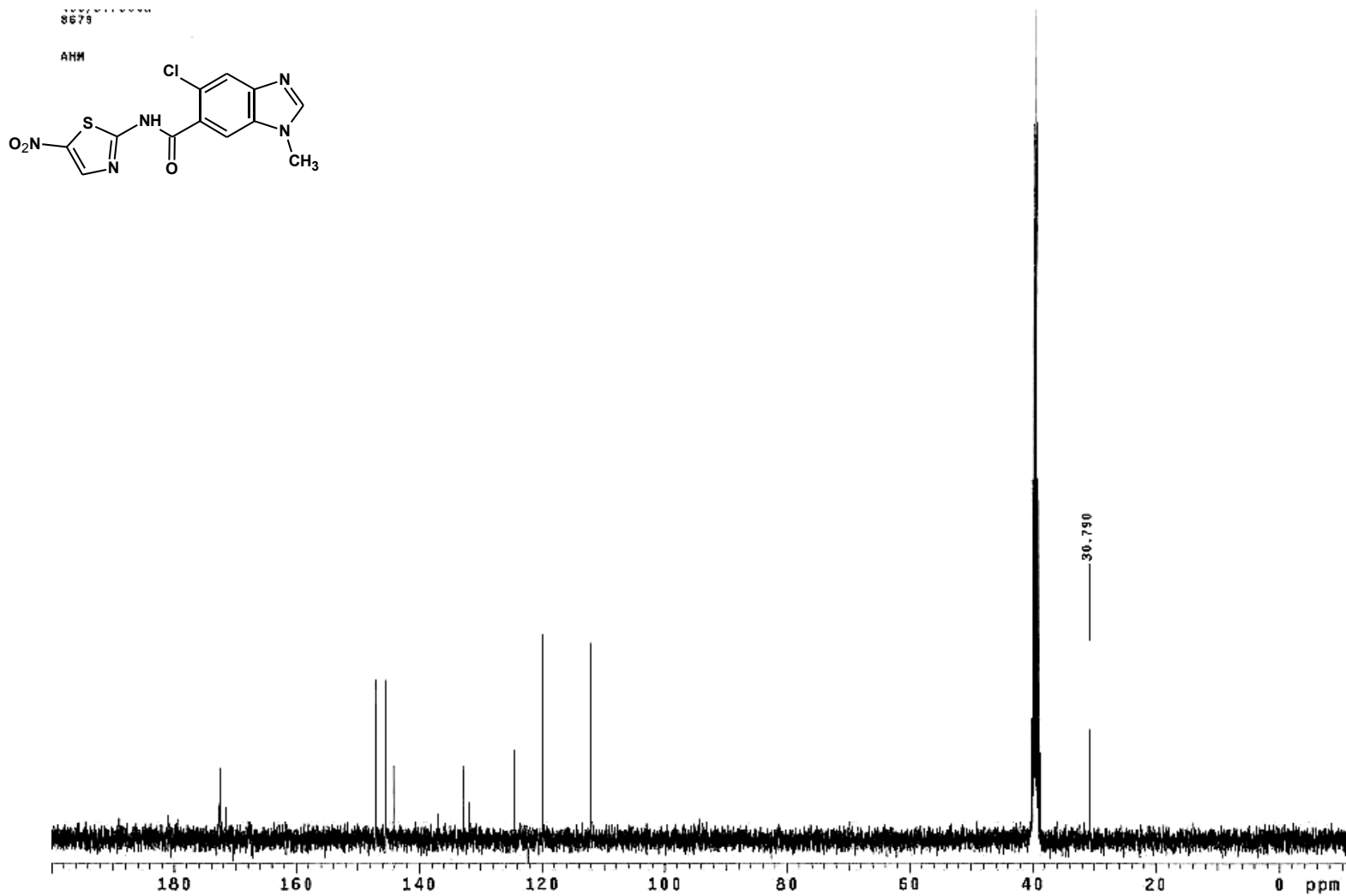


Minimum:				-1.5	
Maximum:		30.0	100.0	50.0	
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
433.0127	433.0098	2.9	6.7	11.5	C14 H11 N6 O5 Na S Cl

**Espectro 29.** EMAR de {6-cloro-1-metil-5-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoi]-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (11).

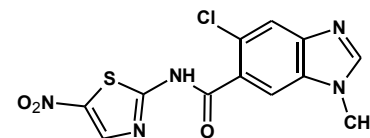
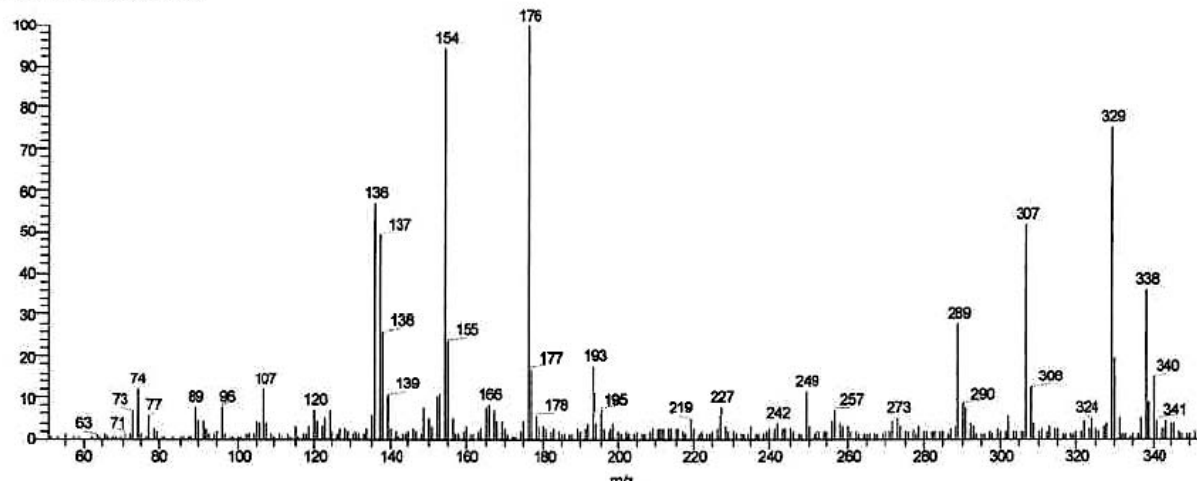


**Espectro 30.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**12**).



**Espectro 31.** RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**12**).

OT1208\_1 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 634E5  
 T: +cFABFullms[49.50-2000.50]



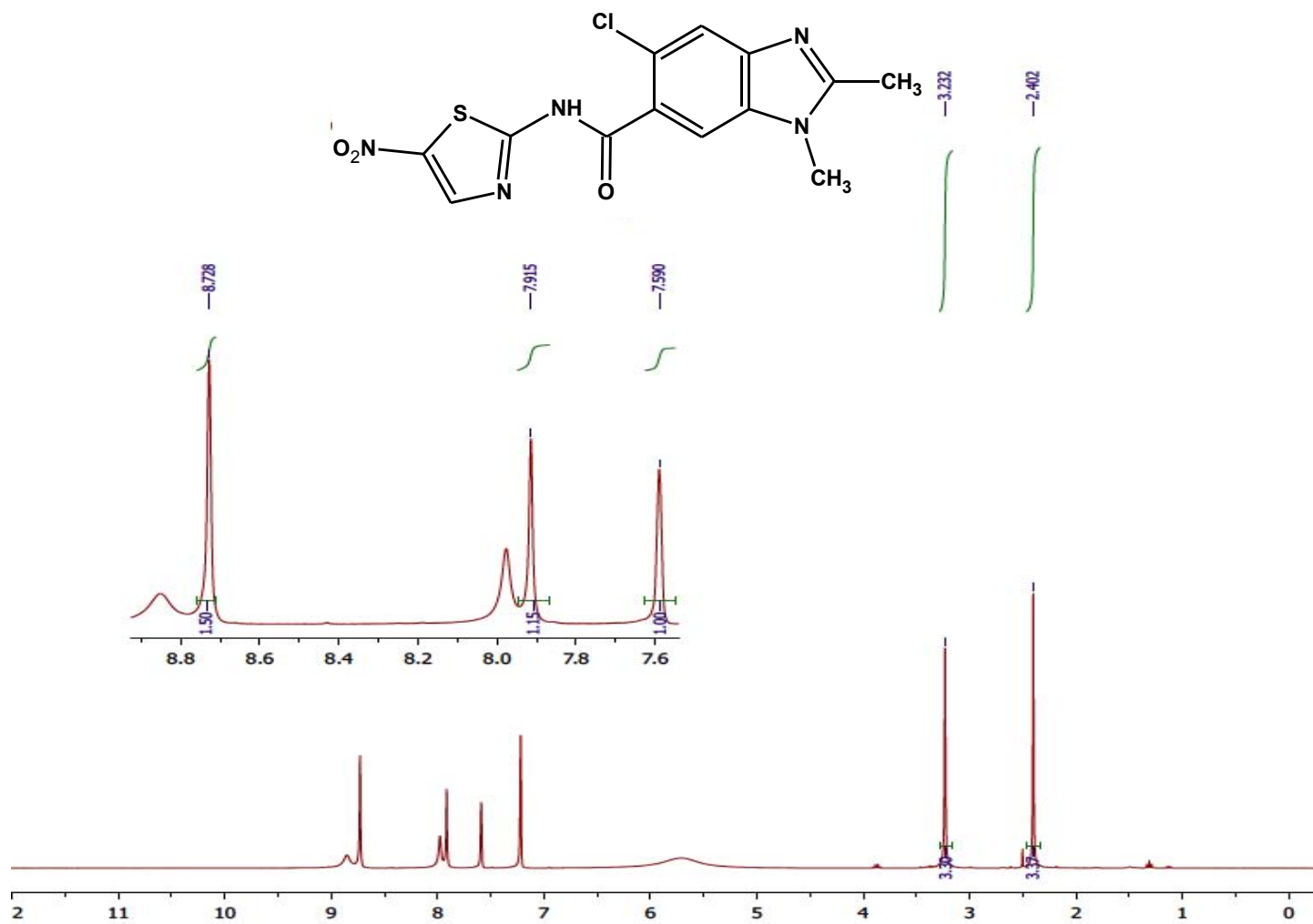
**Espectro 32.** MS (FAB<sup>+</sup>) de 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**12**).

Elemental composition search on mass 338.01

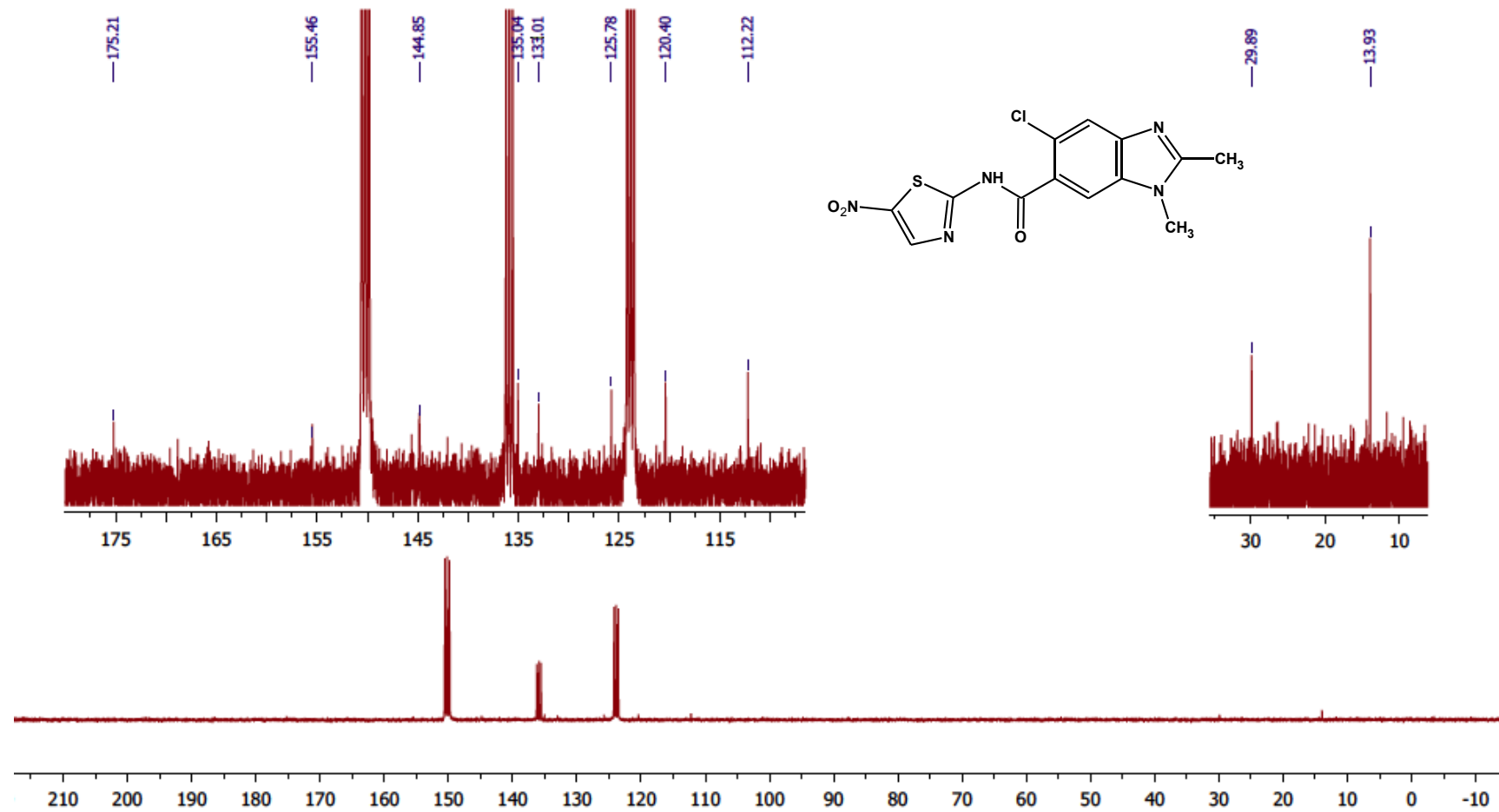
m/z= 333.01-343.01

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
338.0089	338.0109	-5.96	10.5	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	338.0287	-58.50	10.5	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub>

**Espectro 33.** EMAR de 5-cloro-1-metil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**12**).



**Espectro 34.**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) de 5-cloro-1,2-dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (**13**).



**Espectro 35.** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 5-cloro-1,2-dimetil-*N*-(5-nitro-1,3-tiazol-2-yl)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (**13**).

71

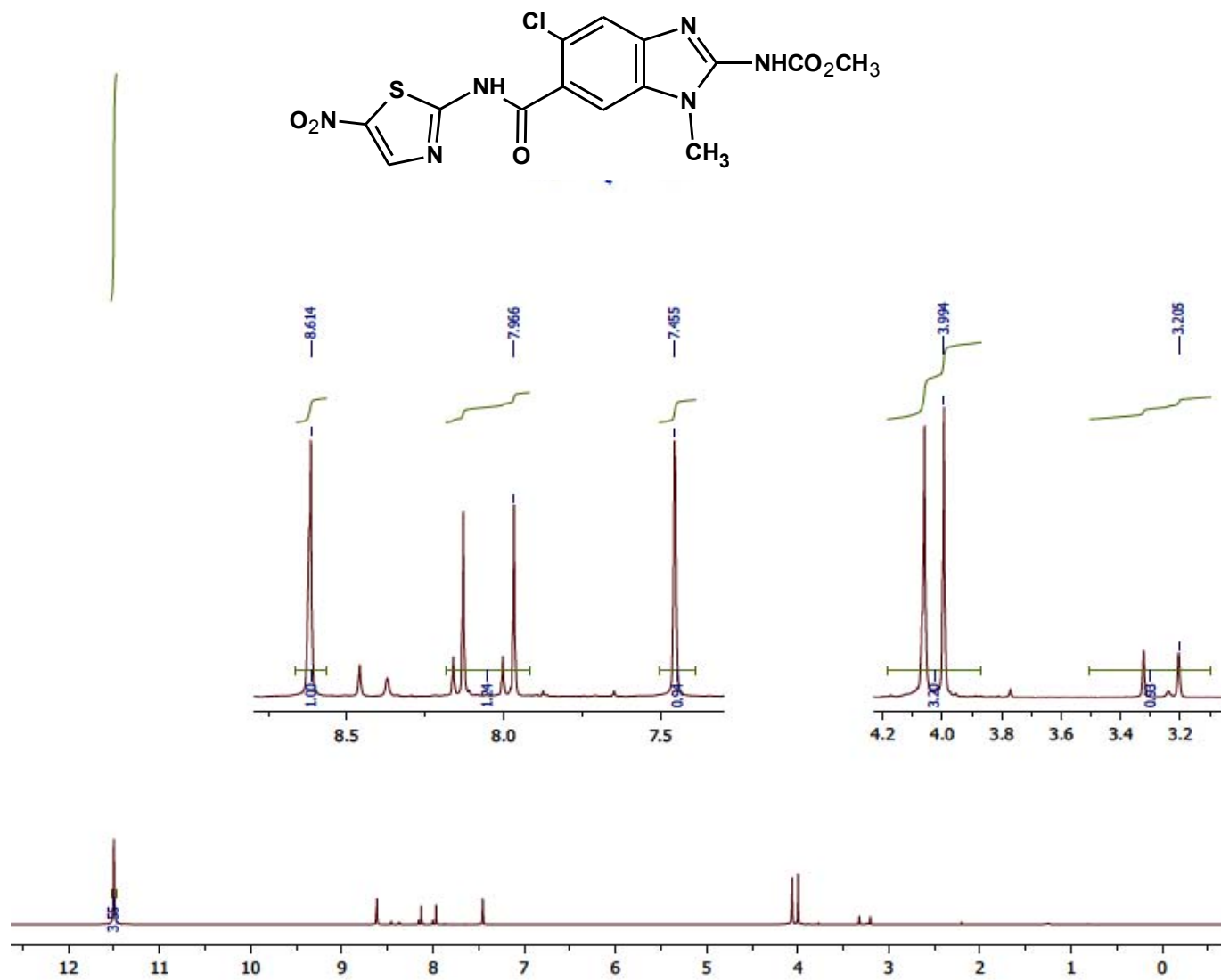
Elemental composition search on mass 352.03

m/z= 347.03-357.03

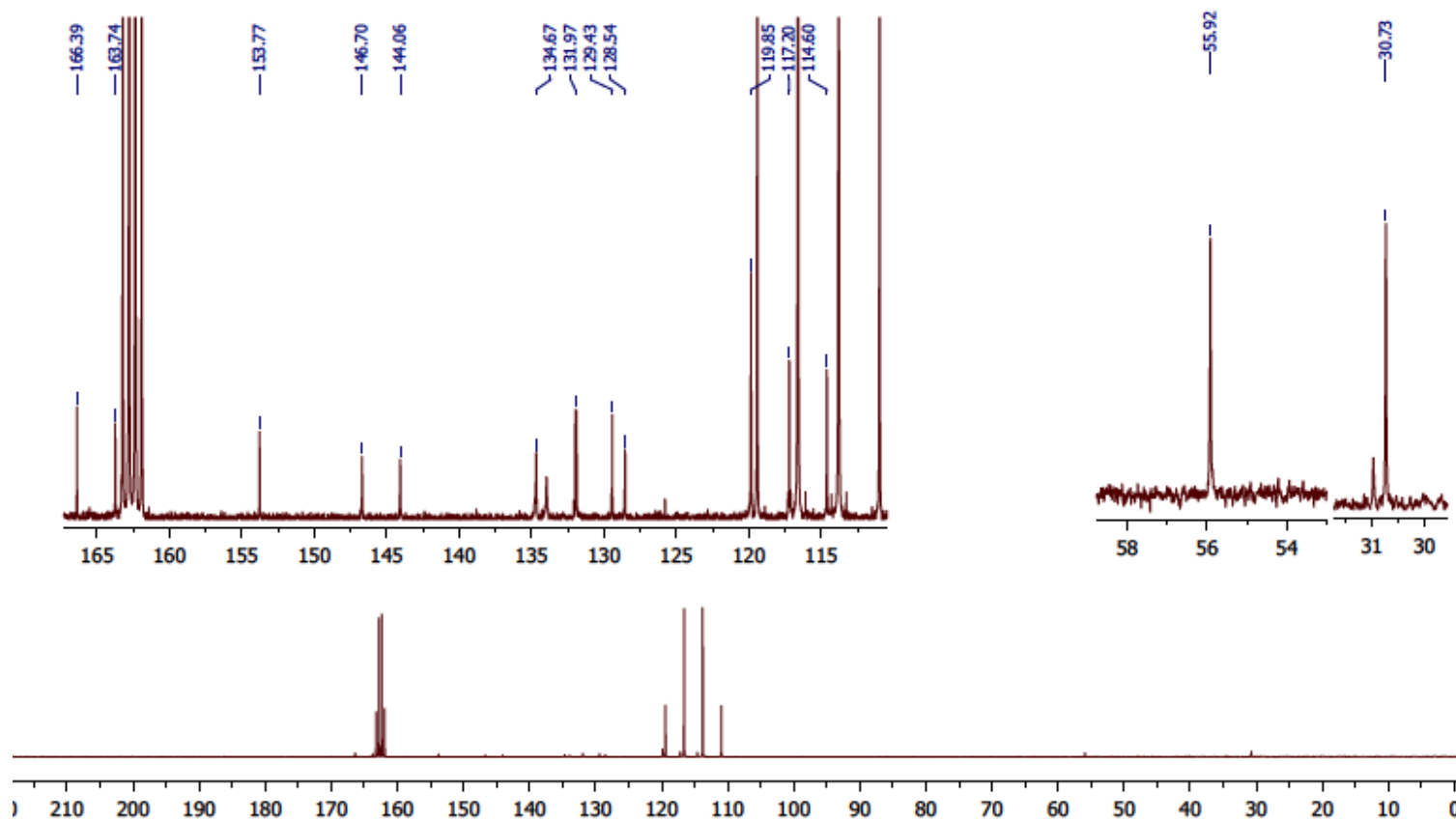
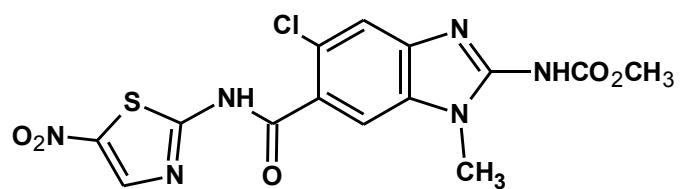
m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
352.0280	352.0266	4.07	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>
	352.0443	-46.37	10.5	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>1</sub>

Espectro 36. EMAR de 5-cloro-1,2-dimetil-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (13).

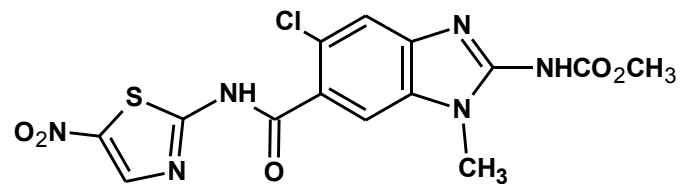




**Espectro 37.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de metilo (14).



**Espectro 38.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoiil]-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato metilo (**14**).



## Elemental Composition Report

### Single Mass Analysis

Tolerance = 100.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

68 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 10-15 H: 8-12 N: 2-6 O: 2-5 Na: 0-1 S: 1-1 Cl: 0-1

Minimum:				-1.5	
Maximum:		30.0	100.0	50.0	
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
433.0127	433.0098	2.9	6.7	11.5	C14 H11 N6 O5 Na S Cl

**Espectro 39.** EMAR de {5-cloro-1-metil-6-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato metilo (14)

# PUBLICACIÓN



Contents lists available at ScienceDirect

## Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bmcl](http://www.elsevier.com/locate/bmcl)

## Synthesis and antiprotozoal activity of nitazoxanide-*N*-methylbenzimidazole hybrids



Olivia Soria-Arteche<sup>a,b</sup>, Alicia Hernández-Campos<sup>b</sup>, Lilián Yépez-Mulia<sup>c</sup>, Pedro Josué Trejo-Soto<sup>b</sup>, Francisco Hernández-Luis<sup>b</sup>, Jorge Gres-Molina<sup>b</sup>, Luis A. Maldonado<sup>d</sup>, Rafael Castillo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, División Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco, México, DF 04960, Mexico

<sup>b</sup> Facultad de Química, Departamento de Farmacia, UNAM, México, DF 04510, Mexico

<sup>c</sup> Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS, México, DF 06720, Mexico

<sup>d</sup> Instituto de Química, UNAM, México, DF 04510, Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 6 August 2013

Revised 1 October 2013

Accepted 4 October 2013

Available online 10 October 2013

## Keywords:

Benzimidazole

Nitazoxanide

Hybrid compounds

*Entamoeba histolytica**Giardia intestinalis**Trichomonas vaginalis*

## ABSTRACT

A series of a novel hybrid compounds between nitazoxanide and *N*-methylbenzimidazole were synthesized starting from the corresponding *N*-methyl-2-nitroanilines. The new hybrid compounds (**1–13**) were evaluated in vitro against *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*. NTZ, MTZ and ABZ were used as drug standards. Experimental evaluations revealed all of the new compounds (**1–13**) were active and showed strong activity against the three protozoa, particularly with *E. histolytica* where the IC<sub>50</sub> values ranged between 3 and 69 nM.

Overall, compounds **2**, **5**, **7**, **8**, **9**, **11** and **12** stood out with values lower than 87 nM for all three protozoa, comparatively better than the reference drugs.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Parasitic diseases are the second most common cause of mortality worldwide.<sup>1,2</sup> Protozoan infections caused by *Entamoeba histolytica* and *Giardia intestinalis* have a high morbidity and mortality index in developing countries. The World Health Organization (WHO) estimates that 50 million and 280 million people worldwide get infected with these two parasites respectively, affecting mainly the infant population.<sup>3–5</sup> Trichomoniasis, caused by *Trichomonas vaginalis*, is not less important. Trichomoniasis is a sexually transmitted disease for which WHO estimates 170 million new infections annually worldwide.<sup>4,5</sup>

Current drug therapies to control protozoan infections include nitroheterocycle derivatives. One of these derivatives is metronidazole (MTZ), a nitroimidazole and the drug of choice to treat giardiasis, amebiasis and trichomoniasis.<sup>5</sup> Common side effects of MTZ include nausea, diarrhea, numbness, and tingling extremities.<sup>6</sup> In addition, animal and bacterial studies suggest that MTZ may be mutagenic and carcinogenic.<sup>7</sup> Parasite resistance to MTZ has also been reported.<sup>4</sup> It is thus imperative to search for alternative therapeutic options. Although albendazole (ABZ) and mebendazole (MBZ) have been found effective in vitro against *T. vaginalis*<sup>8</sup> and

*G. intestinalis*,<sup>9</sup> their poor intestinal absorption due to low aqueous solubility has limited their use as antiprotozoal agents.<sup>10</sup>

Another commonly antiparasitic drug used is nitazoxanide (NTZ), a nitrothiazole, that was discovered in 1980 by Rossignol and was first used against helminthes.<sup>11</sup> It was later found to be a more effective treatment than MTZ against *G. intestinalis* and *E. histolytica*. Currently, it is used as an alternative treatment to ABZ and MBZ for intestinal helminthes and anaerobic bacteria.<sup>12</sup> NTZ is generally well tolerated, with no severe adverse effects reported in human trials. Adverse effects are mild and transient, mainly related to the gastrointestinal tract, and include abdominal pain, diarrhea, and nausea.<sup>13,14</sup>

We would like to emphasize that present day therapies still rely on drugs developed decades ago, and in many cases the clinical usefulness of these drugs is limited by their poor efficacy and/or high toxicity. Also, drug resistance is spreading rapidly and the development of new drugs does not keep up with the needs. The increasing number of reports of refractory cases with these nitroheterocyclic drugs has made the search for new therapeutic agents of utmost importance.

As part of our research program to find new molecules for the treatment of these protozoan diseases we have synthesized a large number of benzimidazole derivatives bearing different substituents at the positions 1, 2, 5, and 6, and tested them in vitro against

\* Corresponding author. Tel.: +52 5 56 22 52 87; fax: +52 5 56 22 53 29.  
E-mail address: [rafaelc@unam.mx](mailto:rafaelc@unam.mx) (R. Castillo).

*G. intestinalis*, *E. histolytica* and *T. vaginalis*.<sup>15–19</sup> In most cases, the activity of these compounds against *E. histolytica* and *G. intestinalis* proved to be more effective than MTZ.

The antiprotozoal activity of MTZ, NTZ, and ABZ involves different mechanisms of action. For MTZ the current evidence suggests that the mode of action is by reduction of the nitro group to a toxic nitro radical, via a redox mechanism involving the pyruvate ferredoxin oxidoreductase (PFOR) system.<sup>20–22</sup> As for NTZ, unlike MTZ, it has been reported that the mode of action is by specific inhibition of PFOR and is independent of reduced ferredoxin.<sup>23</sup> In addition, recently it has been reported that MTZ and NTZ can also be reduced via other nitroreductases, such as thioredoxin reductase and GINR1.<sup>24–28</sup> Finally, the mode of action of ABZ is the inhibition of microtubule polymerization by selectively binding to the  $\beta$ -tubulin monomer of the parasite.<sup>29</sup>

We now report the synthesis and antiparasitic activity against *G. intestinalis*, *E. histolytica*, and *T. vaginalis* of novel compounds **1–13** (Fig. 1). We designed these compounds following a molecular hybridization strategy, which combines the pharmacophoric moieties of different bioactive compounds to generate a new hybrid molecule that can act on multiple targets, looking for synergic action with pharmacokinetic advantages over concomitant administration of two different free drugs.<sup>30</sup> In our approach we linked, via a carboxamide group, the pharmacophoric portion of NTZ which contains the nitrothiazole group, responsible for its antiprotozoal activity, to *N*-methylbenzimidazole derivatives which our group has previously reported with high antiprotozoal activity.<sup>15–19</sup>

Compounds **1–13** were synthesized according to the pathway described in Scheme 1.

The starting compounds **14–19** were prepared in our laboratory from the proper benzoic acid derivative through a series of reactions that include esterification, acetylation, nitration, *N*-methylation, and hydrolysis. Reduction of *N*-methylnitroanilines **14** and **16** with H<sub>2</sub>, Pd/C (5% or 10%), and **15**, **17–19** with Ni-Raney afforded the corresponding *N*-methyl-*o*-phenylenediamines.<sup>31</sup> These

products of reduction were immediately cyclocondensed with HCOOH, CH<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>COOH in the presence of catalytic amounts of HCl to give the corresponding benzimidazole derivative<sup>32</sup> **20–22** and **25–30**,<sup>33–35</sup> while the crude product of reduction of **14** was cyclocondensed with ethyl xantate, generated with CS<sub>2</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O, and KOH,<sup>36</sup> to afford the corresponding 2-mercaptobenzimidazole (**23**),<sup>37</sup> that was treated with CH<sub>3</sub>I to give 2-(methylthio) derivative **24**.<sup>38</sup>

Hydrolysis of benzimidazole esters **20–27** and **28–30**<sup>39</sup> with potassium hydroxide afforded the corresponding carboxylic acids **31–37** and **38–40**. Carboxylic acids **16**, **17** and **19** were hydrogenated to the corresponding *N*-methyl-*o*-phenylenediamines which in turn were cyclocondensed with 1,3-dicarbomethoxy-5-methylisothiourea to give carbamates **40–42**, respectively.<sup>40–42</sup> In the final steps of the sequence, acids **31–42** and **38–40**, **43** were then converted to their corresponding imidazolide derivative using 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI)<sup>43,44</sup> and condensed with 2-amino-5-nitrothiazole to obtain the final hybrid compounds **1–9** and **10–13**, respectively.<sup>45</sup> The structure of each hybrid compound synthesized (**1–13**) was confirmed on the basis of its spectroscopic and spectrometric data.

Compounds **1–13** were then evaluated in vitro against *G. intestinalis*, *E. histolytica*, and *T. vaginalis*.<sup>46</sup> NTZ, MTZ and ABZ were used as drug standards. The solvent DMSO was run simultaneously as a negative control.<sup>47</sup> The results of the biological assays against these three protozoa are summarized in Table 1.

All of the new compounds (**1–13**) were found to be active against the three protozoa, particularly against *E. histolytica* where the IC<sub>50</sub> values ranged from 3 to 69 nM.

Overall, compounds **2**, **5**, **7**, **8**, **9**, **11**, and **12** stood out with IC<sub>50</sub> values lower than 87 nM for all three protozoa, comparatively better than the reference drugs. Against *G. intestinalis*, compounds **2**, **8**, **11** and **12** had similar activity to ABZ, while they were more active than MTZ and less active than NTZ. Against *E. histolytica*, all hybrids were more active than ABZ and MTZ, most of them were as active

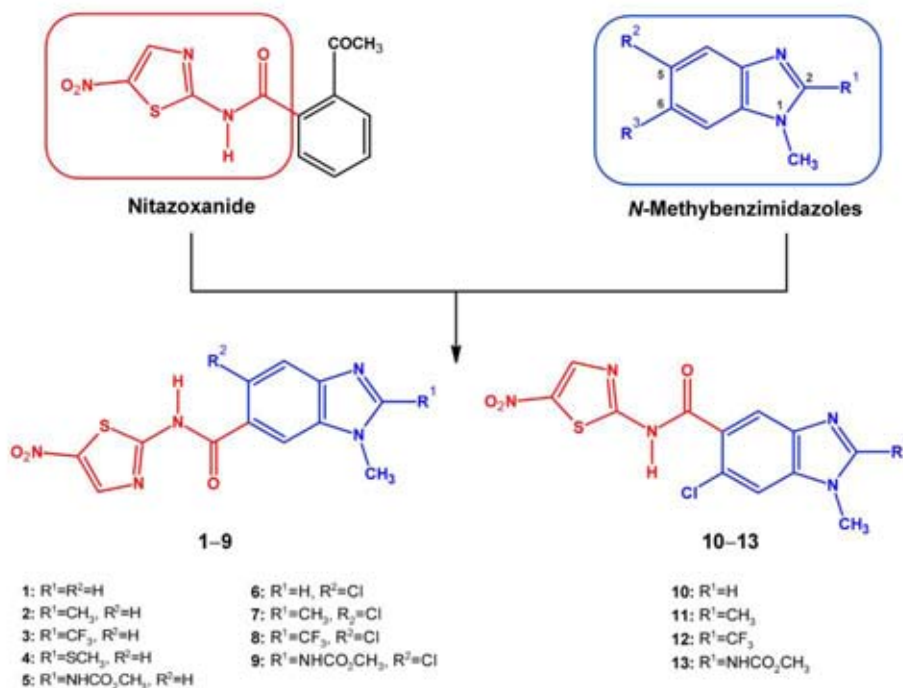
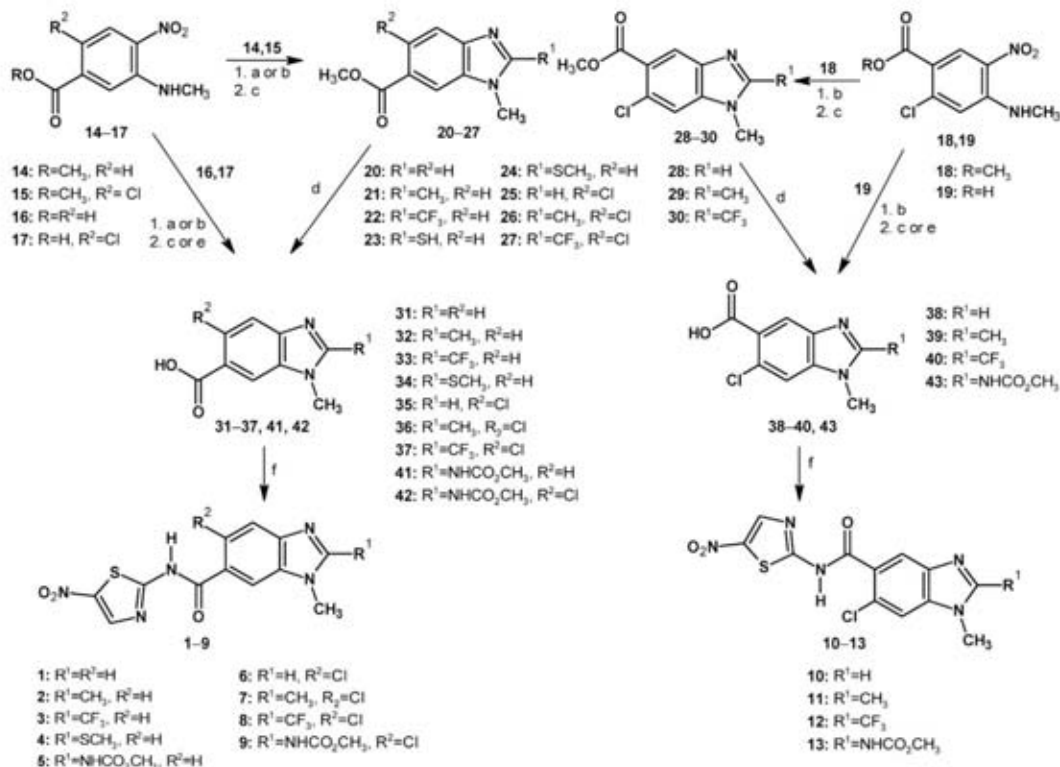


Figure 1. Design and structure of nitazoxanide-*N*-methylbenzimidazole hybrids.



**Scheme 1.** Reagents and conditions: (a) Pd/C 5% or 10%, AcOEt or MeOH; (b) Ni-Raney, MeOH; (c) HCO<sub>2</sub>H or CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H or CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl (cat), heat, or CS<sub>2</sub>, KOH-EtOH, H<sub>2</sub>O, 40–50 °C, then CH<sub>3</sub>I, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (d) KOH 30%, MeOH; (e) CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CNHC(SCH<sub>3</sub>)NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, MeOH, 60 °C; (f) CDI, 2-amino-5-nitrothiazole, solvent, 60 °C.

**Table 1**

In vitro susceptibility of *G. intestinalis*, *E. histolytica* and *T. vaginalis* to compounds **1–13**, MTZ, ABZ, and NTZ

	IC <sub>50</sub> (μM) <i>G. intestinalis</i>	IC <sub>50</sub> (μM) <i>E. histolytica</i>	IC <sub>50</sub> (μM) <i>T. vaginalis</i>
<b>1</b>	0.254 ± 0.008	0.069 ± 0.007	0.340 ± 0.015
<b>2</b>	0.027 ± 0.002	0.006 ± 0.004	0.082 ± 0.005
<b>3</b>	0.19 ± 0.002	0.032 ± 0.004	0.356 ± 0.007
<b>4</b>	0.218 ± 0.017	0.003 ± 0.000	0.208 ± 0.007
<b>5</b>	0.045 ± 0.004	0.033 ± 0.006	0.070 ± 0.018
<b>6</b>	0.096 ± 0.015	0.037 ± 0.006	0.129 ± 0.011
<b>7</b>	0.071 ± 0.004	0.026 ± 0.004	0.087 ± 0.006
<b>8</b>	0.022 ± 0.001	0.011 ± 0.005	0.023 ± 0.005
<b>9</b>	0.041 ± 0.007	0.021 ± 0.016	0.055 ± 0.005
<b>10</b>	0.039 ± 0.004	0.027 ± 0.004	0.114 ± 0.010
<b>11</b>	0.027 ± 0.002	0.023 ± 0.000	0.070 ± 0.018
<b>12</b>	0.021 ± 0.005	0.006 ± 0.002	0.041 ± 0.005
<b>13</b>	0.118 ± 0.009	0.060 ± 0.005	0.128 ± 0.002
NTZ	0.015 ± 0.002	0.054 ± 0.002	0.107 ± 0.009
ABZ	0.046 ± 0.009	55.274 ± 18.845	1.656 ± 0.104
MTZ	1.224 ± 0.021	0.429 ± 0.029	0.213 ± 0.004

as NTZ. The hybrids **2**, **4** and **12** stood out with activities between 3 and 6 nM. Finally, for *T. vaginalis*, all hybrids were more active than ABZ and most of them more active than MTZ and NTZ; in this test, compounds **2**, **8**, **9**, **11** and **12** surpassed the rest.

Based on the biological activity assays, compounds containing chlorine were not more effective against protozoan than those without chlorine. Compounds with a methyl group (**2**, **7**, **11**) or a trifluoromethyl group (**3**, **8**, **12**), at position 2 of the benzimidazole nucleus, performed the best against the three parasites with IC<sub>50</sub> values of 6–87 and 6–41 nM, respectively. Compounds **2** and **12**

were the most effective of these series against *E. histolytica*. These compounds also had the same IC<sub>50</sub> value and are therefore considered bioisosterically equivalent. It is worth noting that the substituent methylthio in compound **4** featured the best amebicidal activity of all hybrid compounds. Among all compounds, **4** was the most selective against *E. histolytica*.

Compounds with a carbamate group at position 2 of the benzimidazole nucleus (**5**, **9**, **13**) showed good activity against the three parasites. Also, the activity of the compound with the carboxamide group at position 6 was more active than when the group was at position 5. Finally, when there is a hydrogen at position 2, the antiparasitic activity is lower than when there is another substituent.

These results show that molecular hybridization is a valuable tool for the design of new drugs. Based on the information obtained, compounds **2**, **4** and **12** are very promising leads for the design and development of new antiprotozoal agents.

#### Acknowledgments

This work was supported by project 43269 and 80093 from CONACyT. We are grateful to Amparo Tapia for carrying out the biological assays and to Rosa Isela del Villar, Víctor Manuel Arroyo Sánchez, Georgina Duarte, Margarita Guzmán, Marisela Gutiérrez, Nayeli López-Balbiaux and Hugo Lemus for the analytical support.

#### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.011>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

## References and notes

- Yager, P.; Edwards, T.; Fu, E.; Helton, K.; Nelson, K.; Tam, M. R.; Weigl, B. H. *Nature* **2006**, *442*, 412.
- WHO The Global burden disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization **2008**, pages 10 and 28. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) [accessed Apr 12, 2013].
- Renslo, A. R.; McKerrow, J. H. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 701.
- Upcroft, P.; Upcroft, J. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *150*.
- Astelbauer, F.; Walochnik, J. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 118.
- Al-Saffer, R.; Ridge, A. L. WHO Documents **2010**. [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/experts/18/applications/ReviewNTDMedicines.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/experts/18/applications/ReviewNTDMedicines.pdf) [accessed Apr 20 2013].
- Bendesky, A.; Menendez, D. *Mutant Res.* **2002**, *511*, 4.
- Sears, S. D.; O'Hare, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *144*.
- Chávez, B.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Palomo, A. *J. Protozool.* **1992**, *39*, 510.
- Cook, G. C. *Parasitol. Today* **1990**, *6*, 133.
- Rossignol, J. F.; Maisonneuve, H. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1984**, *33*, 511.
- Gilles, H. M.; Hoffman, P. S. *Trends Parasitol.* **2002**, *18*, 95.
- Stockis, A.; DeBruyn, S.; Gengler, C.; Rosillon, D. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2002**, *40*, 221.
- Rossignol, J. F.; Kabil, S. M.; El-Gohary, Y.; Younis, A. M. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *101*, 1025.
- Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 187.
- Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Cruero, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4615.
- Valdez-Padilla, D.; Rodríguez-Morales, S.; Hernández-Campos, A.; Hernández-Luis, F.; Yépez-Mulia, L.; Tapia-Contreras, A.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1724.
- Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M.; Yépez-Mulia, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3135.
- Hernández-Covarrubias, C.; Vilchis-Reyes, M. A.; Yépez-Mulia, L.; Sánchez-Díaz, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Hernández-Luis, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 193.
- Samuelson, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1533.
- Frayha, G. J.; Smyth, J. D.; Gobert, J. G.; Savel, J. *Gen. Pharm.* **1997**, *28*, 273.
- Raether, W.; Hanel, H. *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, 519.
- Hoffman, P. S.; Sisson, G.; Croxson, M. A.; Welch, K.; Harman, W. D.; Cremades, N.; Morash, M. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 868.
- Leitsch, D.; Burgess, A. G.; Dunn, L. A.; Krauer, K. G.; Tan, K.; Duchêne, M.; Upcroft, P.; Eckmann, L.; Upcroft, J. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1756.
- Leitsch, D.; Kolarich, D.; Wilson, I. B.; Altmann, F.; Duchêne, N. *PLoS Biol.* **2007**, *5*, 1820–1834.
- Leitsch, D.; Kolarich, D.; Binder, M.; Stadlmann, J.; Altmann, F.; Duchêne, M. *Mol. Microbiol.* **2009**, *72*, 518.
- Nillius, D.; Muller, J.; Muller, N. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1029.
- Hemphill, A.; Muller, N.; Muller, J. *Anti-Infect. Agents* **2013**, *11*, 22.
- MacDonald, L. M.; Armon, A.; Thompson, R. C. A.; Reynoldson, J. A. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2004**, *138*, 89.
- Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Manssour, F. C. A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
- General method of catalytic hydrogenation. Non chlorinated compounds **14** or **16** were hydrogenated in 250 mL of EtOAc and 5% or 10% Pd/C catalyst until no more hydrogen was consumed, while chlorinated compounds **15**, and **17–19** in 250 mL of MeOH were reduced using 10% (w/w) Ni-Raney catalyst. The products of the reduction were obtained by suction filtration of the reaction mixture using a celite pad. The crude *o*-phenylenediamines obtained were immediately used in the next cyclocondensation reactions.
- General method of synthesis of methyl 1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxylate derivatives (**20–22**) and methyl 1-methyl-5(6)-chloro-1H-benzimidazole-6(5)-carboxylate derivatives (**25–30**). The crude product of reduction was treated with HCOOH, CH<sub>3</sub>COOH or CF<sub>3</sub>COOH and one drop of HCl, and the mixture heated at the reflux point for 12–18 h under N<sub>2</sub>. After cooling, the reaction mixture was poured in ice water and neutralized with NaHCO<sub>3</sub>. The precipitate obtained was collected by suction filtration and purified by recrystallization from MeOH or EtOH with activated carbon.
- Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
- López-Rodríguez, M. L.; Benhamú, B.; Morcillo, M. J.; Tejada, I. D.; Orensanz, L.; Alfaro, M. J.; Matin, M. I. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5020.
- Weinberger, L.; Day, A. R. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1541.
- Hernández-Campos, A.; Ibarra-Velarde, F.; Vera-Montenegro, Y.; Rivera-Fernández, N.; Castillo, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 649.
- Methyl 2-mercapto-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxylate (**23**). The hydrogenation crude product of **14** was mixed with 45 mL of EtOH-H<sub>2</sub>O (80:20), KOH (2.64 g, 0.0263 mol) and CS<sub>2</sub> (3.57 g, 2.83 mol, 0.047 mol) and the mixture was stirred at 60 °C for 12 h under a N<sub>2</sub> atmosphere. The cold mixture was poured into 100 mL of H<sub>2</sub>O and treated with 20% AcOH solution to a pH 5. The precipitate was separated by suction filtration to give 4.74 g (74.17%) of beige solid. Mp 245.8–246.3 °C (EtOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.22 (s, 1H, d, J = 8.3 Hz, H-4), 7.78 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.3 Hz, H-5), 7.83 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H-7), 13.04 (s, 1H, SH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 30.07, 52.14, 109.65, 110.56, 123.78, 124.99, 133.36, 134.52, 166.53, 170.42. EI-MS *m/z* (%): 222 (M<sup>+</sup>, 100), 191 (41), 163 (22). Anal. Calcd for: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; C, 54.04; H, 4.53; N, 12.60; O, 14.40; S, 14.43. Found: C, 54.49; H, 4.40; N, 12.46; O, 14.40; S, 14.19.
- Methyl 1-Methyl-2-(methylthio)-1H-benzimidazole-6-carboxylate (**24**). A suspension of compound **23** (2.04 g, 9.17 mmol) in acetone (7.8 mL) was treated with a solution of 50% KOH (0.6 g, 9.41 mmol), at room temperature, under a N<sub>2</sub> atmosphere. The dark solution that was formed was cooled to 5 °C and was treated slowly with CH<sub>3</sub>I (1.962 g, 13.75 mol, 0.85 mL). The mixture was stirred at 10 °C for 3 h, neutralized with 20% HCl solution, and the solvent was eliminated under vacuum. The solid residue was taken up with EtOAc, washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent removed in the rotatory evaporator. This product was recrystallized from EtOH to give 2.57 g (84.26%) of compound **24** as white powder. Mp 147.3–148.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.84 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.67 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.6 Hz, H-4), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, H-5), 7.98 (dd, J = 1.8 Hz, J = 0.6 Hz, H-7). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.93, 29.72, 51.56, 54.36, 110.41, 116.72, 122.43, 122.55, 136.39, 146.22, 156.29, 166.43. EI-MS *m/z* (%): 236 (M<sup>+</sup>, 100), 221 (24), 203 (72), 189 (18), 177 (27), 159 (34). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; 236.0614. Found: 236.0622.
- General method of synthesis of 1-Methyl-1H-benzimidazole-6-carboxylic Acids (**31–40**). A solution of the adequate ester **20–30** in MeOH and 30% KOH was stirred at 60 °C for 3 h. The solution was cooled, diluted with water and acidified to pH 4 with 20% HCl solution. The suspension was filtered and purified as needed to give the corresponding acid.
- Dubey, R.; Abuzar, S.; Sharma, S.; Chatterjee, R. J.; Katiyar, J. C. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1748.
- Naim, A. S.; Sing, S. K.; Sharma, S.; Gupta, S.; Fatma, N.; Chatterjee, R. K.; Katiyar, J. C. *J. Indian Chem. B* **1988**, *27*, 1106.
- General method for the synthesis of 2-[(methoxycarbonyl)amino]-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (**41–43**). The appropriate crude product of reduction of **15**, **17** or **19** was suspended in MeOH (80 mL), 1,3-dicarbomethoxy-5-methylisothiourea (0.0175 mol) was added, and the mixture was heated at the reflux point for 18 h. After cooling to room temperature, the solid was collected by filtration and purified as the sodium salt over activated carbon.
- Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D. P.; Manley, J. M.; Lapekas, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2565.
- Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 843.
- General Method for the synthesis of 1-methyl-N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)-1H-benzimidazole-6-carboxamides (**1–13**). A mixture of CDI (1.2 equiv) and the proper carboxylic acid in anhydrous solvent under a N<sub>2</sub> atmosphere, was stirred at 40–50 °C for 3 h. The solution was then cooled at room temperature and 2-amino-5-nitrothiazole and in some cases 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), was added. The mixture was heated at 60 °C for 12–18 h, cooled at room temperature and water was added to precipitate the hybrid compounds. The solid was filtered and washed with acetone and water for give the corresponding hybrid compounds.
- Biological assays: *Trichomonas vaginalis* strain GT3, *Giardia intestinalis* isolate IMSS:0981:1 and *Entamoeba histolytica* strain HM1-IMSS were used in all the experiments. Trophozoites of *G. intestinalis* were maintained in a TYI-S-33 medium supplemented with 10% calf serum and bovine bile. *E. histolytica* and *T. vaginalis* trophozoites were maintained in TYI-S-33 medium supplemented with 10% bovine serum. Briefly, 5 × 10<sup>4</sup> trophozoites of *G. intestinalis* or *T. vaginalis*, or 6 × 10<sup>3</sup> trophozoites of *E. histolytica* were incubated for 48 h at 37 °C with different concentrations of the compound to be tested, each added as solutions in DMSO. As a negative control, parasite cultures received an equiv amount of DMSO only, while ABZ, MTZ and NTZ were included as positive controls. At the end of the treatment period, the cells were washed and subcultured for another 48 h in a fresh medium to which no drug was added. The trophozoites were then counted with a haemocytometer and the 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>), together with the respective 95% confidence limit was calculated by Probit analysis. Experiments were carried out in triplicate and repeated at least twice.
- Cedillo-Rivera, R.; Chavez, B.; Gonzalez-Robles, A.; Tapia, A.; Yépez-Mulia, L. *J. Eukaryot. Microbiol.* **2002**, *49*, 201.