

30
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

EXAMEN PROFESIONAL
FAC. DE QUIMICA

**PREPARACION DE DOS BIOPRECURSORES
POTENCIALES DEL ALBENDAZOL**

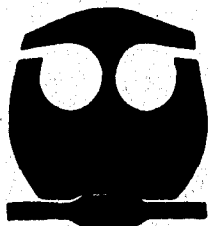
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A:

JOSE GABRIEL OSCAR MARTINEZ VAZQUEZ



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

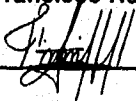
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE Dr. Rafael Castillo Bocanegra
VOCAL Dr. Mauro Cruz Morales
SECRETARIO M. en C. Francisco Hernández Luis
1er. SUPLENTE Dr. José Federico Del Río Portilla
2do. SUPLENTE M. en C. Gustavo Guevara Soto

SITIO DONDE SE DESAROLLO EL TEMA:

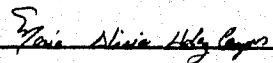
**FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
CONJUNTO E
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
LABORATORIO 122**

ASESOR M. en C. Francisco Hernández Luis



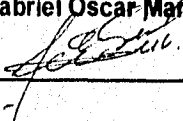
**SUPERVISOR
TECNICO**

M. en C. Alicia Hernández Campos



Sustentante

José Gabriel Oscar Martínez Vázquez



**GRACIAS DIOS, PORQUE EN
TODO MOMENTO ME HACES
SENTIR TU PRESENCIA**

**A MIS PADRES
PORQUE SU RECUERDO ME ACOMPAÑA SIEMPRE**

**A JUAN, FELIPE, ALFONSO, RITA,
RODOLFO, PERLA Y JORGE
POR SU INVALUABLE APOYO Y CONFIANZA**

Agradezco al Dr. Rafael Castillo B., por su paciencia, comprensión y agradable ambiente de trabajo que infunde en el laboratorio.

Al M. en C. Francisco Hernández Luis, de manera especial, por haberme guiado en la realización de este trabajo.

A la M. en C. Alicia Hernández C., por la ayuda recibida en el trabajo experimental.

A Sergio Rodríguez M., por sus observaciones y apoyo en la escritura de esta tesis.

A Goya, Venancio, Aarón, Daniel y Reme por su incondicional apoyo, confianza y amistad.

A las químicas: Mariceia Gutierrez, Alejandrina Acosta y Graciela Chávez del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química, por el registro de espectros de I.R. y RMN.

Al personal del Instituto de Química, por el registro de espectros de RMN y de espectrometría de Masas.

INDICE

	Pag.
RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	1
GENERALIDADES	4
A. La neurocisticercosis como parasitosis extraintestinal	4
B. Los bioprecursores	9
OBJETIVOS	11
A. Planteamiento del Problema	11
B. Objetivo General	11
C. Objetivos específicos	12
CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO	13
MÉTODOS DE PREPARACION	16
A. Síntesis del bioprecursor N-metoxycarbonil-N'-{(2-nitro-4-propiltio)fenil}tiourea (8)	16
B. Síntesis del bioprecursor N-metoxycarbonil-N'-{(2-nitro-5-propiltio)fenil}tiourea (9)	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	31
PARTE EXPERIMENTAL	33
9.1 Instrumentación	33
9.2 Cromatografía	34
9.3 2-nitro-4-tiocianoanilina (3).	34
9.4 2-nitro-4-propiltioanilina (4).	35
9.5 N-metoxycarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea (8)..	36
9.6 5-cloro-2-nitroanilina (6).	38
9.7 2-nitro-5-propiltioanilina (7).	39
9.8 N-metoxycarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea (9).	40
ESPECTROS	43
BIBLIOGRAFÍA	59

RESUMEN

Esta tesis describe la síntesis de dos bioprecursos potenciales del albendazol, así como de los compuestos intermediarios necesarios para su preparación. Los bioprecursos son la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea **8** y la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea **9**. Los compuestos intermediarios son la 2-nitro-4-tiocianoanilina **3**, 2-nitro-4-propiltioanilina **4**, 5-cloro-2-nitroanilina **6**, 2-nitro-5-propiltioanilina **7**. La pureza de los compuestos preparados fue establecida mediante la determinación de sus propiedades físicas como los puntos de fusión y Rf en cromatografía de capa fina; la elucidación estructural se realizó mediante la interpretación de sus datos espectroscópicos (espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13, espectrometría de masas), los cuales concordaron con las estructuras correspondientes.

ABSTRACT

In this thesis is described the synthesis of two potential bioprecursors of Albendazol; also, the synthesis of the required intermediates. The bioprecursors are N-methoxycarbonyl-N'[(2-nitro-4-propylthio)phenyl]thiourea **8** and N-methoxycarbonyl-N'[(2-nitro-5-propylthio)phenyl]thiourea **9**. The intermediates prepared are 2-nitro-4-thiocyananiline **3**, 2-nitro-4-propylthioaniline **4**, 5-chloro-2-nitroaniline **6**, 2-nitro-5-propylthioaniline **7**. The structure of each compound prepared was determined by spectroscopic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass).

INTRODUCCION.

Las enfermedades parasitarias constituyen uno de los problemas de salud pública más extendidos en la República Mexicana y en muchos países del mundo, las cuales requieren de atención primordial de la investigación científica nacional e internacional. Por esta razón, la necesidad de continuar con la investigación de antiparasitarios, recae sobre los países mayormente afectados, mediante la innovación y desarrollo de nuevos fármacos así como la optimización de la seguridad y eficacia de los ya establecidos como agentes terapéuticos.¹⁻²

Actualmente se han logrado avances significativos en la quimioterapia de las afecciones provocadas por parásitos que infectan el tracto gastrointestinal, como los oxiuros, los tricocéfalos o las amibas, entre otros; en donde se dispone de medicamentos de eficacia clínica aceptable. Sin embargo, no se puede decir lo mismo para aquellas enfermedades provocadas por parásitos que afectan otros órganos y tejidos de nuestro cuerpo. Estos padecimientos se engloban bajo el calificativo de enfermedades parasitarias extraintestinales, y son provocadas principalmente por algunos helmintos, hongos y protozoarios. Algunas de estas enfermedades son la neurocisticercosis, la criptococciasis, la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas, la triquinosis muscular, la oncocercosis y el paludismo. El desarrollo de programas de investigación cuya finalidad sea la búsqueda de alternativas profilácticas y quimioterapéuticas para este tipo de padecimientos son una necesidad primordial para nuestro país.

Dentro de este contexto, las helmintiasis, enfermedades parasitarias provocadas por los helmintos (nemátodos, céstodos y tremátodos) tanto en el ser humano como en los animales, son las más extendidas y comunes en el mundo. Las estadísticas muestran que un tercio de la población humana mundial sufre de este tipo de enfermedades y en muchos casos son infestaciones múltiples.³⁻⁴ Los animales domésticos también son vulnerables a

enfermedades parasitarias, lo cual provoca merma en la productividad y fuertes pérdidas económicas en la ganadería.

La mayoría de las infestaciones por helmintos son adquiridas por contacto con animales, contacto con tierra contaminada por excremento humano o de animales, aguas infestadas con cercarias, ingestión de carne contaminada, etc. Algunas de estas infestaciones pueden pasar inadvertidas, en cuyo caso se llega a establecer una relación, entre el huésped y el parásito que puede durar años, aunque también existen otras en las que se puede provocar debilitamiento, anemia o incluso la muerte del huésped.

Para el tratamiento de las helmintiasis se han empleado a través del tiempo muchos compuestos con gran diversidad de estructuras moleculares, denominados antihelmínticos. Entre los grupos de compuestos que se han utilizado con mayor frecuencia, se encuentran: hidrocarburos halogenados (hexacloroetano, tetracloruro de carbono), compuestos con antimonio (tartrato emético), compuestos tricíclicos con cadenas de alquilamino (lucantona e hicanatona), fenoles y bisfenoles halogenados (hexaclorofeno, sulfóxido de bitinol), salicilanilidas halogenadas (oxiclosanida, rafoxanida), dihidroisoquinolinas (praziquantel), compuestos nitro (diisofenol, niclofolán), piperazinas (dietilcarbamazina), fenoxialcanos (dianfenetide), imidazol (metronidazol), bencimidazoles (tiabendazol, triclabendazol) y lactonas monocíclicas (avermectinas),³⁻⁶ (FIG. 1).

Dentro de los diversos grupos utilizados para combatir las enfermedades, se encuentran los bencimidazoles, especialmente los bencimidazoles-2-carbamatos, los cuales presentan actividad de amplio espectro. Dentro de este grupo, el albendazol ha sido el que más ha permanecido en el uso clínico, por su eficacia para combatir las parasitosis intestinales. En años recientes, se ha indicado que el albendazol, puede ser utilizado para el tratamiento de la neurocisticercosis, una parasitosis extraintestinal provocada por el helminto Taenia solium. Sin embargo, los datos clínicos obtenidos no han sido del todo

satisfactorios debido a que los resultados han mostrado variabilidad biológica, la cual se atribuye a la pobre absorción intestinal del albendazol, la que a su vez es consecuencia de su pobre solubilidad acuosa. Por esta razón, resulta de interés realizar investigaciones que rebasen esta desventaja de insolubilidad del albendazol para optimizar su eficacia antiparasitaria.

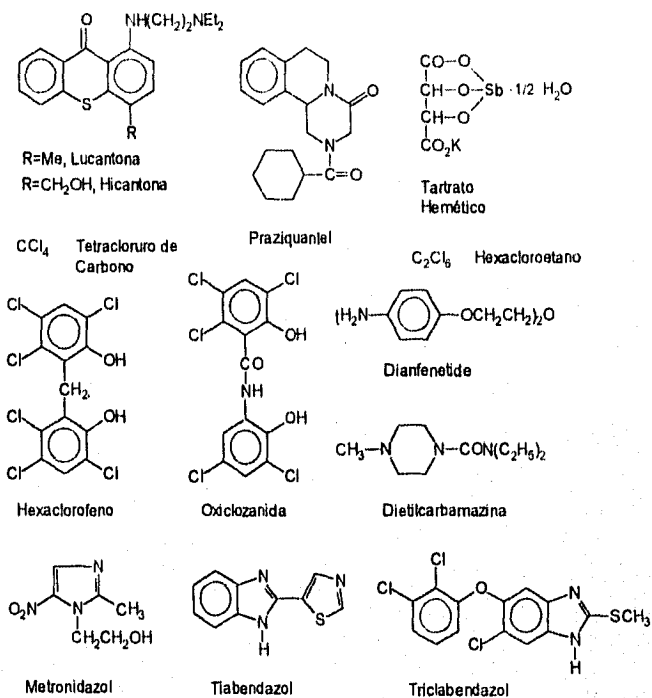


FIGURA 1. Algunos antihelmínticos que han sido utilizados clínicamente.

GENERALIDADES

A. La neurocisticercosis como parasitosis extraintestinal.

Una de las enfermedades parasitarias extraintestinales que causan daños tanto al ser humano como a los animales es la cisticercosis. A pesar de ser una de las enfermedades en donde los progresos realizados a nivel molecular para caracterizar la porción antigénica del agente patógeno *Taenia solium* (gusano plano del grupo de los céstodos), la quimioterapia permanece como el único método efectivo y eficiente para combatir dicha afección.⁷⁻⁸

La cisticercosis se adquiere por la ingestión de huevecillos de *T. solium* excretados en las heces de los portadores del parásito adulto, conocido con el nombre popular de solitaria.⁹ Su localización en el sistema nervioso central provoca un severo trastorno en el ser humano llamado neurocisticercosis. Por otro lado, cuando se encuentra en el músculo esquelético del cerdo infectado, produce cuantiosas pérdidas económicas a la porcicultura.^{4,7-8}

Las principales acciones del hombre que propician y determinan la transmisión de la cisticercosis son.⁷

- a) El fecalismo al aire libre; costumbre muy difundida que provoca la contaminación de alimentos, agua, aire, moscas y otros vectores.
- b) Irrigación de sembradíos de verduras y algunas frutas con aguas negras.
- c) Fertilización directa de algunos cultivos con heces fecales humanas.
- d) Escasa higiene en la crianza de ganado y deficiente inspección sanitaria.

Durante su ciclo de vida, la *T. solium* afecta a un huésped definitivo, a otro intermediario y tiene una fase de vida libre.⁷⁻⁸

- a) El gusano adulto, solitaria, que afecta al hombre (huésped definitivo).
- b) Los cisticercos que afectan al hombre y a los animales (huésped intermediario).
- c) Los huevecillos que se encuentran al aire libre (vida libre).

La sintomatología de la neurocisticercosis en el hombre aparece en un tiempo variable, inclusive años después de la ingestión de huevecillos. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde ser asintomáticas, hasta presentar manifestaciones neurológicas (cefaleas, convulsiones, cuadros epilépticos severos), hipertensión endocraneal, encefalitis y/o meningitis, con curso clínico que puede requerir hospitalización.⁷⁻⁸

El tratamiento de la cisticercosis humana puede ser sintomático, quirúrgico o farmacológico.⁷

a) Sintomático:

- i) Enfocado al control de las crisis convulsivas: antiepilépticos.
- ii) Cefaleas: analgésicos.
- iii) Hipertensión intracraneana: esteroides y diuréticos.
- iv) Alteraciones de la conducta: psicofármacos.¹⁰

b) Quirúrgico: El enfoque del tratamiento varía según la localización y las características anatopatológicas de la cisticercosis en el sistema nervioso central.^{7,10}

c) Farmacológico: La experiencia indica que la pertinencia de este tratamiento, se halla en relación directa con la selección adecuada de los pacientes, basado en un diagnóstico preciso y confiable de todos los aspectos de la enfermedad.⁷ El tratamiento farmacológico con antiparasitarios debe emplearse en casos de cisticercosis y neurocisticercosis en los cuales se encuentren parásitos vivos.¹⁰ Aunque se ha informado de varios compuestos útiles como herramientas terapéuticas, en la actualidad clínicamente se utilizan el praziquantel y el albendazol. Cabe señalar que el costo del tratamiento con este último compuesto es 6 veces menor en relación al primero. A continuación presentamos un resumen con los aspectos más relevantes de los compuestos mencionados.

- a) Praziquantel.^{4,7-8,11} 2-(ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11-b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona (FIG. 2).

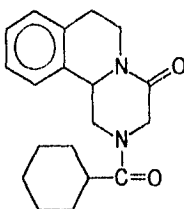


FIGURA 2. Praziquantel.

Es un derivado de la pirazinoisoquinolina. Polvo cristalino de sabor amargo. Es clínicamente eficaz contra un amplio espectro de infecciones por céstodos y tremátodos en animales y humanos. Se absorbe rápidamente por vía oral en el ser humano, aunque su rápido metabolismo produce compuestos hidroxilados y conjugados inactivos que limitan la vida media plasmática del Praziquantel a 1.5 hr. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son al menos 100 veces mayores que la del Praziquantel.¹² La dosis a la cual se ha administrado este compuesto es de 50 mg/Kg de peso por vía oral.⁷ Se ha indicado para el tratamiento en cisticercosis.¹³⁻¹⁵ En el mercado nacional se dispone de tabletas de esta sustancia (Cistid: Merck).¹⁶

- b) Albendazol. 5-propiltio-1H-bencimidazol-2-il carbamato de metilo (FIG. 3).

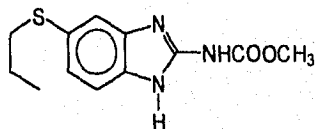


FIGURA 3. Albendazol.

Es un derivado del bencimidazol que presenta problemas de absorción por vía oral. Es un antihelmíntico de amplio espectro que tiene acción sobre las larvas y las formas

adultas de los nematodos gastrointestinales y pulmonares, y sobre las formas adultas de los cestodos y trematodos.¹⁷ Es de los antihelmínticos más potentes y menos tóxicos que existen en la actualidad y es bien tolerado en dosis de hasta 10 mg/kg de peso diariamente, durante 30 días.¹⁸ Se ha indicado para el tratamiento de las teniasis y se ha empleado con eficacia para prevenir y aún destruir el quiste en la cisticercosis experimental.¹⁹⁻²² La administración en ratones no produce la muerte hasta dosis de 5000 mg/Kg. En hamsters, la DL₅₀ fue mayor a 10,000 mg/Kg en administración oral y en ratas se encontró una DL₅₀ de 1500 mg/Kg.¹⁷

En estudios de absorción en intestino y estómago de ratas, se encontró que la mayor vía de absorción es la gástrica, quedando el intestino en segundo plano.²³

La absorción del albendazol, en los seres humanos, no ha sido del todo determinada, ya que la curva de concentración versus tiempo corresponde a su metabolito principal, el sulfóxido de albendazol. Dada la rapidez con que ocurre este proceso metabólico, se propone que la variabilidad interindividual de los niveles plásmáticos del sulfóxido de albendazol, se debe a diferencias en la absorción y no a diferencias en el metabolismo.^{18,23-24} Por otro lado, cuando se administraron dosis de 15 mg/Kg/día durante 30 días, se reportaron efectos colaterales como son: cefaleas, náuseas y crisis convulsivas. Estas reacciones no están condicionadas a la toxicidad del fármaco, sino a la intensa reacción inflamatoria desarrollada por el paciente ante la destrucción de los parásitos.¹⁰ Comercialmente se dispone de albendazol en forma de tabletas y suspensión (Zentel: Smith Kline).¹⁶

La pobre absorción del albendazol en el canal intestinal conduce a bajas concentraciones en el tejido y plasma, lo que resulta en respuestas variables para el tratamiento de la neurocisticercosis. Esta pobre absorción ha sido atribuida a su poca solubilidad acuosa.

c) Flubendazol. 5-(4-fluorobenzoil)-1H-benzimidazol-2-il carbamato de metilo (FIG. 4).

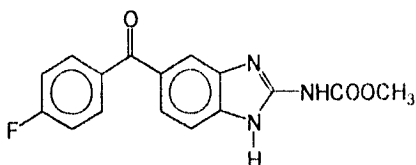


FIGURA 4. Flubendazol.

Su acción es semejante a la del albendazol. Presenta dificultades para su absorción en el tracto gastrointestinal, que es de menos del 20% de la dosis oral administrada, y para atravesar la barrera hematoencefálica, debido a su insolubilidad acuosa, lo que explica su escasa eficacia sistémica aún con dosis elevadas.²⁵ En humanos con neurocisticercosis se han reportado resultados clínicos favorables, pero las publicaciones no son todavía concluyentes para marcar una conducta a seguir.⁷

d) Mebendazol. 5-Benzoil-1H-benzimidazol-2-il carbamato de metilo (FIG. 5).

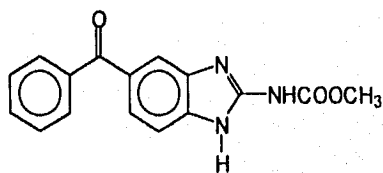


FIGURA 5. Mebendazol.

En el cisticerco actúa alterando el tegumento, desaparece los microtúbulos y acumula sustancias secretorias en el aparato de Golgi. Además bloquea la captación de glucosa exógena. En la cisticercosis humana no está totalmente probada su eficacia clínica.^{4,7-8}

e) Metrifonato.(Trichlorfon). (2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl)-fosfonato de dimetilo. (FIG. 6).

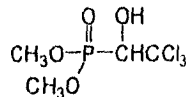


FIGURA 6. Metrifonato.

Es un compuesto organofosforado que fácilmente se absorbe con una dosis de 7.5 mg/Kg. Este compuesto se utilizó en el tratamiento de 50 pacientes con resultados favorables en un 80% con un seguimiento de 6 meses a 10 años.⁸

B. Los Bioprecursores.

Aunque existen varias formas para tratar de incrementar la solubilidad acuosa de un principio activo, como son la cosolencia, la formación de complejos, entre otras, la Química Farmacéutica utiliza la estrategia del diseño y preparación de profármacos.³¹

La formación de profármacos consiste en transformar químicamente un principio activo a una forma inactiva, la cual una vez administrada dentro de un organismo vivo, es convertida química y/o enzimáticamente al fármaco y sea este último quien ejerza la actividad farmacológica.

Los profármacos según su conformación estructural se clasifican en dos grupos:

a) Derivados Bioreversibles. Son profármacos que en su estructura presentan al fármaco, unido a una porción estructural denominada progrupo o acarreador, el cual modifica las propiedades fisicoquímicas del primero. El derivado bioreversible libera al principio activo dentro del organismo mediante reacciones químicas intramoleculares o reacciones enzimáticas de hidrólisis, oxidación o reducción.

b) Bioprecusores. Son profármacos que formalmente no presentan al fármaco en su estructura sino que al ser biotransformados enzimáticamente por medio de reacciones de oxidación o reducción generan al principio principio activo. Por ser estructuralmente distinto al principio activo, sus propiedades de solubilidad y lipofilia serán totalmente diferentes al del fármaco que van a generar.

Con el uso de los bioprecusores se pueden resolver problemas de solubilidad que presenten algunos principios activos. El diseño de estos compuestos químicos debe considerar la posibilidad de la generación del fármaco dentro del organismo tomando en cuenta los conocimientos sobre la fisiología y bioquímica con que se cuenten.

OBJETIVOS.

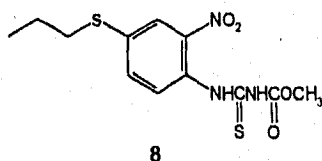
A. Planteamiento del problema

Aunque el albendazol es un fármaco que puede ser utilizado para el tratamiento de la neurocisticercosis, presenta una gran variabilidad biológica en la respuesta terapéutica, la cual es atribuida a su escasa absorción a través de las membranas biológicas debido a su pobre solubilidad acuosa; este inconveniente limita su amplio uso para combatir la neurocisticercosis dentro del campo clínico. Para tratar de rebasar esta limitante que presenta el albendazol, consideramos importante realizar investigaciones para el diseño y preparación de bioprecusores que ya no presenten estos problemas de solubilidad, con el propósito de optimizar la actividad biológica antiparasitaria de este principio activo.

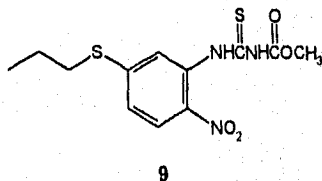
B. Objetivo General

La presente tesis tiene como propósito general la preparación de dos bioprecusores potenciales del albendazol que presenten mejores características de solubilidad en disolventes polares que dicho principio activo.

Los bioprecusores propuestos son los siguientes:



N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiurea.



N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiurea.

C. Objetivos específicos.

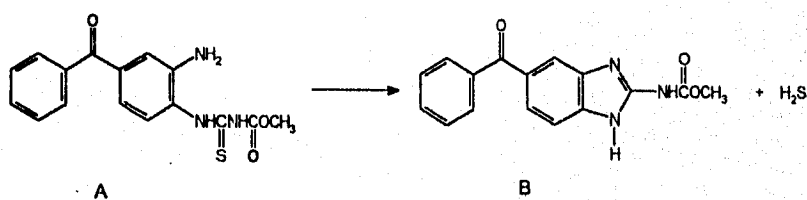
- a) Realizar la preparación de los bioprecusores a través de rutas sintéticas factibles a través de la menor cantidad de pasos posibles y materias primas disponibles.
- b) Llevar a cabo la preparación de los compuestos intermediarios tratando de alcanzar los más altos rendimientos posibles.
- c) Purificar los compuestos intermediarios y los bioprecusores mediante procedimientos de recristalización o cromatografía en columna. Utilizar como criterios de pureza, los puntos de fusión, los cuales serán cotejados con los reportados en la literatura, así como por su desplazamiento en cromatografía en capa fina.
- d) Elucidar la estructura de los compuestos intermediarios y los bioprecusores mediante métodos espectroscópicos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO.

El tratar de incrementar la solubilidad del albendazol en disolventes polares (agua) es de gran trascendencia ya que se incrementaría su velocidad de disolución y en consecuencia se mejoraría su absorción a través de las membranas biológicas. Además, con propiedades de solubilidad diferentes, el albendazol tendría mejores alternativas en la formulación farmacéutica (soluciones, jarabes, inyectables, etc.).

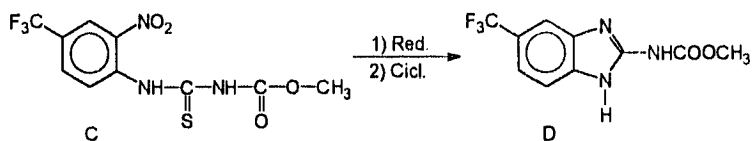
Para el diseño de los bioprecusores del albendazol, que no fuesen bencimidazoles, pero que dentro del organismo pudiesen generar a este principio activo, se llevó a cabo la revisión bibliográfica con el propósito de encontrar algún antecedente que nos apoyara en nuestra intención. Fué así que localizamos dos trabajos en donde se utilizan tioureas N,N-disustituidas que generan al anillo bencimidazol-2-carbamato.

En el primer caso, se sintetizó un bioprecursor potencial del mebendazol (B) con el propósito de estudiar la factibilidad in vitro de la generación de este principio activo mediante una reacción intramolecular.²⁶



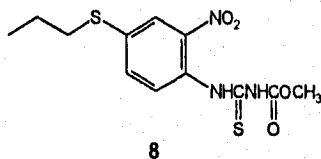
Los resultados mostraron la generación del principio activo, mebendazol en mayor cantidad a medida que el pH del medio se incrementaba de 5 a 10.

En el segundo trabajo, se sintetizó un bioprecursor del antiparasitario 5-trifluorometil-1-H-bencimidazol-2-il carbamato de metilo (D). Para la generación de este principio activo, el bioprecursor debería primero sufrir una reacción de reducción y luego una ciclación intramolecular. A diferencia del primer trabajo, esta investigación se llevó a cabo in vivo en conejos infectados en los pulmones con *Echinococcus multilocularis* sensibles al principio activo.²⁷



Los resultados mostraron una regresión de la infección, que podría lograrse al convertirse el bioprecursor en el principio activo.

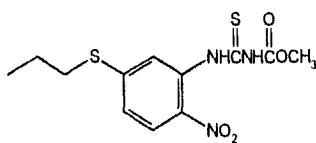
Con estos antecedentes, se ha diseñado un bioprecursor potencial (8) del albendazol, tomando como modelo la porción estructural de los bioprecusores reportados para generar el anillo de bencimidazol 2-carbamato. La activación de este bioprecursor sería mediante la reducción de un grupo nitro y posterior ciclación intramolecular.



N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea.

En este bioprecursor se respeta la distribución que presentan los sustituyentes en el anillo aromático; el grupo nitro guarda una relación 1-3 con el sustituyente propiltio, similar al bioprecursor reportado para el 5-trifluorometil-1-H-bencimidazol-2-il carbamato de metilo (D).

Con el propósito de contar con una molécula en donde la relación entre el grupo nitro y el propiltio fuese diferente se diseñó el segundo bioprecursor (9). En esta molécula se espera una mayor facilidad en la ciclación intramolecular aunque la reducción del grupo nitro será más difícil con relación al primer bioprecursor (8).



9

N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea.

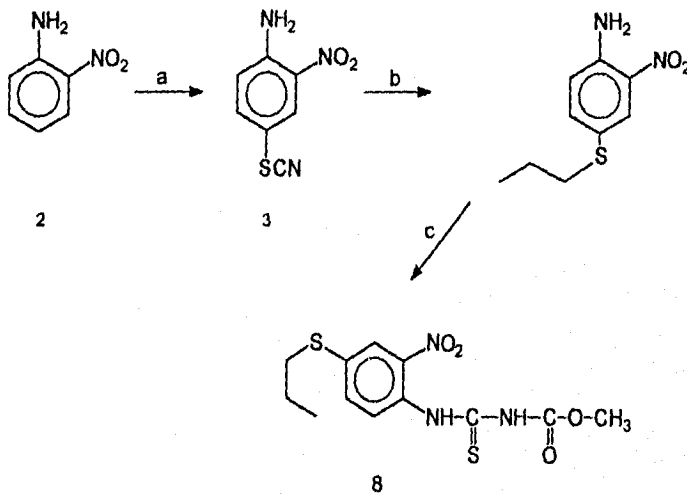
Por la naturaleza estructural de los bioprecursos diseñados se espera contar con moléculas que presenten mejores características de solubilidad en disolventes polares que el propio albendazol. Estos bioprecursos al iniciar su activación mediante una reacción de reducción, serán administrados por vía oral para que esta reacción sea llevada a cabo por la microflora intestinal.

METODOS DE PREPARACION

Para obtener los compuestos **8** y **9** se llevaron a cabo varias reacciones que se describen a continuación.

A. Síntesis del bioprecursor N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea (**8**)

Con el fin de obtener el bioprecursor **8** se siguieron los pasos mostrados en el Esquema No. 1. Se sintetizó primero el compuesto **3** a partir de **2**, después **4** a partir de **3**,²⁹ y posteriormente **8** a partir de **4**.²⁷



Donde:

a = NH_4SCN / MEOH ; Br_2 , NaBr .

b = *n*-propanol, bromuro de 1-propilo / CH_2Cl_2 ; KCN / H_2O .

c = Isotiocianato de metoxicarbonilo / acetona anhidra.

ESQUEMA No. 1.

5.1 Preparación de la 2-nitro-4-tiocianoanilina (3).

Se partió de la 2-nitroanilina **2** (Merck), la cual se hizo reaccionar con tiocianato de amonio (Merck) y bromo (Merck) en metanol anhidro a 3-5 °C, obteniéndose la 2-nitro-4-tiocianoanilina **3** con un 74.2 % de rendimiento. El producto se recrystalizó de tolueno, obteniéndose pequeños cristales dorados con p.f.= 112-113 °C (Lit.²⁸ 116.5-117 °C) y Rf = 0.27 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

5.2 Preparación de la 2-nitro-4-propiltiocianilina (4).

Para la preparación de este compuesto, se utilizó un sistema de transferencia de fase. Se pusieron a reaccionar el compuesto **3**, n-propanol, bromuro de n-propilo y cloruro de tetrabutilamonio (Aldrich) en cloruro de metileno, con una solución acuosa de cianuro de potasio (Merck), obteniéndose la 2-nitro-4-propiltiocianilina **4** con un 47.8 % de rendimiento. El producto se aisló por cromatografía preparativa, con lo que se obtuvieron agujas rojas con un p.f.= 36-38 °C (Lit.²⁸ 36.5-38 °C) y Rf = 0.44 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

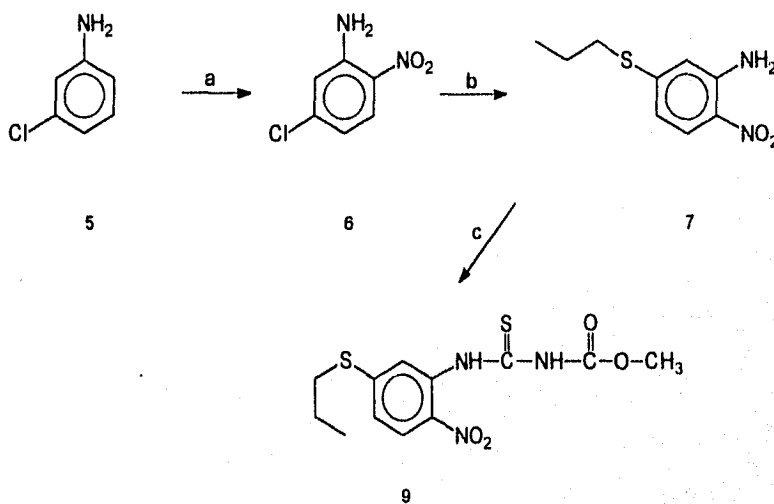
5.3 Preparación de la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea (8).

Primero se hizo reaccionar tiocianato de potasio (Baker), previamente calentado a 100 °C por 48 hr, con cloroformiato de metilo (Aldrich) en acetona anhidra a temperatura ambiente, con lo cual se generó el isotiocianato de metoxicarbonilo. Después, a esta mezcla de reacción se le adicionó el compuesto **4**, y se calentó a reflujo por 72 h, obteniéndose la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea **8** con un 37.4 % de rendimiento. El

producto fue sometido una serie de extracciones con disolventes, y posteriormente recristalizado de metanol-agua. De esta forma, se obtuvieron cristales amarillos con p.f.= 121-122 °C y Rf = 0.37 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

B. Síntesis del bioprecursor N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea (9).

La preparación del bioprecursor 9 se realizó a través de tres etapas presentadas en el Esquema No. 2. Se preparó primero el compuesto 6 a partir de 5, luego 7 a partir de 6, y finalmente 9 a partir de 7.²⁹



Donde:

a = Anh. Acético / HNO₃, H₂SO₄ / H₂O.

b = H₂O, etilenglicol, NaOH, propanotiol.

c = Isotiocianato de metoxicarbonilo / acetona anhidra.

ESQUEMA No.2.

5.4 Preparación de la 5-cloro-2-nitroanilina (6).

Primero se preparó la 5-cloro-2-nitroacetanilida haciendo reaccionar la 3-cloroanilina **5** (Aldrich) con anhídrido acético y ácido nítrico en anhídrido acético a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Con lo anterior se obtuvo la 5-cloro-2-nitroacetanilida con un 57.78 % de rendimiento, p.f. = $115\text{-}117\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $R_f = 0.46$ en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). Enseguida, se procedió a hacer la hidrólisis de la 5-cloro-2-nitroacetanilida en ácido sulfúrico concentrado a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose la 5-cloro-2-nitroanilina **6** con un 98 % de rendimiento. El producto fue recristalizado de etanol, con lo que se obtuvieron agujas amarillas con p.f. = $123\text{-}124\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.³⁰ $128\text{-}129\text{ }^{\circ}\text{C}$).

5.5 Preparación de la 2-nitro-5-propiltioanilina (7).

El compuesto **7** se sintetizó a partir del compuesto **6** en agua, etilenglicol, hidróxido de sodio y propanotiol (Aldrich) en exceso en atmósfera inerte a $94\text{-}95\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose la 2-nitro-5-propiltioanilina **7** con un 98.5 % de rendimiento. El producto se precipitó en hielo-agua, con lo que se obtuvieron cristales amarillos con p.f. = $69\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $R_f = 0.28$ en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

5.6 Preparación de la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea (9).

Primero se hizo a reaccionar el tiocianato de potasio (Baker) con el cloroformiato de metilo (Aldrich) en acetona anhidra a temperatura ambiente, con lo cual se generó el isotiocianato de metoxicarbonilo. A continuación a esta especie se le adicionó **7**, y dejó a reflujo, obteniéndose la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea **9** con un 30.26

Métodos de Preparación

% de rendimiento. El producto fue sometido a una serie de extracciones con disolventes, luego se recristalizó de metanol-agua. Posteriormente, se sometió nuevamente a extracción con disolventes, y por último se recristalizó de etanol-agua. De esta forma, se obtuvieron cristales amarillos con p.f. = 122 °C y Rf = 0.36 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

RESULTADOS

Después de haber realizado la síntesis propuesta en los esquemas 1 y 2, se obtuvieron todos los productos esperados. La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos.

Tabla 1. Puntos de fusión y Rf de los productos intermedios y bioprecusores

Comp. No.	Nombre	p.f. (°C)	Rf ^a	Rend. (%)
3	2-nitro-4-tiocianoanilina	112-113	0.27	74.2
4	2-nitro-4-propiltioanilina	36-38	0.44	47.8
6	5-cloro-2-nitroanilina	123-124	0.28 ^b	98
7	2-nitro-5-propiltioanilina	69	0.28	98.5
8	N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea	121-122	0.37	37.4
9	N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea	122	0.36	30.3

a = Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

b = Hexano:AcOEt (80:20).

En la siguiente tabla se muestra la evaluación cualitativa de la solubilidad de los bioprecusores en disolventes polares en relación con el albendazol. Para este estudio se tomaron 10 mg de cada uno de los compuestos y se les agregó 1 mL del disolvente a la temperatura de 30 °C. Se considera soluble (+) cuando se forma una solución transparente. Para el caso del albendazol, en todos los casos prácticamente permaneció precipitado.

Tabla 2. Solubilidad cualitativa de los bioprecusores

Comp.	Etolol	DMSO	Metanol	Mezcla ^a
albendazol	-	+/-	-	-
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+

a = 0.3 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), 0.5 mL de Tween 80 y 5 mL de agua.

DISCUSIÓN.

Al término de la síntesis se lograron obtener todos los compuestos esperados, de los cuales **8** y **9** no se encontraron reportados en la literatura después de haber realizado una búsqueda bibliográfica por medio de computadora hasta 1994, utilizando Med-Line y Dialog.

7.1 Preparación de la 2-nitro-4-tiocianoanilina (**3**).

Se puso a reaccionar la 2-nitroanilina **2**, con tiocianato de amonio y bromo en metanol anhidro, con lo cual se obtuvieron pequeños cristales dorados con un 74.2% de rendimiento, un p.f. = 112-113 °C y un Rf = 0.27 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro IR (No. 1) mostró señales para amina aromática primaria en 3480 y 3360, el grupo tiociano en 1628, el grupo nitro en 1500 y 1262 cm^{-1} . El espectro ^1H RMN (No. 2), presentó un singulete ancho en 6.3 asignado al amino, el cual desaparece con D_2O , un doblete en 6.8 asignado al H en el C_6 del anillo aromático, un doble de dobles en 7.5 asignado al H en C_5 del anillo aromático, un doblete en 8.4 asignado al H en el C_3 del anillo aromático. Los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura de la 2-nitro-4-tiocianoanilina **3**, que es el producto de interés.

En la obtención de este compuesto, hubo primero una reacción de sustitución nucleofílica entre el tiocianato y el bromo, en donde el azufre del tiocianato sustituyó a un átomo de bromo. A continuación ocurrió una reacción de sustitución electrofílica aromática entre la 2-nitroanilina y la especie generada in situ previamente, siendo el azufre del tiocianato el electrófilo. La sustitución ocurrió en la posición 4 debido a que el amino es un grupo activador de las posiciones orto y para, el grupo nitro es un orientador meta y la

posición 6 del anillo aromático presenta impedimento estérico, aunque es posible que se haya obtenido la 2-nitro-6-tiocianoanilina en alguna proporción.

El rendimiento no fué mas alto ya que por una parte, hubo pérdida de producto en las etapas de aislamiento y recristalización, debido a que este compuesto permanecía en suspensión tanto en el agua como en el tolueno; por otra parte, pudo obtenerse cierta proporción de 2-nitro-6-tiocianoanilina, ya que las posiciones del grupo amino y del grupo nitro lo pudieron permitir apesar del impedimento estérico.

7.2 Preparación de la 2-nitro-4-propiltioanilina (4).

Para esta síntesis se hizo reaccionar una mezcla de 3, n-propanol, bromuro de n-propilo y cloruro de tetrabutilamonio en cloruro de metileno con una disolución acuosa de cianuro de potasio. De lo anterior se obtuvieron agujas rojas con un 47.8% de rendimiento, un p.f. = 36-38 °C y un $R_f = 0.44$ en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro ^1H RMN (No. 3), presentó un triplete en 1.0 asignado al metilo, un multiplete que integra para 2 H en 1.6 asignado al metileno unido al metilo, un triplete en 2.7 asignado al metileno unido al azufre, un singulete ancho en 6.0 asignado al amino, el cual desaparece con D_2O , un doblete en 6.7 asignado al H en C_6 del anillo aromático, un doblete de dobles en 7.2 asignado al H en C_5 del anillo aromático, un doblete en 8.1 asignado al H en C_3 del anillo aromático. Los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura del producto esperado, la 2-nitro-4-propiltioanilina 4.

El producto se obtuvo como resultado de dos reacciones consecutivas. La primer reacción fué una sustitución nucleofílica de segundo orden entre 4 y el bromuro de n-propilo, en donde el azufre del propiltio fué el nucleófilo y el halógeno el grupo saliente. La segunda

reacción fué una sustitución nucleofílica, la cual se llevó a cabo utilizando el cloruro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase. En esta reacción se tuvo en la fase orgánica el producto de la primer reacción y en la fase acuosa al cianuro de potasio. Cuando el ión tetrabutilamonio, cargado positivamente pasa a la fase orgánica, también debe pasar a la fase orgánica un contraion con carga negativa para preservar la electroneutralidad de carga. El ión cianuro, que se encuentra en una cantidad mucho mayor que el ión cloruro, se transfiere entonces a la fase orgánica, donde inmediatamente ocurre la reacción sobre el carbono del tiociano realizando la sustitución, obteniéndose como productos la 2-nitro-4-propilíoanilina **4** y el cianógeno. Después el ión tetrabutilamonio lleva de la fase orgánica a la acuosa al ión bromuro.

El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.), la cual mostró que al final quedaba sólo una mínima parte de materia prima. Lo mismo se obtuvo después de aislar al producto. En la etapa de purificación se observó que en la parte que contenía a las impurezas también estaba presente parte del producto de interés. Por lo anterior, se puede decir que para mejorar el rendimiento, se debe optimizar la fase de purificación.

7.3 Preparación de la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propilío)fenil]tiourea (**8**).

Con el propósito de generar primero el isotiocianato de metoxicarbonilo, se permitió la reacción entre el tiocianato de potasio y el cloroformiato de metilo en acetona anhidra. Después a esta especie generada in situ se le agregó **4**. Al término de la reacción se obtuvieron cristales amarillos con un 37.4% de rendimiento, un p.f. = 121-122 °C y un Rf = 0.37 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro IR (No. 4) mostró señal para amida secundaria en 3170, el carboxilato en 1732, el tiocarbonilo en 1566, la tioamida en 1048. El espectro ^1H RMN (No. 5) presentó un triplete en 1.0 asignado al metilo unido al metileno, un multiplete ancho en 1.7 asignado al metileno unido al metilo, un triplete en 3.1 asignado al metileno unido al azufre, un singulete en 3.7 asignado al metilo del éster, un doble de dobles en 7.6 asignado al H en C_5 del anillo aromático, un doblete en 7.8 asignado al H en C_6 del anillo aromático, un doblete en 7.9 asignado al H en C_3 del anillo aromático, un singulete ancho en 11.6 asignado al -NH- de amida unido por un lado al anillo aromático, el cual simplifica con D_2O , un singulete ancho en 11.7 asignado -NH- de diamida, el cual simplifica con D_2O . El espectro ^{13}C RMN (No. 6), mostró señales en 13.145 asignado al metilo unido al metileno (C_{12}), 21.666 asignado al metileno unido al metilo (C_{11}), 33.567 asignado al metileno unido al azufre (C_{10}), 53.197 asignado al metilo del éster (C_9), 122.298 asignado al C_6 del anillo aromático, 129.145 asignado al C_2 del anillo aromático, 130.504 asignado al C_3 del anillo aromático, 131.717 asignado al C_5 del anillo aromático, 137.403 asignado al C_4 del anillo aromático, 144.452 asignado al C_2 del anillo aromático, 153.85 asignado al carboxilato (C_8), 180.137 asignado al tiocarbonilo (C_7). El espectro CG-EM (IQ) (No. 7), presentó un $\text{M}^+ + 1$ de 330 (100% de abundancia), correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos dan soporte para decir que la estructura del producto obtenido es el del N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea 8.

La reacción entre el tiocianato de potasio y el cloroformiato de metilo es una sustitución al grupo carbonilo, en donde el ión tiocianato atacó con su nitrógeno al grupo carbonilo del cloroformiato de metilo, provocando la salida del ión cloruro. Una vez formado el isotiocianato de metoxicarbonilo, este sufrió una reacción de adición nucleofílica con 4, porque el amino de 4 atacó al carbono de la parte que equivale al grupo tiociano.

El bajo rendimiento se debió por una parte a que es posible que en la reacción de generación del isotiocianato de metoxicarbonilo, el ión tiocianato atacara con su azufre al

carbonilo y generara el tiocianato de metoxicarbonilo. Por otro lado, se observó pérdida de producto tanto en las extracciones como en las recristalizaciones de la etapa de purificación.

7.4 Preparación de la 5-cloro-2-nitroanilina (6).

Para la obtención de este compuesto se sintetizó primero la 5-cloro-2-nitroacetanilida como a continuación se indica. Por una parte se puso a reaccionar anhídrido acético con ácido nítrico fumante para generar el nitrato de acetilo. Por otro lado se preparó una disolución de 3-cloroacetanilida por medio de la reacción entre la 3-cloroanilina 5 con anhídrido acético. Después se permitió la reacción de las especies obtenidas previamente, obteniéndose cristales amarillos con un 57.78% de rendimiento, un p.f. = 115-117 °C y un Rf = 0.46 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). A continuación se procedió a hacer la hidrólisis del producto anterior con ácido sulfúrico. Al final de la reacción se obtuvieron agujas amarillas con un 98% de rendimiento y un p.f. = 123-124 °C.

Su espectro IR (No. 8), mostró señales para amina primaria en 3494 y 3382, el nitro en 1632 y 1246. El espectro ¹H RMN (No. 9), presentó un doble de dobles en 6.6 asignado al H en C₄ del anillo aromático, un doblete en 7.0 asignado al H en C₆ del anillo aromático, un singulete ancho que integra para 2H asignado al amino, el cual simplifica con D₂O, un doblete en 7.9 asignado al H en C₃ del anillo aromático. Los datos espectroscópicos muestran correspondencia con la estructura de la 5-cloro-2-nitroanilina 6, que es el producto de interés.

En la preparación del nitrato de acetilo, el ácido nítrico realizó por medio de uno de sus oxígenos una sustitución al grupo carbonilo del anhídrido acético, provocando la salida del ión carboxilato.

En la obtención de la 3-cloroacetanilida, el grupo amino de **5** también realizó una sustitución al grupo carbonilo del anhídrido acético. Lo anterior se hizo para proteger al grupo amino, ya que de no hacerlo, se protonaría por el medio ácido necesario para la nitración de **5**, y de esa forma, en lugar de tener un activador de las posiciones orto y para, se tendría un orientador meta, debido a que el grupo amino protonado se comportaría como un electroatrayente en el anillo aromático. Además el grupo amino es susceptible a sufrir oxidación por la presencia de ácido nítrico.

A continuación hubo una reacción de sustitución electrofílica aromática entre la 3-cloroacetanilida y el nitrato de acetilo, en donde el electrófilo fue el nitrógeno del nitrato de acetilo. La sustitución ocurrió en la posición orto con respecto a la acetamida porque es un activador de las posiciones orto y para, y fue para con respecto al cloro porque este es un orientador orto-para, aunque también pudieron haberse obtenido algo de los productos orto al cloro-para a la acetamida y orto al cloro-orto a la acetamida. Por último, se hizo la hidrólisis de la acetanilida en medio ácido para así obtener el producto de interés 5-cloro-2-nitroanilina **6**.

El rendimiento no fue más alto debido a que las posiciones tanto del cloro como de la acetamida sobre el anillo aromático pueden permitir la formación de dos subproductos, a saber, la 3-cloro-4-nitroanilina y en menor proporción por impedimento estérico de la 3-cloro-2-nitroanilina. En la hidrólisis de la 5-cloro-2-nitroacetanilida no se obtuvo el 100% de rendimiento por pérdidas en la etapa de recristalización.

7.5 Preparación de la 2-nitro-5-propiltioanilina (7).

Para esta síntesis se hizo reaccionar **6** con agua, etilenglicol, hidróxido de sodio y propanotiol en exceso en atmósfera inerte. De lo anterior se obtuvieron cristales amarillos con un 98% de rendimiento, un p.f. = 69 °C y un Rf = 0.28 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro IR (No. 10), mostró señales para amina primaria en 3464 y 3328, el nitro en 1626 y 1316 cm^{-1} . El espectro ^1H RMN (No. 11), presentó un triplete en 1.1 asignado al metilo, un multiplete en 1.8 que integra para 2H asignado al metileno unido al metilo, un triplete en 2.9 asignado al metileno unido al azufre, un singulete ancho en 6.1 asignado al amino, el cual simplifica con D_2O , un multiplete en 6.5 que integra para 2H asignado a los hidrógenos en C_4 y C_6 del anillo aromático, un doblete en 7.9 asignado al H en C_3 del anillo aromático. Los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura del producto esperado 2-nitro-5-propiltioanilina **7**.

El producto se obtuvo porque hubo una reacción de sustitución nucleofílica aromática de adición-eliminación entre **6** y el propanotiol, en donde el nucleófilo es el azufre del propanotiol y el grupo saliente es el ión cloruro. La sustitución se llevó a cabo de esa manera por el efecto inductivo negativo del grupo nitro en la posición para al cloro.

El rendimiento es excelente porque no existe la posibilidad de formación de productos secundarios y porque la reacción no presentó problemas en ninguna de las etapas de la síntesis.

7.6 Preparación de la N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea (9).

Con el propósito de generar primero el isotiocianato de metoxicarbonilo, se hizo reaccionar el tiocianato de potasio con el cloroformiato de metilo en acetona anhidra. A continuación, a esta especie generada in situ se le agregó 7. Al término de la reacción se obtuvieron cristales amarillos con un 30.26% de rendimiento, un p.f. = 122 °C y un Rf = 0.36 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro IR (No. 12), mostró señal para amida secundaria en 3186, el carboxilato en 1736, el tiocarbonilo en 1578, el isotiociano en 1038 cm^{-1} . El espectro ^1H RMN (No. 13), presentó un triplete en 1.0 asignado al metilo unido al metileno, un multiplete en 1.7 asignado metileno unido al metilo, un triplete en 3.1 asignado al metileno unido al azufre, un singulete en 3.8 asignado al metilo del éster, un doble de dobles en 7.3 asignado al H en C_4 del anillo aromático, un doblete en 7.9 asignado al H en C_6 del anillo aromático, un doblete en 8.0 asignado al H en C_3 del anillo aromático, un singulete ancho en 11.6 asignado al -NH- de amida unido por un lado al anillo aromático, el cual simplifica con D_2O , un singulete ancho en 12.1 asignado al -NH- de diamida, el cual simplifica con D_2O . El espectro ^{13}C RMN (No. 14), mostró señales en 13.117 asignado al metilo unido al metileno (C_{12}), 21.674 asignado al metileno unido al metilo (C_{11}), 32.661 asignado al metileno unido al azufre (C_{10}), 53.141 asignado al metilo del éster (C_9), 124.037 asignado al C_6 del anillo aromático, 125.25 y 125.412 asignados al C_3 y C_4 del anillo aromático, 132.975 asignado al C_1 del anillo aromático, 139.502 asignado al C_2 del anillo aromático, 145.96 asignado al C_5 del anillo aromático, 153.672 asignado al carboxilato (C_8), 179.809 asignado al tiocarbonilo (C_7). El espectro CG-EM (IQ) (No. 15), presentó un $\text{M}^+ + 1$ de 330 (100% de abundancia), correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos dan soporte para decir que la estructura del producto obtenido es el del N-metóxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea 9.

Discusión

La reacción entre el tiocianato de potasio y el cloroformiato de metilo es una sustitución al grupo carbonilo, en donde el ión tiocianato atacó con su nitrógeno al grupo carbonilo del cloroformiato de metilo, provocando la salida del ión cloruro. Una vez formado el isotiocianato de metoxicarbonilo, este sufrió una reacción de adición nucleofílica con **7**, porque el amino de **7** atacó al carbono de la parte que equivale al tiociano.

El bajo rendimiento se debió en parte a que es posible que en la reacción de generación del isotiocianato de metoxicarbonilo, el ión tiocianato atacara con su azufre al carbonilo y generara el tiocianato de metoxicarbonilo. El otro motivo es que se perdió mucho producto en la etapa de purificación por las numerosas extracciones con diferentes disolventes y las recristalizaciones.

CONCLUSIONES

Al finalizar las actividades experimentales, se lograron obtener los dos bioprecursores potenciales del albendazol que fueron propuestos, además se adquirió mayor experiencia en el trabajo en síntesis orgánica, con lo cual se cumplió con el objetivo general y objetivos específicos planteados en esta tesis.

Se observa que se obtuvieron excelentes rendimientos en la preparación del compuesto **6** y del compuesto **7** (>80%), buen rendimiento en la obtención del compuesto **3** y bajos rendimientos en la preparación de los compuestos **4**, **8** y **9**.

En la fase de purificación del compuesto **4** ninguna técnica fue eficiente y siempre se perdió parte del producto. En la preparación de los bioprecursores **8** y **9**, se detectó por c.c.f., que al finalizar las raciones casi no quedaba materia prima y que no había descomposición de los productos en la etapa de aislamiento, lo que conduce a decir que se debe mejorar la técnica de purificación para obtener un mayor rendimiento de los compuestos bioprecursores. De la misma manera se concluye que la preparación de **8** y **9** es mejor llevarla a cabo utilizando acetona anhidra como disolvente y con reflujo. La elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados fueron correspondientes con los citados en la literatura, y para los bioprecursores, los cuales son compuestos aun no reportados, los datos espectrocópicos dan soporte a las estructuras esperadas.

Una vez obtenidos los compuestos de interés se realizaron las pruebas de solubilidad cualitativa, presentando los bioprecursores mejores propiedades de solubilidad en disolventes polares (etanol, metanol, DMSO, mezcla de Tween-agua-DMSO) que el albendazol.

Conclusiones

Lo que procede a continuación, es enviar a los dos bioprecusores sintetizados con los grupos de investigación encargados de realizar las pruebas biológicas tanto *in vitro* como *in vivo*, para que sean probados en estudios contra la neurocisticercosis.

Lo anterior es muy importante, ya que se abre la posibilidad de contar con un compuesto con mejor eficiencia para combatir la neurocisticercosis. Lo que traerá como consecuencia el que se esté en condiciones de atender la necesidad primordial de la población mexicana de mejores condiciones de salud.

Del mismo modo, con esta tesis se está dando un precedente para que se continúe con la investigación y realización de pruebas biológicas tanto sobre los bioprecusores de moléculas similares al albendazol, como de los bioprecusores en general, en estudios de quimioterapia de enfermedades parasitarias extraintestinales.

Finalmente, se logra con el presente trabajo, integrar los conocimientos de la química orgánica en la posible solución de un problema de salud que afecta a la población.

PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Instrumentación.

Los puntos de fusión (p.f.) se tomaron por capilar en un Büchi Mod 530 y no están corregidos. Para concentrar se empleó un evaporador rotatorio marca Büchi RE 111, con vacío generado por una bomba Felisa Mod. 1600 ajustada a 55 cm de Hg y condensador de hielo seco.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de transformadas de Fourier Mod FT-IR-1600 en pastilla de bromuro de potasio, las señales se reportan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética protónica (^1H RMN) para los intermediarios **3**, **4**, **6** y **7** se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM-390 de 90 MHz. Los espectros de resonancia magnética ^1H RMN y ^{13}C RMN de los compuestos **8** y **9** se corrieron en un Varian VXR-300S de 300 MHz. En ambos casos se utilizó dimetilsulfóxido- d_6 ($\text{DMSO-}d_6$) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas por ionización química (metano) se determinaron en un sistema acoplado de Cromatografía de Gases-Espectrómetro de masas (CG-EM) en un aparato Hewlett Packard 5988A.

9.2 Cromatografía en capa fina, columna y preparativa.

Para la cromatografía en capa fina (c.c.f.) se usaron placas de vidrio recubiertas con gel de sílice GF₂₅₄ (Merck). Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60, gránulos de 0.2-0.5 mm, malla 35-70 (Merck). Para la cromatografía preparativa se usaron placas de vidrio de 20X20 cm con sílica gel (Merck). Los compuestos se revelaron con luz UV y por exposición a vapores de Yodo.

9.3 2-nitro-4-tiocianoanilina (3).

En un matraz de bola de 1 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro de alcohol y embudo de adición de presiones igualadas, se disolvieron 33 g (0.239 mol) de 2-nitroanilina **2** (Merck) y 43.76 g (0.576 mol) de tiocianato de amonio (Merck) en 267 mL de metanol anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a 3-5 °C en un baño de hielo-sal y se le adicionó, gota a gota, en un lapso de 60 min, una disolución de 18.6 mL (0.722 mol) de bromo (Merck) en 49.5 mL de metanol anhidro saturado con bromuro de sodio (Merck). Durante la adición del bromo se mantuvo la temperatura entre 3-5 °C; posteriormente se agitó 1 h a 0-5 °C, después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar 1 h más a temperatura ambiente, luego se vertió sobre 350 g de hielo-agua y se agitó hasta la fusión total del hielo. La mezcla se separó por filtración al vacío, lavando 3 veces con 50 ml de agua fría. Se dejó secar al vacío a temperatura ambiente por 18 h. Así, se obtuvo un sólido amarillo húmedo, el cual mostró ser una mezcla de 3 compuestos por cromatografía en capa fina (c.c.f.) utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). A continuación se procedió a recristalizar de la siguiente forma: en un matraz de bola de 1 L con 1 boca (24/40), adaptado con agitación magnética, trampa Dean-Stark, y, sobre ésta una columna Vigreux en posición de reflujo adaptada con trampa anhidra, se adicionaron el sólido amarillo húmedo

obtenido y 230 mL de tolueno. La mezcla se dejó con agitación a reflujo en canasta con reóstato. De esta manera, se le quitaron el agua y 50 mL de tolueno. La mezcla fue filtrada con succión en caliente y luego se le dejó alcanzar la temperatura ambiente, con lo cual se empezó a formar un precipitado amarillo; posteriormente, se enfrió en un baño de hielo-agua. El producto se separó por filtración al vacío y se lavó 2 veces con 30 mL de tolueno frío. De esta forma, se obtuvieron 34.6 g (74.2 % de rendimiento) de cristales dorados pequeños con p.f. = 112-113 °C. Rf = 0.27 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

El espectro IR (No. 1), mostró bandas en 3480 y 3360 (-NH₂), 1628 (S-C=N), 500 y 1262 (-NO₂). El espectro ¹H RMN (No. 2), presentó señales en 6.3 (s, ancho, 2H, H en -NH₂), 6.8 (d, 1H, H en C₆ del anillo aromático), 7.5 (dd, 1H, H en C₅ del anillo aromático), 8.4 (d, 1H, H en C₃ del anillo aromático).

9.4 2-nitro-4-propiltioanilina (4).

En un matraz de bola de 1 L con 2 bocas (24/40), adaptado con agitación magnética y embudo de adición de presiones igualadas, se disolvieron 20 g (0.1026 mol) de 2-nitro-4-tiocianoanilina **3**, 46.4 mL de n-propanol, 56 mL de bromuro de n-propilo y 1.2 g de cloruro de tetrabutilamonio (Aldrich) en 200 mL de cloruro de metileno. La mezcla se calentó a 40 °C en un baño de aceite, y se le adicionó en un lapso de 10 min una disolución de 39.8 g (0.6129 mol) de cianuro de potasio (Merck) en 120 mL de agua. La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en el baño de aceite por 6 h a 42-44 °C, y posteriormente con agitación toda la noche a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica de la acuosa. A la fase acuosa se le extrajo 2 veces con 100 mL de cloruro de metileno. Se juntaron las 3 fases orgánicas y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Esta última mezcla se separó por filtración lavando el sulfato de magnesio con 100 mL de cloruro de metileno. El filtrado se concentró al vacío. De esta manera, se obtuvieron 28.2 g de un producto crudo

aceitoso café oscuro, el cual mostró ser mayoritariamente el producto de interés por c.c.f. utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). Una fracción se purificó por cromatografía preparativa de la siguiente manera: en una placa de cromatografía preparativa, se aplicaron 0.3064 g de producto crudo aceitoso café oscuro en cloroformo, y se eluyó con el sistema mencionado arriba en su respectiva cámara. A continuación se localizó y se separó la zona en la que estaba el producto de interés. La silicagel se extrajo 3 veces con 20 mL de acetona. La disolución se concentró al vacío y se dejó secar el producto obtenido con succión a temperatura ambiente por 48 h. De esta forma, se obtuvieron 0.113 g (47.8% de rendimiento) de cristales rojos con p.f. = 36-38 °C. Rf = 0.44 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro ^1H RMN (No. 3), presentó señales en 1.0 (t, 3H, H en $-\text{CH}_3$), 1.6 (m, 2H, H en $-\text{CH}_2-$), 2.7 (t, 2H, H en CH_2-S), 6.0 (s, ancho, 2H, H en $-\text{NH}_2$), 6.7 (d, 1H, H en C_6 del anillo aromático), 7.2 (dd, 1H, H en C_5 del anillo aromático), 8.1 (d, 1H, H en C_3 del anillo aromático).

9.5 N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea (8).

En un matraz de bola de 500 mL con 2 bocas (24/40), adaptado con agitación magnética, embudo de adición de presiones igualadas y refrigerante de agua en posición de reflujo con trampa anhidra, se disolvieron 2.3 g (0.02367 mol) de tiocianato de potasio (Baker) en 106.7 mL de acetona anhidra y se le adicionó, gota a gota, con agitación, en un lapso de 10 min, 2.217 g (0.02345 mol) de cloroformiato de metilo (Aldrich) en 10.7 mL de acetona anhidra, provocando que la primera disolución se enturbiara y diera origen a un precipitado blanco (KCl). La mezcla de reacción se dejó agitar 2 h más (la disolución se tornó amarillo claro), con lo cual se generó el isotiocianato de metoxicarbonilo. A continuación se le agregaron 5.1 g (aproximadamente 0.02357 mol) de 2-nitro-4-

propiltioanilina 4 crudo, con lo que la disolución se tornó café oscuro. El avance de la reacción se siguió por c.c.f. utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en canasta con reóstato. A las 24 h se le hizo una c.c.f., en la cual casi no se observó la presencia de isotiocianato de metoxicarbonilo, pero sí la de materia prima. Se le agregó otra cantidad equivalente de isotiocianato de metoxicarbonilo generado como se describió previamente. La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en canasta con reóstato, hasta completar un tiempo total de reflujo de 42 h. Al término de ese tiempo ya no se observó por c.c.f. mayor avance en la reacción. Se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción café oscuro se filtró sobre un embudo de vidrio poroso con papel filtro, lavándose el sólido (sobre el papel filtro) con 2 porciones de 30 mL de acetona anhidra. El filtrado se concentró al vacío, y el sólido obtenido se dejó secar con succión a temperatura ambiente por 20 h. De este modo, se obtuvieron 7.7 g de un producto sólido crudo. El sólido obtenido se lavó 2 veces con 100 mL de hexano frío, y después se recrystalizó de metanol-agua, dejándose reposar la disolución por 17 h a temperatura ambiente. Al término de dicho periodo la mezcla se separó por filtración al vacío. Así, se obtuvieron 3.492 g de un sólido dorado. El sólido dorado fue sometido a otra recrystalización de metanol-agua, pero utilizando carbón activado. De esa forma se obtuvieron 2.9 g (37.35 % de rendimiento) de cristales amarillo claro con p.f. = 121-122 °C. Rf = 0.37 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

El espectro IR (No. 4), mostró bandas en 3170 (-NH), 1732 (-COO), 1566 (C=S), 1048 (N-C=S). El espectro ¹H RMN (No. 5), presentó señales en 1.0 (t, 3H, H en -CH₃), 1.7 (m, 2H, H en -CH₂-), 3.1 (t, 2H, H en CH₂-S), 3.7 (s, 3H, H en CH₃-O), 7.6 (dd, 1H, H en C₅ del anillo aromático), 7.8 (d, 1H, H en C₆ del anillo aromático), 7.9 (d, 1H, H en C₃ del anillo aromático), 11.6 (s, 1H, H en -NH- aromático), 11.7 (s, 1H, H en -NH- de diamida). El espectro ¹³C RMN desacopiado (No. 6), mostró señales en 13.145 (C₁₂), 21.666 (C₁₁), 33.567 (C₁₀), 53.197 (C₉), 122.298 (C₆), 129.145 (C₁), 130.504 (C₃), 131.717 (C₅), 137.403

(C₄), 144.452 (C₂), 153.85 (C₈), 180.137 (C₇). El espectro CG-EM (IQ) (No 7), presentó un M⁺+1 de 330 (100% de abundancia), el cual es el pico base del espectro.

9.6 5-cloro-2-nitroanilina (6).

En un matraz de bola de 500 mL con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro y embudo de adición de presiones igualadas con trampa anhidra, se pusieron a enfriar 200 mL de anhídrido acético a -10 °C en un baño de isopropanol-hielo seco. A la misma temperatura se le adicionó por goteo rápido y con agitación 50 mL (1.25 mol) de ácido nítrico fumante; a continuación se dejó la reacción 30 min más a -10 °C. Por otro lado se preparó una solución de 3-cloroacetanilida mezclando, en condiciones anhidras, 52.89 mL (0.5 mol) de 3-cloroanilina (Aldrich) 5 con 100 mL de anhídrido acético, enfriando con un baño de agua. Esta solución se adicionó gota a gota en un lapso de 45 min a la solución de nitrato de acetilo, manteniendo la temperatura a -10 °C. Posteriormente se le permitió a la mezcla de reacción alcanzar los 7 °C, con lo cual se formó un sólido que se separó por filtración al vacío y se lavó con agua. Este sólido obtenido mostró ser un sólo compuesto por c.c.f., utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15), y pesó 43.5 g. Una muestra recristalizada de etanol dio un un p.f.= 115-117 °C. El filtrado se vertió sobre hielo con agitación, después se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro; seco pesó 47.1 g. Este producto mostró ser por c.c.f. en el mismo sistema, una mezcla de dos compuestos. Para la separación de estos dos compuestos, la mezcla se extrajo 3 veces con 150 mL de benceno a temperatura ambiente. Los extractos se juntaron y se concentraron al vacío; el sólido obtenido se recristalizó de etanol, dando un producto que mostró ser un sólo compuesto por c.c.f., utilizando como eluyente el sistema mencionado previamente, que pesaba 18.5 g y que tenía un p.f.= 115-117 °C. De esta forma, se obtuvieron 62 g (57.78 % de rendimiento) de 5-cloro-2-nitroacetanilida como cristales amarillos con p.f.= 115-117 °C. R_f = 0.46 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

A continuación se procedió a hacer la hidrólisis de la 5-cloro-2-nitroacetanilida. En un matraz de bola de 250 mL con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación magnética, refrigerante de agua en posición de reflujo y termómetro, se pusieron a enfriar 100 mL de ácido sulfúrico concentrado por abajo de los 10 °C en un baño de hielo-agua. Enseguida se le adicionaron poco a poco y con agitación 15 g (0.0656 mol) de 5-cloro-2-nitroacetanilida. Se cambió el baño de agua fría por uno de aceite y se calentó hasta llegar a los 100 °C. La mezcla de reacción se dejó con agitación en el baño de aceite por 30 min a 100 °C. Después se le permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y vertió sobre 300 g de hielo-agua con agitación vigorosa. Con lo anterior precipitó un sólido amarillo, el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta pH neutro y dejó secar al aire. El sólido obtenido mostró ser un sólo compuesto por c.c.f. utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). Una muestra recristalizada de etanol dio agujas amarillas con p.f.= 123-124 °C. De esta manera, se obtuvieron 11.82 g (98 % de rendimiento) de la 5-cloro-2-nitroanilina como agujas amarillas con p.f.= 123-124 °C.

El espectro IR (No. 8), mostró bandas en 3494 y 3382 (-NH₂), 1632 y 1246 (-NO₂). El espectro ¹H RMN (No. 9), presentó señales en 6.6 (dd, 1H, H en C₄ del anillo aromático), 7.0 (d, 1H, H en C₆ del anillo aromático), 7.5 (s, ancho, 2H, H en -NH₂), 7.9 (d, 1H, H en C₃ del anillo aromático).

9.7 2-nitro-5-propiltioanilina (7).

En un matraz de bola de 2 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación magnética, refrigerante de agua en posición de reflujo, termómetro, un tapón y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 42.1 g (0.244 mol) de 5-cloro-2-nitroanilina **6**, 575 mL de agua, 11.5 mL de etilenglicol, 12 g de hidróxido de sodio en 12 mL de agua y 27 mL de 1-propanotiol (Aldrich),

en el orden mencionado. La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en un baño de aceite por 4 h a 94-95 °C y luego, con agitación toda la noche a temperatura ambiente. Después se le agregaron 15 mL más de 1-propanotiol y se dejó con agitación a reflujo con atmósfera de nitrógeno en el baño de aceite a 94-95 °C por 2 h más. Se le permitió la agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se separó por filtración al vacío recibiendo el filtrado en una solución con 12 g de hidróxido de potasio. Se lavó el producto obtenido con agua y después se dejó secando, primero al vacío y luego sobre la estufa al aire por 4 días. De esta forma, se obtuvieron 51 g (98.5 % de rendimiento) de cristales amarillos con p.f.= 69°C. Rf = 0.28 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

Su espectro IR (No. 10), mostró bandas en 3364 y 3328 (-NH₂), 1626 y 1316 (-NO₂). El espectro ¹H RMN (No. 11), presentó señales en 1.1 (t, 3H, H en -CH₃), 1.8 (m, 2H, H en -CH₂-), 2.9 (t, 2H, H en CH₂-S), 6.1 (s, ancho, 2H, H en -NH₂), 6.5 (m, 2H, 1H en C₄ y 1H en C₆ del anillo aromático), 7.9 (d, 1H, H en C₃ del anillo aromático).

9.8 N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea (9).

En un matraz de bola de 500 mL con 2 bocas (24/40), adaptado con agitación magnética, embudo de adición de presiones igualadas y refrigerante de agua en posición de reflujo con trampa anhidra, se disolvieron 2.3 g (0.02367 mol) de tiocianato de potasio (Baker) en 106.7 mL de acetona anhidra y se le adicionó, gota a gota, con agitación, en un lapso de 10 min, 2.217 g (0.02345 mol) de cloroformiato de metilo (Aldrich) en 10.7 mL de acetona anhidra, provocando que la primera disolución se calentara ligeramente y diera origen a un precipitado blanco (KCl). La mezcla de reacción se dejó agitar 2 h más (la disolución se tornó amarillo claro), con lo cual se generó el isotiocianato de metoxicarbonilo. A continuación se le agregaron 5 g (0.02357 mol) de 2-nitro-5-propiltioanilina 7, con lo que

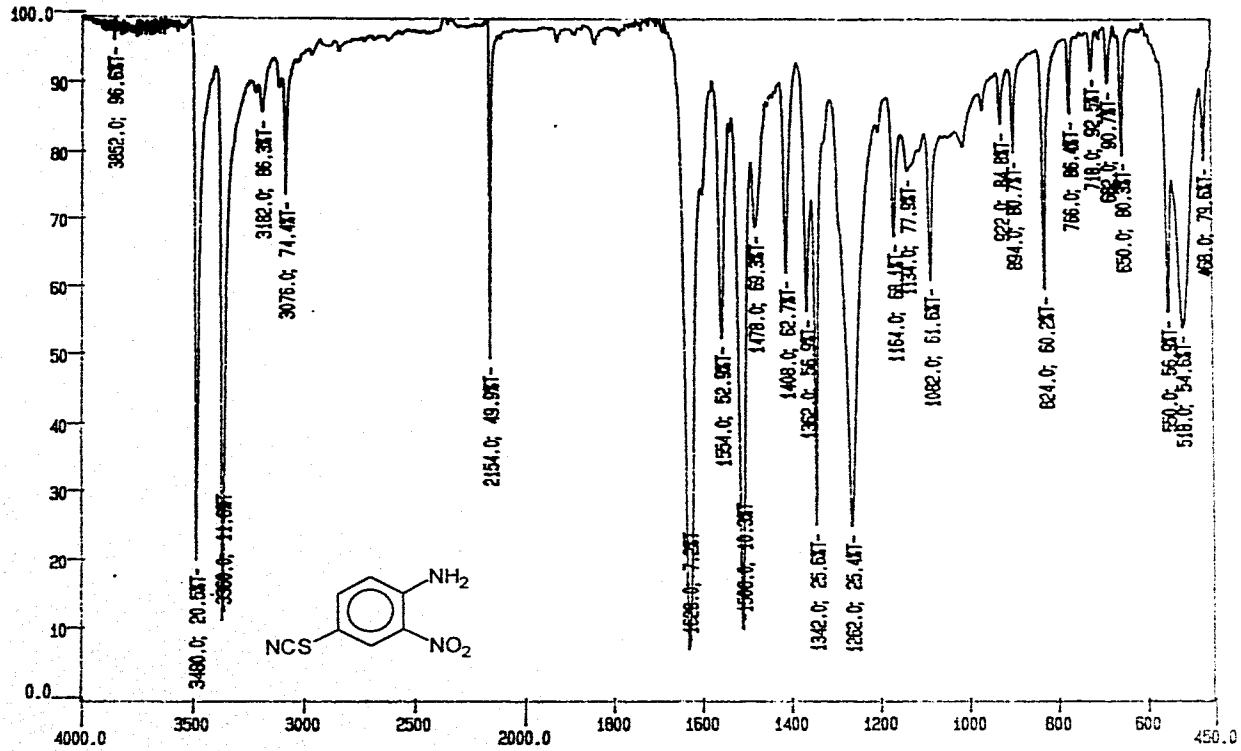
la disolución se tornó amarillo oscuro. El avance de la reacción se siguió por c.c.f. utilizando como eluyente el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15). La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en canasta con reóstato. A las 48 h se le hizo una c.c.f., en la cual casi no se observó la presencia de isotiocianato de metoxicarbonilo, pero sí la de materia prima. Se le agregó otra cantidad equivalente de isotiocianato de metoxicarbonilo generado como se describió previamente. La mezcla de reacción se dejó con agitación a reflujo en canasta con reóstato, hasta completar un tiempo total de reflujo de 72 h. Al término de ese tiempo ya no se observó por c.c.f. mayor avance en la reacción. Se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarillo oscuro se filtró sobre un embudo de vidrio poroso con papel filtro, lavándose el sólido (sobre el papel filtro) con 2 porciones de 30 mL de acetona anhidra. El filtrado se concentró al vacío y el sólido obtenido se dejó secar con succión a temperatura ambiente por 20 h. Así, se obtuvieron 4.454 g de un producto sólido crudo. El sólido obtenido se lavó 2 veces con 50 mL de hexano frío, después, se recrystalizó de metanol-agua, dejándose reposar la disolución a temperatura ambiente por 17 h. Al término de dicho período la mezcla se separó por filtración al vacío, obteniéndose un producto que, por c.c.f. mostró ser una mezcla de varios productos, junto con el compuesto de interés. Al producto recrystalizado, se le hicieron varias extracciones: 3 veces con 50 mL de hexano a reflujo y luego 3 veces con 50 mL de Hexano:AcOEt (90:10) a reflujo. Posteriormente, se le recrystalizó de etanol-agua. El producto de la última recrystalización estaba aún contaminado, aunque de forma mínima con otro compuesto. El producto obtenido se disolvió en la mínima cantidad de benceno frío (enfriado en hielo seco) y se filtró con succión. El filtrado se concentró al vacío, y el sólido obtenido se dejó secar con succión a temperatura ambiente por 20 h. De esta forma, se obtuvieron 2.35 g (30.26 % de rendimiento) de cristales amarillo claro con p.f.= 122 °C. R_f = 0.36 en Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

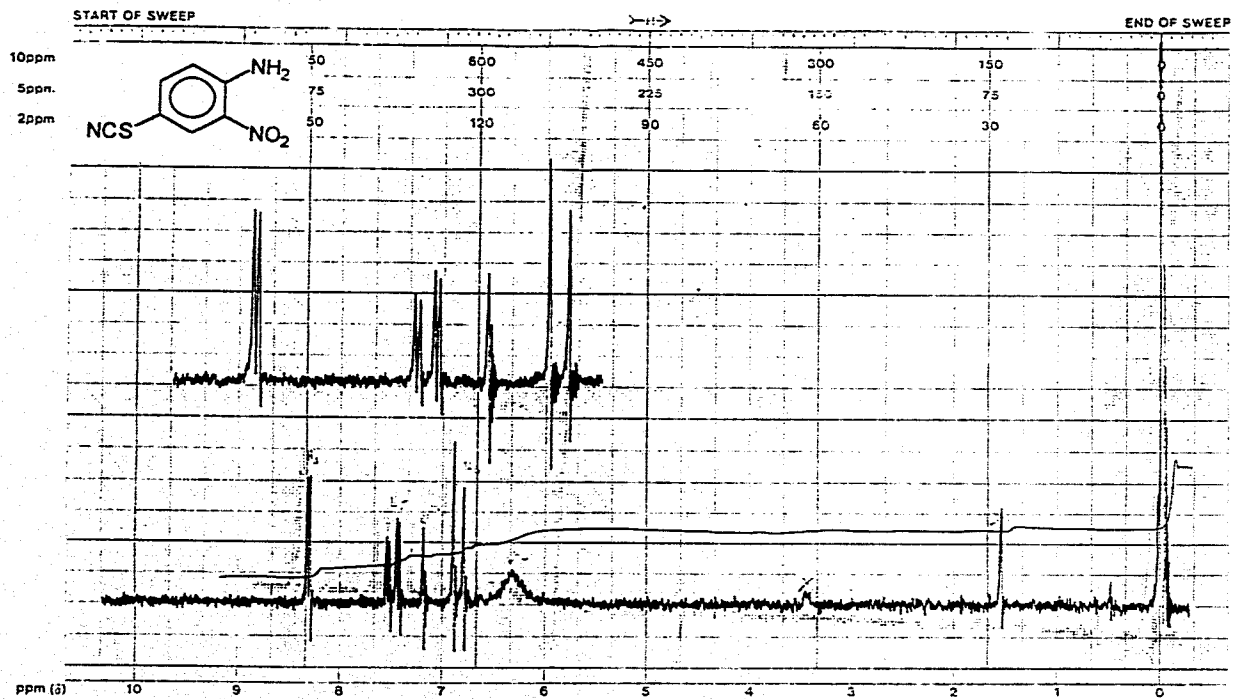
El espectro IR (No. 12), mostró bandas en 3186 (-NH), 1736 (-COO), 1578 (C=S), 1038 (N-C=S). El espectro ¹H RMN (No. 13), presentó señales en 1.0 (t, 3H, H en -CH₃), 1.7 (m, 2H, H en -CH₂-), 3.1 (t, 2H, H en CH₂-S), 3.8 (s, 3H, H en CH₃-O), 7.3 (dd, 1H, H en C₄

Parte Experimental

del anillo aromático), 7.9 (d, 1H, H en C₆ del anillo aromático), 8.0 (d, 1H, H en C₃ del anillo aromático), 11.6 (s, 1H, H en -NH- aromático), 12.1 (s, 1H, H en -NH- de diamida). El espectro ¹³C RMN desacoplado (No. 14), mostró señales en 13.117 (C₁₂), 21.675 (C₁₁), 32.661 (C₁₀), 53.141 (C₉), 124.037 (C₈), 125.25 y 125.412 (C₃ y C₄), 132.975 (C₁), 139.502 (C₂), 145.96 (C₅), 153.672 (C₆), 179.809 (C₇). El espectro CG-EM (IQ) (No. 15), presentó un M⁺+1 de 330 (100% de abundancia), el cual es el pico base del espectro.

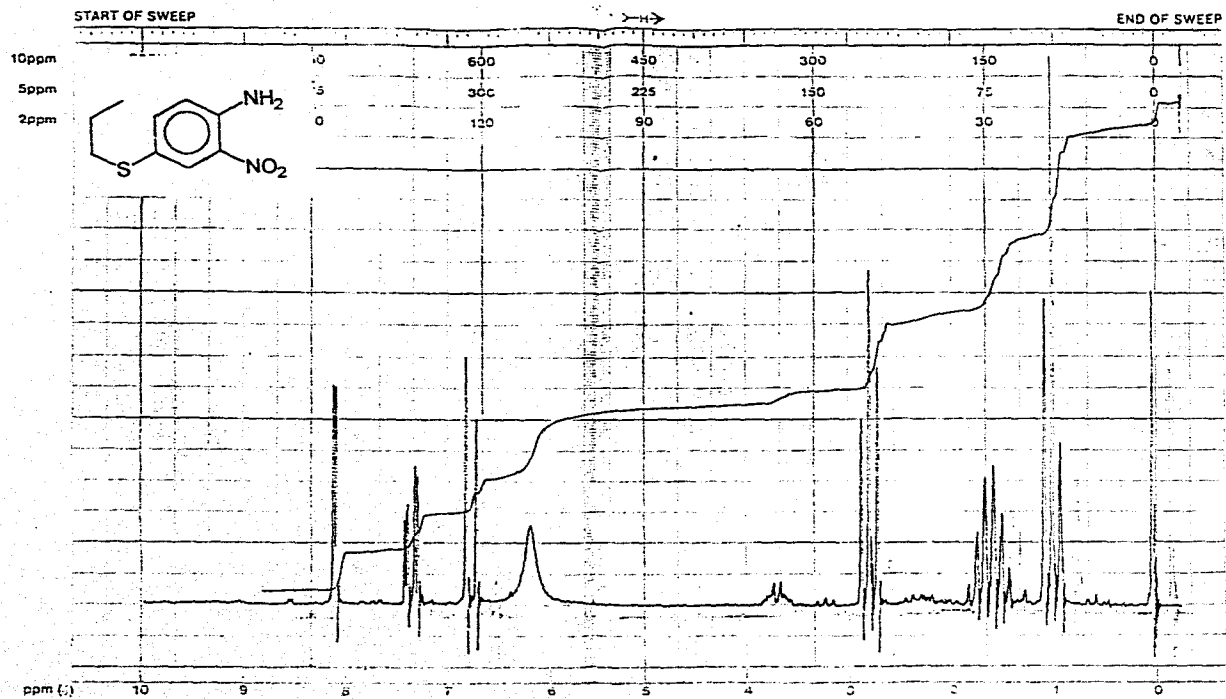
ESPECTROS





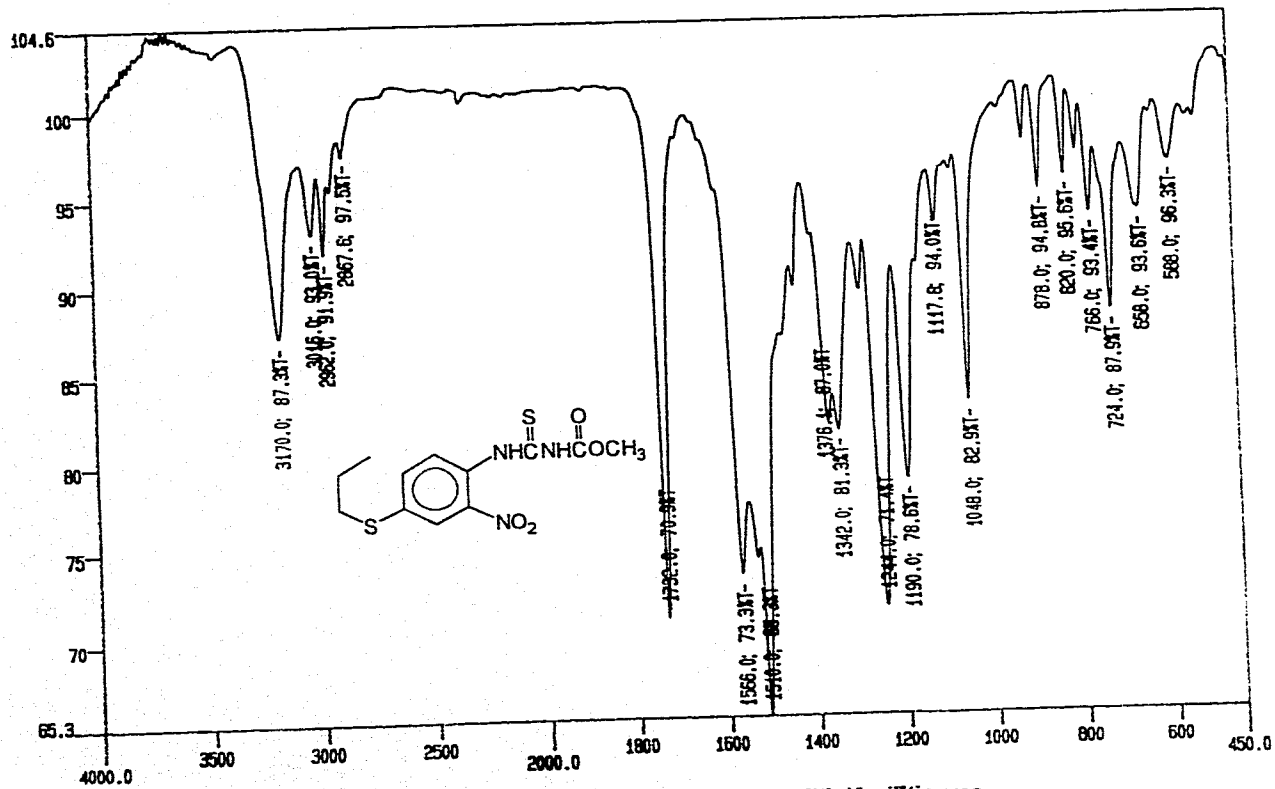
ESPECTRO No. 2. ¹H RMN : 2-nitro-4-tiocianoanilina.

EM-390 90 MHz MMR SPECTROMETER

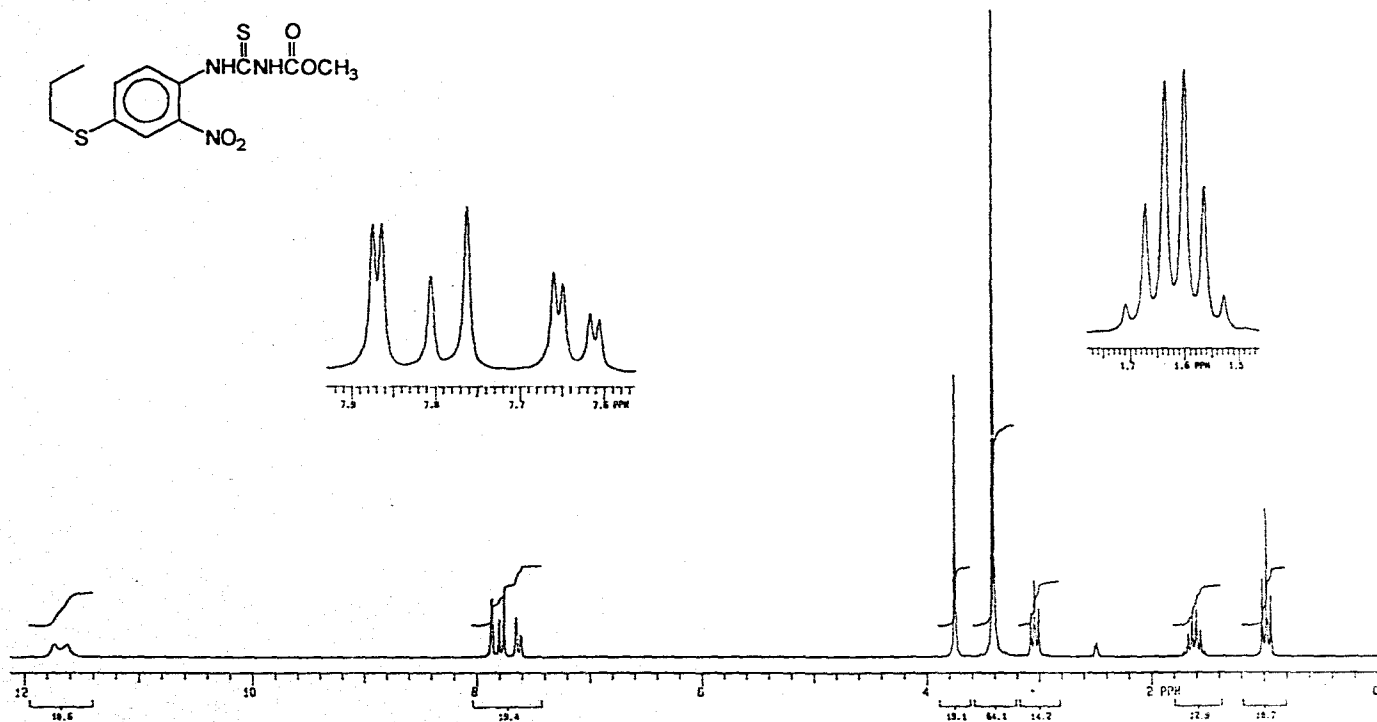
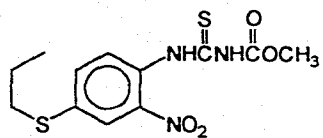


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

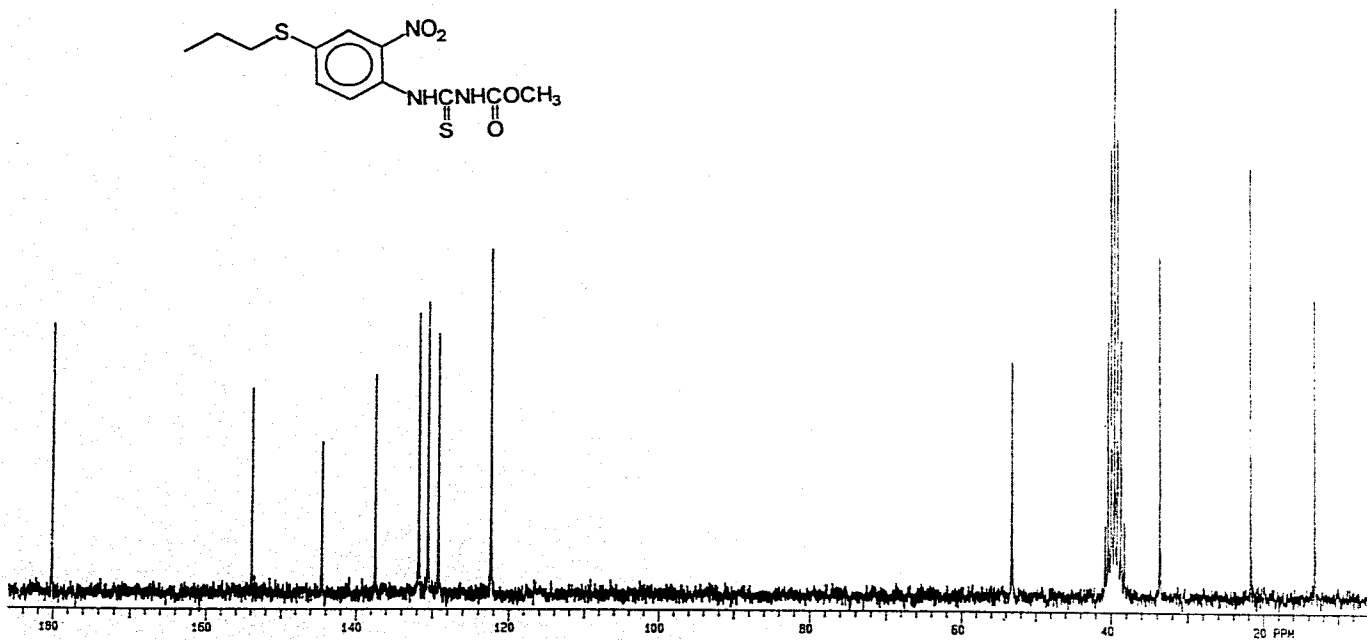
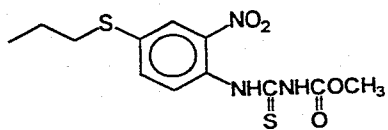
ESPECTRO No. 3. ¹H RMN : 2-nitro-4-propiltioanilina.



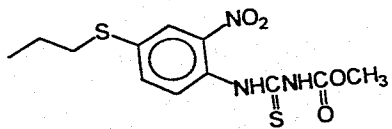
ESPECTRO No. 4. IR : N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propilthio)fenil]tiurea.



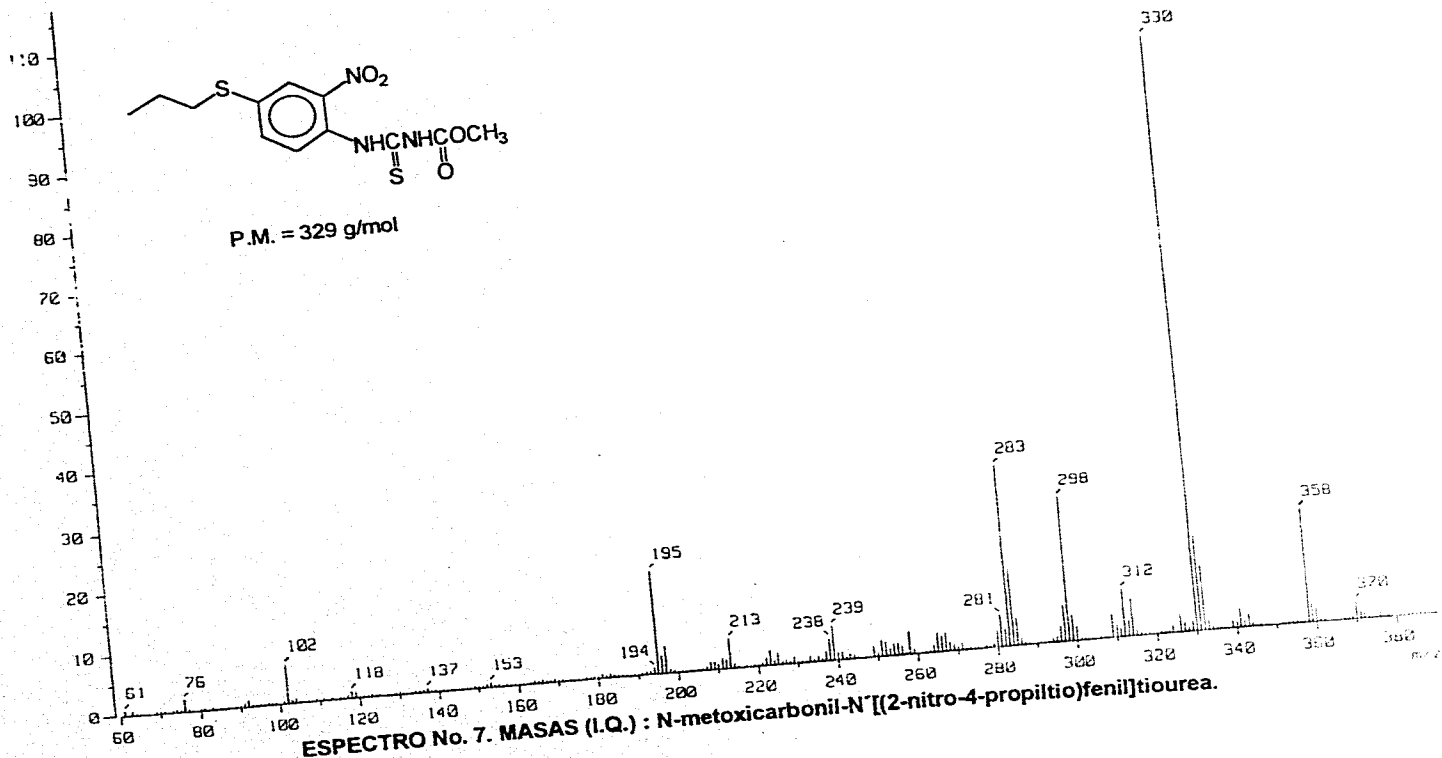
ESPECTRO No. 5. ¹H RMN : N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea.

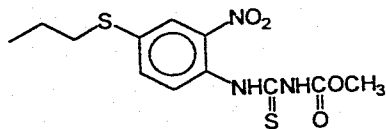


ESPECTRO No. 6. ¹³C RMN : N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-4-propiltio)fenil]tiourea.

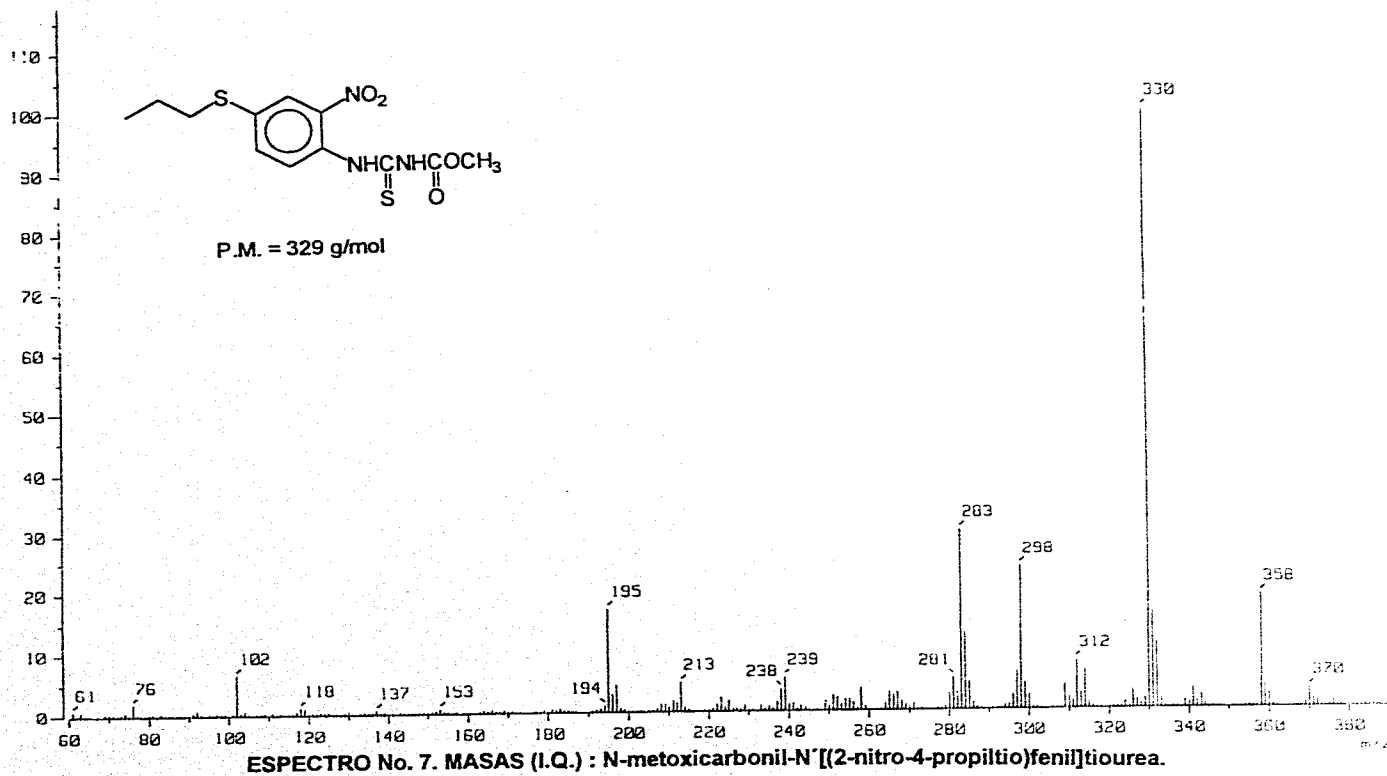


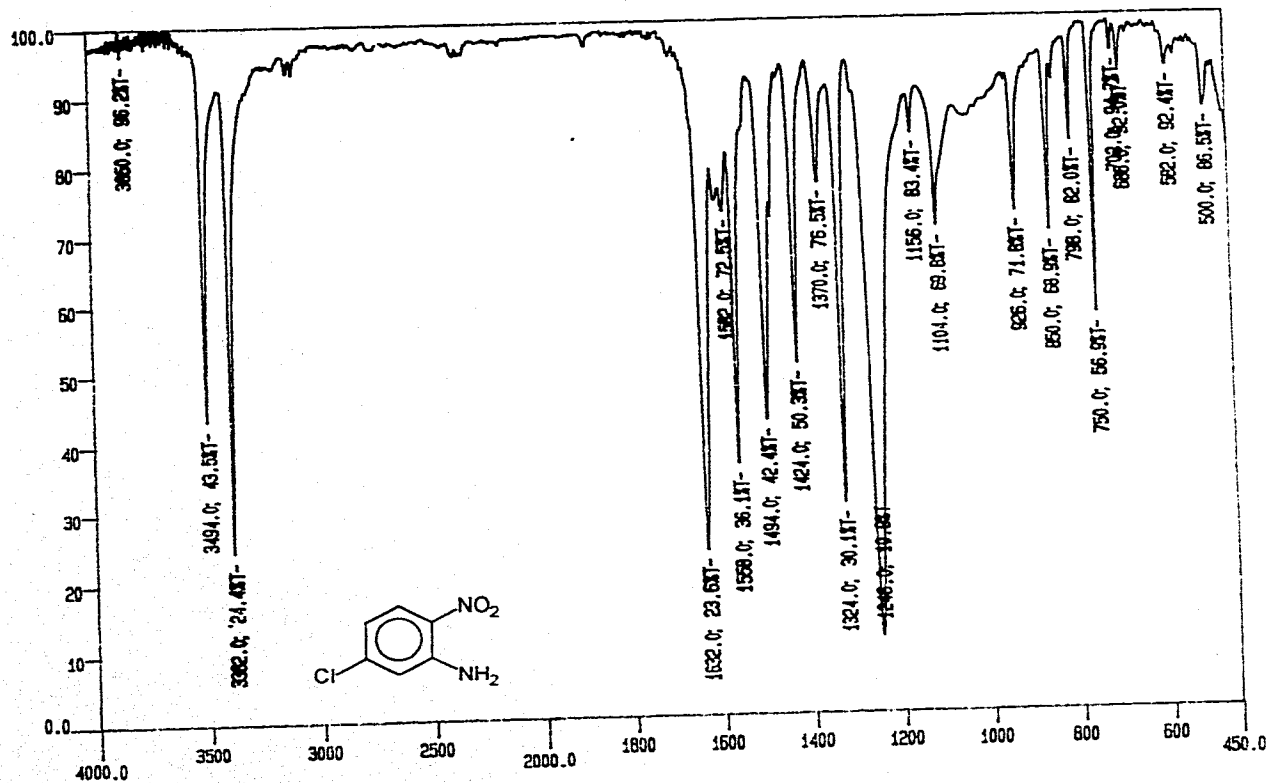
P.M. = 329 g/mol



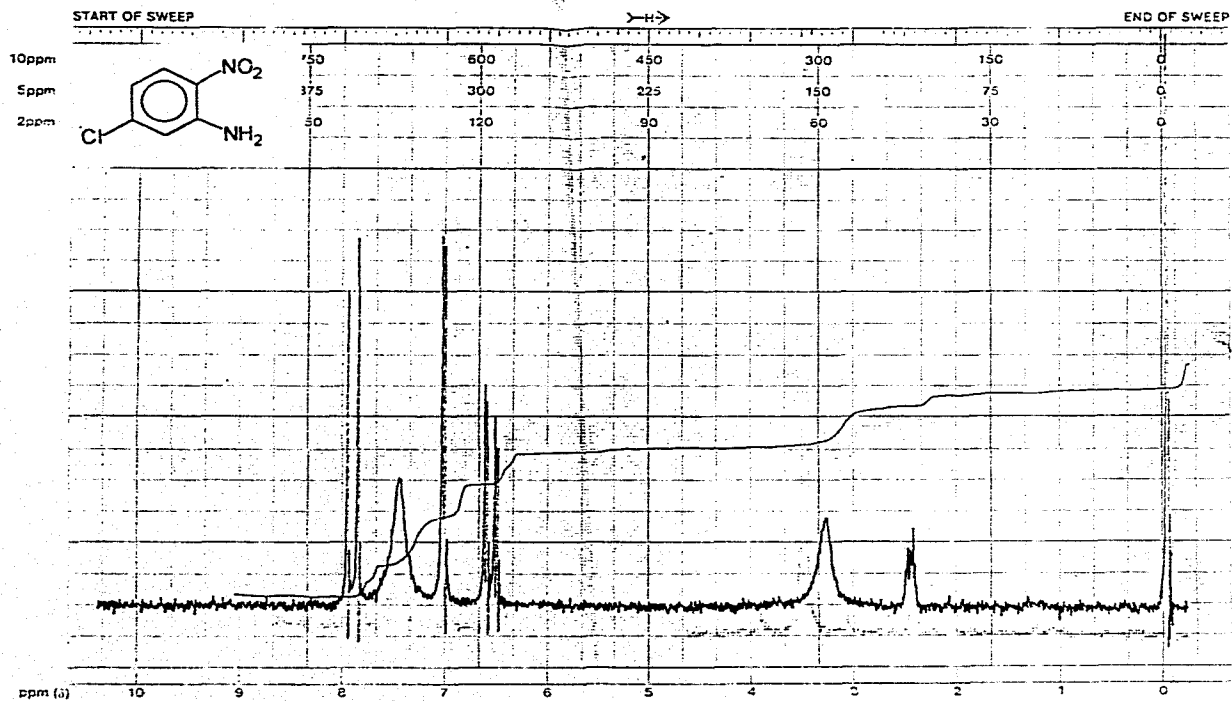


P.M. = 329 g/mol





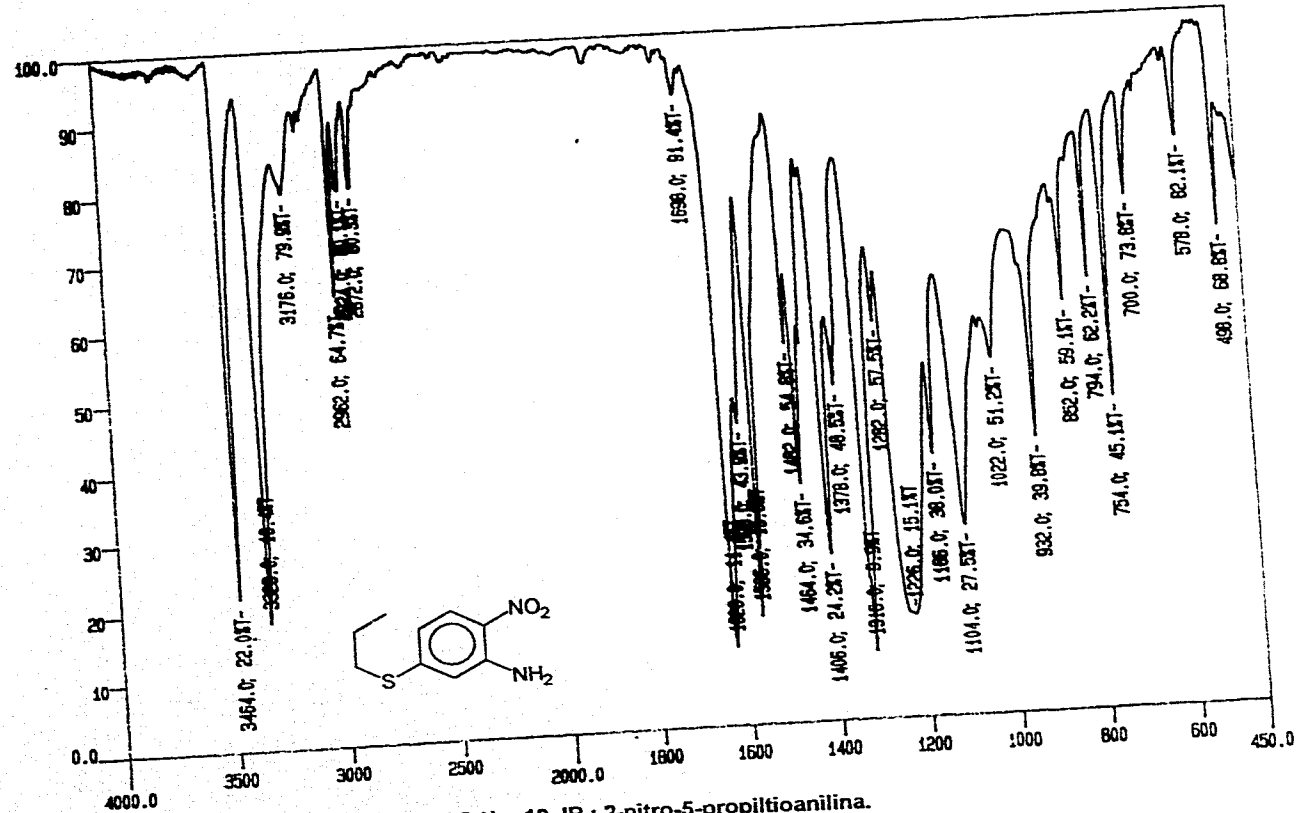
ESPECTRO No. 8. IR : 5-cloro-2-nitroanilina.

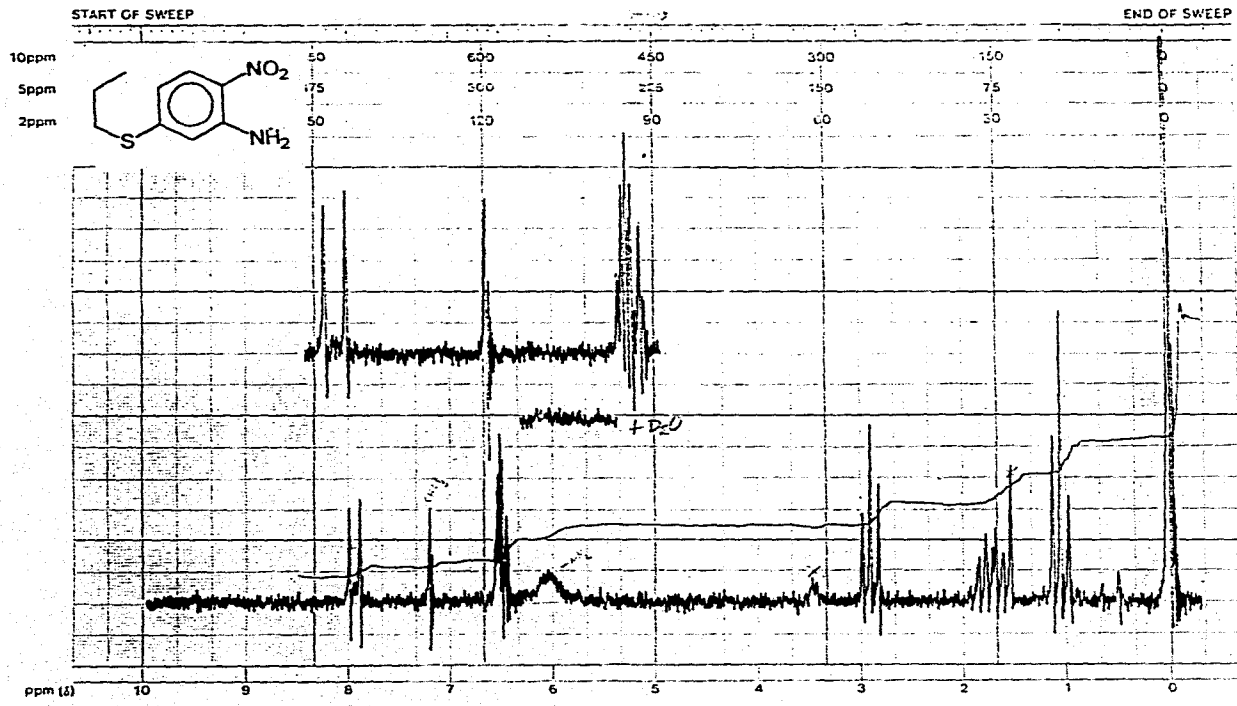


ESPECTRO No. 9. ¹H RMN : 5-cloro-2-nitroanilina.

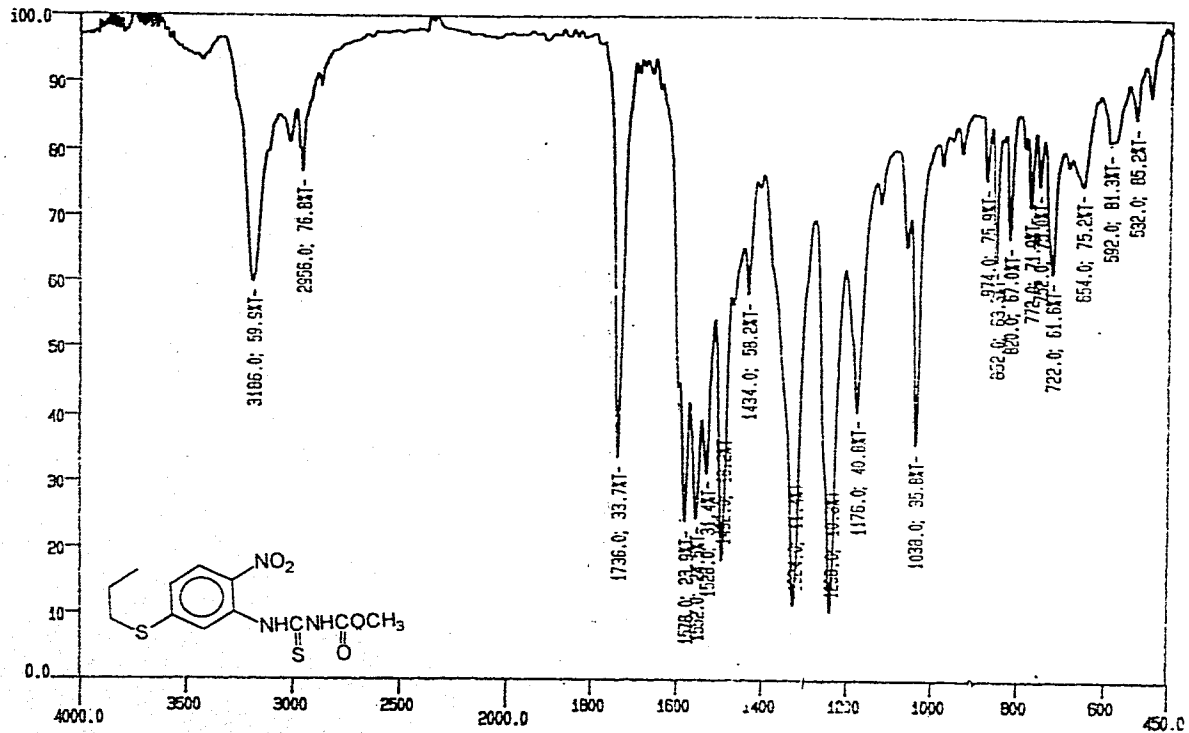
55

54

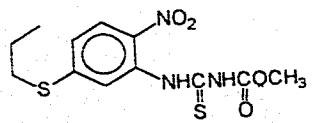


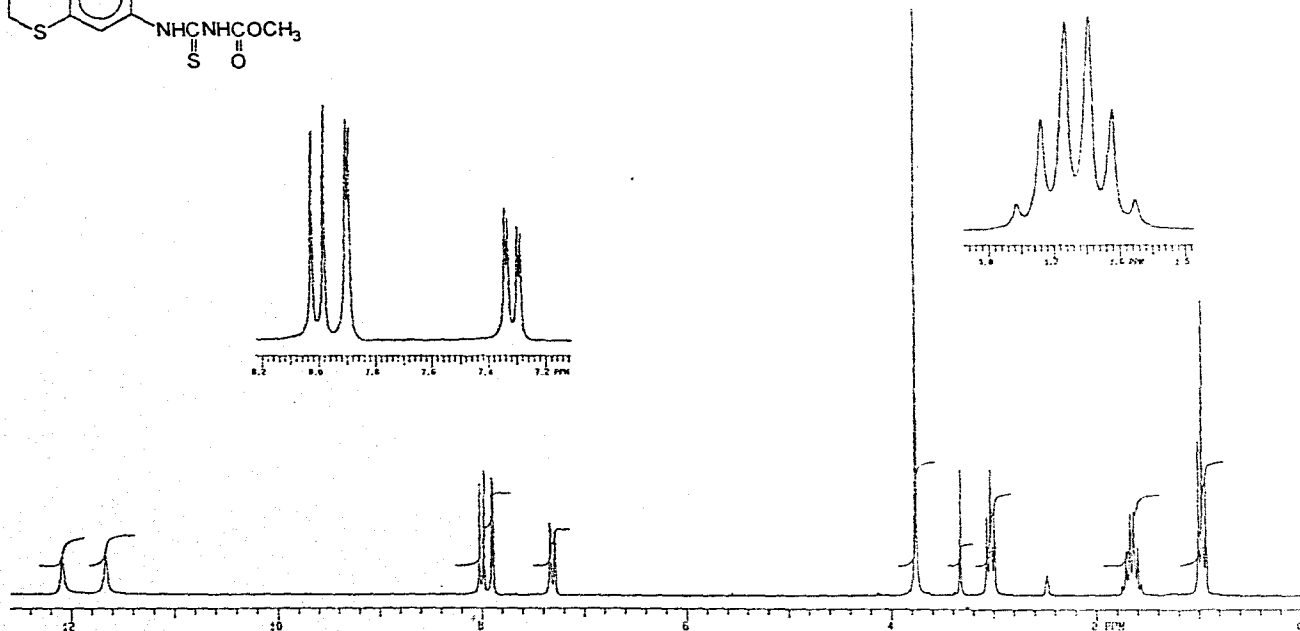
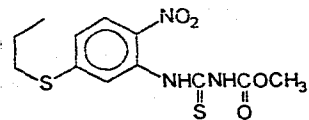


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

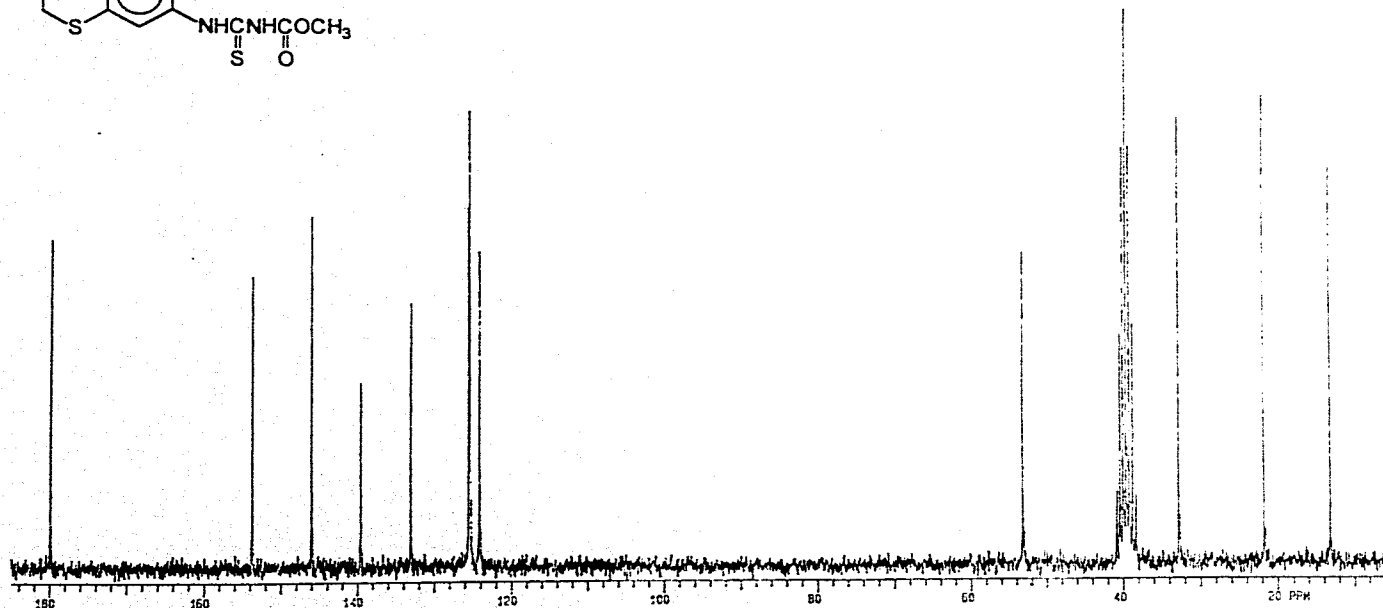
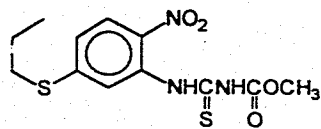


ESPECTRO No. 12. IR : N-metoxycarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea.

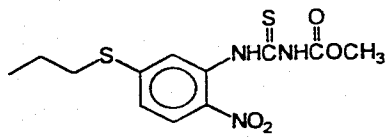




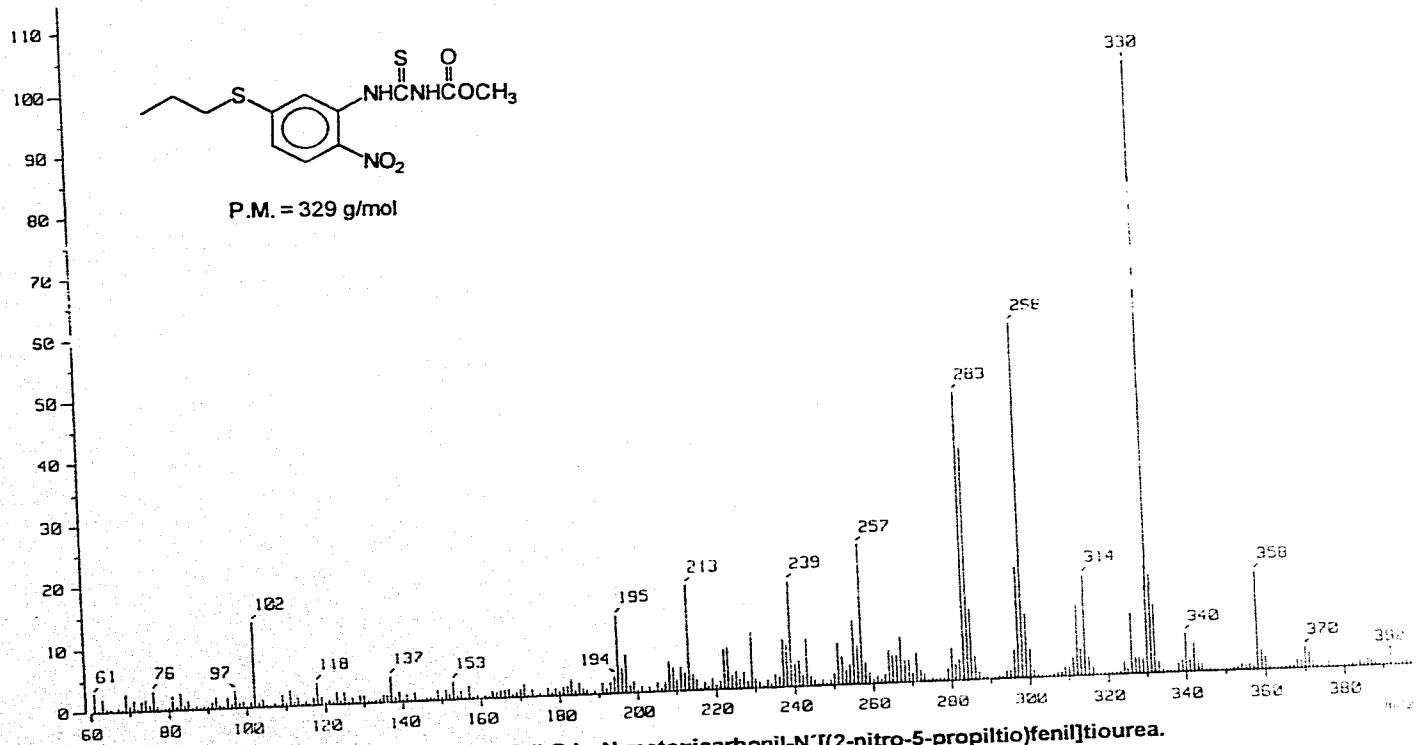
ESPECTRO No. 13. ¹H RMN : N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)feni]tiourea.



ESPECTRO No. 14. ¹³C RMN : N-metoxicarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiurea.



P.M. = 329 g/mol



ESPECTRO No. 15. MASAS (I.Q.) : N-metoxycarbonil-N'[(2-nitro-5-propiltio)fenil]tiourea.

BIBLIOGRAFIA

1. Sincula, A. A.; Yalkowsky, S. H. "Rationale for Design of Biologically Reversible Drug Derivates: Prodrugs". *J. Pharmaceutical Sciences*. 64, pp. 181-210, (1975).
2. Greene, D. S.; et al., "Preformulation". *Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Marcel Dekker Inc. U.S.A. 7, pp. 211-226, (1979).
3. Burger, A., *Medicinal Chemistry*. 3rd Ed. Wiley and Sons. V 1, pp. 583-600. New York, (1970).
4. Goodman, A. G., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed. Pergamon Press Inc. Cap. 40, pp. 959-977. New York, (1990).
5. Islip, P. J., *Burger's Medicinal Chemistry*. 4th Ed. M. Wolff. Part 2. Cap. 21, (1981).
6. William, O.F., *Principles of Medicinal Chemistry*. 3rd Ed. Lea and Febiger. Cap. 34, pp. 717-730, (1989).
7. Aluja, aline; et al., *Cisticercosis. Una recopilación documental*. Fondo de Cultura Económica; pp. 1-48. México, (1987).
8. Flisser, H.; et al., *Cysticercosis. Present States of Knowledge and Perspectives*.
9. Bowman y Rand. *Quimioterapia de Infecciones por Microorganismos Multicelulares. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas*. 2^a Ed. Interamericana; pp. 11-12, 16 y 37.2. México, (1984).
10. Del bruto, O.; Sotelo, J. "Neurocisticercosis". *Medicina de Hoy*. 6, pp. 21-24, (1987).
11. Korolkovas, A., *Development of Drugs. Essential of medicinal Chemistry*. 2nd Ed. John Wiley and Sons; pp. 53-139. U.S.A., (1988).
12. Sotelo, J.; et al. "Praziquantel in the Treatment of Neurocysticercosis: long term follow-up". *Neurology*. 35, pp. 752-755, (1985).
13. Baily, G. G. "Racemose Cysticercosis Treated with Praziquantel". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 83, pp. 95-96, (1989).
14. Moodley, M. "Neurocysticercosis: is Praziquantel the new hope?". *Lancet*. 1 (8632), pp.262-263, (1989).

BIBLIOGRAFIA

1. Sincula, A. A.; Yalkowsky, S. H. "Rationale for Design of Biologically Reversible Drug Derivates: Prodrugs". *J. Pharmaceutical Sciences*. 64, pp. 181-210, (1975).
2. Greene, D. S.; et al., "Preformulation". *Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Marcel Dekker Inc. U.S.A. 7, pp. 211-226, (1979).
3. Burger, A., *Medicinal Chemistry*. 3rd Ed. Wiley and Sons. V 1, pp. 583-600. New York, (1970).
4. Goodman, A. G., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed. Pergamon Press Inc. Cap. 40, pp. 959-977. New York, (1990).
5. Islip, P. J., *Burger's Medicinal Chemistry*. 4th Ed. M. Wolff. Part 2. Cap. 21, (1981).
6. William, O.F., *Principles of Medicinal Chemistry*. 3rd Ed. Lea and Febiger. Cap. 34, pp. 717-730, (1989).
7. Aluja, aline; et al., *Cisticercosis. Una recopilación documental*. Fondo de Cultura Económica; pp. 1-48. México, (1987).
8. Flisser, H.; et al., *Cysticercosis. Present States of Knowledge and Perspectives*.
9. Bowman y Rand. *Quimioterapia de Infecciones por Microorganismos Multicelulares. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas*. 2^a Ed. Interamericana; pp. 11-12, 16 y 37.2. México, (1984).
10. Del bruto, O.; Sotelo, J. "Neurocisticercosis". *Medicina de Hoy*, 6, pp. 21-24, (1987).
11. Korolkovas, A., *Development of Drugs. Essential of medicinal Chemistry*. 2nd Ed. John Wiley and Sons; pp. 53-139. U.S.A., (1988).
12. Sotelo, J.; et al. "Praziquantel in the Treatment of Neurocysticercosis: long term follow-up". *Neurology*, 35, pp. 752-755, (1985).
13. Baily, G. G. "Racemose Cysticercosis Treated with Praziquantel". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 83, pp. 95-96, (1989).
14. Moodley, M. "Neurocysticercosis: is Praziquantel the new hope?". *Lancet*, 1 (8632), pp.262-263, (1989).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bibliografía

15. Levin, J. A. "Praziquantel in the Treatment of Cysticercosis". J.A.M.A. 276, pp. 349-350, (1986).
16. Rosentein, E., Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. P.L.M. México, (1989).
17. Escobedo, F.; et al. "Albendazole Therapy for Neurocysticercosis". Arch. Intern. Méd. 147, pp. 738-741, (1987).
18. Hurtado, P.M. "Farmacocinética Clínica del Albendazol". Tesis de Maestría en Biofarmacia. Facultad de Química UNAM. México, (1991).
19. Alárcón, F.; et al. "Neurocysticercosis: short course of Treatment with Albendazole". Arch. Neurol. 46, pp. 1231-1236, (1989).
20. Agapejev, S.; et al. "Neurocysticercosis: Treatment with Albendazole and Dextrochloropheniramine". Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 83, pp. 377-383, (1989).
21. Brutto, O.H.; et al. "Albendazole Therapy for Subarachnoid and Ventricular Cysticercosis". J. Neurosurg. 72, pp. 816-817, (1990).
22. Horton, J.; et al. "Neurocysticercosis: Treatment with Albendazole". Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 84, pp. 174-175, (1990).
23. Prieto, G.; et al. "Tissue Levels of Albendazole after in vivo Intestinal and Gastric Absorption in rats". J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 6, pp 1059-1063, (1988).
24. Marriner, S.; et al. "Pharmacokinetics of Albendazole in Man". Eur. J. Clin. Pharmacol. 30, pp. 705-708, (1986).
25. Telles, G.E.; et al. "Treatment of Neurocysticercosis with Flubendazole". Am. J. Trop. Med. Hyg. 33, pp. 705-708, (1984).
26. Dawson, M. Watson T.R. "4-Amino-3-(3'-metoxicarbonil-2'-tioureido)benzophenone, a prodrug of Mebendazole. European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 8, pp. 329-334. (1983).
27. Walchsoofer N., Delabre-Defayolle I., Paris J., Petavy A.F. "In Vivo Morphological Damage Induced by a New Benzimidazole Prodrug in *Echinococcus multilocularis* Metacestodes". J. Pharm. Sci. 79, pp. 606-608. (1990).

Bibliografía

28. Thomas, J. W.; Baton, R., Pat. USA, 4152522, 1979, otorgada a Ethyl Corporation, Richmond, Va.
29. Orea, E. E. P.; Tesis de licenciatura (Q.F.B.), Universidad Femenina de México, México (1994).
30. Catálogo Aldrich 1994-1995, pp. 340.
31. Hernandez-luis, F.; Castillo, R. "Los profármacos: una Alternativa en la investigación Químico Farmacéutica. Parte II". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 24 (3). pp.32-39. (1993).