



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**DISEÑO, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE DERIVADOS DEL 2-
(TRIFLUOROMETIL)BENCIMIDAZOL**

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

NOMBRE: Juan Gabriel

Navarrete Vázquez

FECHA: 7 de Mayo de 2004

FIRMA: [Signature]

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JUAN GABRIEL NAVARRETE VÁZQUEZ



TUTOR: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

AÑO: 2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

JURADO

Presidente:	Dr. Ángel Guzmán Sánchez
Primer vocal:	Dr. Manuel Jiménez Estrada
Segundo vocal:	Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa
Tercer vocal:	Dr. Carlos Cerda García-Rojas
Secretario:	Dra. Lilián Yépez Mulia
Primer suplente:	Dr. Guillermo Penieres Carrillo
Segundo suplente:	Dr. Francisco Hernández Luis

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Bajo la dirección del Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

A Araceli, mi amada Madre, por su calor, humor, inspiración, pero más que nada, por sus genes.

AGRADECIMIENTOS

Mi mas sincera gratitud y admiración al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por la dirección de este trabajo y por su guía y apoyo invaluable durante mis estudios de posgrado.

También agradezco en forma especial las innumerables asesorías de la M. en C. Maria Alicia Hernández Campos a lo largo del desarrollo de esta investigación.

De igual manera aprecio los valiosos comentarios del Dr. Francisco Hernández Luis.

A la Dra. Lilián Yépez Mulia, Amparo Tapia y José González Aguilar, del Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Siglo XXI del IMSS , por la realización de las pruebas antiparasitarias.

A la Dra. Bibiana Chávez, del Departamento de Patología Experimental del CINVESTAV por los estudios de microscopia electrónica de transmisión.

A los miembros de mi comité tutorial, especialmente a la Dra. Rachel Mata de Spíndola, por los consejos oportunos proporcionados durante la realización del presente proyecto de tesis

A los miembros del jurado designado para la revisión del manuscrito de tesis, por sus valiosos comentarios y observaciones.

A la Q.F.B. Rosa Isela del Villar, Q. Georgina Duarte, Q.F.B. Margarita Guzmán y a la Q. Marisela Gutiérrez de la USAI, por la realización de todos los espectros.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Dirección de estudios de Posgrado, por las becas otorgadas durante mis estudios.

Agradezco también los apoyos económicos financiados a los proyectos CONACYT G34851-M y DGAPA IN202101

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	
1.1. Los bencimidazoles como sustancias biológicamente activas	3
1.2. Relaciones de Estructura-Actividad en los bencimidazoles	4
1.2.1. Modificaciones en el sitio A	4
1.2.2. Modificaciones en el sitio B	4
1.2.3. Modificaciones en el sitio C	5
1.2.4. Modificaciones en el sitio D	6
1.2.5. Resumen de la relación estructura-actividad	7
1.3. Mecanismos de acción antihelmíntica de los bencimidazoles	8
1.3.1. Inhibición del metabolismo de glucosa	8
1.3.2. Inhibición de la incorporación de glucosa	8
1.3.3. Inhibición de la polimerización de tubulina	8
1.4. Actividad biológica de 2-haloalquilbencimidazoles	9
1.4.1. Actividad herbicida	9
1.4.2. Actividad antihelmíntica	9
1.4.3. Actividad antibacteriana	10
1.4.4. Actividad antifúngica	10

1.4.5. Actividad citotóxica	11
1.4.6. Actividad dopaminérgica	11
1.4.7. Actividad antiprotozoaria	12
1.5. Protozoarios y helmintos como modelo biológico para la evaluación de compuestos con actividad antiparasitaria	13
1.6. Métodos sintéticos para preparar 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazoles	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	19
4. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO	21
4.1. Efectos especiales debido a la introducción de átomos de fluor en moléculas orgánicas	22
4.1.1. Aspectos estéricos	22
4.1.1. Aspectos electrónicos	23
4.2. El grupo trifluorometilo	23
4.3. Isosterismo y bioisosterismo	24
4.4. El grupo metilo	26
4.5. La regla de Lipinski (Ro5) en el diseño de fármacos	26
4.6. El reemplazo del grupo sulfóxido y la introducción del grupo CF ₃	28
4.7. Elección de los sustituyentes propiltio y propilsulfinilo	29
4.7.1. Diseño retrometabólico	29
4.8. Elección de los sustituyentes feniltio y fenilsulfinilo	30
4.9. Elección de los sustituyentes benzoílo y trifluorometilo	31
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	32
5.1. PARTE QUÍMICA	32
5.1.1. Metodología seguida para la síntesis de los compuestos 1-21	33
5.1.1.1. Síntesis de 5-cloro-2-nitroanilina (25)	33
5.1.1.2. Síntesis de 5-cloro- <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (69)	33
5.1.1.3. Síntesis de los compuestos 1-4, 7, 15-18, 21	33
5.1.1.4. Síntesis de <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (51)	35
5.1.1.5. Síntesis de los compuestos 8, 9	35
5.1.1.6. Síntesis de los compuestos 6, 13	36

5.1.1.7. Síntesis de los compuestos 5, 12	36
5.1.1.8. Síntesis de 1-fluoro-4-nitrobenceno (56)	37
5.1.1.9. Síntesis del compuesto 14	38
5.1.1.10. Síntesis de los compuestos 10, 11	39
5.1.1.11. Síntesis del compuesto 19	40
5.1.1.12. Síntesis del compuesto 20	40
5.2. PARTE BIOLÓGICA	42
5.2.1. Parásitos	42
5.2.2. Pruebas de susceptibilidad <i>in vitro</i> para <i>G. lamblia</i> y <i>T. vaginalis</i>	42
5.2.3. Obtención de las larvas musculares de <i>T. spiralis</i>	42
5.2.4. Ensayo <i>in vitro</i> (MTT/PMS) para evaluar el efecto de los derivados del 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol sobre el helminto <i>T. spiralis</i>	43
5.2.5. Ensayo <i>in vitro</i> para evaluar el efecto de los derivados del 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol sobre el helminto <i>C. elegans</i>	44
5.2.6. Evaluación de la toxicidad aguda en ratones	44
5.2.7. Microscopia electrónica de transmisión	45
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
6.1. Parte química	46
6.1.1. Síntesis de los 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazoles 1-21	46
6.1.2. Identificación estructural de los compuestos 1-21	51
6.1.2.1. Espectroscopia de IR	51
6.1.2.2. Espectroscopia de RMN ¹ H	51
6.1.2.3. Espectroscopia de RMN ¹³ C	52
6.1.2.4. Espectrometría de masas	60
6.1.3. Propuesta inicial de síntesis de los compuestos 1-4, 15-18, 21	61
6.1.4. Elucidación estructural del producto azoxi(diazenoxido), obtenido en la reducción catalítica de la trifluoroacetamida 90	62
6.1.5. Propuesta inicial de síntesis de los compuestos 8-11 y 14	66
6.1.6. Elucidación estructural del producto secundario de la reacción de S _N Ar entre el 4-cloronitrobenceno y el propanotiol	67
6.1.7. Rutas alternas para la síntesis de los compuestos 8-11	70

6.1.8. Elucidación estructural del producto secundario 115	72
6.1.9. Valor sintético del intermediario bencimidazólico 60	74
6.2. Parte biológica	75
6.2.1. Resultados de actividad antiprotozoaria de los compuestos contra <i>Giardia lamblia</i> y <i>Trichomonas vaginalis</i>	76
6.2.2. Resultados de actividad antihelmíntica de los compuestos contra <i>Trichinella spiralis</i> .	79
6.2.3. Resultados de actividad antihelmíntica de los compuestos contra <i>Caenorhabditis elegans</i> .	80
6.2.4. Evaluación de la toxicidad aguda en ratones del compuesto 14	81
6.2.5. Relación estructura-actividad antiprotozoaria (SAR)	82
6.2.6. Relación estructura-actividad antihelmíntica (SAR)	85
Resumen de la relación estructura actividad antiprotozoaria	88
Relación estructura actividad antihelmíntica	89
6.2.7. Estudios de microscopia electrónica	90
6.2.8. Valor del diseño retrometabólico	94
6.2.9. Propuesta de un grupo parasitofórico	95
7. CONCLUSIONES	96
PERSPECTIVAS	99
8. PARTE EXPERIMENTAL	100
8.1. Instrumentación	100
8.2. Cromatografía	101
8.3. Procedimientos experimentales para la preparación de los productos finales derivados del 2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (1-21)	102
8.3.1. 5(6)-(Propiltio)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (1)	102
8.3.2. 5(6)-(Propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (2)	103
8.3.3. 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (3)	104
8.3.4. 5(6)-(Fenilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (4)	105
8.3.5. 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (5)	106
8.3.6. 2,5(6)-Bis(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (6)	107
8.3.7. 5(6)-(2,3-Diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (7)	108

8.3.8. 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (8)	109
8.3.9. 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (9)	110
8.3.10. 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (10)	111
8.3.11. 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (11)	112
8.3.12. 5-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (12)	113
8.3.13. 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (13)	114
8.3.14. 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (14)	115
8.3.15. 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (15)	116
8.3.16. 1-Metil-6-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (16)	117
8.3.17. 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (17)	118
8.3.18. 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (18)	119
8.3.19. 6-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (19)	120
8.3.20. 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (20)	122
8.3.21. 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (21)	123
8.4. Procedimientos experimentales para la preparación de intermediarios	125
8.4.1. 3-Cloroacetanilida (23)	125
8.4.2. 5-Cloro-2-nitroacetanilida (24)	126
8.4.3. 5-Cloro-2-nitroanilina (25)	126
8.4.4. 2-Nitro-5-(propiltio)anilina (26)	127
8.4.5. 4-(Propiltio)-1,2-fenilendiamina (27)	128
8.4.6. 5-(Feniltio)-2-nitroanilina (28)	129
8.4.7. 4-(Feniltio)-1,2-fenilendiamina (29)	129
8.4.8. 4-Nitrobenzofenona (31)	130
8.4.9. 4-Aminobenzofenona (32)	130
8.4.10. <i>N</i> -(4-Benzoilfenil)acetamida (33)	131
8.4.11. <i>N</i> -(4-Benzoil-2-nitrofenil)acetamida (34)	132
8.4.12. 4-Amino-3-nitrobenzofenona (35)	132
8.4.13. 3,4-Diaminobenzofenona (36)	133
8.4.14. <i>N</i> -(4-Benzoil-2-nitrofenil)- <i>N</i> -metilacetamida (37)	133

8.4.15.	4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (38)	134
8.4.16.	3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (39)	135
8.4.17.	4-(Trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (41)	136
8.4.18.	<i>N</i> -[2-Nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (42)	136
8.4.19.	<i>N</i> -Metil- <i>N</i> -[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (43)	137
8.4.20.	<i>N</i> -Metil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (44)	138
8.4.21.	<i>N</i> ¹ -Metil-4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (45)	138
8.4.22.	5-(2,3-Diclorofenoksi)-2-nitroanilina (46)	139
8.4.23.	4-(2,3-Diclorofenoksi)-1,2-fenilendiamina (47)	140
8.4.24.	2-Nitroacetanilida (49)	140
8.4.25.	<i>N</i> -Metil-2-nitroacetanilida (50)	141
8.4.26.	<i>N</i> -Metil-2-nitroanilina (51)	141
8.4.27.	<i>N</i> -Metil-2-nitro-4-tiocianoanilina (52)	142
8.4.28.	<i>N</i> -Metil-2-nitro-4-propiltioanilina (53)	143
8.4.29.	<i>N</i> ¹ -Metil- 4-propiltio-1,2-fenilendiamina (54)	144
8.4.30.	1-Fluoro-4-nitrobenzeno (56)	144
8.4.31.	<i>N</i> -Metil-2-nitro-4-[(4-nitrofenil)tio]anilina (57)	145
8.4.32.	4-[(4-Aminofenil)tio]- <i>N</i> ¹ -metil-1,2-fenilendiamina (58)	146
8.4.33.	5-[(4-(Trifluoroacetamido)fenil)tio]-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> - bencimidazol (59)	147
8.4.34.	5-[(4-(Amino)fenil)tio]-1-metil-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol (60)	148
8.4.35.	1,2-Dicloro-3-(4-nitrofenoksi)benzeno (61)	149
8.4.36.	4-(2,3-Diclorofenoksi)anilina (62)	150
8.4.37.	4-(2,3-Diclorofenoksi)acetanilida (63)	150
8.4.38.	4-(2,3-Diclorofenoksi)-2-nitroacetanilida (64)	151
8.4.39.	4-(2,3-Diclorofenoksi)- <i>N</i> -metil-2-nitroacetanilida (65)	152
8.4.40.	4-(2,3-Diclorofenoksi)- <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (66)	153
8.4.41.	4-(2,3-Diclorofenoksi)- <i>N</i> ¹ -metil-1,2-fenilendiamina (67)	154
8.4.42.	5-Cloro- <i>N</i> -metil-2-nitroacetanilida (68)	154
8.4.43.	5-Cloro- <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (69)	155

8.4.44. <i>N</i> -Metil-2-nitro-5-(propiltio)anilina (70)	155
8.4.45. <i>N</i> ² -Metil-4-(propiltio)-1,2-fenilendiamina (71)	156
8.4.46. 5-(Feniltio)- <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (72)	157
8.4.47. 4-(Feniltio)- <i>N</i> ² -metil-1,2-fenilendiamina (73)	157
8.4.48. 3-Cloronitrotolueno (75)	158
8.4.49. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (76)	159
8.4.50. Cloruro de 3-cloro-4-nitrobenzoilo (77)	160
8.4.51. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (78)	160
8.4.52. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzofenona (79)	161
8.4.53. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (80)	162
8.4.54. 2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (82)	162
8.4.55. 2-Nitro-5-(trifluorometil)anilina (83)	163
8.4.56. <i>N</i> -[2-Nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (84)	164
8.4.57. <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (85)	165
8.4.58. <i>N</i> -Metil-2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (86)	165
8.4.59. <i>N</i> ² -Metil-4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (87)	166
8.4.60. 5-(2,3-Diclorofenoxi)- <i>N</i> -metil-2-nitroanilina (88)	167
8.4.61. 4-(2,3-Diclorofenoxi)- <i>N</i> ² -metil-1,2-fenilendiamina (89)	168
9. REFERENCIAS	169
10. ESPECTROS	180
11. PUBLICACIÓN DERIVADA DE ESTA INVESTIGACIÓN	222

RESUMEN

En este trabajo se describe el diseño, síntesis y evaluación antiparasitaria de los siguientes derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol: 5(6)-(propiltio)- (1); 5(6)-(propilsulfinil)- (2); 5(6)-(feniltio)- (3); 5(6)-(fenilsulfinil)- (4); 5(6)-benzoil- (5); 5(6)-(trifluorometil)- (6); 5(6)-(2,3-diclorofenoxi)- (7); 1-metil-5-(propiltio)- (8); 1-metil-5-(propilsulfinil)- (9); 5-(feniltio)-1-metil- (10); 5-(fenilsulfinil)-1-metil- (11); 5-benzoil-1-metil- (12); 1-metil-5-(trifluorometil)- (13); 5-(2,3-diclorofenoxi)-1-metil- (14); 1-metil-6-(propiltio)- (15); 1-metil-6-(propilsulfinil)- (16); 6-(feniltio)-1-metil- (17); 6-(fenilsulfinil)-1-metil- (18); 6-benzoil-1-metil- (19); 1-metil-6-(trifluorometil)- (20); y 6-(2,3-diclorofenoxi)-1-metil- (21).

La estructura de estos compuestos se determinó por los datos de los espectros de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y masas.

Los compuestos preparados en este estudio se sometieron a pruebas de susceptibilidad *in vitro* contra el protozooario intestinal *Giardia lamblia*, el protozooario del tracto urogenital *Trichomonas vaginalis*, y los helmintos *Trichinella spiralis* y *Caenorhabditis elegans*. El efecto de los compuestos más activos se observó mediante técnicas de microscopía electrónica de transmisión.

Los compuestos **6, 7, 11, 14, 21** tuvieron actividad del orden nanomolar contra *G. lamblia* y fueron 2, 22, 13, 41 y 19 veces más potentes que el metronidazol (medicamento de elección para esta protozoosis), respectivamente. Los compuestos **10, 12, 13** y **19** mostraron actividad similar a la del metronidazol. Los compuestos **1, 3, 4, 5** y **15** tuvieron actividad moderada, mientras que los compuestos **2, 8, 9, 16, 17, 18, 20** no mostraron actividad apreciable.

En relación con *T. vaginalis* se observó el siguiente patrón de actividad: los compuestos **9, 10, 11, 14, 21** fueron 4, 2, 4, 13 y 2 veces más activos que el metronidazol, mientras que los compuestos **6** y **8** mostraron valores similares al presentado por el metronidazol.

Los compuestos **1, 4, 7** fueron 10, 3 y 6 veces más activos que el albendazol; los compuestos **2, 3, 13, 15** tuvieron actividad similar a este fármaco, en tanto que los compuestos restantes no observaron actividad significativa.

En cuanto a la determinación del efecto de los compuestos frente a la larva muscular de *T. spiralis*, sólo el compuesto **14** redujo la viabilidad de la larva con mejores resultados que el albendazol (medicamento de elección para las helmintosis). Este compuesto redujo al 80% la viabilidad de la larva muscular de *T. spiralis* a la máxima concentración

probada (1.88 μM), mientras que el albendazol la redujo al 67%. El compuesto **14** redujo en 38% la viabilidad de *C. elegans* a la concentración de 1 μM ; mientras que el mebendazol no mostró reducción alguna a esta concentración.

El compuesto regioisomérico **21** fue igual de eficaz que el albendazol contra *T. spiralis*, los demás compuestos mostraron tener menor actividad; sin embargo, todos ellos tuvieron un comportamiento dosis-respuesta favorable, destacando el compuesto **15**.

Los resultados obtenidos muestran que el compuesto **14** tuvo un amplio espectro de actividad contra los protozoarios y helmintos probados. Este compuesto fue 40 y 13 veces más activo que el metronidazol contra *G. lamblia* y *T. vaginalis*. Asimismo, mostró ser igual de activo que el albendazol contra *G. lamblia*, pero 204 veces más efectivo contra *T. vaginalis*. Los resultados de toxicidad aguda para el compuesto **14** mostraron una DL_{50} mayor de 500 mg/kg en ratas. Este compuesto será utilizado como prototipo para generar otras moléculas activas mediante el estudio de las relaciones cuantitativas estructura-actividad y diseño de fármacos asistido por computadora.

La relación estructura-actividad antiparasitaria revela una clara influencia de las propiedades electrónicas, estéricas y del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico para generar una buena actividad biológica.

ABSTRACT

In this thesis are described the design, synthesis and antiparasitic activity of the following 2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole derivatives: 5(6)-(propylthio)- (1); 5(6)-(propylsulfinyl)- (2); 5(6)-(phenylthio)- (3); 5(6)-(phenylsulfinyl)- (4); 5(6)-benzoyl- (5); 5(6)-(trifluoromethyl)- (6); 5(6)-(2,3-dichlorophenoxy)- (7); 1-methyl-5-(propylthio)- (8); 1-methyl-5-(propylsulfinyl)- (9); 1-methyl-5-(phenylthio)- (10); 1-methyl-5-(phenylsulfinyl)- (11); 5-benzoyl-1-methyl (12); 1-methyl-5-(trifluoromethyl)- (13); 5-(2,3-dichlorophenoxy)-1-methyl- (14); 1-methyl-6-(propylthio)- (15); 1-methyl-6-(propylsulfinyl)- (16); 1-methyl-6-(phenylthio)- (17); 1-methyl-6-(phenylsulfinyl)- (18); 6-benzoyl-1-methyl- (19); 1-methyl-6-(trifluoromethyl)- (20); and 6-(2,3-dichlorophenoxy)-1-methyl- (21).

All compounds were consistent with by m.p., IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry and elementary analyzes data.

Compounds synthesized in this work were tested *in vitro* against the protozoa *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*, and the helminths *Trichinella spiralis* and *Caenorhabditis elegans*. The effect of the most potent compounds was determined by transmission electron microscopy.

Compounds **6**, **7**, **11**, **14**, **21** had nanomolar activity against *G. lamblia*; they were 2, 22, 13, 41 y 19 times more potent than metronidazole (the drug of choice for protozoosis), respectively.

In relation to *T. vaginalis*, compounds **9**, **10**, **11**, **14**, **21** were 4, 2, 4,13 y 2 times more potent than metronidazole.

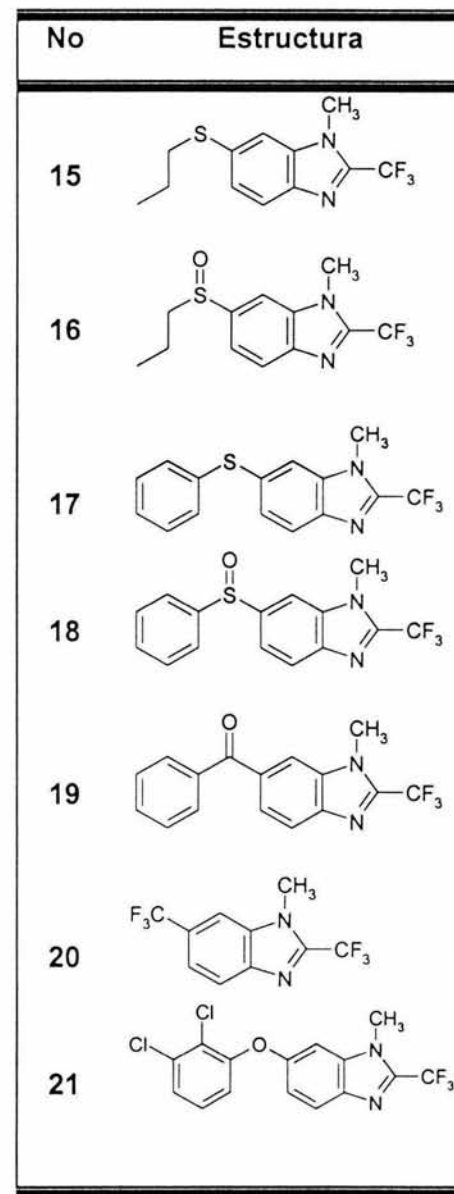
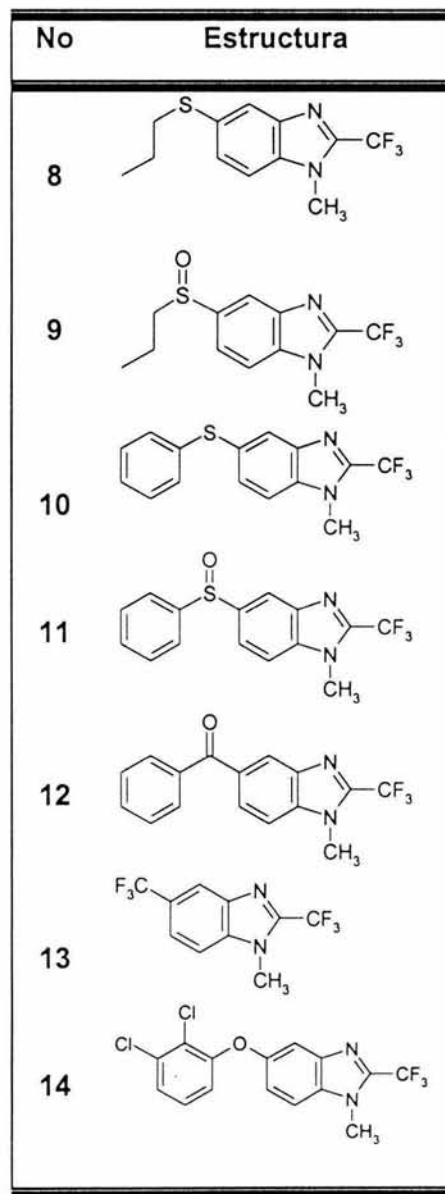
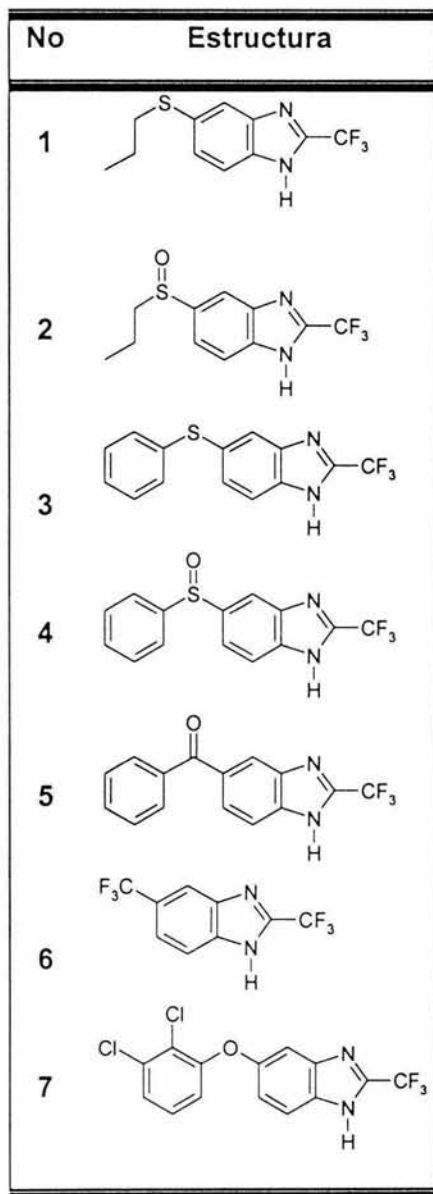
The anthelmintic test against *T. spiralis* muscular larvae showed that only compound **14** diminished the viability of this helminth, better than albendazole (the drug of choice for helminthiosis). Its regioisomeric isomer **21** showed the same efficacy as albendazole. The rest of the compounds were less active than albendazole, but all of them showed a doses-response behavior.

The results obtained show that compound **14** had a wide antiparasitic spectrum against protozoa and helminths tested. This compound was 40 and 13 times more active than metronidazole against *G. lamblia* and *T. vaginalis*. Also, It showed the same activity as albendazole against *T. vaginalis*, but 204 times more potent. The anthelmintic activity of compound **14** was better than albendazole. It decreased 80% the viability of *T. spiralis*.

Against *C. elegans*, it decreased the 38% of viability, tested at 1 μ M. Mebedazole was used as positive control, and it had no activity at this concentration.

The acute toxicity in rats showed by this compound was measured, the LD₅₀ was over 500 mg/K.

The antiparasitic structure-activity relationships revealed a clear influence of the electronic and steric properties of the substituents, as well as the and the substitution pattern of the benzimidazole ring.



Estructuras de los compuestos diseñados y sintetizados en esta tesis

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis gastrointestinales son uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo; especialmente en países en vías de desarrollo, en los que se encuentra México.¹ Dentro de estas infecciones, las protozoosis y las helmintosis tienen altos índices de morbilidad y mortalidad, debido a las diarreas severas e infecciones invasivas que estos parásitos causan. De acuerdo a estimaciones de la OMS, más de la mitad de la población mundial padece de alguna infección parasitaria causada por helmintos y protozoarios.¹

La terapia actual para el tratamiento de algunas protozoosis es efectiva. Los fármacos de elección son nitroderivados, como el metronidazol, la furoxona y recientemente, la nitazoxanida. Sin embargo, la mayoría de estos agentes terapéuticos tienen efectos secundarios severos, como generación de estrés oxidativo, mutaciones y cáncer.²⁻⁴ En el caso de las helmintosis, los fármacos de elección son los bencimidazol-2-carbamatos (BC), como el albendazol (ABZ) y el mebendazol (MBZ). Aunque estos fármacos no tienen efectos secundarios severos, su uso está limitado al tratamiento de parasitosis del tracto gastrointestinal. Si bien los BC también se usan para el tratamiento de las helmintosis sistémicas, como la trichinellosis y la neurocisticercosis,⁵ debido a su alta polaridad, pobre absorción y baja biodisponibilidad, los tratamientos son prolongados (> 3 meses) y requieren altas dosis (≥ 7 mg/kg).⁶

El uso antiparasitario de los nitroderivados y BC se ve seriamente amenazado por el desarrollo de resistencia por parte de los parásitos a este tipo de fármacos.^{7,8}

Considerando la alta prevalencia de las enfermedades causadas por parásitos, las cualidades antiparasitarias de los nitroderivados y BC, así como sus desventajas, es necesario la creación de nuevas moléculas que posean más ventajas que las ya conocidas, para su uso en la terapia de las enfermedades parasitarias en humanos y animales.

Con la intención de contribuir a la solución de esta problemática, a través de obtener información básica sobre los requerimientos estructurales para la actividad antiparasitaria en protozarios y helmintos, en este proyecto de tesis se diseñaron, sintetizaron y se evaluó el potencial antiparasitario de 21 nuevos derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol.⁹

1. ANTECEDENTES

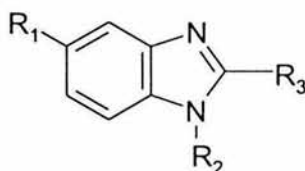
1.1. Los bencimidazoles como sustancias biológicamente activas

El núcleo bencimidazólico es reconocido como un heterociclo versátil en la investigación químico-farmacéutica debido a su amplio espectro de actividad biológica (antifúngica, antiparasitaria, antiviral, antimicrobiana).¹¹⁻²³

El descubrimiento en 1961 de un derivado bencimidazólico, el tiabendazol, como fármaco antiparasitario, abrió una nueva era en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales causadas por helmintos. Sin embargo, el tiabendazol es fácilmente metabolizado por hidroxilación aromática, generando el 5-hidroxtiabendazol, el cual posee una vida media de 11 minutos en ratas, reduciendo así la efectividad del fármaco.^{10, 24}

Diversas modificaciones estructurales realizadas al tiabendazol dieron lugar a una nueva generación de compuestos antihelmínticos utilizados en medicina humana y veterinaria, conocidos como los bencimidazol-2-carbamatos de metilo, de los cuales el albendazol y el mebendazol son los más representativos de este grupo (Tabla 1).¹⁰

Tabla 1. Bencimidazoles utilizados en la terapéutica



Nombre Genérico	R ₁	R ₂	R ₃
tiabendazol	4-tiazolilo	-H	-H
cambendazol	4-tiazolilo	-H	-NHCOO <i>i</i> -Pr
carbendazim	-NHCOOCH ₃	-H	-H
benomil	-H	-CONH <i>n</i> -Bu	-H
parbendazol	-NHCOOCH ₃	-H	<i>n</i> -Bu
mebendazol	-NHCOOCH ₃	-H	-COC ₆ H ₅
fenbedazol	-NHCOOCH ₃	-H	-SC ₆ H ₅
albendazol	-NHCOOCH ₃	-H	-S <i>n</i> -Pr
oxifendazol	-NHCOOCH ₃	-H	-O <i>n</i> -Pr
ricobendazol	-NHCOOCH ₃	-H	-S <i>o</i> <i>n</i> -Pr
triclabendazol	-SCH ₃	-H	-OC ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂

En la actualidad, el albendazol se ha caracterizado por ser el bencimidazol con el espectro antihelmíntico más amplio. En dosis únicas de 400 mg, ha sido efectivo contra casi todas las infecciones intestinales ocasionados por nematodos y cestodos. Se ha reportado también que el albendazol muestra actividad contra protozoarios como *Giardia lamblia*, siendo aún más efectivo que el metronidazol, aunque muestra una escasa actividad contra *Entamoeba histolytica*.²⁵

1.2. Relaciones de Estructura-Actividad en los bencimidazoles

Los sitios en donde se han llevado a cabo las principales modificaciones moleculares en el núcleo bencimidazólico se presentan en la Figura 1.

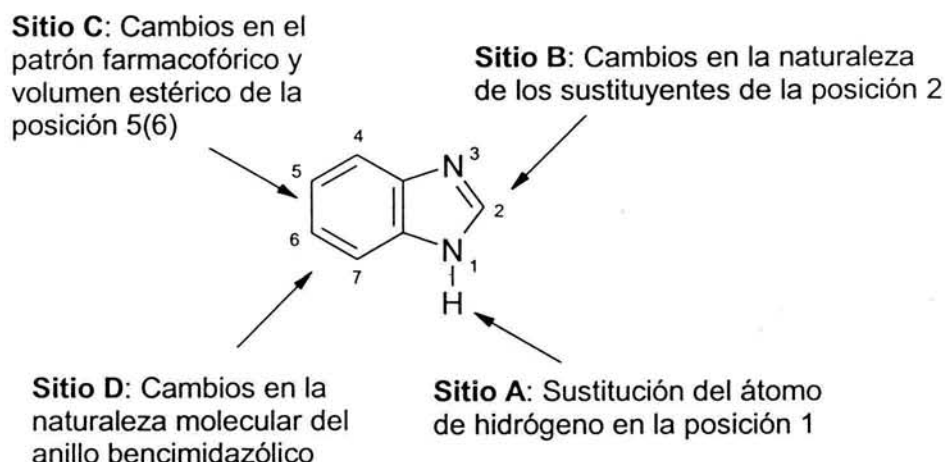


Figura 1. Sitios de modificación molecular en los bencimidazoles antihelmínticos

1.2.1. Modificaciones en el sitio A

La naturaleza nucleofílica del nitrógeno de la posición 3 ha sido utilizada para preparar una enorme cantidad de 1-alquil, aril, acil y arilalquil bencimidazoles, con la intención de entender el papel que desempeña el átomo de hidrógeno en la actividad antihelmíntica.^{10, 24}

1.2.2. Modificaciones en el sitio B

Debido a que la naturaleza del sustituyente en la posición 2 del bencimidazol desempeña un papel importante en el perfil antihelmíntico de la

molécula resultante, se han realizado una gran variedad de modificaciones estructurales en esta posición.^{10, 24}

1.2.3. Modificaciones en el sitio C

La presencia de un grupo farmacofórico en las posiciones 5(6) de los bencimidazoles 2-sustituidos es un factor importante para determinar el perfil biológico de estos compuestos. Los sustituyentes en estas posiciones previenen que la molécula sufra de metabolismo oxidativo y pierda actividad.^{10, 24}

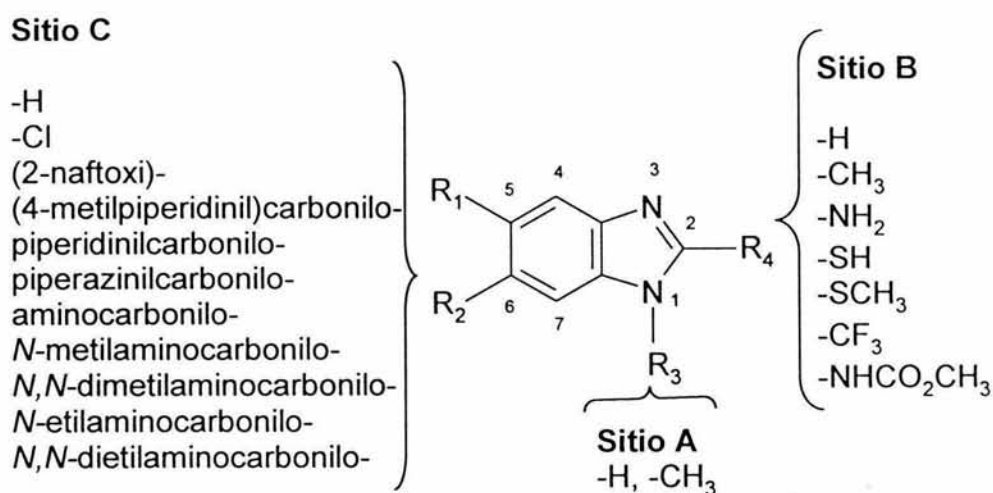


Figura 2. Derivados bencimidazólicos con actividad antiparasitaria

Estudios recientes realizados en el departamento de Farmacia de la Facultad de Química, UNAM y el IMSS Centro Médico siglo XXI, sobre la actividad biológica de 40 derivados bencimidazólicos (Figura 2),²⁵⁻³¹ mostraron los siguientes resultados:

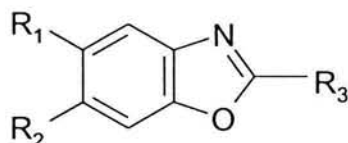
- Contra los protozoarios *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*, la mayoría de los compuestos fueron más activos que el metronidazol y albendazol; especialmente cuando R₁ y R₂ = H o Cl y R₄ = CF₃ o SCH₃.
- Contra el helminto *Trichinella spiralis*, la actividad fue equiparable a la del albendazol en los compuestos con R₁ y R₂ = Cl, y fue superior cuando R₁ y R₂ = naftoxi y R₃ = CH₃.

- También se determinó, por microscopía electrónica y estudios de unión a tubulina, que el mecanismo de acción de los 40 derivados es diferente al de los CB, excepto para aquellos en donde $R_3 = H$ y $R_4 = NHCO_2CH_3$.

1.2.4. Modificaciones en el sitio D

El reemplazo del NH del núcleo bencimidazólico por S u O para formar benzotiazoles y benzoxazoles (Tabla 2) respectivamente, disminuye la actividad antiparasitaria.^{24, 32, 33}

Tabla 2. Benzoxazoles sintetizados como análogos del bencimidazol

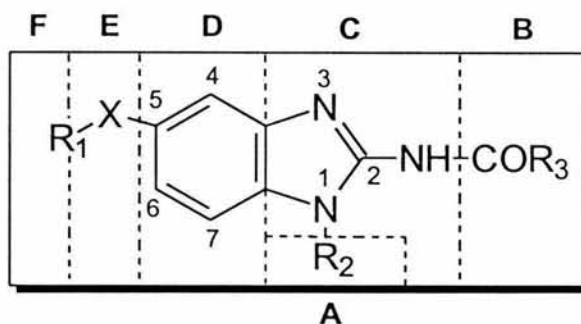


R ₁	R ₂	R ₃
H	H	CH ₃
H	H	NH ₂
H	H	NHCOOCH ₃
H	H	H
H	H	SH
H	H	SCH ₃
H	H	CF ₃
Cl	H	CH ₃
Cl	H	NH ₂
Cl	H	NHCOOCH ₃
Cl	H	H
Cl	H	SH
Cl	H	SCH ₃
Cl	H	CF ₃

1.2.5. Resumen de la relación estructura-actividad

Los bencimidazoles tienen 6 sitios susceptibles de modificación molecular,^{10,24} cuyo cambio influye en el comportamiento de la actividad antihelmíntica, como se ilustra en la Tabla 3.

Tabla 3. Relaciones estructura-actividad antihelmíntica de bencimidazoles



SITIO DE CAMBIO	MODIFICACIONES ESTRUCTURALES	COMENTARIOS
A	R ₂ = H, Me, COR, Ar, CH ₂ OAr, (CH ₂) _n R, etc.	Usualmente la presencia de H es requerida, pero no esencial La actividad obtenida puede ser muy buena con los carbamatos (R ₃ = OMe, OEt, OPr), de moderada a buena, con los derivados acílicos (R ₃ = Me, Et) y ureas (R ₃ = NRR'). La actividad mostrada por el triclabendazol, requiere un SCH ₃ en la posición 2 del bencimidazol
B	R ₃ = OMe, OEt, OPr, Me, Et, NRR'	
C	Reemplazo de un átomo de N por O, S, o CH _n	La presencia del grupo guanidino es necesario para la actividad antihelmíntica. El reemplazo de los nitrógenos endo y exo por átomos de oxígeno, azufre o carbono, disminuye la actividad
D	Inserción de un átomo de N en el anillo	Pobre actividad antihelmíntica
E	X = O, S, SO, SO ₂ , OSO, CO, CONH, NHCO, CH ₂	Papel importante en la selectividad contra helmintos intestinales y sistémicos
F	R ₁ = alquilos, cicloalquilos, alquenos, arilos y heteroarilos	Como el sitio E, éste es crucial para determinar el perfil antihelmíntico de los bencimidazoles

1.3. Mecanismos de acción antihelmíntica de los bencimidazoles.

1.3.1. Inhibición del metabolismo de glucosa

La enzima fumarato reductasa, unida a la membrana mitocondrial y responsable de convertir el fumarato a succinato, juega un papel importante en el metabolismo anaerobio de la glucosa de varios helmintos. La inhibición de esta enzima ha sido considerada como un obstáculo para el suministro de energía del helminto, lo que desencadena la parálisis del mismo. Además, esta enzima se encuentra únicamente en el parásito, y por lo tanto, proporciona un excelente blanco de ataque en quimioterapia (Figura 3).^{8, 24}

1.3.2. Inhibición de la incorporación de glucosa

El mebendazol bloquea directa e irreversiblemente la captura de glucosa por helmintos. Se ha observado *in vitro* e *in vivo* una disminución del contenido de glucógeno en el parásito; al no poder utilizar la glucosa exógena, disminuye la formación de ATP indispensable para la actividad y reproducción del parásito, produciéndole inmovilización y muerte. Sin embargo, el mebendazol a dosis elevadas no afecta el metabolismo de la glucosa de los mamíferos.^{8, 10, 24}

1.3.3. Inhibición de la polimerización de tubulina

El albendazol y otros bencimidazoles actúan produciendo la desaparición selectiva de microtúbulos citoplasmáticos de células tegumentarias e intestinales de los helmintos, y alteran la secreción de acetilcolinesterasa, el consumo de glucosa y agota el glucagón, produciendo primero la inmovilización del parásito, y posteriormente, la muerte. Se ha sugerido que para que los bencimidazol 2-carbamatos ejerzan su efecto sobre la tubulina, éstos deben poseer un hidrógeno en la posición 1 del heterociclo.^{8, 10, 24}



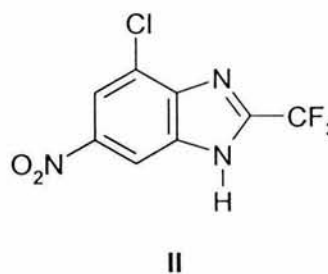
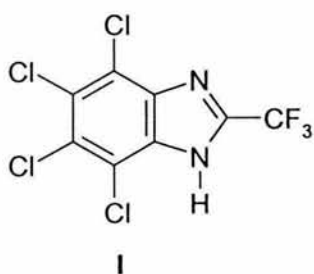
Figura 3. Mecanismo de acción de los bencimidazoles antihelmínticos

1.4. Actividad biológica de 2-haloalquilbencimidazoles

Los derivados halogenados de los bencimidazoles poseen un interés especial dentro de la investigación químico-farmacéutica. Pertenecientes a esta clase de compuestos, los 2-haloalquilbencimidazoles, particularmente los sustituidos en la posición 2 por un grupo trifluorometilo, han sido sintetizados y evaluados mostrando un amplio espectro de actividad biológica, que a continuación se discute.

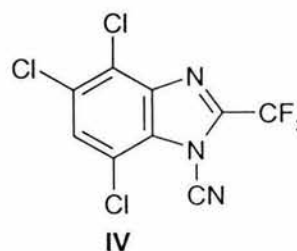
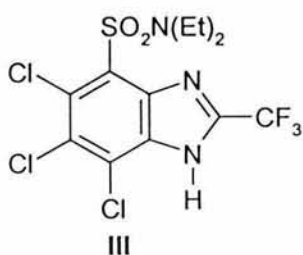
1.4.1. Actividad herbicida

Los compuestos 4,5,6,7-tetracloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (I) y 4-cloro-6-nitro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (II), poseen actividad herbicida debido a que inhiben el proceso fotosintético mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en mitocondrias.³⁴



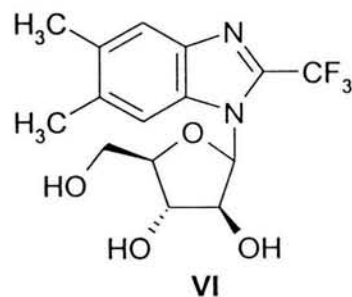
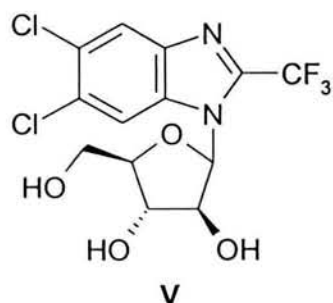
1.4.2. Actividad antihelmíntica

El compuesto I mostró buena actividad *in vivo* contra los nematodos *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus* y *Ascaris suum*, así como contra el trematodo *Fasciola hepatica*, en borregos, perros y ratas con dosis orales de 0.1-5 mg/kg.³⁵⁻³⁷ De manera similar, una solución al 5% de 7-(dietilsulfamoil)-4,5,6-tricloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (III) en dimetilsulfóxido-alcohol amílico (1:4), causó el 99-100% de reducción de *F. hepatica* en hígado de borrego, administrado en dosis de 100-200 mg/kg; la misma actividad fue observada para el compuesto IV.



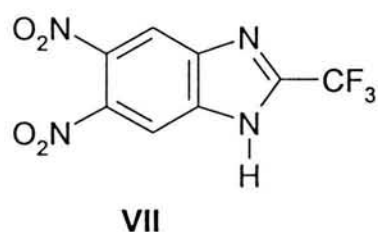
1.4.3. Actividad antibacteriana

Los nucleósidos 5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1- β -D-ribofuranósido (V) y 5,6-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1- β -D-ribofuranósido (VI) fueron altamente activos cuando se probaron contra cepas de *Staphylococcus aureus*, y moderados contra enterobacterias (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*), reduciendo la carga bacteriana hasta en un 80%.⁴⁰



1.4.4. Actividad antifúngica

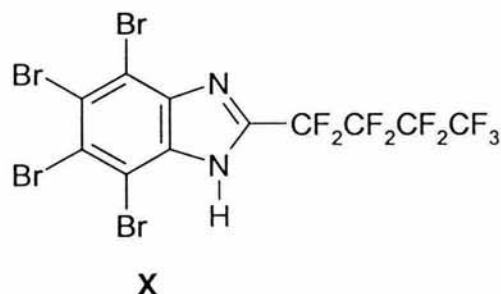
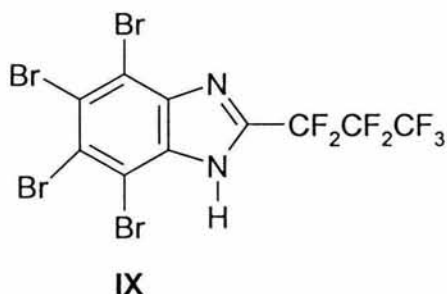
Los compuestos 5,6-dinitro-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (VII) y 4,5,6-trinitro-2-(trifluorometil)bencimidazol (VIII) mostraron actividad antifúngica contra *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Rhizopus spp*, revelando cambios en la morfología de las colonias fúngicas e inhibiendo el crecimiento del micelio y la pigmentación de las conidias a concentraciones de 0.5-15 μ g/mL.⁴¹



1.4.5. Actividad citotóxica

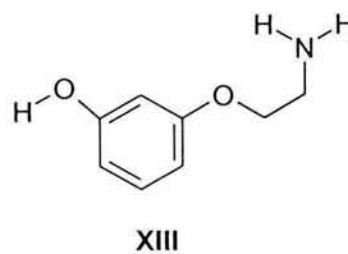
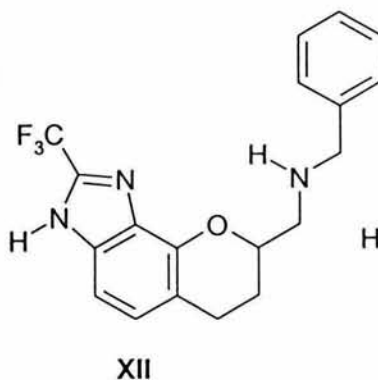
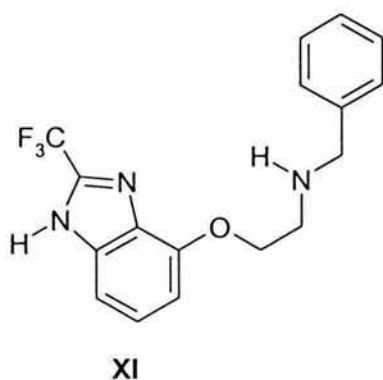
Recientemente se ha reportado que los compuestos 4,5,6,7-tetrabromo-2-(heptafluoropropil)bencimidazol (IX) y 4,5,6,7-tetrabromo-2-(nonafluorobutil)bencimidazol (X) inhiben a la enzima proteincinasa CK2 a concentraciones de 1.28

y 1.48 μM , respectivamente. Esta enzima se encuentra relacionada con el desarrollo de linfomas.⁴²



1.4.6. Actividad dopaminérgica

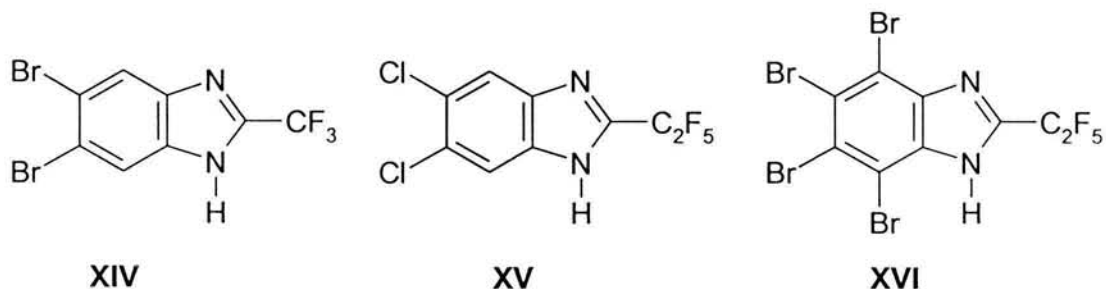
Los compuestos **XI** y **XII** fueron sintetizados como bioisómeros cíclicos de la 3-hidroxifenoxietilamina (**XIII**), una sustancia agonista de los receptores D_2 de la dopamina, y utilizada principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia. Las afinidades mostradas por estos compuestos (K_i) a los receptores D_2 fueron de 0.18 nM y 5.75 nM, respectivamente. Estas sustancias podrían tener utilidad como agentes antipsicóticos.⁴³



1.4.7. Actividad antiprotozoaria

La actividad antiprotozoaria de derivados halogenados del 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol y 2-(pentafluoroetil)-1H-bencimidazol ha sido investigada recientemente.⁴⁴ Los valores de CI_{50} contra los protozoarios *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis* se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Bencimidazoles con actividad antiprotozoaria

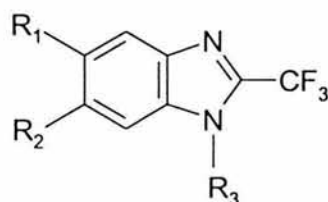


COMPUESTO	<i>G. lamblia</i> Cl_{50} (μM)	<i>E. histolytica</i> Cl_{50} (μM)	<i>T. vaginalis</i> Cl_{50} (μM)
XIV	0.12	0.44	0.22
XV	0.56	0.21	0.30
XVI	0.023	0.23	10.1
albendazol	0.038	56.30	1.60
metronidazol	1.20	0.35	0.22

El derivados polibromados **XIV** y **XVI**, mostraron buena actividad contra *G. lamblia*, sin embargo, estos compuestos pueden poseer actividades toxicas debido a la presencia de los átomos de bromo en la molécula.

Para obtener mayor información sobre los requerimientos estructurales necesarios para la actividad antiprotozoaria mostrada por esta familia de compuestos, se sintetizaron y evaluaron 7 nuevos derivados halogenados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (**XVII-XXIII**),²⁵ los cuales se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Susceptibilidad de los protozoarios a los compuestos XVII-XXIII



COMPUESTO	R ₁	R ₂	R ₃	<i>G. lamblia</i> CI ₅₀ (μM)	<i>E. histolytica</i> CI ₅₀ (μM)
XVII	H	H	H	0.017	0.069
XVIII	Cl	Cl	H	0.078	0.011
XIX	Cl	H	H	1.282	0.022
XX	H	H	CH ₃	0.064	0.040
XXI	Cl	Cl	CH ₃	0.260	0.033
XXII	Cl	H	CH ₃	0.042	0.046
XXIII	H	Cl	CH ₃	0.127	0.008
albendazol				0.037	56.33
metronidazol				1.220	0.350

Todos los compuestos sintetizados fueron más efectivos *in vitro* contra trofozoítos de *G. lamblia* y *E. histolytica*, que el fármaco de elección para protozoosis: el metronidazol. El albendazol mostró una gran actividad contra *G. lamblia*, pero escasa contra *E. histolytica*, concordante con lo que se ha publicado anteriormente.²⁵

1.5. Protozoarios y helmintos como modelo biológico para la evaluación de compuestos con actividad antiparasitaria

Dadas la características de ciclo de vida, cultivo *in vitro* y los síntomas asociados con la enfermedad que pueden ser reproducidos en animales de experimentación, se han utilizado a los siguientes helmintos y protozoarios como modelos para el estudio de nuevos agentes antiparasitarios:

El helminto *Trichinella spiralis*, agente etiológico de la triquinelosis, una enfermedad helmíntica zoonótica y tisular, que se presenta como resultado de la ingestión de carne de cerdo cruda o mal cocida, infectada con larvas enquistadas. Los organismos adultos de *T. spiralis* se localizan en el intestino del hospedero y a partir del quinto día se liberan larvas recién nacidas, las cuales alcanzan la

circulación sanguínea penetrando finalmente células musculares, en donde se desarrolla la larva infectiva, que puede permanecer en el hombre por tiempo indefinido.³⁸ Se estima que 11 millones de personas pueden estar infectadas a nivel mundial.³⁹

Giardia lamblia, un parásito protozoario del intestino delgado, es responsable de la giardiosis en el hombre. A pesar de que esta infección se presenta con manifestaciones clínicas características, en muchas ocasiones puede cursar asintomática. Estudios realizados recientemente en nuestro país muestran una alta incidencia de giardiosis asintomática, principalmente en niños. Se ha sugerido, que *G. lamblia* puede producir retraso en el crecimiento.⁴⁵ Este protozoario afecta a casi 280 millones de personas en el mundo, mientras que en México se reportan alrededor de 40 000 casos anualmente.⁴⁶

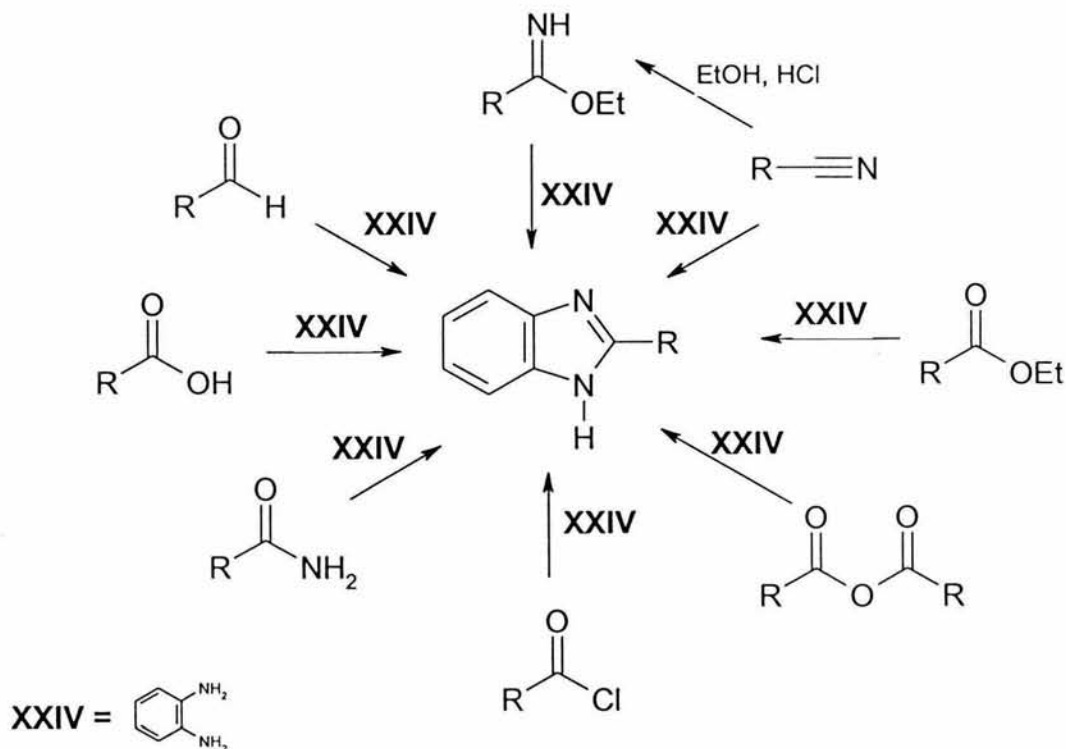
Trichomonas vaginalis es un protozoario transmitido por contacto sexual. No existe el quiste en el ciclo de vida, así que la transmisión es vía trofozoito. La tricomoniosis es una enfermedad que afecta tanto al hombre como a la mujer. Los organismos viven en la vagina, cuello del útero, uretra y vejiga de las mujeres, y en la uretra y próstata de los hombres. Es más común en las mujeres sexualmente activas y el 90% de sus parejas también se infectan. Los síntomas en los hombres no van más allá de una ocasional secreción uretral y una sensación de ardor al orinar. Las mujeres tienen una ofensiva secreción vaginal de color amarillo, irritación y comezón en la vagina y perineo, además de ardor al orinar.⁴⁷

La amibiosis es una enfermedad causada por el protozoario *Entamoeba histolytica*. Se calcula que existen 500 millones de personas en el mundo infectados por amibas, las cuales se pueden localizar en la luz y pared del intestino grueso. Tienen la capacidad de invadir los tejidos, por lo que es factible encontrarla en órganos como intestino, hígado y piel.⁴⁷

1.6. Métodos sintéticos para preparar 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazoles

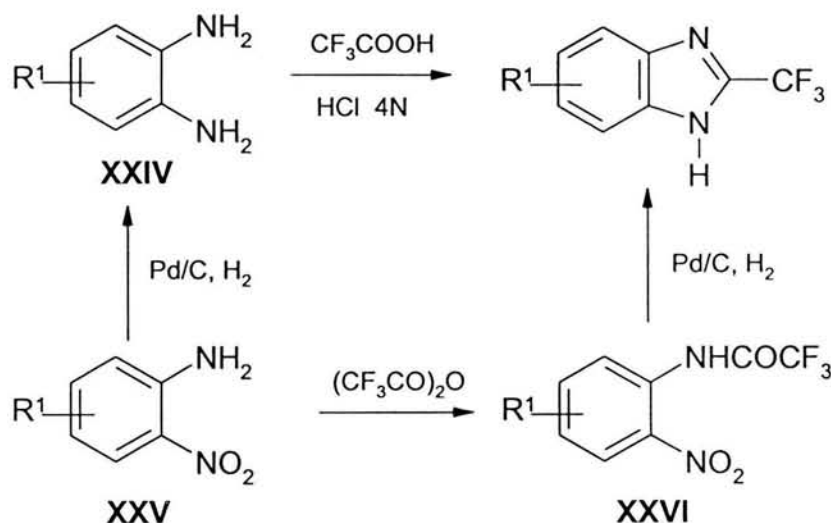
La reacción de Phillips ha sido empleada generalmente para preparar varios 2-alquilbencimidazoles.⁴⁸ Ésta se basa en el tratamiento de la 1,2-fenilendiamina (XXIV) con diferentes ácidos carboxílicos, utilizando ácido clorhídrico diluido. La

reacción también ha procedido cuando se trataron las 1,2-fenilendiaminas con ésteres, amidas, cloruros de ácido, anhídridos, nitrilos, iminoéteres y aldehídos (Esquema 1).⁴⁹



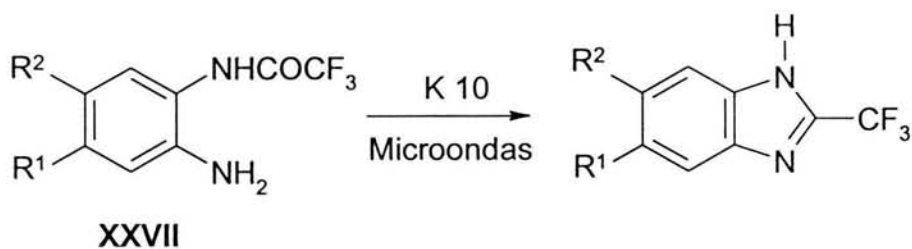
Esquema 1. Rutas sintéticas para la preparación de 2-alkilbencimidazoles

La síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles (Esquema 2) se basa en la reacción de condensación de 1,2-fenilendiaminas sustituidas (XXIV) con ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico acuoso. Alternativamente, la *o*-nitroanilina sustituida (XXV) puede ser tratada con anhídrido trifluoroacético para dar la correspondiente nitrotrifluoroacetanilida (XXVI), la cual, posteriormente, es sometida a un proceso de reducción catalítica, utilizando hidrógeno y Pd/C, generando el correspondiente 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol.⁴⁸⁻⁵³



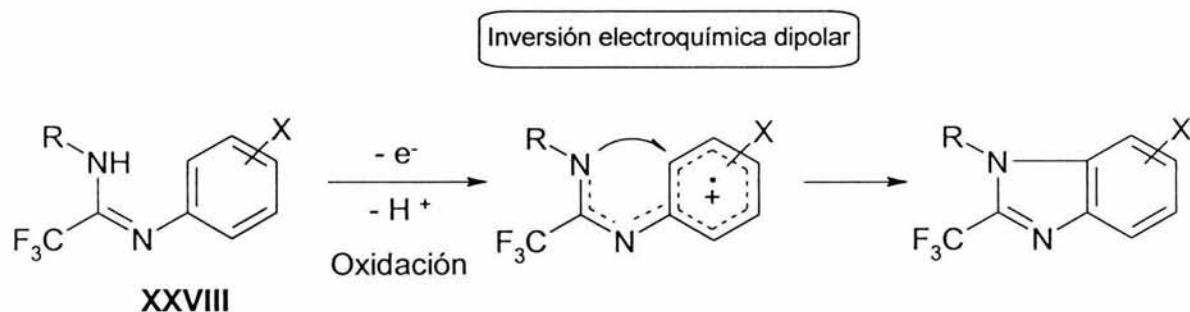
Esquema 2. Síntesis reportada de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles

Estos compuestos también pueden ser obtenidos con buenos rendimientos utilizando la 1,2-fenilendiamina monotrifluoroacetilada (XXVII), montmorilonita K10 (silicato de aluminio y magnesio hidratado), en condiciones anhidras y bajo irradiación de microondas por un periodo de 10 minutos, como lo muestra el Esquema 3.⁵⁴



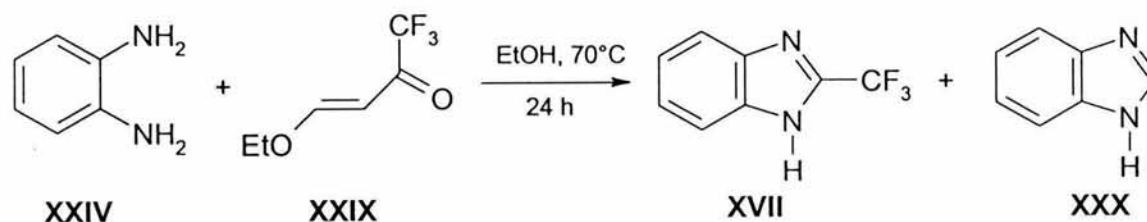
Esquema 3. Síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles usando microondas

La técnica de inversión electroquímica dipolar también ha sido utilizada para generar los 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles a partir de amidinas (XXVIII).^{55, 56} Esta técnica consiste en una serie de transformaciones electroquímicas donde un electrófilo puede ser convertido en nucleófilo mediante reducción, mientras que un nucleófilo se oxida a un electrófilo (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles a partir de amidinas usando la inversión electroquímica dipolar

Allternativamente, la 1,2-fenilendiamina (**XXIV**) puede ser condensada con la 4-etoxi-1,1,1-(trifluorometil)-3-buten-2-ona (**XXIX**), produciendo el 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol **XVII** (74%) y, como subproducto, el bencimidazol **XXX** (5%).⁵⁷ La síntesis se visualiza en el Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis alterna del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la alta prevalencia de las enfermedades parasitarias causadas por helmintos y protozoarios, los cuales atacan principalmente a la población infantil; aunado lo anterior a los efectos secundarios y desarrollo de resistencia en los parásitos a los nitroimidazoles y BC, es de la mayor importancia el desarrollo de nuevos compuestos antiparasitarios. Este proyecto químico-farmacéutico puede aportar por sí mismo una serie de compuestos con capacidad antihelmíntica y/o antiprotozoaria; o bien servir de base a proyectos futuros que permitan establecer una relación de estructura-actividad antiparasitaria. Sobre la base de los antecedentes presentados, resulta evidente que mediante el diseño y síntesis de nuevas moléculas, así como su evaluación biológica, será posible conocer más sobre el efecto antiparasitario y el mecanismo por el cual ejercen su acción biológica. Con esta información, posteriormente, se podrán diseñar nuevas moléculas, más efectivas y menos tóxicas a partir de reactivos sencillos, económicos y con tecnología propia de nuestro país.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis de trabajo

La sustitución en posiciones 5 y/o 6 de los derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol con grupos electroattractores y electrodonadores isostéricos, definirá los requerimientos electrónicos y estéricos, que son determinantes para generar el perfil antiprotozoario y/o antihelmíntico de estos compuestos.

3.2. Objetivo general

El propósito del presente proyecto de tesis fue diseñar y sintetizar 21 nuevos derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol con sustituyentes voluminosos en las posiciones 5 y/o 6 del anillo bencenoide; los cuales, al ser evaluados frente a protozoarios y helmintos pudieran brindar información básica sobre los requerimientos estructurales para la actividad antiprotozoaria y antihelmíntica, y contribuir así al desarrollo de compuestos de utilidad terapéutica.

3.3. Objetivos particulares

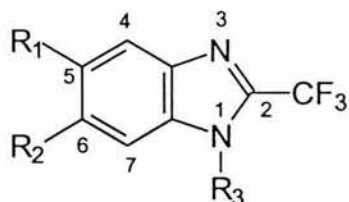
- 3.3.1. Sintetizar nuevos derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (1-21, Tabla 6).
- 3.3.2. Determinar las propiedades físicas como puntos de fusión, *R_f* y caracterizar los compuestos sintetizados, así como a sus materias primas, empleando técnicas espectroscópicas (RMN, IR) y espectrometría de masas.
- 3.3.3. Determinar el potencial antiprotozoario de los compuestos anteriores a través de la evaluación biológica *in vitro* frente a *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*

- 3.3.4. Determinar el potencial antihelmíntico de los compuestos anteriores a través de la evaluación biológica *in vitro* frente a *Trichinella spiralis* y *Caenorhabditis elegans*.
- 3.3.5. Determinar el efecto de los compuestos más activos mediante técnicas de microscopía electrónica de transmisión.
- 3.3.6. Proponer la realización de evaluaciones biológicas que escapen a este proyecto.

4. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO

Los compuestos sintetizados en este proyecto se dividieron en 3 series, las cuales, dependiendo del patrón de sustitución, son: 2,5(6)-disustituido, 1,2,5- y 1,2,6-trisustituido. Los compuestos y las series se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol diseñados (1-21)



Serie	Compuestos	R ₁	R ₂	R ₃
2,5(6)- disustituido	1	Propiltio	H	H
	2	Propilsulfinilo	H	H
	3	Feniltio	H	H
	4	Fenilsulfinilo	H	H
	5	Benzoilo	H	H
	6	CF ₃	H	H
	7	2,3-Diclorofenoxi	H	H
1,2,5- trisustituido	8	Propiltio	H	CH ₃
	9	Propilsulfinilo	H	CH ₃
	10	Feniltio	H	CH ₃
	11	Fenilsulfinilo	H	CH ₃
	12	Benzoilo	H	CH ₃
	13	CF ₃	H	CH ₃
	14	2,3-Diclorofenoxi	H	CH ₃
1,2,6- trisustituido	15	H	Propiltio	CH ₃
	16	H	Propilsulfinilo	CH ₃
	17	H	Feniltio	CH ₃
	18	H	Fenilsulfinilo	CH ₃
	19	H	Benzoilo	CH ₃
	20	H	CF ₃	CH ₃
	21	H	2,3-Diclorofenoxi	CH ₃

Estos compuestos se diseñaron tomando como base la estructura del albendazol, mebendazol y triclabendazol, los cuales se emplean como fármacos de primera elección en el tratamiento de las helmintosis, y en el caso del albendazol, como modelo de antihelmíntico BC, porque también ha mostrado alta actividad antiprotozoaria.⁹ La primera consideración fue reemplazar la posición 2, el grupo carbamato de metilo en el caso del albendazol y mebendazol, por un grupo trifluorometilo, para conferir mayor liposolubilidad; además, por ser un grupo farmacofórico que presentó buena actividad antiparasitaria en estudios previos.²⁵ ⁴⁴ En el caso del triclabendazol también se consideró reemplazar la posición 2, el grupo metilito (SCH₃), por un grupo trifluorometilo. Esto se consideró en parte por el carácter electroatrayente del grupo trifluorometilo, que llevaría a un compuesto análogo electrónicamente al metabolito activo del triclabendazol (SOCH₃), y en parte para medir el isosterismo entre el grupo metilitio y el trifluorometilo. A continuación se explican detalladamente las razones del diseño y la elección de los sustituyentes de los compuestos mostrados en la Tabla 6.

4.1. Efectos especiales debido a la introducción de átomos de flúor en moléculas orgánicas

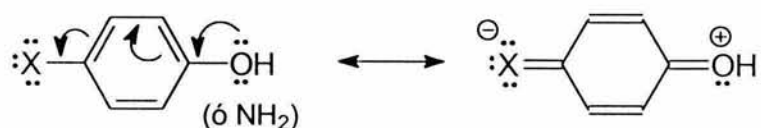
4.1.1. Aspectos estéricos: el átomo de flúor es considerablemente más pequeño que el resto de los otros halógenos. Desde el punto de vista estérico, el flúor se parece más al hidrógeno que al cloro (Tabla 7).⁵⁸ Efectivamente los flúoroderivados difieren de otros haloderivados debido a que el flúor forma enlaces más fuertes con el carbono, además de que es raramente ionizado o desplazado. Por estas razones de estabilidad química y tamaño pequeño, el flúor es comparado con el hidrógeno.⁵⁹

Tabla 7. Características de los enlaces carbono-halógeno

Enlace	Distancia interatómica (°A)	Fuerza de enlace (kcal/mol)
C-H	1.14	93
C-F	1.45	114
C-Cl	1.74	72
C-Br	1.90	59
C-I	2.12	45

4.1.2. Aspectos electrónicos: el flúor es el átomo más electronegativo de la familia de los halógenos. Por esta razón, la fuerza del ácido trifluoroacético ($pK_a = 0.25$) es similar a la que presentan muchos ácidos minerales disociados. La estabilidad química del enlace C-F explica porque los flúoroderivados son más estables a la degradación metabólica. De manera similar, el grupo CF_3 es bioestable, mientras el grupo CH_3 es fácilmente oxidado.⁶¹

4.1.3. Ausencia de orbitales *d*: otra diferencia entre el flúor y otros halógenos viene de la ausencia de orbitales *d* en el flúor; debido a esto, es incapaz de participar en efectos resonantes con un donador de electrones π .



La resonancia entre los pares de electrones no compartidos del OH y el grupo X no es posible cuando $X = F$.⁶¹

4.2. El grupo trifluorometilo (CF_3)

El grupo metilo (CH_3) y el trifluorometilo (CF_3) son frecuentemente citados en la literatura como grupos isostéricos y este último también es considerado como un "pseudohalógeno" debido a que su tamaño es comparable con el del cloro (Tabla 8).⁶² Además de tener estas características de volumen estérico, la introducción del grupo CF_3 en moléculas orgánicas induce cambios significativos en las propiedades químicas y naturaleza física del compuesto, debido a la alta electronegatividad y estabilidad de este grupo, produciendo un incremento en la lipofilidad, un efecto electrotractor⁶³ y en compuestos biológicamente activos induce obstrucción metabólica (Figura 4).⁶⁴

Tabla 8. Parámetros que relacionan al hidrógeno con el flúor y al cloro con el trifluorometilo

Parámetros	H	F	Cl	CH_3	CF_3
Radio atómico	0.29	0.64	0.99	-	-
Radio de Van der Waals	1.2	1.35	1.80	2	2
electronegatividad	2.1	4.0	3.0	-	-

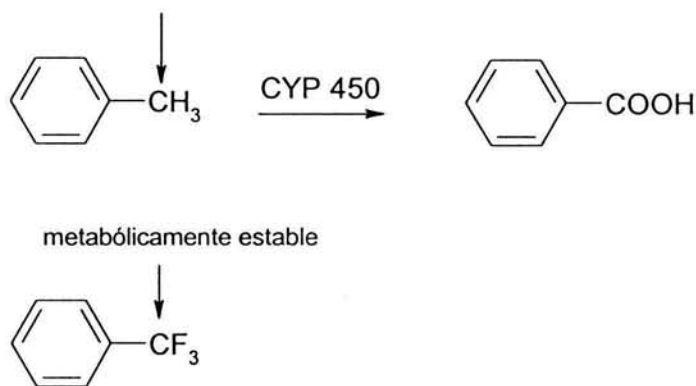


Figura 4. Efecto metabólico del reemplazo isostérico de los hidrógenos del grupo metilo por átomos de flúor

4.3. Isosterismo y bioisosterismo

El fenómeno por el cual dos compuestos de estructuras relacionadas presentan propiedades biológicas semejantes se llama bioisosterismo.⁶⁵ A los átomos, moléculas o grupos que poseen propiedades físicas o químicas análogas y que producen respuestas farmacológicas semejantes o antagónicas se les llama bioisómeros clásicos.⁶⁶ Los bioisómeros no clásicos son aquellos que aunque no poseen el mismo número de átomos y tampoco tienen propiedades físicas o químicas similares, si producen una respuesta biológica semejante. Ambos pueden sustituirse en los análogos, reemplazando un grupo por otro y manteniendo la actividad biológica (Tabla 9 y 10).⁶⁷⁻⁷⁰

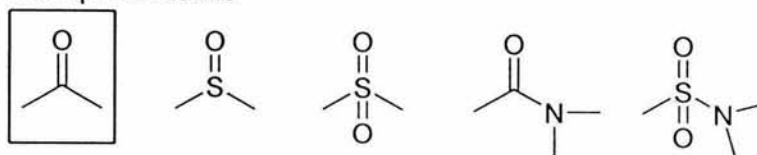
Tabla 9. Isómeros clásicos

Átomos y grupos univalentes			
a)	CH_3 ,	NH_2 ,	OH , F, Cl
b)	Cl,	PH_2 ,	SH
c)	Br,	i-Pr	
d)	I,	t-Bu	

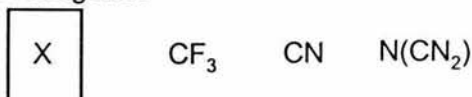
Átomos y grupos bivalentes			
a)	$-\text{CH}_2-$,	$-\text{NH}-$,	$-\text{O}-$, $-\text{S}-$
b)	$-\text{COCH}_2\text{R}$,	$-\text{CONHR}$,	$-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COSR}$

Tabla 10. Bioisósteros no clásicos

1. Grupo carbonilo



2. Halógenos



X= F, Cl, I

3. Hidrógeno



4. Tioéter



La sustitución isostérica es uno de los métodos más exitosos de la modificación molecular.⁷¹ Uno o varios de los siguientes parámetros pueden ser modificados: tamaño, forma, distribución electrónica, solubilidad en lípidos, solubilidad en agua, pKa, reactividad química y formación de puentes de hidrógeno. Debido a que cuando un fármaco alcanza su sitio de acción existe una interacción entre ambos, las modificaciones hechas a la molécula pueden tener uno o más de los siguientes efectos:

1. Estructurales. Si la entidad que es reemplazada por un bioisómero tiene un papel estructural para mantener una geometría particular.
2. Interacciones con el receptor.
3. Farmacocinética. Si el grupo reemplazado es necesario para la absorción, distribución y excreción del compuesto.
4. Metabolismo. Cuando el sustituyente reemplazado participa bloqueando o ayudando a que se lleven a cabo las reacciones metabólicas.

4.4. El grupo metilo

La introducción del grupo metilo en posición 1 de los derivados bencimidazólicos reportados en la Tabla 5 fue considerada por las siguientes razones:

-Disminuir la polaridad e incrementar la liposolubilidad, y por lo tanto, la absorción de estos compuestos a través de las membranas biológicas.

-Al evitar el efecto tautomérico que sufre la molécula de 1*H*-bencimidazol por migración del hidrógeno de la posición 1 a la posición 3 (Figura 5), ya no se tendrían dos tautómeros,⁷² sino compuestos regiosoméricos 1-metilados que podrían brindar una mejor información sobre los requerimientos estructurales para la acción biológica.⁷³

La sustitución en posiciones 5 y 6 con grupos electroattractores y electrodonadores isostéricos, definirá los requerimientos electrónicos y estéricos para la actividad biológica.

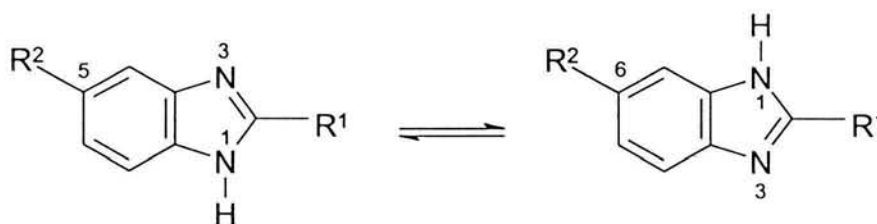


Figura 5. Tautómeros del bencimidazol

4.5. La regla de Lipinski (Ro5) en el diseño de fármacos

Para que una molécula tenga buena biodisponibilidad, esta debe de ser transportada a través de las membranas biológicas.⁷⁴ Es reconocido que dentro de los factores que influyen en el comportamiento biológico de un compuesto, sus propiedades fisicoquímicas ocupan un factor preponderante.⁷⁵ Debido a esto, las sustancias capaces de transportarse a través de membranas deben de cumplir con requerimientos de liposolubilidad, polaridad, carga eléctrica, solubilidad acuosa, tamaño molecular o similitud con sustancias endógenas. Por lo tanto, las propiedades moleculares que correlacionen con una pobre permeabilidad membranal pueden ser usadas como filtro para detectar moléculas con características farmacocinéticas indeseables.⁷⁶ La regla de Lipinski,⁷⁷ también llamada regla del 5 (Rule of five, Ro5), es uno de los filtros mejor conocidos y

CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO

ampliamente aceptados para detectar y predecir el comportamiento de sustancias con problemas de permeabilidad. Esta regla se derivó de un análisis de 2245 sustancias candidatas a ser fármacos y que se encontraban en pruebas de fase II. Los postulados de esta regla predicen que si un compuesto viola 2 o más de las siguientes reglas, tendrá una pobre absorción:

- 1.-Peso Molecular menor de 500.
- 2.-Número de donadores de enlace (puente) de hidrógeno igual o menor a 5 (suma de grupos OH y NH en la molécula).
- 3.- Número de aceptores de enlace (puente) de hidrógeno igual o menor a 10 (suma de grupos O y N en la molécula).
- 4.-Log P calculado ($C \log P$) menor a 5.

Estas consideraciones fueron tomadas en cuenta para el diseño de los 2-(trifluorometil)bencimidazoles. A continuación se presenta en la Tabla 11 la aplicación de la regla de Lipinski a los compuestos 1-21.

Tabla 11. Regla de Lipinski aplicada a los 2-(trifluorometil)bencimidazoles diseñados

Parámetros		$C \log P$	Peso molecular	Numero de donadores de enlace de H	Numero de aceptores de enlace de H	Alertas (Violaciones)
Comp.	regla	< 5	<500	<5	<10	<1
1		3.95±0.7	260	1	2	0
2		1.79±0.75	276	1	3	0
3		4.63±0.7	294	1	2	0
4		2.24±0.75	310	1	3	0
5		3.36±0.75	290	1	3	0
6		2.97±0.74	254	1	2	0
7		5.55±0.78	345	0	3	1
8		4.26±1.19	274	0	2	0
9		2.10±1.21	290	0	3	0
10		4.94±1.2	308	0	2	0
11		2.55±1.21	324	0	3	0
12		3.67±1.21	304	0	3	0
13		3.28±1.2	268	0	2	0
14		5.86±1.22	361	0	3	1
15		4.26±1.19	274	0	2	0
16		2.10±1.21	290	0	3	0
17		4.94±1.2	308	0	2	0
18		2.55±1.21	324	0	3	0
19		3.67±1.21	304	0	3	0
20		3.28±1.2	268	0	2	0
21		5.86±1.22	361	0	3	1

4.6. El reemplazo del grupo sulfóxido y la introducción del grupo CF₃.

Considerando que el triclabendazol (el fasciolicida de elección) se metaboliza al correspondiente sulfóxido una vez que se absorbe, se podría pensar que la especie activa es esta última, pues no pierde su actividad al biotransformarse.⁷⁸ Analizando la estructura del metabolito sulfóxido, se observa que la posición 2 está deficiente de carga por el efecto electroatrayente del grupo metilsulfinilo. Este razonamiento permite suponer que si se coloca otro grupo electroattractor en esta posición, como lo es el CF₃ en los compuestos diseñados, se puede tener un compuesto análogo, posiblemente con buena actividad antiparasitaria. El reemplazo del grupo metiltio por el grupo trifluorometilo en el triclabendazol generó una estructura cuyo $C \log P$ es muy similar al de este compuesto ($C \log P_{\text{TCB}} = 6.34$; $C \log P_{\text{análogo}} = 6.25$). Estos valores son muy altos y pueden afectar la absorción de los compuestos *in vivo*, según la regla de Lipinski.

77

Por esto, se decidió eliminar un cloro de la molécula original, correspondiendo al átomo de cloro de la posición 6 del bencimidazol, y generando un estructura cuyo $C \log P$ fue menor de 6, como lo muestra la Figura 6.

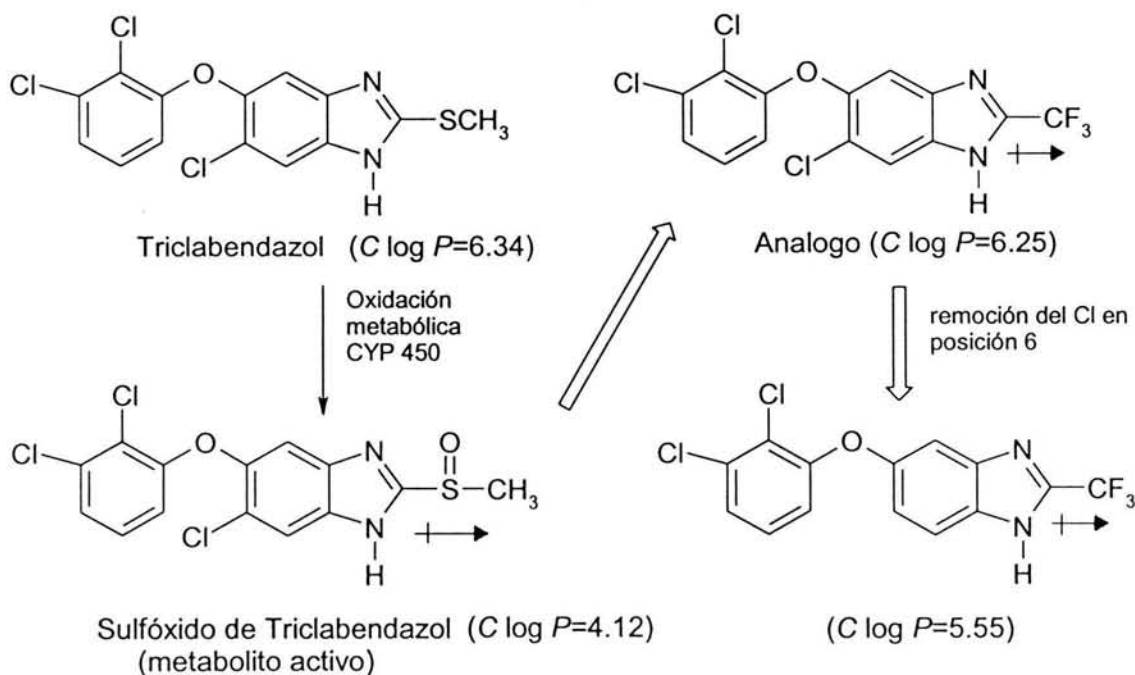


Figura 6. Diseño de los análogos por reemplazo biosisotérico del grupo metilsulfinilo por el grupo trifluorometilo que implica una disminución del $\log P$

4.7. Elección de los sustituyentes propiltio y propilsulfinilo

El albendazol también se oxida a sulfóxido manteniendo su actividad biológica. Enseguida el sulfóxido se oxida a sulfona.⁷⁹ La primera oxidación puede llevarse a cabo por la participación del citocromo P-450 o por la flavin monooxigenasa (FMO). La segunda oxidación es de carácter irreversible, únicamente por el citocromo P-450, removiendo la actividad biológica (Figura 7).⁸⁰

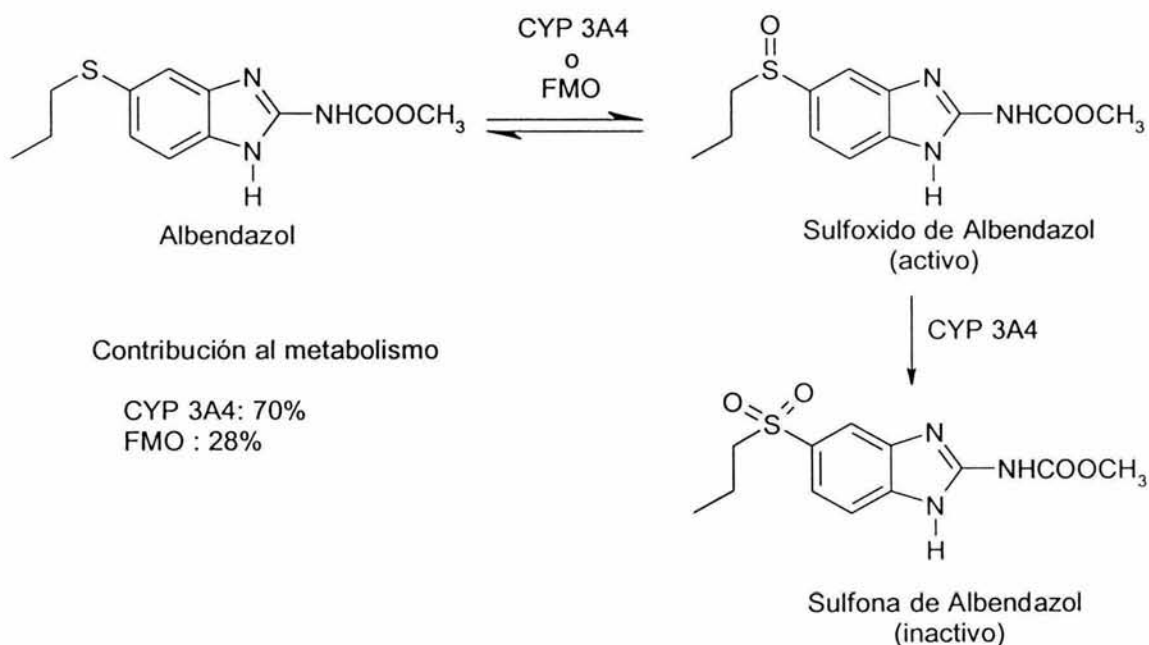


Figura 7. Metabolismo del albendazol

4.7.1. Diseño retrometabólico

El diseño retrometabólico incorpora simultáneamente las relaciones estructura-actividad y estructura-metabolismo. Una de las estrategias de este tipo de diseño, es el enfoque del "metabolito activo", en donde el diseño comienza mediante la preedición de metabolitos del compuesto original a través de la manipulación de estructuras análogas isostéricas o isoelectrónicas.⁸¹ En este contexto, se diseñaron análogos del albendazol considerando los productos de metabolismo (sulfóxidos) y tomando en cuenta al grupo farmacofórico 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol. La síntesis de los análogos regioisoméricos 1-metilados es necesaria para determinar la importancia del hidrógeno de la posición 1 y los sustituyentes en las posiciones 5 y/ó 6 para la actividad antiparasitaria (Figura 8).

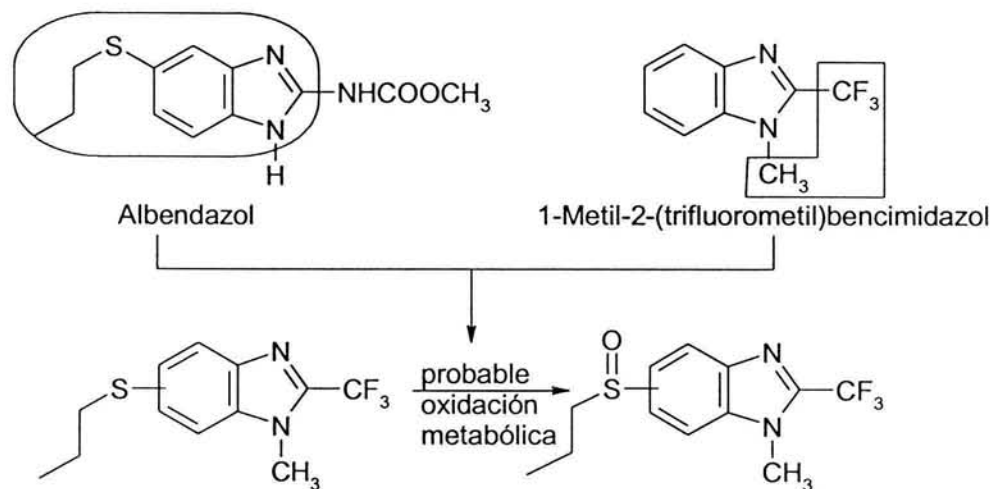


Figura 8. Diseño de análogos del albendazol por hibridación de ambas estructuras y tomando en cuenta los efectos metabólicos.

4.8. Elección de los sustituyentes feniltio y fenilsulfinilo

La ciclación de estructuras abiertas o la creación de un sistema anular adicional en una estructura dada representa uno de los métodos más útiles en la búsqueda de conformaciones que sean activas biológicamente.⁸² La restricción de la rotación permite exclusivamente la conformación necesaria para unirse al receptor de interés y no a otros, causando así efectos adversos. La introducción de un sistema anular cambia la forma y el tamaño del análogo. Esto puede ser favorable cuando el receptor presenta cavidades hidrofóbicas (pockets) en el sitio activo.⁸³

El análogo resultante es una molécula con una conformación restringida, debido al cierre de la cadena de propiltio para formar el grupo feniltio (Figura 9). Al ser un sustituyente azufrado, este puede experimentar oxidación metabólica para convertirse al correspondiente sulfóxido (Diseño retrometabólico).

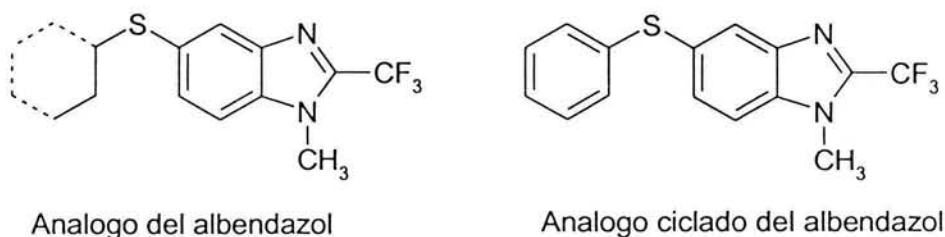


Figura 9. Diseño de análogos ciclados del albendazol

4.9. Elección de los sustituyentes benzoílo y trifluorometilo

Tomando de nuevo en cuenta el concepto de bioisosterismo, se realizaron diferentes reemplazos isostéricos en las moléculas previamente diseñadas, originando las estructuras que aparecen en las Figuras 10 y 11.

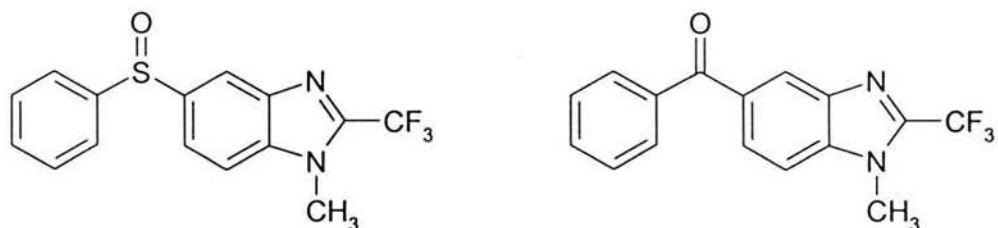


Figura 10. Reemplazo bioisostérico no clásico del grupo sulfóxido por el grupo carbonilo

El diseño de los análogos con el sustituyente trifluorometilo se debió al reemplazamiento bioisostérico del átomo de cloro del compuesto **XXII**. Esto debido a que el CF_3 es considerado como un "pseudohalógeno" y a que su tamaño es comparable con el del cloro (Figura 11 y Tabla 8).

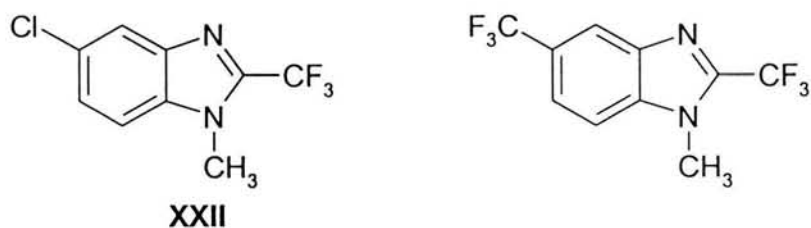


Figura 11. Reemplazo bioisostérico no clásico del cloro por el grupo trifluorometilo.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental de esta tesis comprende dos partes; la química, que describe la metodología empleada para sintetizar los compuestos diseñados; y la biológica, que describe la metodología empleada para la evaluación antiparasitaria de los compuestos sintetizados, así como los estudios de microscopia electrónica y toxicidad aguda. La parte química se realizó en el laboratorio L-122 del edificio E, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM, bajo la asesoría del Dr. Rafael Castillo Bocanegra; el efecto antiparasitario de los compuestos sintetizados frente a los protozoarios *G. lamblia* y *T. vaginalis* y el helminto *T. spiralis*, se realizó bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia, en el Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Siglo XXI del IMSS. En el Departamento de Patología Experimental del CINVESTAV se hicieron los estudios de microscopia electrónica de transmisión de los trofozoitos de *G. lamblia* tratados con los compuestos que resultaron más activos, bajo la dirección de la Dra. Bibiana Chávez; en el Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid se midió el efecto *in vitro* de los compuestos sintetizados frente al helminto *C. elegans*, bajo la dirección del Dr. Antonio Martínez Fernández y la Dra. Mercedes Martínez Grueiro.

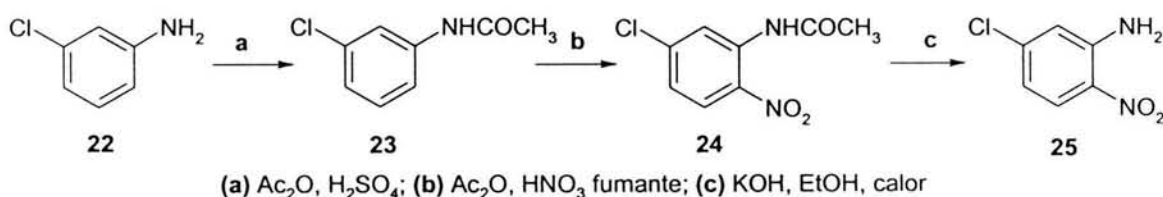
A continuación se describe en detalle la parte química, seguida de la parte biológica.

5.1. PARTE QUÍMICA

5.1.1. Metodología seguida para la síntesis de los compuestos 1 al 21

5.1.1.1. Síntesis de 5-cloro-2-nitroanilina (25)

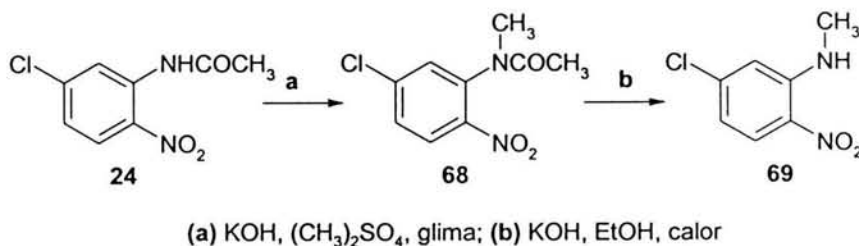
La materia prima **25** se preparó a partir de la 3-cloroanilina comercial (**22**, Aldrich), a través de reacciones de acetilación, nitración e hidrólisis de la acetanilida **24**,^{84, 85} como se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Síntesis de 5-cloro-2-nitroanilina (25)

5.1.1.2. Síntesis de 5-cloro-*N*-metil-2-nitroanilina (69)

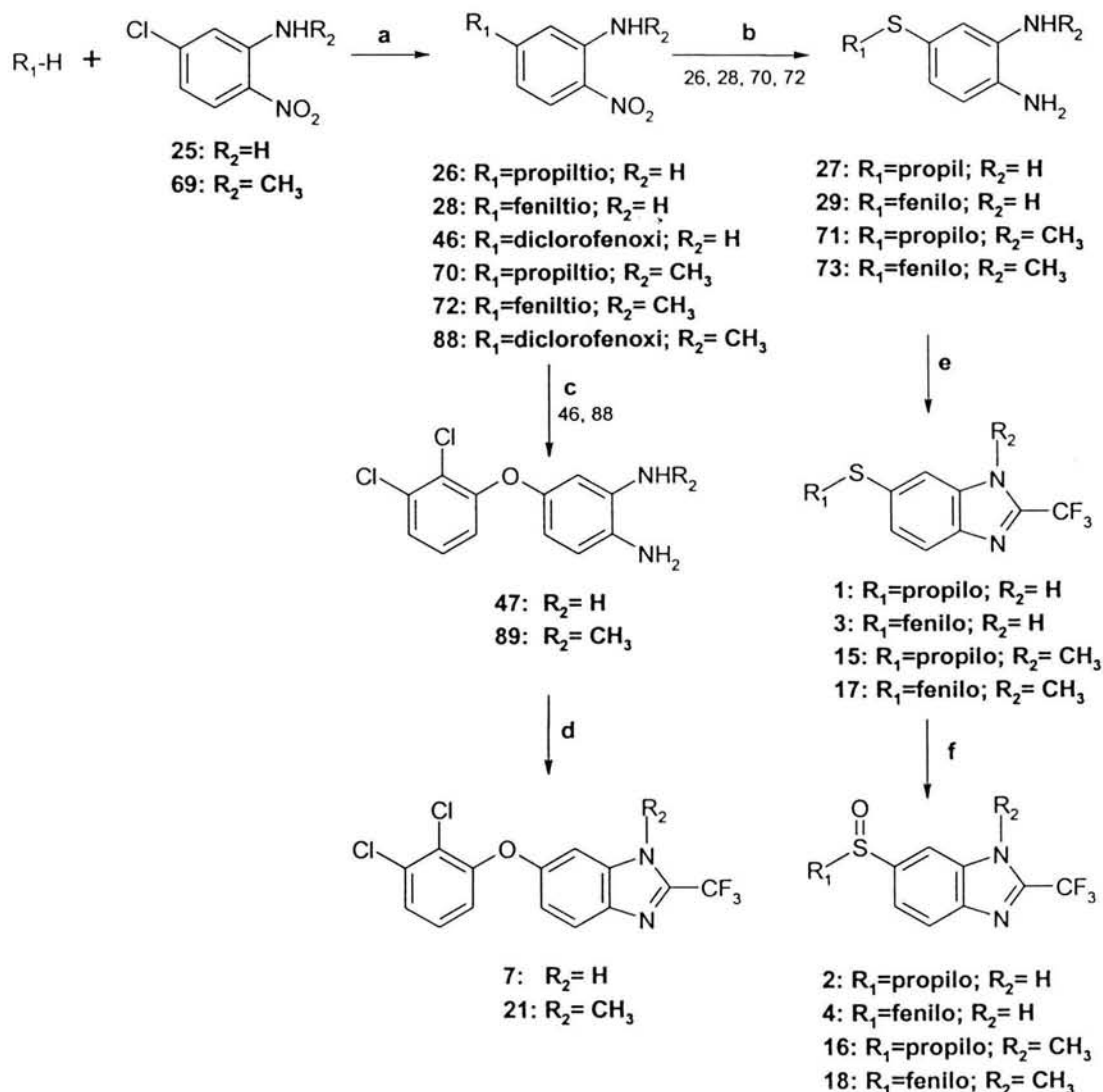
La materia prima **69** se sintetizó a partir de la 5-cloro-2-nitroacetanilida (**24**), a través de una reacción de *N*-metilación con sulfato de dimetilo y una solución de potasa al 50%, a 30-35°C. Luego, se realizó una hidrólisis básica del grupo acetamido,⁸⁶ como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7. Síntesis de 5-cloro-*N*-metil-2-nitroanilina (69)

5.1.1.3. Síntesis de los compuestos 1-4, 7, 15-18, 21

La síntesis de los compuestos diseñados partió de la 5-cloro-2-nitroanilina (**25**) o de la 5-cloro-*N*-metil-2-nitroanilina (**69**), las cuales se sometieron a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con: propanotiol,⁸⁷ o tiofenol,⁸⁸ ó 2,3-diclorofenol,⁸⁹ dando el correspondiente tioéter (**26**, **28**, **70**, **72**) o éter (**46**, **88**), respectivamente.

Los compuestos **26**, **28**, **70** y **72** se sometieron a un proceso de reducción con Pd/C e H₂,⁹⁰ mientras que los compuestos **46** y **88** se hicieron reaccionar con Ni-Raney e H₂.⁹¹ Posteriormente se realizó una ciclocondensación de los intermediarios obtenidos (**27**, **29**, **47**, **71**, **73**, **89**) con ácido trifluoroacético y HCl como catalizador,²⁵ generando así los compuestos **1**, **3**, **7**, **15**, **17** y **21** (Esquema 8). En el caso particular de los derivados azufrados (**1**, **3**, **15**, **17**) se formaron los respectivos sulfóxidos (**2**, **4**, **16**, **18**) por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA).⁸⁸

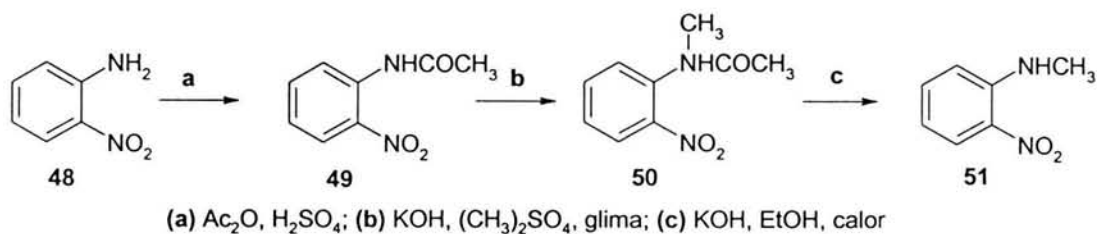


(a) KOH, etilenglicol, reflujo; (b) H₂, Pd/C al 10%; (c) H₂, Ni-Raney; (d) CF₃COOH, HCl, reflujo; (e) CF₃COOH al 50% en H₂O; (f) *m*-CPBA, CHCl₃, 0-5°C

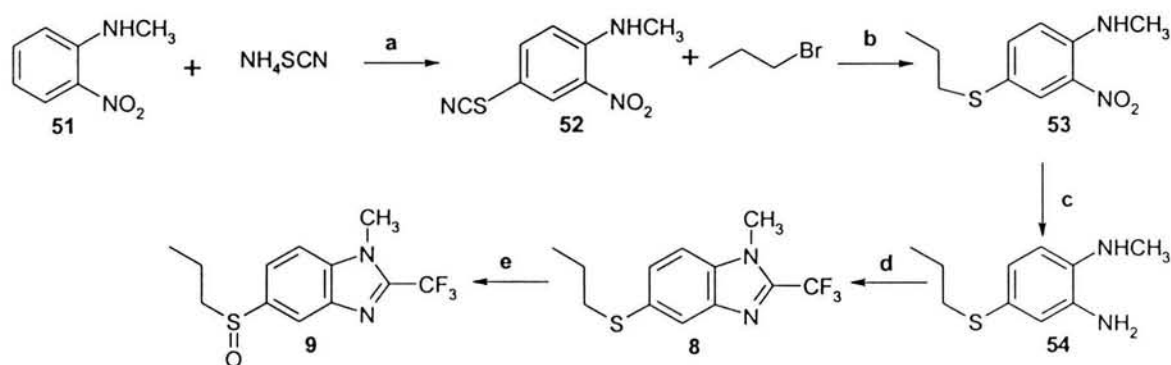
Esquema 8. Ruta de síntesis para obtener los bencimidazoles **1-4**, **7**, **15-18**, **21**

5.1.1.4. Síntesis de *N*-metil-2-nitroanilina (51)

La materia prima **51** se sintetizó a partir de la 2-nitroanilina (**48**), a través de reacciones de acetilación, *N*-metilación con sulfato de dimetilo y una solución de potasa al 50%, a 30-35 °C.²⁵ La hidrólisis básica del grupo acetamido generó el compuesto **51**, como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9. Síntesis de *N*-metil-2-nitroanilina (**51**)5.1.1.5. Síntesis de los compuestos **8**, **9**

Estos compuestos se sintetizaron a partir de la *N*-metil-2-nitroanilina (**51**), la cual se sometió a una reacción de tiocianación empleando bromo y tiocianato de amonio a 0 °C en metanol.⁹² Posteriormente, el producto sólido **52** se trató con cianuro de potasio y 1-bromopropano, en diclorometano, generándose un compuesto aceitoso de color rojo carmín, correspondiente al producto *N*-metil-2-nitro-5-propiltioanilina (**53**).⁹³ La reducción del grupo nitro con H_2 y Pd/C al 10% generó el compuesto **54**,^{92, 93} el cual se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl como catalizador,²⁵ generando el compuesto **8**. Este último se trató con *m*-CPBA⁸⁸ para formar el sulfóxido **9** (Esquema 10).

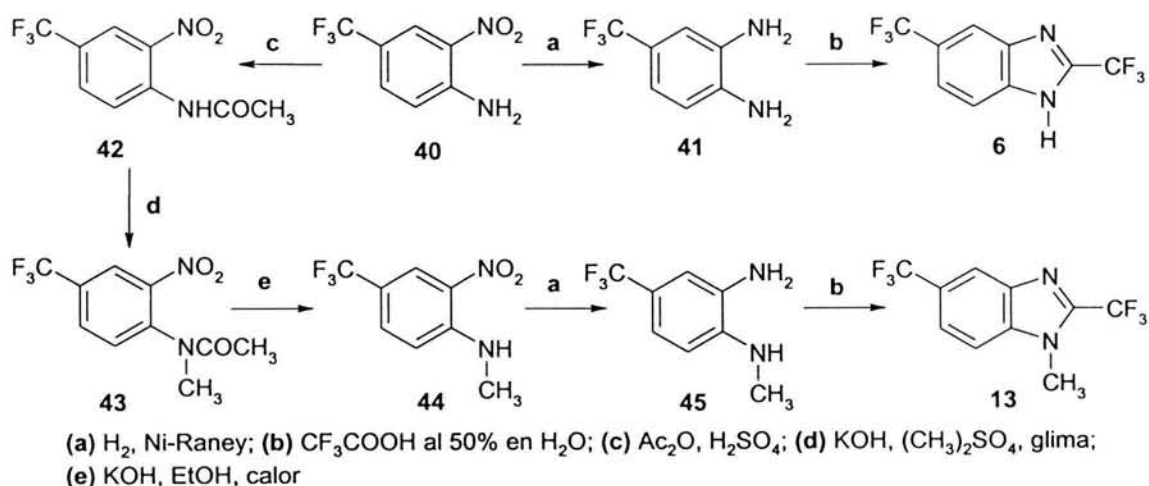


(a) Br_2 , MeOH , NaBr , 0°C; (b) KCN , 1-propanol, $(\text{Bu})_4\text{NCl}$, CH_2Cl_2 , H_2O ; (c) H_2 , Pd/C al 10%; (d) CF_3COOH , HCl , reflujo; (e) *m*-CPBA, CHCl_3 , 0-5°C

Esquema 10. Síntesis de los bencimidazoles **8** y **9**

5.1.1.6. Síntesis de los compuestos 6, 13

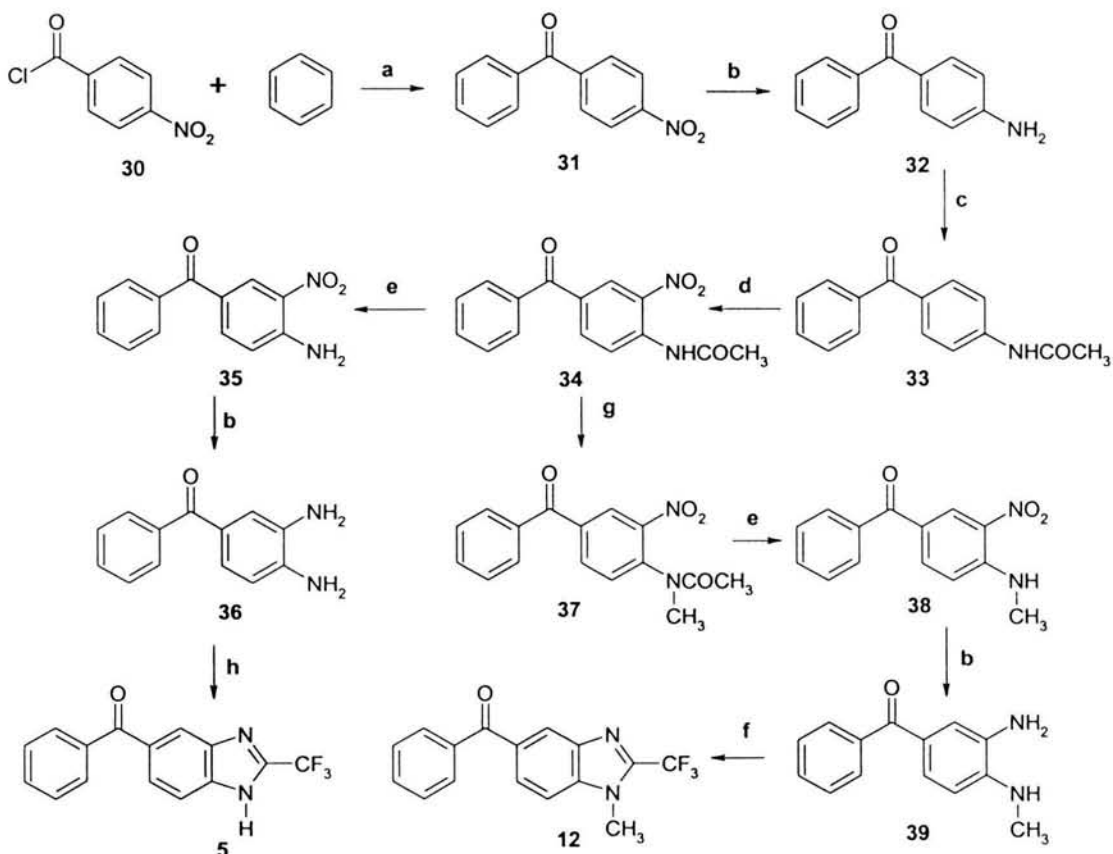
Partiendo de dos porciones de la 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (**40**), una se redujo con H_2 y Ni-raney, generando la *o*-fenilendiamina **41**,⁹¹ que se ciclocondensó con ácido trifluoroacético al 50% en agua,²⁵ dando el compuesto **6**. La segunda porción se acetiló con anhídrido acético dando el compuesto **42**, éste se *N*-metiló con sulfato de dimetilo y una solución de potasa al 50% a 30-35 °C.²⁵ La hidrólisis básica del grupo acetamido generó el compuesto **44**; posteriormente se redujo el grupo nitro de manera similar a la anterior. La ciclocondensación se hizo con ácido trifluoroacético acuoso, dando el compuesto **13** (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de los bencimidazoles 6 y 13

5.1.1.7. Síntesis de los compuestos 5, 12

Se partió del cloruro de 4-nitrobenzoílo comercial (**30**, Fluka), con el cual se realizó una reacción de Friedel-Crafts con benceno y tricloruro de aluminio para obtener la 4-nitrobenzofenona (**31**).⁹⁴ Ésta se redujo con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ en etanol.⁹⁵ Luego se hizo la protección del grupo amino con anhídrido acético, seguido de la nitración con mezcla sulfonítrica (**34**).⁹⁶ El precursor formado se hidrolizó (**35**), se redujo con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ en etanol (**36**) y se trató con ácido trifluoroacético y HCl , lo que llevó al compuesto **5**. Por otro lado, la *N*-metilación de **34**, seguida de la hidrólisis (**38**), reducción (**39**) y ciclocondensación con ácido trifluoroacético llevó al compuesto **12**, como lo muestra el Esquema 12.

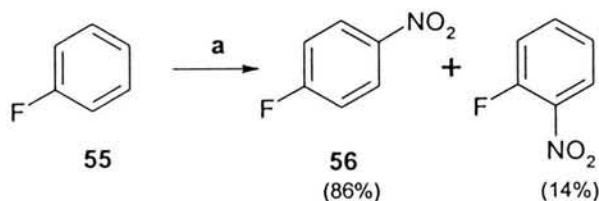


(a) AlCl_3 , calor; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflujo; (c) Ac_2O , H_2SO_4 ; (d) HNO_3 fumante, Ac_2O ; (e) KOH , EtOH, calor; (f) CF_3COOH , HCl , reflujo; (g) KOH , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, glima; (h) CF_3COOH al 50% en H_2O .

Esquema 12. Síntesis de los bencimidazoles 5 y 12

5.1.1.8. Síntesis de 1-Fluoro-4-nitrobenzoceno (56)

El fluorobenceno se sometió a una reacción de sustitución electrofílica aromática con mezcla sulfonítrica, a 0-5 °C (Esquema 13).¹²⁸ Al término de la reacción se obtuvieron 2 productos correspondientes a los isómeros *orto* y *para*, siendo este último el producto mayoritario (86%). Ambos compuestos se separaron por filtración o mediante una destilación de bulbo a bulbo.

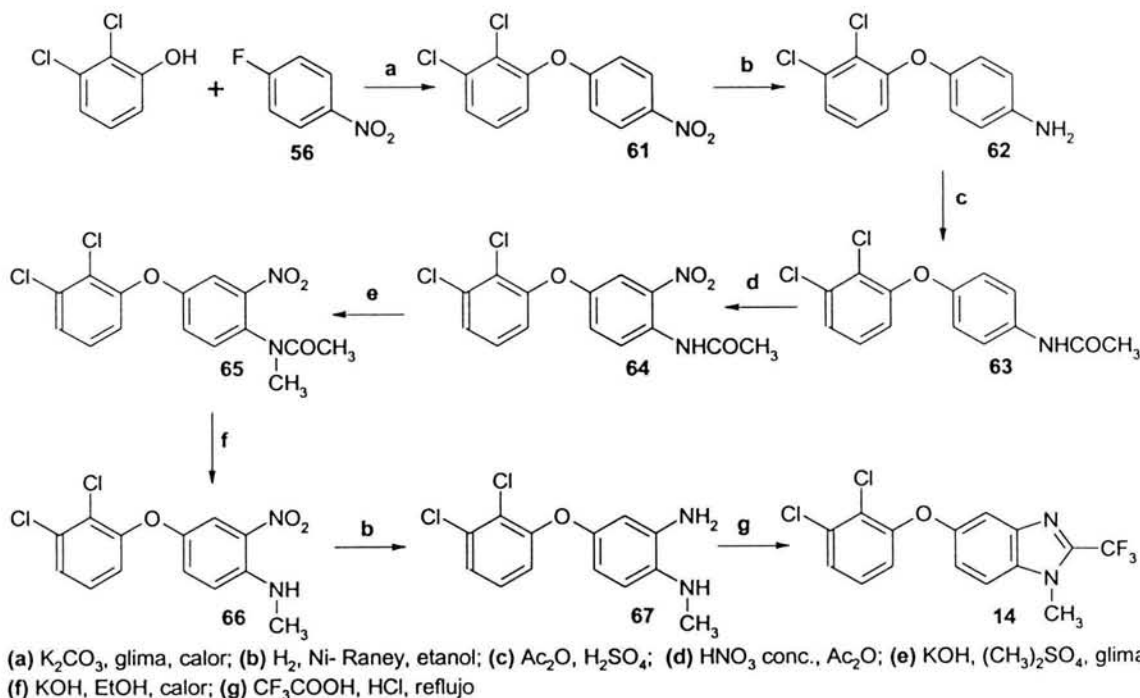


(a) HNO_3 , H_2SO_4 , 0-5°C

Esquema 13. Síntesis de 1-Fluoro-4-nitrobenzoceno (56)

5.1.1.9. Síntesis del compuesto 14

La síntesis del compuesto **14** partió del 1-fluoro-4-nitrobenceno recién sintetizado (**56**), el cual se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con 2,3-diclorofenol⁸⁹ dando el correspondiente éter **61**. Éste se redujo con H₂ y Ni-Raney (**62**), se acetiló (**63**) y nitró con ácido nítrico concentrado, usando como disolvente anhídrido acético (**64**). La reacción procedió fácilmente a temperatura de 5 °C. El producto obtenido se trató con sulfato de dimetilo, potasa y glima a 35 °C, dando el correspondiente producto *N*-metilado (**65**), el cual se sometió a hidrólisis básica y posteriormente a reducción catalítica (**67**). Una vez obtenida la diamina *N*-metilada, inmediatamente se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl como catalizador, generándose el compuesto **14** (Esquema 14).

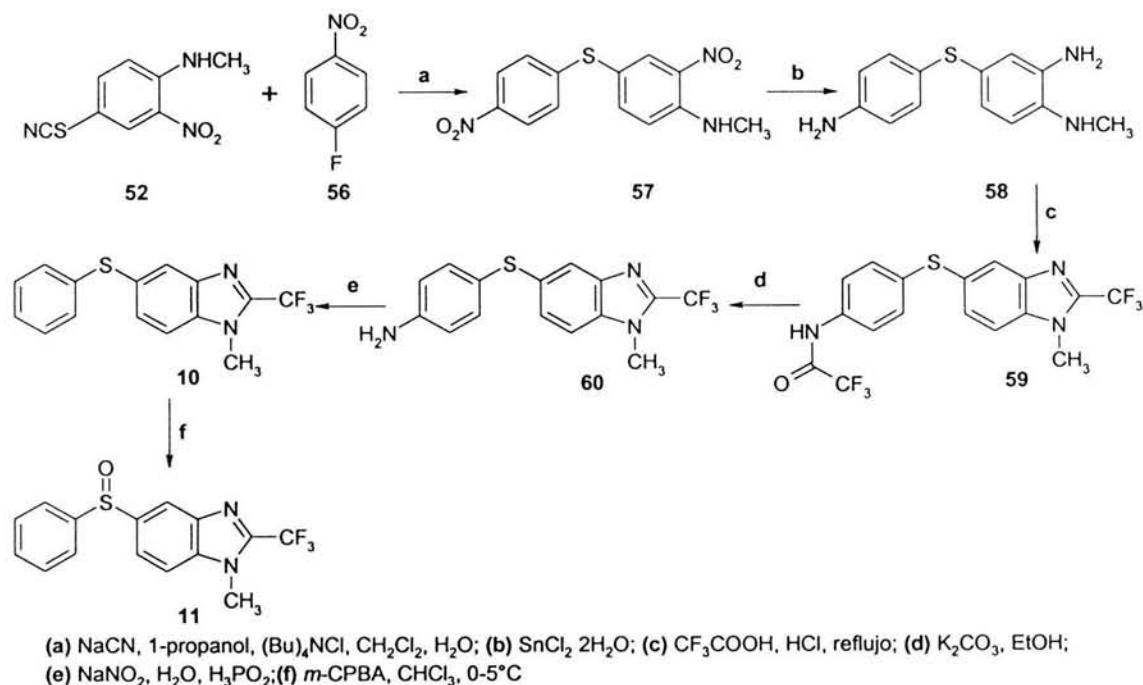


Esquema 14. Síntesis del bencimidazol 14

5.1.1.10. Síntesis de los compuestos 10 y 11

La síntesis de estos compuestos partió de la reacción de sustitución nucleofílica aromática entre **52** y **56**. Se empleó cianuro de sodio acuoso, diclorometano y un catalizador de transferencia de fases.^{92, 97} Se generó un sólido

rojizo correspondiente al producto **57**. Este compuesto se redujo con cloruro estanoso dihidratado en metanol (reducción química),⁹⁵ debido a que el azufre disminuye la acción catalítica del Pd/C. El producto de reducción crudo se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl, generando el compuesto **59**, el cual se hidrolizó con carbonato de potasio en etanol (**60**).⁹⁸ El producto resultante se trató con nitrito de sodio para generar la sal de diazonio correspondiente y posteriormente se reemplazo *in situ* con ácido hipofosforoso, para generar el compuesto **10**.⁹⁹ Por último, éste se hizo reaccionar con *m*-CPBA, para dar el sulfóxido **11**, como lo muestra el Esquema 15.

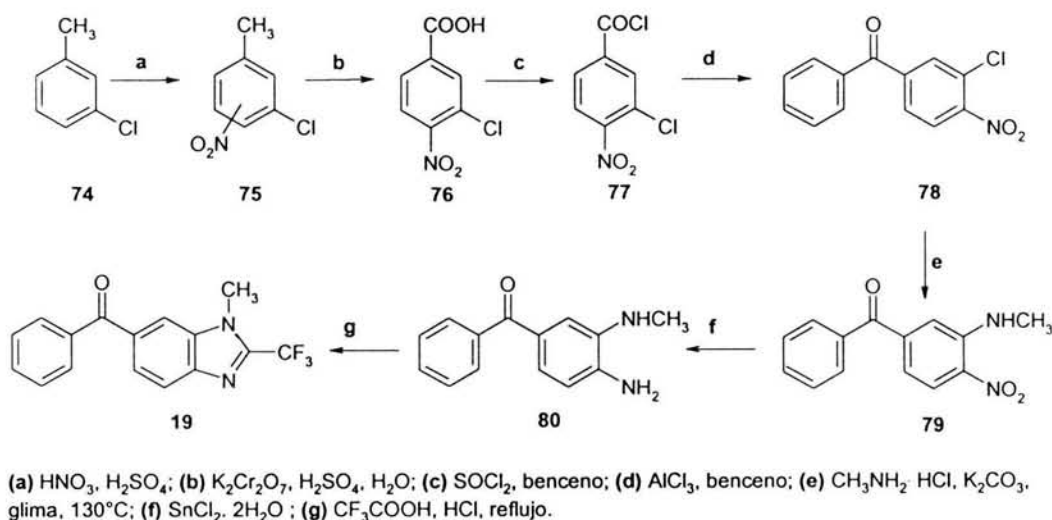


Esquema 15. Síntesis de los bencimidazoles **10** y **11**

5.1.1.11. Síntesis del compuesto 19

Se partió del 3-clorotolueno (**74**), el cual, por nitración con mezcla sulfonítrica dio una mezcla de isómeros (**75**). Esta mezcla no se separó, sino que se sometió a una oxidación con dicromato de potasio y ácido sulfúrico en caliente.¹⁰⁰ Bajo estas condiciones se logró obtener selectivamente el ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (**76**). Este ácido se purificó y luego se activó con cloruro de tionilo para obtener el cloruro de acilo **77**;¹⁰¹ sin aislar, éste se trató directamente con benceno y

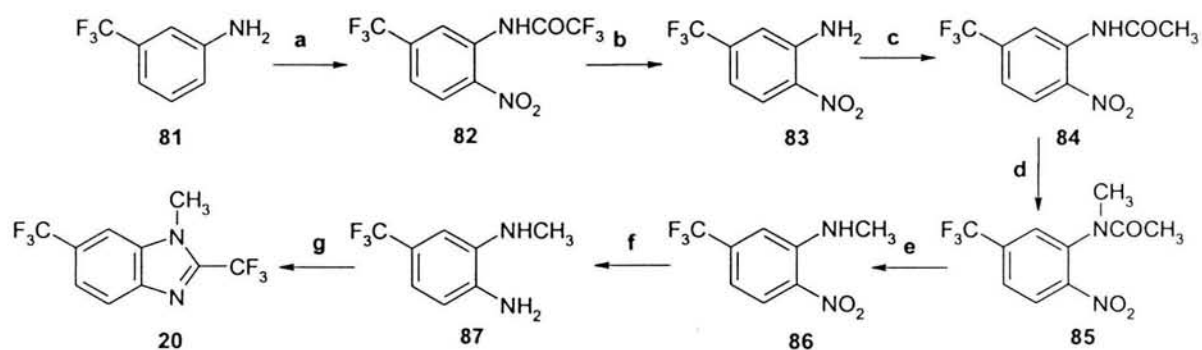
triclóruo de aluminio para obtener la 3-cloro-4-nitrobenzofenona (**15**).⁹⁴ El tratamiento de **78** con clorhidrato de metilamina, carbonato de potasio y glima a presión,¹⁰² llevó a la 3-(metilamino)-4-nitrobenzofenona (**79**), la cual, por reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y etanol, dio la *o*-fenilendiamina **80**. Finalmente, **80** se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl, generando el compuesto **19** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del bencimidazol **19**

5.1.1.12. Síntesis del compuesto **20**

Partiendo de la 3-(trifluorometil)anilina (**81**), ésta se hizo reaccionar con nitrato de potasio y anhídrido trifluoroacético¹⁰³ dando el nitroderivado **82**. El tratamiento de éste con K_2CO_3 generó la amina libre **83**. La acetilación, *N*-metilación e hidrólisis dieron el compuesto **86**. Este se redujo con H_2 y Ni-Raney dando la *o*-fenilendiamina **87**, que se ciclocondensó con ácido trifluoroacético acuoso, generando el compuesto **20** (Esquema 17).



(a) KNO_3 , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; (b) K_2CO_3 , etanol, agua; (c) Ac_2O ; (d) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, KOH , glicina; (e) KOH , EtOH , H_2O , calor
 (f) H_2 , Ni-Raney, CH_3OH ; (g) CF_3COOH acuoso

Esquema 17. Síntesis del bencimidazol 20

5.2. PARTE BIOLÓGICA

5.2.1. Parásitos

Se emplearon las cepas de *Giardia lamblia* IMSS:0989:1 y *Trichomonas vaginalis* GT3, las cuales se mantuvieron en condiciones axénicas en medio TYI-S-33 modificado, suplementado con suero de ternera suplementado al 10%. Los parásitos se subcultivaron 2 veces por semana. Por otro lado, se empleó una cepa de *Trichinella spiralis* que fue aislada de cerdo por el Dr. Martínez-Marañón del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencias Epidemiológicas (INDRE). Con el objeto de mantener el ciclo de vida de este parásito, ratas de la cepa Sprague-Dawley de 2 a 3 meses de edad fueron infectadas con 3000 larvas musculares resuspendidas en Bacto agar al 0.02%. La infección se realizó por vía intragástrica con cánula y jeringa.

5.2.2. Pruebas de susceptibilidad *in vitro* para *G. lamblia* y *T. vaginalis*

Se empleó el método de subcultivos previamente estandarizado.¹⁰⁴ Se incubaron 4×10^6 trofozoítos de *G. lamblia* o *T. vaginalis* por 48 h a 37 °C, en tubos con concentraciones crecientes de los diferentes 2-(trifluorometil)bencimidazoles (0.05, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 µg/mL), además del albendazol y del metronidazol que sirvieron como compuestos de referencia. Como control negativo se emplearon trofozoítos en medio libre de fármacos. Después de la incubación se inocularon 50 µL de los trofozoítos tratados, en medio fresco, ya sin la adición de los compuestos y se incubaron por otras 48 h. El número final de trofozoítos se determinó en una cámara cuentaglóbulo.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Se calculó el porcentaje de inhibición de crecimiento en comparación con el control y posteriormente, mediante análisis Probit, se calculó la CI_{50} que correspondió a la concentración que inhibió al 50% el crecimiento de los trofozoítos. Los experimentos se efectuaron por triplicado y se repitieron en tres ocasiones.

5.2.3. Obtención de las larvas musculares de *T. spiralis*

Las larvas musculares se obtuvieron de acuerdo a lo descrito por Dennis, et al.¹⁰⁷ Ratas de la cepa Sprague-Dawley se infectaron con 3000 larvas musculares

de *T. spiralis*, a los 28 días post-infección, los animales fueron sacrificados y el músculo esquelético fue macerado y digerido artificialmente con una solución de pepsina-HCl al 1% durante 3 h a 37 °C con agitación constante. Posteriormente, la solución se pasó por un tamiz, dejando que las larvas se sedimentaran por 15 min. Las larvas así obtenidas se lavaron con PBS hasta que no quedaran restos de carne y se incubaron por 12 h a 37 °C con medio RPMI 1640 al cual se le adicionaron 500 U/mL de penicilina, 500 µg/mL de estreptomicina y 1.25 µg/mL de amfotericina B. Una vez realizado lo anterior, las larvas se lavaron con amortiguador de fosfatos y se resuspendieron en Bacto agar al 0.02% para contar el número de larvas.

5.2.4. Ensayo *in vitro* (MTT/PMS) para evaluar el efecto de los derivados del 2-(trifluorometil)bencimidazol sobre la larva muscular de *T. spiralis*

Se colocaron 1000 larvas musculares por pozo en cajas de cultivo de 24 pozos (Nunclon) en medio RPMI 1640 conteniendo el compuesto a evaluar a 4 concentraciones crecientes de 0.0001, 0.001, 0.01, y 0.1 µg/mL (0.037, 0.188, 0.37, 1.88 µM). Los parásitos se incubaron por 3 días a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%, con cambio diario del medio de cultivo suplementado con el compuesto de prueba. Como control positivo se incluyeron parásitos en presencia de albendazol a las mismas concentraciones y como control negativo, larvas musculares incubadas sólo con los disolventes utilizados.

Después de la incubación se determinó la viabilidad de los parásitos mediante un método colorimétrico basado en la reducción de la sal de tetrazolio (MTT, Sigma) a formazán de acuerdo a lo descrito por Townson y cols.¹⁰⁸ con algunas modificaciones. Los parásitos cultivados con los diferentes compuestos se transfirieron a tubos de microcentrifuga de 2 mL y se centrifugaron a 2,500 rpm por 2 min. Posteriormente, se realizó un lavado con PBS y se añadió 1 mL de una solución de MTT al 0.75% (Sigma), 50 µL de una solución de metasulfato de fenazina al 5% (PMS, Sigma) como catalizador y 100 µL de dimeltisulfóxido (DMSO, Sigma). Los tubos se incubaron a 37 °C durante 50 min, con agitación constante. Después de la incubación se realizó otro lavado con PBS y se

agregaron 500 μ L de DMSO, los parásitos se resuspendieron y se dejaron a temperatura ambiente por 1 h. Al finalizar este tiempo, los tubos se centrifugaron y el sobrenadante se transfirió a placas de ELISA, las cuales se leyeron a 492 nm. Se calculó el porcentaje de reducción de la densidad óptica en comparación con el control negativo y de acuerdo a esto se calculó el porcentaje de reducción de la viabilidad. Se realizaron 3 experimentos por duplicado cada uno de ellos.

5.2.5. Ensayo *in vitro* para evaluar el efecto de los derivados del 2-(trifluorometil)bencimidazol sobre el helminto *Caenorhabditis elegans*

Se colocaron 10-15 larvas de *C. elegans* (L2 o L3) por pozo en cajas de cultivo de 24 pozos en 1 mL de medio de cultivo, adicionado con 9 mg/mL de cloramfenicol, conteniendo los compuestos a evaluar a 3 concentraciones crecientes de 1, 10, 100 μ M y se incubaron por un periodo de 7 días a 20 °C. El mebendazol se usó como control positivo. El efecto de los compuestos en el desarrollo y la capacidad reproductiva fue determinado comparando los niveles de población control y los pozos tratados con los compuestos. Posteriormente se calcularon los porcentajes de reducción de población del nematodo.¹⁰⁹

5.2.6. Evaluación de la toxicidad aguda en ratones

El compuesto que presentó la mejor actividad antiparasitaria de las 3 series se seleccionó para evaluar su toxicidad aguda sobre ratones.

A grupos de 3 ratones de la cepa BALB/c (peso corporal: 18-24 g) se les administró por vía oral una sola dosis de una suspensión del compuesto **14**. La suspensión fue preparada con aceite de castor al 0.5% y agua destilada. Las dosis evaluadas fueron 10, 50, 100 y 500 mg/kg. Los signos tóxicos y la mortalidad fueron registrados continuamente por 2 h y posteriormente, 2 veces al día por los siguientes 3 días. Los signos tóxicos consistieron en sedación, disminución del peso corporal, estreñimiento y piloerección.

5.2.7. Microscopia electrónica de transmisión

Los trofozoitos de *G. lamblia* se fijaron en glutaraldehído al 2.5% y se postfijaron en tetraóxido de osmio al 1% en amortiguador de cacodilato de sodio. Las muestras se deshidrataron en soluciones con concentraciones crecientes de etanol, en óxido de propileno y se infiltraron en una mezcla 1:1 de óxido de propileno y Epon 812 durante 18 h. Posteriormente, las muestras se incluyeron en Epon 812. La polimerización de la resina epóxica se realizó a 60°C durante 24 h y se hicieron cortes a 60 nm de espesor. Los cortes se colectaron en una rejilla de cobre y se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Para la observación de las diferentes muestras se utilizó un microscopio electrónico de transmisión Jeol 100 SX.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Parte Química

Las constantes físicas y los rendimientos obtenidos para los compuestos 1-21 se muestran en las Tablas 13-15. A continuación se presenta una discusión sobre la parte sintética que se siguió para obtener 1-21, seguida de la caracterización estructural de estos compuestos

6.1.1. Síntesis de los 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazoles 1-21

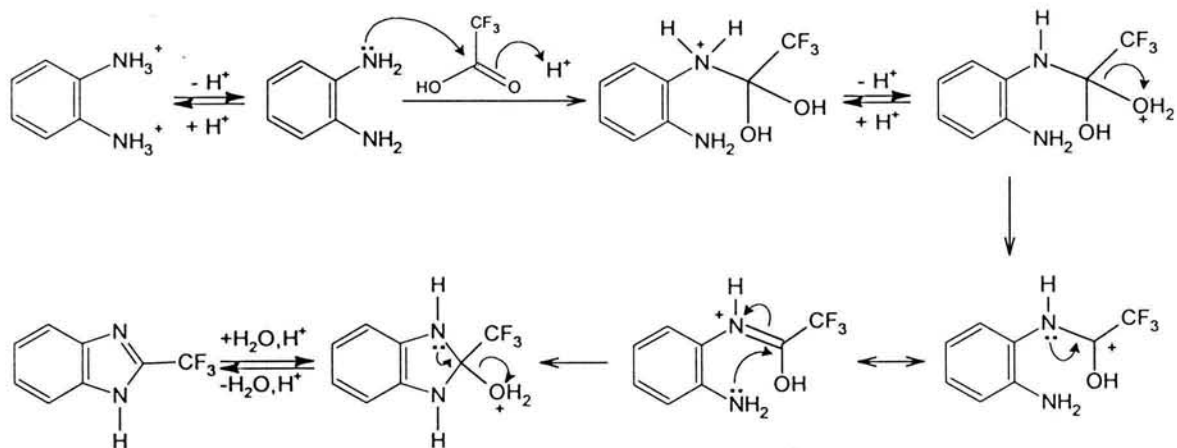
Los compuestos 1-21 se obtuvieron como sólidos cristalinos blancos, con puntos de fusión bien definidos y alta pureza para las pruebas de actividad antiparasitaria.

Para generar los compuestos 1-21 se empleó la técnica descrita por Phillips,¹⁰⁰⁻¹¹² con algunas modificaciones. Para ello se hicieron dos estudios consistentes en tratar a las *o*-fenilendiaminas con ácido trifluoroacético: con agua, a reflujo; y sin agua y catálisis con HCl concentrado. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Tiempos de reacción y rendimientos de la reacción de Phillips, utilizando el ácido trifluoroacético diluido con agua (método I) y concentrado (método II).

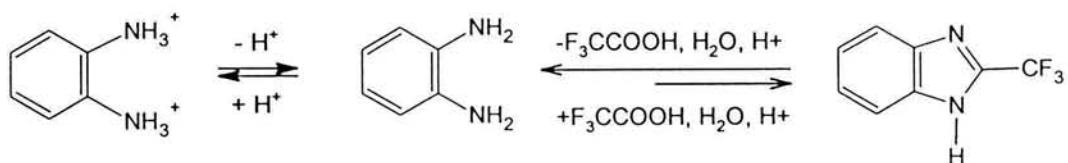
Método I			Método II		
1.5 eq de CF ₃ COOH al 46% en agua, reflujo			1.5 eq de CF ₃ COOH (conc.) + 2-3 gotas de HCl, reflujo		
Compuesto	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción (h)	Compuesto	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción (h)
1	74	7	7	82	2
3	70	8	8	93	3
5	72	5	59	85	3
6	68	5.5	12	80	3
13	71	5	14	85	3
17	62	7	15	87	3.5
20	64	6	19	81	3
			21	80	3

En la Tabla 12 se observa que los compuestos sintetizados por el método II se obtuvieron en mayor rendimiento (80-93%) y menor tiempo de reacción (2-3.5 h), comparado con el método I que llevó a rendimientos menores (62-74%) en mayor tiempo de reacción (5-8 h). Estos resultados se pueden explicar si consideramos el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 18.



Esquema 18. Mecanismo propuesto de formación del 2-(trifluorometil)benzimidazol

El mecanismo anterior permite explicar los bajos rendimientos obtenidos por el método I. Al haber agua adicional en la reacción y por la reversibilidad de la misma en el último paso, influenciada por el grupo trifluorometilo, el producto formado se puede hidrolizar favoreciendo la formación de la materia prima —principio de LeChatelier—(Esquema 19). Esto podría ocurrir también por el método II, pero en menor grado porque no se utiliza agua adicional



Esquema 19. Reacción neta de formación del 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol y rompimiento del equilibrio por la adición de agua.

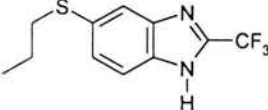
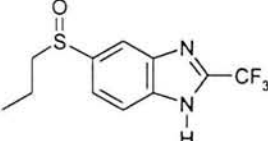
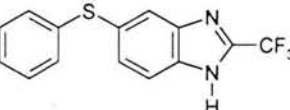
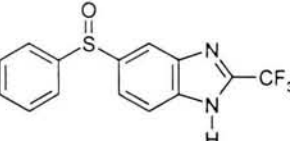
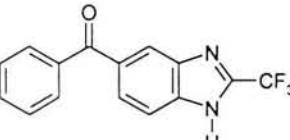
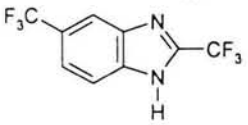
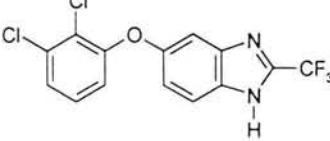
No	Estructura	Fórmula	Rend. (%)	Estado físico	pf (°C)	R _f	Crystal.	EMAR	C log P
1		C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ S	74	Sólido blanco	102.0-105.0	0.21	Cloroformo-éter de petróleo-ciclohexano	260.0595	3.95±0.7
2		C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	86	Cristales blancos	123.2-125.2	0.04	Ciclohexano-tolueno	276.0563	1.79±0.75
3		C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ S	70	Sólido blanco	125.4-127.3	0.24	Ciclohexano	294.0440	4.63±0.7
4		C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ OS	81	Cristales blancos	115.0-118.0	0.05	éter de petróleo-ciclohexano	310.0387	2.24±0.75
5		C ₁₅ H ₉ F ₃ N ₂ O	72	Cristales blancos	55.0-58.0	0.12	Etanol	290.0690	3.36±0.75
6		C ₉ H ₄ F ₆ N ₂	68	Cristales incoloros	200.6-201.7	0.17	Etanol	254.0278	2.97±0.74
7		C ₁₄ H ₇ Cl ₂ F ₃ N ₂ O	82	Cristales incoloros	172.0-174.4	0.26	Ciclohexano-diclorometano	345.9890	5.55±0.78

Tabla 13. Constantes físicas y rendimientos de los 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazoles 1-7 (Serie 2,5(6)-disustituida).

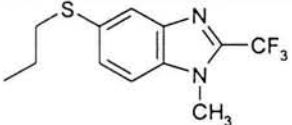
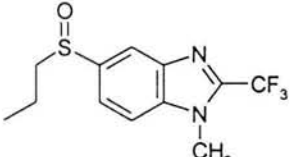
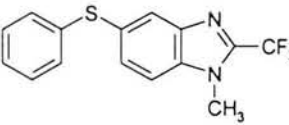
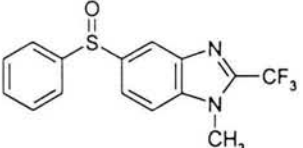
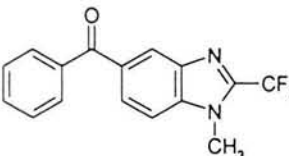
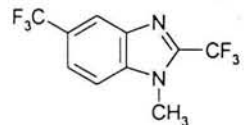
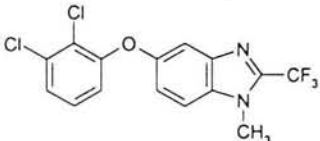
No	Estructura	Fórmula	Rend. (%)	Estado físico	pf (°C)	R _f	Cristal.	EMAR	C log P
8		C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S	93	Sólido blanco	52.4-54.5	0.66	Cloroformo-ciclohexano-acetona	274.0752	4.26±1.19
9		C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ OS	80	Sólido blanco	130.0-132.0	0.1	Ciclohexano-éter de petróleo	290.0701	2.10±1.21
10		C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ S	87	Cristales incoloros	89.0-91.0	0.7	Etanol-agua	308.0595	4.94±1.2
49 11		C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	90	Cristales blancos	131.6-133.8	0.21	Ciclohexano	324.0540	2.55±1.21
12		C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O	80	Cristales blancos	103.1-104.1	0.49	Ciclohexano	304.0832	3.67±1.21
13		C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₂	71	Cristales incoloros	55.4-57.8	0.64	Etanol	268.0440	3.28±1.2
14		C ₁₅ H ₉ Cl ₂ F ₃ N ₂ O	85	Sólido blanco	137.6-139.0	0.71	Cloroformo	361.0049	5.86±1.22

Tabla 14. Constantes físicas y rendimientos de los 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazoles 7-14 (Serie 1,2,5-trisustituida)

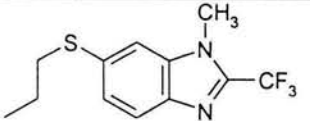
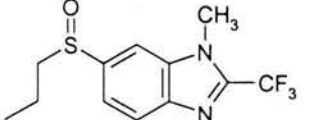
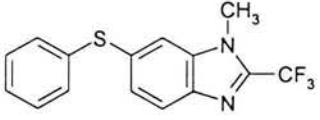
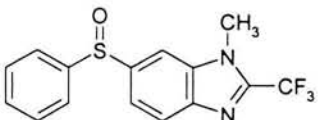
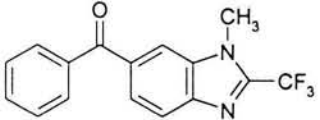
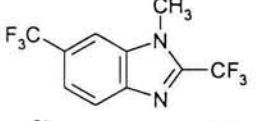
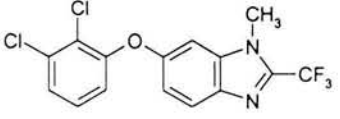
No	Estructura	Fórmula	Rend. (%)	Estado físico	pf (°C)	R _f	Cristal.	EMAR	C log P
15		C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S	87	Sólido blanco	55.0-56.9	0.68	Ciclohexano	274.0767	4.26±1.19
16		C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ OS	90	Cristales blancos	90.7-90.8	0.14	Ciclohexano-éter de petróleo	290.0706	2.10±1.21
17		C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ S	62	Hojuelas nacaradas	96.4-97.6	0.72	Etanol	308.0582	4.94±1.2
18		C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	95	Cristales blancos	136.2-137.3	0.22	Etanol	324.0561	2.55±1.21
19		C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O	81	Cristales blancos	156.8-158.1	0.50	Ciclohexano	304.0844	3.67±1.21
20		C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₂	64	Cristales incoloros	122.0-123.9	0.66	Etanol	268.0431	3.28±1.2
21		C ₁₅ H ₉ Cl ₂ F ₃ N ₂ O	80	Sólido blanco	100.2-101.2	0.73	Etanol	360.0040	5.86±1.22

Tabla 15. Constantes físicas y rendimientos de los 2-(trifluorometil)-1H-benzimidazoles 15-21 (Serie 1,2,6-trisustituída)

6.1.2. Identificación estructural de los compuestos 1-21

De los derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol sintetizados en la presente investigación, únicamente el compuesto **6** [2,5(6)-bis(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol] es conocido, mientras que los 20 compuestos restantes son novedosos.

La identificación estructural de estas sustancias se realizó mediante la aplicación de métodos espectroscópicos y espectrométricos.

Las consideraciones más relevantes, derivadas del estudio detallado de la información proporcionada por los espectros de IR, RMN y EM, se presentan a continuación. Esto permitió comprobar que las estructuras de los compuestos 1-21 correspondían a los diseñados y sintetizados en este trabajo.

6.1.2.1. Espectroscopia de IR

Los espectros de IR de los compuestos 1-21 (Espectros 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81), mostraron las bandas características del núcleo bencimidazólico (1570-1590, 1450-1490, 1321 cm^{-1}).^{113, 114} También se observaron bandas intensas y agudas de alargamiento de los enlaces C-F y CF_3 en 1500-1400 y 1350-1080 cm^{-1} , para los 21 compuestos sintetizados.

Los compuestos que tienen el sustituyente propilsulfinilo (**2**, **4**, **9**) ó fenilo (**11**, **16**, **18**) mostraron bandas diagnósticas del grupo funcional S=O en 1046-1014 cm^{-1} .

En los bencimidazoles **5**, **12** y **19**, con un sustituyente benzoílo, se pudieron apreciar las bandas características de los grupos C=O a 1654-1645 cm^{-1} .

Los compuestos **7**, **14** y **21**, con sustituyente diclorofenoxi, mostraron bandas de alargamiento C-Cl con intervalos de 1100-1020 y 830-600 cm^{-1} . Las bandas de alargamiento C-O, correspondientes al éter aromático, se mostraron en 990-960 cm^{-1} .

6.1.2.2. Espectroscopia de RMN ^1H

En los 21 compuestos sintetizados se aprecia un sistema ABX, asignable a los protones 4, 6 y 7 para las series 2,5(6) disustituida y 1,2,5-trisustituida. Para la

serie regioisomérica 1,2,6-trisustituída, los protones que conforman este sistema son: 4, 5 y 7.

Los acoplamientos *orto*, *meta* y *para* del sistema ABX se ilustran en la Figura 12. Como se puede ver, la asignación ABX dependerá del sustituyente R² del anillo bencimidazólico.

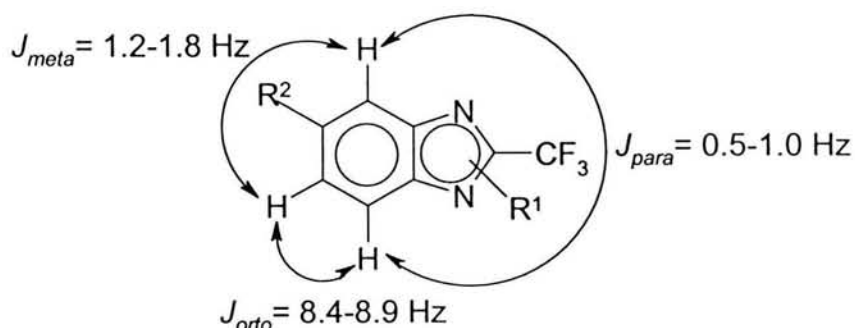


Figura 12. Sistema ABX encontrado en el espectro de RMN ¹H de los derivados 1-21

6.1.2.3. Espectroscopia de RMN ¹³C

En los espectros de RMN ¹³C de los 21 compuestos sintetizados se aprecian dos señales cuádruples, con constantes de acoplamiento $^1J_{C-F} = 270-272$ Hz y $^2J_{C-F} = 38-40$ Hz, asignables a los carbonos CF₃ y C-2, respectivamente (Figura 13). Asimismo, para las series regioisoméricas 1,2,5-trisustituída y 1,2,6-trisustituída, se observan acoplamientos a 4 enlaces de distancia, entre el sustituyente CF₃ y el grupo metilo, con constantes de acoplamiento $^4J_{C-F} = 1.6-2.1$ Hz.^{115, 116}

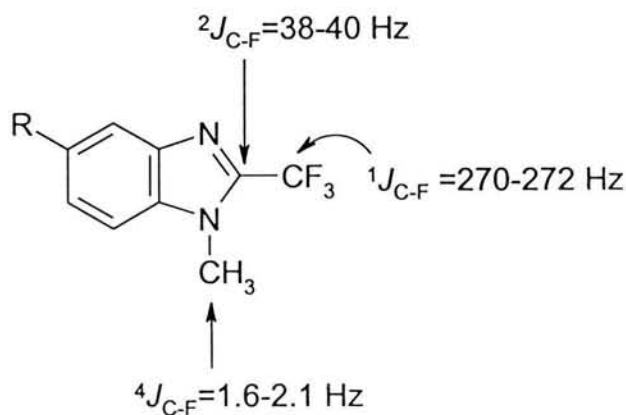
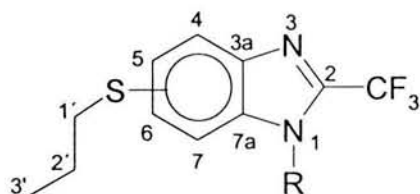


Figura 13. Constantes de acoplamiento C-F, observables en los espectros de RMN ¹³C, para los 21 compuestos sintetizados

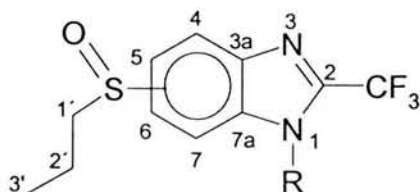
En las Tablas 16 a 22, se enumeran los desplazamientos químicos obtenidos mediante el análisis de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C para los 21 compuestos sintetizados. En estas tablas se observan grupos de 3 compuestos, los cuales poseen el mismo sustituyente en la posición 5 ó 6 del anillo bencimidazólico, y en la posición 1 pueden tener un H o un CH_3 .

Tabla 16. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos **1**, **8** y **15**



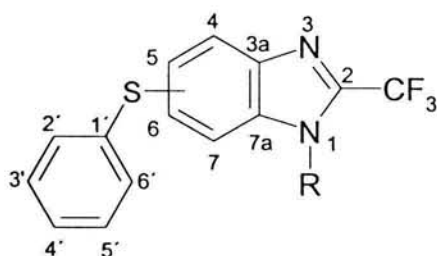
Posición	Compuesto					
	1		8		15	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF_3		118.72 (q, $J = 270.9$)		118.87 (q, $J = 271.4$)		118.97 (q, $J = 271.5$)
1	10.86 (sa, 1H)		3.94 (s, 3H)	30.931 (d, $J = 2.1$)	3.93 (s, 3H)	30.75 (d, $J = 2.0$)
2		141.16 (q, $J = 40.8$)		140.96 (q, $J = 39.1$)		140.75 (q, $J = 38.7$)
3a		137.58		141.21		139.54
4	7.69 (d, 1H, $J = 1.7$)	116.53	7.87 (d, 1H, $J = 1.5$)		7.78 (d, 1H, $J = 8.1$)	134.34
5		133.91		132.09	7.39 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$)	121.63
6	7.42 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.6$)	127.34	7.47 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.6$)	128.31		125.88
7	7.65 (d, 1H, $J = 8.9$)	116.92	7.36 (d, 1H, $J = 8.7$)	110.35	7.43 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz)	110.91
7a		136.29		134.60		136.47
1'	2.90 (t, 2H)	36.68	2.92 (t, 2H,	36.93	2.97 (t, 2H,	36.78
2'	1.68 (sext, 2H)	22.38	1.65 (sext, 2H)	22.41	1.71 (sext, 2H,	22.46
3'	1.0, t (3H)	13.27	1.01, t, (3H)	13.30	1.05(t, 3H)	13.33

Tabla 17. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos 2, 9 y 16



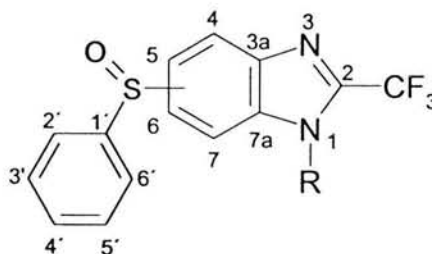
Posición	Compuesto					
	2		9		16	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		118.81 (q, $J = 271.4$)		119.03 (q, $J = 272.0$)		120.0 (q, $J = 272.0$)
1	13.84 (sa, 1H)		4.05 (s, 3H)	31.18	4.14 (s, 3H)	31.74 (d, $J = 2.1$)
2		141.76 (q, $J = 39.4$)		142.01 (q, $J = 39.2$)		141.12 (q, $J = 39.20$)
3a		138.20		127.90		143.35
4	8.01 (d, 1H, $J = 0.9$)	113.43	8.12 (d, 1H, $J = 1.5$)	118.47	7.93 (d, 1H, $J = 8.7$)	119.44
5		140.04		140.87	7.59 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.7$)	122.56
6	7.62 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.4$)	119.53	7.82 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.7$)	120.65		140.31
7	7.89 (d, 1H, $J = 8.4$)	117.38	7.65 (d, 1H, $J = 8.7$)	111.49	8.05 (d, 1H, $J = 1.8$)	108.64
7a		139.12		139.40		138.20
1'	2.73-2.97 (m, 2H)	57.71	2.72-2.98 (m, 2H)	59.64	2.72-2.97 (m, 2H)	59.64
2'	1.34-1.72 (m, 2H)	15.18	1.59-1.84 (m, 2H)	15.89	1.56-1.77 (m, 2H)	16.33
3'	0.93 (t, 3H)	12.88	1.0 (t, 3H)	13.21	1.0 (t, 3H)	13.34

Tabla 18. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos 3, 10 y 17



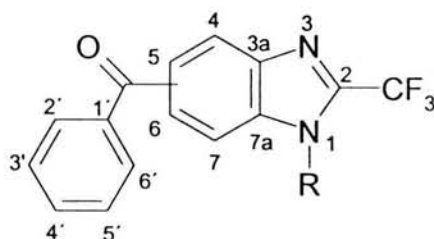
Posición	Compuesto					
	3		10		17	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		118.80 (q, J = 270.8)		118.86 (q, J = 271.9)		118.87 (q, J = 270.0)
1	3.49 (sa, 1H)		3.94 (s, 3H)	30.99 (d, J = 2.0 Hz)	3.88 (s, 3H)	30.88 (d, J = 1.96)
2		141.76 (q, J = 39.7)		141.56 (q, J = 39.2)		141.25 (q, J = 39.2)
3a		138.43		135.44		140.09
4	7.70 (d, 1H, J = 1.2)	117.95	7.91 (d, 1H, J = 1.2)	126.89	7.80 (dd, 1H, J = 0.9, 8.7)	127.62
5		136.20		129.32	7.37 (dd, 1H, J = 1.8, J = 8.4)	122.06
6	7.37 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7)	126.97	7.50 (dd, 1H, J = 1.5, 8.7)	129.59		136.05
7	7.73 (d, 1H, J = 8.7)	119.93	7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz)	110.88	7.47 (dd, 1H, J = 0.9, 1.8)	113.06
7a		137.59		136.53		136.55
1'		128.22		130.63		133.11
2'	7.22-7.34 (m)	129.63	7.21-7.28 (m)	130.31	7.23-7.34 (m)	130.65
3'	7.22-7.34 (m)	129.49	7.21-7.28 (m)	129.20	7.23-7.34 (m)	129.29
4'	7.22-7.34 (m)	129.33	7.21-7.28 (m)	125.07	7.23-7.34 (m)	127.20
5'	7.22-7.34 (m)	129.49	7.21-7.28 (m)	129.20	7.23-7.34 (m)	129.29
6'	7.22-7.34 (m)	129.63	7.21-7.28 (m)	130.31	7.23-7.34 (m)	130.65

Tabla 19. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos **4**, **11** y **18**.



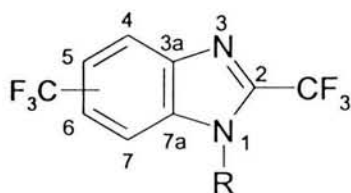
Posición	Compuesto					
	4		11		18	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		118.38 (q, $J = 271.5$)		118.63 (q, $J = 270.1$)		118.68 (q, $J = 272.1$)
1	11.3 (sa, 1H)		3.95 (s, 3H)	31.14 (d, $J = 1.6$)	4.01 (s, 3H)	31.25
2		143.119 (q, $J = 39.7$)		142.52 (q, $J = 39.4$)		142.70 (q, $J = 40.9$)
3a		140.60		140.598		129.35
4	8.28 (d, 1H, $J = 1.2$)	113.24	8.19 (dd, 1H, $J = 0.4, J = 1.6$)	119.31	7.89 (dd, 1H, $J = 0.3, 8.4$)	119.89
5		140.74		141.44	7.41 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.7$)	122.47
6	7.64 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.7$)	120.6	7.74 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.8$)	121.56		145.46
7	7.77 (d, 1H, $J = 8.4$)	119.05	7.54 (dd, 1H, $J = 0.4, 8.8$)	111.73	8.05 (dd, 1H, $J = 0.3, 1.5$)	107.05
7a		136.72		137.70		127.51
1'		144.20		145.58		136.25
2'	7.42-7.63 (m)	125.05	7.63-7.66 (m)	124.49	7.66-7.70 (m)	124.88
3'	7.42-7.63 (m)	129.62	7.41-7.47 (m)	129.32	7.435-7.482 (m)	129.46
4'	7.42-7.63 (m)	131.76	7.41-7.47 (m)	131.02	7.435-7.482 (m)	131.40
5'	7.42-7.63 (m)	129.62	7.41-7.47 (m)	129.32	7.435-7.482 (m)	129.46
6'	7.42-7.63 (m)	125.05	7.63-7.66 (m)	124.49	7.66-7.70 (m)	124.88

Tabla 20. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos **5**, **12** y **19**



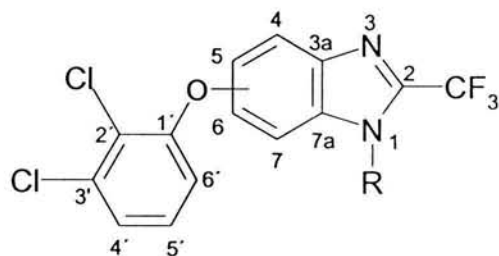
Posición	Compuesto					
	5		12		19	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		114.66 (q, J = 270.9)		118.74 (q, J = 272.0)		118.74 (q, J = 271.8)
1	12.11 (sa, 1H)		4.01(s, 3H)	31.14 (d, J=2.1)	4.0 (s, 3H)	31.15
2		138.34 (q, J = 39.8)		143.29 (q, J = 39.5)		142.60 (q, J = 39.1)
3a		133.42		137.66		140.10
4	8.05 (d, 1H, J = 1.2)	120.08	8.01 (d, 1H, J = 0.9)	132.53	7.79-7.82 (m, 1H J = 8.4)	127.02
5		128.85		135.80	8.06 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7)	125.15
6	7.83 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4)	121.57	7.81 (dd, 1H, J = 1.5, 8.4)	125.79		137.680
7	7.85 (d, 1H, J = 8.4)	113.52	7.94 (d, 1H, J = 8.4)	112.82	8.29 (d, 1H, J = 0.9)	110.36
7a		133.42		143.63		138.66
C=O		196.91		196.14		196.01
1'		128.85		137.66		133.38
2'	7.53-7.78 (m)	124.46	7.60-7.66 (m)	130.01	7.46-7.63 (m)	129.98
3'	7.53-7.78 (m)	125.55	7.49-7.54 (m)	128.36	7.46-7.63 (m)	128.28
4'	7.53-7.78 (m)	128.43	7.60-7.66 (m)	134.7	7.79-7.82 (m)	132.37
5'	7.53-7.78 (m)	125.55	7.49-7.54 (m)	128.36	7.46-7.63 (m)	128.28
6'	7.53-7.78 (m)	124.46	7.60-7.66 (m)	130.01	7.46-7.63 (m)	129.98

Tabla 21. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos **6**, **13** y **20**



Posición	Compuesto					
	6		13		20	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		118.72 (q, $J = 271.8$)		118.74 (q, $J = 271.9$)		118.71 (q, $J = 272.2$)
1	13.97 (sa, 1H)		4.00 (s, 3H)	31.12 (d, $J = 2.0$)	4.05 (s, 3H)	31.44 (d, $J = 2.1$)
2		142.61 (q, $J = 40.3$)		142.77 (q, $J = 38.3$)		142.65 (q, $J = 25.4$)
3a		138.32		137.835		135.68
4	8.10 (s, 1H)	115.42	8.16 (d, 1H, $J = 1.2$)	119.50 (q, $J = 4.0$)	8.01 (d, 1H, $J = 8.4$)	122.87
5		124.62 (q, $J = 32.2$)		126.39 (q, $J = 33.2$)	7.66 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.7$)	119.89 (q, $J = 3.5$)
6	7.66 (dd, 1H, $J = 1.3, 8.7$)	120.85	7.69 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.4$)	122.14 (q, $J = 4.1$)		125.61 (q, $J = 31.7$)
7	7.89 (d, 1H, $J = 8.4$)	116.92	7.55 (d, 1H, $J = 8.7$)	110.83	8.31 (d, 1H, $J = 1.5$)	110.36 (q, $J = 4.9$)
7a		139.06		140.38		126.38
CF ₃ '		124.61 (q, $J = 271.8$)		124.34 (q, $J = 275.9$)		124.57 (q, $J = 272.9$)

Tabla 22. Desplazamientos químicos (ppm) obtenidos en RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos 7, 14 y 21



Posición	Compuesto					
	7		14		21	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CF ₃		118.53 (q, $J = 269.3$)		118.77 (q, $J = 203.92$)		118.84 (q, $J = 271.1$)
1	13.90 (sa, 1H)		3.96 (s, 3H)	31.07 (q, $J = 2.1$)	3.98 (s, 3H)	30.99 (d, $J = 2.1$)
2		141.42 (q, $J = 41.0$)		141.59 (q, $J = 38.7$)		141.10 (q, $J = 38.4$)
3a		137.20		141.19		134.48
4	7.26 (d, 1H, $J = 2.4$)	104.43	7.40 (dd, 1H, $J = 0.3, 2.1$)	110.09	7.86 (d, 1H, $J = 9.0$)	122.76
5		154.14		153.27	7.09 (dd, 1H, $J = 2.4, 9.0$)	115.99
6	7.11 (dd, 1H, $J = 2.4, J = 9.0$)	117.22	7.21 (dd, 1H, $J = 2.4, 9.9$)	118.17		154.82
7	7.76 (d, 1H, $J = 9.0$)	118.32	7.44 (dd, 1H, $J = 0.3, 9.0$)	111.20	6.98 (d, 1H, $J = 2.1$)	99.28
7a		134.66		132.67		137.21
1'		154.36		154.49		154.18
2'		124.75		124.47		124.82
3'		134.42		134.36		136.61
4'	7.40 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.1$)	125.56	7.25 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.1$)	125.27	7.30 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.1$)	125.63
5'	7.31 (t, 1H, $J = 8.1, 8.4$)	127.61	7.12 (t, 1H, $J = 8.1, 8.4$)	127.52	7.17 (t, 1H, $J = 2.4, 9.0$)	127.69
6'	6.95 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.1$)	118.87	6.82 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.1$)	117.17	6.89 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.1$)	118.27

6.1.2.4. Espectrometría de Masas

En todos los casos que se determinó el espectro de masas, tanto para intermediarios como para productos finales, el ión molecular (M^+) correspondió al peso molecular del compuesto, además de ser el pico base para los compuestos finales **1-3, 6, 9, 10, 13-15, 17, 20 y 21** [100%].

Fragmentaciones de 1, 8 y 15

En estos compuestos, cuyo sustituyente en la posición 5 ó 6 es un grupo propiltio, la ruptura más significativa fue la de M-42, correspondiente al fragmento C_3H_6 . También se presentaron los fragmentos M-29 (CH_3CH_2) y M-19 (F), aunque con menor abundancia.

Fragmentaciones de 2, 9 y 16

El sustituyente propilsulfinilo en estos compuestos presentó las siguientes rupturas: M-16 (O), M-48 (SO) y M-42 (C_3H_6).

Fragmentaciones de 3, 10 y 17

El sustituyente presente en estos compuestos es el feniltio, por lo cual, las fragmentaciones más importantes fueron M-32 (S), M-34 (H_2S) y M-20 (HF)

Fragmentaciones de 4, 11 y 18

Debido a que el sustituyente de estos compuestos es el fenilsulfinilo, las pérdidas más significativas fueron: M-16 (O), M-32 (S) y M-48 (SO). También se observó el fragmento M-77 (C_6H_5), característico de compuestos aromáticos.

Fragmentaciones de 5, 12 y 19

Las principales pérdidas en estos compuestos, cuyo sustituyente es el benzoílo, fueron M-77 (C_6H_5), M-28 (CO) y M-19 (F).

Fragmentaciones de 6, 13 y 20

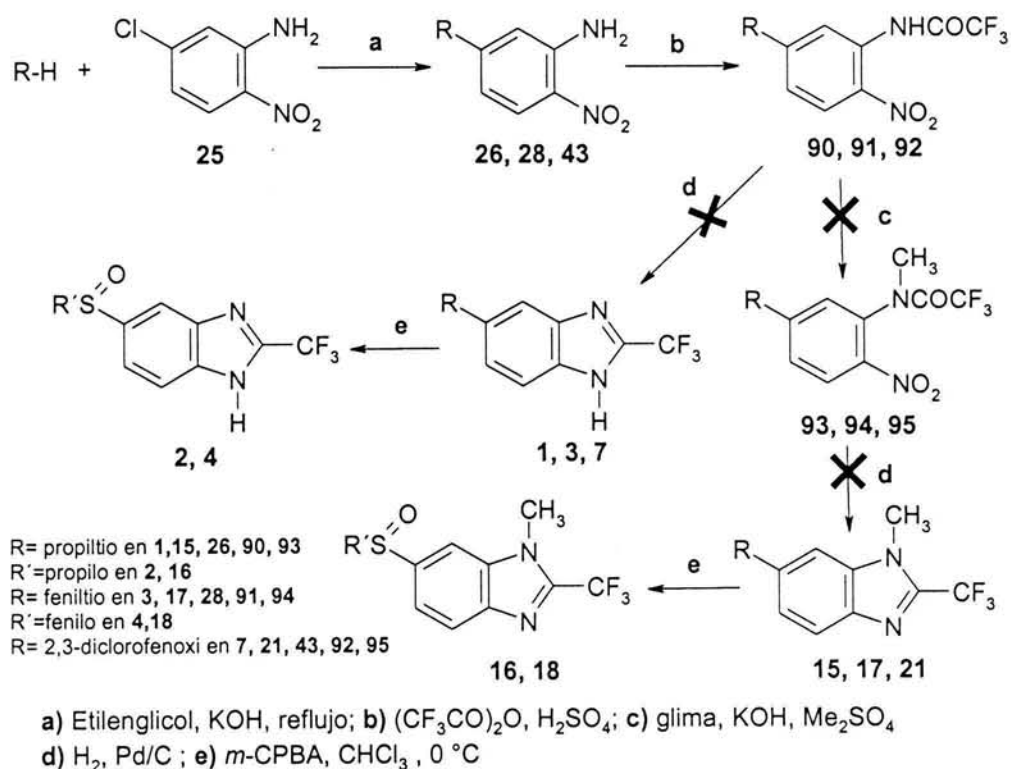
Los compuestos 2,5 ó 6-bis(trifluorometilados), presentaron rupturas características. La pérdida de los fragmentos M-19 (F), M-20 (HF), M-50 (CF_2) y M-69 (CF_3), son típicas indicadores de la presencia de flúor en la moléculas sintetizadas.

Fragmentaciones de 7, 14 y 21

El M+2 y M+4 demostraron la presencia de 2 átomos de cloro en las moléculas 7, 14 y 21 (intensidad isotópica: 9:6:1). La pérdida de dos fragmentos M-35 (Cl), corroboraron esta presencia.

6.1.3. Propuesta inicial de síntesis de los compuestos 1-4,15-18 y 21

En un comienzo, se planteó la ruta sintética para obtener los compuestos 1-4,15-18 y 21 que se presenta en el Esquema 20.



Esquema 20. Ruta sintética inicial planteada para la obtención de 1-4,15-18 y 21.

Para la síntesis de los compuestos propuestos se partió de la 5-cloro-2-nitroanilina comercial (25), la cual se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con: propanotiol, o tiofenol, ó 2,3-diclorofenol para dar el correspondiente tioéter (26, 28) o éter (43), respectivamente. El siguiente paso fue la formación de las trifluoroacetanilidas 90-92 con anhídrido trifluoroacético. Por último, se planeó la reducción de estos precursores con H₂ y Pd/C para dar los

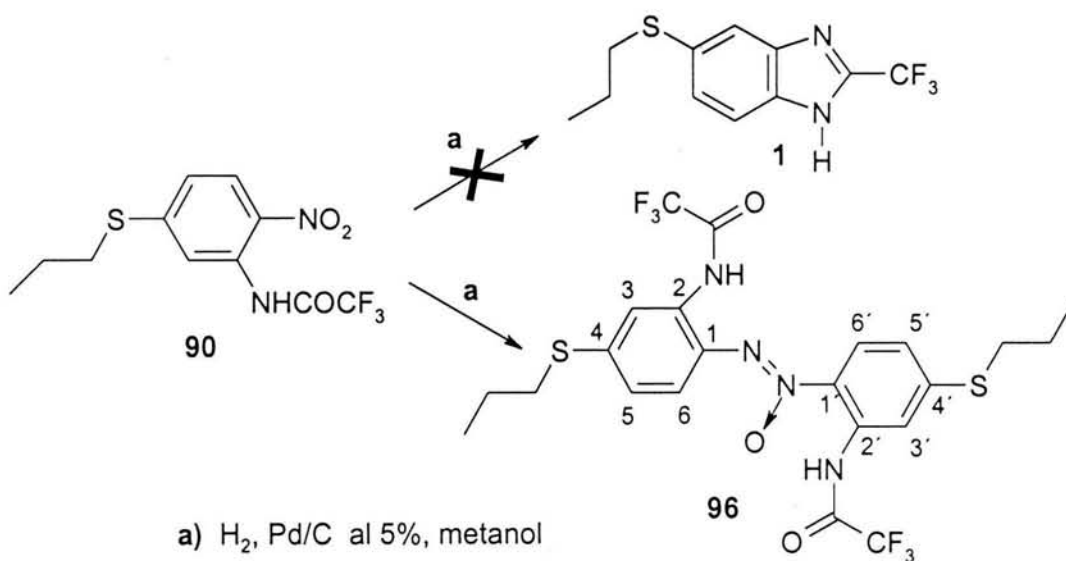
respectivos compuestos bencimidazólicos (**1**, **3**, **7**) por ciclación intramolecular. Sin embargo, esta reacción no procedió como se esperaba, puesto que se obtuvieron productos de reducción parcial del grupo nitro, los cuales se condensaron entre si para formar un azoxi compuesto (diazénóxido), cuya elucidación estructural se plantea más adelante.

Para obtener los compuestos 1-metilbencimidazólicos (**15**, **17**, **21**) se planteó la *N*-metilación de las trifluoroacetanilidas **90-92** con sulfato de dimetilo y potasa acuosa concentrada, entre 30 y 35 °C. De nueva cuenta, la reacción no procedió, debido a que el ambiente básico proporcionado por la potasa, provocó la hidrólisis de la trifluoroacetamida a la anilina correspondiente.

Al analizar estos resultados, se decidió reconsiderar la ruta sintética para la obtención de estos compuestos, planteando la síntesis que se explica en el Esquema 8, ubicado en el capítulo de desarrollo experimental (pagina 33).

6.1.4. Elucidación estructural del producto azoxi(diazénóxido), obtenido en la reducción catalítica de la trifluoroacetamida **90**

Durante la síntesis de los intermediarios de los compuestos **1** y **2** se obtuvo un producto de reacción diferente al esperado; específicamente, en el paso de reducción catalítica de la trifluoroacetamida **90**. La sustancia obtenida se aisló y se caracterizó por métodos espectroscópicos y espectrométricos, correspondiendo al compuesto bis[4-(propiltio)-2-(trifluorometil)aminofenil]diazénóxido (**96**). El Esquema 21 muestra la formación de este producto.



Esquema 21. Reacción de formación del bis[4-(propiltio)-2-(trifluorometil)aminofenil]diazenóxido (96)

El análisis del espectro de IR mostró bandas de absorción a 1458 y 1427 cm⁻¹, correspondientes al alargamiento del enlace N=N, particularmente, para azoxicompuestos (N=N→O). Las señales características para el alargamiento del enlace C-H se presentaron en 2966 y 1325 cm⁻¹. En 3440 cm⁻¹ se observó la señal de alargamiento del enlace N-H, correspondiente a las amidas, así como las señales en 1720 (C=O) y 1590 (N-C=O) cm⁻¹. La banda de trifluoroacetamidas se visualizó en 1560 cm⁻¹ (Figura 14).

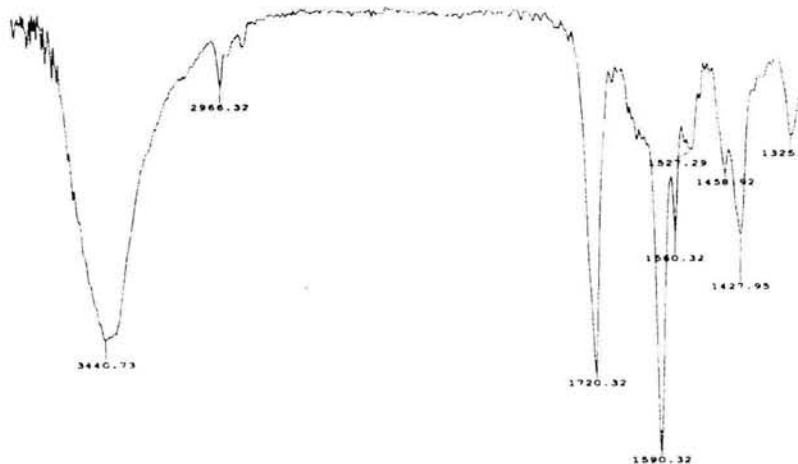


Figura. 14. Bandas de absorción registradas en el espectro IR del compuesto 96

La espectroscopia de RMN ^1H permitió corroborar la estructura. Ésta mostró señales múltiples en δ_{H} 1.034-1.088 (con integral para 6 hidrógenos), asignables a los metilos de las cadenas propiltio. En δ_{H} 1.69-1.82 se observó una señal múltiple que integró para 4 hidrógenos, que se atribuyó al metileno unido al metilo de la cadena propílica. Una señal cuádruple definida entre δ_{H} 3.13-3.06, integró para 4 protones y fue asignada al metileno unido al átomo de azufre, como lo muestra la Figura 15.

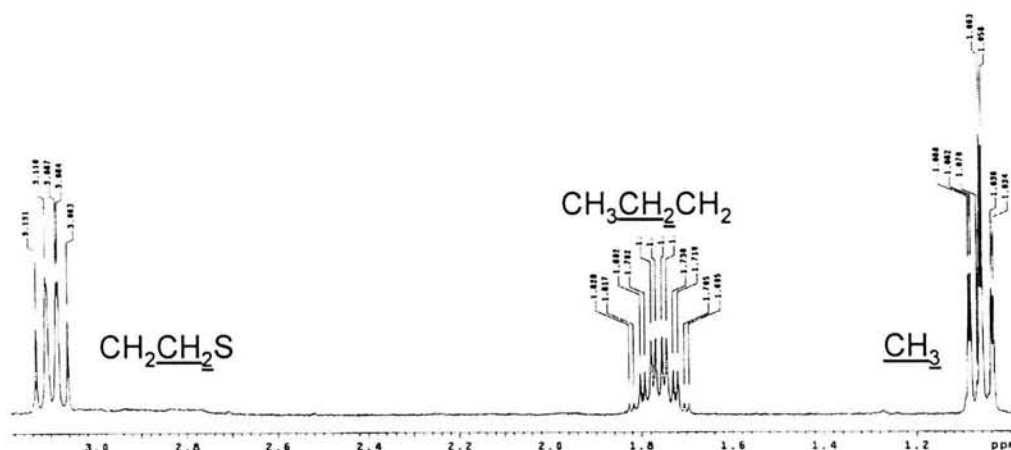


Figura 15. Señales correspondientes a la cadena propiltio del espectro de RMN ^1H del azoxi compuesto **96**

En δ_{H} 7.33 (dd, $J = 1.2, 9.0$ Hz), 8.31 (d, $J = 1.2$ Hz) y 8.65 (d, $J = 9.0$ Hz) se aprecia un sistema ABX, asignable a los hidrógenos H-5', H-3' y H-6', respectivamente. El mismo sistema fue observado para las señales con δ_{H} 7.36 (dd, $J = 1.2, 9.0$ Hz), 8.09 (d, $J = 1.2$ Hz) y 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz), atribuibles a los hidrógenos H-5, H-3 y H-6, como lo muestra la Figura 16.

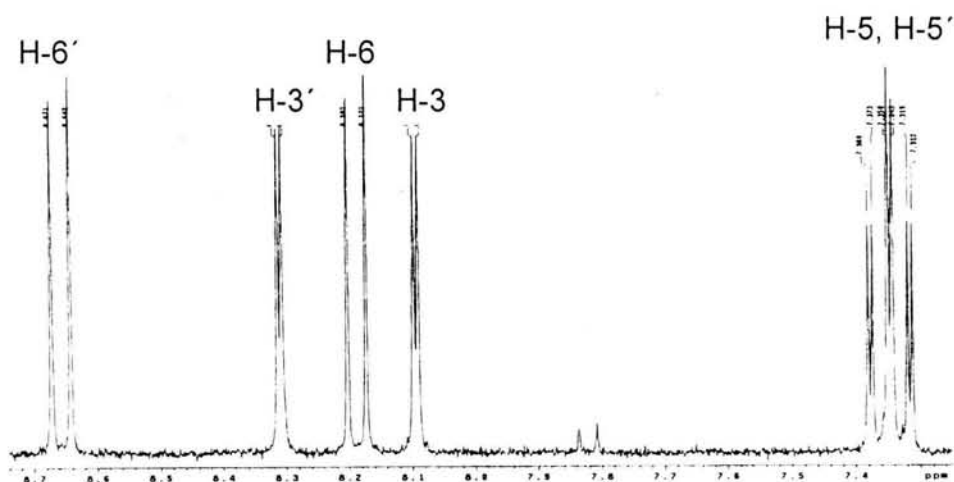


Figura 16. Señales correspondientes a los protones aromáticos de los sistemas ABX del espectro de RMN ^1H de azoxi derivado **96**

En el análisis del espectro de masas (m/z 568, M^+ , 100%), las señales $M+2$ demostraron la presencia de átomos de azufre y oxígeno en la molécula. La pérdida del fragmento con relación m/z 276 condujo al pico clave del espectro, que fue m/z 292, como lo muestra la Figura 17, y que confirmó la propuesta estructural establecida para dicho compuesto.

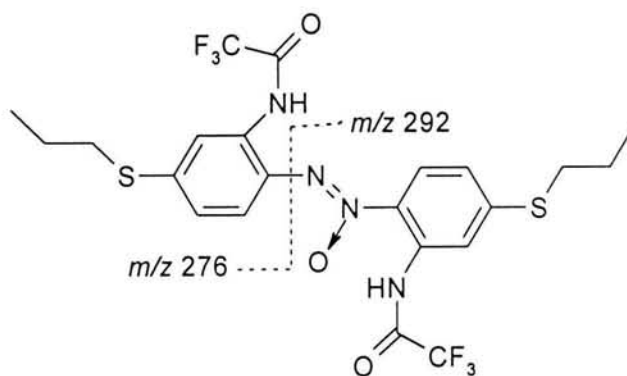
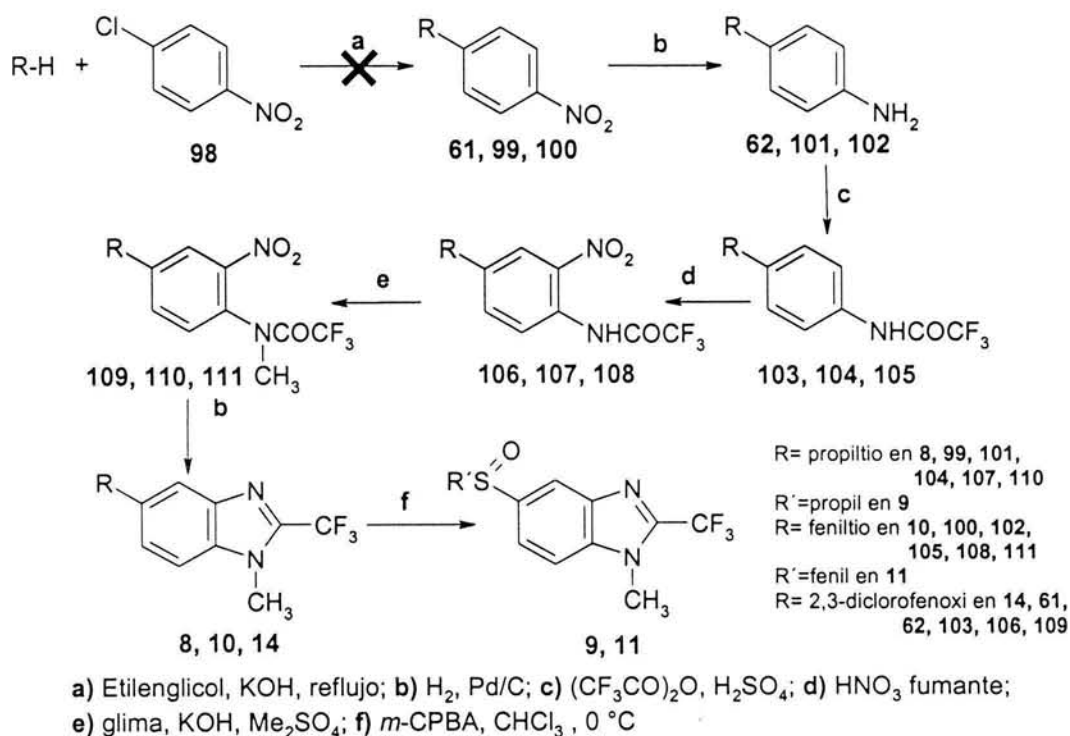


Figura 17. Fragmentación observada en el espectro de masas generado por IE del compuesto **96**

6.1.5. Propuesta inicial de síntesis de los compuestos 8-11 y 14

La ruta sintética inicial que se planteó para obtener los compuestos 8-11 y 14, se presenta en el Esquema 22.



Esquema 22. Ruta sintética inicial planteada para la obtención de 8-11 y 14

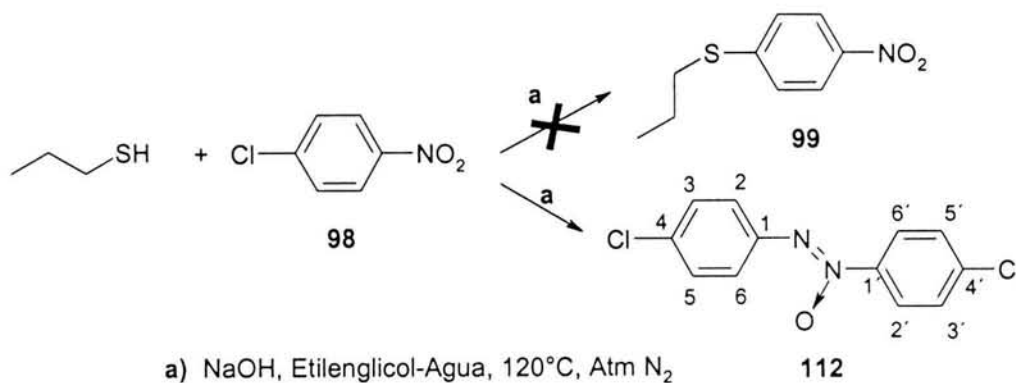
Para la síntesis de los compuestos 8-11 y 14 se partió del 4-cloronitrobenzénico comercial, el cual se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con: propanotiol, o tiofenol, ó 2,3-diclorofenol para dar el correspondiente tioéter 99, 100 o éter 61, respectivamente. Esta reacción se hizo exclusivamente con propanotiol, disuelto en una mezcla de etilenglicol-agua, sosa y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 120 °C por espacio de 3 horas, esperando la formación del compuesto 1-nitro-4-(propiltio)benzénico (99), pero en vez de éste, se formaron varios productos, dentro de los cuales destacaron unos cristales amarillos que se separaron por filtración al vacío.

Dados estos resultados, se tuvo que reconsiderar la secuencia sintética y se plantearon nuevas rutas, para generar por separado a los compuestos 8, 9

(Esquema 10, página 34), 10, 11 (Esquema 15, página 38) y 14 (Esquema 14, página 37), ubicadas en el capítulo de desarrollo experimental.

6.1.6. Elucidación estructural del producto secundario de la reacción de S_NAr entre el 4-cloronitrobenceno y el propanotiol

Durante la síntesis de los intermediarios del compuesto **8** se obtuvo un producto de reacción no esperado entre el propanotiol y **98**. El producto inesperado se aisló y se caracterizó por métodos espectroscópicos y espectrométricos, correspondiendo al compuesto bis(4-clorofenil)diazenóxido (**112**), como lo muestra el Esquema 23.



Esquema 23. Reacción de formación del bis(4-clorofenil)diazenóxido (**112**)

El análisis del espectro de IR mostró bandas de absorción a 1480-1463 cm^{-1} , correspondientes al alargamiento del enlace N=N, particularmente, para azoxicompuestos ($\text{N}=\text{N} \rightarrow \text{O}$). Los sobretonos característicos para la disustitución 1,4 del anillo bencénico, se confirmaron por las señales a 1908-1649 cm^{-1} . La presencia de cloro se confirmó por las bandas de alargamiento del enlace C-Cl en 1088-1007 y 411 cm^{-1} (Figura 18).

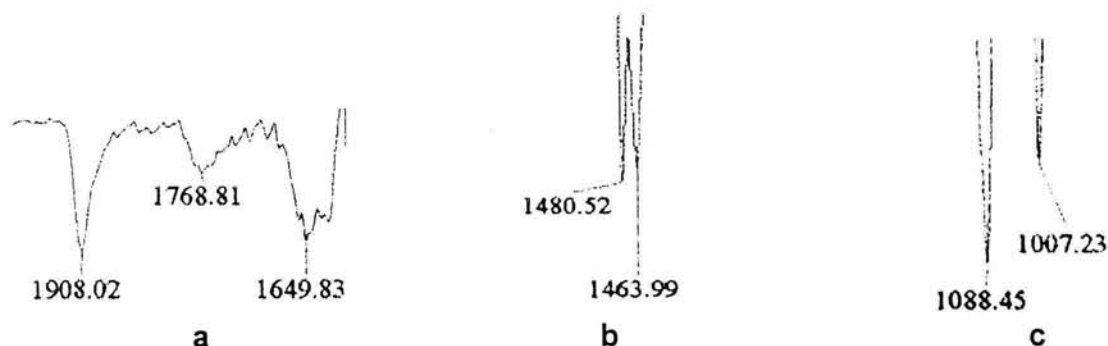


Figura. 18. Bandas de absorción características para los sobretonos de la sustitución para (a), señales de alargamiento del enlace $N=N \rightarrow O$ (b) y $C-Cl$ (c) registradas en el espectro IR del compuesto 112.

La espectroscopia de RMN 1H permitió corroborar la estructura. Ésta mostró un sistema A_2X_2 , con señales múltiples ($J = 2.1, 9.0$ Hz) en δ_H 7.417-7.499, atribuibles a los 4 hidrógenos 3, 5, 3' y 5' del compuesto bis(4-clorofenil)diazenóxido. En δ_H 8.130-8.179 se observan también señales múltiples que son atribuibles a los hidrógenos 2' y 6', mientras que las señales a δ_H 8.220-8.270, se asignaron a los protones 2 y 6, como lo muestra la Figura 19.

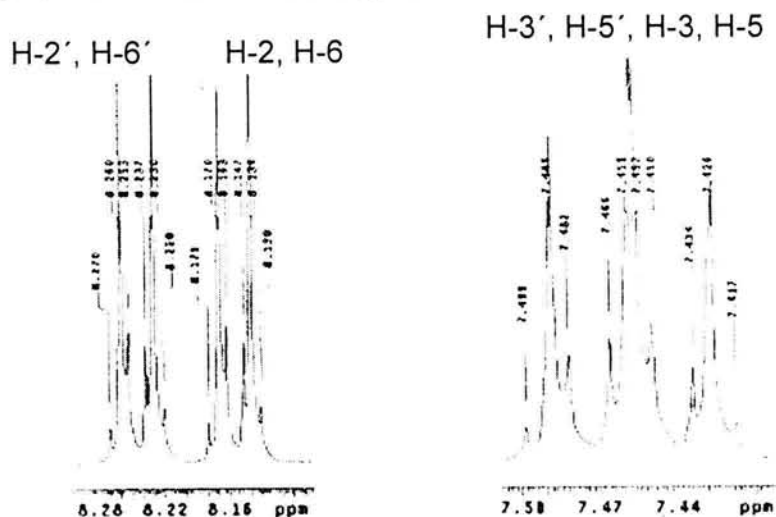


Figura. 19. Señales de RMN 1H para el compuesto 112

El espectro de RMN ^{13}C mostró 8 señales, las cuales fueron asignadas de la siguiente manera: en δ_C 123.67 (C-2 y C-6), 127.04 (C-2', C-6'), 128.93 (C-3, C-5), 128.99 (C-3', C-5'), 135.23 (C-4), 138.05 (C-1'), 142.18 (C-4') y 146.50 (C-1).

El análisis del espectro de masas (m/z 266, M^+ , 60%), reveló la presencia de señales $M+2$ y $M+4$, con intensidad isotópica: 9:6:1, que demostraron la existencia de 2 átomos de cloro en la molécula. La pérdida del fragmento con relación m/z 155 condujo al pico base del espectro, que fue m/z 111, como lo muestra la Figura 18. Esto confirmó la propuesta estructural establecida para dicho compuesto.

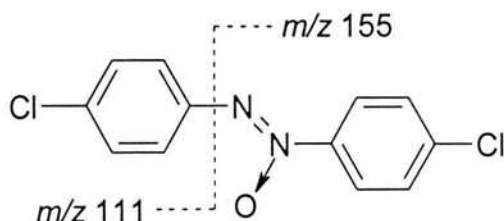
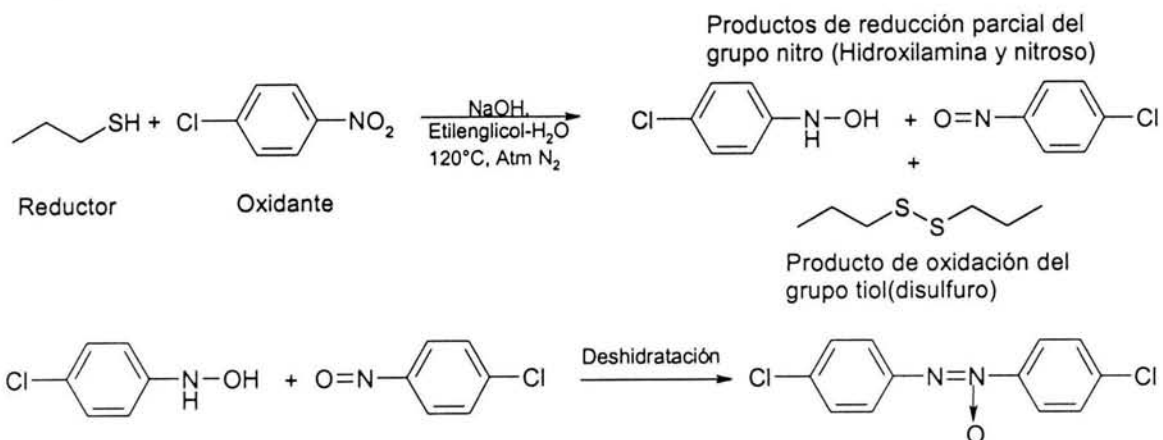


Figura 20. Fragmentación observada en el espectro de masas generado por IE del compuesto **112**

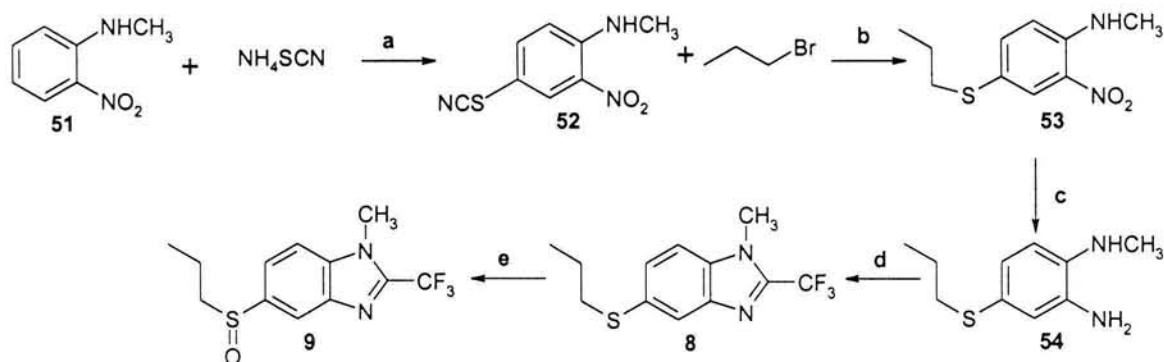
La formación del producto anterior se puede explicar mediante una reacción redox, como la ocurrida en la reducción catalítica de **90**. Dadas las características reductoras del propanotiol y el poder oxidante del 4-cloronitrobenzeno, ambos reaccionaron para formar productos de reducción parcial del grupo nitro (nitroso e hidroxilamina), mientras que el tiol se oxidó a disulfuro, como lo muestra la propuesta del Esquema 24. Posteriormente, el intermediario hidroxilamina y el nitroso pueden acoplarse a través de una deshidratación y formar el compuesto **112**, como ocurrió anteriormente en la formación de **96**.



Esquema 24. Reacciones de óxido-reducción y deshidratación que explican la formación del bis(4-clorofenil)diazénóxido (**112**)

6.1.7. Rutas alternas para la síntesis de los compuestos 8-11.

Ya que la propuesta inicial de síntesis para los compuestos 8 y 9 no funcionó, se decidió abordar otra ruta sintética para generar estas sustancias. Tomando como base la patente del albendazol,⁹² estos compuestos se sintetizaron a partir de la *N*-metil-2-nitroanilina (51), la cual se sometió a una reacción de tiocianación empleando bromo y tiocianato de amonio a 0°C en metanol. Posteriormente, el sólido 52 se trató con cianuro de potasio y 1-bromopropano, en diclorometano, generándose un compuesto aceitoso de color rojo carmín, correspondiente al producto *N*-metil-2-nitro-5-propiltioanilina (53). La reducción del grupo nitro con H₂ y Pd/ C al 10% generó el compuesto 54, el cual inmediatamente se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl como catalizador, generando el compuesto 8. Este último se trató con *m*-CPBA para formar el sulfóxido 9 (Esquema 10).



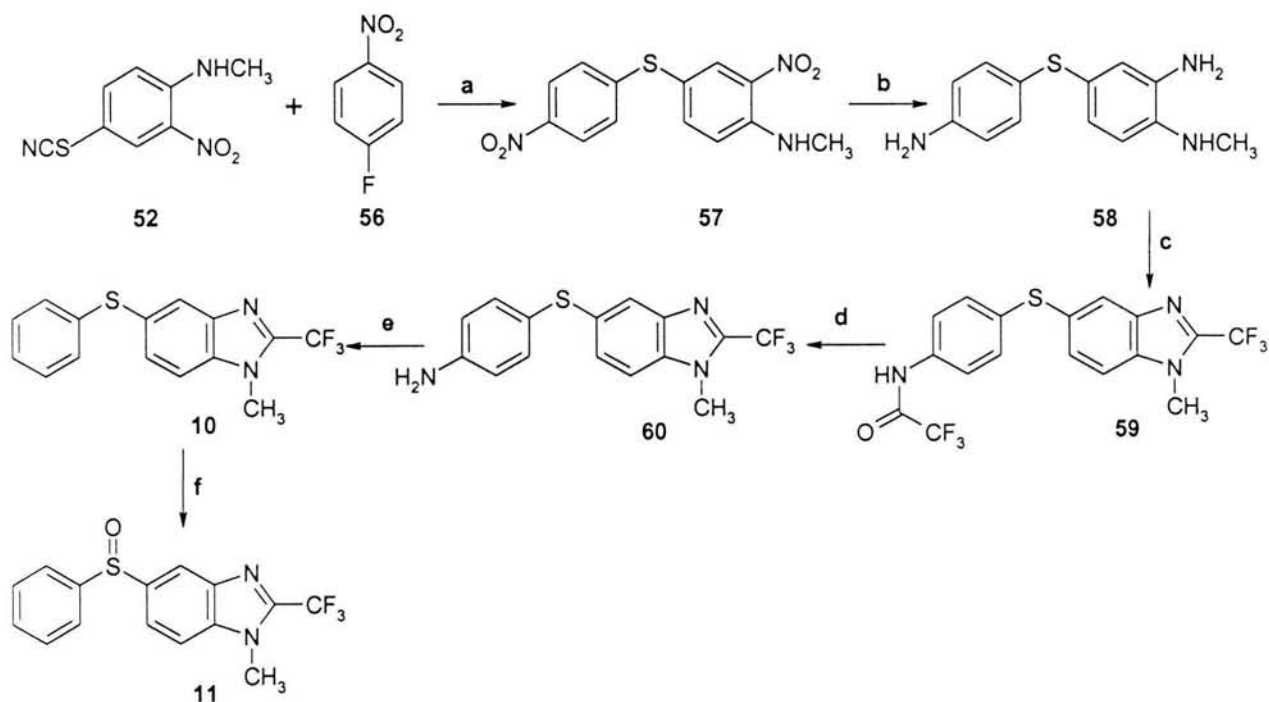
(a) Br₂, MeOH, NaBr, 0°C; (b) KCN, 1-propanol, (Bu)₄NCl, CH₂Cl₂, H₂O; (c) H₂, Pd/C al 10%; (d) CF₃COOH, HCl, reflujo; (e) *m*-CPBA, CHCl₃, 0-5°C

Esquema 10. Síntesis alterna de los bencimidazoles 8 y 9

Como esta ruta sintética funcionó muy bien, se decidió hacer una analogía para la síntesis de los compuestos 10 y 11, que consistió en remplazar el compuesto alquílico por un sustrato aromático, para hacer la sustitución nucleofílica sobre éste (Esquema 15, página 38).

La síntesis de estos compuestos partió de la reacción de sustitución nucleofílica aromática entre 52 y 56. Se empleó cianuro de sodio acuoso, diclorometano y un

catalizador de transferencia de fases, generándose un sólido rojizo correspondiente al producto **57**. Este compuesto se redujo con cloruro estanoso dihidratado en metanol (reducción química), debido a que el azufre disminuye la acción catalítica del Pd/C. El producto de reducción crudo se ciclocondensó con ácido trifluoroacético y HCl, generando el compuesto **59**, el cual se hidrolizó con carbonato de potasio alcohólico (**60**). El producto resultante se trató con nitrito de sodio para generar la sal de diazonio correspondiente, y, posteriormente, se reemplazo *in situ* con ácido hipofosforoso, para generar el compuesto **10**. Por último, éste se hizo reaccionar con *m*-CPBA, para dar el sulfóxido **11**, como lo muestra el Esquema 15.



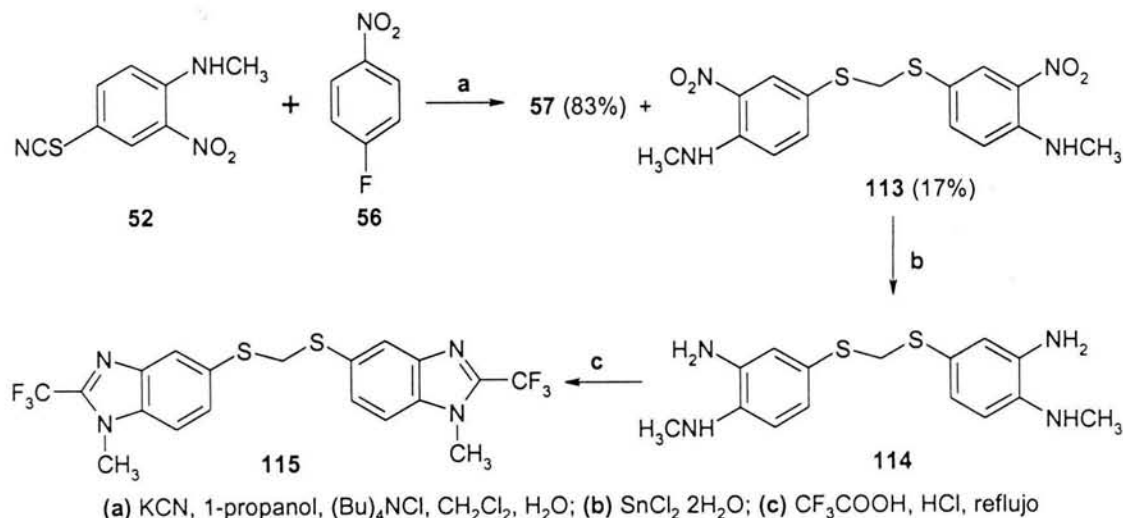
(a) NaCN, 1-propanol, (Bu)₄NCl, CH₂Cl₂, H₂O; (b) SnCl₂·2H₂O; (c) CF₃COOH, HCl, refluxo; (d) K₂CO₃, EtOH; (e) NaNO₂, H₂O, H₃PO₂; (f) *m*-CPBA, CHCl₃, 0-5°C

Esquema 15. Síntesis de los bencimidazoles **10** y **11**

Al igual que la ruta anterior, ésta generó los compuestos deseados, así como algunos intermediarios bencimidazólicos interesantes (**59**, **60**). También se obtuvo un producto secundario (**115**), en la reacción de sustitución nucleofílica sobre el compuesto **56**, cuya identificación se menciona a continuación.

6.1.8. Elucidación estructural del producto secundario 115

Durante la síntesis del compuesto 10, la reacción entre 52 y 56 generó un subproducto de reacción con un rendimiento del 17%. Este subproducto (113) se redujo para formar 114, y, posteriormente, se cicló con CF_3COOH para dar el bencimidazol 115, como lo muestra el Esquema 25.



Esquema 25. Reacción de formación del compuesto 115

El análisis del espectro de RMN ^1H del compuesto 115 mostró un sistema ABX, con dos señales dobles, ($J = 8.7$ Hz) en δ_{H} 7.39 y 7.92 ($J = 1.5$ Hz), atribuibles a los hidrógenos 7, 7' y 4, 4', respectivamente. En δ_{H} 7.545, se observó un doble de dobles, atribuible a los hidrógenos 6 y 6'; mientras que las señales a δ_{H} 8.22-8.27 se asignaron a los protones 2 y 6, como lo muestra la Figura 21. La señal de los hidrógenos del grupo metilo y metileno se observaron en δ_{H} 3.93 y 4.36, respectivamente.

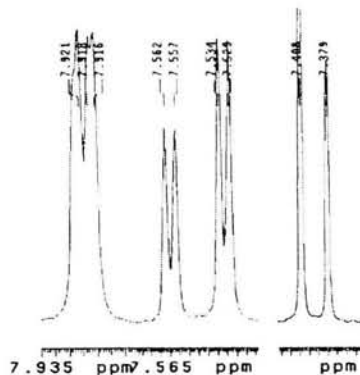


Figura 21. Señales de RMN ^1H para el compuesto 115

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **115** mostró 10 señales, las cuales fueron asignadas de la siguiente manera: en δ_{C} 30.97 (CH_3), 43.76 (CH_2), 110.01 (C-7), 118.8 (CF_3 , $J = 271.4$ Hz), 123.31 (C-4), 129.4 (C-5), 129.94 (C-6), 135.54 (C-3a), 141.03 (C-7a), 141.31 (C-2, $J = 42.7$ Hz).

El análisis del espectro de masas (m/z 476, M^+ , 40%) reveló la pérdida del fragmento con relación m/z 231, que condujo al pico base del espectro, que fue m/z 245, como lo muestra la Figura 22, y que confirmó la propuesta estructural establecida para dicho compuesto.

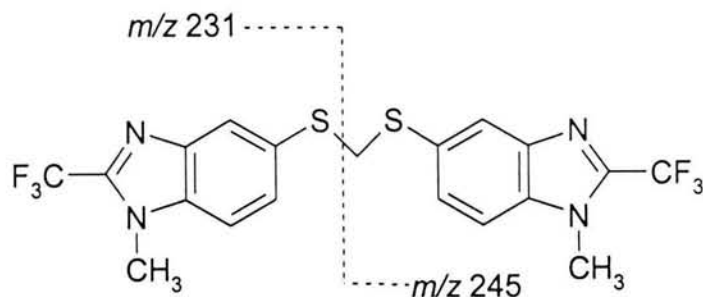
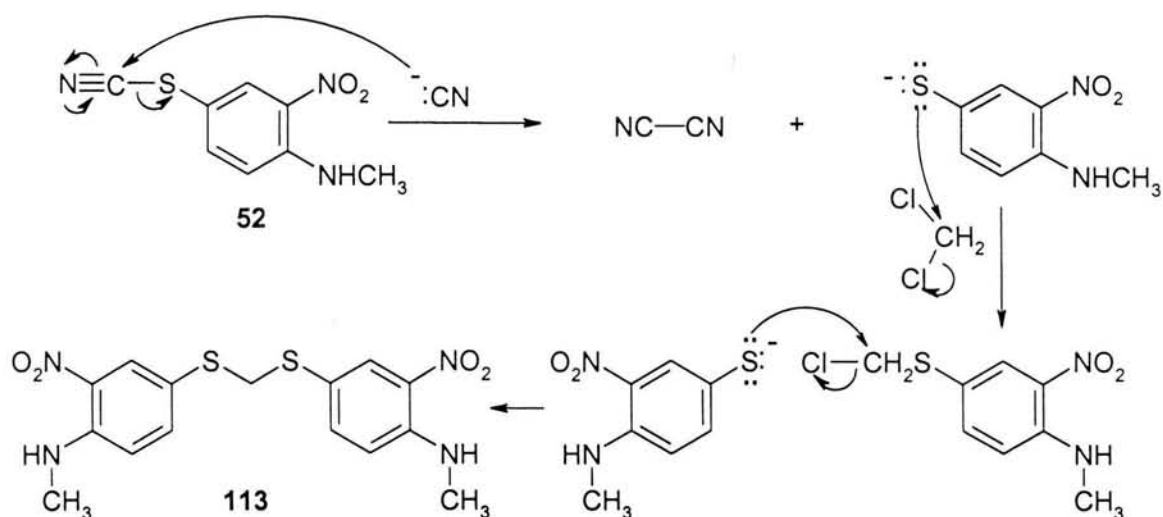


Figura 22. Fragmentación observada en el espectro de masas generado por IE del compuesto **115**

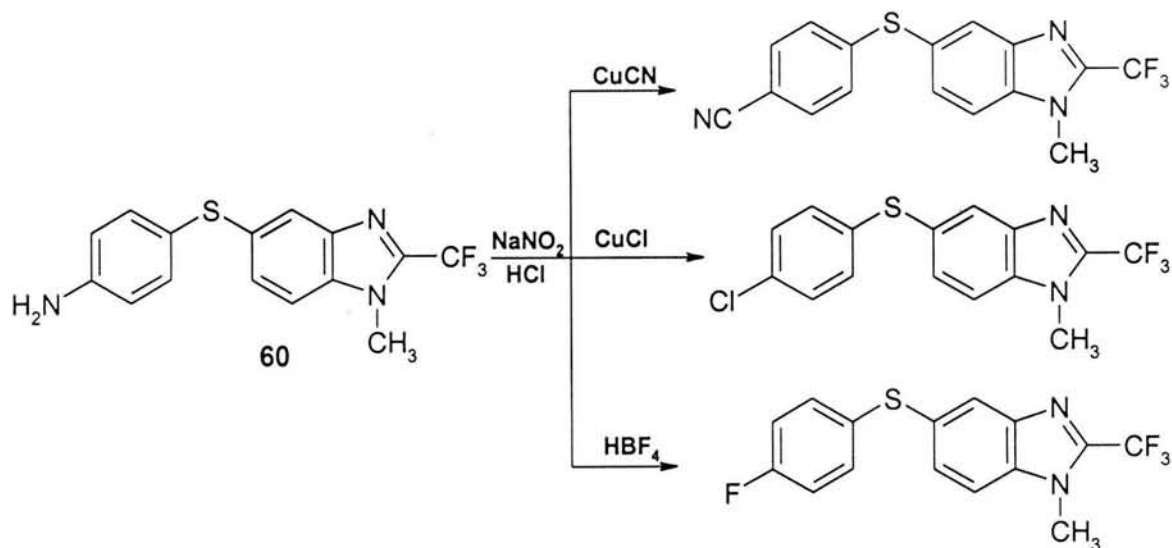
La formación del producto anterior se puede explicar mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto **52** y el diclorometano, que actuaba como disolvente. Debido al poder nucleofílico del tiolato generado *in situ* en la reacción, éste reaccionó con **56**, pero también lo hizo con el disolvente, provocando una dimerización que condujo al producto **113** (Esquema 26). Las posteriores reacciones de reducción y ciclocondensación llevaron a la formación de **115**.



Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación de 113

6.1.9. Valor sintético del intermediario bencimidazolico 60

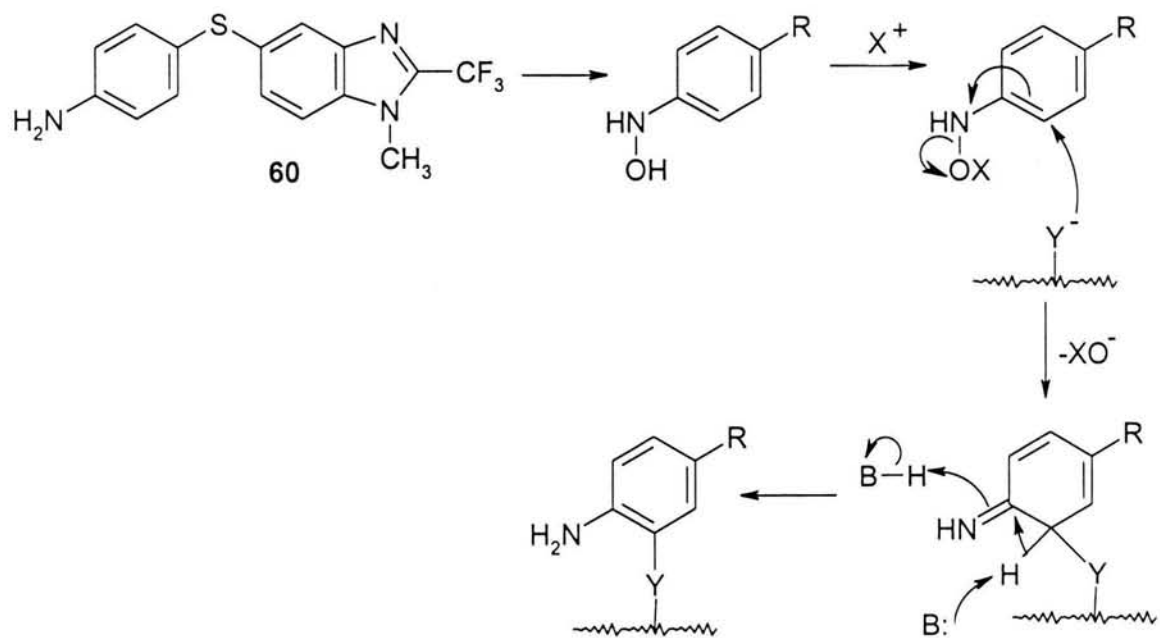
El compuesto intermediario 60, obtenido durante la síntesis de los compuestos finales 10 y 11, posee un valor sintético apreciable, debido a que puede ser utilizado para generar nuevas estructuras de compuestos análogos con potencial actividad antiparasitaria, como lo muestra el Esquema 27.



Esquema 27. Utilidad química del intermediario 60, para la síntesis de otros bencimidazoles con potencial actividad biológica.

En la literatura se encuentra reportado que al tratar a las aminas aromáticas, como **60**, con NaNO_2 y HCl , se genera una sal de diazonio, cuyo grupo diazo puede ser reemplazado fácilmente por halógenos como el cloro. Esto se realiza calentando la solución acuosa de la sal correspondiente con cloruro cuproso (Reacción de Sandmeyer). Los compuestos de flúor se preparan agregando a la solución de la amina aromática diazoada una solución de ácido tetrafluorobórico (Reacción de Baltz-Schiemann). Si se agrega una solución neutra de una sal de diazonio a una solución del complejo cianuro cuproso-cianuro de sodio, se formará un precipitado que se descompone a nitrilo cuando se calienta.

Sin embargo, estos intermediarios bencimidazólicos **59** y **60** no fueron tomados en cuenta para las evaluaciones biológicas, debido a que las aminas primarias como **60**, se metabolizan en el organismo a través de reacciones de *N*-hidroxilación,^{117, 118} generando especies electrofílicas reactivas que pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas celulares (Esquema 28). El símbolo X^+ representa la acetilación o sulfatación de la hidroxilamina, lo cual da un buen grupo saliente (XO^-). La unión a proteínas, enzimas, RNA y DNA (Y^-) es el resultado de esta activación metabólica.¹¹⁹ Las amidas, como el compuesto **59**, también son metabolizadas por *N*-oxidación, por lo cual pueden generar metabolitos citotóxicos y carcinógenos.^{120, 121}



Esquema 28. Activación metabólica de aminas primarias extrapolada al compuesto **60**.

6.2. Parte Biológica

6.2.1. Resultados de actividad antiprotozoaria de los compuestos contra *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*

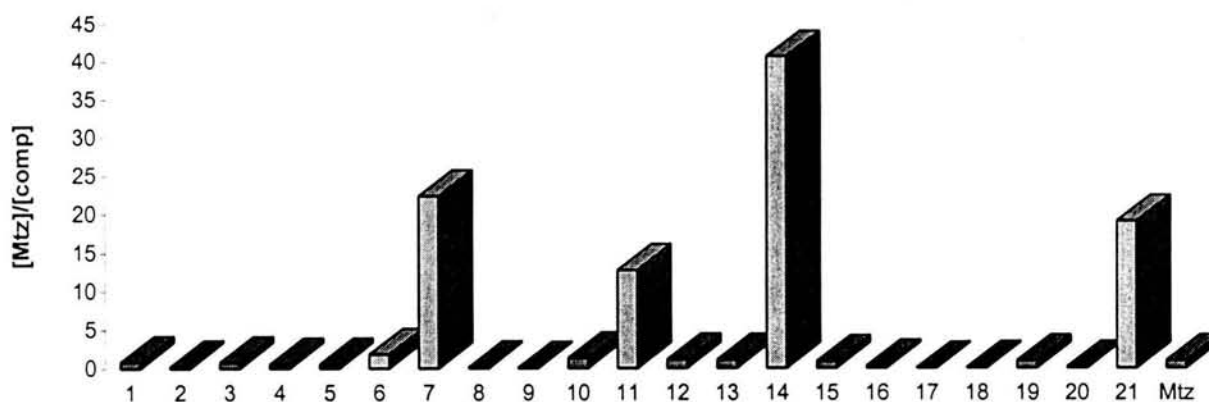
En la Tabla 23 se resume la actividad antiprotozoaria mostrada por los 21 compuestos sintetizados en este proyecto.

Tabla 23. Prueba de susceptibilidad *in vitro* contra los protozoarios *G. lamblia* y *T. vaginalis*

Serie	Compuesto	CI ₅₀ (μM) <i>G. lamblia</i>	CI ₅₀ (μM) <i>T. vaginalis</i>
2,5(6)-disustituido	1	1.515	0.345
	2	6.37	2.78
	3	1.603	3.615
	4	2.272	1.134
	5	2.31	28.441
	6	0.676	0.2321
	7	0.0547	0.535
1,2,5-trisustituido	8	10.45	0.200
	9	20.89	0.0585
	10	0.935	0.1103
	11	0.0956	0.0490
	12	1.098	29.596
	13	1.144	4.098
	14	0.030	0.0166
1,2,6-trisustituido	15	1.403	2.584
	16	4.312	4.429
	17	83.452	15.97
	18	18.978	90.25
	19	1.285	10.642
	20	8.856	5.323
	21	0.0637	0.1108
	Metronidazol	1.226	0.216
	Albendazol	0.0376	3.392

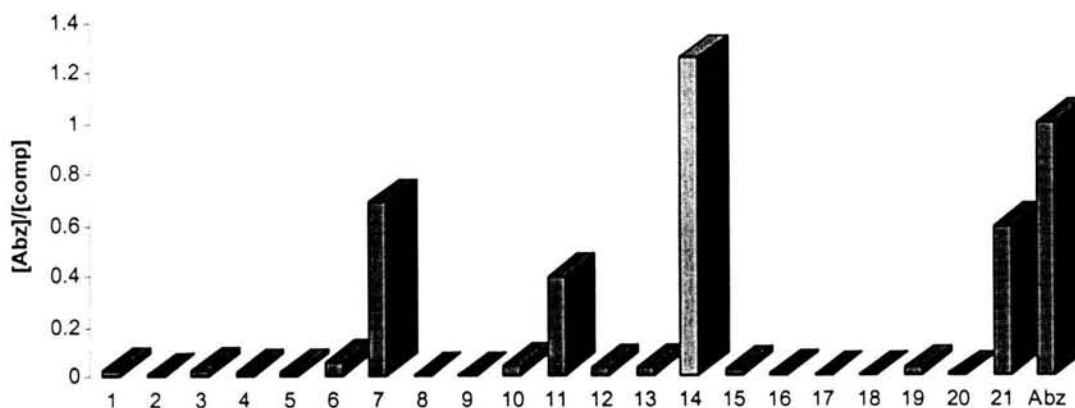
Los compuestos **6, 7, 11, 14, 21** tuvieron una actividad del orden nanomolar contra *Giardia lamblia* y fueron 2, 22, 13, 41 y 19 veces más potentes que el metronidazol (medicamento de elección para las protozoosis), respectivamente, como lo muestra los cocientes de potencia (Gráfica 1). Los compuestos **10, 12, 13** y **19** mostraron una actividad similar a la del metronidazol. Los compuestos **1, 3, 4, 5** y

15 tuvieron actividades moderadas, mientras que los compuestos 2, 8, 9, 16 17, 18, 20 no mostraron actividad apreciable.



Gráfica 1. Cociente de potencia contra *G. lamblia*, dado por la relación de CI_{50} entre el metronidazol (Mtz) y cada uno de los compuestos sintetizados

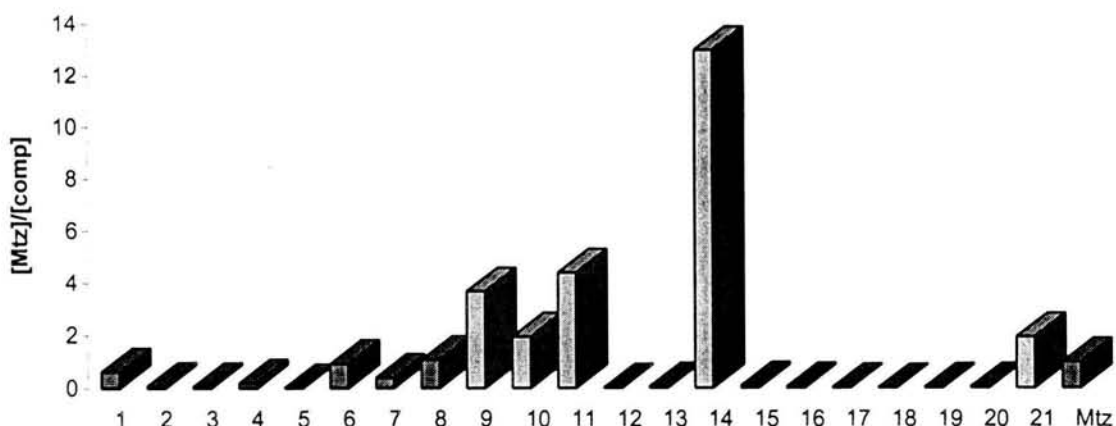
En este ensayo, sólo el compuesto 14 tuvo una actividad parecida a la del albendazol, siendo 1.3 veces más activo, por lo cual se considera que ambos presentan la misma actividad contra este protozooario. Los demás compuestos no tuvieron actividad significativa, exceptuando a 7 y 21 (Gráfica 2).



Gráfica 2. Cociente de potencia contra *G. lamblia*, dado por la relación de CI_{50} entre el albendazol (Abz) y cada uno de los compuestos sintetizados

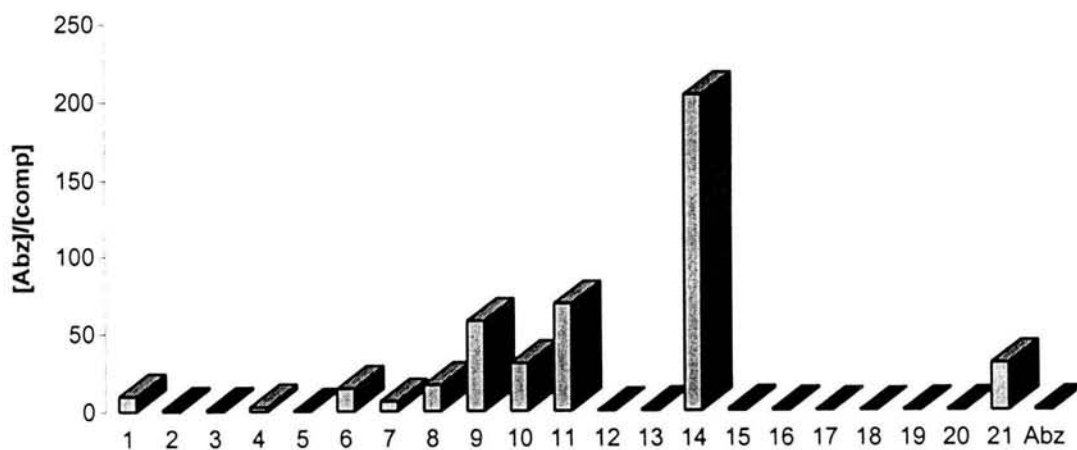
En relación con *Trichomonas vaginalis* se observó el siguiente patrón de actividades: los compuestos 9, 10, 11, 14 y 21 fueron 4, 2, 4, 13 y 2 veces más

activos que el metronidazol, mientras que los compuestos 6 y 8 mostraron valores similares al presentado por este fármaco (Gráfica 3).



Gráfica 3. Cociente de potencia contra *T. vaginalis*, dado por la relación de CI_{50} entre el metronidazol (Mtz) y cada uno de los compuestos sintetizados

Comparando estos resultados con el valor obtenido para el albendazol se observa que los compuestos 6, 8, 9, 10, 11, 14 y 21 fueron 14, 17, 58, 31, 69 y 204 veces más activos que este fármaco. También presentaron actividad los compuestos 1, 4 y 7, que fueron 10, 3 y 6 veces más potentes que el albendazol; los compuestos 2, 3, 13, 15 tuvieron actividad similar a este fármaco, en tanto que los compuestos restantes no observaron actividad significativa (Gráfica 4).



Gráfica 4. Cociente de potencia contra *T. vaginalis*, dado por la relación de CI_{50} entre el Albendazol (Abz) y cada uno de los compuestos sintetizados

6.2.2. Resultados de actividad antihelmintica de los compuestos contra *Trichinella spiralis*.

En cuanto a la determinación del efecto de los compuestos frente a la larva muscular de *T. spiralis*, sólo el compuesto **14** redujo capacidad metabólica de la larva con mejores resultados que el albendazol (medicamento de elección para las helmintosis). El compuesto regioisomérico **21** fue igual de eficaz que el albendazol, los demás compuestos mostraron tener menor actividad; sin embargo, todos ellos tuvieron un comportamiento dosis-respuesta favorable, destacando los compuestos **15** y **17** (Tabla 24).

Tabla 24. Porcentaje de reducción de la capacidad metabólica del helminto *T. spiralis* frente a los compuestos sintetizados

Serie	Compuesto	0.037 μ M	0.188 μ M	0.37 μ M	1.88 μ M
2,5(6)-disustituido	1	nr	18.0	27.30	38.30
	2	9.60	18.30	29.60	45.60
	3	20.45	27.89	31.81	35.53
	4	10.18	32.33	41.91	53.30
	5	27.06	32.64	35.90	45.86
	6	18.59	20.86	41.32	46.48
	7	18.77	19.62	23.83	28.90
1,2,5-trisustituido	8	27.50	41.50	43.50	48.0
	9	8.30	21.30	29.60	42.60
	10	19.21	30.78	33.67	49.38
	11	16.77	25.15	28.14	32.94
	12	26.85	32.23	32.64	36.77
	13	15.70	30.78	32.85	39.87
	14	50.0	53.37	61.81	80.37
1,2,6-trisustituido	15	11.20	30.0	48.50	56.0
	16	16.30	24.30	29.30	32.60
	17	37.40	46.40	57.10	60.30
	18	20.36	30.54	34.13	50.30
	19	20.66	24.58	28.09	31.81
	20	4.33	18.59	35.74	37.39
	21	39.02	44.09	48.31	66.87
	ABZ	57.10	58.60	61.90	67.60

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

6.2.3. Resultados de actividad antihelmíntica de los compuestos contra *Caenorhabditis elegans*.

Tabla 25. Porcentaje de reducción de la capacidad reproductiva del helminto *C. elegans* frente a los compuestos sintetizados

Serie	Compuesto	100 μ M	10 μ M	1 μ M
2,5,(6)-disustituido	1	27.7	0	-
	2	0	0	-
	3	99.9	25.0	0
	4	0	0	-
	5	0	0	-
	6	88.4	25.2	0
	7	99.7	33.4	0
1,2,5-trisustituido	8	62.4	12.4	0
	9	0	0	-
	10	99.9	38.3	0
	11	0	0	-
	12	0	0	-
	13	74.3	11.3	0
	14	99.8	98.0	38.3
1,2,6-trisustituido	15	62.1	9.1	0
	16	0	0	-
	17	86.0	15.0	0
	18	0	0	-
	19	0	0	-
	20	68	10.2	0
	21	91.8	33.2	0
Mebendazol		99.1	98.1	0

En general, los compuestos de la serie 2,5(6)-disustituido y los de la serie 1,2,5-trisustituido, tuvieron mejor actividad que los regioisómeros de la serie 1,2,6-trisustituido contra este helminto.

Los derivados con sustituyente sulfóxido (**2, 4, 9, 11, 16, 18**) y los derivados del mebendazol (**5, 12, 19**) fueron inactivos.

El compuesto que presentó la mejor actividad fue, de nueva cuenta, el **14**, coincidiendo con el resultado obtenido contra el helminto *T. spiralis*.

6.2.4. Evaluación de la toxicidad aguda en ratones del compuesto 14

El compuesto que presentó la mejor actividad antiparasitaria de las 3 series fue el **14**, por lo cual se seleccionó para evaluar su toxicidad aguda sobre ratones, la cual se muestra en la tabla 26.

Tabla 26. Toxicidad aguda presentada por el compuesto **14** en ratones.

Compuesto 14		
Dosis P.O. (mg/Kg)	Mortalidad	Signos tóxicos
10	0/3	-
50	0/3	-
100	0/3	-
500	0/3	-/+
Dosis Letal aproximada:		> 500 mg/kg

Síntomas: -/+ = leves; - : negativos.

Los signos tóxicos consistieron en sedación, disminución del peso corporal, estreñimiento y piloerección; sin embargo, estos fueron leves (-/+) y se presentaron a dosis de 500 mg/kg, pero sin causar la muerte de los ratones. Con estos resultados se puede ver que el compuesto **14** presenta una dosis letal aproximada mayor de 500 mg/kg, mostrando así una baja toxicidad aguda y por lo tanto, seguridad para su administración, aunque no se descartan efectos tóxicos crónicos.

6.2.5. Relación estructura-actividad antiprotozoaria (SAR)

Con los datos obtenidos en las pruebas sobre *G. lamblia* se estableció la relación estructura-actividad antiprotozoaria que se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27. Relación estructura-actividad antiprotozoaria de los compuestos 1-21 frente a *G. lamblia*

<i>Giardia lamblia</i> ($CI_{50} = \mu M$)				
Sustituyente voluminoso	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
Feniltio	1.603	0.935	83.45	1,5>1H>1,6
Fenilsulfinilo	2.7	0.0956	18.97	1,5>1H>1,6
2,3-Diclorofenoxi	0.0547	0.030	0.0637	1,5>1H>1,6
Benzoílo	2.31	1.098	1.285	1,5>1,6>1,H
Sustituyente mediano	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
Propiltio	1.51	10.45	1.403	1,6>1H>1,5
Propilsulfinilo	6.37	20.89	4.31	1,6>1H>1,5
Sustituyente pequeño	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
CF ₃	0.676	1.144	8.856	1H>1,5>1,6

Como se puede observar, existe una influencia de las propiedades estéricas de los sustituyentes, así como del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico:

- Los sustituyentes voluminosos (feniltio, fenilsulfinilo, benzoílo, 2,3-diclorofenoxi) aumentan la actividad cuando el patrón es 1,2,5-trisustituido. Los compuestos 2,5(6)-disustituidos muestran actividades moderadas, mientras que los análogos regioisoméricos 1,2,6-trisustituidos son los que poseen menor actividad (excepto para el sustituyente benzoílo).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Los sustituyentes medianos (propiltio, propilsulfinilo) aumentan la actividad de manera inversa a los sustituyentes voluminosos. El patrón 1,2,6-trisustituido es el más activo, seguido de los compuestos 2,5(6)-disustituidos, mientras que los regioisómeros 1,2,5-trisustituidos no muestran actividad significativa.
- El grupo pequeño trifluorometilo aumenta la actividad cuando el bencimidazol no se encuentra sustituido en posición 1 [2,5(6)-disustituido], seguido del compuesto 1,2,5-trisustituido, mientras que el regioisómero 1,2,6-trisustituido es el menos activo.

La relación estructura-actividad antiprotozoaria de los compuestos sobre *T. vaginalis* se muestra en Tabla 28.

Tabla 28. Relación estructura-actividad antiprotozoaria de los compuestos 1-21 frente a *T. vaginalis*

<i>Trichomonas vaginalis</i> (CI ₅₀ = μM)				
Sustituyente Mediano y voluminoso	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
Feniltio	3.615	0.1103	15.97	1,5>1H>1,6
Fenilsulfinilo	1.134	0.0490	90.25	1,5>1H>1,6
Propiltio	0.345	0.200	2.584	1,5>1H>1,6
Propilsulfinilo	2.78	0.0585	4.429	1,5>1H>1,6
2,3-diclorofenoxi	0.535	0.0166	0.1108	1,5>1,6>1H
Benzoílo	28.44	29.596	10.64	1,6>1,5=1H

Sustituyente pequeño	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
CF ₃	0.2321	4.098	5.32	1H>1,5>1,6

Para este parásito, sólo se observa una influencia del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico para una buena actividad biológica:

- Los compuestos 1,2,5-trisustituidos fueron los más activos contra este protozooario. Los análogos 2,5(6)-disustituidos muestran actividades moderadas, mientras que los análogos regioisoméricos 1,2,6-trisustituidos son los que poseen menor actividad (excepto para el sustituyente 2,3-diclorofenoxi).
- El grupo pequeño trifluorometilo aumenta la actividad cuando el bencimidazol no se encuentra sustituido en posición 1 [2,5(6)-disustituido], seguido del compuesto 1,2,5-trisustituido, mientras que el regioisómero 1,2,6-trisustituido es el menos activo, comportándose de la misma manera que con el protozooario *G. lamblia*.

6.2.6. Relación estructura-actividad antihelmíntica (SAR)

La relación estructura-actividad antihelmíntica de los compuestos sobre *T. spiralis* se muestra en Tabla 29.

Tabla 29. Relación estructura-actividad antihelmíntica de los compuestos 1-21 frente a *T. spiralis*

<i>Trichinella spiralis</i>				
Sustituyente electrodonador	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
Propiltio	38.3	48	56	1,6>1,5>1H
Feniltio	35.5	49.3	60.3	1,6>1,5>1H
2,3-diclorofenoxi	28.9	80.37	66.87	1,5>1,6>1H

Sustituyente electroattractor	Actividad 2,5(6)-disustituido (1H)	Actividad 1,2,5-trisustituido (1,5)	Actividad 1,2,6-trisustituido (1,6)	Relación de actividades
Propilsulfinilo	45.6	42.6	32.6	1H>1,5>1,6
Fenilsulfinilo	53.3	50.3	32.94	1H>1,5>1,6
Benzoílo	45.86	36.77	31.81	1H>1,5>1,6
CF ₃	46.48	39.87	37.39	1H>1,5>1,6

Como se puede observar, existe una influencia de las propiedades electrónicas de los sustituyentes, así como del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico:

- Los sustituyentes electrodonadores (propiltio, feniltio, 2,3-diclorofenoxi) aumentan la actividad cuando el núcleo bencimidazólico está sustituido en posición 1 con un grupo metilo, predominando el patrón 1,2,6-trisustituido (excepto para el 2,3-diclorofenoxi, en donde el patrón 1,2,5-trisustituido es el más activo).

- Los sustituyentes electroattractores (propilsulfinilo, fenilsulfinilo, benzoílo, trifluorometilo) disminuyen la actividad cuando se encuentra sustituida la posición 1 del núcleo bencimidazólico. El patrón 2,5(6)-disustituido es el más activo, mientras que los compuestos regioisoméricos 1,2,5-trisustituidos decrecen en su actividad cuando el patrón cambia a 1,2,6-trisustituido.

La relación estructura-actividad antihelmíntica de los compuestos sobre *C. elegans* se muestra en la Tabla 30.

Tabla 30. Relación estructura-actividad antihelmíntica de los compuestos 1-21 frente a *C. elegans*

<i>Caenorhabditis elegans</i>				
Sustituyente electrodonador	Actividad 2,5(6)-disustituido	Actividad 1,2,5-trisustituido	Actividad 1,2,6-trisustituido	Relación de actividades
Propiltio	27.7%	62.4%	62.1%	1,5>1,H>1,6
Feniltio	99.9%	99.9%	86.0%	1,5>1,H>1,6
2,3-diclorofenoxi	99.7%	99.8%	91.8%	1,5>1,H>1,6

Sustituyente electroattractor	Actividad 2,5(6)-disustituido	Actividad 1,2,5-trisustituido	Actividad 1,2,6-trisustituido	Relación de actividades
Propilsulfinilo	0	0	0	
Fenilsulfinilo	0	0	0	
Benzoílo	0	0	0	
CF ₃	88.4%	74.3%	68%	1H>1,5>1,6

Como se puede observar, existe una influencia de las propiedades electrónicas de los sustituyentes, así como del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico:

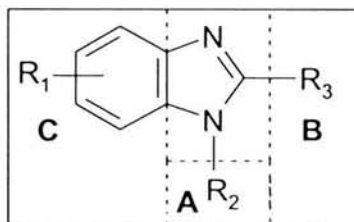
- Los sustituyentes electrodonadores (propiltio, feniltio, 2,3-diclorofenoxi) aumentan la actividad cuando el núcleo bencimidazólico está sustituido en posición 1 con un grupo metilo, predominando el patrón 1,2,5-trisustituido,

Los análogos 2,5(6)-disustituidos muestran actividades moderadas, mientras que los análogos regioisoméricos 1,2,6-trisustituidos son los que poseen menor actividad.

- Los sustituyentes electroattractores (propilsulfinilo, fenilsulfinilo, benzoilo) no poseen actividad antihelmíntica contra este parásito, sin importar la sustitución del anillo.
- Un caso particular se muestra con el grupo CF_3 , el cual posee la mejor actividad biológica cuando el bencimidazol no se encuentra sustituido en posición 1 [2,5(6)-disustituido], seguido del compuesto 1,2,5-trisustituido, mientras que el regioisómero 1,2,6-trisustituido es el menos activo.

RESUMEN DE RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD ANTIPROTOZOARIA

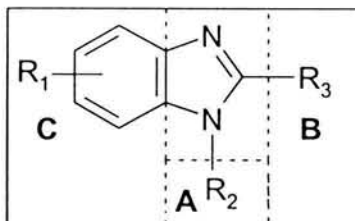
Tabla 31. Modificaciones realizadas al núcleo de bencimidazol y su efecto en la actividad antiprotozoaria



SITIO	MODIFICACIONES	COMENTARIOS
A	R ₂ = -H, -CH ₃	La actividad depende del patrón de sustitución y las características estéricas del sustituyente en posiciones 5 y/ó 6. La presencia del hidrógeno en posición 1 no es indispensable para la actividad antiprotozoaria. La presencia del grupo metilo en 1 incrementa la actividad cuando el sustituyente se encuentra en posición 5.
B	R ₃ = -CF ₃	Aumenta las características de solubilidad, retarda el metabolismo
	R ₁ = grupos pequeños (-CF ₃)	La actividad giardicida y tricomonocida aumenta cuando la posición 1 no se encuentra sustituida
C	R ₁ = grupos medianos (propiltio, propilsulfinilo)	Aumenta la actividad giardicida cuando el patrón es 1,2,6-trisustituido. La actividad tricomonocida aumenta cuando el patrón es 1,2,5-trisustituido.
	R ₁ = grupos voluminosos (benzoílo, feniltio, fenilsulfinilo, 2,3-diclorofenoxi)	La actividad antiprotozoaria aumenta cuando el patrón es 1,2,5-trisustituido.

RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA

Tabla 32. Modificaciones realizadas al núcleo de bencimidazol y su efecto en la actividad antihelmíntica



SITIO	MODIFICACIONES	COMENTARIOS
A	R ₂ = -H, -CH ₃	La actividad depende de las características electrónicas del sustituyente en posiciones 5 y/ó 6.
B	R ₃ = -CF ₃	Aumenta las características de solubilidad, retarda el metabolismo
C	R ₁ = grupos electrodonadores (propiltio, feniltio, 2,3-diclorofenoxi)	Los sustituyentes electrodonadores aumentan la actividad cuando el patrón de sustitución es 1,2,6.
	R ₁ = grupos electroattractores (benzoil, fenilsulfinil, propilsulfinil, -CF ₃)	Los sustituyentes electroattractores disminuyen la actividad cuando el anillo bencimidazólico se encuentra metilado.

6.2.7. Estudios de microscopía electrónica

Mediante la técnica de microscopía electrónica de transmisión se evaluó el daño producido por los compuestos que presentaron la mejor actividad giardicida (7, 14 y 21), en comparación con el generado por el albendazol. Además, se eligió al compuesto 1 (análogo al albendazol) para comparar el efecto producido sobre este protozooario. Los parásitos se cultivaron en presencia de los diferentes bencimidazoles a 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por 24 h a 37°C. El control fue cultivado sin fármacos.

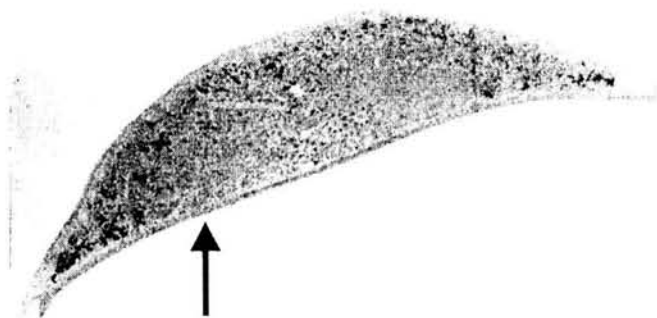


Figura 21. Microscopía electrónica de transmisión de trofozoítos de *G. lamblia* sin tratamiento, mostrando el disco de adhesión (indicado con una flecha)

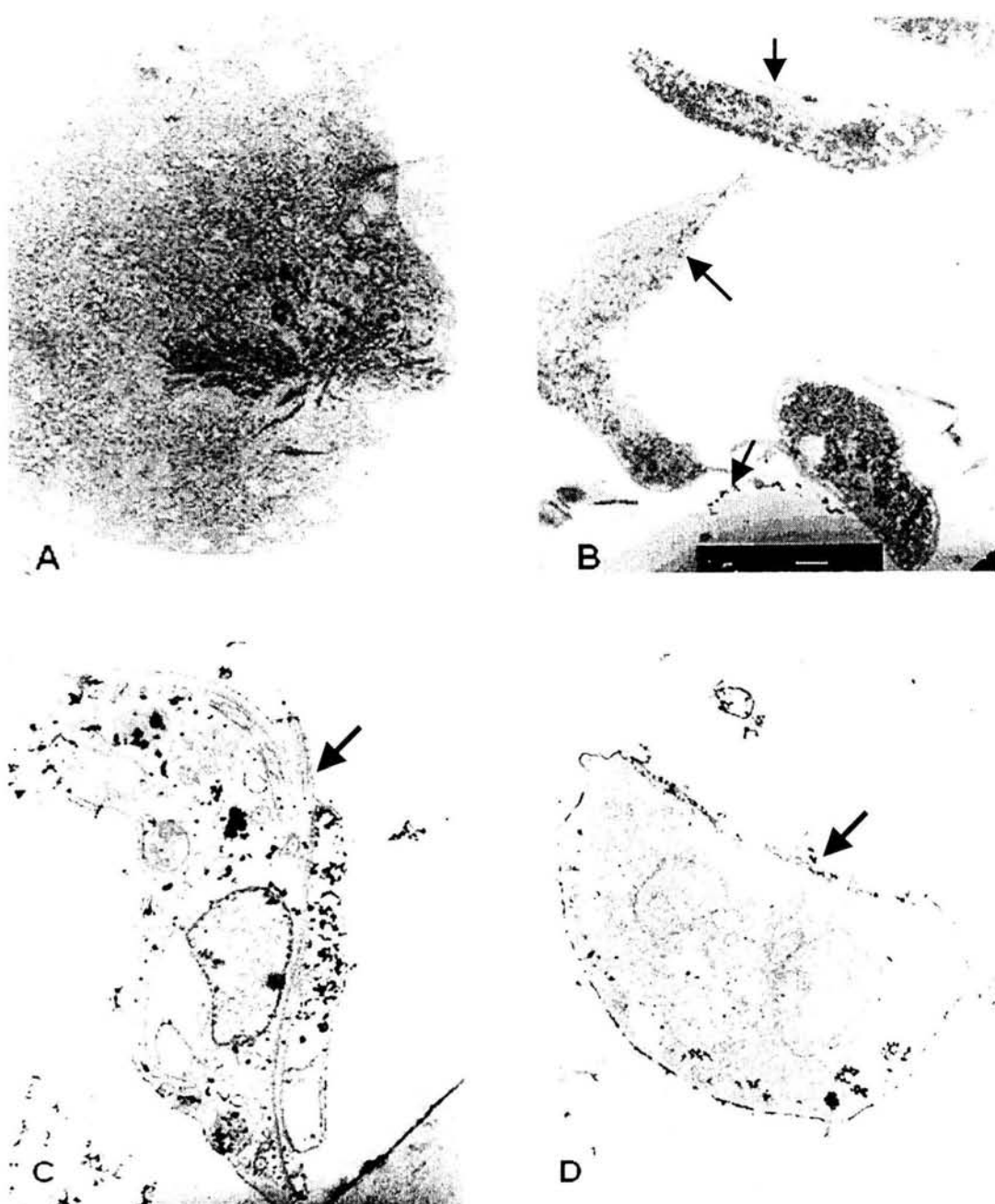


Figura 22. Microscopía electrónica de transmisión de trofozoitos de *G. lamblia* cultivados en presencia de albendazol (A) y **1** (B) a 1 µg/mL. La fotografías C y D corresponden a cultivos del compuesto **1** a 3 µg/mL. El disco de adhesión es indicado con una flecha

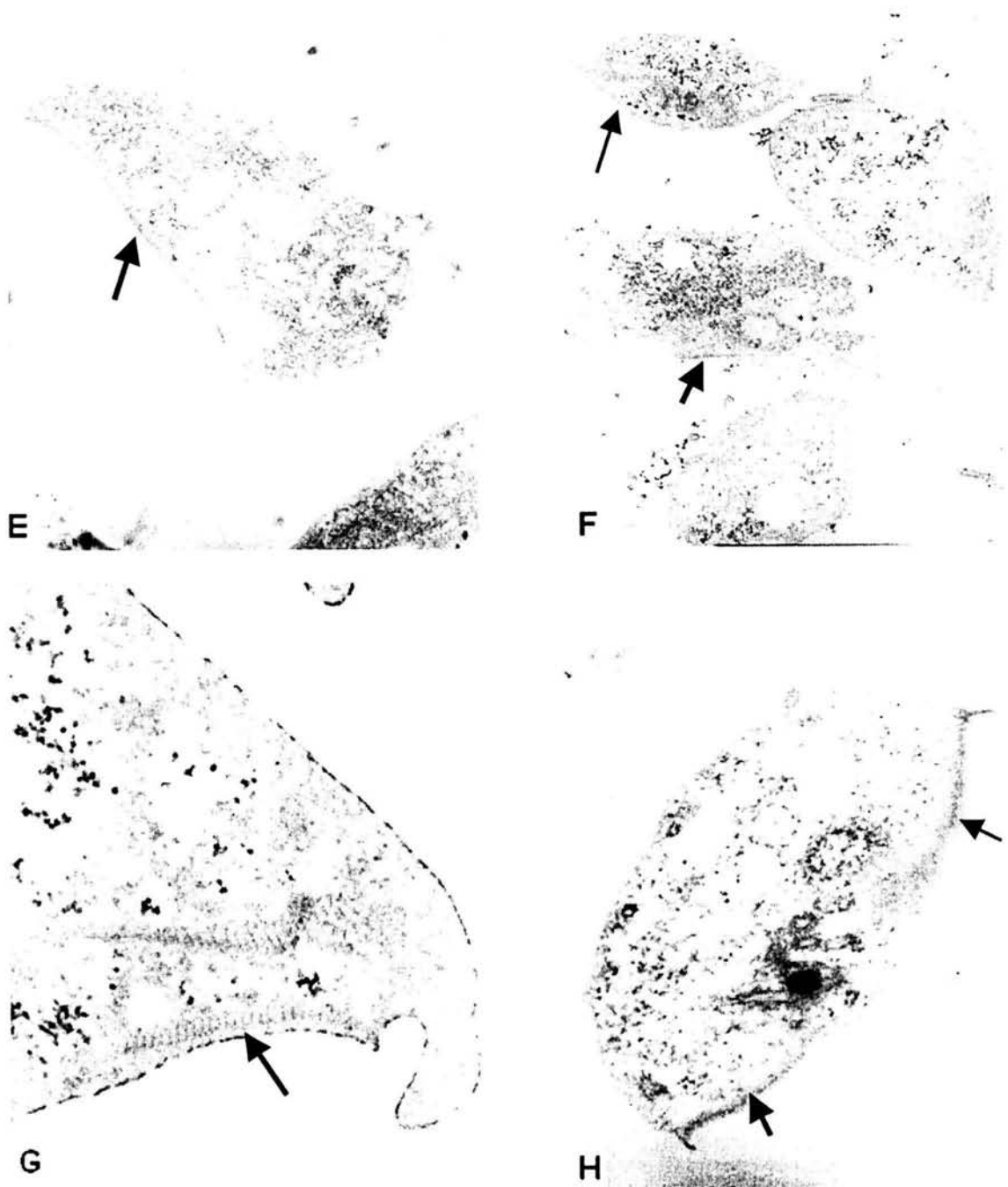


Figura 23. Microscopia electrónica de transmisión de trofozoitos de *G. lamblia* cultivados en presencia de 7 (foto E y F) y 14 (G y H) a concentraciones de 1 y 3 µg/mL, respectivamente. El disco de adhesión es indicado con una flecha

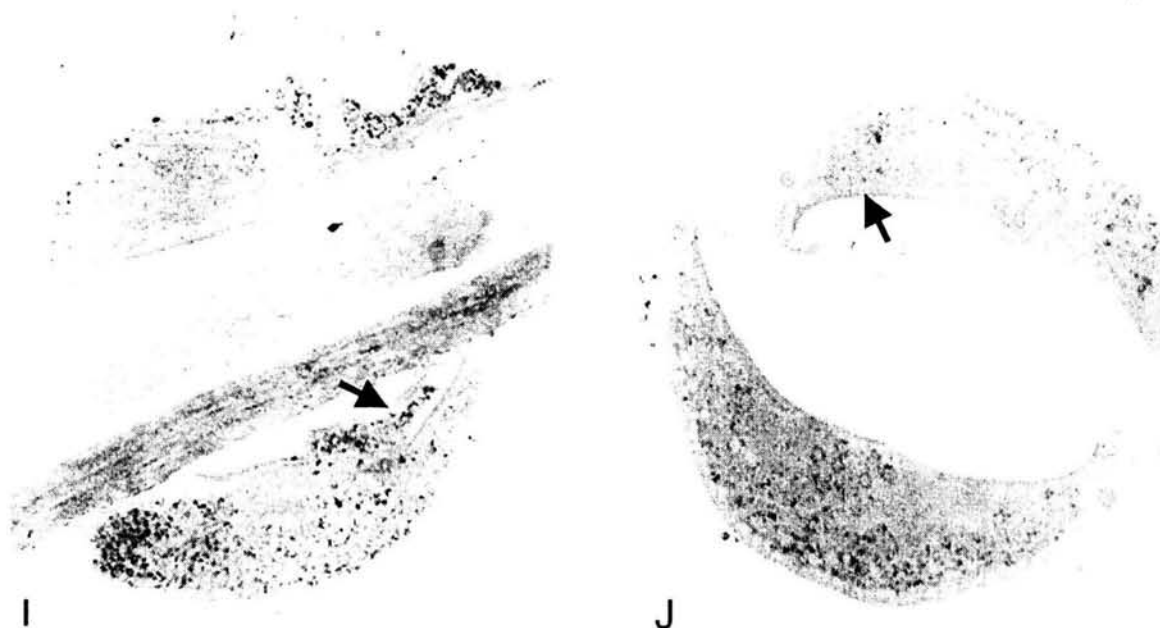


Figura 24. Microscopía electrónica de transmisión de trofozoitos de *G. lamblia* cultivados en presencia de **21** a concentraciones de 1 y 3 $\mu\text{g/mL}$, fotos **I** y **J** respectivamente. El disco de adhesión es indicado con una flecha

En esta serie de microfotografías se observan las alteraciones producidas por los compuestos **1**, **7**, **14** y **21** a los trofozoitos de *G. lamblia*. Se ve un aumento en las vesículas submembranales del protozoario, además de la generación de vacuolas intracelulares, pero sin alteración del disco de adhesión. El albendazol daña el citoesqueleto y desaparece el disco de adhesión (indicado con una flecha), constituido de tubulina (inhibición de la polimerización de esta proteína). El compuesto que produjo más daño al protozoario fue el **14**, destacando la aparición de precipitados a nivel membranal. Estos hallazgos confirman la idea de que los compuestos sintetizados presentan un mecanismo de acción diferente al del albendazol, que probablemente sea a través de daño a membrana celular del parásito.

6.2.8. Valor del diseño retrametabólico

Las moléculas diseñadas cumplieron con su objetivo, debido a que mostraron actividad antiparasitaria. Los compuestos **1-4**, **8-11** y **15-18** fueron diseñados tomando en cuenta las características de metabolismo que pudieran sufrir cuando ingresen a organismos vivos. Este tipo de diseño se conoce como retrametabólico. Es importante recalcar que este tipo de diseño sirvió para darse cuenta que en algunos casos, el metabolito era igual o más activo que el compuesto padre. La bioactivación de estos compuestos, cuyo sustituyente posee un átomo de azufre (**1**, **8**, **10**, **15**, **17**) puede ser por vía oxidativa, generando el correspondiente metabolito sulfóxido (**2**, **9**, **11**, **16**, **18**), los cuales también pueden ser reducidos, generando los tioéteres anteriores y cuya actividad es significativa en ambos casos (Figura 25).

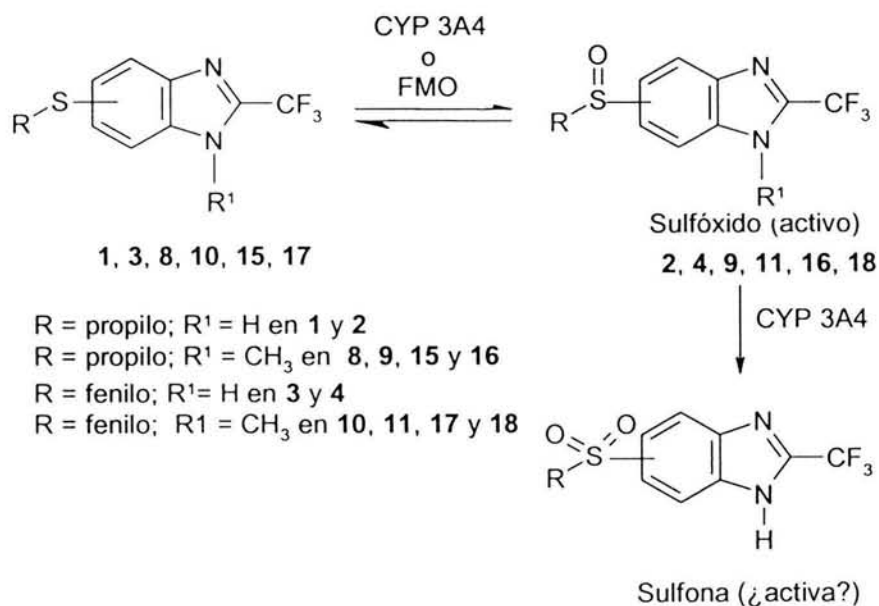


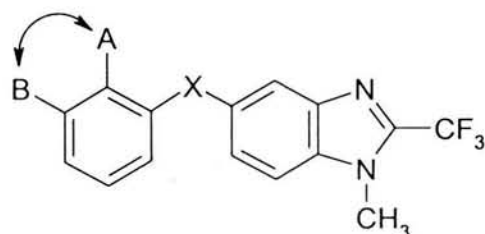
Figura 25. Posible metabolismo de los compuestos **1-4**, **8-11** y **15-18**

Dado que para el albendazol, su metabolito sulfona es inactivo, aun queda una incógnita, ¿serán activas o inactivas las sulfonas de los compuestos sintetizados?.

6.2.9. Propuesta de un grupo parasitofórico

El compuesto **14** fue el que presentó un amplio espectro antiparasitario, por lo cual será utilizado como prototipo para generar otras moléculas activas mediante relaciones estructura-actividad y diseño de fármacos asistido por computadora. Es importante notar que la metilación en la posición 1 y la sustitución en la posición 5, con grupos voluminosos (ej. 2,3-diclorofenoxi), son indispensables para mejorar la actividad antihelmíntica y antiprotozoaria.

De esta manera se plantea un farmacóforo con las siguientes características:



donde X puede ser átomos o grupos
electrodonadores: -O-, -S-, -NH-, -CH₂-
electroattractores: -SO-, -CO-, SO₂-, -CONH-

A y B pueden combinarse: -Cl, -F, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, hetero o carbociclos de
5 ó 6 miembros

7. CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en este estudio permitieron comprobar la hipótesis de trabajo, ya que existe una clara influencia de las propiedades electrónicas, estéricas y del patrón de sustitución en el anillo bencimidazólico para generar una buena actividad antiparasitaria.
- Los compuestos sintetizados (**1-21**) se identificaron mediante la utilización de técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Veinte de los compuestos finales sintetizados son sustancias novedosas.
- La reacción de condensación de las 1,2-fenilendiaminas con CF_3COOH , procedió con mejores rendimientos cuando éste se agregó sin diluir en agua, utilizando HCl concentrado como catalizador.
- La relación estructura-actividad revela que los sustituyentes voluminosos (feniltio, fenilsulfinilo, benzoílo, 2,3-diclorofenoxi) aumentan la actividad antiprotozoaria cuando el patrón es 1,2,5-trisustituido. Esta actividad depende del patrón de sustitución y de las características estéricas del sustituyente.
- La actividad antihelmíntica depende del patrón de sustitución y de las características electrónicas del sustituyente. La relación estructura-actividad revela que los sustituyentes electrodonadores (propiltio, feniltio, 2,3-diclorofenoxi) aumentan la actividad cuando el núcleo bencimidazólico está sustituido en posición 1 con un grupo metilo, predominando el patrón 1,2,6-trisustituido. Los sustituyentes electroattractores (propilsulfinilo, fenilsulfinilo, benzoílo, trifluorometilo) disminuyen la actividad cuando se encuentra sustituida la posición 1 del núcleo bencimidazólico, siendo el patrón 2,5(6)-

disustituido el más activo, mientras que los compuestos regioisoméricos 1,2,5-trisustituidos decrecen en su actividad cuando el patrón cambia a 1,2,6-trisustituido.

- Los compuestos más activos fueron los análogos **7**, **14** y **21**, con el sustituyente 2,3-diclorofenoxi. También los análogos **10** y **11**, con sustituyente feniltio y fenilsulfinilo, respectivamente, mostraron una buena actividad biológica, mientras que sus regioisómeros **17** y **18** prácticamente fueron inactivos.
- El compuesto **14** [5-(2,3-diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol] tuvo un amplio espectro de actividad contra los protozoarios y helmintos ensayados. Esta sustancia fue 40 y 13 veces más activo que el metronidazol contra *G. lamblia* y *T. vaginalis*, respectivamente. Así mismo, mostró ser igual de activo que el albendazol contra *G. lamblia*, pero 204 veces más efectivo contra *T. vaginalis*.
- En cuanto a su actividad frente a helmintos, **14** redujo al 80% la viabilidad de la larva muscular de *T. spiralis* a la máxima concentración probada (1.88 μ M), mientras que el albendazol la redujo 67%. Contra *C. elegans*, redujo 38% la viabilidad a la concentración de 1 μ M; el mebendazol no mostró reducción alguna a esta concentración.
- Por otro lado, de los estudios de microscopia electrónica se evidencia que los compuestos **1**, **7**, **14** y **21** producen un daño diferente al generado por el albendazol, el cual destruye el citoesqueleto y el disco de adhesión, principalmente formados por tubulina. Este hecho apoya la teoría de que la presencia de un grupo carbamato en la posición 2 del anillo bencimidazólico es imprescindible para la unión a la tubulina; y de un mecanismo de acción diferente para los compuestos sintetizados, probablemente, actuando a nivel de membrana.

- Los compuestos preparados en este estudio representan un nuevo prototipo estructural de sustancias con propiedades antiprotozoarias y antihelmínticas y podrían ser de utilidad para el desarrollo de agentes medicinales novedosos con posible uso en la terapéutica de trastornos parasitarios.
- Cabe señalar que los resultados hasta ahora obtenidos son alentadores para continuar con nuevos estudios dirigidos a determinar características farmacológicas importantes como absorción, biodisponibilidad, metabolismo, toxicidad, entre otras.

PERSPECTIVAS

- Determinar la actividad antiprotozoaria de los compuestos frente *Plasmodium vivax* y *Trypanosoma cruzi*.
- Determinar el mecanismo de acción de estos compuestos a nivel molecular.
- Determinar las características farmacocinéticas de los compuestos sintetizados, como son permeabilidad en células CaCo-2 y estabilidad metabólica.
- Determinar la actividad antiparasitaria *in vivo* de los compuestos más activos que presenten buenas características farmacocinéticas.
- Utilizar los resultados obtenidos para enriquecer la base de datos ya existente y poder generar otras moléculas activas mediante el estudio cuantitativo de las relaciones estructura-actividad (QSAR) para después abordar el diseño de fármacos asistido por computadora.
- Continuar con el estudio sistemático de bencimidazoles como agentes antiparasitarios.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. Instrumentación

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida empleando un rotaevaporador marca Büchi RE 114, con vacío generado con bomba marca GAST modelo 0523-V4F y compresora VWR Scientific Modelo 1107.

Los puntos de fusión (p.f.) 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 (KBr), las bandas se indican en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ($\text{RMN } ^1\text{H}$) se determinaron en un espectrómetro marca Varian modelo VRX-300 MHz, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y $\text{DMSO-}d_6$ o CDCl_3 como disolventes. Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) en un aparato JEOL JMS-SX102A. La simbología empleada es: IE = impacto electrónico, M^+ = ión molecular, M+2, M+4 = picos de isotopía. Los compuestos conocidos se identificaron por sus constantes físicas y no se caracterizaron espectroscópicamente.

Las hidrogenaciones catalíticas se realizaron empleando un hidrogenador marca Parr modelo 3916EG con 60 lb/pulg^2 y 250 mL como máxima capacidad, utilizando hidrógeno de tanque de la casa INFRA y como catalizadores Pd/C al 5 y/o 10% o Niquel-Raney (Aldrich). La pureza del ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) utilizado fue de 57-86% (Aldrich).

Para calcular el valor de $C \log P$ se empleó una computadora pentium 4 con el programa computacional ACD/labs software v.4.5 instalado, este programa se basa en la adición de los valores de π de Hansch para cada uno de los sustituyentes.

8.2. Cromatografía

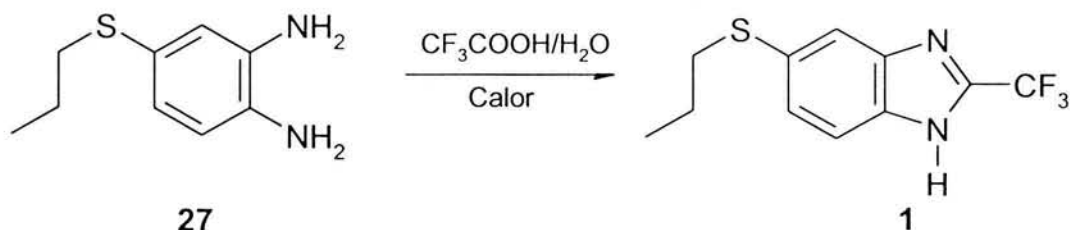
El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se determinaron por cromatografía en capa fina (ccf) en placas de vidrio de 2.5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck). La visualización de los compuestos orgánicos se realizó con una lámpara de luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo. Para la elución de las placas se emplearon los siguientes sistemas:

Sistema	Composición	Proporción
I	Hexano-CHCl ₃ -AcOEt	50:35:15
II	Cloroformo-Metanol*	90:10
III	Cloroformo-Metanol*	99.5: 0.5
IV	Cloroformo-Metanol*	99:1
V	Cloroformo-Metanol*	98:2
VI	Cloroformo-Metanol*	80:20
VII	Hexano-AcOEt	60:40
VIII	Hexano-AcOEt	85:15
IX	Éter de petróleo- CHCl ₃	99:1

*8 ml de la mezcla + 2 gotas de hidróxido de amonio.

8.3. Procedimientos experimentales para la preparación de los productos finales derivados del 2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (1-21)

8.3.1. 5(6)-(Propiltio)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (1)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 15 g (0.0706 mol) de **27** y 12.08 g (8.16 mL, 0.1060 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 46% en agua. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (7 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de NaHCO₃, hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL), los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a sequedad en el rotaevaporador. El producto crudo, un líquido aceitoso color café-violeta, se recristalizó de una mezcla de cloroformo, éter de petróleo y ciclohexano. Se obtuvieron 13.6 g (74%) de un cristales blancos, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.21 (Sistema III) y p.f. 102.0-105.0 °C.

IR (KBr) ν : 2962, 2873, 2824, 2696, 1628, 1578, 1546, 1443, 1362, 1236, 1187, 1169, 1135, 1056, 983, 800, 605 cm⁻¹.

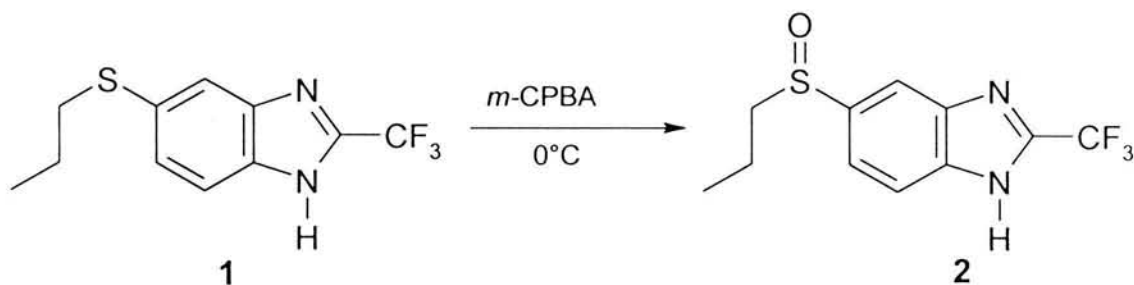
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.00 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.68 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.90 (t, 2H, CH₂CH₂S), 7.42 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.5, *J* = 8.6 Hz), 7.65 (d, 1H, H-7, *J* = 8.9 Hz), 7.69 (d, 1H, H-4, *J* = 1.7 Hz), 10.86 (sa, 1H, N-H) ppm;

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 13.27 (CH₃CH₂), 22.38 (CH₃CH₂CH₂), 36.68 (CH₂CH₂S), 116.53 (C-4), 116.92 (C-7), 118.72 (q, CF₃, *J* = 270.96 Hz), 127.34 (C-6), 133.91 (C-5), 136.29 (C-7a), 137.58 (C-3a), 141.16 (q, C-2, *J* = 40.8 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 260 (M⁺, 100), 231 (78), 218 (95), 187 (50).

EMAR (IE): Calc. para C₁₁H₁₁F₃N₂S (M⁺) *m/z*: 260.0595, encontrado 260.0595.

8.3.2. 5(6)-(Propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (2)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 3.5 g (0.0134 mol) de **1** en 30 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 3.2 g (0.0116 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disueltos en 10 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó cada mL de adición mediante ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la reacción se neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y se separó en un embudo. La fase clorofórmica se concentró a sequedad, dando una resina a la cual se le agregó 4 mL de ciclohexano y 2 mL de éter de petróleo. Esta se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, precipitando un sólido blanco el cual se recristalizó de ciclohexano-tolueno. Se obtuvieron 3.2 g (86%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.04 (Sistema III) y p.f. 123.2-125.2 °C.

IR (KBr) ν : 3064, 2970, 1581, 154, 1441, 1319, 1295, 1186, 1149, 1059, 1015 (S=O), 964, 871, 812, 719 cm^{-1} .

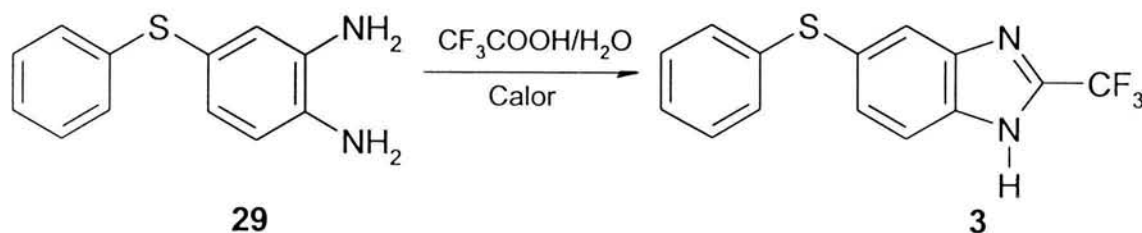
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.34-1.72 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.73-2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 7.62 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5, J = 8.4$ Hz), 7.89 (d, 1H, H-7, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (d, 1H, H-4, $J = 0.9$ Hz), 13.84 (sa, 1H, N-H) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 12.88 (CH_3CH_2), 15.18 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 113.43 (C-4), 117.38 (C-7), 118.81 (q, CF_3 , $J = 271.4$ Hz), 119.53 (C-6), 138.20 (C-3a), 139.12 (C-7a), 140.04 (C-5), 141.76 (q, C-2, $J = 39.4$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 276 (M^+ , 100), 260 (30), 235 (10), 217 (5).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ (M^+) m/z : 276.0544, encontrado 276.0563.

8.3.3. 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (3)



En un matraz de bola de 200 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 13.17 g (0.0609 mol) de **29**, 10.41 g (7.03 mL, 0.0913 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 50% en agua y 3 gotas de ácido clorhídrico. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (8 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL), los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄, luego se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. El producto crudo, un sólido de color rojizo, se trató con carbón activado en etanol y luego se recristalizó de ciclohexano. Se obtuvieron 12.5 g (70%) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.24 (Sistema III) y p.f. 125.4-127.3 °C.

IR (KBr) ν : 2876, 2823, 2698, 1579, 1548, 1478, 1442, 1362, 1314, 1237, 1187, 1171, 1140, 982, 809, 738, 688 cm⁻¹.

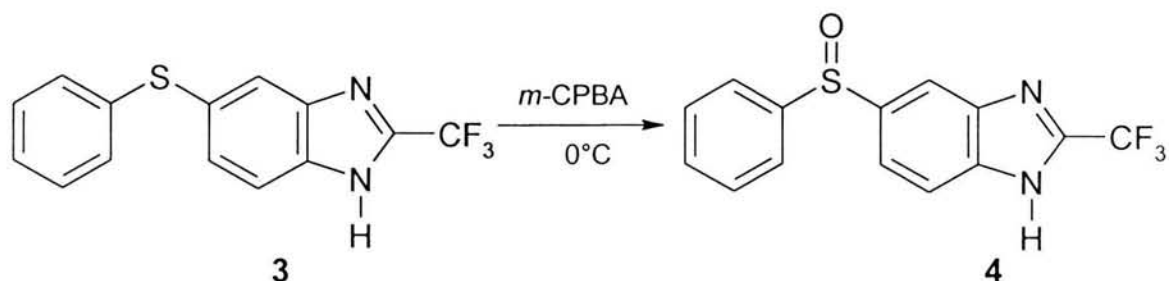
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.49 (sa, 1H, NH), 7.22-7.25 (m, 2H, H-4', *J* = 1.5, *J* = 8.1 Hz), 7.24-7.27 (m, 2H, H-3', *J* = 1.2, *J* = 7.2, *J* = 8.1 Hz), 7.30-7.33 (m, 1H, H-2', *J* = 1.2, *J* = 2.1, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.8, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (d, 1H, H-4, *J* = 1.2 Hz), 7.73 (d, 1H, H-7, *J* = 8.7 Hz) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 117.95 (C-4), 118.80 (q, CF₃, *J* = 270.8 Hz), 119.93 (C-7), 126.97 (C-6), 128.22 (C-1'), 129.33 (C-4'), 129.49 (C-3', C-5'), 129.63 (C-2', C-6'), 136.20 (C-5), 137.59 (C-7a), 138.43 (C-3a), 141.76 (q, C-2, *J* = 39.7 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 294 (M⁺, 100), 273 (10), 262 (2), 224 (10), 208 (5).

EMAR (IE): Calc. para C₁₄H₉F₃N₂S (M⁺) *m/z*: 294.0438, encontrado 294.0440.

8.3.4. 5(6)-(Fenilsulfenil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (4)



En un matraz de bola de 50 mL con dos bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se disolvieron 3.5 g (0.0118 mol) de **3** en 30 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 2.73 g (0.0158 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disuelto en 20 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó durante cada mL de adición mediante ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y se separó en un embudo. La fase clorofórmica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotaevaporador. Al producto crudo, una resina parda, se le agregó 4 mL de ciclohexano y 2 mL de éter de petróleo y se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, precipitando un sólido blanco el cual se recrystalizó de ciclohexano-tolueno. Se obtuvieron 3.0 g (81%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.05 (Sistema III) y p.f. 115.0-118.0 °C.

IR (KBr) ν : 3428, 3056, 2930, 2852, 2743, 1551, 1482, 1402, 1321, 1233, 1191, 1170, 1154, 1083, 1045, 985, 814, 746, 688, 618 cm⁻¹.

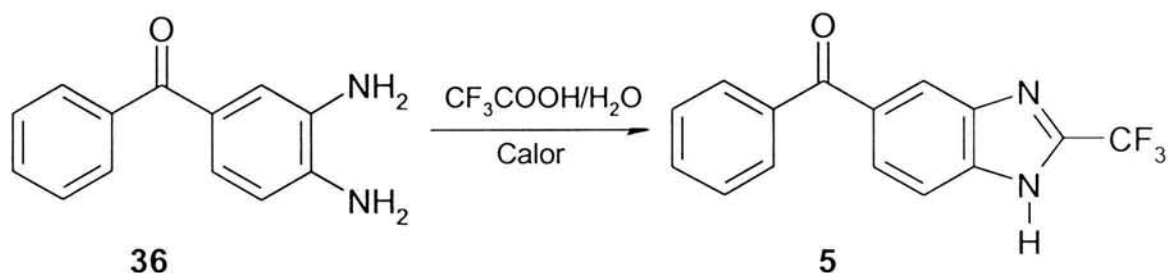
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.42-7.63 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.64 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.1, *J* = 8.7 Hz), 7.77 (d, 1H, H-7, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (d, 1H, H-4, *J* = 1.2 Hz), 11.3 (sa, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 113.24 (C-4), 118.38 (q, CF₃, *J* = 271.5 Hz), 119.05 (C-7), 120.60 (C-6), 125.05 (C-2', C-6'), 129.62 (C-3', C-5'), 131.765 (C-4'), 136.72 (C-7a), 140.60 (C-3a), 140.74 (C-5), 143.12 (q, C-2, *J* = 39.7 Hz), 144.20 (C-1') ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 310 (M⁺, 70), 294 (40), 262 (100), 217 (70), 201 (60).

EMAR (IE): Calc. para C₁₄H₉F₃N₂OS (M⁺) *m/z*: 310.0387, encontrado 310.0387.

8.3.5. 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (5)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 8 g (0.0375 mol) de **36**, 7.2 g (4.86 mL, 0.0631 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 50% en agua y 5 gotas de HCl. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (5.5 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de NaHCO₃, hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, 11 g de un sólido color café, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado transparente se concentró a presión reducida en el rotaevaporador, dejando un residuo blanco que se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 7.8 g (72%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.12 (Sistema III) y p.f. 55.0-58.0 °C.

IR (KBr) ν : 3343, 3067, 1701, 1654, 1624, 1597, 1547, 1495, 1447, 1419, 1322, 1281, 1191, 1159, 1110, 981, 891, 791, 761, 661, 643 cm⁻¹.

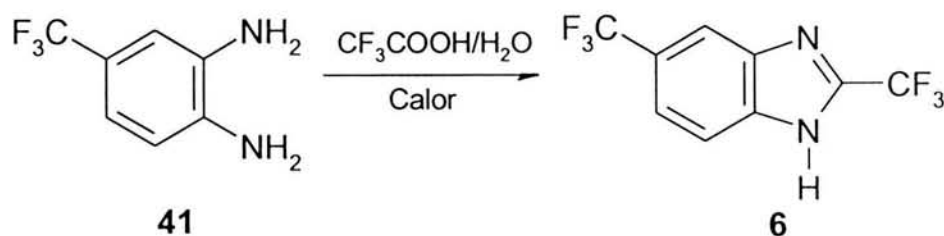
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.53-7.78 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5' H-6'), 7.83 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.2, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, H-7, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (d, 1H, H-4, *J* = 1.2 Hz), 12.11 (sa, 1H, N-H) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 113.52 (C-7), 114.66 (q, CF₃, *J* = 270.9 Hz), 120.08 (C-4), 121.57 (C-6), 124.46 (C-2', C-6'), 125.55 (C-3', C-5'), 128.43 (C-4'), 128.85 (C-5, C-1'), 133.42 (C-3a, C-7a), 138.34 (q, C-2, *J* = 39.8 Hz), 196.91 (C=O) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 290 (M^+ , 95), 271 (10), 262 (5), 213 (100), 185 (50), 166 (10), 105 (50).

EMAR (IE): Calc. para $C_{15}H_9F_3N_2O$ (M^+) m/z : 290.0666, encontrado: 290.0690.

8.3.6. 2,5(6)-Bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (6)



En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 1.83 g (0.0104 mol) de **41** y 1.77 g (1.20 mL, 0.0156 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 46% en agua. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (5.5 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de $NaHCO_3$, hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo obtenido, un sólido color café, se recristalizó de etanol con carbón activado. Se obtuvieron 1.7 g (68%) de cristales incoloros, una sola mancha por ccf con R_f de 0.17 (Sistema III) y p.f. 200.6-201.7 °C [Lit.⁵⁰ 200-202 °C].

IR (KBr) ν : 2984, 2776, 1554, 1474, 1342, 1248, 1198, 1160, 1136, 1120, 1054, 984, 890, 818, 666 cm^{-1} .

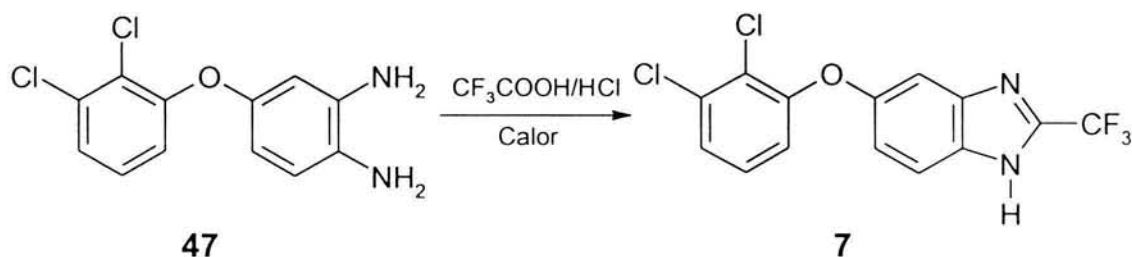
RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.66 (dd, 1H, H-6, $J = 1.3$, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (d, 1H, H-7, $J = 8.4$ Hz), 8.11 (s, 1H, H-4) 13.98 (sa, 1H, N-H) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 115.43 (C-4), 116.92 (C-7), 118.72 (q, CF_3 -C2, $J = 271.8$ Hz), 120.85 (C-6), 124.61 (q, CF_3 -C5, $J = 271.8$ Hz), 124.62 (q, C-5, $J = 32.2$ Hz), 138.32 (C-3a), 139.06 (C-7a), 142.61 (q, C-2, $J = 40.3$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 254 (M^+ , 100), 234 (60), 215 (22), 204 (5), 184 (15).

EMAR (IE): Calc. para $C_9H_4F_6N_2$ (M^+) m/z : 254.0278, encontrado 254.0278.

8.3.7. 5(6)-(2,3-Diclorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 8 g (0.0297 mol) de **47**, 5.08 g (3.43 mL, 0.0445 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y una gota de HCl. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (2 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo obtenido, 8.5 g de un sólido color café, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de una columna de alúmina eluida con hexano. El filtrado se concentró en el rataevaorador y el residuo se recrystalizó de ciclohexano-diclorometano. Se obtuvieron 8.4 g (82%) de cristales incoloros, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.26 (Sistema III) y p.f. 172.0-174.4 °C.

IR (KBr) ν : 2849, 1633, 1577, 1553, 1494, 1448, 1379, 1320, 1259, 1180, 1141, 1052, 989, 962, 906, 816, 767, 714 cm⁻¹.

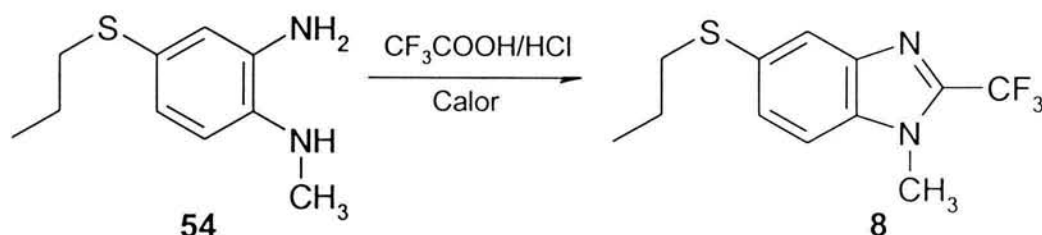
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 (dd, 1H, H-6', *J* = 1.5, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.4, *J* = 9.0 Hz), 7.26 (d, 1H, H-4, *J* = 2.4 Hz), 7.31 (t, 1H, H-5', *J* = 8.1, *J* = 8.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.5, *J* = 8.1 Hz), 7.76 (d, 1H, H-7, *J* = 9.0 Hz), 13.90 (sa, 1H, N-H) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 104.43 (C-4), 117.22 (C-6), 118.18 (C-6'), 118.32 (C-7), 118.53 (q, CF₃, *J* = 269.4 Hz), 124.75 (C-2'), 125.56 (C-2'), 125.56 (C-4'), 127.62 (C-5'), 134.42 (C-3'), 134.66 (C-7a), 137.20 (C-3a), 141.42 (q, C-2, *J* = 41.0 Hz), 154.14 (C-5), 154.36 (C-1') ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 346 (M^+ , 80), 327 (10), 311 (100), 291 (20), 276 (60), 256 (15).

EMAR (IE): Calc. para $C_{14}H_7Cl_2F_3N_2O$ (M^+) m/z : 345.9887, encontrado 345.9890.

8.3.8. 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (8)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 6.07 g (0.0309 mol) de **54**, 5.29 g (3.57 mL, 0.0464 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y 2 gotas de HCl concentrado como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de $NaHCO_3$ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, un líquido aceitoso rojo, se disolvió en hexano y se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida, dando una resina amarillo paja, la cual se recristalizó de una mezcla de ciclohexano, cloroformo y acetona (5:4:1). Se obtuvieron 7.98 g (93%) de un sólido blanco, un solo producto por ccf con R_f de 0.66 (Sistema III) y p.f. 52.4-54.5 °C.

IR (KBr) ν : 2971, 2939, 2912, 2878, 1670, 1579, 1514, 1484, 1420, 1402, 1337, 1268, 1253, 1215, 1175, 1119, 1089, 924, 831, 786, 758, 739 cm^{-1} .

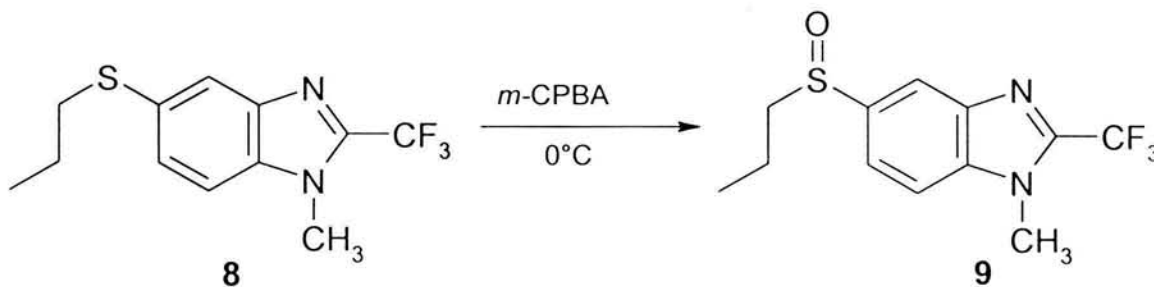
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.01 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.65 (sext, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 2.92 (t, 2H, CH_2CH_2S), 3.94 (s, H, N- CH_3), 7.36 (d, 1H, H-7, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5$, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (d, 1H, H-4, $J = 1.5$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.30 (CH_3CH_2), 22.41 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.93 (d, *N*- CH_3 , $J = 2.1$ Hz), 36.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 110.35 (C-7), 118.87 (q, CF_3 , $J = 271.4$ Hz), 122.26 (C-4), 128.31 (C-6), 132.09 (C-5), 134.60 (C-7a), 140.96 (q, C-2, $J = 39.1$ Hz), 141.21 (C-3a) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 274 (M^+ , 98), 255 (5), 245 (30), 232 (100), 201 (20).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (M^+) m/z : 274.0751, encontrado 274.0752.

8.3.9. 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (9)



En un matraz de bola de 125 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 1.58 g (0.0057 mol) de **8** en 15 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 1.37 g (0.079 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disuelto en 15 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó durante cada mL de adición mediante ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la reacción se neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y separó en un embudo. La fase clorofórmica se concentró a sequedad, dando una resina a la cual se le agregó 2 mL de ciclohexano y 2 mL de éter de petróleo. Esta se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, cristalizando 1.34 g (80%) de un sólido blanco, un solo producto por ccf con R_f de 0.10 (Sistema III) y p.f. 130.0-132.0 °C.

IR (KBr) ν : 2970, 2938, 2876, 1774, 1612, 1582, 1521, 1479, 1403, 1268, 1253, 1229, 1184, 1153, 1126, 1089, 1041, 1026, 809, 730, 617 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.59-1.84 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.72-2.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.05 (s, 3H, *N*- CH_3), 7.65 (d, 1H, H-

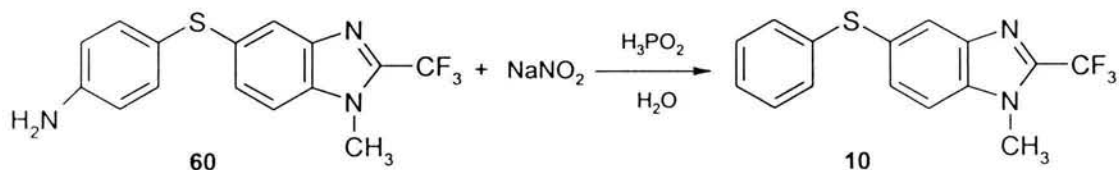
7, $J = 8.7$ Hz), 7.82 (dd, 1H, H-6, $J = 1.8$, $J = 8.7$ Hz), 8.12 (d, 1H, H-4, $J = 1.5$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.21 (CH_3CH_2), 15.89 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.18 (N- CH_3), 59.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 111.49 (C-7), 118.47 (C-4), 119.03 (q, CF_3 , $J = 272.0$ Hz), 120.65 (C-6), 127.90 (C-3a), 139.40 (C-7a), 140.87 (C-5), 142.01 (q, C-2, $J = 39.20$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 290 (M^+ , 100), 273 (15), 248 (20), 200 (10).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ (M^+) m/z : 290.0700, encontrado 290.0701.

8.3.10. 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (10)



En un vaso de precipitados de 100 mL, acondicionado con agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se colocaron 0.85 g (0.0026 mol) de **60**, 2.60 g (2.05 mL, 0.039 mol, 15 eq) de una solución de ácido hipofosforoso al 50% en agua. El sistema se mantuvo a 5 °C con baño de hielo-sal y luego se adicionó, gota a gota, una solución de 0.19 g (0.0028 mol, 1.1 eq) de nitrito de sodio en 2 mL de agua, controlando el desprendimiento de gas con agitación continua y vigorosa. Terminada la adición, se incorporó a la reacción un cristal de sulfato de cobre como catalizador y se continuó la agitación por 30 min a 5 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotaevaporador. El residuo se cristalizó de etanol-agua, dando 0.7 g (87%) de cristales incoloros, un solo producto por ccf con R_f de 0.70 (Sistema III) y p.f. 89.0-91.0 °C.

IR (KBr) ν : 3419, 3055, 2959, 1723, 1609, 1579, 1520, 1478, 1438, 1403, 1327, 1267, 1181, 1133, 1091, 1024, 806, 738, 689, 623 cm^{-1} .

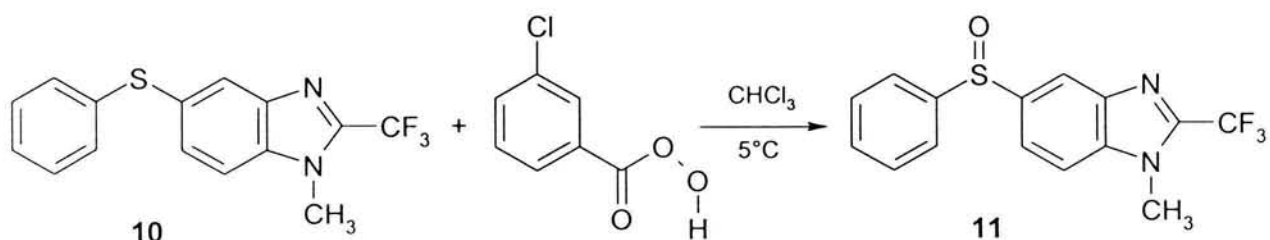
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.94 (s, 3H, N-CH₃), 7.21-7.29 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.41 (d, 1H, H-7, *J* = 8.70), 7.50 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.5, *J* = 8.7 Hz), 7.91 (d, 1H, H-4, *J* = 1.20 Hz) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 30.99 (d, N-CH₃, *J* = 2.0 Hz), 110.88 (C-7), 118.86 (q, CF₃, *J* = 271.9 Hz), 125.07 (C-4'), 126.89 (C-4), 129.20 (C-3', C-5'), 129.32 (C-5), 129.59 (C-6), 130.31 (C-2', C-6'), 130.63 (C-1'), 135.44 (C-3a), 136.53 (C-7a), 141.56 (q, C-2, *J* = 39.2 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 308 (M⁺, 100), 292 (5), 272 (5), 238 (10).

EMAR (IE): Calc. para C₁₅H₁₁F₃N₂S (M⁺) *m/z*: 308.0595, encontrado 308.0595.

8.3.11. 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (11)



En un matraz de bola de 25 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 0.2 g (0.0006 mol) de (10) en 2 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 0.158 g (0.0009 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disueltos en 1.5 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó cada mL de adición mediante ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la reacción se neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y se pasó a un embudo de separación. La fase clorofórmica se concentró a sequedad, dando una resina a la cual se le agregó 2 mL de ciclohexano y 1 mL de éter de petróleo. Esta mezcla se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno y precipitó un sólido blanco, el cual se recrystalizó de ciclohexano. Se obtuvo 0.189 g (90%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.21 (Sistema III) y p.f. 131.6-133.8 °C.

IR (KBr) ν: 3413, 3061, 23028, 2957, 2928, 1713, 1638, 1450, 1309, 1279, 1201, 1170, 1067, 979, 767, 684 cm⁻¹.

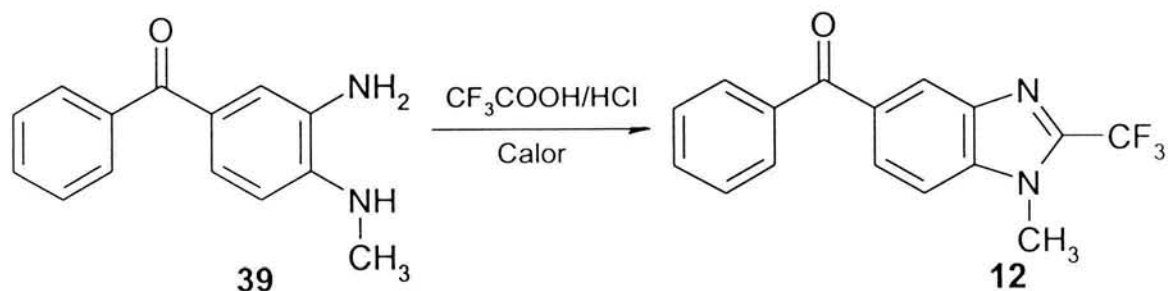
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.95 (s, 3H, N-CH₃), 7.41-7.47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.54 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.4, *J* = 8.8), 7.63-7.66 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.74 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.6, *J* = 8.8 Hz), 8.19 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.4, *J* = 1.6 Hz) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 31.14 (d, N-CH₃, *J* = 1.6 Hz), 111.74 (C-7), 118.63 (q, CF₃, *J* = 270.1 Hz), 119.31 (C-4), 121.56 (C-6), 124.49 (C-2', C-6'), 129.32 (C-3', C-5'), 131.02 (C-4'), 137.70 (C-7a), 140.59 (C-3a), 141.45 (C-5), 142.52 (q, C-2, *J* = 39.4 Hz), 145.58 (C-1') ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 324 (M⁺, 50), 276 (100), 247 (30), 231 (50), 215 (45).

EMAR (IE): Calc. para C₁₅H₁₁F₃N₂OS (M⁺) *m/z*: 324.0544, encontrado 324.0540.

8.3.12. 5-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (12)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 7.08 g (0.0312 mol) de **39**, 5.35 g (3.61 mL, 0.0469 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y 2 gotas de HCl como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, un sólido color blanco, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida. El sólido formado se

recristalizó de ciclohexano dando 7.61 g (80%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.49 (Sistema III) y p.f. 103.1-104.2 °C.

IR (KBr) ν : 3064, 1645, 1616, 1598, 1516, 1478, 1411, 1347, 1264, 1178, 1135, 1082, 840, 765, 720, 701 cm^{-1} .

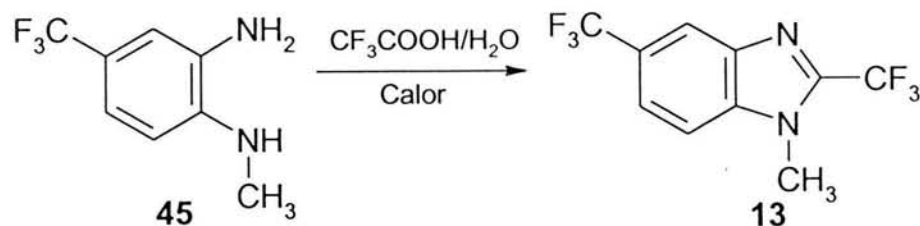
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.01 (s, 3H, *N*- CH_3), 7.49-7.54 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.60-7.66 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.81 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5$, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (d, 1H, H-7, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (d, 1H, H-4, $J = 0.9$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 31.14 (d, *N*- CH_3 , $J = 2.1$ Hz), 112.82 (C-7), 118.74 (q, CF_3 , $J = 272.0$ Hz), 121.10 (C-6), 125.79 (C-6), 128.36 (C-3', C-5'), 130.01 (C-2', C-6'), 132.53 (C-4), 134.77 (C-4'), 135.80 (C-5), 137.66 (C-1', C-3a), 143.29 (q, C-2, $J = 39.5$ Hz), 143.63 (C-7a), 196.14 (C=O) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 304 (M^+ , 90), 285 (10), 276 (5), 227 (100), 199 (20).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M^+) m/z : 304.0823, encontrado 304.0832.

8.3.13. 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (13)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 10 g (0.0523 mol) de **45** y 9.02 g (6.08 mL, 0.0789 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 46% en agua. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (5 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO_3 hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, 11 g de un sólido color café, se recristalizó de etanol con carbón

activado. Se obtuvieron 10 g de cristales incoloros (71%), una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.64 (Sistema III) y p.f. 55.4-57.8 °C.

IR (KBr) ν : 1624, 1528, 1482, 1410, 1326, 1271, 1221, 1189, 1163, 1144, 1132, 1089, 1047, 927, 886, 808, 721, 664, 624 cm^{-1} .

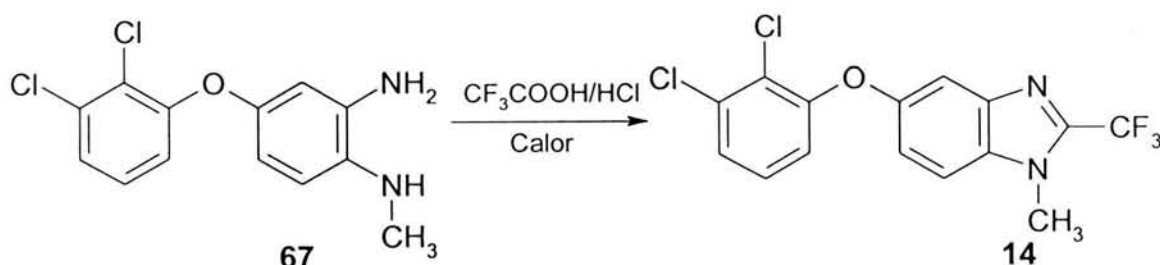
RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (s, 3H, CH_3), 7.55 (d, 1H, H-7, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5$, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (d, 1H, H-4, $J = 1.2$ Hz) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 31.12 (d, N- CH_3 , $J = 2.0$ Hz), 110.83 (C-7), 118.74 (q, CF_3 -C2, $J = 271.9$ Hz), 119.50 (q, C-4, $J = 4.0$ Hz), 122.14 (q, C-6, $J = 4.1$ Hz), 124.34 (q, CF_3 -C5, $J = 275.9$ Hz), 126.39 (q, C-5, $J = 33.2$ Hz), 137.83 (C-3a), 140.38 (C-7a), 142.77 (q, C-2, $J = 38.3$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 268 (M^+ , 100), 249 (30), 218 (10), 197 (5).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_2$ (M^+) m/z : 268.0435, encontrado 268.0440.

8.3.14. 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (14)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 4.8 g (0.0169 mol) de **67**, 2.89 g (1.95 mL, 0.0254 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y una gota de HCl concentrado como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO_3 hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, 5.1 g (85%) de un sólido color café, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un

embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida, dando 4.8 g (80%) de un sólido blanco, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.71 (Sistema III) y p.f. 137.6-139.0 °C.

IR (KBr) ν : 3078, 1871, 1625, 1575, 1519, 1491, 1448, 1429, 1409, 1258, 1250, 1234, 1170, 1143, 1086, 963, 883, 784, 771, 592 cm^{-1} .

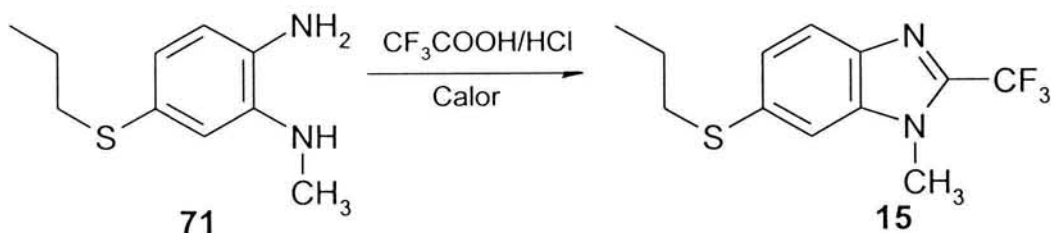
RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.96 (s, 3H, N- CH_3), 6.82 (dd, 1H, H-6', $J = 1.5$, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (t, 1H, H-5', $J = 8.1$, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (dd, 1H, H-6, $J = 2.4$, $J = 9.9$ Hz), 7.25 (dd, 1H, H-4', $J = 1.2$, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (dd, 1H, H-4, $J = 0.3$, $J = 2.1$ Hz), 7.44 (dd, 1H, H-7, $J = 0.3$, $J = 9.0$ Hz) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 31.07 (q, N- CH_3 , $J = 2.1$ Hz), 110.09 (C-4), 111.20 (C-7), 117.17 (C-6'), 118.17 (C-6), 118.77 (q, CF_3 , $J = 203.9$ Hz), 124.47 (C-2'), 125.27 (C-4'), 127.52 (C-5'), 132.67 (C-7a), 134.37 (C-3'), 141.19 (C-3a), 141.59 (q, C-2, $J = 38.7$ Hz), 153.27 (C-5), 154.49 (C-1') ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 360 (M^+ , 100), 341 (10), 325 (90), 290 (60), 256 (20).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M^+) *m/z*: 360.0044, encontrado 360.0049.

8.3.15. 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



En un matraz bola de 200 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 6.13 g (0.0312 mol) de 71, 5.34 g (3.61 mL, 0.0469 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y 2 gotas de HCl concentrado como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 5 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO_3 hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida

en un rotaevaporador. El producto crudo, un líquido aceitoso color vino, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida, dando una resina amarillo paja, la cual se recristalizó de ciclohexano, generando 7.46 g (87%) de un sólido blanco, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.68 (Sistema III) y p.f. 55.0–56.9 °C.

IR (KBr) ν : 2958, 2927, 2871, 1609, 1574, 1517, 1478, 1459, 1415, 1267, 1226, 1183, 1123, 1088, 809, 732 cm^{-1} .

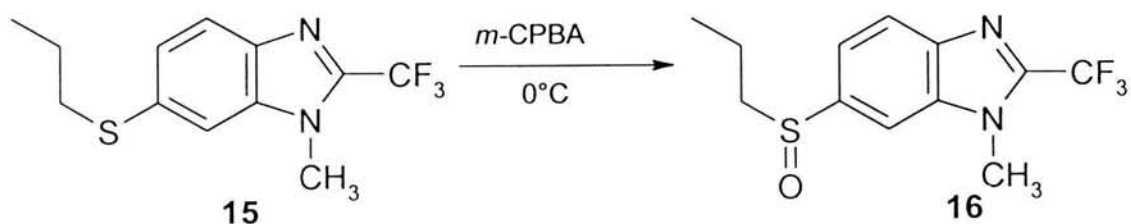
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.71 (sext, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.93 (s, 3H, *N*- CH_3), 7.39 (dd, 1H, H-5, $J = 1.8$, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-7, $J = 1.5$ Hz), 7.78 (d, 1H, H-4, $J = 8.1$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.33 (CH_3CH_2), 22.46 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.75 (d, *N*- CH_3 , $J = 2.1$ Hz), 36.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 110.91 (C-7), 118.97 (q, CF_3 , $J = 271.5$ Hz), 121.63 (C-5), 125.88 (C-6), 134.34 (C-4), 136.47 (C-7a), 139.54 (C-3a), 140.75 (q, C-2, $J = 38.7$ Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 274 (M^+ , 100), 255 (5), 245 (20), 232 (80), 201 (5).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (M^+) *m/z*: 274.0751, encontrado 274.0767.

8.3.16. 1-Metil-6-(propilsulfenil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (16)



En un matraz de bola de 125 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 5 g (0.0182 mol) de **15** en 42 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 4.1 g (0.0241 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disuelto en 30 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó cada mL de adición mediante ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la reacción se

neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y separó en un embudo. La fase clorofórmica se concentró a sequedad, dando una resina a la cual se le agregó 5 mL de ciclohexano y 3 mL de éter de petróleo. Esta se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, cristalizando 4.8 g (90%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.14 (Sistema III) y p.f. 90.7-91.8 °C.

IR (KBr) ν : 2958, 3019, 2960, 2874, 1580, 1524, 1489, 1414, 1265, 1187, 1132, 1093, 1067, 1028, 817, 666, 612 cm^{-1} .

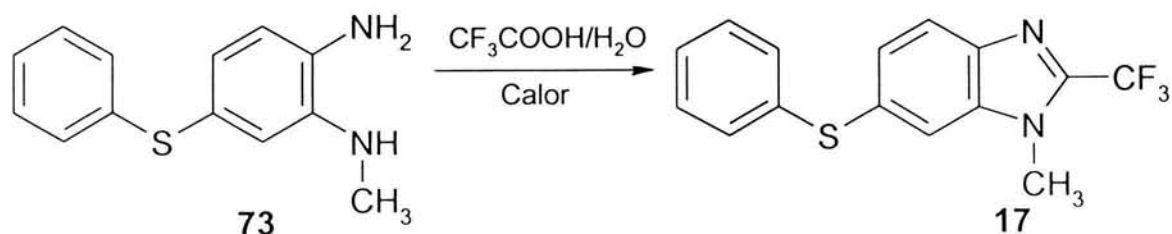
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.56–1.77 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.72–2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.14 (s, 3H, *N*- CH_3), 7.59 (dd, 1H, H-5, $J = 8.7$, $J = 1.5$ Hz), 7.93 (d, 1H, H-4, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (d, 1H, H-7, $J = 1.8$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.34 (CH_3CH_2), 16.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.74 (d, *N*- CH_3 , $J = 2.1$ Hz), 59.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 108.64 (C-7), 119.44 (C-4), 120.00 (q, CF_3 , $J = 272.0$ Hz), 122.56 (C-5), 138.20 (C-7a), 141.12 (q, C-2, $J = 39.2$ Hz), 143.35 (C-3a) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 290 (M^+ , 20), 273 (15), 248 (90), 232 (10), 200 (100).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ (M^+) m/z : 290.0700, encontrado 290.0706.

8.3.17. 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (17)



En un matraz de bola de 200 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 12.8 g (0.0555 mol) de **73**, 9.5 g (6.42 mL, 0.0853 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 50% en agua y 3 gotas de ácido clorhídrico. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de

la materia prima (7 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, un sólido color rojizo, se decoloró con carbón activado en etanol, luego se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 10.55 g de hojuelas blancas nacaradas (62%), una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.72 (Sistema III) y p.f. 96.4-97.6 °C.

IR (KBr) ν : 3052, 1572, 1517, 1481, 1401, 1266, 1225, 1182, 1140, 1095, 853, 807, 736, 687, 612 cm⁻¹.

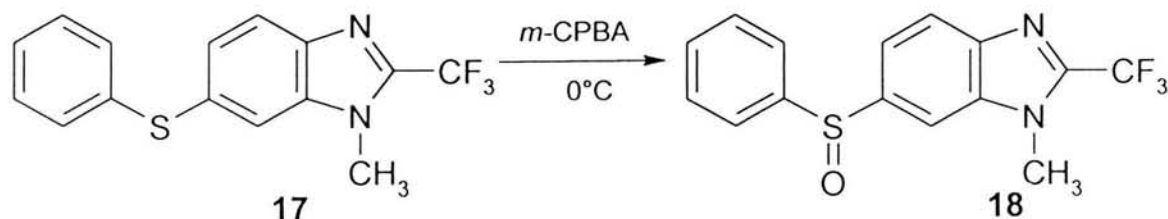
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.88 (s, 3H, N-CH₃), 7.23-7.34 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.37 (dd, 1H, H-5, *J* = 1.8, *J* = 8.4 Hz), 7.47 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.9, *J* = 1.8 Hz), 7.80 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.9, *J* = 8.7 Hz) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 30.88 (d, CH₃, *J* = 1.9 Hz), 113.06 (C-7), 118.87 (q, CF₃, *J* = 270.0 Hz), 122.06 (C-5), 127.20 (C-4'), 127.62 (C-4), 129.29 (C-3', C-5'), 130.65 (C-2', C-6'), 133.112 (C-1'), 136.05 (C-6), 136.55 (C-7a), 140.09 (C-3a), 141.25 (q, C-2, *J* = 39.2 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 308 (M⁺, 100), 292 (10), 289 (5), 272 (5), 238 (15).

EMAR (IE): Calc. para C₁₅H₁₁F₃N₂S (M⁺) *m/z*: 308.0595, encontrado 308.0582.

8.3.18. 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (18)



En un matraz de bola de 125 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 4 g (0.0129 mol) de **17** en 30 mL de cloroformo. Lentamente se adicionó, gota a gota, 3.11 g (0.01806 mol, 1.4 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico disuelto en 20 mL de cloroformo. La reacción se monitoreó durante cada mL de adición mediante

ccf, hasta observar la conversión total de la materia prima. Posteriormente, la reacción se neutralizó con una solución concentrada de bicarbonato de sodio y se separó en un embudo. La fase clorofórmica se concentró a sequedad, dando una resina a la cual se le agregó 2 mL de ciclohexano y 1 mL de éter de petróleo. Esta mezcla se dejó agitando toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, precipitando un sólido blanco, el cual se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 4 g (95%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.22 (Sistema III) y p.f. 136.2-137.3 °C.

IR (KBr) ν : 3079, 1613, 1579, 1523, 1476, 1403, 1264, 126, 1185, 1132, 1082, 1046, 820, 756, 696, 614 cm^{-1} .

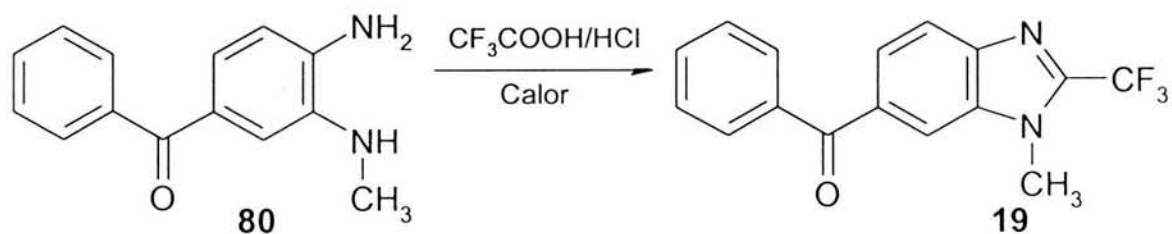
RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.01 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.41 (dd, 1H, H-5, *J* = 1.8, *J* = 8.7 Hz), 7.43-7.48 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.66-7.70 (m, 2H, H-2, H-6'), 7.89 (dd, 1H, H-4, *J* = 0.3, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (dd, 1H, H-7, *J* = 0.3, *J* = 1.5 Hz) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ : 31.25 (*N*-CH₃), 107.05 (C-7), 118.68 (q, CF₃, *J* = 272.1 Hz), 119.89 (C-4), 122.47 (C-5), 124.88 (C-2', C-6'), 127.51 (C-7a), 129.35 (C-3a), 129.46 (C-3', C-5'), 131.40 (C-4'), 136.25 (C-1'), 142.70 (q, C-2, *J* = 40.9 Hz), 145.46 (C-6) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 340 (*M*⁺, 10), 324 (45), 308 (25), 276 (100), 247 (30), 231 (50), 215 (80).

EMAR (IE): Calc. para C₁₅H₁₁F₃N₂OS (*M*⁺) *m/z*: 324.0544, encontrado 324.0561.

8.3.19. 6-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (19)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 7.07 g (0.0312 mol) de **80**, 5.34 g (3.61 mL, 0.0469 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y 2 gotas de HCl

concentrado como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO_3 hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, un sólido color blanco, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida. El sólido formado se recristalizó de ciclohexano dando 7.71 g (81%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con R_f de 0.50, (Sistema III) y p.f. 156.8-158.1 °C.

IR (KBr) ν : 3061, 1690, 1649, 1617, 1597, 1523, 1406, 1342, 1283, 1267, 1224, 1180, 1123, 1086, 890, 789, 725, 712, 697 cm^{-1} .

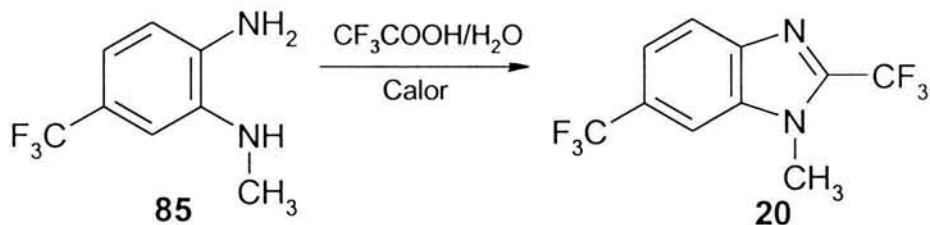
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (s, 3H, N- CH_3), 7.46–7.63 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.79–7.82 (m, 2H, H-4, H-4', $J = 8.4$ Hz), 8.06 (dd, 1H, H-5, $J = 1.8$, $J = 8.7$ Hz), 8.29 (d, 1H, H-7, $J = 0.9$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 31.15 (N- CH_3), 110.36 (C-7), 118.74 (q, CF_3 , $J = 271.8$ Hz), 125.15 (C-5), 127.02 (C-4), 128.28 (C-3', C-5'), 129.98 (C-2', C-6'), 132.37 (C-4'), 133.38 (C-1'), 137.68 (C-6), 138.66 (C-7a), 140.10 (C-3a), 142.60 (q, C-2, $J = 39.1$ Hz), 196.01 (C=O) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 304 (M^+ , 70), 285 (10), 276 (5), 227 (100), 199 (15).

EMAR (IE): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M^+) m/z : 304.0823, encontrado 304.0844.

8.3.20. 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (20)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 2 g (0.0140 mol) de **85** y 1.78 g (1.21 mL, 0.0157 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético al 50% en agua. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (6 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, 2.62 g de un sólido color café, se recrystalizó de etanol con carbón activado, obteniéndose 2.4 g de cristales incoloros (64%), una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.66 (Sistema III) y p.f. 122.0-123.9 °C.

IR (KBr) ν : 3629, 3044, 1940, 1807, 1723, 1591, 1528, 1490, 1416, 1346, 1305, 1286, 1268, 1234, 1184, 1139, 1093, 1044, 864, 840, 724, 667 cm⁻¹.

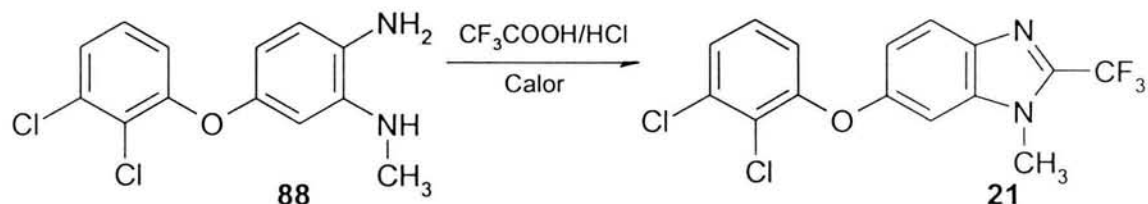
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.66 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 1.8, *J* = 8.7 Hz), 8.01 (d, 1H, *H*-4, *J* = 8.4 Hz), 8.31 (d, 1H, *H*-7, *J* = 1.5 Hz) ppm.

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 31.44 (d, N-CH₃, *J* = 2.1 Hz), 110.36 (q, C-7, *J* = 4.9 Hz), 118.71 (q, CF₃-C2, *J* = 272.2 Hz), 119.89 (q, C-5, *J* = 3.5 Hz), 122.82 (C-4), 124.57 (q, CF₃-C6, *J* = 272.9 Hz), 125.61 (q, C-6, *J* = 31.7 Hz), 126.38 (C-7a), 135.68 (C-3a), 142.65 (q, C-2, *J* = 25.4 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 268 (M⁺, 100), 249 (30), 218 (20), 197 (20), 145 (10).

EMAR (IE): Calc. para C₁₀H₆F₆N₂ (M⁺) *m/z*: 268.0435, encontrado 268.0431.

8.3.21. 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (21)



En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, condensador de aire en posición de reflujo y atmósfera de N₂, se colocaron 7.72 g (0.0272 mol) de **88**, 4.66 g (3.15 mL, 0.0408 mol, 1.5 eq) de ácido trifluoroacético y una gota de HCl concentrado como catalizador. La mezcla se llevó al reflujo y se monitoreó por ccf hasta que se comprobó la conversión total de la materia prima (3 h). Al terminar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. El sólido formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a presión reducida en un rotaevaporador. El producto crudo, 8 g (81.6%) de un sólido color café, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado cambió a transparente y se concentró a presión reducida, dando un sólido blanco. Éste se recrystalizó de etanol, generando 7.84 g (80%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.73, (Sistema III) y p.f. 100.2-101.2 °C.

IR (KBr) ν : 3062, 1889, 1622, 1579, 1522, 1483, 1451, 1413, 1259, 1185, 1131, 1095, 966, 905, 764 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.98 (s, 3H, CH₃), 6.89 (dd, 1H, H-6', *J* = 1.5, *J* = 8.1 Hz), 6.98 (d, 1H, H-7, *J* = 2.1 Hz), 7.09 (dd, 1H, H-5, *J* = 2.4, *J* = 9.0 Hz), 7.17 (t, 1H, H-5', *J* = 2.4, *J* = 9.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.5, *J* = 8.1 Hz), 7.86 (d, 1H, H-4, *J* = 9.0 Hz) ppm.

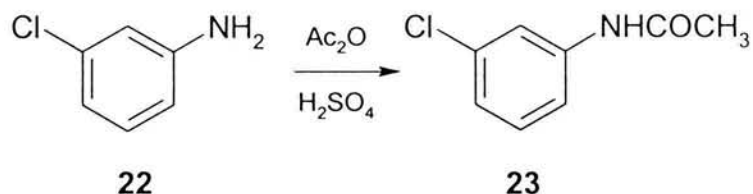
RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 30.99 (d, N-CH₃, *J* = 2.1 Hz), 99.28 (C-7), 115.99 (C-5), 118.29 (C-6'), 118.84 (q, CF₃, *J* = 271.1 Hz), 122.75 (C-4), 124.86 (C-2'), 125.62 (C-4'), 127.64 (C-5'), 134.48 (C-3a), 136.65 (C-3'), 137.28 (C-7a), 141.10 (q, C-2, *J* = 38.4 Hz), 154.17 (C-1'), 154.82 (C-6) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 360 (M^+ , 100), 341 (15), 325 (95), 290 (80), 256 (35).

EMAR (IE): Calc. para $C_{15}H_9Cl_2F_3N_2O$ (M^+) *m/z*: 360.0044, encontrado 360.0040.

8.4. Procedimientos experimentales para la preparación de intermediarios

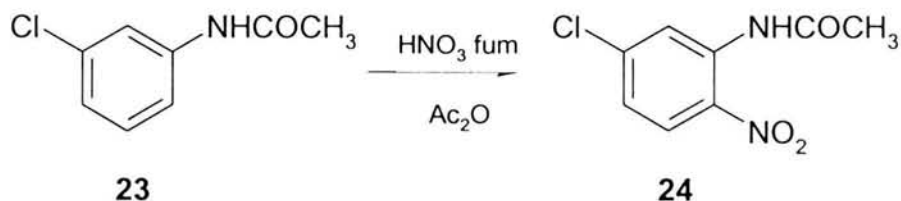
8.4.1. 3-Cloroacetanilida (23)



En un matraz de bola de 100 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, baño de hielo, termómetro, embudo de adición, refrigerante en posición de reflujo y sobre éste una trampa anhidra, se colocaron 100 g (82.92 mL, 0.7838 mol) de **22** y se adicionaron lentamente, con agitación magnética, 79.58 mL (0.8402 mol, 1.1 eq) de anhídrido acético y 0.5 mL de ácido sulfúrico* como catalizador, cuidando de no llegar a ebullición. La temperatura subió espontáneamente a 80° C y se continuó la agitación hasta llegar a temperatura ambiente. Se comprobó la total acetilación de la materia prima por ccf. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 g de agua-hielo y el precipitado blanco que se formó se separó por filtración al vacío, se lavó con agua hasta pH neutro y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 120 g (90%) de un sólido blanco. Una parte se recrystalizó de ácido acético-agua, obteniéndose agujas blancas, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.08 (Sistema I) y p.f. 78.0-79.0 °C [Lit.⁸⁴ 77-78 °C].

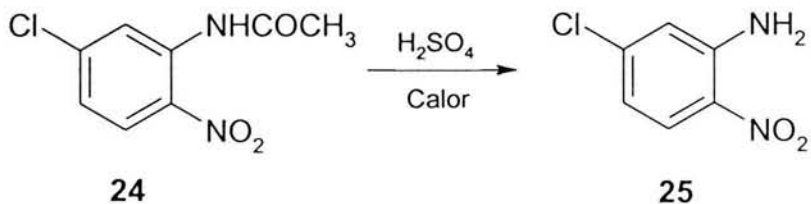
* La reacción también procede sin la catálisis de H₂SO₄

8.4.2. 5-Cloro-2-nitroacetanilida (24)



En un vaso de precipitados de 500 mL se enfriaron 50 mL de anhídrido acético a 0-5 °C y enseguida se incorporó, gota a gota, 12 mL de HNO₃ fumante (0.2026 mol), procurando que la temperatura no subiera de 10 °C. Se dejó agitando por 15 min y luego se adicionó 25 g (0.1474 mol) de **23** pulverizada. La adición se hizo lentamente, entre 10 y 12 °C, en un periodo de 75 min. Terminado este plazo se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, luego se vertió sobre 300 g de hielo y precipitó un sólido amarillo. La mezcla se filtró en frío y se lavó con agua helada hasta pH neutro. El producto crudo se purificó por recristalización de etanol. Se obtuvieron 22 g (69%) de cristales amarillo pálido, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.46 (Sistema I) y p.f. 116.0-118.0 °C [Lit.⁸⁵ 117-118 °C].

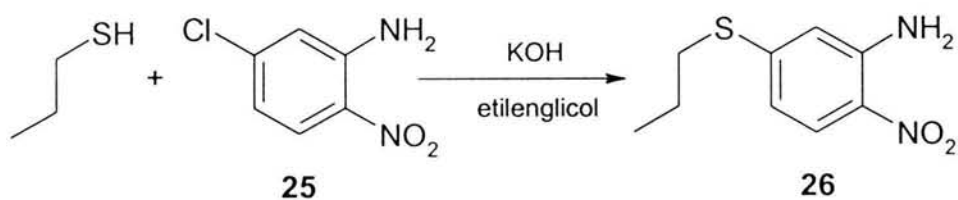
8.4.3. 5-Cloro-2-nitroanilina (25)



En un vaso de precipitados de 250 mL, acondicionado con agitación magnética y termómetro, se colocaron 20 mL de ácido sulfúrico concentrado y agitaron suavemente mientras se incorporaban 14 g (0.0652 mol) de **24**. La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min, comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima. Se dejó enfriar a 50 °C y vertió sobre 300 g de hielo. El sólido

amarillo formado se separó por filtración al vacío y lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro; luego se dejó secar al aire. Se obtuvieron 10.5 g (93.2%) de un polvo amarillo, una mancha por ccf con *Rf* de 0.28 (Sistema VIII). Una parte de este sólido se recrystalizó de ácido acético-agua dando agujas amarillas, p.f. 127.0-129.0 °C [Lit.¹²² 128-129 °C].

8.4.4. 2-Nitro-5-(propiltio)anilina (26)



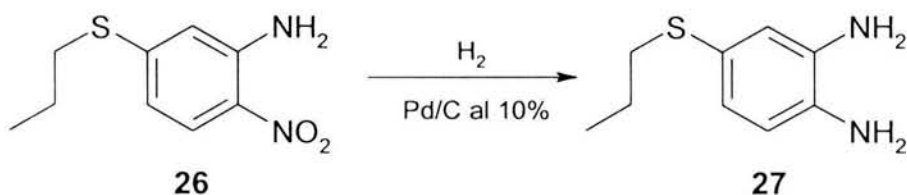
En un matraz de bola de 250 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, termómetro y condensador de agua en posición de reflujo, se mezclaron 42.1 g (0.2440 mol) de **25**, 587 mL de agua, 36 mL de etilenglicol, 27.88 g (33.2 mL, 0.2527 mol, 1.15 eq) de 1-propanotiol y 17.11 g (0.3051 mol, 1.25 eq) de potasa. La suspensión agitada se llevó a reflujo 5 h hasta el consumo total de la materia prima. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y precipitó un sólido amarillo, el cual se separó por filtración con vacío, se lavó con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 51.2 g (99%) de un sólido amarillo, el cual se recrystalizó de isopropanol dando 51 g (98.5%) de agujas amarillas, un solo compuesto por ccf con *Rf* de 0.28 (Sistema I) y p.f. 69.0-71.0 °C.

IR (KBr) ν : 3494, 3382, 1626, 1316 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.10 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.80 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.90 (t, 2H, CH₂CH₂S), 6.10 (sa, 2H, NH₂), 6.50 (m, 2H, H-4, H-6, *J* = 9.0, *J* = 1.5, *J* = 1.7 Hz), 7.90 (dd, 1H, H-3, *J* = 9.0 Hz) ppm.

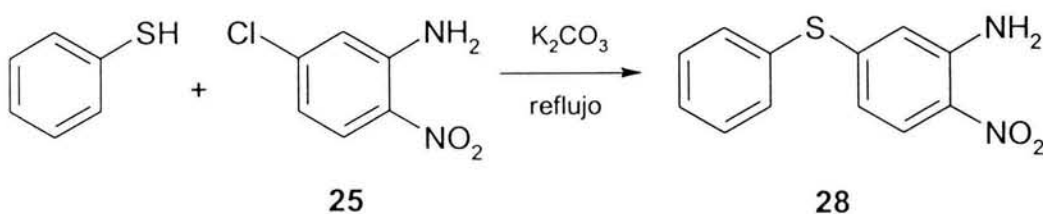
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 212 (M⁺, 100), 214 (M+2).

8.4.5. 4-(Propiltio)-1,2-fenilendiamina (27)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 15 g (0.0707 mol) de **26**, 3 g de Pd/C al 10% y 200 mL de etanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y agitó hasta que se consumieron 320 lb/in² en un lapso de 12 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 12.5 g (97%) de un sólido oscuro, una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.27 (Sistema IV). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación y no se purificó mas.

8.4.6. 5-(Feniltio)-2-nitroanilina (28)



En un matraz de bola de 250 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, condensador de agua en posición de reflujo, atmósfera de nitrógeno y termómetro, se mezclaron 11.7 g (0.0677 mol) de **25**, 8.2 g (7.64 mL, 0.0744, 1.1 eq) de tiofenol, 4.17 g (0.0744, 1.1 eq) de carbonato de potasio, 170 mL de agua y 30 mL de etilenglicol. La suspensión se llevó a reflujo (118 °C) por 3 horas, hasta que se consumió toda la materia prima. La mezcla de reacción se dejó enfriar a

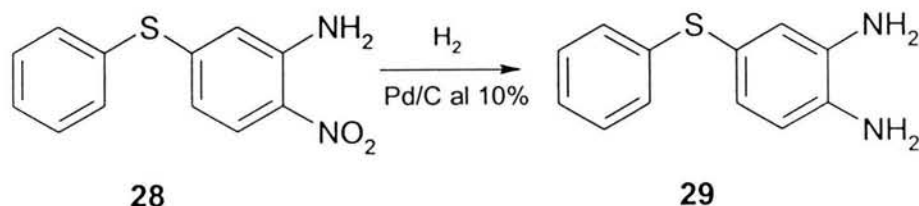
temperatura ambiente, precipitando un sólido anaranjado, el cual se separó por filtración con vacío. El producto se lavó varias veces con agua, se secó y se recristalizó de isopropanol. Se obtuvieron 15 g (89%) de cristales amarillo-naranja con *Rf* de 0.76 (Sistema IV) y p.f. 119.0-120.0 °C.

IR (KBr) ν : 3340, 3456 (NH₂), 1376, 1466 (-NO₂), 1410 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.25 (dd, 1H, H-4, *J* = 8.1, *J* = 2.1 Hz), 6.64 (d, 1H, H-6, *J* = 2.0 Hz), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.45 (m, 5-H, C₆H₅), 7.80 (d, 1H, H-3, *J* = 8.1 Hz).

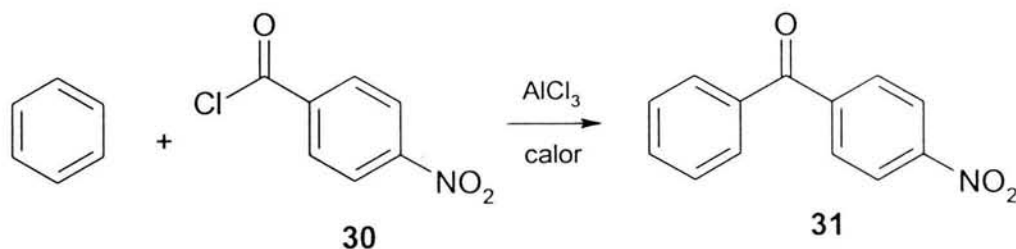
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 246 (M⁺, 100), 248 (M+2).

8.4.7. 4-(Feniltio)-1,2-fenilendiamina (29)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 15 g (0.0609 mol) de **28**, 1.5 g de catalizador Pd/C al 10% y 150 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 40 lb/in², se calentó a 45 °C y agitó hasta que se consumieron 195 lb/in² en un lapso de 12 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 12 g (91%) de un aceite oscuro, una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.30 (Sistema IV). Este compuesto se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación.

8.4.8. 4-Nitrobenzofenona (31)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro y trampa de humedad, se mezclaron 30 mL de benceno anhidro y 14.37 g (0.1081 mol, 2 eq) de tricloruro de aluminio anhidro; con agitación se adicionaron, lentamente, 10 g (0.0540 mol) de **30** disueltos en 15 mL de benceno anhidro. La mezcla anterior se agitó durante 10 minutos, luego se calentó a reflujo con pistola de aire durante 20 min. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre 200 g de hielo-agua. El producto de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de hidróxido de sodio al 5% (50 mL), agua (2 x 50 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida dejando un sólido café claro. La recrystalización del producto crudo de etanol dio 9.5 g (92.3%) de un sólido café claro, una sola mancha en ccf con *R_f* de 0.60 (Sistema VII) y p.f. 135.0-136.0 °C [Lit.¹²³ 138 °C].

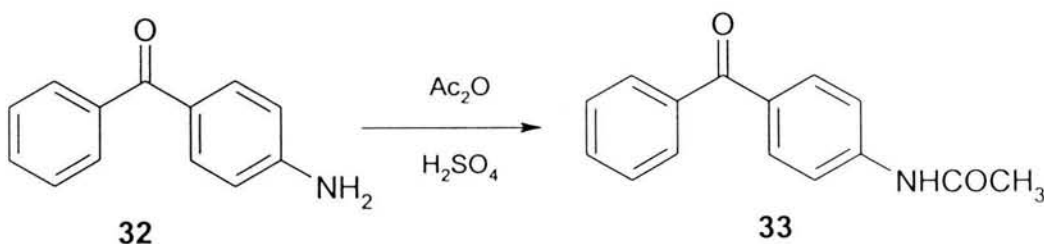
8.4.9. 4-Aminobenzofenona (32)



En un matraz bola de 1000 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 20.34 g (0.0891 mol) de **31**, 120.47 g (0.5341 mol, 6 eq) de SnCl₂

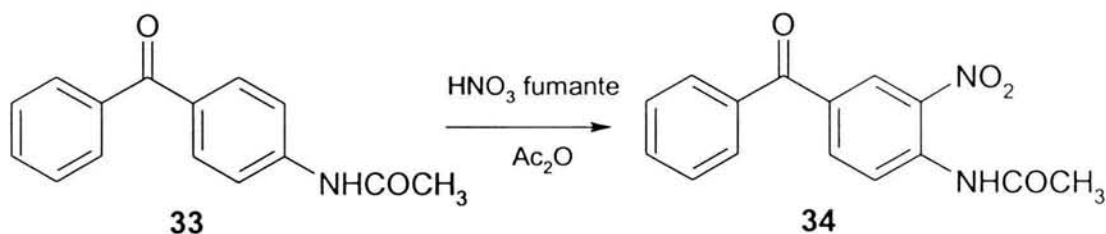
H₂O y 400 mL de etanol. La mezcla se llevó a reflujo por espacio de 5 h y luego se comprobó la desaparición total de materia prima por ccf,. Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y basificó con una solución de sosa al 50 % hasta pH 9-10, donde las sales de estaño precipitaron y se separaron por filtración con succión. Las sales se lavaron con acetato de etilo (80 mL). Ambos filtrados se reunieron, concentraron y lavaron con agua para eliminar el exceso de sales de estaño. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 90 mL), los extractos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol, dando 17 g (96.4%) de un sólido amarillo con *R_f* de 0.65 (Sistema VII) y p.f. 118.0-120.0 °C [Lit.¹²⁴ 121-124 °C].

8.4.10. *N*-(4-Benzoilfenil)acetamida (**33**)



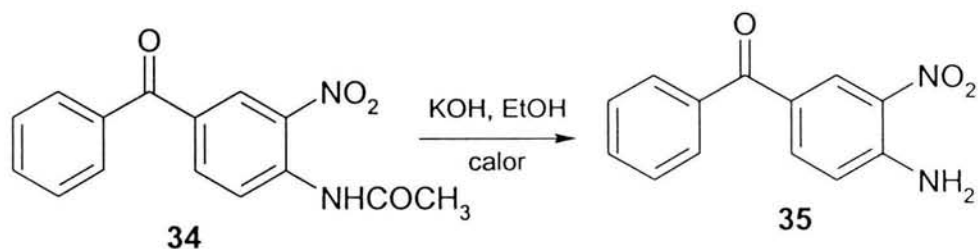
En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con embudo de adición, trampa de humedad y agitación magnética, se disolvieron 15 g (0.076 mol) de **32** en 45 mL de acetona; luego se adicionó, gota a gota, 14.35 mL de anhídrido acético. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vertió sobre 100 g de hielo-agua, agitándose durante 15 minutos. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con agua. El producto se recristalizó de etanol-agua, obteniéndose 12.9 g (70.5%) de un sólido amarillo, una mancha por ccf con *R_f* de 0.45 (Sistema VII) y p.f. 152.0-153.5° C, [Lit.¹²⁵ 154 °C].

8.4.11. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)acetamida (34)



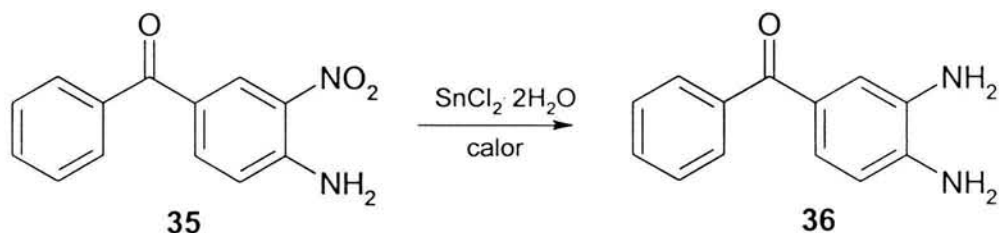
En un matraz de bola de 1000 mL con tres bocas, equipado con trampa de humedad y agitación mecánica, se suspendieron 34 g (0.1420 mol) de **33** en 150 mL de anhídrido acético. Con agitación vigorosa se adicionaron 36 mL de ácido nítrico concentrado, manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. La mezcla se agitó por 35 minutos y después se vertió sobre 500 g de agua-hielo y se filtró con succión. El sólido se lavó con agua hasta pH neutro y se secó al aire. El producto crudo se recrystalizó de etanol, obteniéndose 28.7 g (71.0%) de cristales amarillos, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.50 (Sistema VIII) y p.f. 151.5-153.0 °C, [Lit.¹²⁴154-155 °C].

8.4.12. 4-Amino-3-nitrobenzofenona (35)



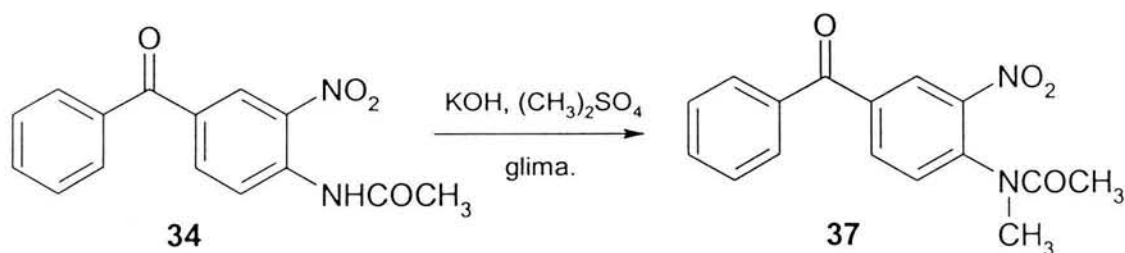
En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 20 g (0.0880 mol) de **34**, 5.43 g (0.0968 mol, 1.1 eq) de hidróxido de potasio al 50% en agua y 200 mL de etanol. La mezcla anterior se calentó a ebullición hasta la hidrólisis total de materia prima. Se dejó enfriar y adicionó agua, precipitando un sólido, el cual se separó por filtración al vacío, se lavó con agua hasta pH neutro y se recrystalizó de etanol, obteniéndose 16.2 g (85%) de cristales color blanco, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.65 (Sistema VII) y p.f. 139.5-141.2 °C [Lit.¹²⁴ 140-143 °C].

8.4.13. 3,4-Diaminobenzofenona (36)



En un matraz bola de 1000 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 20.0 g (0.088 mol) de **35**, 119.13 g (0.528 mol, 6 eq) de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 300 mL de etanol. La mezcla se llevó a reflujo por espacio de 3 h y luego se comprobó la desaparición total de materia prima por ccf. Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con una solución de sosa al 50 % hasta pH 9-10, donde las sales de estaño precipitaron y se separaron por filtración con succión. El sólido se agitó con acetato de etilo (80 mL) y se filtró. Ambos filtrados se reunieron, concentraron y lavaron con agua para eliminar las el exceso de sales de estaño, el producto crudo se extrajo con 3 porciones de 50 mL de acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol, dando 12.3 g (70.8%) de un sólido amarillo claro, una sola mancha por ccf, con R_f de 0.21 (Sistema V) y p.f. 112.0-113.0 °C [Lit.¹²⁴ 115-117 °C].

8.4.14. *N*-(4-Benzoil-2-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (37)



En un matraz de bola de 250 mL con dos bocas, equipado con agitación magnética, termómetro y embudo de adición, se colocó una solución de 8.0 g

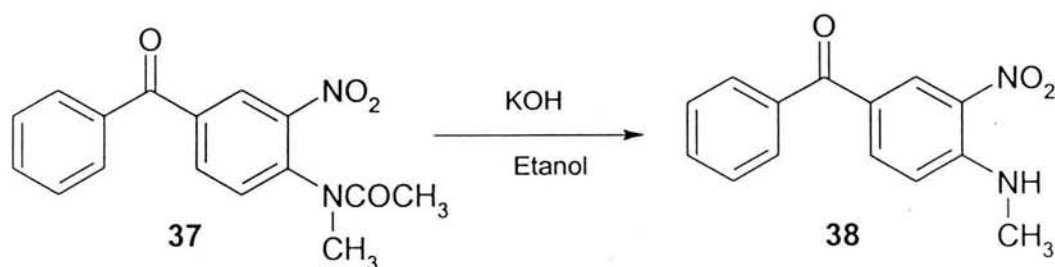
(0.0280 mol) de **34** en 70 mL de glima y se le adicionó 3.14 g (0.056 mol, 2 eq) de hidróxido de potasio en polvo; se agitó por 10 minutos e incorporó, gota a gota 4.42 g (3.31 mL, 0.0351 mol, 1.25 eq) de sulfato de dimetilo en un lapso de 2 horas, sin que la temperatura rebasara los 30 °C. Terminada la reacción se adicionaron 100 mL de agua y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo y se dejó en reposo hasta que el producto precipitó totalmente. Se filtró y se lavó con acetato de etilo frío. Se obtuvieron 5.5 g (65.5%) de un sólido amarillo, una sola mancha por ccf, con *R_f* de 0.26 (Sistema VII), p.f. 125.0-126.0 °C.

IR (KBr) ν : 1666 (CO amida); 1607 (Ar-CO-Ar); 1449 y 1356 (CH₃); 1530, 1356 (NO₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 2.20 (d, 3H, O-CH₃); 3.40 (d, 3H, N-CH₃); 7.90 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.1, *J* = 8.1 Hz); 8.20 (d, 1H, H-5, *J* = 8.1 Hz); 8.40 (d, 1H, H-2, *J* = 2.1 Hz) ppm.

FAB⁺ (Alcohol 3-nitrobenílico): *m/z* (%int. rel.) 299 (M+1 79%); 257 (50); 107 (20).

8.4.15. 4-(Metilamino)-3-nitrobenzofenona (**38**)



En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 5.5 g (0.0184 mol) de **37**, 1.13 g (0.0202 mol, 1.1 eq) de hidróxido de potasio al 50% en agua y 60 mL de etanol. La mezcla anterior se calentó a ebullición hasta la hidrólisis total. Se dejó enfriar y se adicionó agua, precipitando unos cristales, los cuales se separaron por filtración al vacío y se lavaron con agua hasta pH neutro. Se

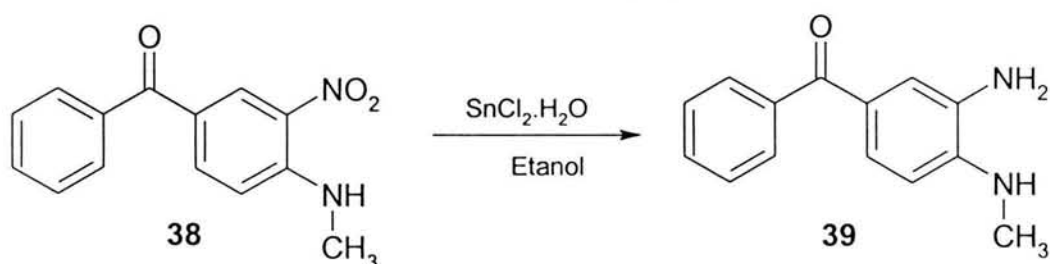
obtuvieron 4.24 g (90%) de cristales color amarillo, una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.61 (Sistema I) y p.f. 203.0-204.0 °C.

IR (KBr) ν : 3369 (NH); 1619 (Ar-CO-Ar); 1518, 1327 (NO₂); 1400 (N-CH₃) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.10 (d, 3H, N-CH₃); 6.80 (d, 1H, H-5, *J* = 8.1 Hz); 8.00 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.7, *J* = 8.1 Hz); 8.40 (s, 1H, NH int. con D₂O), 8.60 (d, 1H, H-2, *J* = 2.7 Hz) ppm.

EM (IE) *m/z* (%int. rel.): 256 (M⁺, 100); 179 (48); 161 (16); 105 (47); 77 (16).

8.4.16. 3-Amino-4-(metilamino)benzofenona (39)



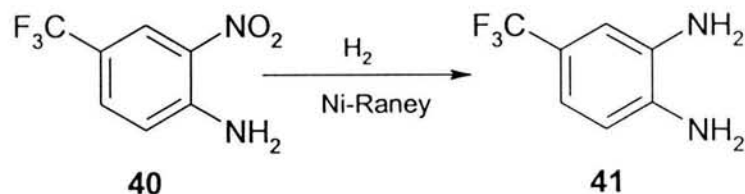
En un matraz "Kontes Taper" de 250 mL, acondicionado con agitación magnética, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 9.6 g (0.0395 mol) de **38**, 53.47 g (0.2370 mol, 6 eq) de SnCl₂·H₂O y 150 mL de etanol. La mezcla se llevó a reflujo por espacio de 3.5 h y luego se comprobó la desaparición total de materia prima por ccf. Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y basificó con una solución de sosa al 50 % hasta pH 9-10, donde las sales de estaño precipitaron y se separaron por filtración por succión. El sólido se agitó con acetato de etilo (2 x 30 mL) y filtró. Ambos filtrados se reunieron, se concentraron y se lavaron con agua para eliminar el exceso de sales de estaño. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, el residuo se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 7.62 g (86%) de cristales color naranja, una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.30 (Sistema I) y p.f. 129.0-131.0 °C.

IR (KBr) ν : 3390 y 3204 (NH₂); 1595 (Ar-CO-Ar) cm⁻¹.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.85 (s, 3H, N-CH $_3$), 3.40 (s, 3H, N-H, NH $_2$), 6.50 (m, 1H, H-2), 6.91–7.56 (m, 6H, H-5, H-2', H-3', H-4', H5', H-6'), 7.72 (m, 1H, H-6) ppm.

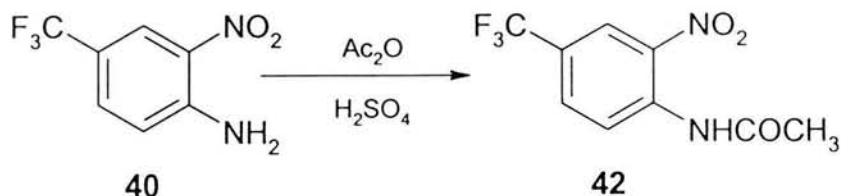
EM (IE): m/z (%int. rel.) 226 (M^+ , 100), 211 (27), 149 (58).

8.4.17. 4-(Trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (41)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 2.15 g (0.0104 mol) de **40**, 0.8 g de níquel Raney y 50 mL de etanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y se succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y agitó hasta que se consumieron 40 lb/in² en un lapso de 2 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 1.8 g de un sólido oscuro, una sola mancha por ccf con R_f de 0.21 (Sistema IV). Este sólido no se purificó y se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación.

8.4.18. N-[2-Nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (42)



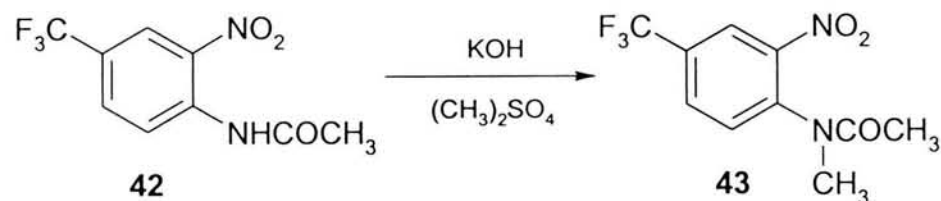
En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire en posición de reflujo, embudo de adición y trampa anhidra, se colocaron 12.2 g (0.0591 mol) de **40** pulverizada y se

adicionó, gota a gota, 9.78 g (9.06 mL, 0.0882 mol, 1.5 eq) de anhídrido acético. La adición se hizo de tal forma que la temperatura de reacción no sobrepasara los 80 °C. Posteriormente, se incorporó tres gotas de H₂SO₄ conc. y se agitó vigorosamente por 30 min. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 100 g de agua-hielo. Se formó un precipitado blanco, el cual se separó por filtración al vacío, se lavó con agua hasta pH neutro y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 14.2 g (96.8%) de un sólido blanco, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.35 (Sistema IV) y p.f.111.6-113.4 °C. IR (KBr) ν : 3381 (NH); 1714, 1530, 1322, 1126, 859 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H, CO-CH₃), 7.87 (dd, 1H, H-5, *J* = 3.2, *J* = 9.0 Hz), 8.51 (d, 1H, H-3, *J* = 3.0 Hz), 9.06 (d, 1H, H-6, *J* = 9.0 Hz) ppm.

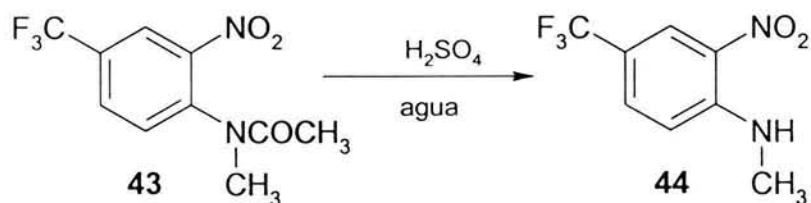
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 248 (M⁺,10), 206 (100), 176 (20).

8.4.19. *N*-Metil-*N*-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (**43**)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y septum, se mezclaron 14.1 g (0.0572 mol) de **42**, 10.82 g (8.11 mL, 0.0858 mol, 1.5 eq) de sulfato de dimetilo y 14 mL de glima. La mezcla se calentó a 30 °C y con agitación vigorosa se agregó, gota a gota, una solución de 4.81 g (0.0858 mol, 1.5 eq) de KOH al 50 % m/v en agua, cuidando que la temperatura no sobrepasara los 34 °C. Terminada la adición, se continuó la agitación por 30 min más; posteriormente, se vertió sobre 100 mL de agua, se agitó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 14.78 g (98.6%) de un líquido color naranja, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.07 (Sistema I). Este aceite se uso crudo para la siguiente reacción de hidrólisis.

8.4.20. *N*-Metil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (**44**)



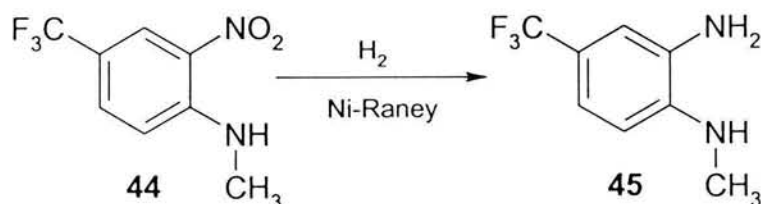
En un vaso de precipitados de 250 mL adaptado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo y termómetro, se suspendieron 14 g (0.0533 mol) de **43** en 15 mL ácido sulfúrico concentrado y se agitó suavemente. Una vez que se incorporó todo el líquido, se agregó 1 mL (0.0533 mol, 1 eq) de agua y la mezcla se calentó a 80-90° C durante 15 min, comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima. Se dejó enfriar a 50 °C y se vertió sobre 250 g de hielo. El sólido amarillo que se formó se separó por filtración al vacío y se lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro, luego se dejó secar al aire. Se obtuvieron 11.72 g (99%) de un polvo amarillo pálido, una mancha por ccf con *R_f* de 0.15 (Sistema I). Una parte de este sólido se recristalizó de etanol y tuvo un p.f. 73.0-75.0 °C.

IR (KBr): 3399; 3101, 1642, 1580, 1328, 1236, 1080, 837 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H, *N*-CH₃), 6.94 (d, 1H, H-6, *J* = 8.7 Hz), 7.65 (dd, 1H, H-5, *J* = 9.0, *J* = 2.1 Hz), 8.48 (d, 1H, H-3, *J* = 1.5 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 220 (M⁺,60), 201 (10), 145 (30), 127 (30), 105 (100).

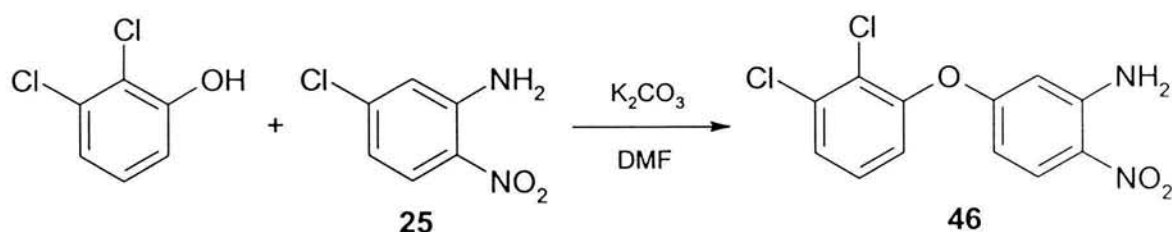
8.4.21. *N*¹-Metil-4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (**45**)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 11.7 g (0.0531 mol) de **44**, 2.5 g de Ni-Raney y 200 mL de etanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y se agitó

hasta que se consumieron 205 lb/in² en un lapso de 1.5 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 10 g de un sólido oscuro, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.25 (Sistema I). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación.

8.4.22. 5-(2,3-Diclorofenoxi)-2-nitroanilina (46)



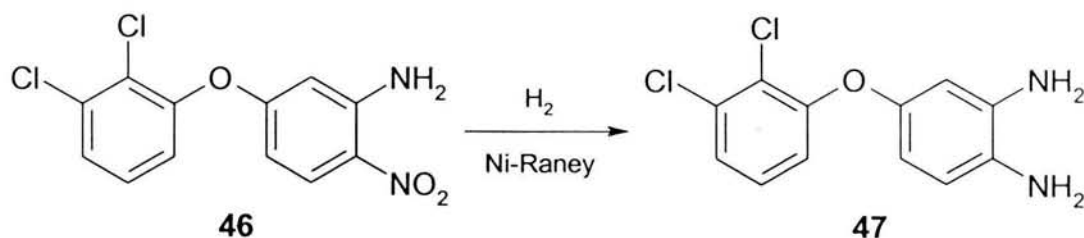
En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 10 g (0.0579 mol) de **25**, 10.31 g (0.0636 mol, 1.1 eq) de 2,3-diclorofenol, 8,80 g (0.0636 mol, 1.1 eq) de carbonato de potasio en 8 mL de agua y 60 mL de DMF. La mezcla se llevó a reflujo a 125 °C por un espacio de 3 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se vertió sobre 300 g de agua-hielo, precipitando un sólido, el cual se separó por filtración al vacío y recristalizó de etanol. Se obtuvieron 12 g (70%) de cristales amarillos, una sola mancha por ccf, con *R_f* de 0.28 (Sistema IX) y p.f. 148.1-151.1 °C.

IR (KBr) ν : 3451, 3329, 1631, 1566, 1446, 1240, 978, 755 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.80 (sa, 2H, NH₂), 6.12 (d, 1H, H-5, *J* = 2.2 Hz), 6.35 (dd, 1H, H-5', *J* = 2.1, *J* = 9.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, H-3, *J* = 2.1, *J* = 9.0 Hz), 7.35 (t, 1H, H-4', *J* = 2.0, *J* = 9.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, H-3', *J* = 2.2, *J* = 9.3 Hz), 8.19 (d, 1H, H-3, *J* = 2.1 Hz) ppm.

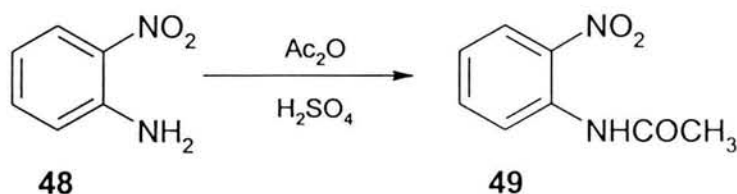
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 298 (M⁺,60), M+2, M+4, 282 (5), 263 (10), 246 (20), 217 (100).

8.4.23. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-1,2-fenilendiamina (47)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 8 g (0.0267 mol) de **46**, 3 g de Ni-Raney y 150 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y se succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y se agitó hasta que se consumieron 195 lb/in² en un lapso de 90 min. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 7.2 g de un sólido oscuro, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.29 (Sistema IV). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

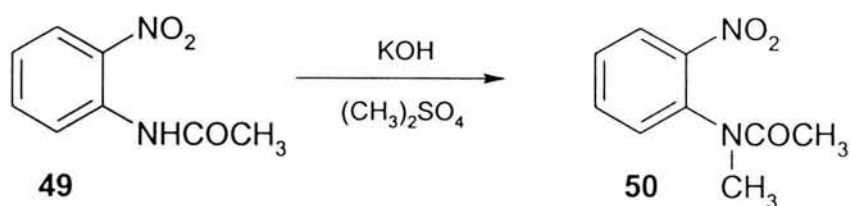
8.4.24. 2-Nitroacetanilida (49)



En un matraz de bola de 500 mL con dos bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y trampa anhidra, se colocaron 100 g (0.724 mol) de **48** pulverizada, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se adicionó, gota a gota, 215 g (200 mL, 1.94 mol, 2.5 eq) de anhídrido acético. La adición se hizo de tal forma que la temperatura de reacción no sobrepasara los 80 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 1.5 Kg de agua-hielo. Se formó un precipitado café, el cual se separó por filtración con vacío, se lavó con agua hasta pH neutro y se dejó secar al aire. El producto crudo se recrystalizó de éter de petróleo dando 108.4 g (83%) de un

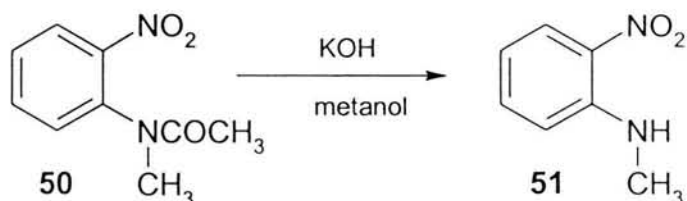
sólido amarillo, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.34 (Sistema I) y p.f. 92.0-93.0 °C, [Lit.¹²⁶ 93-94 °C].

8.4.25. *N*-Metil-2-nitroacetanilida (50)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire, embudo de adición y septum, se mezclaron 50 g (0.2775 mol) de **49**, 52.48 g (40 mL, 0.4162 mol, 1.5 eq) de sulfato de dimetilo y 50 mL de glima. La mezcla se calentó a 30 °C y con agitación vigorosa se agregó, gota a gota, una solución de 23.35 g (0.4162 mol, 1.5 eq) de KOH al 50 % m/v en agua, cuidando que la temperatura no sobrepasara los 34 °C. Terminada la adición se continuó la reacción 30 min más; posteriormente, se vertió sobre 100 mL de agua con agitación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 53 g (98.3%) de un aceite oscuro, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.07, (Sistema I). Este aceite se usó crudo para la siguiente reacción de hidrólisis.

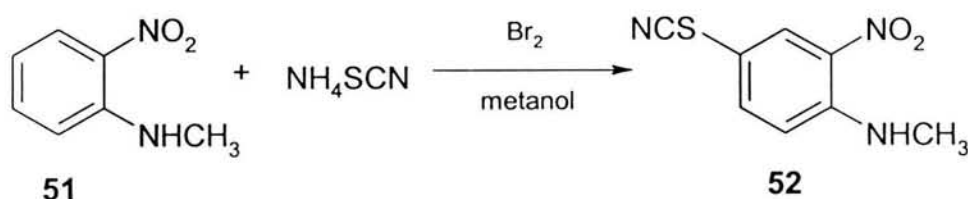
8.4.26. *N*-Metil-2-nitroanilina (51)



En un vaso de precipitados de 500 mL, adaptado con agitación magnética y termómetro, se disolvieron 53 g (0.2730 mol) de **50**, 18.38 g (0.3276 mol, 1.2 eq) de KOH en 50 mL de agua y 150 mL de metanol. La mezcla se calentó a 80-90 °C

durante 30 min, comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre 250 g de hielo. El sólido amarillo formado se separó por filtración al vacío, se lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro y se secó al aire. Se obtuvieron 35.6 g (85%) de un polvo rojo, una mancha por ccf con *R_f* de 0.57 (Sistema I). Una parte de este sólido se recristalizó de éter de petróleo dando agujas rojizas, p.f. 35.5-36.8 °C, [Lit.¹²⁷ 37 °C].

8.4.27. *N*-Metil-2-nitro-4-tiocianoanilina (52)



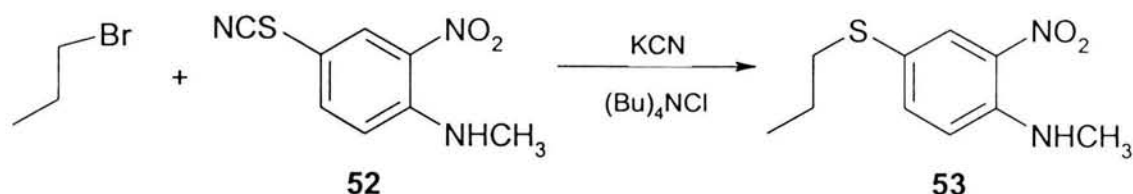
En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, adaptado con agitación mecánica, termómetro y embudo de adición, se disolvieron 12 g (0.0788 mol) de **5** y 14.9 g (0.1891 mol, 2.4 eq) de tiocianato de amonio en 80 mL de metanol. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C y se adicionó, gota a gota, una solución de 13.88 g (0.0866 mol, 1.1 eq) de bromo en 16 mL de metanol saturado con bromuro de sodio. Durante la adición del bromo la temperatura se mantuvo entre 3 y 5 °C; posteriormente, se agitó una hora a esa temperatura, se retiró el baño de hielo y se agitó hasta llegar a la temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre 200 g de hielo-agua, se agitó, se filtró con succión, se lavó tres veces con agua fría y se dejó secar al aire. Se obtuvo un sólido color naranja que se recristalizó de tolueno dando 14.81 g (90%) de cristales amarillo-naranja, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.35 (Sistema I) y p.f. 109.0-111.0 °C.

IR (KBr) ν : 3390 (NH), 3072 , 2912, 2153 (SCN), 1613 (NO₂), 1560, 1356 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.03 (s, 3H, *N*-CH₃), 6.77 (d, 1H, H-6, *J* = 6.0 Hz), 7.48 (dd, 1H, H-5, *J* = 2.0, *J* = 6.0 Hz), 8.24 (d, 1H, H-3, *J* = 2.0 Hz) ppm.

EM (IE): (%int. rel.) 209 (M⁺, 100), 192 (4), 183 (4).

8.4.28. *N*-Metil-2-nitro-4-propiltioanilina (53)



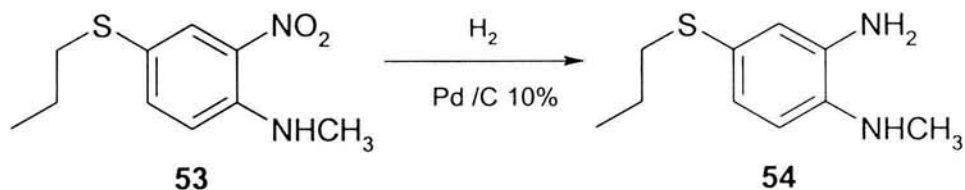
En un matraz de 250 mL con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, refrigerante en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6 g (0.0287 mol) de **52**, 11.16 g de 1-propanol, 23 g (17 mL, 0.1870 mol, 6.5 eq) de 1-bromopropano, 60 mL de cloruro de metileno, 9 g (0.1836 mol, 6.4 eq) de cianuro de potasio, 27 mL de agua y 1 g de cloruro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fases. La mezcla se llevó a reflujo suave por un lapso de 4 h. Se dejó en reposo y se separó la fase orgánica, la cual se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en 200 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 100 mL), luego se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un aceite rojo con fuerte olor a cianuro. Este aceite se paso por una columna cromatografica (4 x 60 cm) empacada con 60 g de gel de sílice suspendida en éter de petróleo. Las fracciones obtenidas conteniendo el compuesto con *R_f* de 0.65 (Sistema I) se mezclaron y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 6.23 g (96%) de un liquido rojo carmín, el cual se llevó a hidrogenación como tal.

IR (KBr) ν : 3390, 3092, 2960, 1610, 1558, 1512, 1414, 1350, 1262, 1178 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.95 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.53 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.72 (t, 2H, CH₂CH₂S), 3.03 (s, 3H, *N*-CH₃), 6.45 (d, 1H, H-6, *J* = 6.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, H-5, *J* = 2.0, *J* = 6.0 Hz), 7.95 (d, 1H, H-3, *J* = 2.0 Hz) ppm.

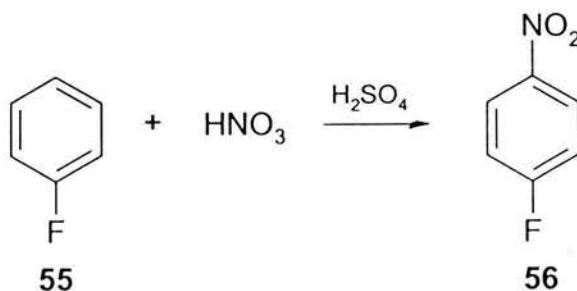
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 226 (M⁺, 100), 197 (10), 183 (33), 151 (12).

8.4.29. *N*¹-Metil- 4-propiltio-1,2-fenilendiamina (54)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 6 g (0.0265 mol) de **53**, 750 mg de catalizador Pd/C al 10% y 100 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in², se calentó a 40 °C y se agitó hasta que se consumieron 95 lb/in² en un lapso de 6 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 5 g (96%) de un aceite una sola mancha por ccf, con *R_f* de 0.30 (Sistema V). Este producto crudo se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

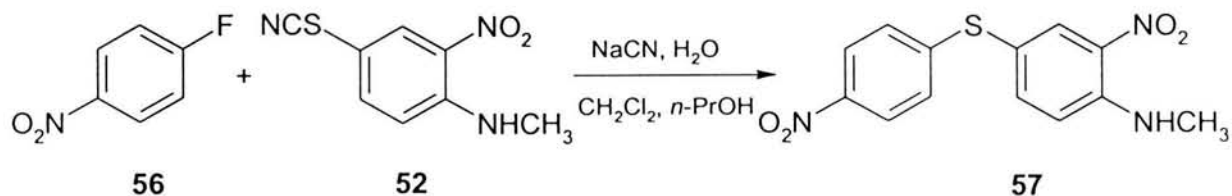
8.4.30. 1-Fluoro-4-nitrobenzoceno (56)



En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, septum y baño de hielo, se mezclaron 60 g (0.6243 mol) de **55** y se incorporaron, gota a gota, 138 mL de mezcla sulfonítrica (63 mL de ácido nítrico, 75 mL de ácido sulfúrico) previamente enfriada a 3 °C. Terminada la adición se continuó la reacción 30 min más y se dejó llegar a la temperatura ambiente; posteriormente, se vertió sobre 400 g de hielo con

agitación formándose 2 fases, las cuales se separaron en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con brine y agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 53 g (98.3%) de un aceite amarillo, dos productos por ccf (con *R_f* de 0.66 y *R_f* de 0.45, Sistema IV). Esta mezcla se enfrió en el refrigerador toda la noche, y al día siguiente se filtró con succión, de esta forma se separaron los 2 productos; un sólido amarillo pálido de bajo punto de fusión (p.f. 21 °C, Lit.¹²⁸ 21 °C) y *R_f* de 0.66, el cual pesó 73 g (83%), y un líquido transparente, correspondiente al isómero orto, con *R_f* de 0.45, que pesó 15 g (17%). Otra manera de separar los compuestos fue por destilación de bulbo a bulbo.

8.4.31. *N*-Metil-2-nitro-4-[(4-nitrofenil)tio]anilina (57)



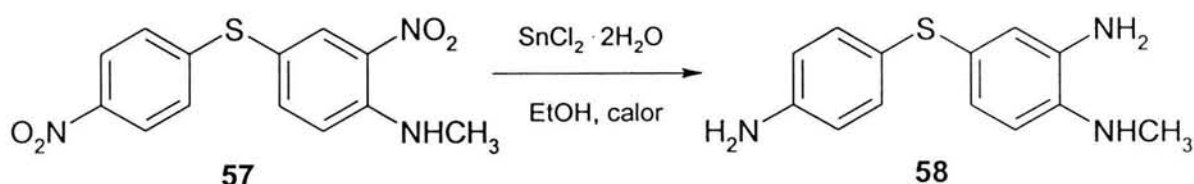
En un matraz de bola 25 mL con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, embudo de adición, refrigerante en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1 g (0.0047 mol) de **52**, 2 mL de *n*-propanol, 2.023 g (1.52 mL, 0.0143 mol, 3 eq) de 1-fluoro-4-nitroanilina, 10 mL de diclorometano, 6 g de una solución acuosa de NaCN al 25% y 0.25 g de cloruro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fases. La mezcla se llevó a reflujo a 54° C por un lapso de 4 h. Una vez consumida la materia prima en su totalidad, se separaron las fases acuosa y orgánica, esta última se lavó varias veces con solución brine y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El aceite rojizo obtenido se filtró sobre un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un sólido color naranja, el cual se recrystalizó de tolueno. Se obtuvieron 1.2 g de cristales naranja (83%), una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.46 (Sistema I) y p.f. 171.0-173.0 °C. Adicionalmente se purificó un subproducto de reacción.

IR (KBr) ν : 3384 (NH), 3103, 1625, 1510 (NO₂), 1336, 1263, 739 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.83 (s, 3H, N-CH₃), 6.32 (dd, 1H, H-5, J = 1.8, J = 9.0 Hz), 6.46 (d, 1H, H-3, J = 2.1 Hz), 7.50 (m, 4H, H-2', H-2'', H-3', H-3''), 8.02 (dd, 1H, H-6, J = 9.0, J = 0.3 Hz), 8.10 (sa, 1H, NH) ppm.

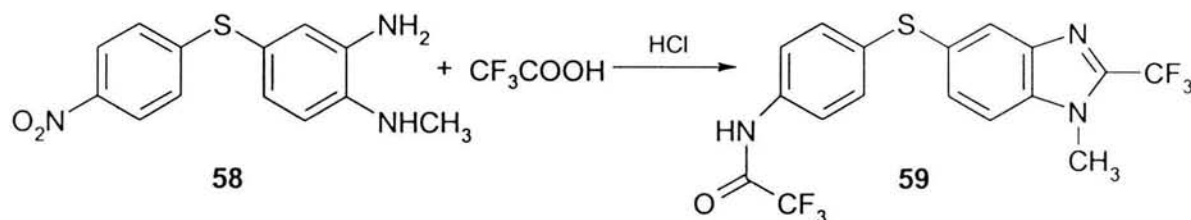
EM (IE): m/z (%int. rel.) 305 (M⁺, 100), 289 (5), 275 (5), 254 (10), 213 (22).

8.4.32. 4-[(4-Aminofenil)tio]-N¹-metil-1,2-fenilendiamina (58)



En un matraz "Kontes Taper" de 125 mL, acondicionado con agitación magnética, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.2 g (0.0039 mol) de **57**, 10.55 g (0.0468 mol, 12 eq) de SnCl₂ · H₂O y 30 mL de etanol. La mezcla se calentó y mantuvo en reflujo por espacio de 5 h, luego se comprobó la desaparición total de materia prima por ccf. Una vez terminada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con una solución de sosa al 50 % hasta pH 9-10, donde las sales de estaño precipitaron y separaron por filtración por succión. Las sales se lavaron con acetato de etilo (30 mL). Ambos filtrados se reunieron, se lavaron con agua saturada con sal (brine) para eliminar el exceso de sales de estaño y se concentraron a sequedad en el rotaevaporador. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL), el extracto se lavó con agua (3 x 25 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en rotaevaporador. El producto crudo, 0.84 g de un aceite color ambar claro, se utilizó como tal para la reacción de ciclación correspondiente.

8.4.33. 5-[(4-(trifluoroacetamido)fenil)tio]-1-metil-2-(trifluorometil) bencimidazol (59)



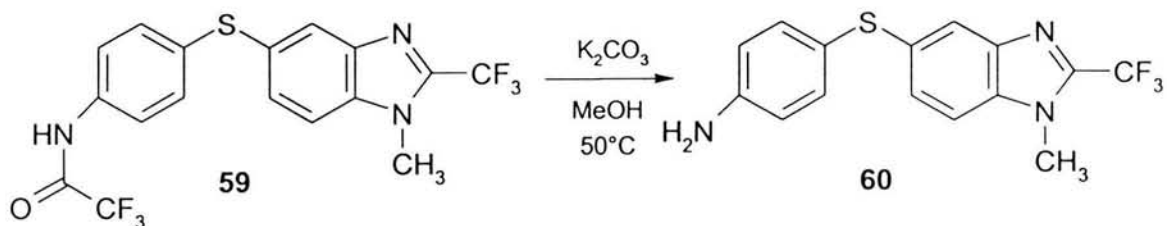
En un matraz de bola de 50 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.804 g (0.0032 mol) de **58**, 0.074 g (0.5 mL, 0.0065 mol, 2 eq) de ácido trifluoroacético y 1 gota de HCl concentrado como catalizador. La mezcla se llevó a reflujo en baño de aceite por un espacio de 3 h, formándose un aceite violáceo-rojizo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH neutro. La suspensión se agitó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 25 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en el rotaevaporador. El residuo, un sólido rojo-naranja, se disolvió en cloroformo y la disolución se filtró a través de un embudo de vidrio poroso empacado con alúmina. El filtrado transparente se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1.16 g (85%) de un sólido blanco, el cual mostró ser un solo compuesto por ccf con *R_f* de 0.21 (Sistema III) y p.f. 143.0-147.0 °C.

IR (KBr) ν : 3260, 3050, 2927, 1715, 1615, 1597, 1521, 1491, 1423, 1403, 1268, 1245, 1180, 1145, 1090, 818, 739 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 7.11 (dd, 1H, H-6, *J* = 1.5, *J* = 8.7 Hz), 7.16 (dd, 2H, H-2', H-6', *J* = 2.4, *J* = 9.0 Hz), 7.36 (d, 1H, H-4, *J* = 1.5 Hz), 7.74 (d, 1H, H-7, *J* = 8.4 Hz), 8.24 (dd, 2H, H-3', H-5', *J* = 1.5, *J* = 8.7 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 419 (M⁺, 100), 400 (5), 350 (50), 332 (15), 307 (5).

8.4.34. 5-[(4-(Amino)fenil)tio]-1-metil-2-(trifluorometil)bencimidazol. (60)



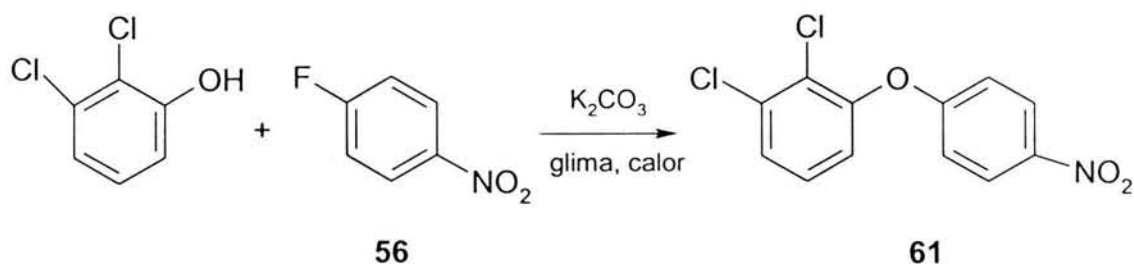
En un matraz de bola de 50 mL con 2 bocas, acondicionado con agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo, termómetro y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.16 g (0.0027 mol) de **59**, 15 mL de metanol, 1.14 g (0.0083 mol, 3 eq) de carbonato de potasio al 15% en agua. La reacción se agitó y calentó a $50^\circ C$ por espacio de 2 h; posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitando 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido café, el cual se separó por filtración por succión y se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 0.85 g (95%) de un sólido blanco, el cual mostró ser un solo compuesto por ccf con R_f de 0.16 (Sistema III) y p.f. $97.0-99.0^\circ C$.

IR (KBr) ν : 3598 (NH), 3458, 3357, 3245, 3033, 1880, 1623, 1599, 1519, 1495, 1267, 1224, 1177, 1091, 804, 741 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.00 (sa, 2H, N-H₂), 4.0 (s, 3H, N-CH₃), 6.99 (dd, 2H, H-3', H-5', $J = 1.9$, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (dd, 2H, H-2', H-6', $J = 2.4$, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (d, 1H, H-7, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (d, 1H, H-4, $J = 1.5$ Hz), 7.55 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5$, $J = 8.7$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 323 (M^+ , 100), 291 (20), 253 (5), 231 (5), 200 (2).

8.4.35. 1,2-Dicloro-3-(4-nitrofenoxi)benceno (61)



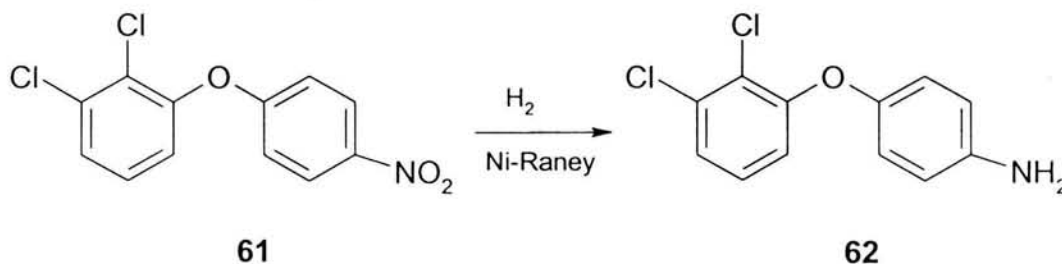
En un matraz "Kontes Taper" de 500 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y septum, se colocaron 30 g (0.2127 mol) **56**, 40 g (0.2894 mol, 1.36 eq) de carbonato de potasio, 41.34 g (0.2551 mol, 1.19 eq) de 2,3-diclorofenol en 20 mL de agua y 350 mL de DMF. La mezcla se llevó a 110 °C y se mantuvo en reflujo por un espacio de 35 min, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre agua-hielo. El sólido amarillo que precipitó se recristalizó de acetato de etilo. Se obtuvieron 57 g (95%) de cristales amarillos, los cuales mostraron ser un solo compuesto por ccf con *R_f* de 0.33 (Sistema IX) y p.f. 120.8-122.3 °C.

IR (KBr) ν : 3436, 3077, 1926, 1787, 1612, 1594, 1571, 1510, 1487, 1446, 1339, 1254, 1216, 1166, 920, 855, 751 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.97 (m, 2H, H-2', $J = 2.4, J = 9.6$ Hz), 7.09 (dd, 1H, H-4, $J = 1.5, J = 8.4$ Hz), 7.29 (t, 1H, H-5, $J = 8.1, J = 8.1$ Hz), 7.42 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5, J = 8.1$ Hz), 8.22 (m, 2H, H-3', $J = 2.4, J = 9.6$ Hz) ppm.

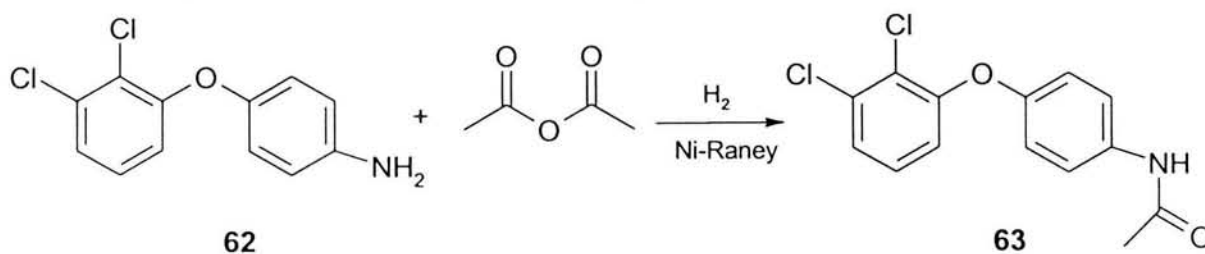
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 283 (M⁺, 100), 253 (20), 231 (10), 202 (90).

8.4.36. 4-(2,3-Diclorofenoxi)anilina (**62**)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 11.5 g (0.0404 mol) de **61**, 2 g de catalizador Ni-Raney y 250 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y se succionó con vacío, esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y se agitó hasta que se consumieron 161 lb/in² en un lapso de 10 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 10 g (97%) de un aceite, una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.30 (Sistema III). Este producto crudo se utilizó inmediatamente para la reacción de acetilación correspondiente.

8.4.37. 4-(2,3-Diclorofenoxi)acetanilida (**63**)



En un matraz de bola de 100 mL, acondicionado con agitación magnética, columna Vigreux, atmósfera de nitrógeno y baño de hielo, se suspendieron 10 g (0.0393 mol) de **62** en 4.82 g (4.46 mL, 0.4724, 1.2 eq) de anhídrido acético, se agitó vigorosamente y luego se incorporó una gota de ácido sulfúrico como catalizador. La reacción fue exotérmica y llegó hasta 75 °C. Al cabo de 3 min solidificó un producto blanco, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó 150 mL de agua fría. Posteriormente, se separó por filtración con vacío y lavó varias veces con agua hasta pH neutro. El compuesto crudo, 11 g, se

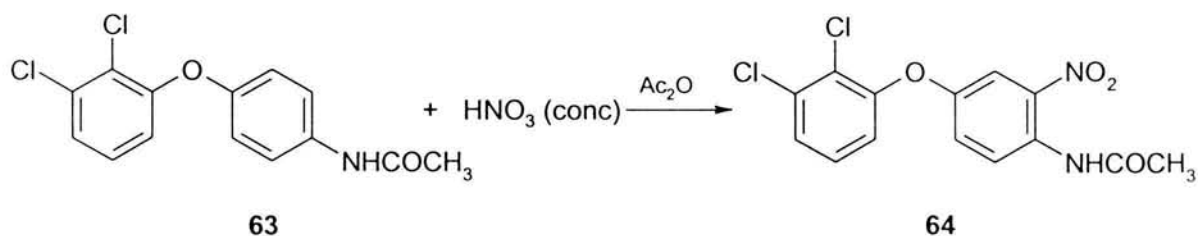
recristalizó de etanol. Se obtuvieron 10.5 g (90%) de un sólido amarillo claro, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.27 (Sistema V) y p.f. 169.0-171.0 °C.

IR (KBr) ν : 3233, 3059, 1648, 1551, 1504, 1448, 1256, 1203, 918, 830 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (s, 3H, *N*-CH₃), 6.82 (dd, 1H, *H*-6', *J* = 1.2, *J* = 8.4 Hz), 6.94 (m, 2H, *H*-3, *J* = 8.7 Hz), 7.12 (t, 1H, *H*-5', *J* = 8.1, *J* = 8.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, *H*-4', *J* = 1.2, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (sa, 1H, *N*-H), 7.48 (m, 2H, *H*-2, *J* = 9.0 Hz) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 295 (M^+ , 60), 279 (2), 253 (100), 217 (5).

8.4.38. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-2-nitroacetanilida (64)



En un matraz de bola de 1000 mL con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, embudo de adición y termómetro, se suspendieron 8 g (0.0270 mol) de **63** en 44 mL de anhídrido acético. La suspensión se agitó en baño de hielo y cuando la temperatura llegó a 5 °C se adicionó, gota a gota, 3 mL de HNO₃ concentrado (70.4%), en un lapso de 30 min, procurando que la temperatura no subiera mas de 10 °C. Al término de la adición se formó una solución amarilla e inmediatamente precipitó un sólido amarillo esponjoso. Se retiró el baño de hielo y se adicionaron 10 mL de anhídrido acético, agitando 35 min mas. Pasado este tiempo se comprobó la conversión total de la materia prima por ccf. La mezcla se separó por filtración con vacío. El residuo, un sólido amarillo canario, se suspendió en agua fría, se agitó, filtró y se secó al aire. Este sólido se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 8.32 g (90%) de cristales amarillo canario, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.50 (Sistema III) y p.f. 122.3-124.1 °C.

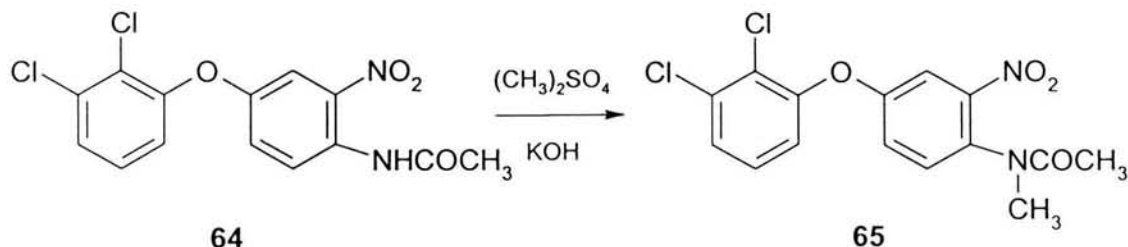
IR (KBr) ν : 3372, 3085, 1693, 1586, 1520, 1445, 1344, 1256, 970, 950, 776 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (s, 3H, COCH₃), 6.96 (dd, 1H, *H*-6', *J* = 1.5, *J* =

8.1 Hz), 7.23 (t, 1H, H-5', $J = 8.4$, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (dd, 1H, H-5, $J = 3.0$, $J = 9.3$ Hz), 7.36 (dd, 1H, H-4', $J = 1.5$, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (d, 1H, H-3, $J = 2.5$ Hz), 8.75 (d, 1H, H-6, $J = 9.3$ Hz), 10.19 (sa, 1H, NH) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 340 (M^+ , 30), 298 (100), 252 (30), 217 (15), 189 (5).

8.4.39. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-*N*-metil-2-nitroacetanilida (65)



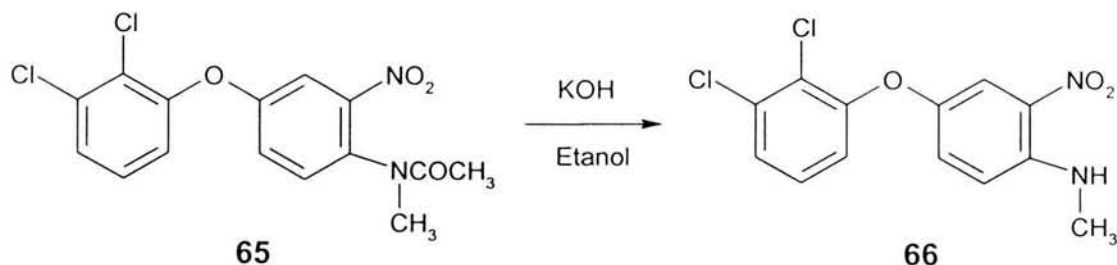
En un matraz de bola de 50 mL con 2 bocas, adaptado con agitación magnética, embudo de adición y termómetro, se mezclaron 8.3 g (0.02432 mol) de **64**, 15 mL de glima y 4.603 g (3.46 mL, 0.0364 mol 1.5 eq) de sulfato de dimetilo. A esta solución se le adicionó, gota a gota, una solución 2.04 g (0.0364 mol, 1.5 eq) de KOH al 50% en agua. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura no mayor de 34 °C. La reacción tardó 3 h para consumir totalmente la materia prima, la cual se visualizó por ccf. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre 50 g de hielo, se agitó y se formó un aceite viscoso, el cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotaevaporador. Se obtuvieron 8.19 g (95%) de un sólido amarillo, un solo producto por ccf con R_f de 0.25 (Sistema IV) y p.f. 134.7-135.9 °C.

IR (KBr) ν : 3072, 3040, 2930, 1957, 1665, 1541, 1451, 1428, 1267, 961, 877 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (s, 3H, COCH_3), 3.19 (s, 3H, N- CH_3), 7.11 (dd, 1H, H-6', $J = 1.5$, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (dd, 1H, H-5, $J = 2.7$, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (t, 1H, H-5', $J = 8.1$, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (d, 1H, H-6, $J = 8.7$ Hz), 7.44 (dd, 1H, H-4', $J = 1.5$, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (d, 1H, H-3, $J = 2.7$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 354 (M^+ , 1), 308 (100), 295 (5), 266 (25), 231 (15).

8.4.40. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-*N*-metil-2-nitroanilina (66)



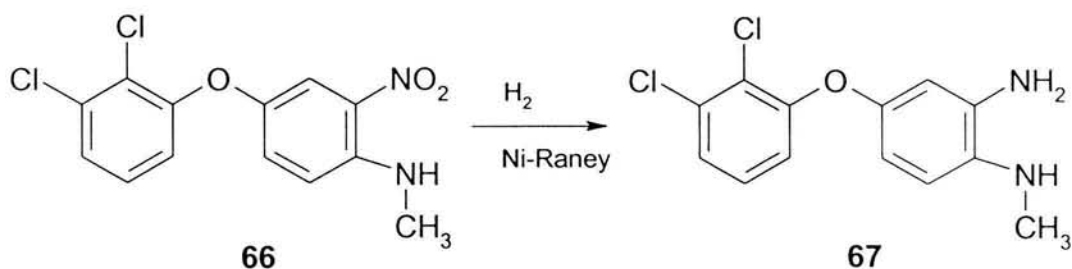
En un vaso de precipitados de 100 mL, adaptado con agitación magnética y termómetro, se mezclaron 6.65 g (0.0187 mol) de **65**, 35 mL de metanol y 1.57 g (0.0280 mol, 1.5 eq) de potasa al 50% en agua. La reacción se agitó y calentó a 40 °C por espacio de 1 h; posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y precipitó un sólido rojizo. La suspensión se vertió sobre 70 mL de agua fría y se dejó agitando 30 min. El sólido se separó por filtración con vacío, se lavó con agua y el residuo se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 5.6 g (95%) de un sólido rojo, un solo compuesto por ccf con *R_f* de 0.31 (Sistema IV) y p.f. 127-129.1 °C.

IR (KBr) ν : 3394, 3096, 2915, 1636, 1574, 1522, 1449, 1258, 1228, 1161, 1157, 1051, 965, 886, 774 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.05 (s, 3H, N- CH_3), 6.80 (dd, 1H, *H*-6', $J = 1.5$, $J = 8.1$ Hz), 6.89 (d, 1H, *H*-6, $J = 9.6$ Hz), 7.13 (t, 1H, *H*-5', $J = 8.4$, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (dd, 1H, *H*-4', $J = 1.2$, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (dd, 1H, *H*-5, dd, 1H, *H*-4', $J = 3.0$, $J = 9.3$ Hz), 7.80 (d, 1H, *H*-3, $J = 3.0$ Hz) ppm.

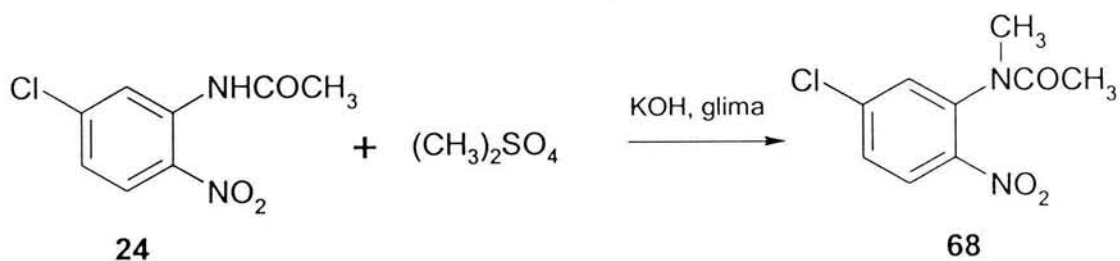
EM (IE): m/z (%int. rel.) 312 (M^+ , 100), 259 (5), 266 (30), 231 (5).

8.4.41. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-*N*¹-metil-1,2-fenilendiamina (67)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se suspendieron 5.59 g (0.0178 mol) de **66** y 1 g de catalizador Ni-Raney en 250 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in² y se agitó hasta que se consumieron 80 lb/in² en un lapso de 6 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 4.8 g (94%) de un aceite, una sola mancha por ccf, con *R_f* de 0.21 (Sistema III). Este compuesto se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

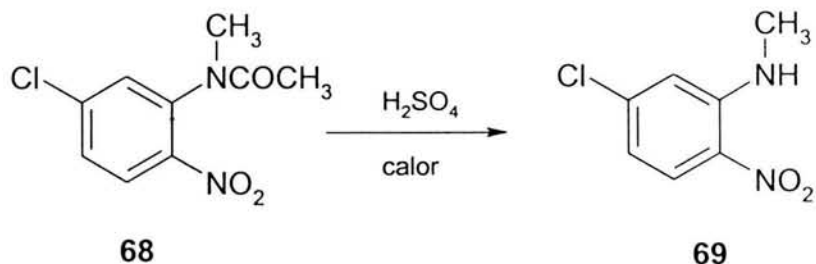
8.4.42. 5-Cloro-*N*-metil-2-nitroacetanilida (68)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y septum, se disolvieron 20 g (0.0932 mol) de **24** en 17.63 g (13.22 mL, 0.1397 mol, 1.5 eq) de sulfato de dimetilo y 15 mL de glima. La mezcla se calentó a 30 °C y con agitación vigorosa se agregó, gota a gota, una solución de 5.6 g (0.1397 mol, 1.5 eq) de KOH al 50 % m/v en agua, cuidando que la temperatura no sobrepasara los 34 °C. Terminada la adición se continuó la agitación por 30 min más. El sólido formado se separó por filtración al vacío, dando 20 g (93.9%) de un compuesto amarillo. Este sólido se recristalizó

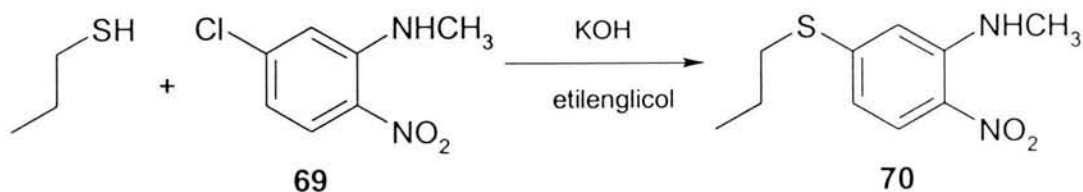
de etanol, dando 19.3 g (90.6%) de agujas amarillas, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.38 (Sistema IV) y p.f. 86.0-87.0 °C, [Lit.²⁸ 86-87 °C].

8.4.43. 5-Cloro-*N*-metil-2-nitroanilina (69)



En un vaso de precipitados de 250 mL, adaptado con agitación magnética y termómetro, se suspendieron 14 g (0.06123 mol) de **68** en 15 mL ácido sulfúrico concentrado y se agitaron suavemente. Una vez que se incorporó todo el sólido, se agregó 1.1 mL (0.06123 mol, 1 eq) de agua y la mezcla se calentó a 80-90°C durante 15 min, comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima. La reacción se dejó enfriar a 50 °C y se vertió sobre 500 g de hielo. El sólido amarillo formado se separó por filtración al vacío y se lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro, luego se dejó secar al aire. Se obtuvieron 11.3 g (99%) de un polvo amarillo pálido. Una parte de este sólido se recristalizó de etanol, dando agujas amarillas, una mancha por ccf con *Rf* de 0.7 (Sistema I) y p.f. 104.0-106.0 °C [Lit.⁸⁵ 106-107 °C].

8.4.44. *N*-Metil-2-nitro-5-(propiltio)anilina (70)



En un matraz de bola de 250 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, termómetro y condensador de agua en posición de reflujo, se mezclaron 12.1 g (0.0648 mol) de **69**, 151 mL de agua, 33 mL de etilenglicol, 5.68 g (6.75 mL, 0.0745 mol, 1.15 eq) de 1-propanotiol y 4.18 g (0.0745 mol, 1.15 eq)

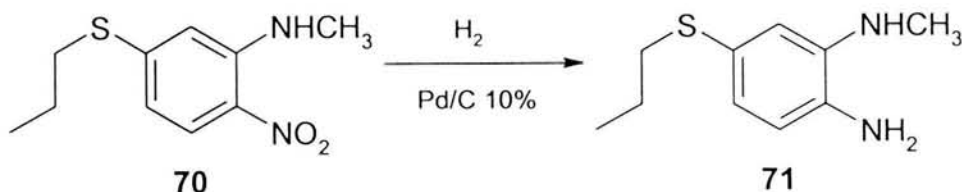
de potasa. La suspensión se llevó a reflujo por 4 h con agitación, hasta observar el consumo total de la materia prima por ccf. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, precipitando un sólido naranja, el cual se separó por filtración con vacío, se lavó con agua, se secó al aire y recristalizó de hexano. Se obtuvieron 14.2 g (96.8%) de cristales naranja, una mancha por ccf con *R_f* de 0.30 (Sistema VIII) y p.f. 61.0-62.0 °C.

IR (KBr) ν : 3366, 2958, 1604, 1570, 1320, 1260, 1208, 1164, 1138, 1042, 914 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.99 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.65 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.91 (s, 3H, N-CH₃), 3.10 (t, 2H, CH₂CH₂S), 6.50 (dd, 1H, H-3, *J* = 2.0, *J* = 9.0 Hz), 6.69 (dd, 1H, H-6, *J* = 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, H-4, *J* = 9.0 Hz), 8.20 (sa, 1H, N-H) ppm.

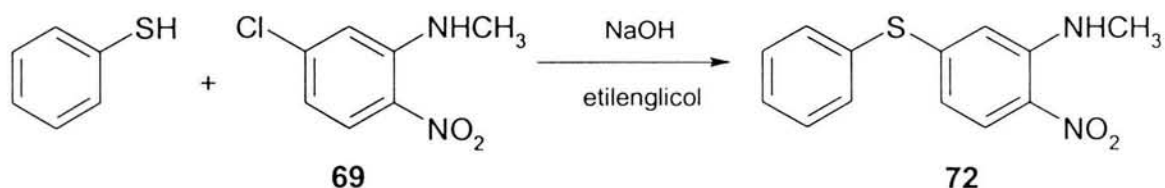
EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 226 (M⁺, 100)

8.4.45. *N*²-Metil-4-(propiltio)-1,2-fenilendiamina (71)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 14.2 g (0.0627 mol) de **70**, 2 g de Pd/C al 10% y 120 mL de etanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y se succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in², se calentó a 40 °C y se agitó hasta que se consumieron 198.5 lb/in² en un lapso de 7 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 12.5 g de un sólido oscuro una sola mancha por ccf con *R_f* de 0.36 (Sistema IV). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

8.4.46. 5-(Feniltio)-*N*-metil-2-nitroanilina (72)



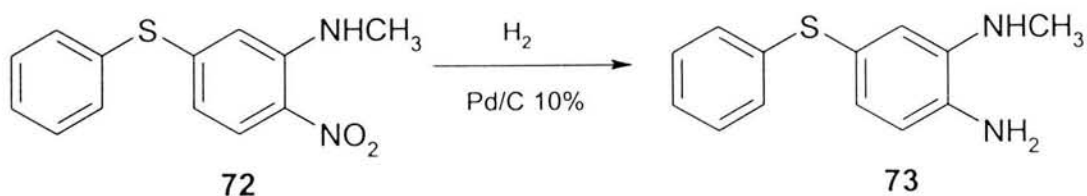
En un matraz de bola de 250 mL con 3 bocas, acondicionado con agitación magnética, termómetro y condensador de agua en posición de reflujo, se mezclaron 13 g (0.0697 mol) de **69**, 190 mL de agua, 35 mL de etilenglicol, 9.6 g (8.94 mL, 0.0871 mol, 1.25 eq) de tiofenol y 3.48 g (0.0871 mol, 1.25 eq) de sosa. La suspensión se llevó a reflujo por 3 h con agitación hasta observar el consumo total de la materia prima por ccf. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, precipitando un sólido naranja, el cual se separó por filtración con vacío, se lavó con agua, secó al aire y se recristalizó de isopropanol dando 17 g (93.8%) de cristales naranja, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.74 (Sistema IV) y p.f. 92.9-94.4 °C.

IR (KBr) ν : 3380, 2920, 1608, 1571, 1487, 1406, 1334, 1320, 1260, 1206, 1108, 906, 748, 696 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.85 (s, 3H, CH_3), 6.32 (dd, 1H, H-4, $J = 2.1$, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, H-6, $J = 1.8$ Hz), 7.42-7.46 (m, 3H, H-3', H4', H5'), 7.53-7.57 (m, 2H, H-2', H6'), 8.01 (d, 1H, H-3, $J = 9.0$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 260 (M^+ , 100), 243 (10), 225 (10), 213 (15), 184 (25).

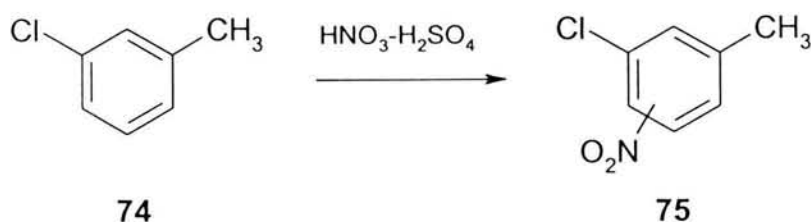
8.4.47. 4-(Feniltio)-*N*²-metil-1,2-fenilendiamina (73)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 15 g (0.0576 mol) de **72**, 1.4 g de Pd/C al 10% y 170 mL de etanol. La botella se acopló al

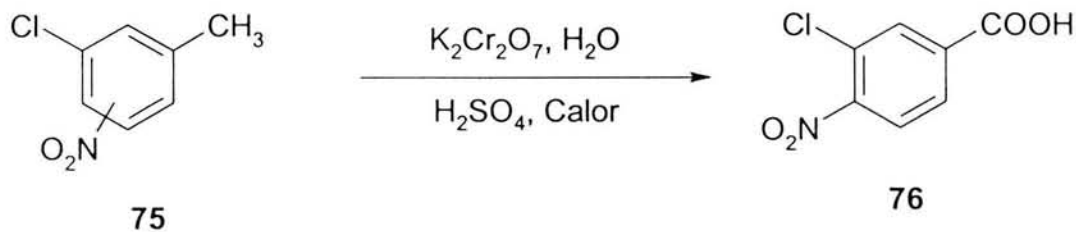
hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in², se calentó a 40 °C y agitó hasta que se consumieron 190 lb/in² en un lapso de 5 horas. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 12.8 g de un sólido oscuro una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.41 (Sistema IV). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

8.4.48. 3-Cloronitrotolueno (75)



En un vaso de precipitados de 2000 mL, acondicionado con agitación magnética y baño de hielo, se mezclaron 100 g (0.7900 mol) de 3-clorotolueno y 174 mL de mezcla sulfonítrica (95 mL de H₂SO₄ y 79 mL de HNO₃) a una temperatura de 15-22 °C. Terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por un lapso de 16 horas. Después de este tiempo, hubo separación de fases y la orgánica se lavó con brine (2 x 100 mL). El aceite residual se disolvió en 300 mL de acetato de etilo y se neutralizó con solución de NaHCO₃ al 10% (2 x 50 mL). Se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite residual pesó 126.48 g (93.3%). La ccf mostró tres productos principales, con *Rf* de 0.40, 0.29 y 0.12 (Sistema VI). Esta mezcla de producto crudo se empleó en la siguiente reacción de oxidación.

8.4.49. Ácido 3-cloro-4-nitrobenzoico (76)



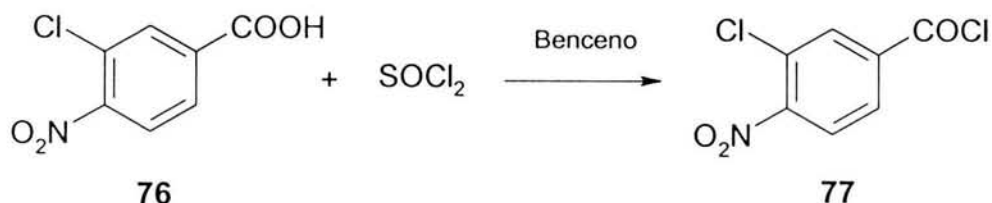
En un matraz de bola de 5 L con tres bocas, equipado con agitación mecánica, embudo de adición y refrigerante en posición de reflujo, se adicionaron 120 g (0.699 mol) del producto de nitración anterior (75), 236.2 g (0.948 mol) de dicromato de potasio y 1200 mL de agua. Se inició la agitación e incorporó, gota a gota, 520 mL de ácido sulfúrico concentrado. La adición del ácido se hizo cuidadosamente, evitando el sobrecalentamiento. Terminado este proceso, se calentó a reflujo por 2 horas, y, posteriormente, se enfrió por la adición de 1000 mL de agua. Se filtró y el sólido obtenido se vertió sobre un 1000 mL de una solución de ácido sulfúrico al 5%. Este se calentó en un baño de agua tibia, se enfrió y se filtró nuevamente. El producto crudo se disolvió en una solución de hidróxido de sodio al 5%, se filtró para eliminar el remanente de sales de cromo y después se aciduló con ácido sulfúrico diluido al 20%, repitiendo los pasos anteriores y lavando hasta pH neutro. Se obtuvo un sólido amarillo-verdoso que se recrystalizó de cloroformo. Se obtuvieron 58 g (40%) de cristales blancos, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.20 (Sistema I) y p.f. 181.6-183.4 °C.

IR (KBr) ν : 3046, 2837; 1702; 1535, 1359 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.08 (dd, 1H, H-6, $J = 1.5, J = 8.7$ Hz); 8.14 (d, 1H, H-2, $J = 1.5$ Hz); 8.17 (d, 1H, H-5, $J = 8.4$ Hz); 14.0 (s, 1H, O-H) ppm.

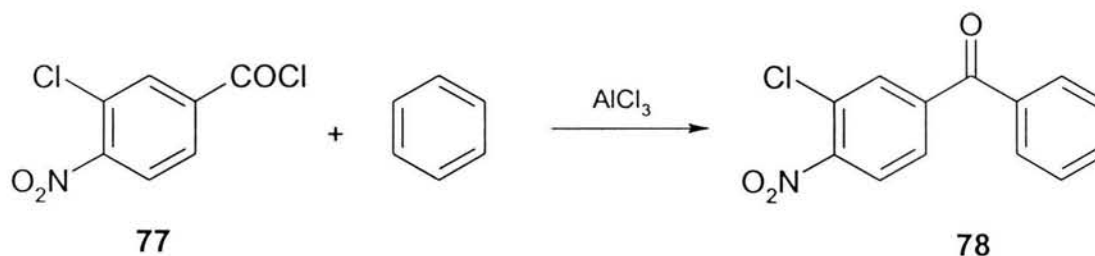
EM (IE): m/z (%int. rel.) 201 (M^+ , 100), 171 (38); 143 (24); 115 (33); 99 (63); 75 (39).

8.4.50. Cloruro de 3-cloro-4-nitrobenzoilo (77)



En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas, equipado con trampa de humedad y un tubo para absorber el cloruro de hidrógeno y el SO₂ de la reacción, se mezclaron 50 g (0.248 mol) de **76** y 87.8 g (0.744 mol, 3 eq) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se adaptó un condensador de agua y se destiló el exceso de cloruro de tionilo a presión ordinaria, por calentamiento en baño de aceite. Se observó por ccf que todo el ácido había reaccionado. El producto no se purificó (*R_f* de 0.20) y se usó tal cual para la obtención del siguiente intermediario.

8.4.51. 3-Cloro-4-nitrobenzofenona (78)



En un matraz de bola de 500 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, trampa de humedad y tubo para absorber el cloruro de hidrógeno, se mezclaron 64 g (0.2480 mol) de **77** y 130 mL de benceno anhidro. Con agitación, se adicionó lentamente 45 g (0.3383 mol, 1.4 eq) de tricloruro de aluminio anhidro y se calentó a reflujo con un baño de aceite durante 3 horas. Al término de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de 500 g de hielo-agua conteniendo 10% de ácido clorhídrico. Se agitó hasta que llegó a temperatura ambiente y se dejó en reposo 15 min para decantar la mayor parte de agua posible, luego se adicionó metanol y agitó por 20 min más. Por

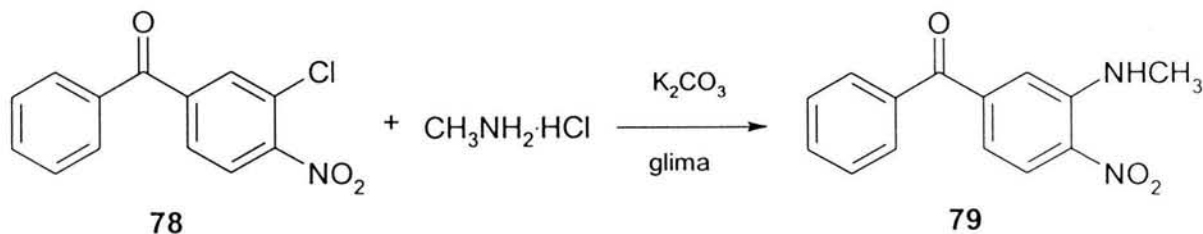
último, se filtró con vacío y el sólido resultante se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 52.3 g (80.7%) de un sólido color beige, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.43 (Sistema VIII) y p.f. 97.5-98.2 °C.

IR (KBr) ν : 3088, 1652, 1529, 1346 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.51-7.57 (m, 2H, H-3', H-5', $J = 1.5$, $J = 7.3$ Hz), 7.67 (t, 1H, H-4', $J = 1.5$, $J = 7.5$ Hz), 7.77-7.82 (m, 3H, H-2' y H-6', H-6), 7.94 (dd, 1H, H-2, $J = 0.3$, $J = 2.1$ Hz), 7.95 (dd, 1H, H-5, $J = 0.3$, $J = 8.1$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 261 (M^+ , 78), 105 (100), 77 (44).

8.4.52. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzofenona (79)



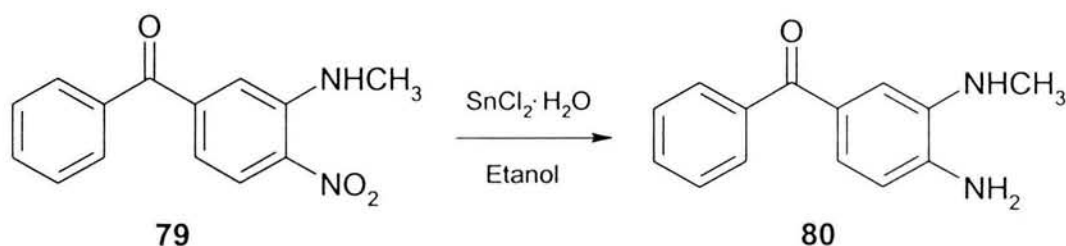
En un reactor Parr de 300 mL de acero inoxidable se colocaron 10 g (0.0388 mol) de **78**, 7.74 g (0.1147 mol, 3 eq) de clorhidrato de metilamina, 15.82 g (0.1147 mol, 3 eq) de carbonato de potasio en 8 mL de agua y 150 mL de glima. El reactor se cerró y se calentó a 130 °C por 6 horas. Al terminar este periodo se observó la conversión total de materia prima por ccf. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre 500 mL de agua y se agitó hasta que precipitó un sólido naranja. Este sólido se separó por filtración con vacío y el residuo se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 8.6 g (88.6%) de un sólido naranja, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.6 (Sistema I) p.f. 121.2-122.5 °C.

IR (KBr) ν : 3409, 1656, 1573, 1341 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.0 (s, 3H, N- CH_3), 6.92 (dd, 1H, H-6, $J = 1.8$, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (d, 1H, H-2, $J = 1.50$ Hz), 7.48-7.53 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.82-7.85 (m, 2H, H-3', H-5'), 8.07 (s, 1H, N-H), 8.25 (d, 1H, H-5, $J = 8.7$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 256 (M^+ , 100), 161 (35), 105 (70).

8.4.53. 4-Amino-3-(metilamino)benzofenona (80)



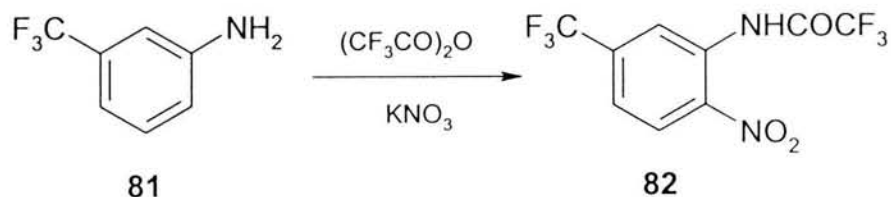
En un matraz de bola de 250 mL con dos bocas, adaptado con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6 g (0.0234 mol) de **79**, 31.7 g (0.1406 mol, 6 eq) de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 120 mL de etanol. La mezcla anterior se llevó a reflujo y mantuvo así por 4 h, luego se enfrió y alcalinizó hasta pH de 9 con solución de hidróxido de sodio al 20%. El sólido amarillo formado se separó por filtración con vacío y se lavó con etanol. Se reunieron las porciones etanólicas y se concentraron a sequedad, generándose un sólido amarillo rojizo, el cual se recristalizó de benceno. Se obtuvieron 4.3 g (81.3%) de un sólido amarillo, una sola mancha por ccf con R_f de 0.48 (Sistema I) y p.f. 118.7-120.4 °C.

IR (KBr) ν : 3377, 3026, 3319, 1624, 1341 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (s, 3H, N- CH_3), 4.92 (s, 1H, N-H), 5.52 (s, 2H, NH_2), 6.55 (d, 1H, H-5, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (m, 2H, H-2, H-6, $J = 1.50$, $J = 1.8$, $J = 8.7$ Hz), 7.43-7.62 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6') ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 226 (M^+ , 100), 211 (27), 149 (81).

8.4.54. 2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (82)



En un matraz de bola de 50 mL con 2 bocas, acondicionado con agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo, termómetro, atmósfera de nitrógeno y baño de hielo-agua-sal, se adicionaron 6 g (0.0372 mol) de **81**, 10 mL

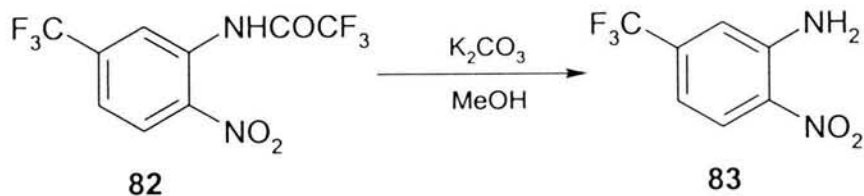
de anhídrido trifluoroacético y 1.25 g (0.0124 mol, 1 eq) de nitrato de potasio. La reacción se enfrió a 0 °C y agitó por espacio de 2 h. Posteriormente, se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó 2 h más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido amarillo, el cual se separó por filtración, obteniéndose 10.66 g (95%) de un sólido amarillo. La ccf mostró tres productos principales, con *Rf* de 0.40, 0.29 y 0.12 (Sistema VI). Los 3 compuestos se separaron por cromatografía en una columna (4 x 60 cm) empacada 60 g de gel de sílice suspendida en éter de petróleo. Las fracciones obtenidas conteniendo el compuesto con *Rf* de 0.40 (Sistema I) se mezclaron y concentraron a presión reducida, dejando 3.7 g (33%) del compuesto **82** con p.f. 87.0-89.0 °C.

IR (KBr) ν : 3598, 3458, 1714, 1623, 1550, 1495, 1333, 1224, 1177, 1091, 859, 741 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.47 (sa, 1H, N-H), 7.78 (dd, 1H, H-4, $J = 1.9$, $J = 9.2$ Hz), 8.31 (d, 1H, H-3, $J = 9.2$ Hz), 9.00 (d, 1H, H-6, $J = 1.9$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 302 (M^+ , 10), 283 (10), 233 (100), 205 (80).

8.4.55. 2-Nitro-5-(trifluorometil)anilina (**83**)



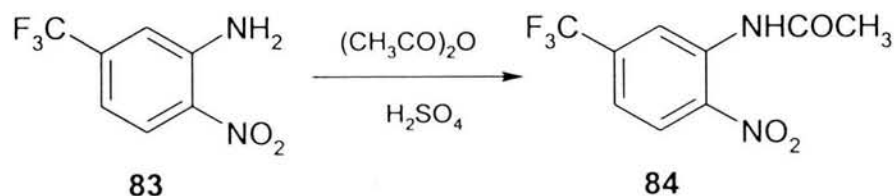
En un matraz de bola de 50 mL con dos bocas, acondicionado con agitación magnética, columna Vigreux en posición de reflujo, termómetro y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 3.7 g (0.0124 mol) de **82**, 15 mL de metanol y 1.71 g (0.0124 mol, 1 eq) de carbonato de potasio al 15% en agua. La reacción se agitó y calentó a 50 °C por espacio de 2 h. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y dejó agitando 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido amarillo-naranja, el cual se separó por filtración y se recrystalizó de etanol, obteniéndose 2.45 g (96%) de un sólido naranja, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.34 (Sistema V) y p.f. 105.0-106.0 °C.

IR (KBr) ν : 3598 (NH), 3357, 3245, 3033, 1880, 1623, 1599, 1519, 1495, 1265, 1222, 1187, 1093, 804, 745 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.04 (sa, 2H, N-H₂), 7.57 (d, 1H, H-6, $J = 1.9$ Hz), 7.61 (dd, 1H, H-4, $J = 1.9, J = 9.0$ Hz), 7.91 (d, 1H, H-7, $J = 9.0$ Hz) ppm.

EM (IE): m/z (%int. rel.) 206 (M^+ , 100), 190, (15), 187 (20), 168 (5), 160 (30), 137 (23).

8.4.56. N-[2-Nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (84)



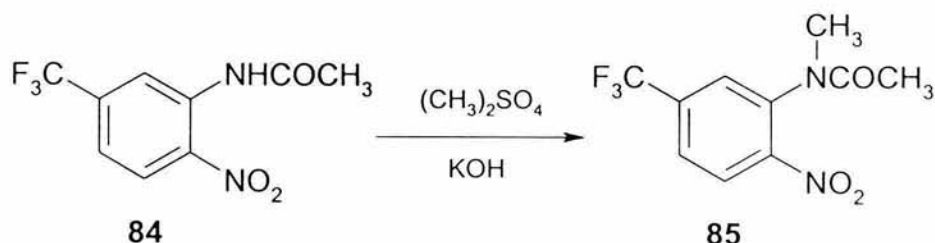
En un matraz de bola de 50 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, condensador de aire en posición de reflujo, embudo de adición y trampa anhidra, se colocó 2.45 g (0.0118 mol) de **83** pulverizada y se adicionó, gota a gota, 1.81 g (1.67 mL, 0.0178 mol, 1.5 eq) de anhídrido acético. La adición se hizo de tal forma que la temperatura de reacción no sobrepasara los 80 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre 25 g de agua-hielo. Se formó un precipitado blanco, el cual se separó por filtración al vacío, se lavó con agua hasta pH neutro y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 2.84 g (96.8%) de un sólido blanco, un solo producto por ccf con R_f de 0.25 (Sistema IV) y p.f. 125.3-127.4 °C.

IR (KBr) ν : 3385, 1715, 1530, 1324, 1130, 850 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.00 (s, 3H, CO-CH₃), 7.86 (d, 1H, H-6, $J = 1.9$ Hz), 8.14 (dd, 1H, H-4, $J = 1.9, J = 9.0$ Hz), 9.36 (d, 1H, H-3, $J = 9.0$ Hz) ppm.

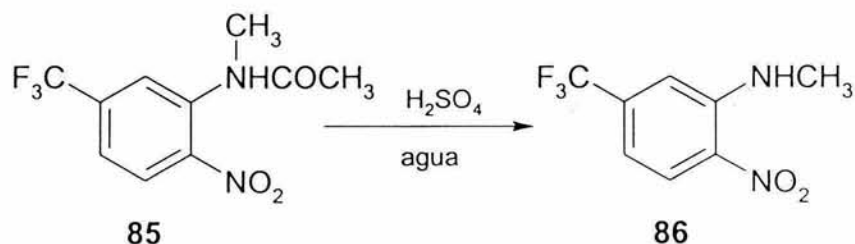
EM (IE): m/z (%int. rel.) 248 (M^+ , 10), 206 (100), 176 (30).

8.4.57. *N*-Metil-*N*-[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (85)



En un matraz de bola de 25 mL con tres bocas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y septum, se mezclaron 2.48 g (0.0100 mol) de **84**, 1.89 g (1.42 mL, 0.0150 mol, 1.5 eq) de sulfato de dimetilo y 10 mL de glima. La mezcla se calentó a 30 °C y con agitación vigorosa se agregó, gota a gota, una solución de 0.841 g (0.0150 mol, 1.5 eq) de KOH al 50 % m/v en agua, cuidando que la temperatura no sobrepasara los 34 °C. Terminada la adición se continuó la reacción 30 min más; posteriormente, se vertió sobre 50 mL de agua con agitación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 2.58 g (98.6%) de un líquido color naranja, un solo producto por ccf con *R_f* de 0.07 (Sistema I). Este aceite se uso crudo para la siguiente reacción de hidrólisis.

8.4.58. *N*-Metil-2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (86)



En un vaso de precipitados de 250 mL, adaptado con agitación magnética y termómetro, se suspendieron 2.58 g (0.098 mol) de **85** en 5 mL ácido sulfúrico concentrado, agitando suavemente. Una vez que se incorporó todo el líquido, se agregó 1 mL de agua y la mezcla se calentó a 80-90° C durante 15 min, comprobándose por ccf la hidrólisis total de la materia prima. Se dejó enfriar a 50

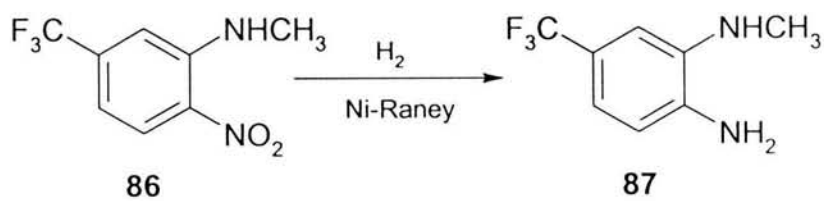
°C y se vertió sobre 250 g de hielo. El sólido amarillo-naranja que se formó se separó por filtración al vacío, se lavó repetidas veces con agua hasta pH neutro y se dejó secar al aire. El producto crudo obtenido recristalizó de etanol. Se obtuvieron 2.2 g (99%) de un polvo amarillo-naranja una mancha por ccf con *Rf* de 0.25 (Sistema I) y p.f. 86.0-88.0 °C.

IR (KBr): 3390; 3105, 1640, 1580, 1328, 1236, 837 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (s, 3H, *N*- CH_3), 7.40 (d, 1H, H-6, $J = 2.0$ Hz), 7.62 (dd, 1H, H-4, $J = 2.1$, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (d, 1H, H-3, $J = 9.0$ Hz) ppm.

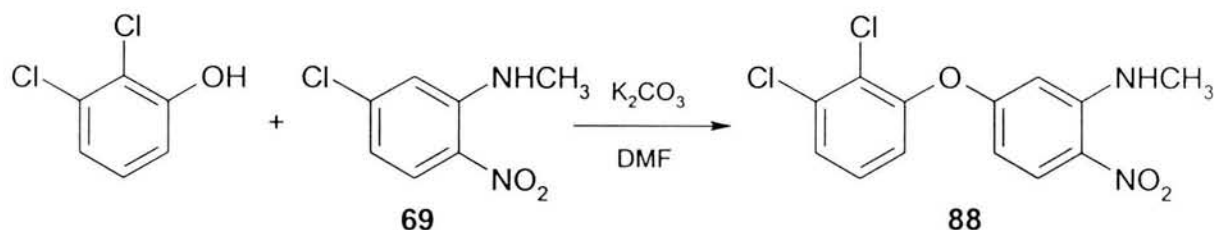
EM (IE): m/z (%int. rel.) 220 (M^+ , 70), 201 (15), 145 (30), 127 (50), 105 (100).

8.4.59. *N*²-Metil-4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (87)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 2.2 g (0.0100 mol) de **86**, 1.0 g de Ni-Raney y 50 mL de etanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in^2 y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in^2 y agitó hasta que se consumieron 58 lb/in^2 en un lapso de 1 h. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se llevó a sequedad a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 1.91 g de un sólido oscuro, una sola mancha por ccf con *Rf* de 0.25 (Sistema I). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

8.4.60. 5-(2,3-Diclorofenoxi)-*N*-metil-2-nitroanilina (88)



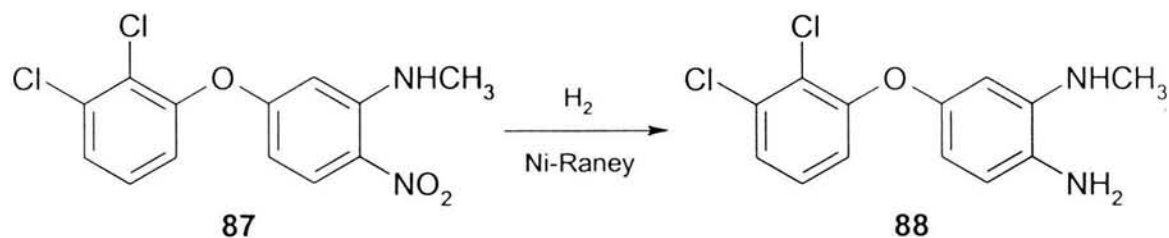
En un matraz de bola de 125 mL con tres bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, condensador de agua en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 10 g (0.0536 mol) de **69**, 9.61 g (0.0589 mol, 1.1 eq) de 2,3-diclorofenol, 8,14 g (0.0589 mol, 1.1 eq) de carbonato de potasio en 8 mL de agua y 60 mL de DMF. La mezcla se llevó a 125 °C y se mantuvo en reflujo por un espacio de 3 h, comprobándose la conversión total de la materia prima por ccf. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se vertió sobre 300 g de agua-hielo, precipitando un sólido, el cual se separó por filtración con vacío, se lavó agua y se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 12.4 g (81%) de cristales amarillos, un solo producto por ccf con *Rf* de 0.27 (Sistema VIII) y p.f. 124.0-126.0 °C.

IR (KBr)v: 3386, 1631, 1578, 1566, 1508, 1448, 1328, 1258, 1218, 1052, 842 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.94 (s, 3H, *N*-CH₃), 6.13 (dd, 1H, H-4, *J* = 2.4, *J* = 9.6 Hz), 6.27 (d, 1H, H-6, *J* = 2.7 Hz), 7.07 (dd, 1H, H-6', *J* = 1.2, *J* = 8.7 Hz), 7.26 (t, 1H, H-5', *J* = 8.4, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, H-4', *J* = 1.2, *J* = 8.1 Hz), 8.16 (d, 1H, H-3, *J* = 9.3 Hz), 10.49 (sa, 1H, *N*-H) ppm.

EM (IE): *m/z* (%int. rel.) 312 (M⁺, 100), 295 (10), 279 (5), 267 (20), 231 (40), 224 (30).

8.4.61. 4-(2,3-Diclorofenoxi)-*N*²-metil-1,2-fenilendiamina (89)



En una botella de hidrogenación Parr de 500 mL se colocaron 8.5 g (0.0272 mol) de **88**, 3 g de Ni-Raney y 150 mL de metanol. La botella se acopló al hidrogenador, se llenó con hidrógeno hasta 35-40 lb/in² y succionó con vacío. Esta operación se repitió tres veces; finalmente, se llenó siempre a 60 lb/in², se calentó a 40 °C y se agitó hasta que se consumieron 175 lb/in² en un lapso de 80 min. La mezcla se separó por filtración con vacío empleando doble papel filtro Whatman No. 2. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida en el rotaevaporador. Se obtuvieron 7.72 g de un sólido oscuro una sola mancha por ccf, con *R_f* de 0.21 (Sistema IV). Este sólido se utilizó inmediatamente para la reacción de ciclación correspondiente.

9. REFERENCIAS

- 1.-WHO-World Health Organization. TDR Strategic emphases matrix for tropical disease research. Switzerland **2002**.
- 2.-Bendesky, A.; Menéndez, D.; Ostrosky-Wegman, P. Is metronidazole carcinogenic? *Mutation Research* **2002**, *511*, 133-144.
- 3.-Voogd, C. E. On the mutagenicity of nitroimidazoles. *Mutation Research* **1981**, *86*, 243-277.
- 4.-López-Nigro, M.; Palermo, A.; Mudry, M.; Carballo, M. Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. *Toxicology in vitro* **2003**, *17*, 35-40.
- 5.-Venkatesan, P. Albendazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **1998**, *41*, 145-147.
- 6.-Werbovetz, K.; Brendle, J.; Sackett, D. Purification, characterization, and drug susceptibility of tubulin from *Leishmania*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1999**, *98*, 53-65.
- 7.-Martin, R.; Robertson, A.; Bjorn, H. Target site of anthelmintics. *Parasitology* **1997**, *114*, S111-S124.
- 8.-Martin, R. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.* **1997**, *154*, 11-34.
- 9.-Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Gueiro, M.; Castillo, R. Synthesis and Antiparasitic Activity of Albendazole and Mebendazole Analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**; *11*, 4615-4622.
- 10.-Sharma, S. Design new drugs for Helminth diseases: Lead optimization in benzimidazoles. *Adv. Drug Res.* **1994**, *25*, 105-163.
- 11.-Lackner, T. E.; Clissold, S.P. Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* **1989**, *38*, 204-225.
- 12.-Habib, N.S.; Soliman, R.; Ashour, F.A. Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives. *Pharmazie* **1997**, *52*, 746-749.

- 13.-Pedini, M.; Alunni, B.; Ricci, A.; Bastianini, L.; Lepri, E. New Heterocycles derivatives of benzimidazole with germicidal activity part XII. Synthesis of N1-glycosyl-2-furyl benzimidazoles. *il Farmaco* **1994**, *49*, 823-827.
- 14.-Sheenan, D.J.; Hitchcock, C. A.; Sibley, C.M. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 40-79.
- 15.-Tuncbilek, M.; Goker, H.; Ertan, R.; Eryigit, R.; Kendi, E.; Altanlar, N.; Synthesis and antimicrobial activity of some new anilino benzimidazoles. *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 372-376.
- 16.-Ören, I.; Temiz, Ö.; Yalcin, İ.; Sener, E.; Altanlar, N. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5 and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, *7*, 153-160.
- 17.-Bharti, N.; Maurya, M.; Naqvi, F.; Azam, A. Synthesis and antiamoebic activity of new cyclooctadiene ruthenium (II) complexes with 2-acetylpyridine and benzimidazole derivatives. Antimicrobial activity of some new anilino benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2243-245.
- 18.-Kus, C.; Göker, H.; Altanlar, N. Synthesis and antimicrobial activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstituted benzimidazole carboxamide and acetamide derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 361-365.
- 19.-Benvenuti, S.; Severi, F.; Sachetti, A.; Melegari, M.; Vampa, G.; Zani, F.; Mazza, P.; Antolini, L. Synthesis, antimicrobial and genotoxic properties of some benzimidazole derivatives. *il Farmaco.* **1997**, *52*, 231-235.
- 20.-Göker, H.; Tebrizli, E. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazole-5(6)-carboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *il Farmaco.* **1996**, *51*, 53-58.
- 21.-Zhao, Z.; Arnaiz, D.; Griedel, B.; Sakata, S.; Dallas, J.; Whitlow, M.; Trinh, L.; Post, J.; Liang, A.; Morrissey, M.; Shaw, K. Design, synthesis, and in vitro biological activity of benzimidazole based factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 963-966.
- 22.-Weidner-Wells, M.; Ohemeng, K.; Nguyen, V.; Fraga-Sapano, S.; Macielag, M.; Werblood, H.; Foleno, B.; Webb, G.; Barret, J.; Hlasta, D. Amidino

- benzimidazole inhibitors of bacterial two component systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1545-1548.
- 23.-Kohara, Y; Kuba, K.; Imamiya, E.; Wada, T.; Inada, Y. Synthesis and angiotensin II receptor antagonistic activities of benzimidazole derivatives bearing acidic heterocycles as novel tetrazole bioisosteres. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5228-5235.
- 24.-Sharma, S. Approaches to design and synthesis of antiparasitic drugs. *Pharmacochimistry library*, Vol. 25, Elsevier Science, Holanda **1997**.
- 25.-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.
- 26.-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**, *22*, 2221-2224.
- 27.-Hernández-Campos A., Ibarra-Valverde F., Vera-Montenegro Y., Rivera-Fernandez N. Castillo R. Synthesis and fasciolicidal activity of 5-Chloro-2-methylthio-6-(1-naphthyloxy)-1-*H*-benzimidazole. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 649-652.
- 28.-Sánchez-Díaz, R. Síntesis de derivados del 1-metilbencimidazol con actividad antihelmíntica potencial. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1999**.
- 29.-Sandoval-Rivera E. Síntesis de carboxamidas 1-metilbencimidazólicas con potencial actividad antiparasitaria. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2003**.
- 30.-López-Balbiaux, N. Síntesis y actividad antiparasitaria de nuevos derivados bencimidazólicos 1-metilados. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2003**.

- 31.-Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Cedillo, R.; Castillo, R. Synthesis and hydrolytic stability studies of albendazole prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1359-1362.
- 32.-Arroyo-Sánchez, V. Síntesis de benzoxazoles sustituidos en posición 2 con potencial actividad antiparasitaria. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2003**.
- 33.-Luna-González, A. Síntesis y actividad antiprotozoaria contra *G. lamblia* de 5-clorobenzoxazoles 2-sustituidos. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2004** (Tesis escrita).
- 34.-Burton, D. E.; Lambie, A.J.; Ludgate, J.C.; Newbold, G.T.; Percival, A. 2-trifluoromethylbenzimidazoles; a new class of herbicidal compounds. *Nature* **1965**, *208*, 1166-1170.
- 35.-Buechel, K. H., Flucke, W. and Schulz, H. P. (1971). Pat. Alem. 2,016,622; *Chem. Abstr.* **76**, 69180v (1972).
- 36.-Brooker, P. J., Goose, J. and Percival, A. (1977). Pat. Alem. 2,462,392; *Chem. Abstr.* **86**, 127307m (1977).
- 37.-Corbett, J. R. and Percival, A. (1974) Pat Brit. 1,356,245; *Chem. Abstr.* **81**, 91521g (1974).
- 38.-Gajadhar, A.; Gamble, H. Historical perspectives and current global challenges of *Trichinella* and Trichinellosis. *Vet. Parasitol.* **2000**, *93*, 183-189
- 39.-Dupouy-Camet, J. Trichinellosis: a world wide zoonosis. *Vet. Parasitol.* **2000**, *93*, 191-200.
- 40.-Stefańska, J. Z.; Graleswaka, R.; Starosciak, B.J.; Kazimierczuk, Z. Antimicrobial activity of substituted azoles and their nucleosides. *Pharmazie* **1999**, *54*, 879-884.
- 41.-Wolinowska, R.; Zajdel-Dabroska, J.; Starosciak, B.J.; Kazimierczuk, Z. Antimicrobial activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Acta Microbiol. Polon.* **2002**, *51*, 265-273.

- 42.-Andrzejewska, M.; Pagano, M.A.; Meggio, F.; Brunati, A.M., Kazimierczuk, Z. Polyhalogenobenzimidazoles: synthesis and their inhibitory activity against casein kinases. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3997-4002.
- 43.-Mewshaw, R.; Zhao, R.; Shi, X, Marquis, K.; Brenna, J.; Mazandarani, H.; Coupet, J.; Andree, T. New generation dopaminergic agents. Part 8: Heterocyclic bioisosteres that exploit the 7-OH-2-(amininomethyl)chroman D₂ template. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 271-274.
- 44.-Andrzejewska, M.; Yopez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, L.; Vilpo, J.; Kazimierczuk, Z. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 973-978.
- 45.-Mineno, T.; Avery M. A. Giardiasis: Recent progress in chemotherapy and drug development. *Curr. Pharm. Design* **2003**, *9*, 841.
- 46.-Boletín de vigilancia epidemiológica del IMSS, 2002. <http://www.ssa.gob.mx>
- 47.-Vanacova, S.; Liston, D.; Tachezy, J.; Jonhson, P. Molecular biology of the amitochondriate parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *Int. J. Parasitol.* **2003**, *33*, 235-255.
- 48.-Holan, G.; Samuel, E.L.; Ennis, B.C.; Hinde, R.W. 2-Trihalogenomethyl benzazoles. Part I. Formation. *J. Chem. Soc.* **1967**, (C): 20-25.
- 49.-Sharma, S.; Abuzar, S. The benzimidazole anthelmintics -chemistry and biological activity. *Prog. Drug Res.* **1983**, *27*, 85-150.
- 50.-Bishop, B.C.; Jones, A.S.; Tatlow, J.C. The synthesis of some perfluoroalkylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3076-3080.
- 51.-Grenda, V.; Jones, R.; Gal, G. Sletzinger, M. Novel preparation of benzimidazoles from N-arylamidines. New synthesis of thiabendazole. *J. Org. Chem.* **1965**; *30*, 259-261.
- 52.-DeLuca, M.; Kerwin, S. The *para*-toluenesulfonic acid-promoted synthesis of 2-substituted benzoxazoles and benzimidazoles from diacylated precursors. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 457-464.

- 53.-Katritzky, A.; Rachwal, S. New routes to selectively methylated benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 775-779.
- 54.-Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. Nouvelle voie de synthese des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en milie sec sous micro-onde. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 163-168.
- 55.-Uneyama, K.; Challenge to fluorination as an electro-organic chemist. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *105*, 209-210.
- 56.-Uneyama, K.; Chemistries of trifluoroacetimidoyl halides: preparation, reactions and applications for the synthesis of fluorinated heterocycles. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *97*, 11-25.
- 57.-Zhu S.; Chu Q.; Wang Y. A new route to 5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1,4-diazepine and 2-trifluoromethylbenzimidazole. *Heteroatom Chem* **2000**, *11*, 27-30.
- 58.-Goldman, P. The carbon Fluorine bond in compounds of biological interest. *Science* **1969**, *164*, 1123-1130.
- 59.-Chenoweth, M.; McCarty, L. On the mechanism of the pharmacophoric effect of halogenation. *Pharmacol. Rev.* **1963**, *15*, 673-707.
- 60.-Buu-Hoï, N. Les dérivés organiques du fluor d'intérêt pharmacologique. *Prog. Drug Res.* **1964**, *3*, 9-71.
- 61.-Korolkovas, A. Essentials of molecular pharmacology. Background for drug design. Wiley Interscience, New York **1970**, p. 72-73.
- 62.-Filler, R.; Kobayashi, Y. Biomedical aspects of fluorine chemistry. Elsevier Biomedical Press, New York **1986**, p. 65.
- 63.-Hudlicky, M. Chemistry of organic fluorine compounds II. American Chemical Society, Washington DC, **1995**, p. 979.
- 64.-Wermuth, C.G. The Practice of Medicinal Chemistry. 2nd ed. Academic Press, Great Britain **2003**, p. 318.
- 65.-Friedman, H. Influence of isosteric replacements upon biological activity. Symposium on Chemical-Biological Correlation, National Research Council Publication, Washington, DC **1951**, 295-358.

- 66.-Lipinski, C. Bioisosterism in drug design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1986**, 21, 283-291.
- 67.-Silverman, Richard. *The organic chemistry of drug design and development*. Academic Press, New York **1992**, pp. 16-23.
- 68.-Burger, A. Isosterism and bioisosterism in drug design. *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287-371.
- 69.-Olesen, P. The use of bioisosteric groups in lead optimization. *Curr. Opin Drug Discovery Dev.* **2001**, 4, 471-478.
- 70.-Patani, G. A.; LaVoe, E.J. Bioisosterism: a rational approach in drug design. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147-3176.
- 71.-Chen, X.; Wang, W. The use of bioisosteric groups in lead optimization. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2003**, 38, 333-345.
- 72.-Raczynska, E. Influence of substituent on tautomeric equilibrium constant in 5(6)-substituted benzimidazoles in the gas phase. *J. Chem. Res.* **1998**, (S), 704-705.
- 73.-Townsend, L.; Wise, D. The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitol. Today*, **1990**, 6, 107-115.
- 74.-Klassen, C. *Casarett & Doull's Toxicology*. 6th ed. McGraw-Hill. New York **2001**, pp 107-119.
- 75.-Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T.; Madsen, U. A textbook of drug design and development, 2nd ed. Hardwood Academic Publishers, Amsterdam **1996**, pp. 36-45
- 76.-Ghose, A.; Viswanadham, V.; Wendoloski, J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. A quantitative and qualitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55-68.
- 77.-Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- 78.-Gottschall, D.; Theodorides, V.; Wang, R. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol. Today* **1990**, 6, 116-124.

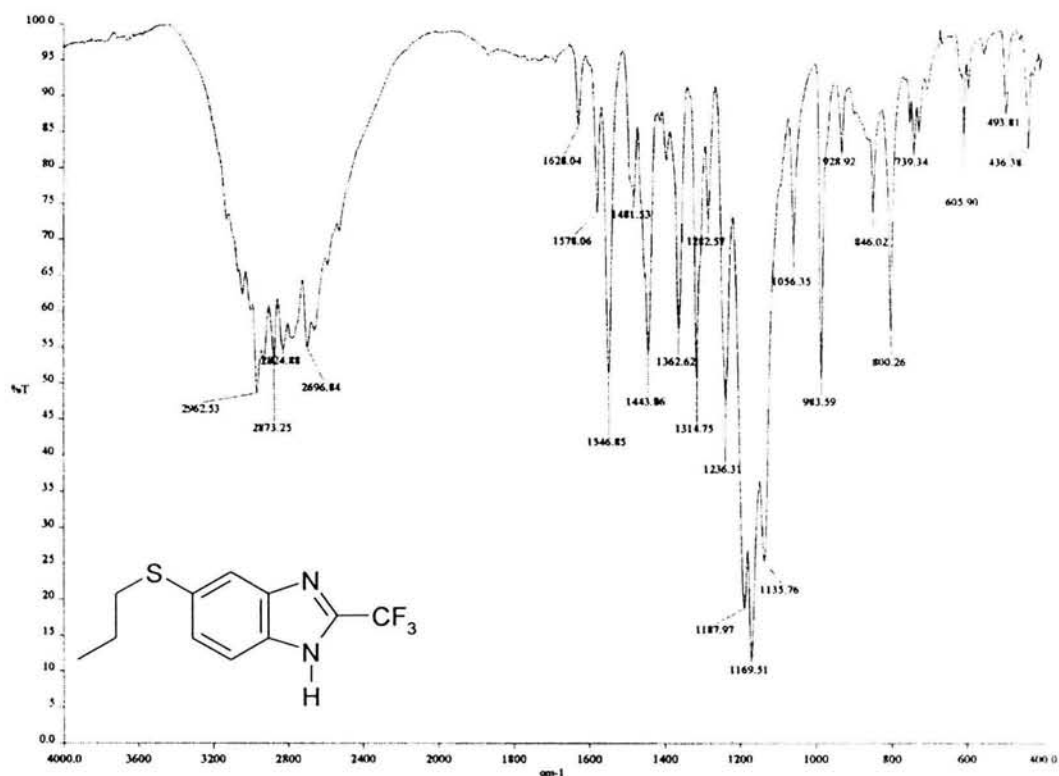
- 79.-Baliharová, V.; Velík, J.; Lamka, J.; Balarinová, R.; Skálová, L. The effects of albendazole and its metabolites on hepatic cytochromes P450 activities in mouflon and rat. *Research in Veterinary Science* **2003**, 75, 231-239.
- 80.-Damini, L. Sulphur-containing drugs and related organic compounds. Chemistry, biochemistry and toxicology. John Wiley and Sons. Great Britain **1989**.
- 81.-Bodor, N. Recent advances in retrometabolic design approaches. *J. Control. Rel.* **1999**, 62, 209-222.
- 82.-Korolkovas, A. Essentials of medicinal chemistry. John Wiley and Sons, New York **1988**, p. 76.
- 83.-Nogrady, T. Medicinal Chemistry: A biochemical approach. 2nd ed. Oxford University Press, New York **1988**, pp 454-457.
- 84.-Beilstein Organische Chemie, Band XII, p. 626.
- 85.-Beilstein Organische Chemie, Band XII, pp. 729-731.
- 86.-Dictionary of organic compounds, Vol 1, 15th Ed. 11697, 1269.
- 87.-Martínez Vázquez G. Preparación de dos bioprecusores potenciales del albendazol. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1996**.
- 88.-Maximiliano López A.. Síntesis de bioprecusores potenciales del fenbendazol y oxfendazol. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1997**.
- 89.-Hernández Campos M. A. Síntesis de bencimidazoles con actividad antihelmíntica potencial. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1990**.
- 90.-Musolino, M; Milone, B.; Neri, G.; Visco, A.; Di Mario, A.; Musolino M.; Milone, C. Mechanism of 2,4-dinitrotoluene hydrogenation over Pd/C, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1995**, 95, 235-241
- 91.-Organic Synthesis Collective Volume IV, 221, **1963**
- 92.-Pat US 4,152,522, May **1979**.
- 93.-Orea-Esparza, E. Estudio sobre la síntesis del 1-metilalbendazol. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1994**.

- 94.- Rodríguez Welton, A. Síntesis de derivados *N*-metilados del Mebendazol. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2003**.
- 95.-Manjarrez, N.; Luna, H.; Pérez, H.; Soria, O.; Rev. Soc. Quim. Mex. **1986**, 30 52-54.
- 96.-Schofield, K. Aromatic Nitration. Cambridge University Press, Cambridge, **1980**.
- 97.-Solis-Oba, A. Síntesis de 1 y 2 naftol y derivados de interes farmacéutico. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1989**.
- 98.-Palani, A.; Shapir, S.; Josen, H.; Bora, T.; Greenlee, W.; Cox, K.; Strizki, J.; Baroudy, B. Synthesis, SAR, and biological evaluation of Oximino-piperidino-piperidine amides. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3143-3160.
- 99.-Núñez Arellano, L. Síntesis de 2-(4-tiazolil)nafto(2,3-d)imidazol análogo del tiabendazol. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México D.F. **1984**.
- 100.-Organic Synthesis Collective Volume I, 392, **1941**. Organic Synthesis Collective Volume III, 334, **1955**.
- 101.-Organic Synthesis Collective Volume IV, 715, **1963**.
- 102.-Islas Fonseca, Y. Síntesis alterna de dos 1-metil-6-carboxamidas bencimidazolicas con potencial actividad antiparasitaria. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México D.F. **2003**.
- 103.-Smythe, G.; Malanovic, G.; Duncan, M. Trifluoroacetic anhydride catalyzed nitration of toluene as an approach to the specific analysis of nitrate by gas chromatography-mass spectrometry. *Nitric Oxide*, **1999**, 3, 67-74.
- 104.-Cedillo-Rivera, R.; Muñoz, O. In vitro susceptibility of *Giardia lamblia* to albendazole, mebendazole and other chemotherapeutic agents. *J. Med. Microbiol.* **1992**, 37, 221-224.
- 105.-Cedillo-Rivera R.; Ramírez A.; Muñoz O. A rapid colorimetric assay with the tetrazolium salt MTT and phenazine methosulfate (PMS) for viability of *Entamoeba histolytica*. *Arch. Med. Res.* **1992**, 23, 59-61.

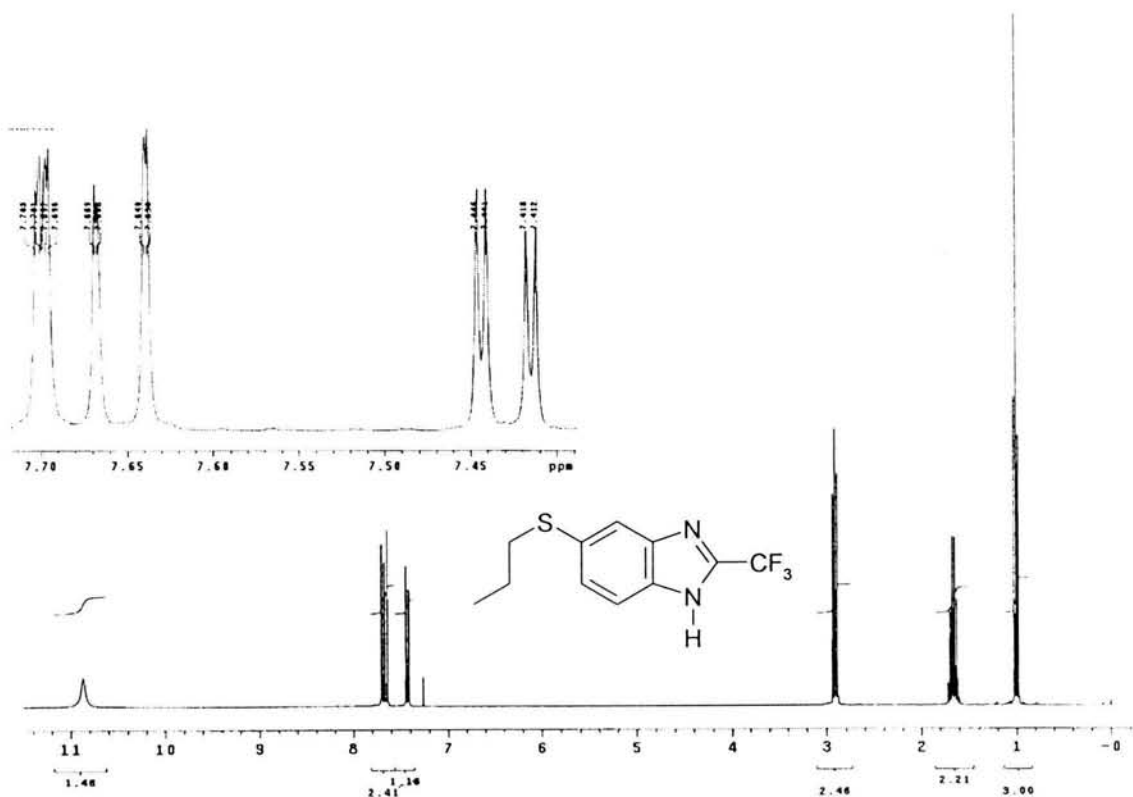
- 106.-Chávez B.; Cedillo-Rivera R.; Martínez-Palomo A. *Giardia lamblia*: Ultrastructural study of the *in vitro* effect of benzimidazoles. *J. Protozool.* 1992, 39, 510-515.
- 107.-Dennis, D.T., Despommier, D.D., Davis, N. Infectivity of the newborn larvae of *Trichinella spiralis* in the rat. *J. Parasitol.* 1970, 56, 974-977.
- 108.-Townson, D.H, Morris, D.L. *Echinococcus granulosus*: *in vitro* maintenance of whole cysts and the assessment of effects of albendazole sulphoxide and praziquantel on the germinal layer. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989, 83, 664-669.
- 109.-Simpkin, K.G.; Coles, G.C. The use of *Caenorhabditis elegans* for anthelmintic screening. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 1981, 31, 66–69.
- 110.-Phillips, M. The synthesis of benzoimidazoles. *J. Chem. Soc.* 1931, 1143.
- 111.-Hein, D.; Alheim, R.; Leavitt, J. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 427.
- 112.-Holan, G.; Evans, J.; Linton, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1957, 1, 1200.
- 113.-Katritzky, A.; Rees, C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, Pergamon Press, Ltd. U.K. 1984, pp 353-359
- 114.-Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*. Springer Verlag, Berlin, 2000.
- 115.-Breitmaier, E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry*. 3rd ed., John Wiley and Sons, 2002.
- 116.-Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*. Springer Verlag, Berlin, 2000, pp 112-113.
- 117.-Weisburger, J. H. Biochemical formation and pharmacological, toxicological, and pathological properties of hydroxylamines and hydroxamic acids. *Pharmacol. Rev.* 1973, 25, 1.
- 118.-Miller, J. A. Carcinogenesis by chemicals: an overview--G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.* 1970, 30, 559.

- 119.-Weisburger, E. K. Mechanisms of chemical carcinogenesis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1978**, *18*, 395.
- 120.-Lin, J.; Miller, J.; Miller, E. Structures of hepatic nucleic acid-bound dyes in rats given the carcinogen *N*-methyl-4-aminoazobenzene. *Cancer Res.* **1975**, *35*, 844.
- 121.-Wick, M.; Jantan, I.; Hanna, P. Irreversible inhibition of rat hepatic transacetylase activity by *N*-arylhydroxamic acids. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 1225.
- 122.-Beilstein Organische Chemie, Band XII, p. 730.
- 123.-Handbook of Chemistry and Physics, 54th ed., CRC Press, USA, **1973**.
- 124.-Beilstein Organische Chemie, Band XIV, p. 81.
- 125.-Pat. US, 3,657,267, Apr. 18, **1972**.
- 126.-Kohler, P.; Bachmann, R. The effects of the antiparasitic drugs levamisole, thiabendazole, praziquantel, and chloroquine on mitochondrial electron transport in muscle tissues from *Ascaris suum*. *Mol. Pharmacol.* **1978**, *14*, 155-163.
- 127.-Beilstein Organische Chemie, Band XII, p. 689.
- 128.-Beilstein Organische Chemie, Band V, p. 241.

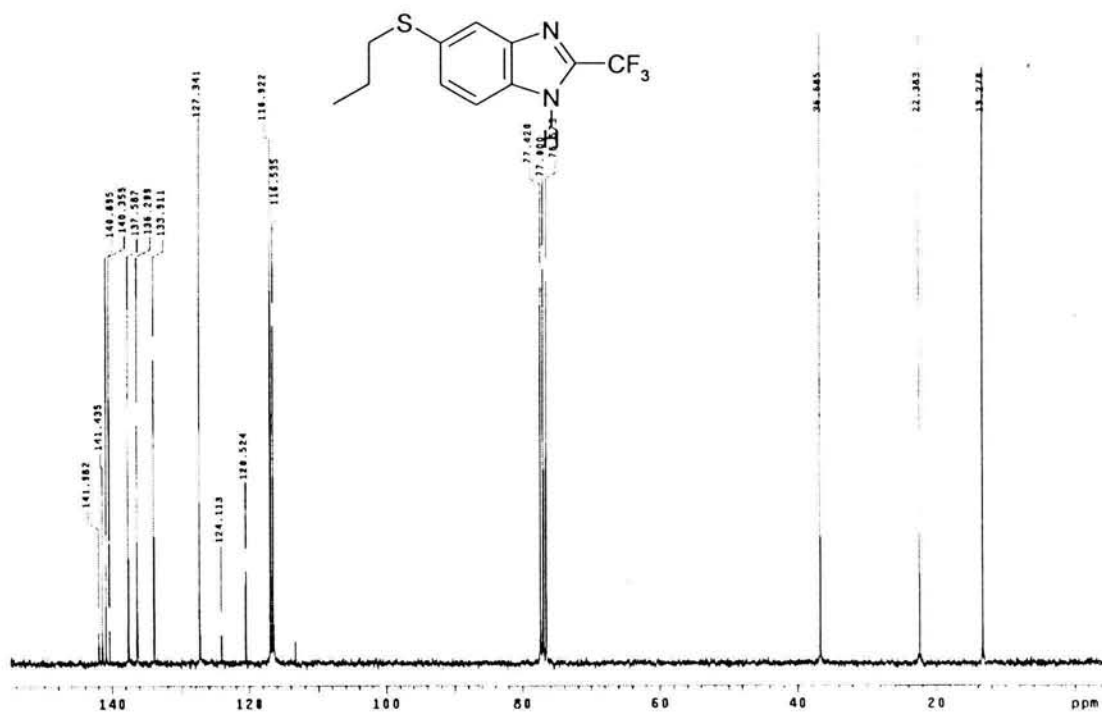
10. ESPECTROS



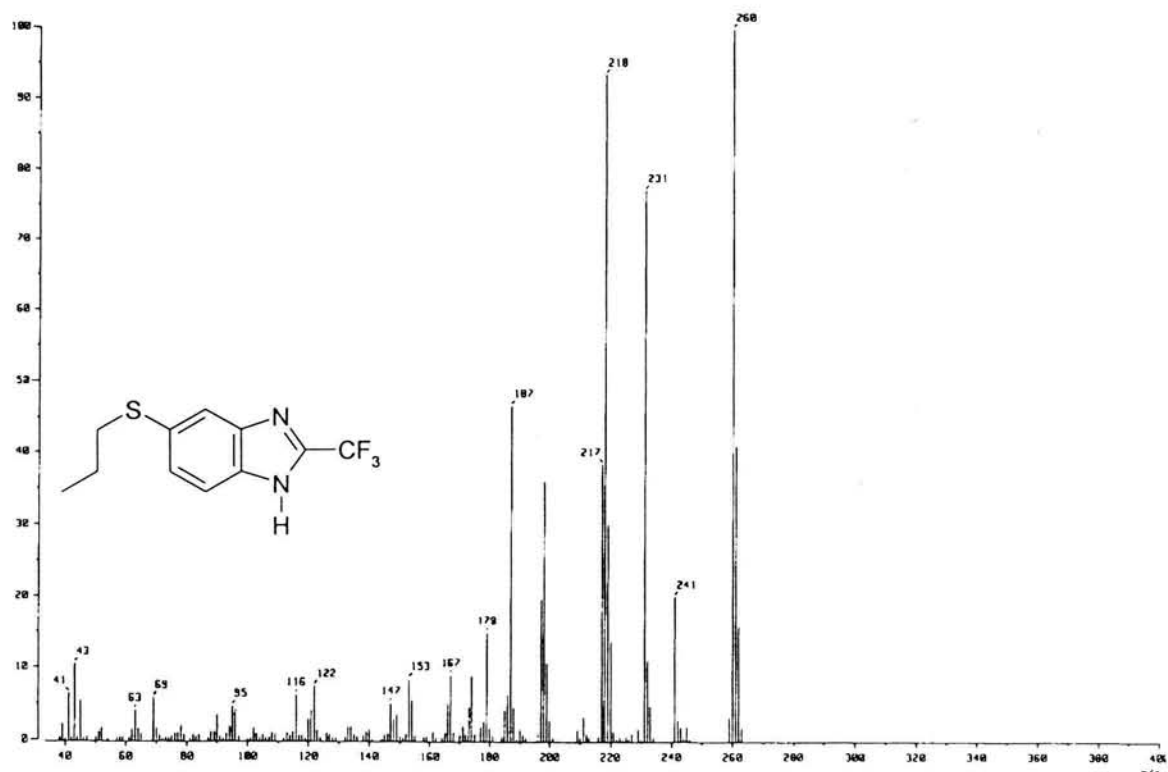
Espectro 1. Espectro de IR del 5(6)-(Propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (1)



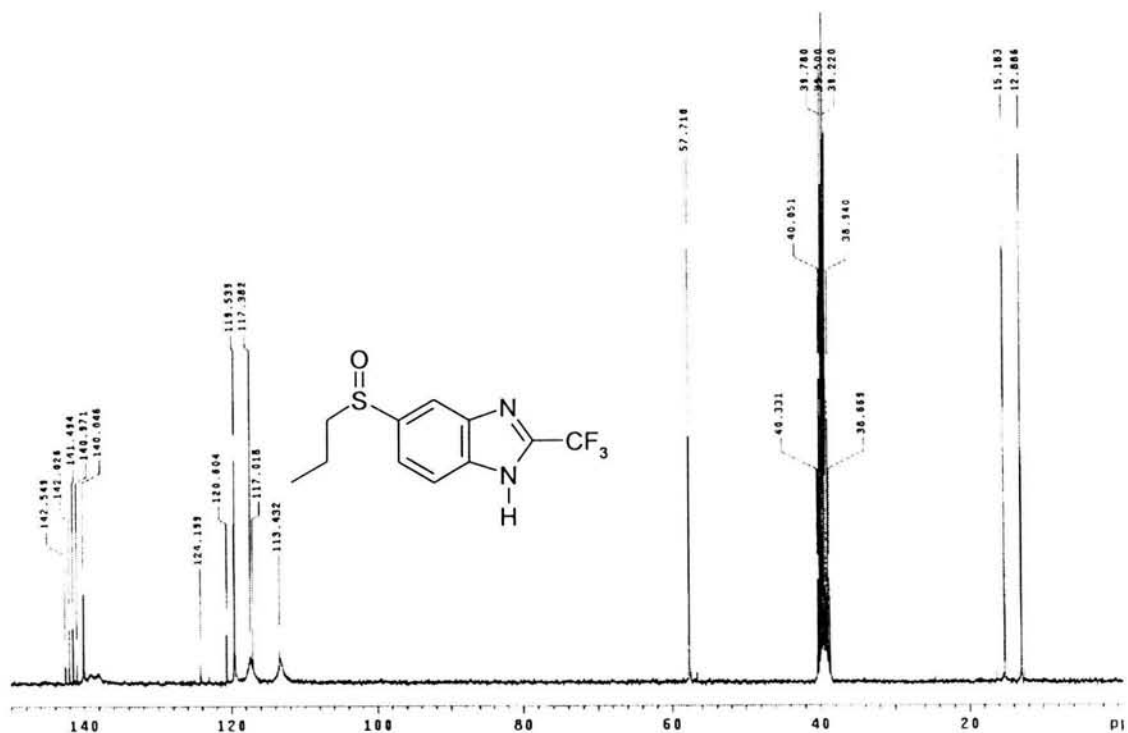
Espectro 2. Espectro de RMN ¹H del 5(6)-(Propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (1)



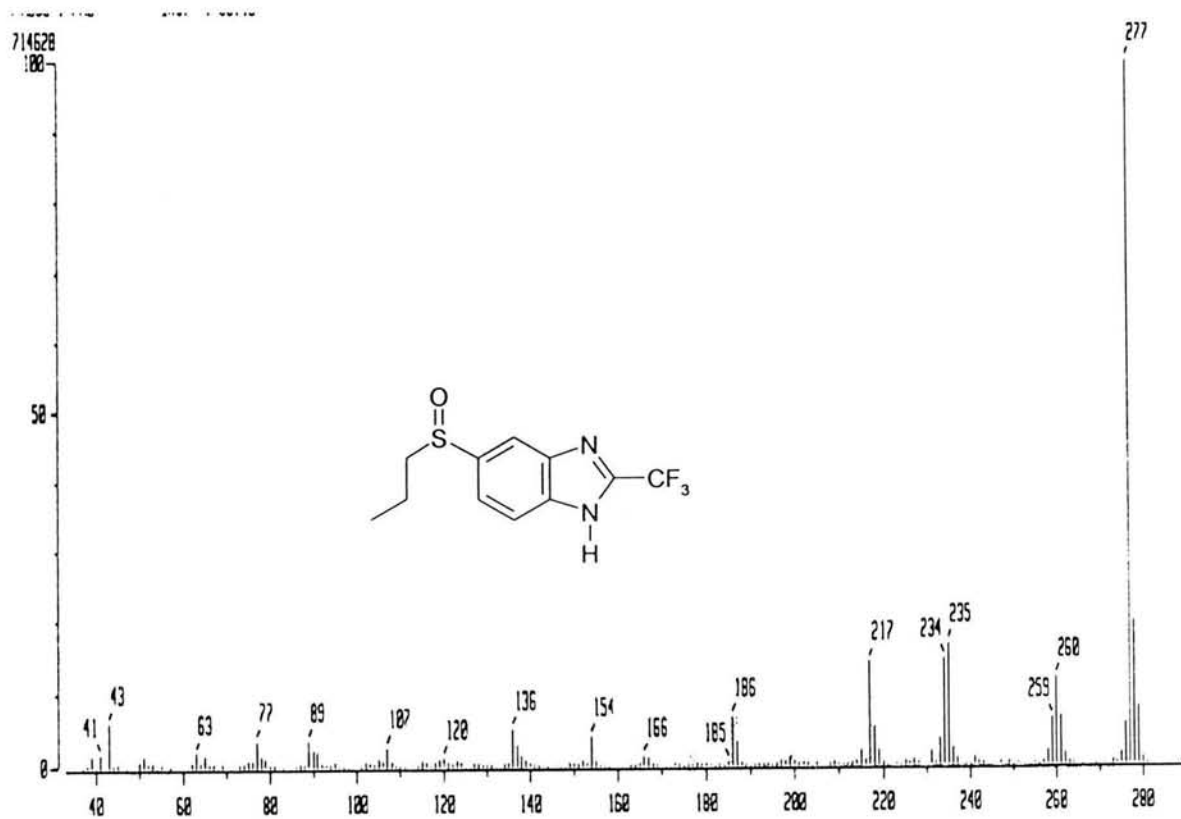
Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C del 5(6)-(Propiltilio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (1)



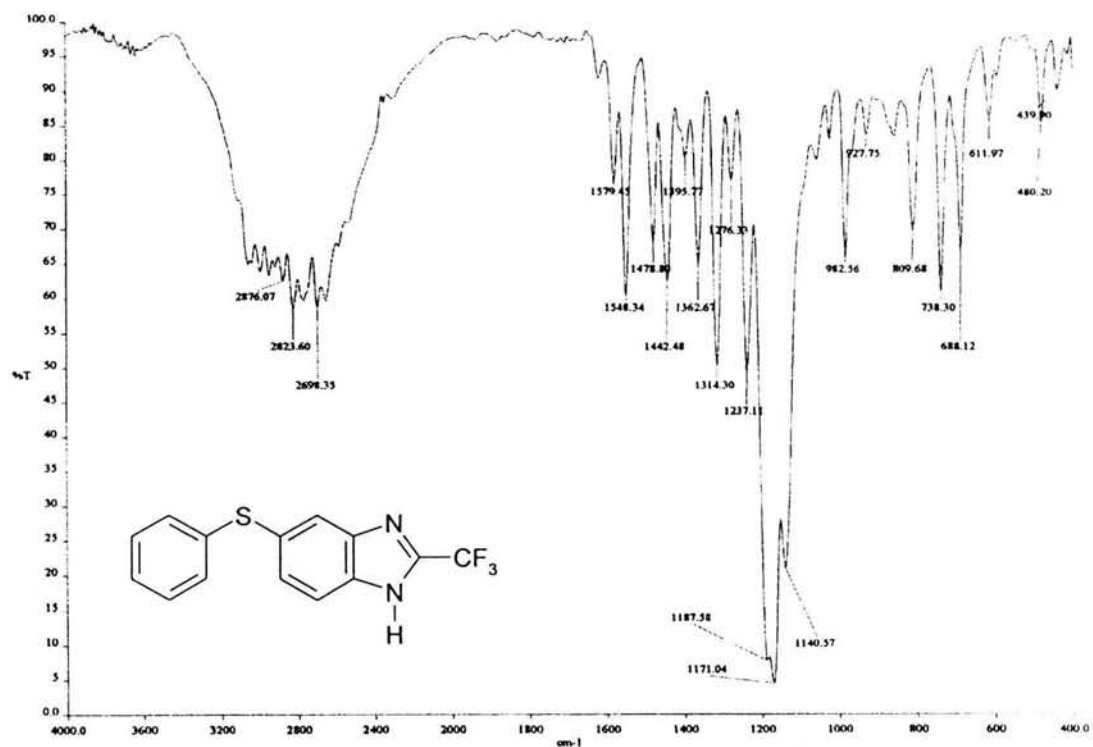
Espectro 4. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(Propiltilio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (1)



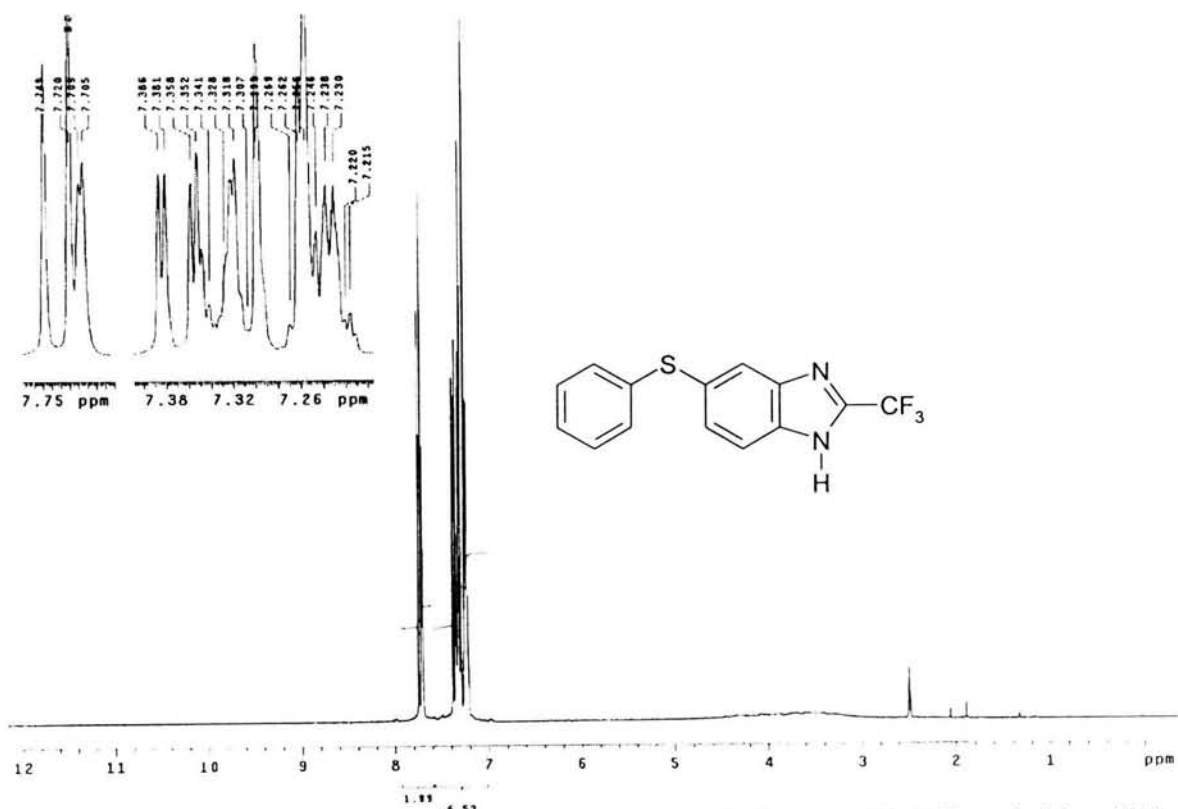
Espectro 7. Espectro de RMN ^{13}C del 5(6)-(Propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (2)



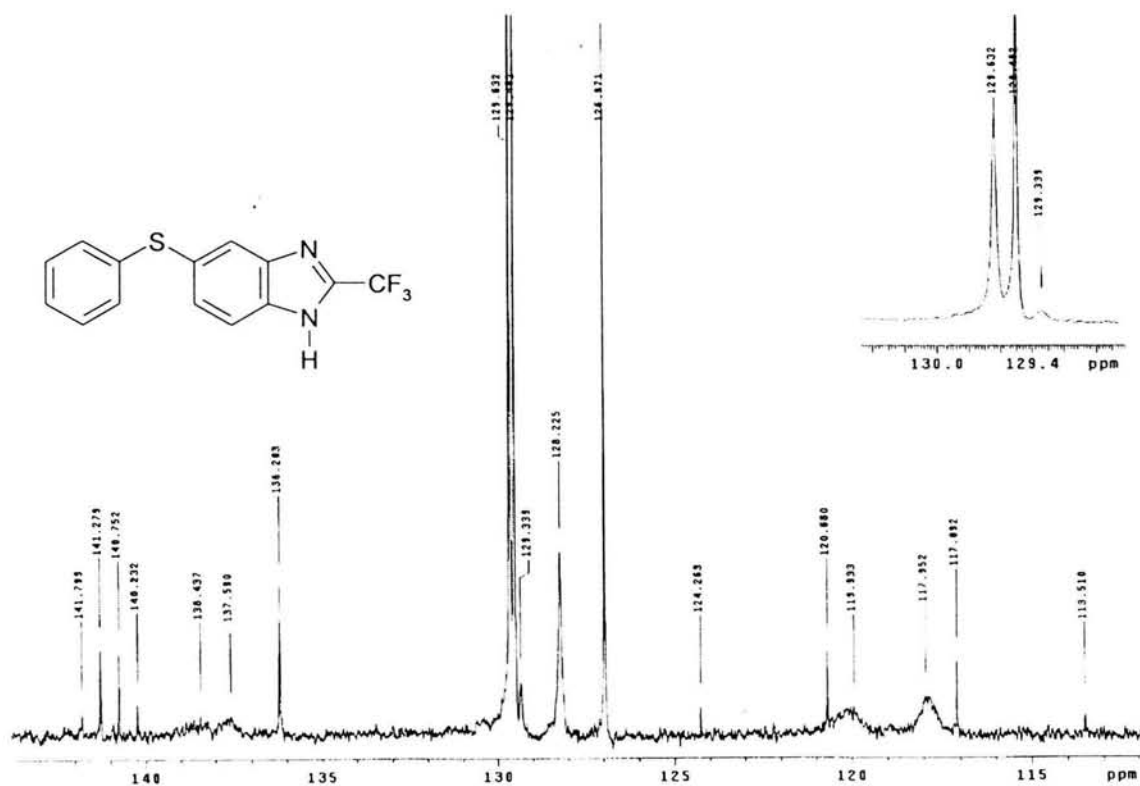
Espectro 8. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(Propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (2)



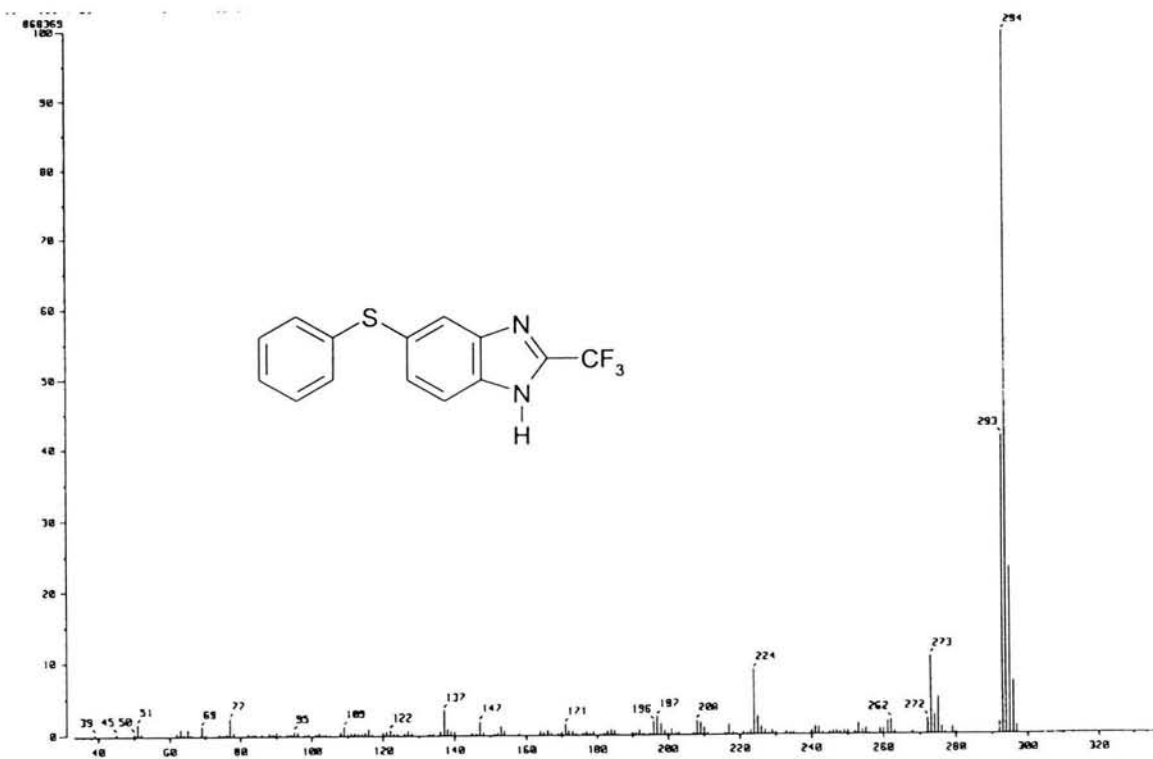
Espectro 9. Espectro de IR del 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (3)



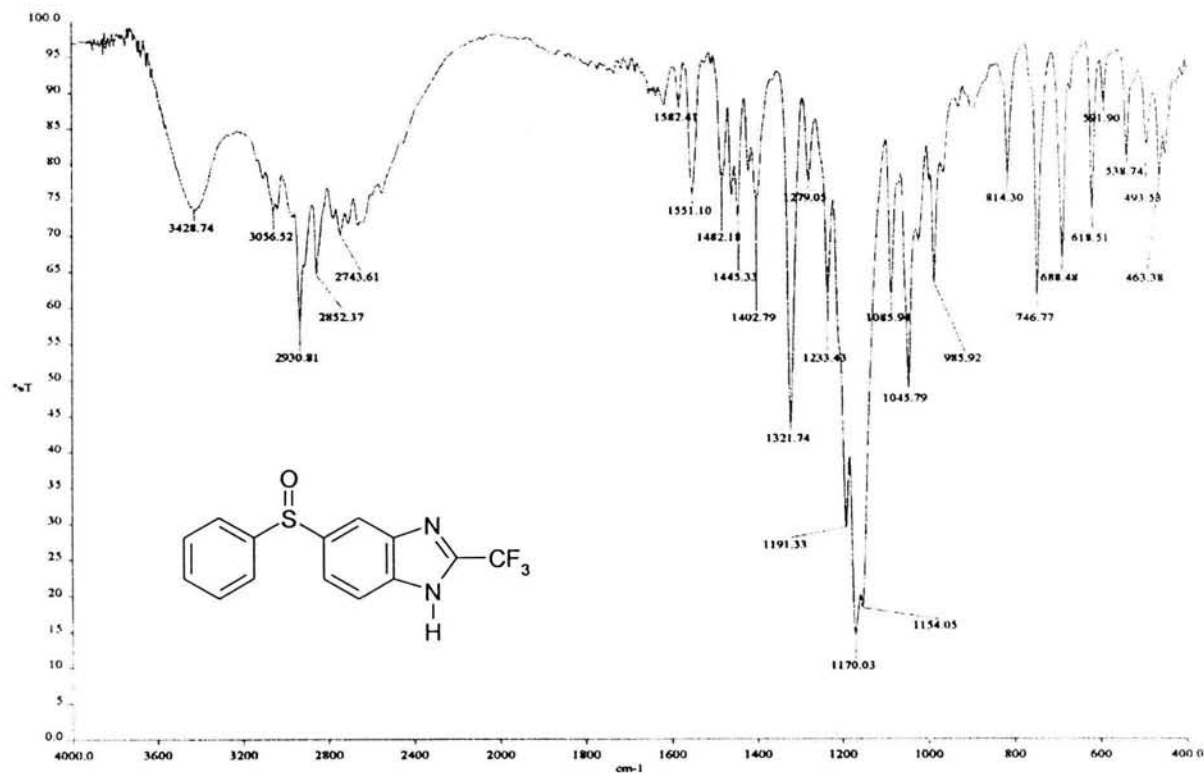
Espectro 10. Espectro de RMN ¹H del 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (3)



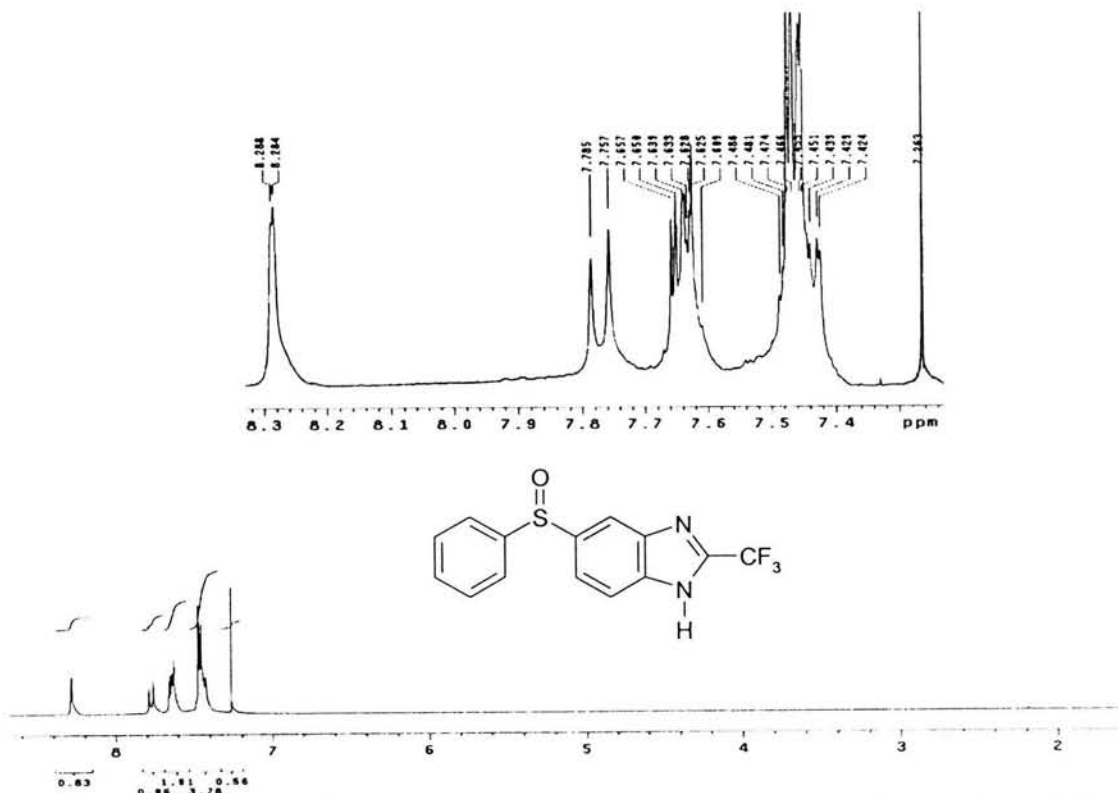
Espectro 11. Espectro de RMN ^{13}C del 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (3)



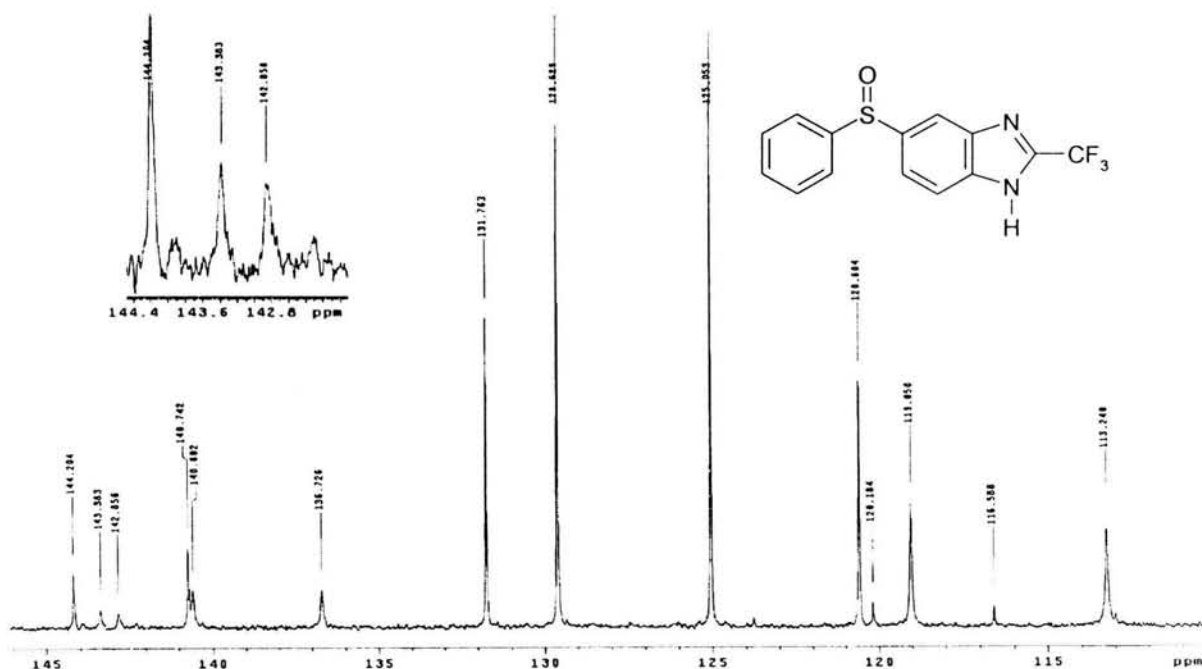
Espectro 12. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(Feniltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (3)



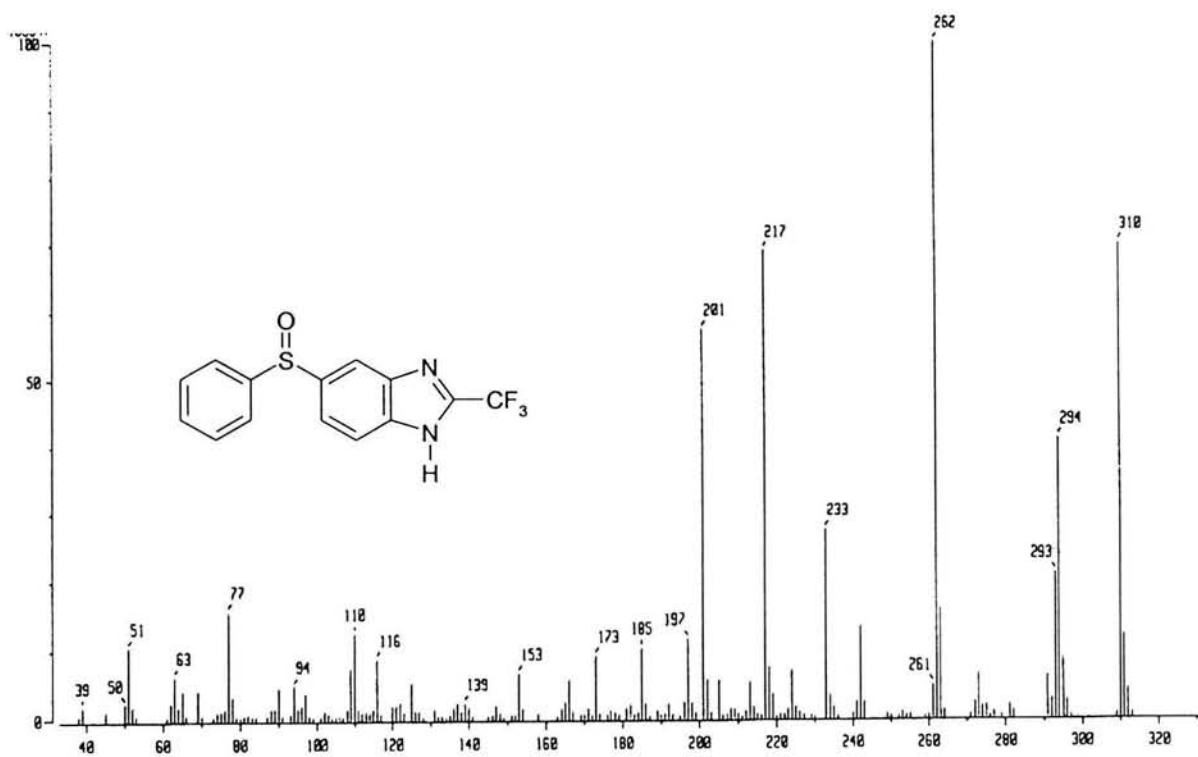
Espectro 13. Espectro de IR del 5(6)-(Fenilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (4)



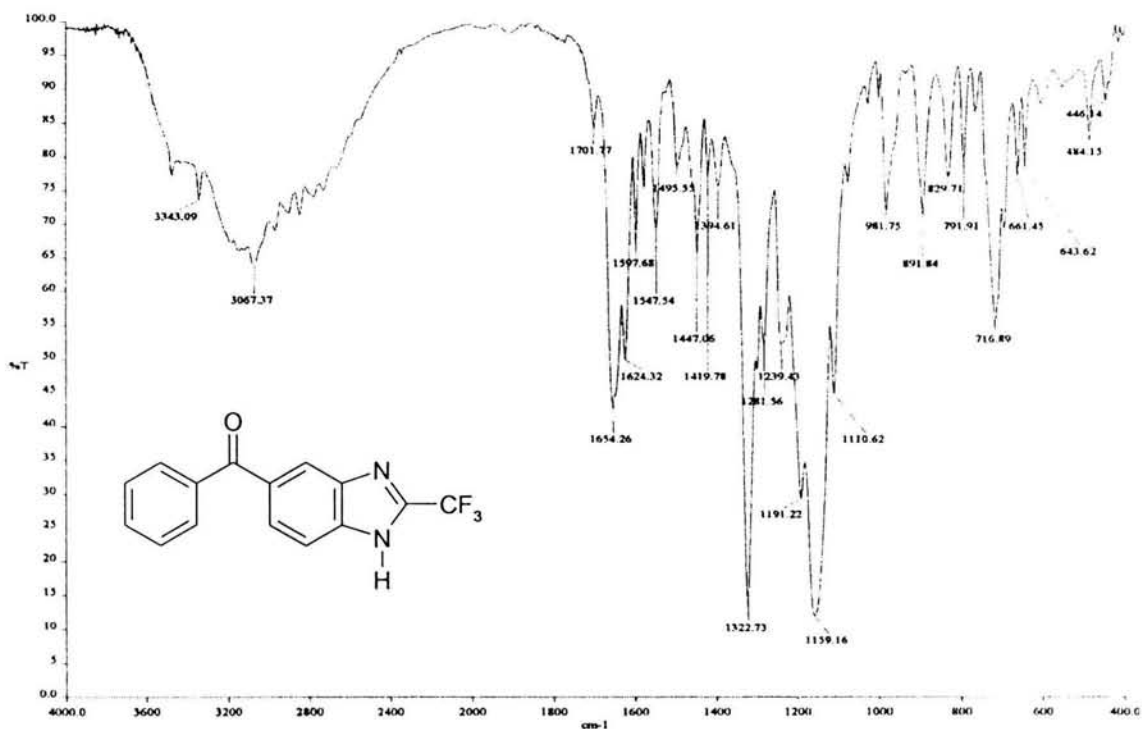
Espectro 14. Espectro de RMN ¹H del 5(6)-(Fenilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (4)



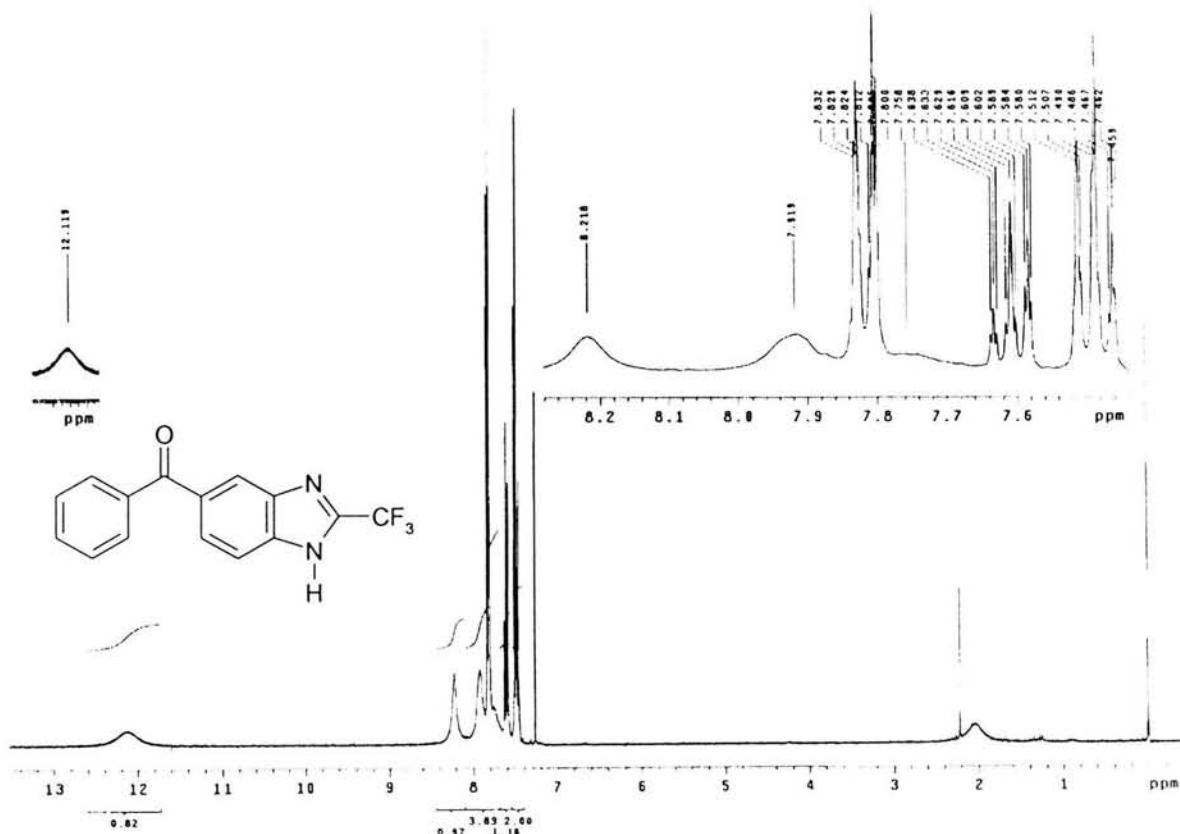
Espectro 15. Espectro de RMN ^{13}C del 5(6)-(Fenilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (4)



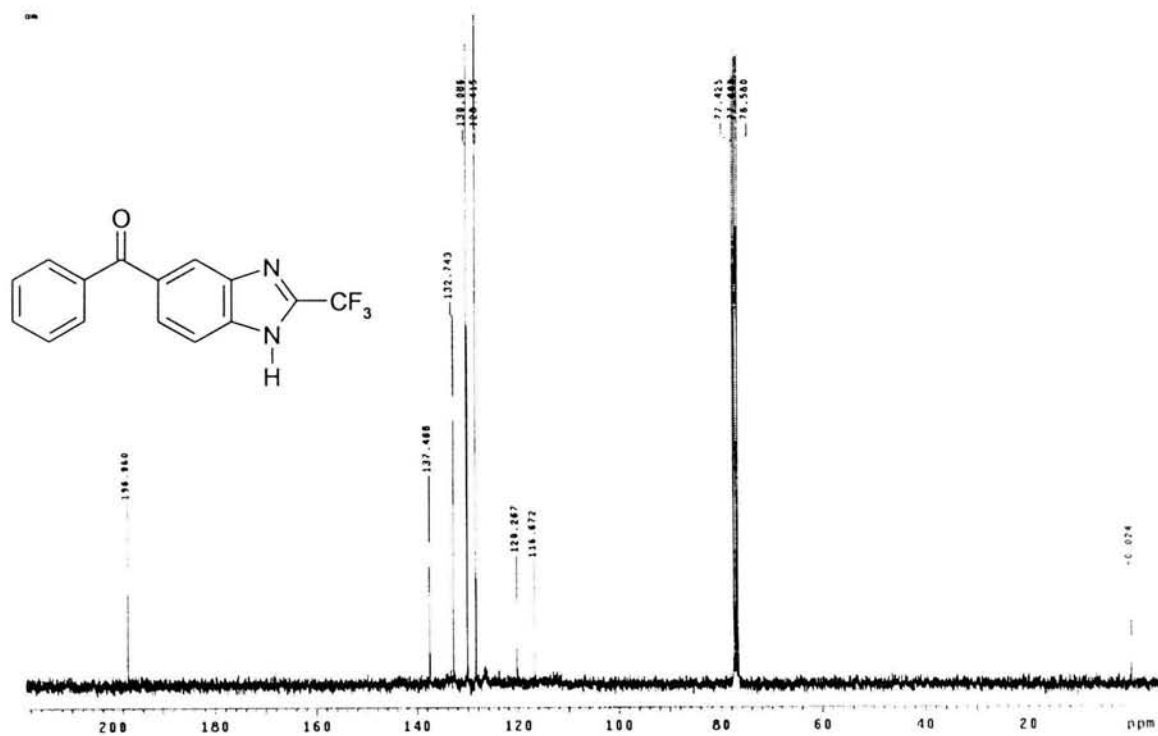
Espectro 16. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(Fenilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (4)



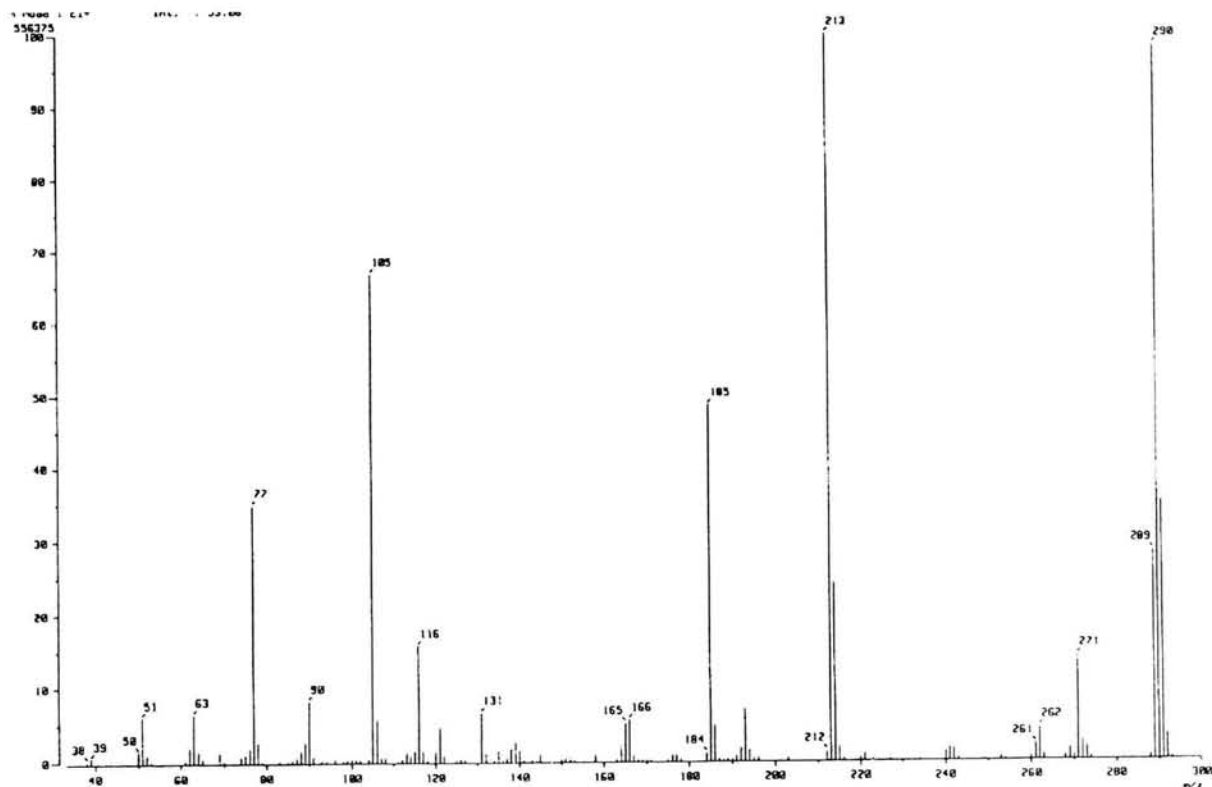
Espectro 17. Espectro de IR del 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (5)



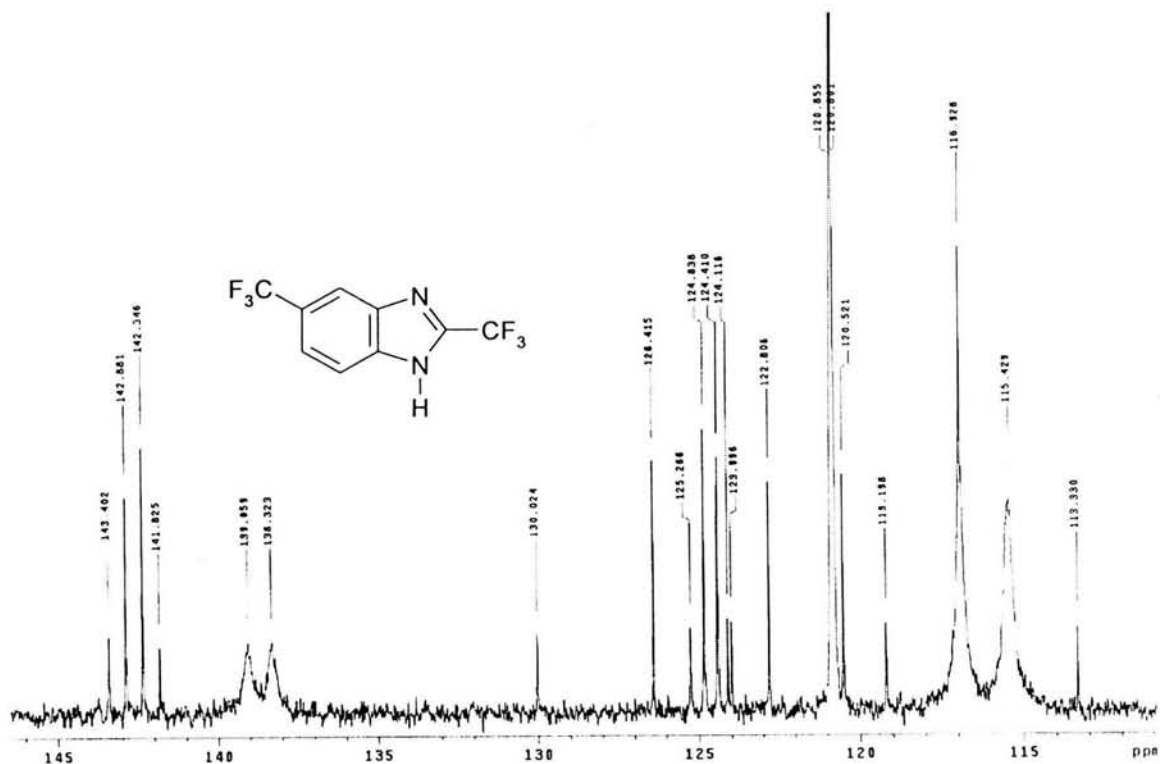
Espectro 18. Espectro de RMN ^1H del 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (5)



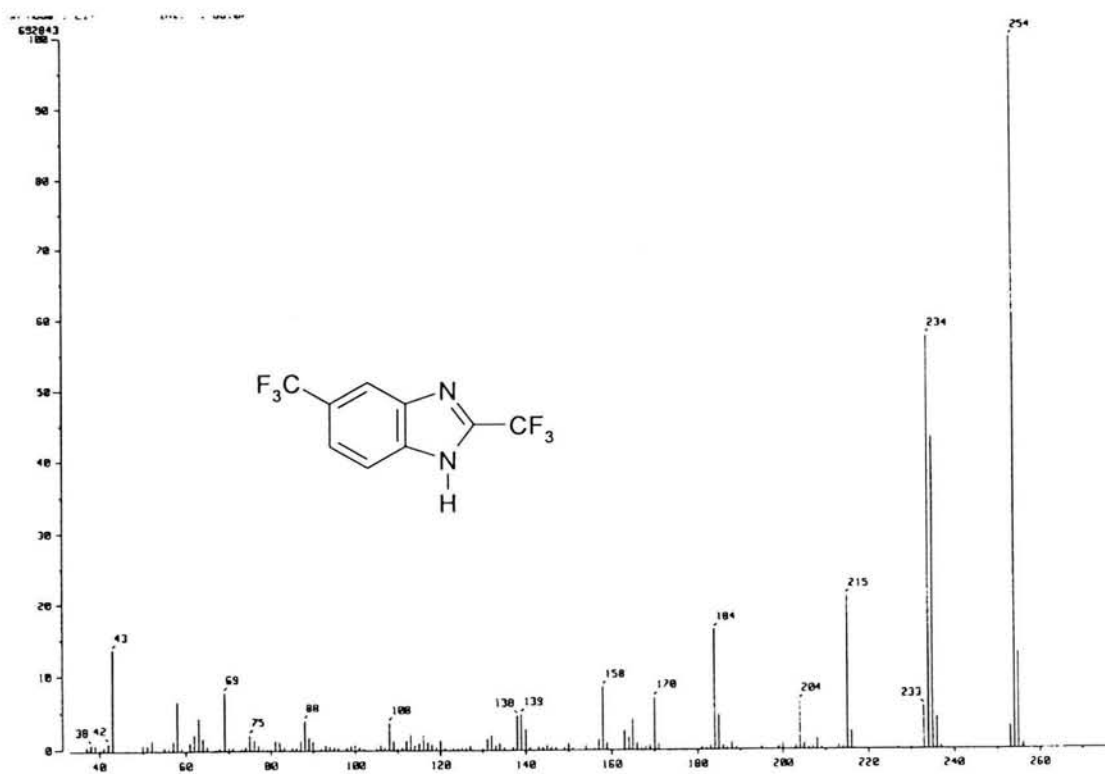
Espectro 19. Espectro de RMN ^{13}C del 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (5)



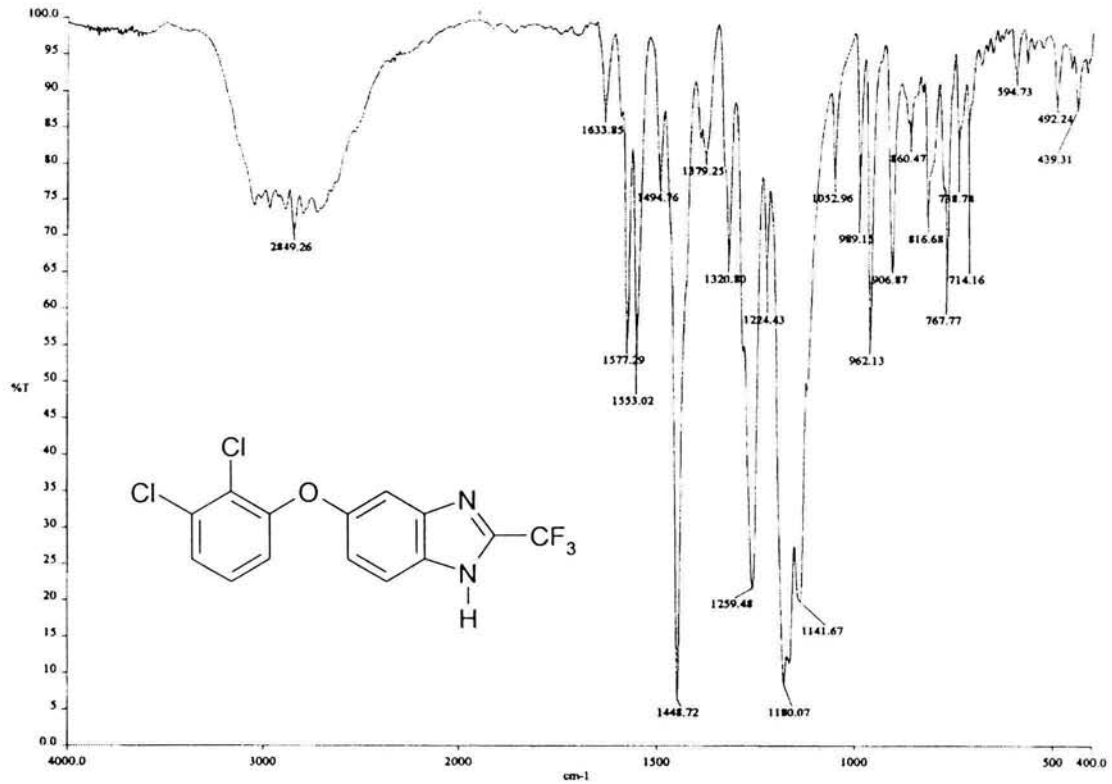
Espectro 20. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(Benzoil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (5)



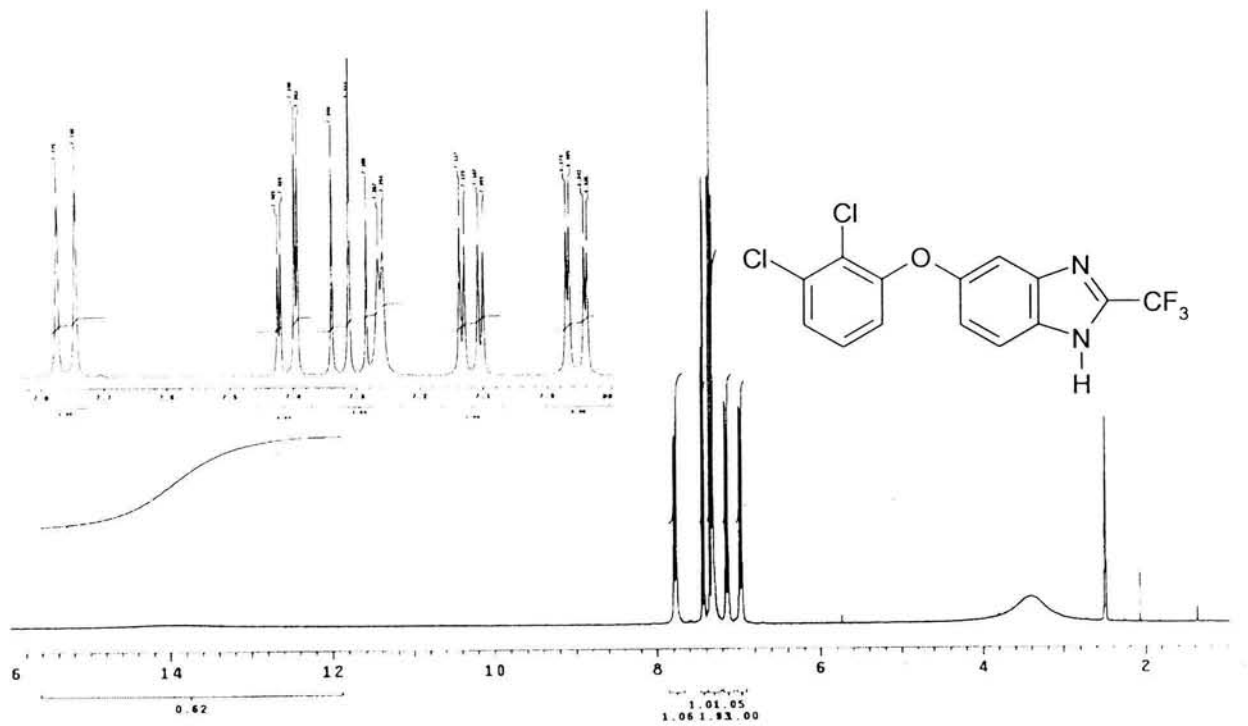
Espectro 23. Espectro de RMN ^{13}C del 2,5(6)-Bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (6)



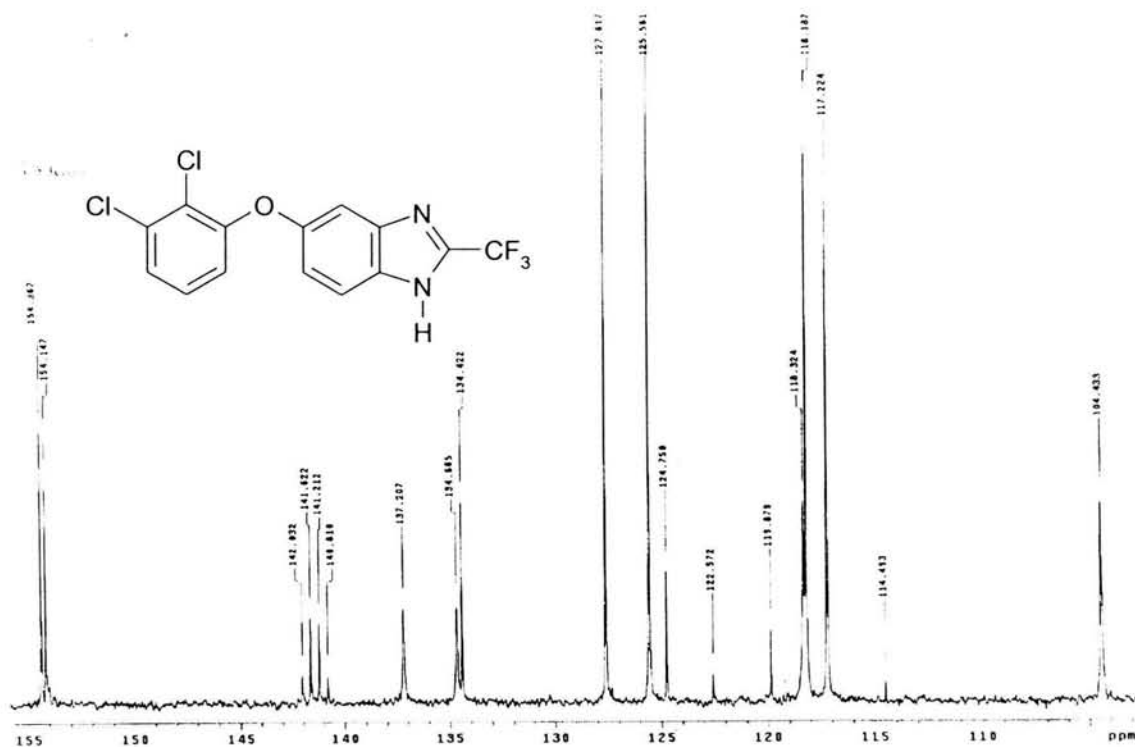
Espectro 24. Espectro de masas (IE) del 2,5(6)-Bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (6)



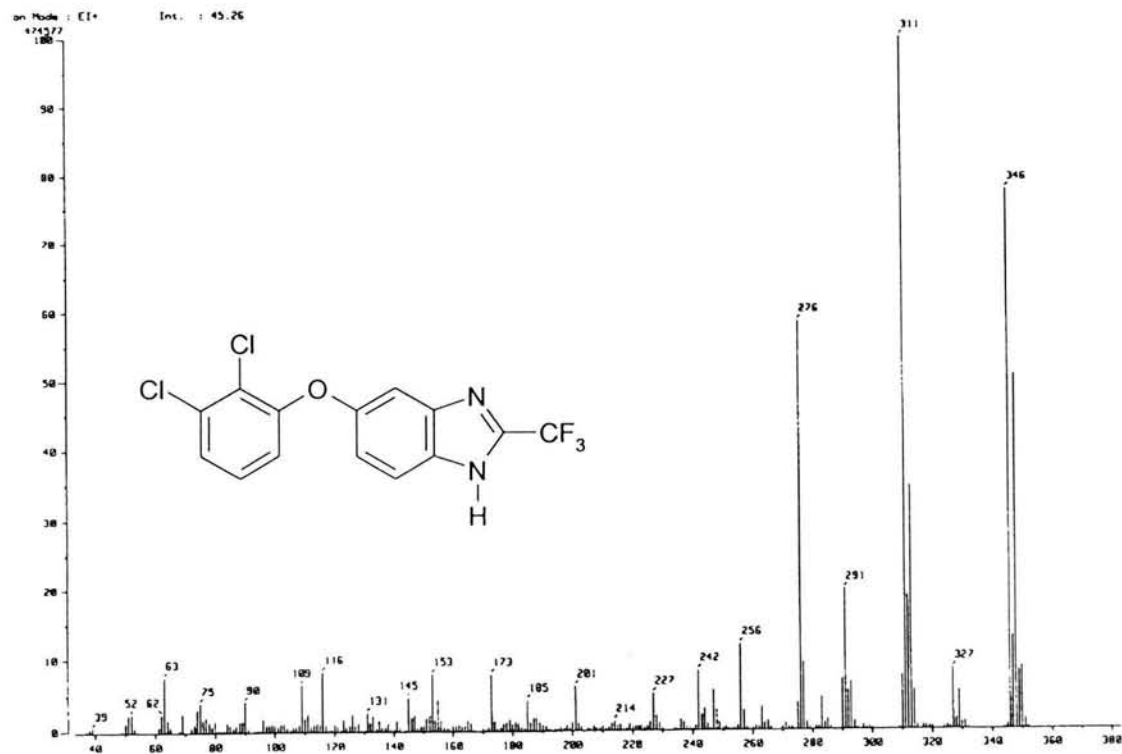
Espectro 25. Espectro de IR del 5(6)-(2,3-Diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7)



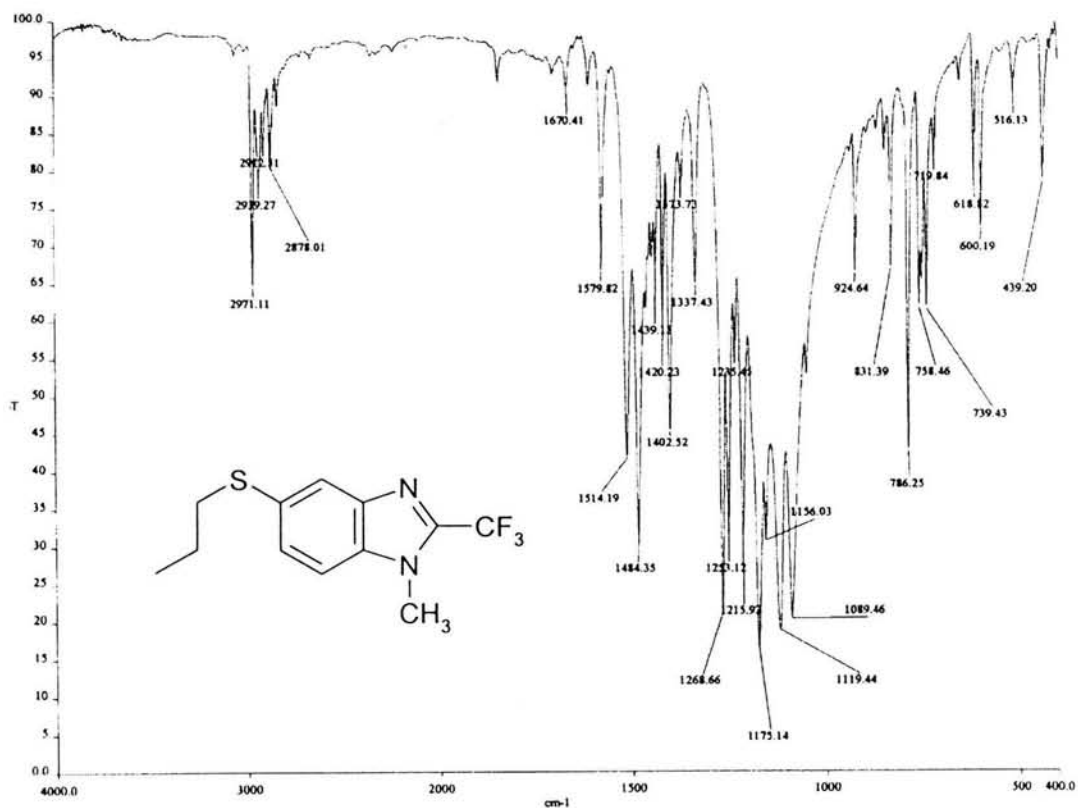
Espectro 26. Espectro de RMN ¹H del 5(6)-(2,3-Diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7)



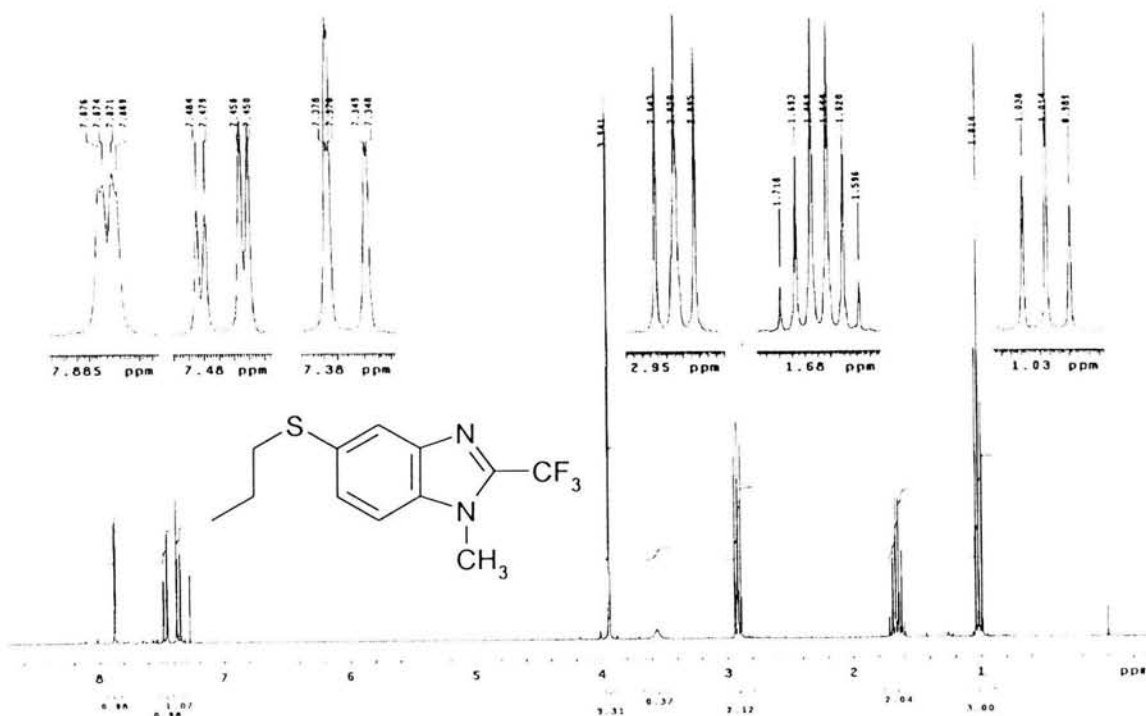
Espectro 27. Espectro de RMN ¹³C del 5(6)-(2,3-Diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7)



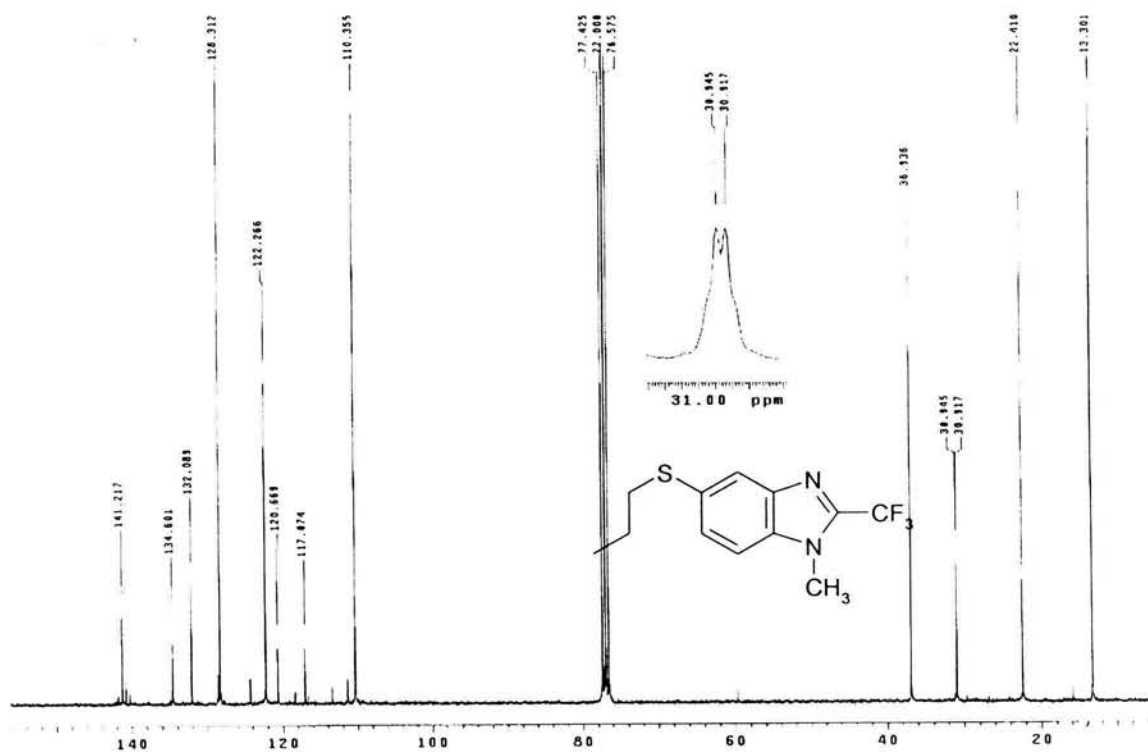
Espectro 28. Espectro de masas (IE) del 5(6)-(2,3-Diclorofenoxy)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (7)



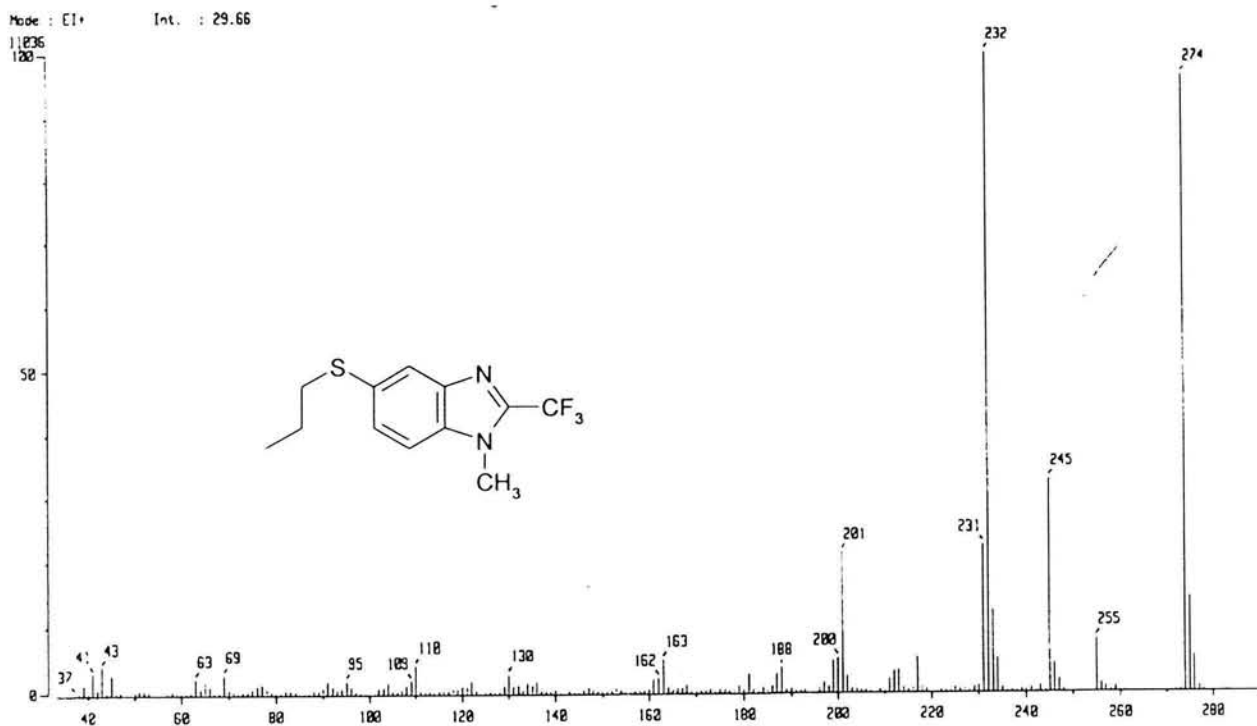
Espectro 29. Espectro de IR del 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (8)



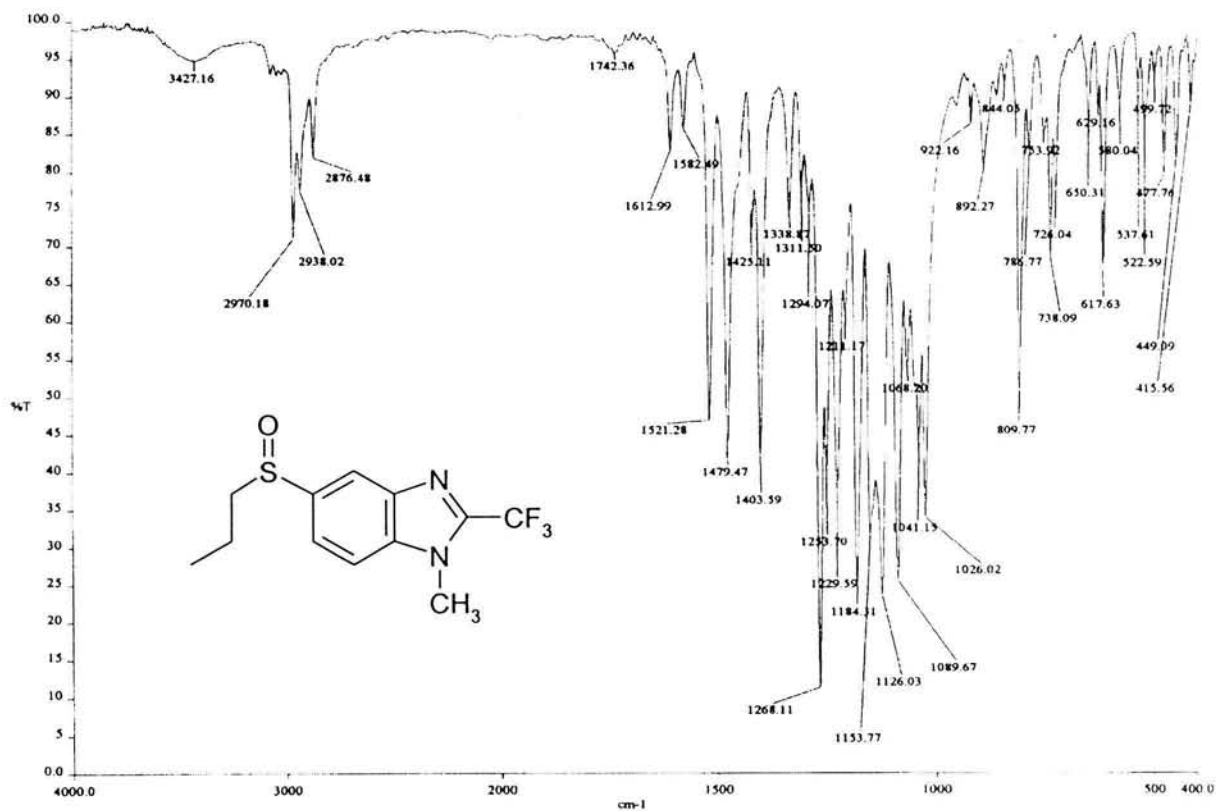
Espectro 30. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (8)



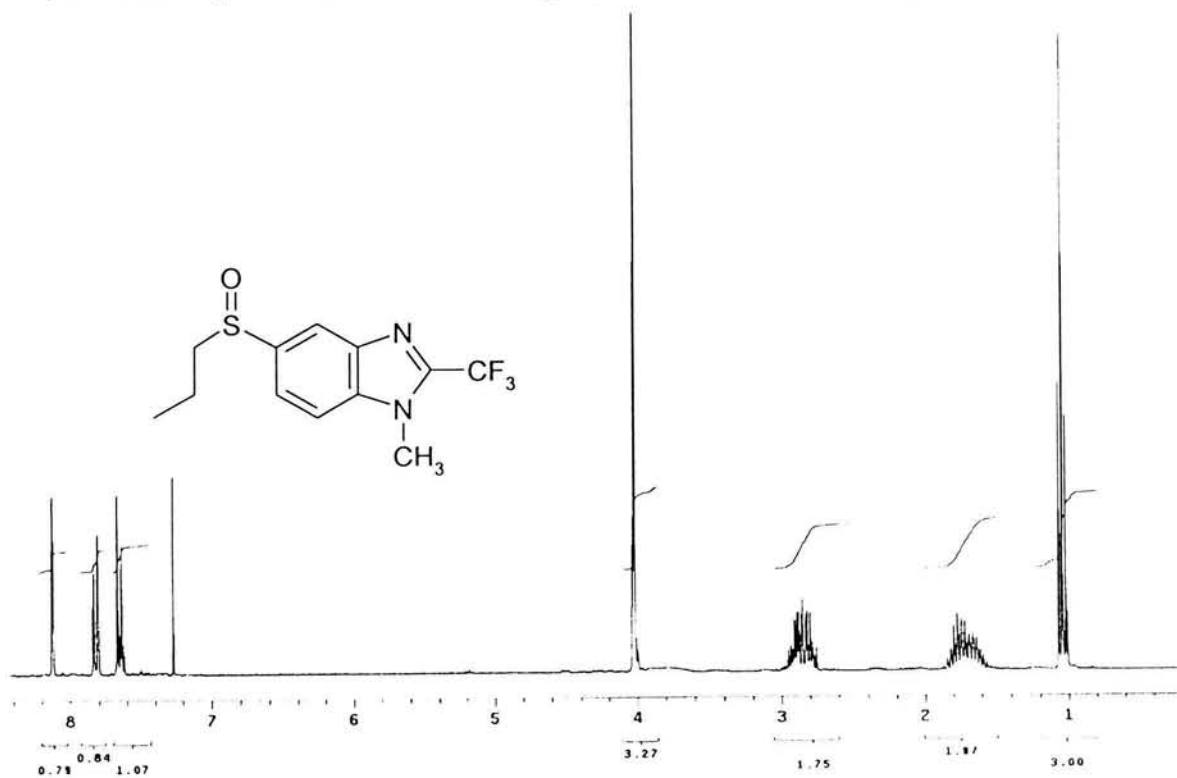
Espectro 31. Espectro de RMN ^{13}C del 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (8)



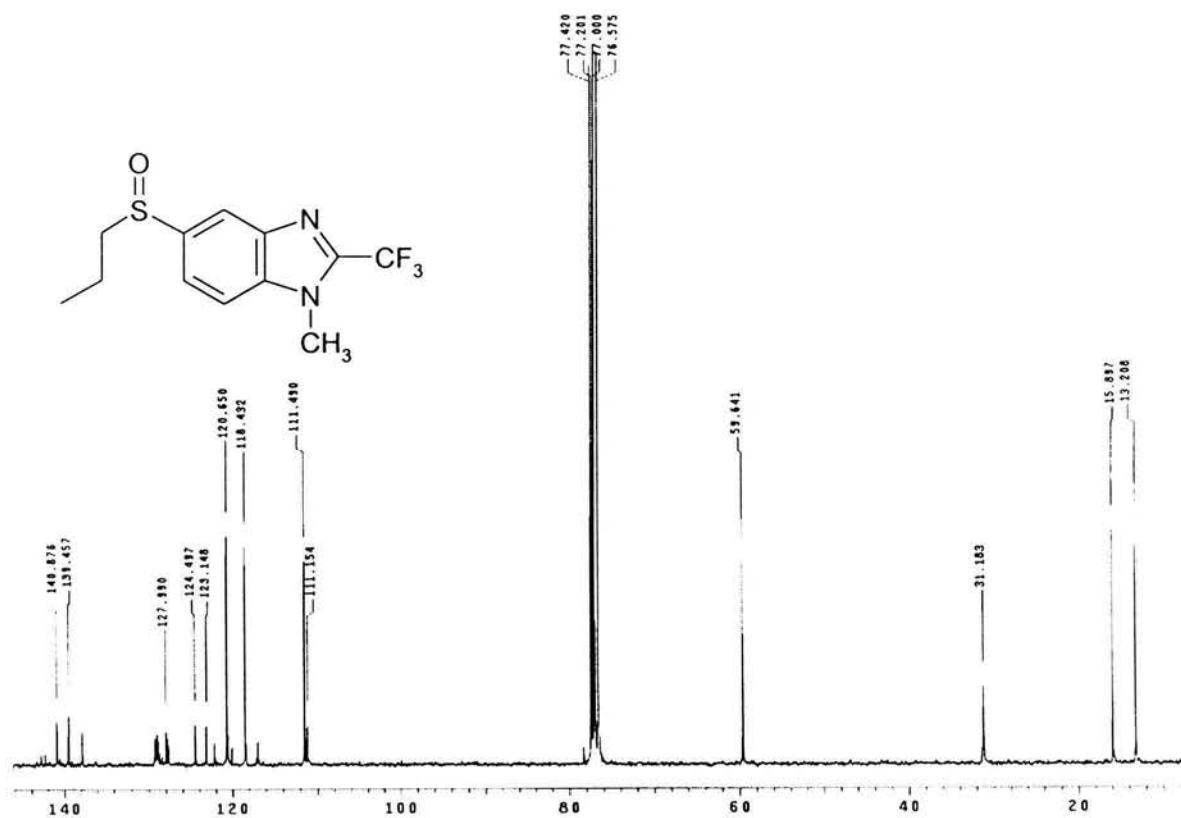
Espectro 32. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-5-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (8)



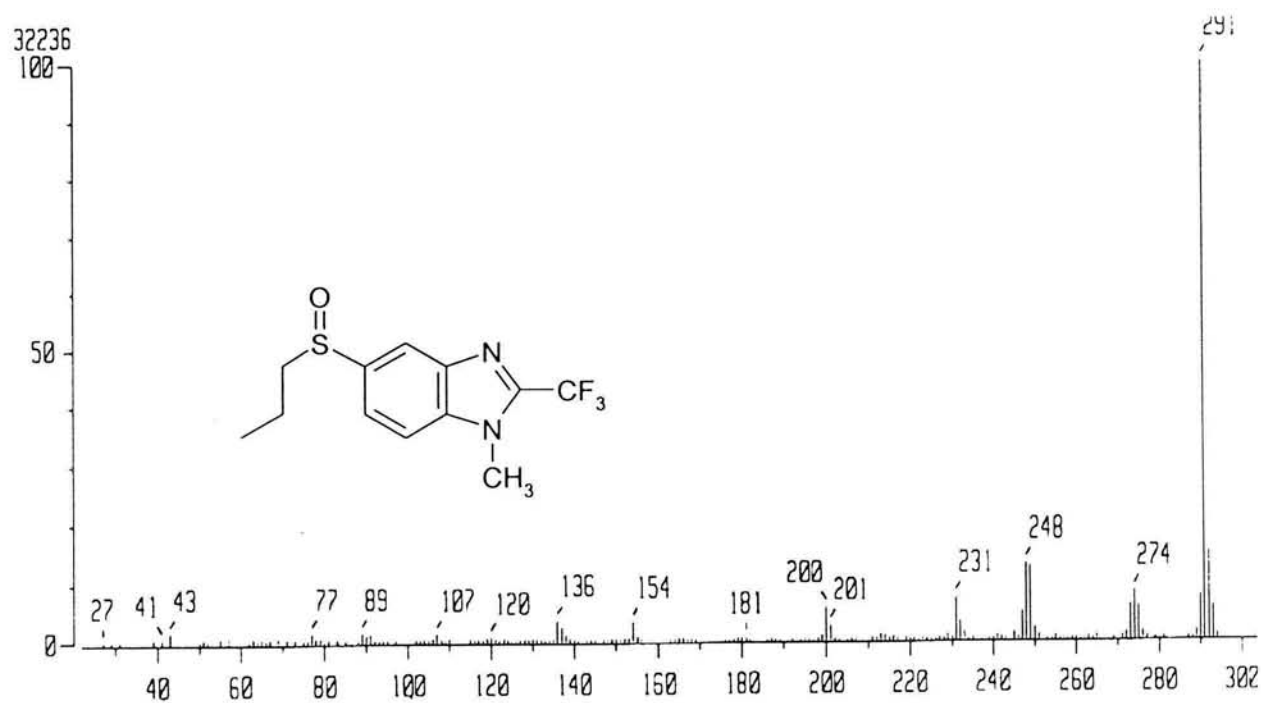
Espectro 33. Espectro de IR del 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (9)



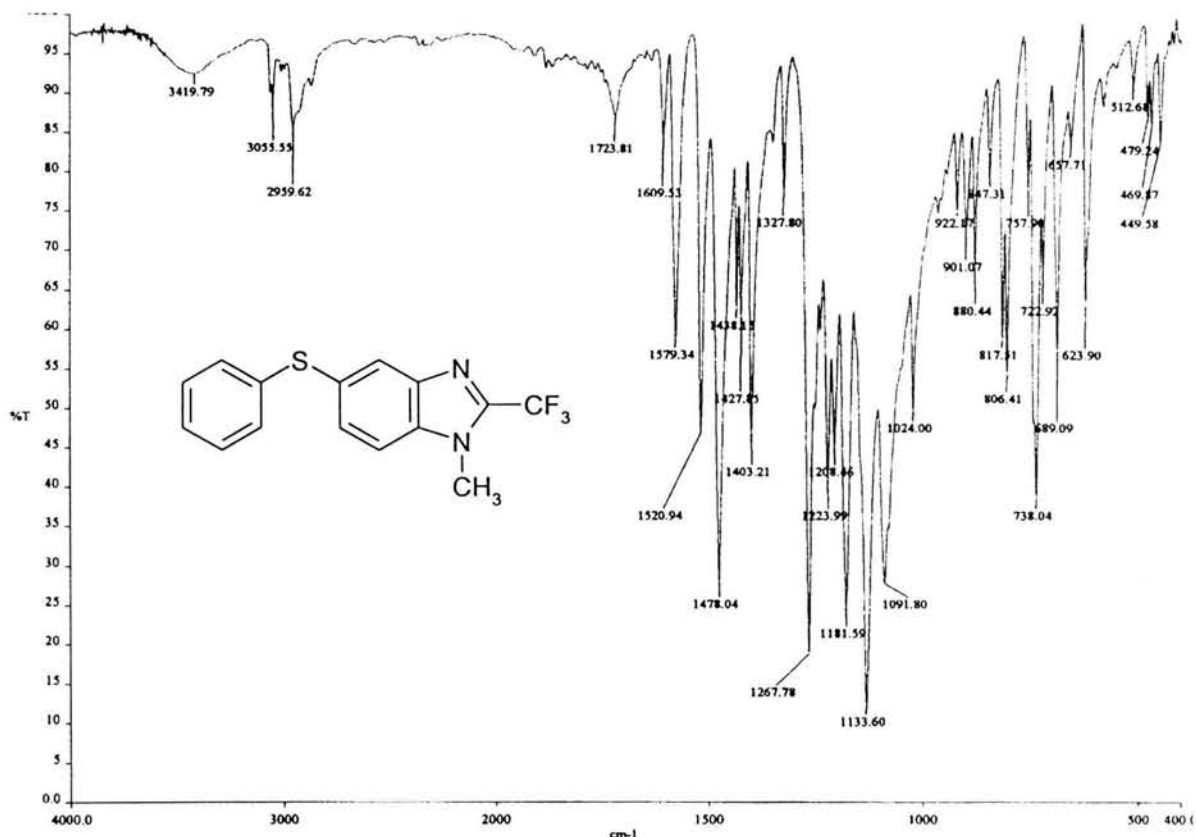
Espectro 34. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (9)



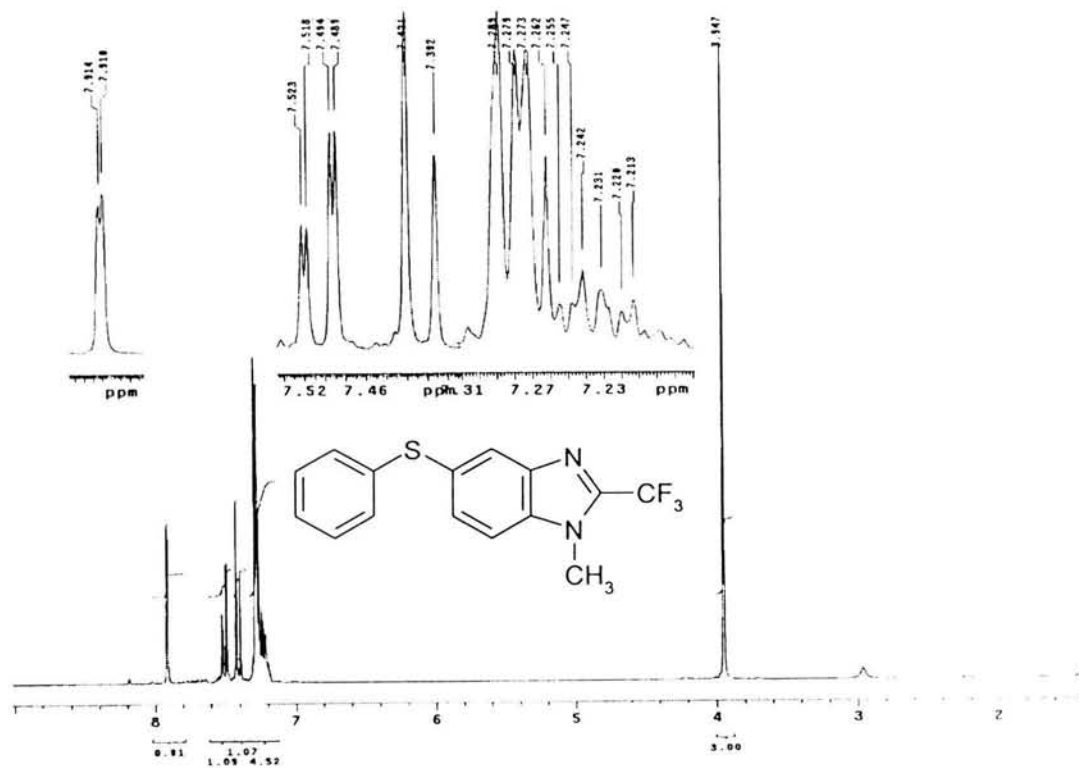
Espectro 35. Espectro de RMN ^{13}C del 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (9)



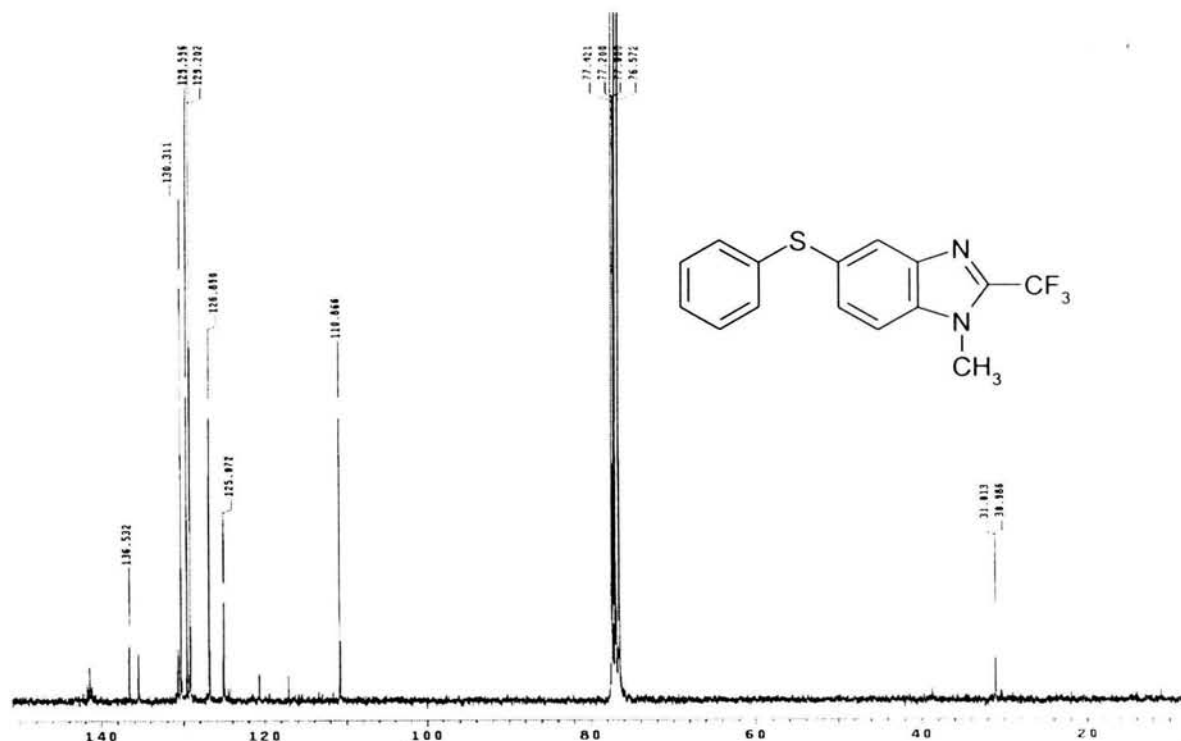
Espectro 36. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-5-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (9)



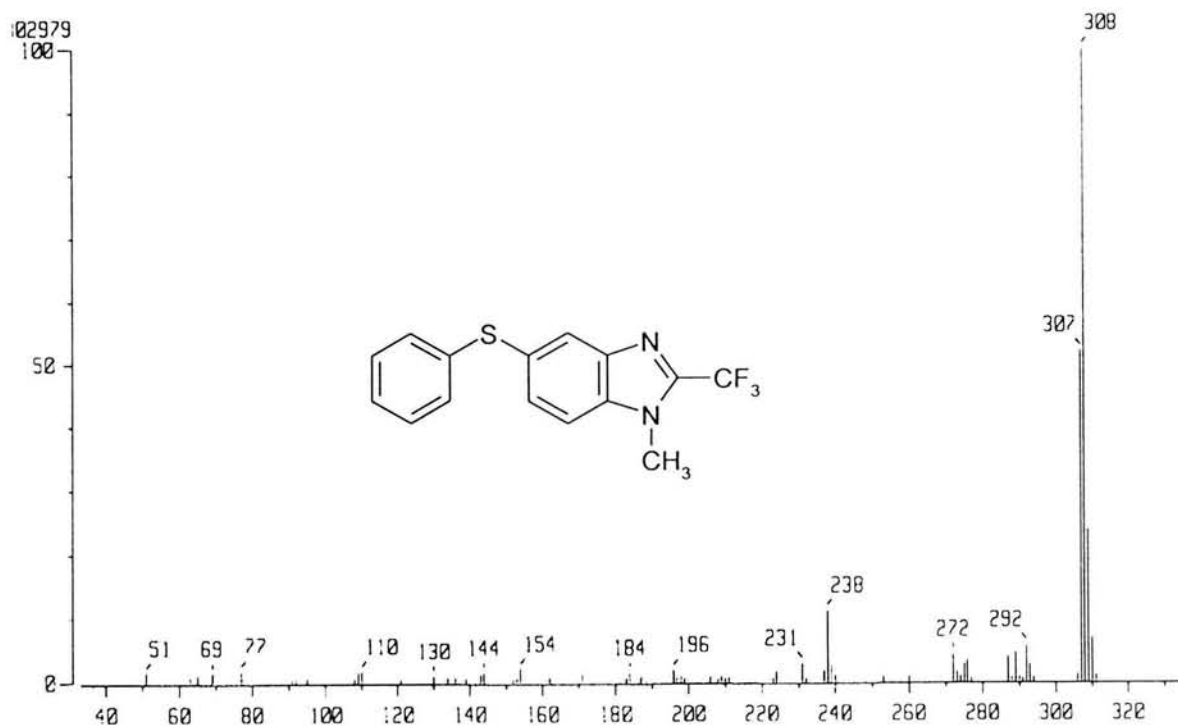
Espectro 37. Espectro de IR del 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (10)



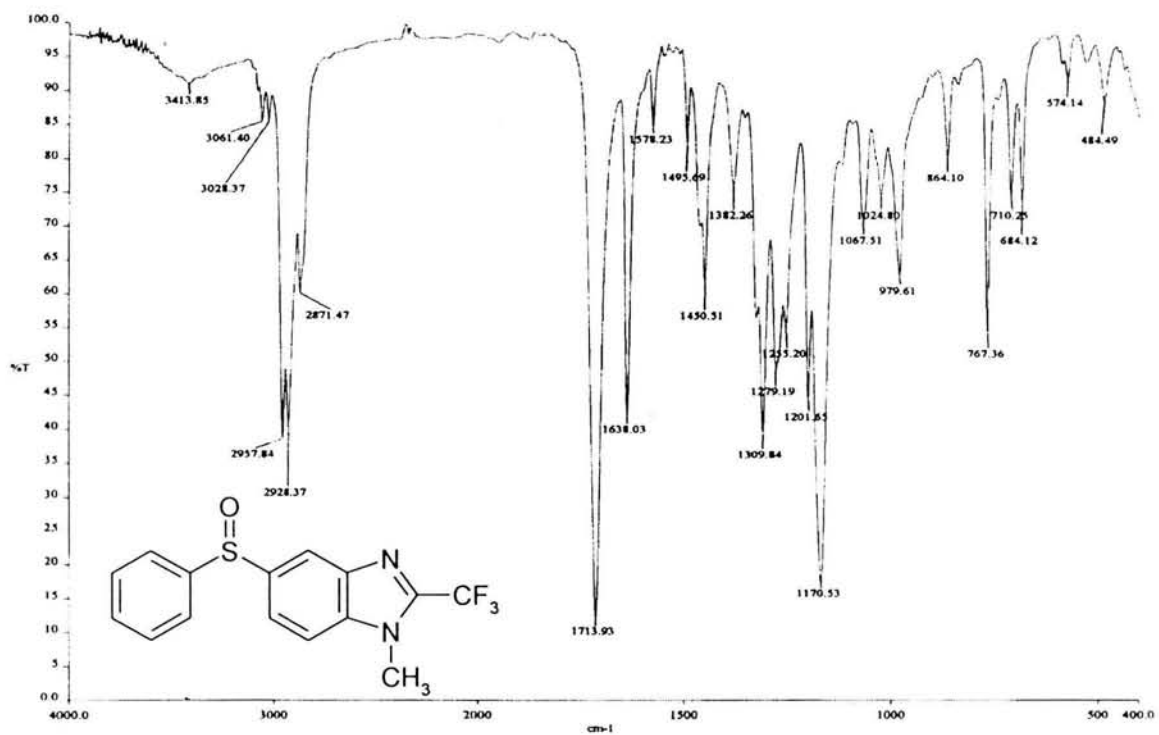
Espectro 38. Espectro de RMN ¹H del 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (10)



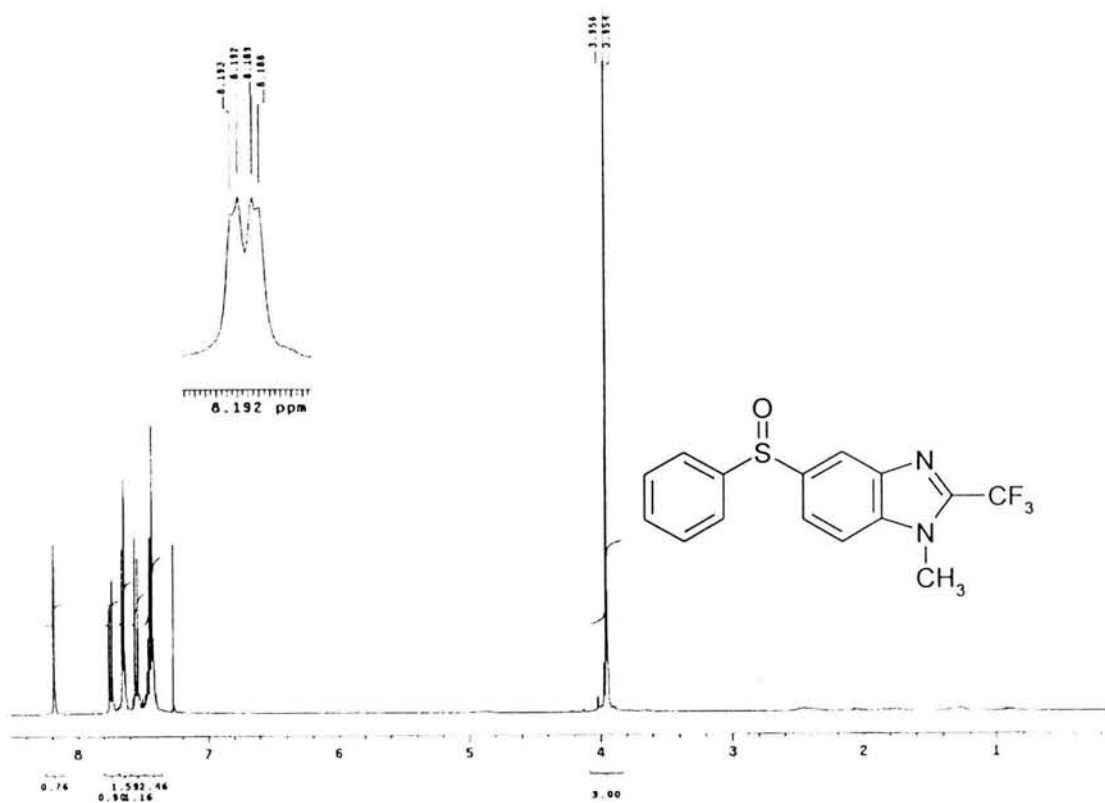
Espectro 39. Espectro de RMN ¹³C del 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (10)



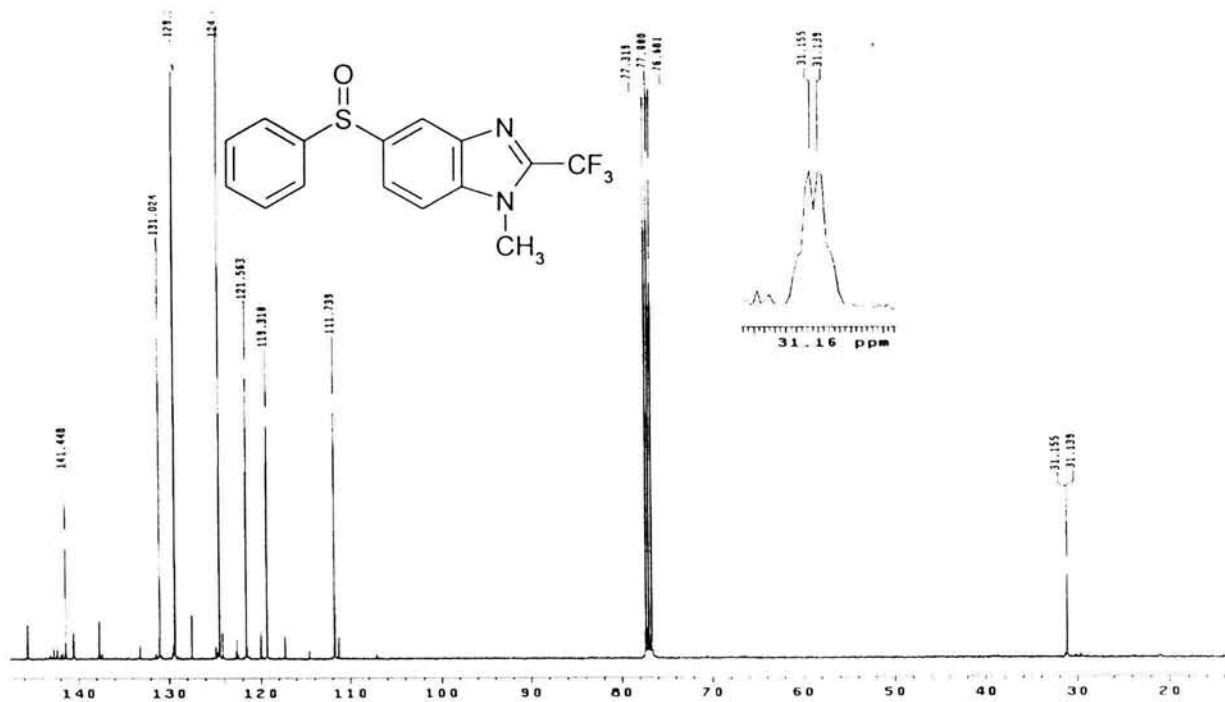
Espectro 40. Espectro de masas (IE) del 5-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (10)



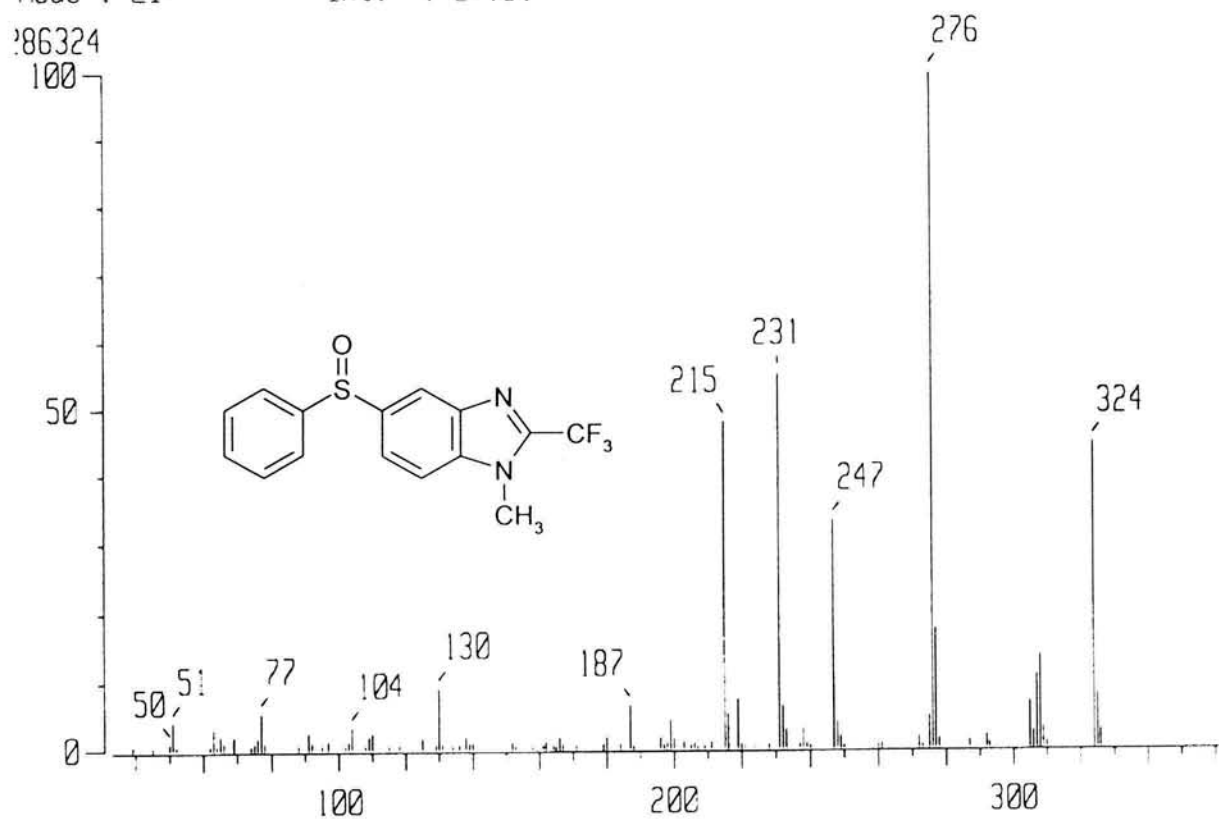
Espectro 41. Espectro de IR del 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (11)



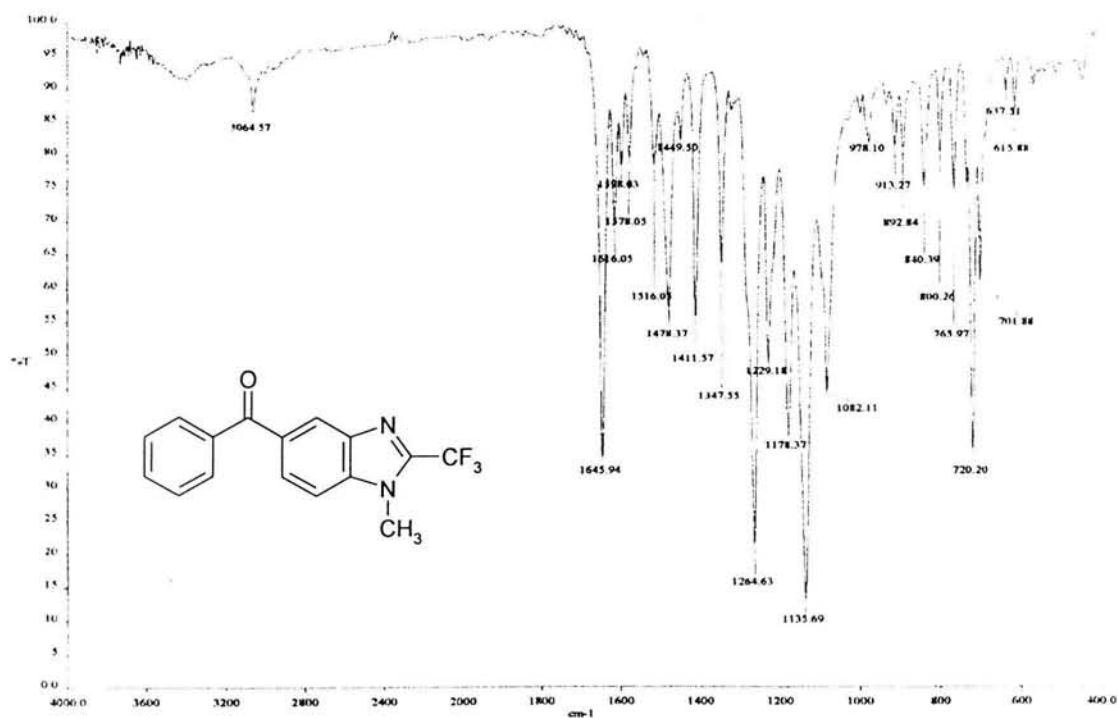
Espectro 42. Espectro de RMN ¹H del 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (11)



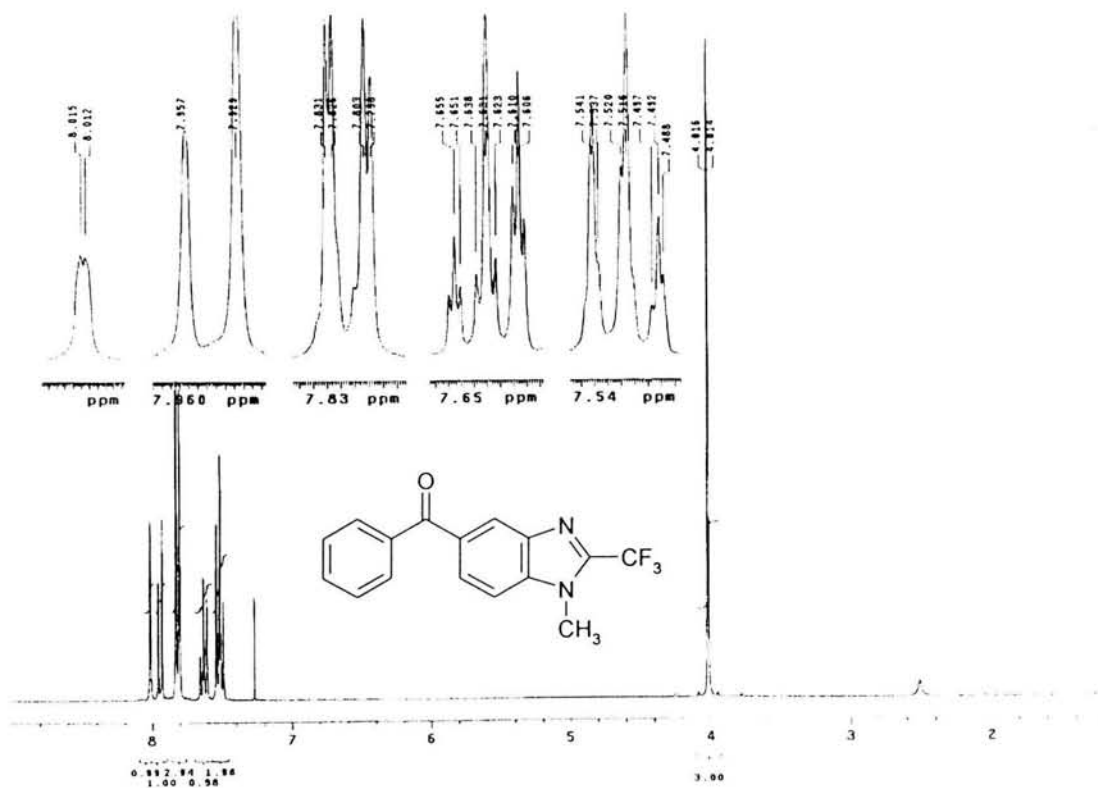
Espectro 43. Espectro de RMN ^{13}C del 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (11)



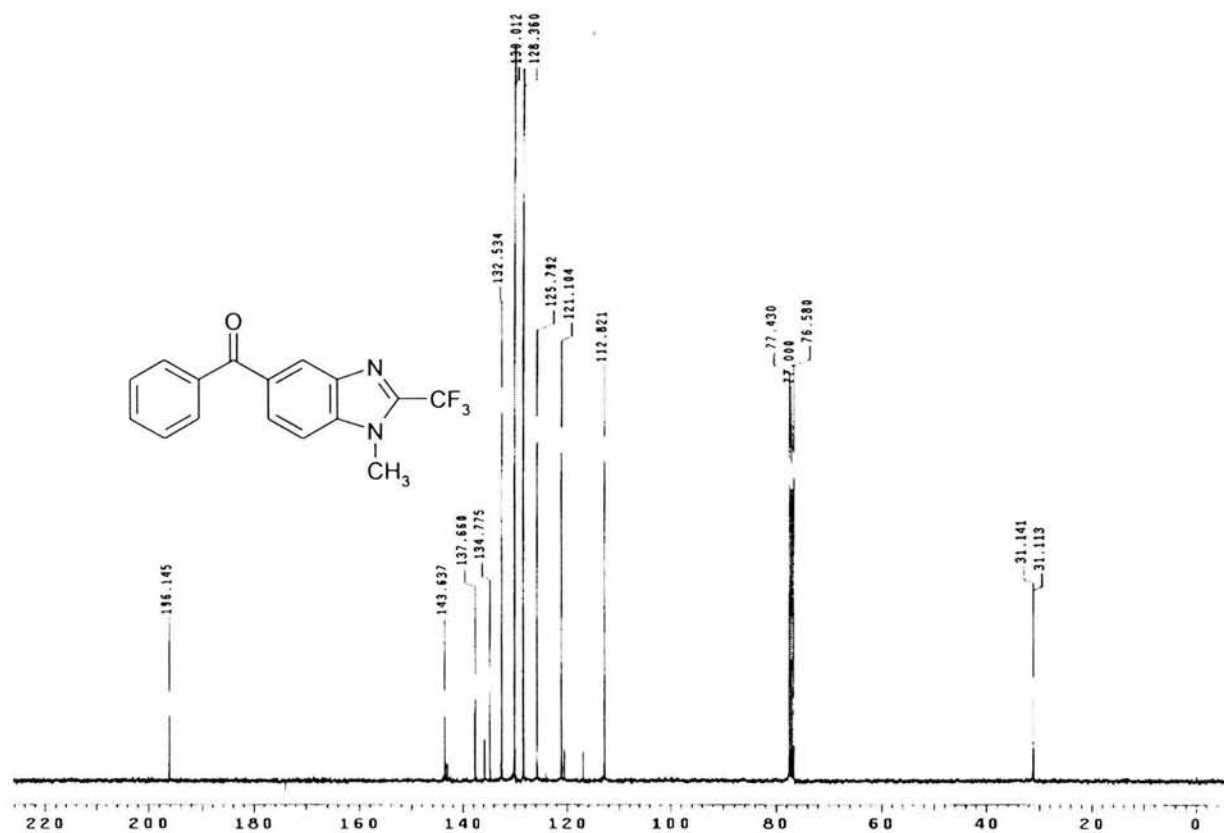
Espectro 44. Espectro de masas (IE) del 5-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (11)



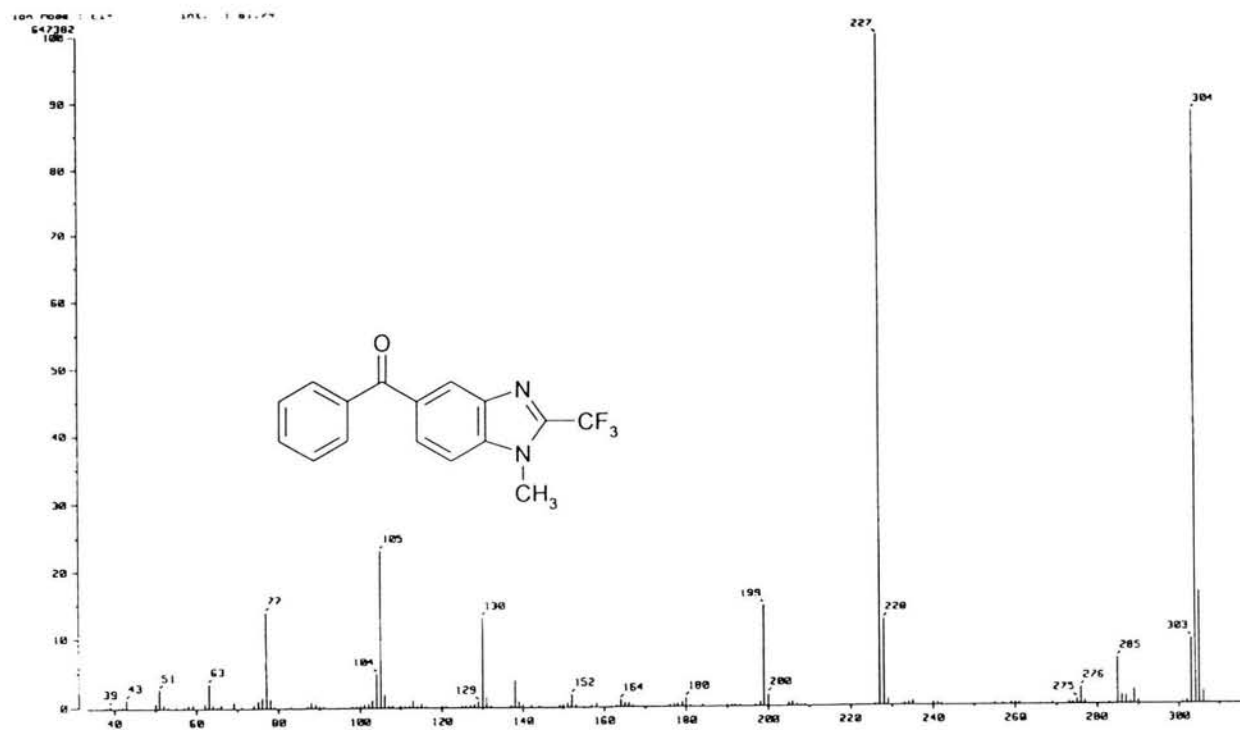
Espectro 45. Espectro de IR del 5-Benzoyl-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (12)



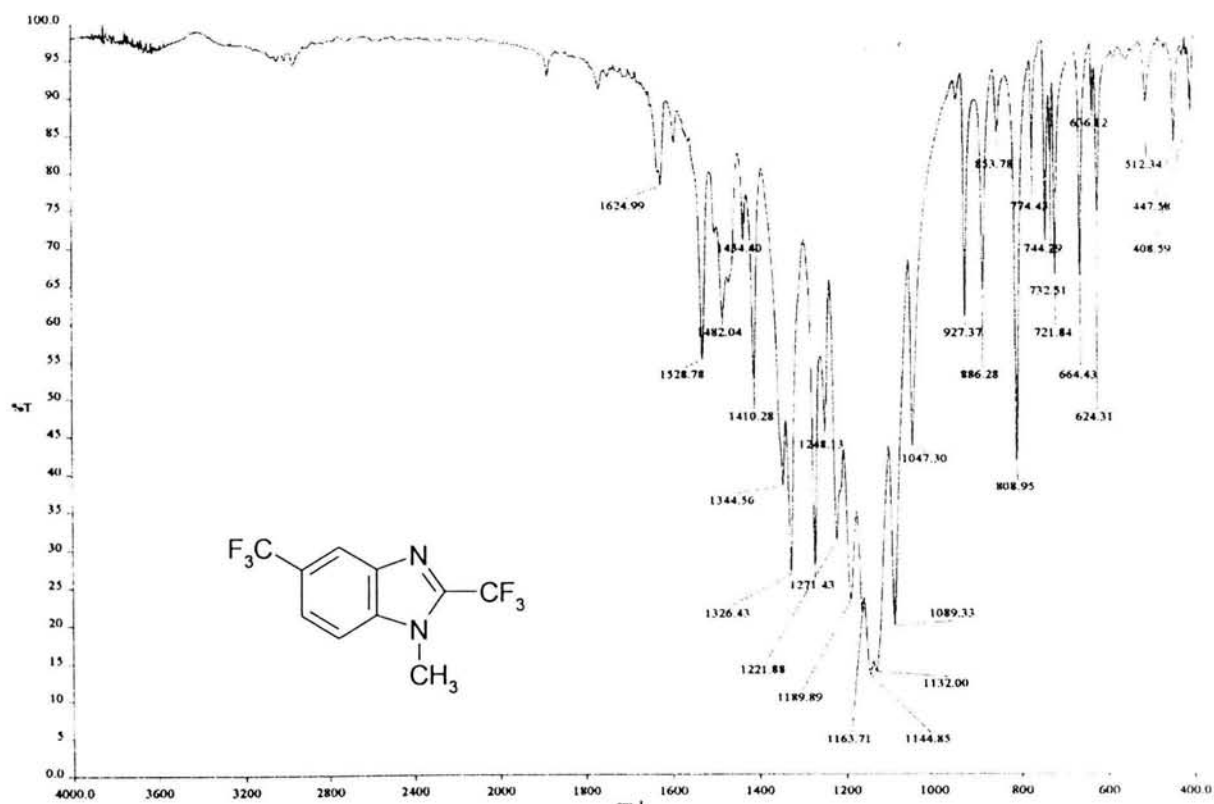
Espectro 46. Espectro de RMN ¹H del 5-Benzoyl-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (12)



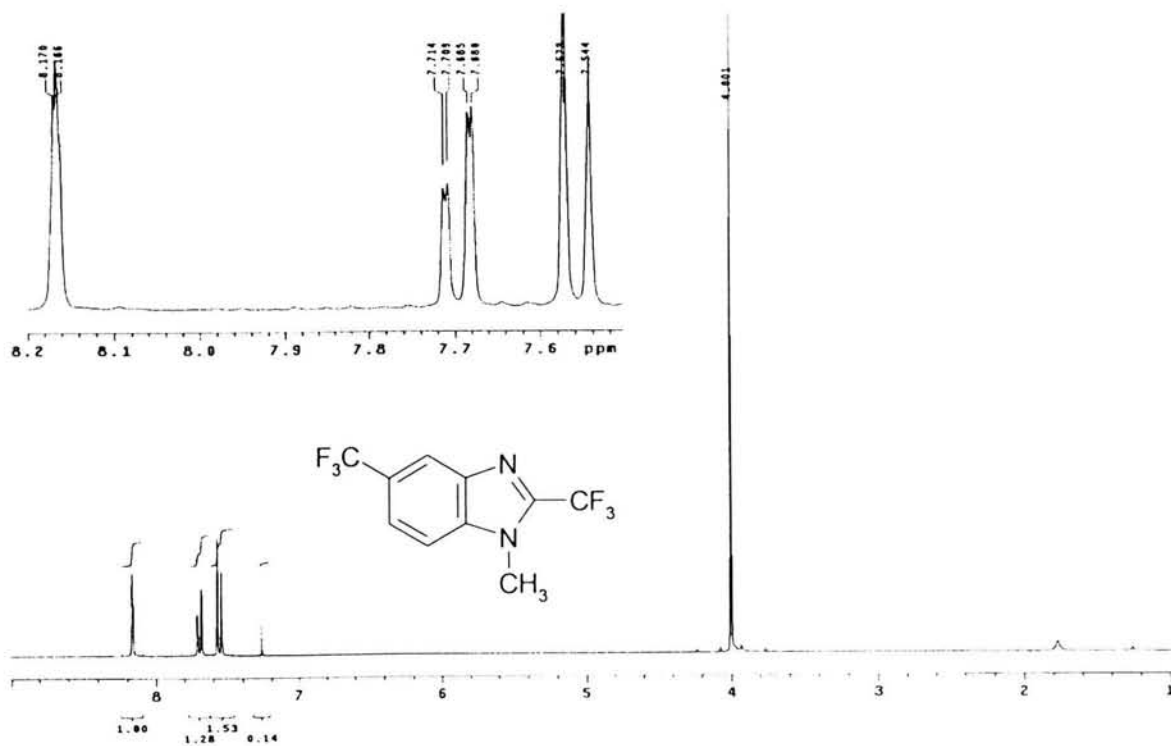
Espectro 47. Espectro de RMN ¹³C del 5-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (12)



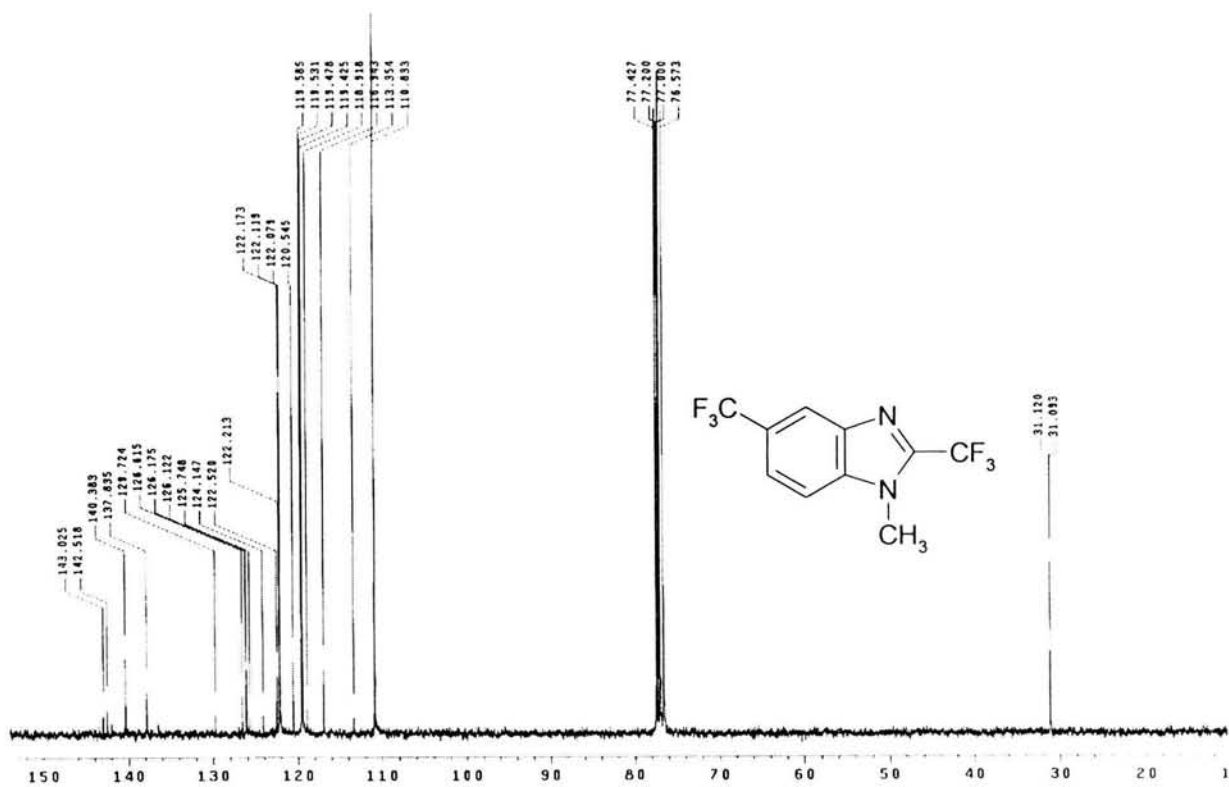
Espectro 48. Espectro de masas (IE) del 5-Benzoil-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (12)



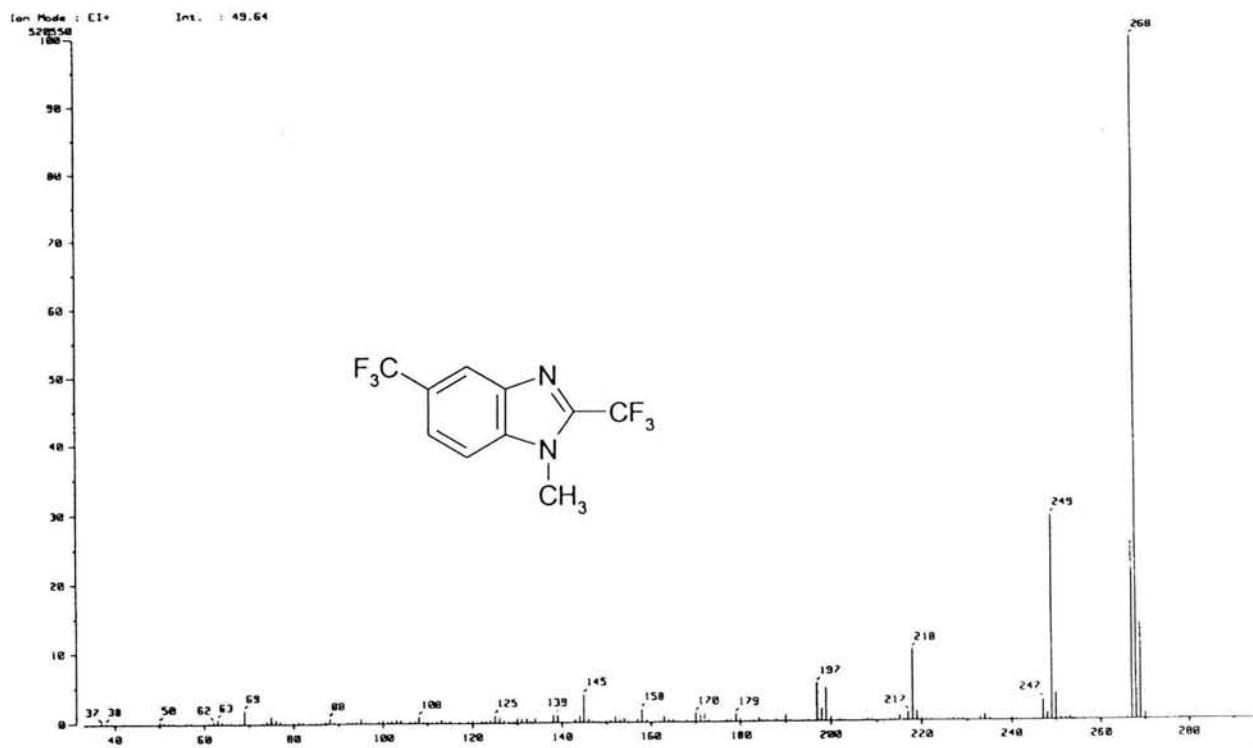
Espectro 49. Espectro de IR del 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (13)



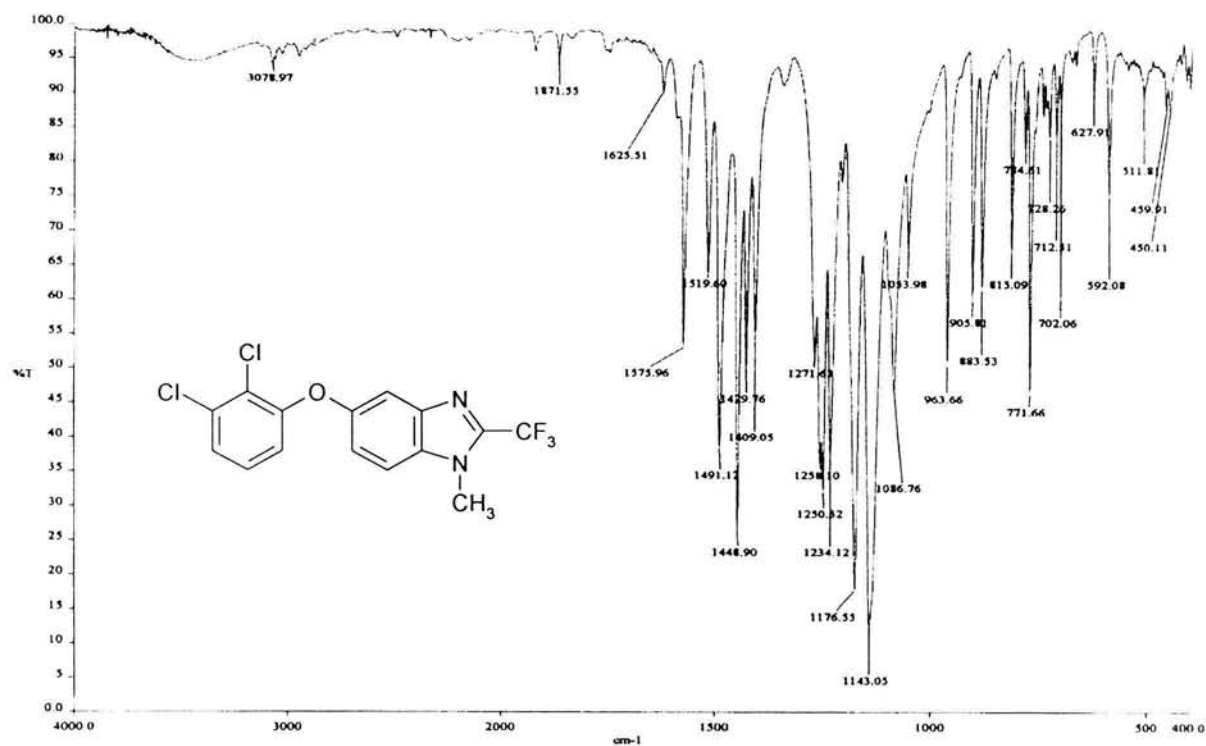
Espectro 50. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (13)



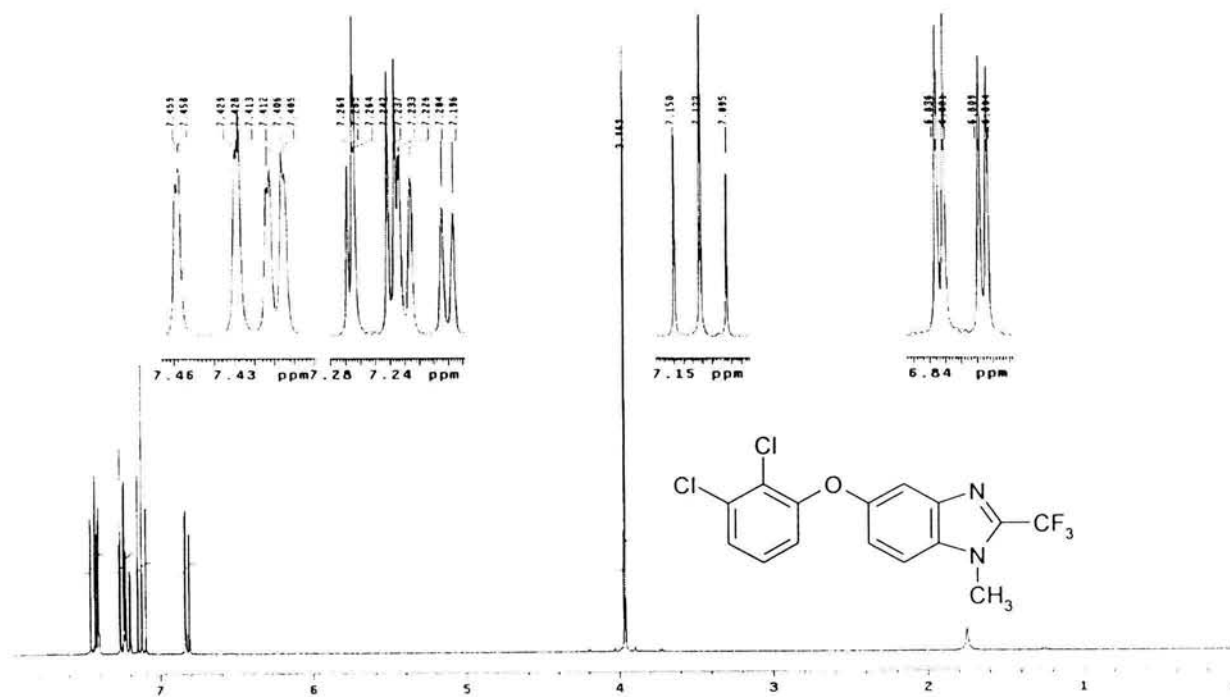
Espectro 51. Espectro de RMN ^{13}C del 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (13)



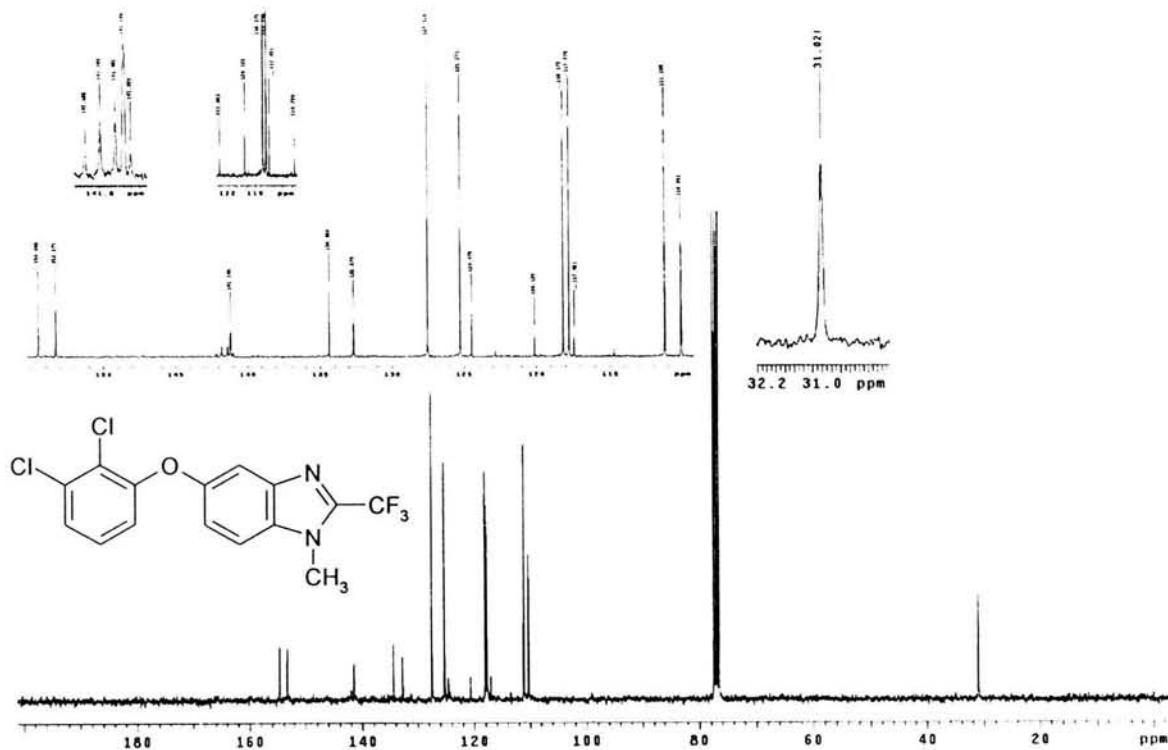
Espectro 52. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-2,5-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (13)



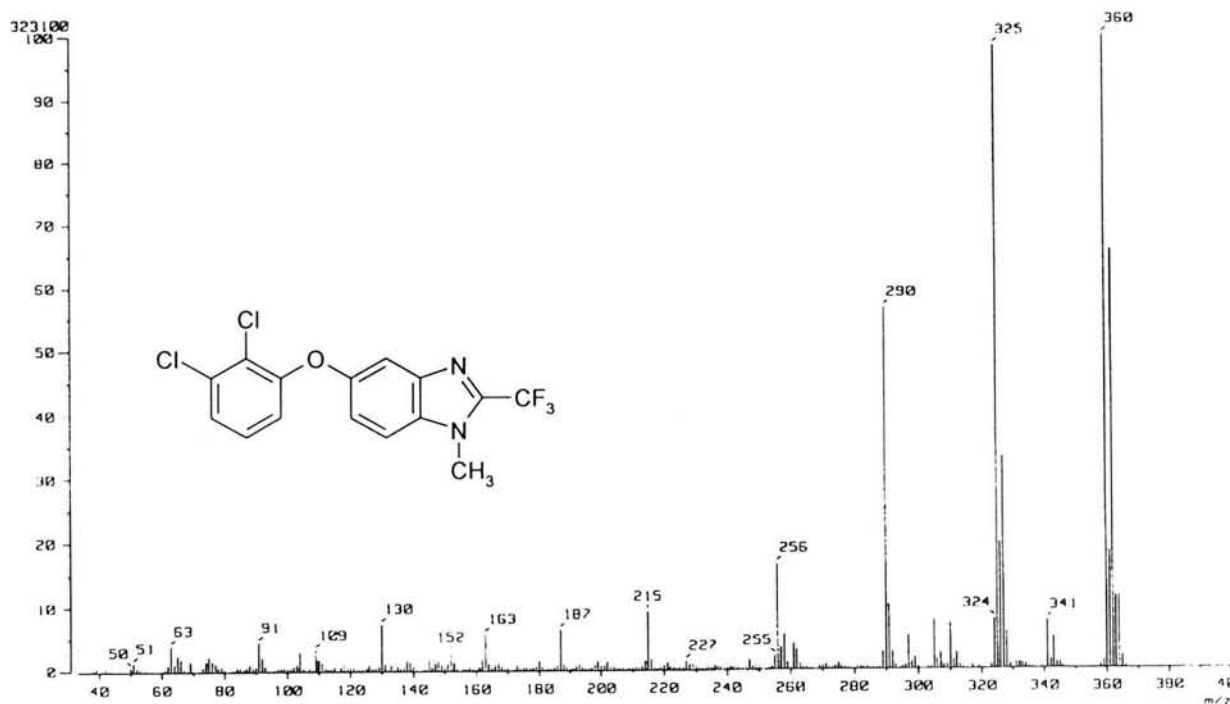
Espectro 53. Espectro de IR del 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (14)



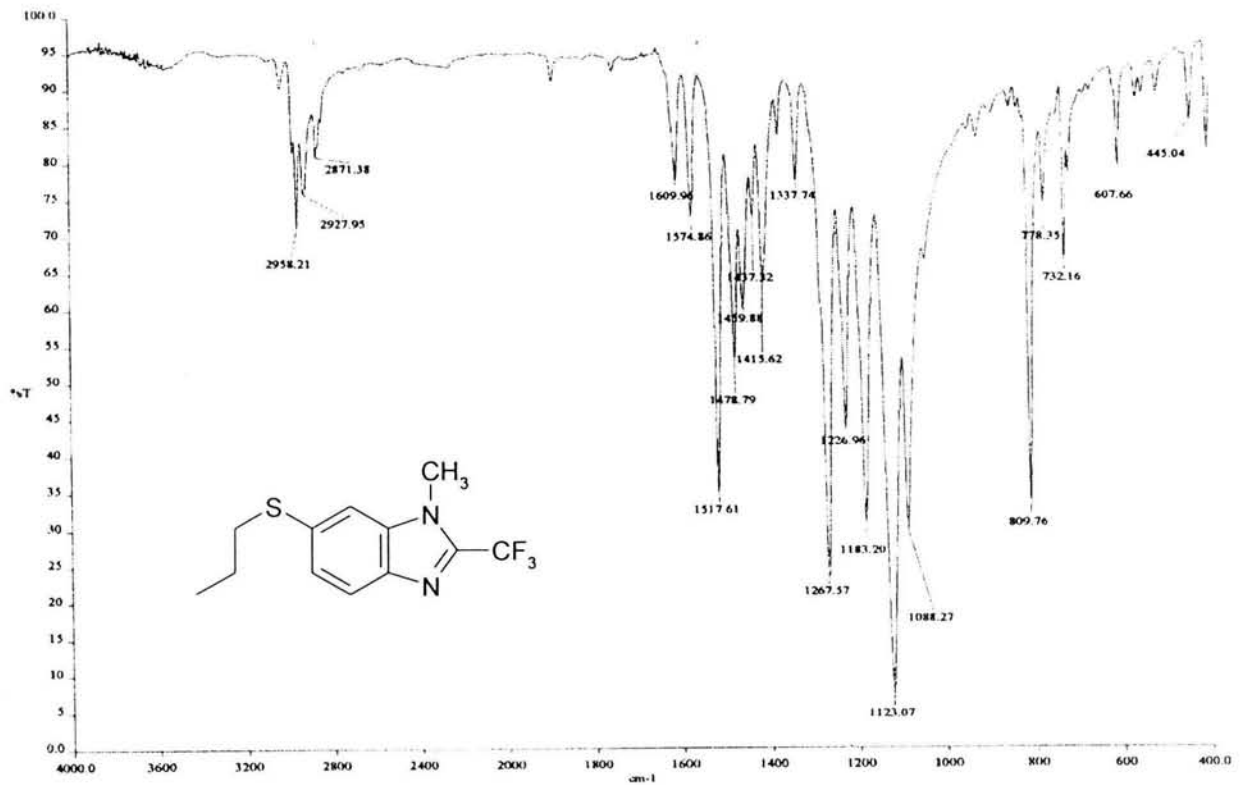
Espectro 54. Espectro de RMN ¹H del 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (14)



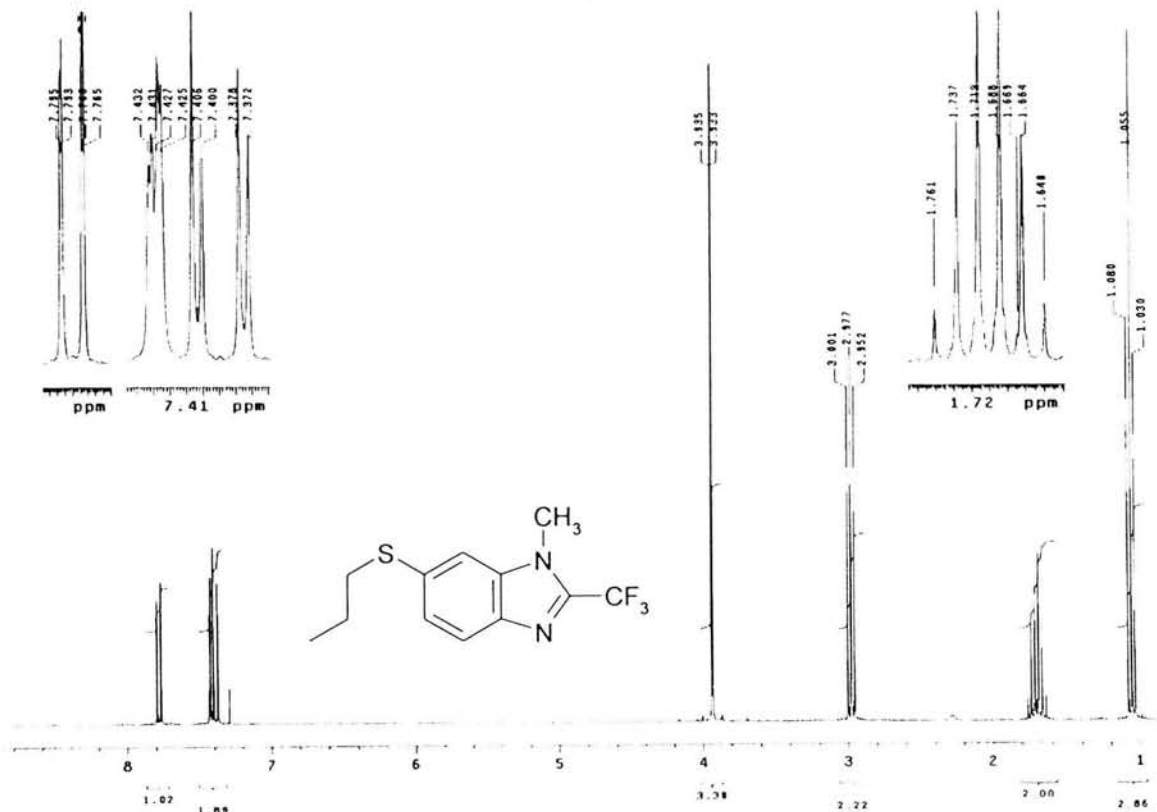
Espectro 55. Espectro de RMN ¹³C del 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (14)



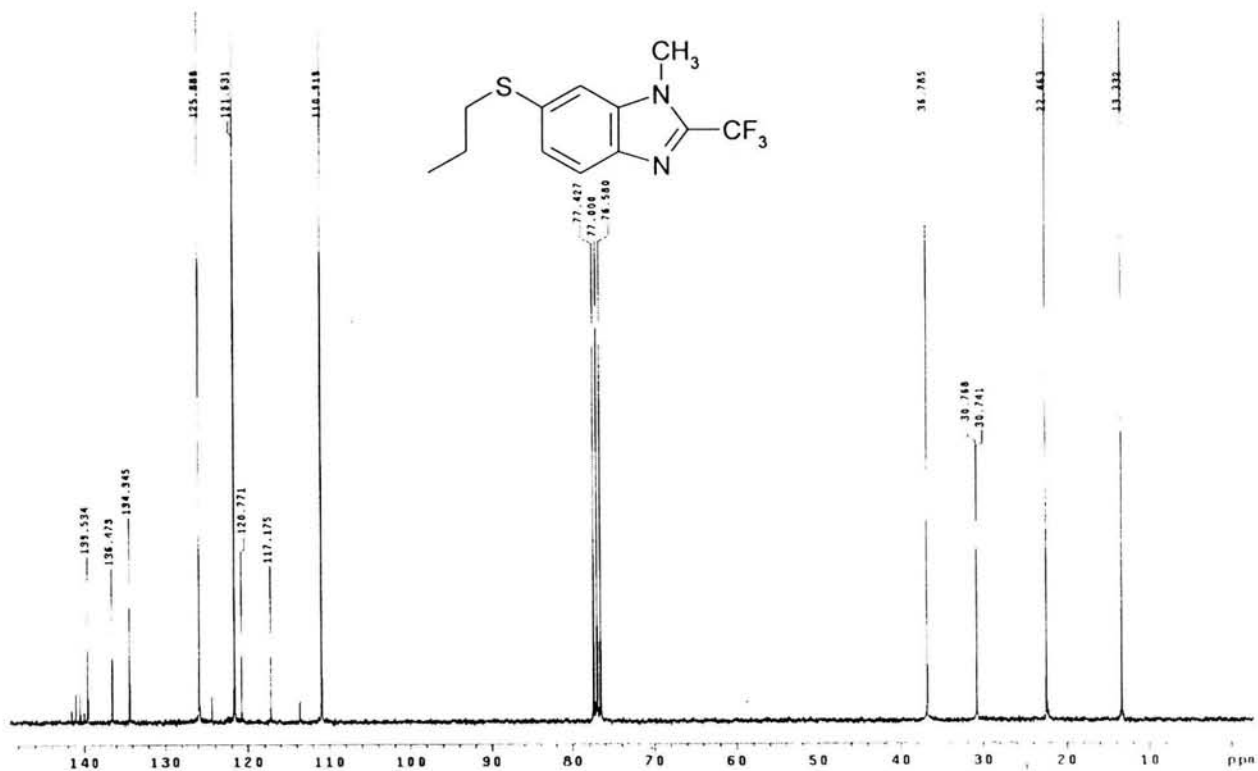
Espectro 56. Espectro de masas (IE) del 5-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (14)



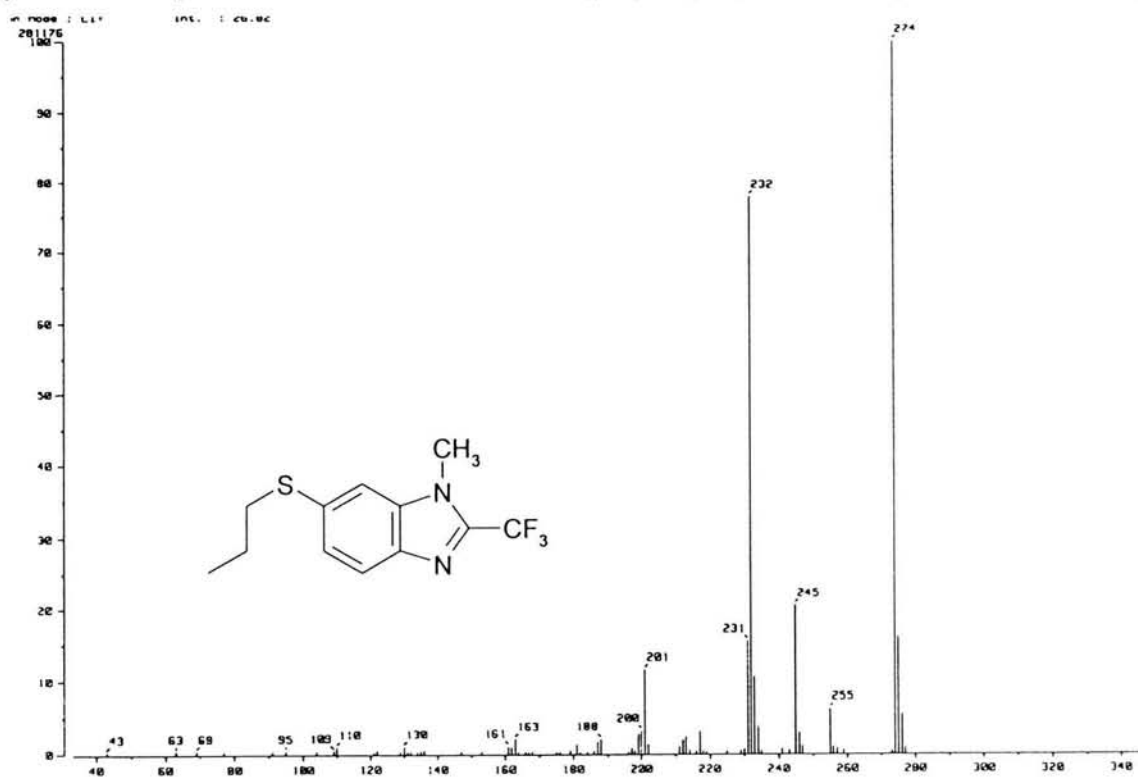
Espectro 57. Espectro de IR del 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



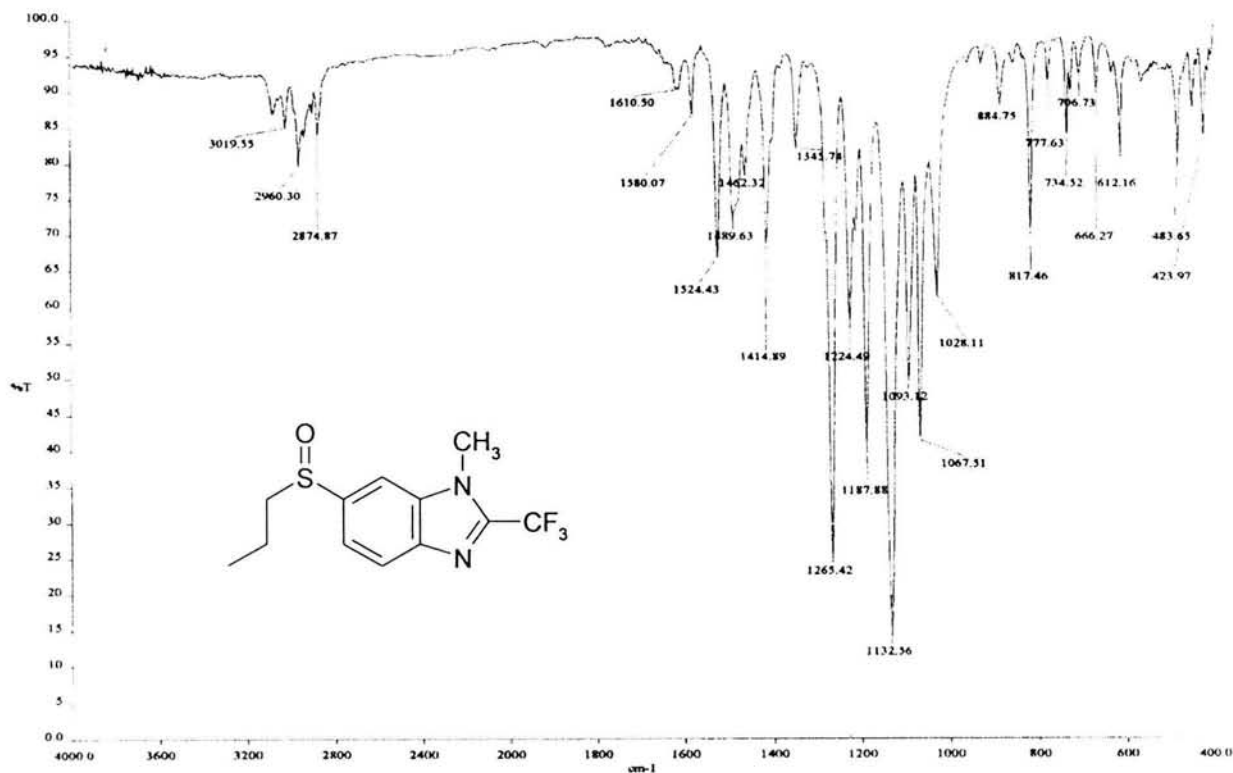
Espectro 58. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



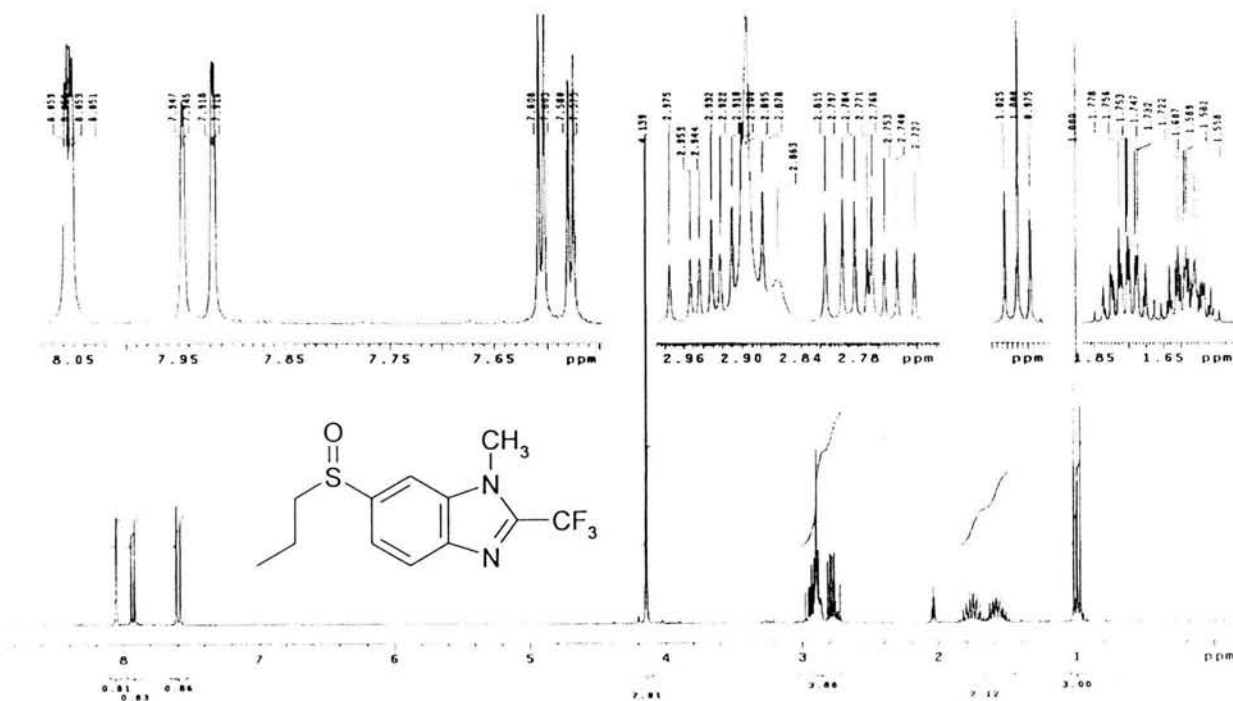
Espectro 59. Espectro de RMN ¹³C del 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



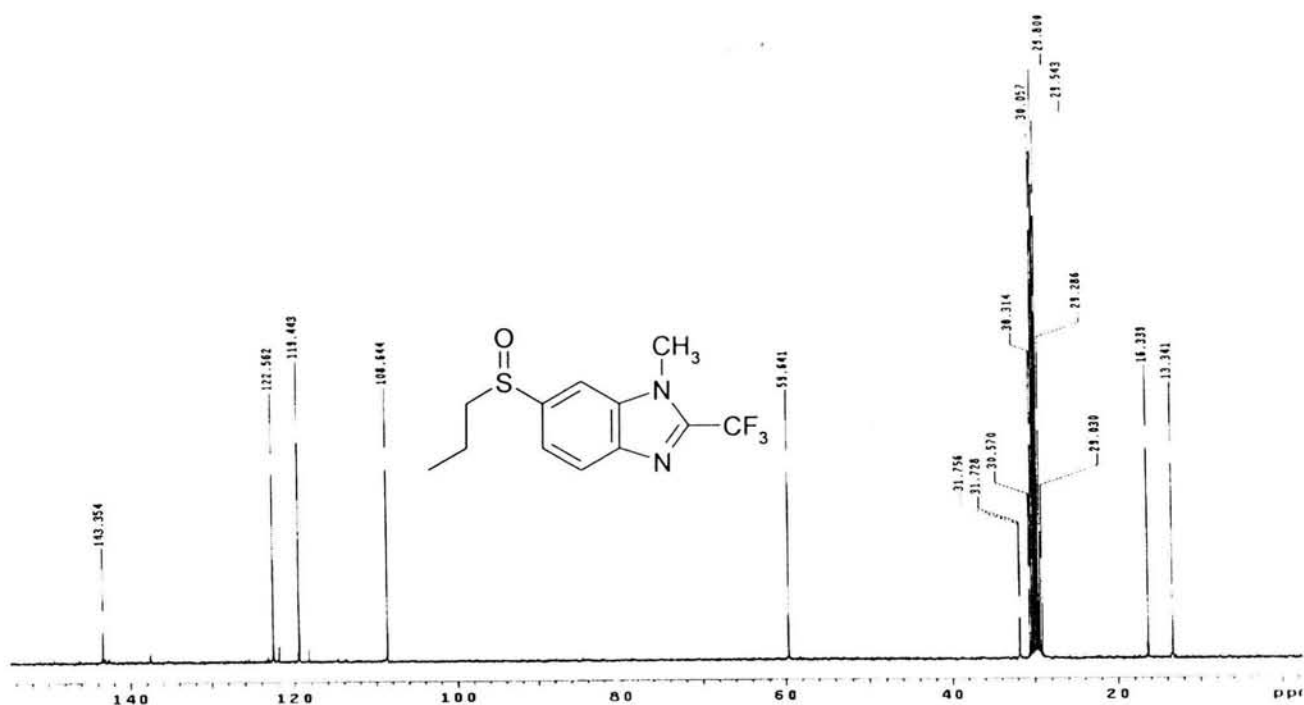
Espectro 60. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-6-(propiltio)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (15)



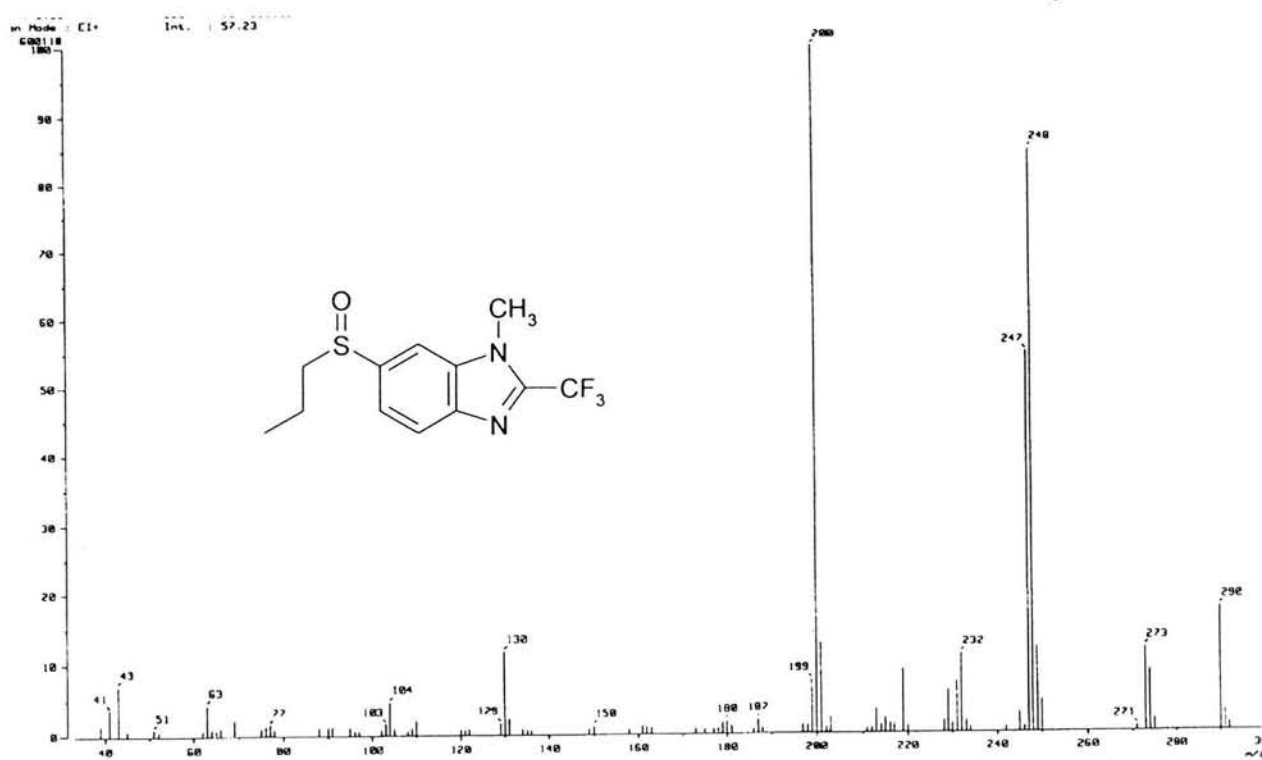
Espectro 61. Espectro de IR del 1-Metil-6-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (16)



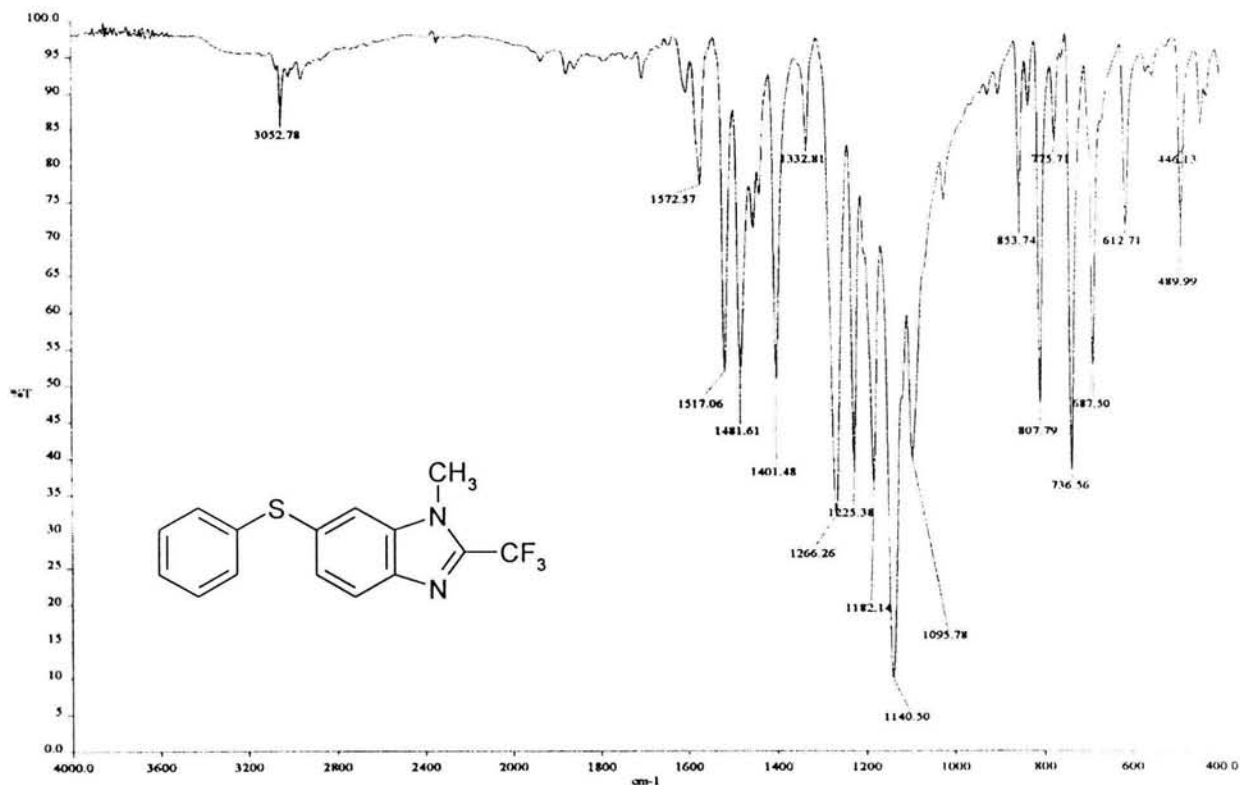
Espectro 62. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-6-(propilsulfinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (16)



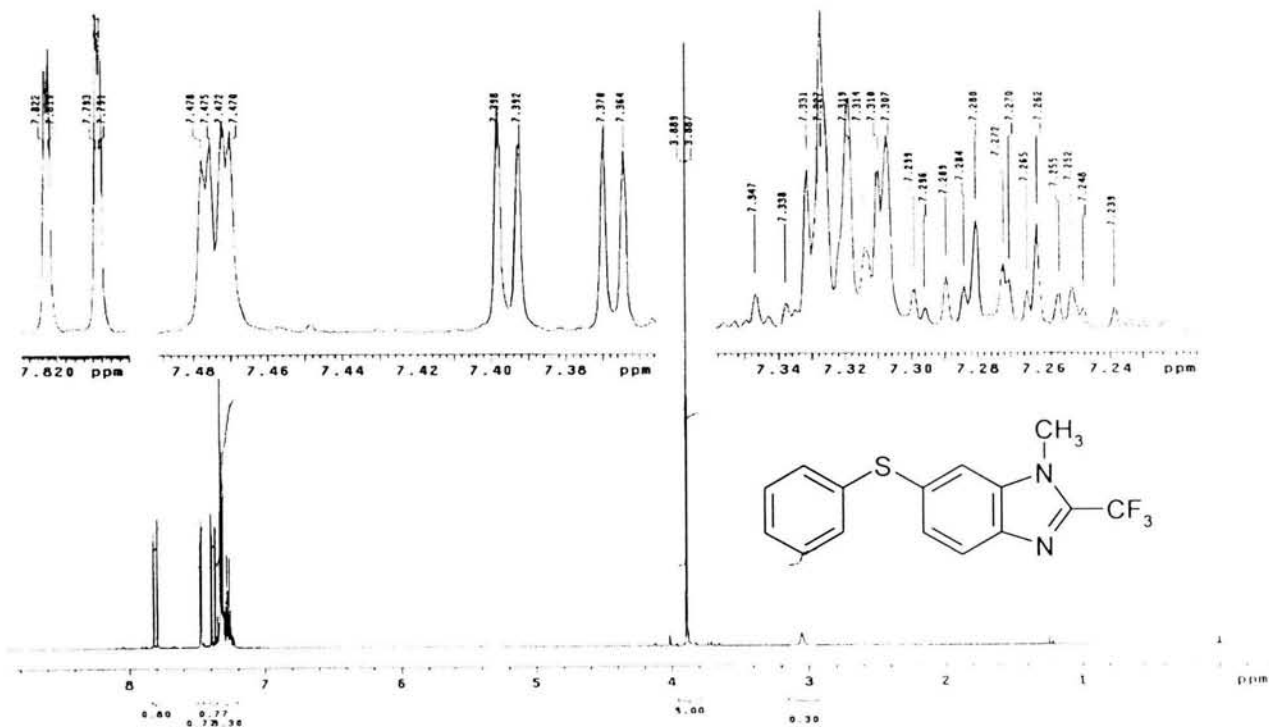
Espectro 63. Espectro de RMN ^{13}C del 1-Metil-6-(propilsulfonil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (16)



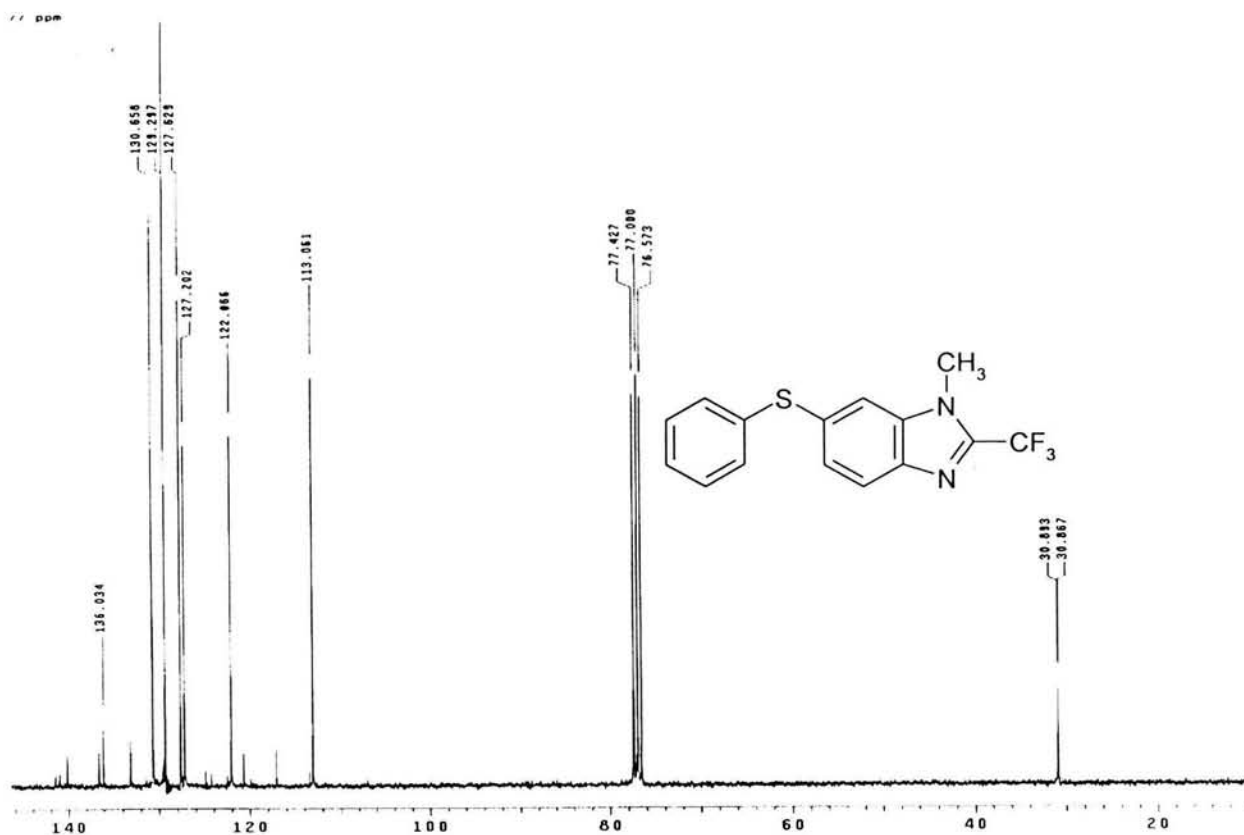
Espectro 64. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-6-(propilsulfonil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (16)



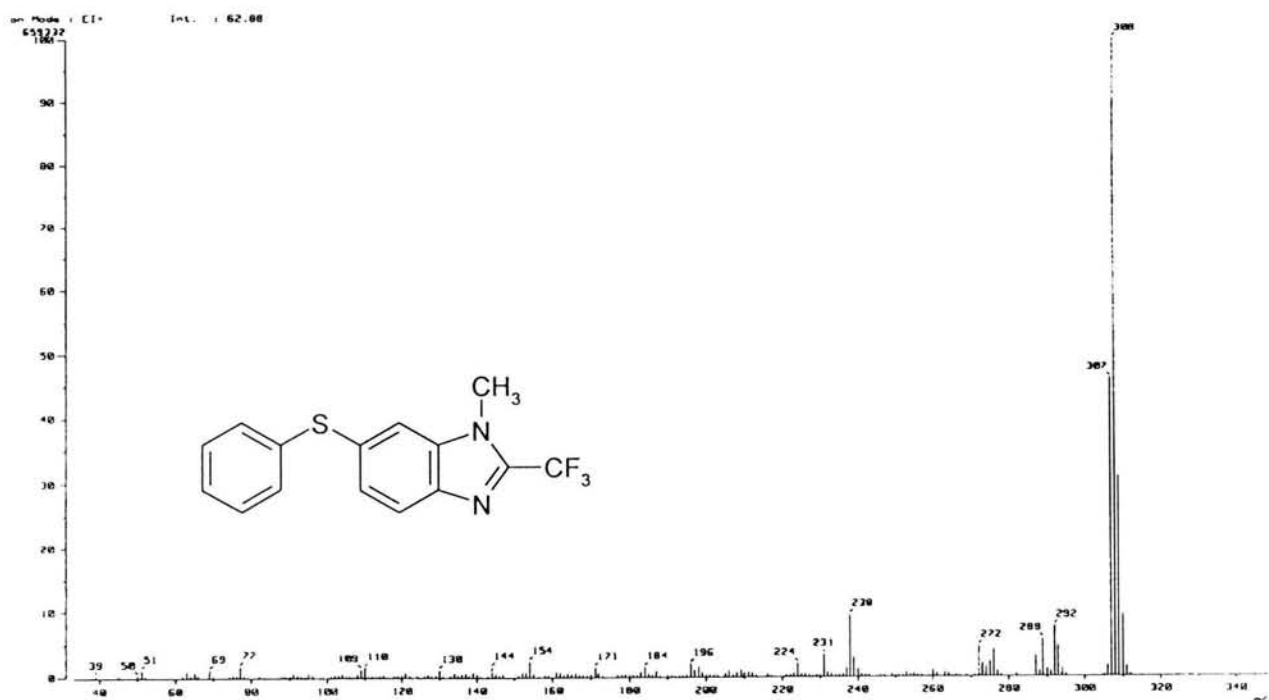
Espectro 65. Espectro de IR del 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (17)



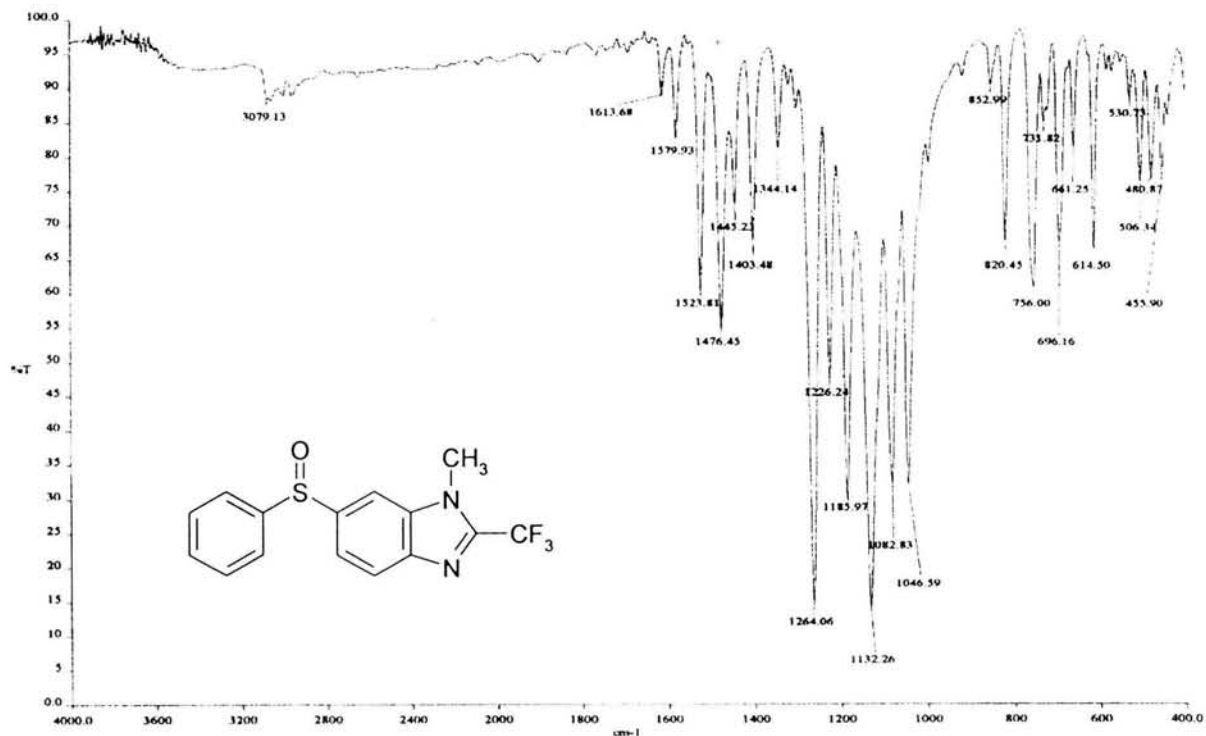
Espectro 66. Espectro de RMN ¹H del 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (17)



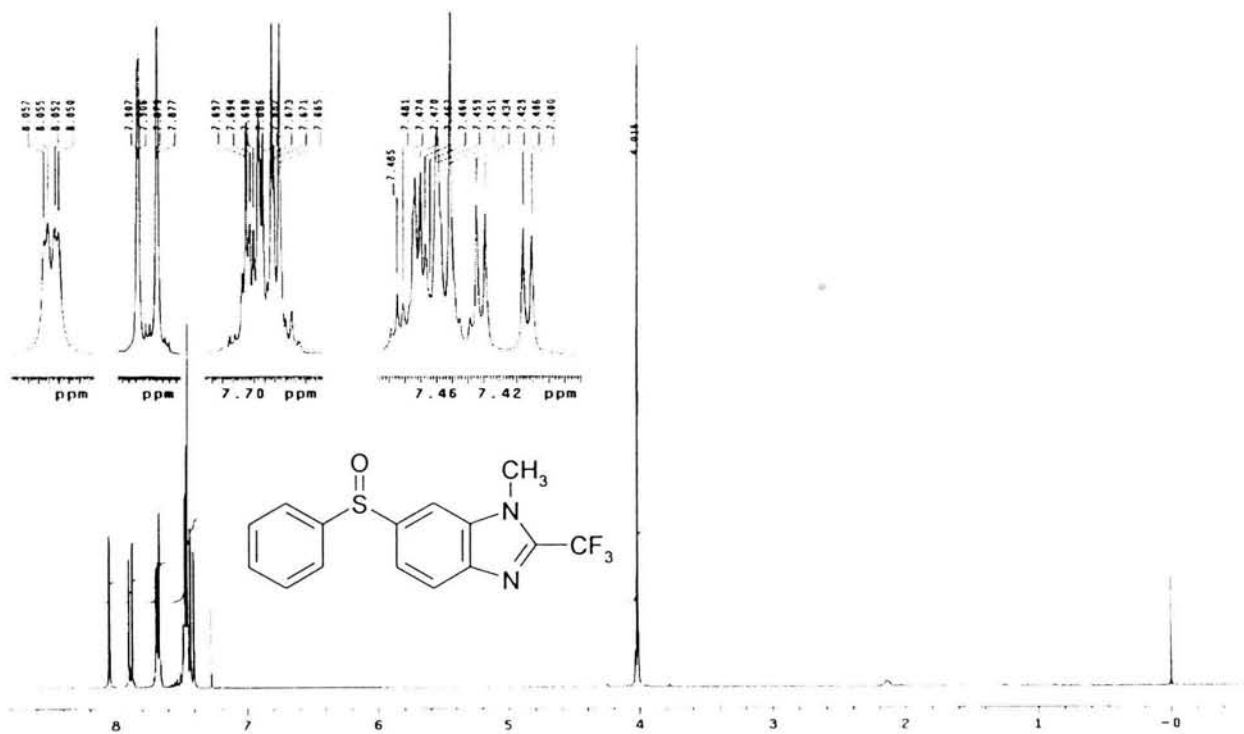
Espectro 67. Espectro de RMN ^{13}C del 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (17)



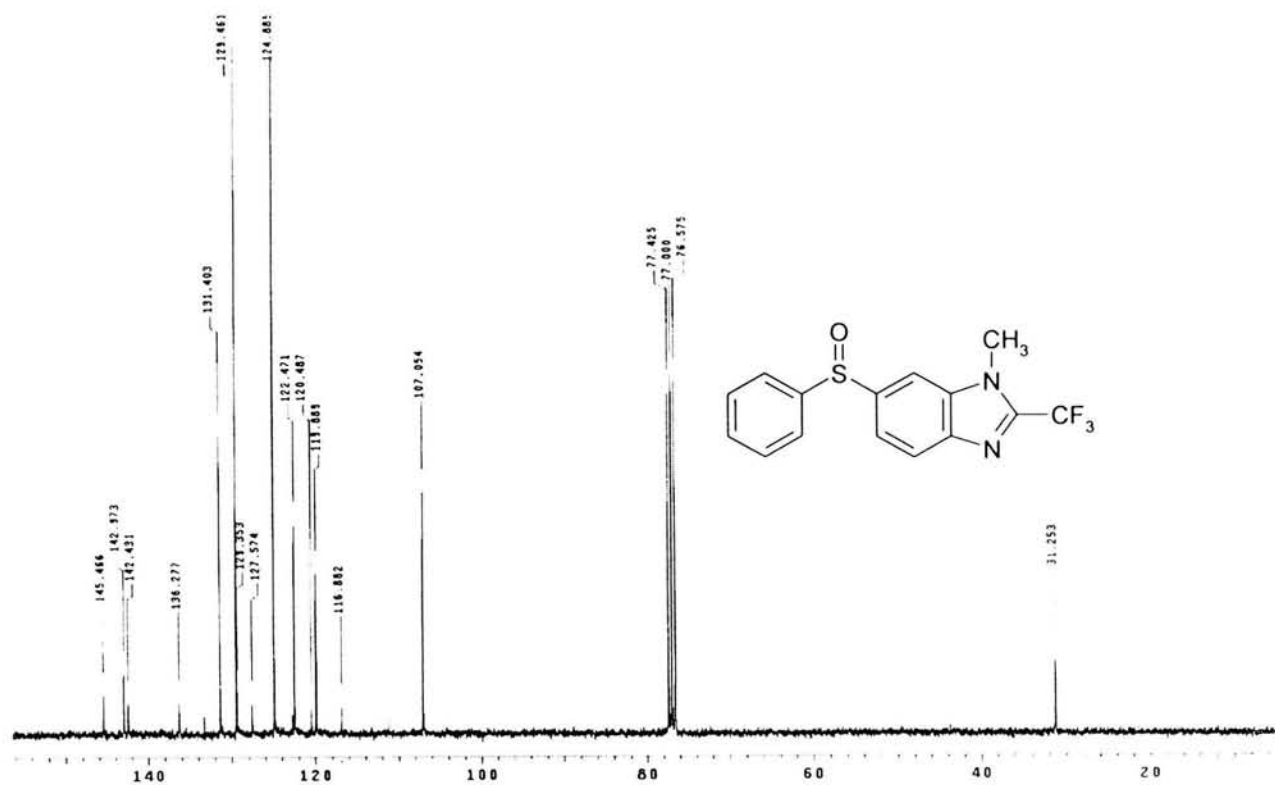
Espectro 68. Espectro de masas (IE) del 6-(Feniltio)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (17)



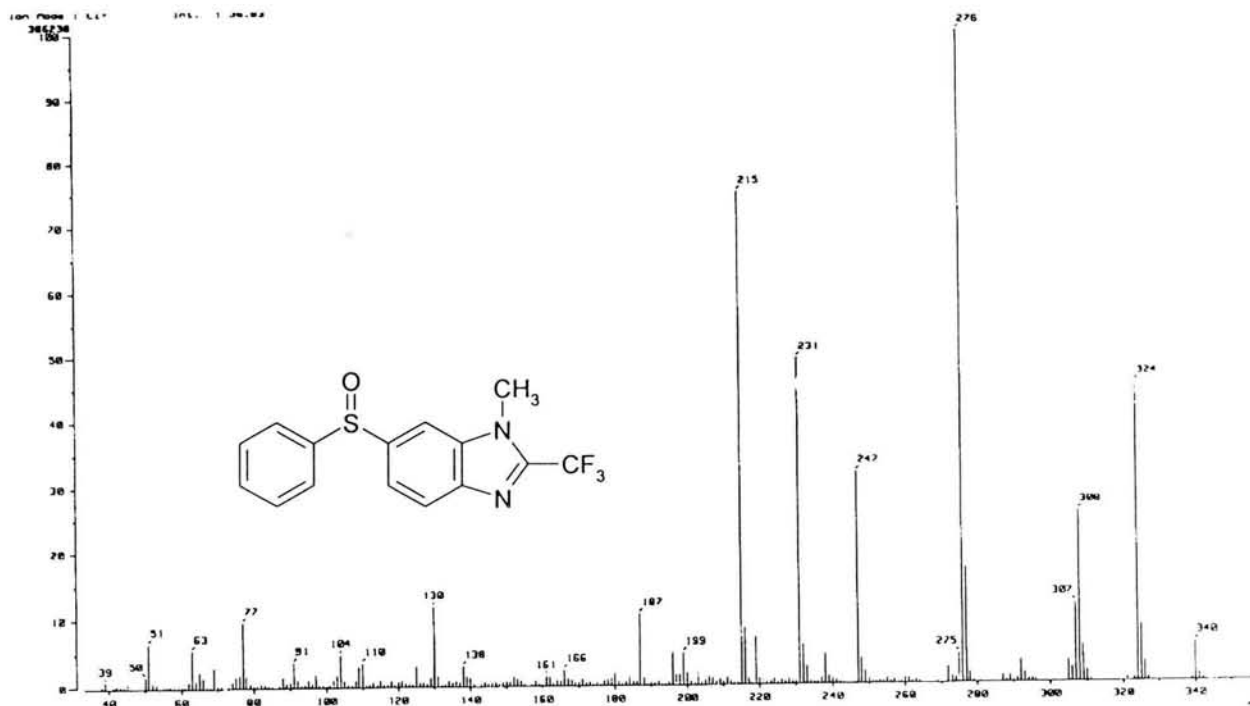
Espectro 69. Espectro de IR del 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (18)



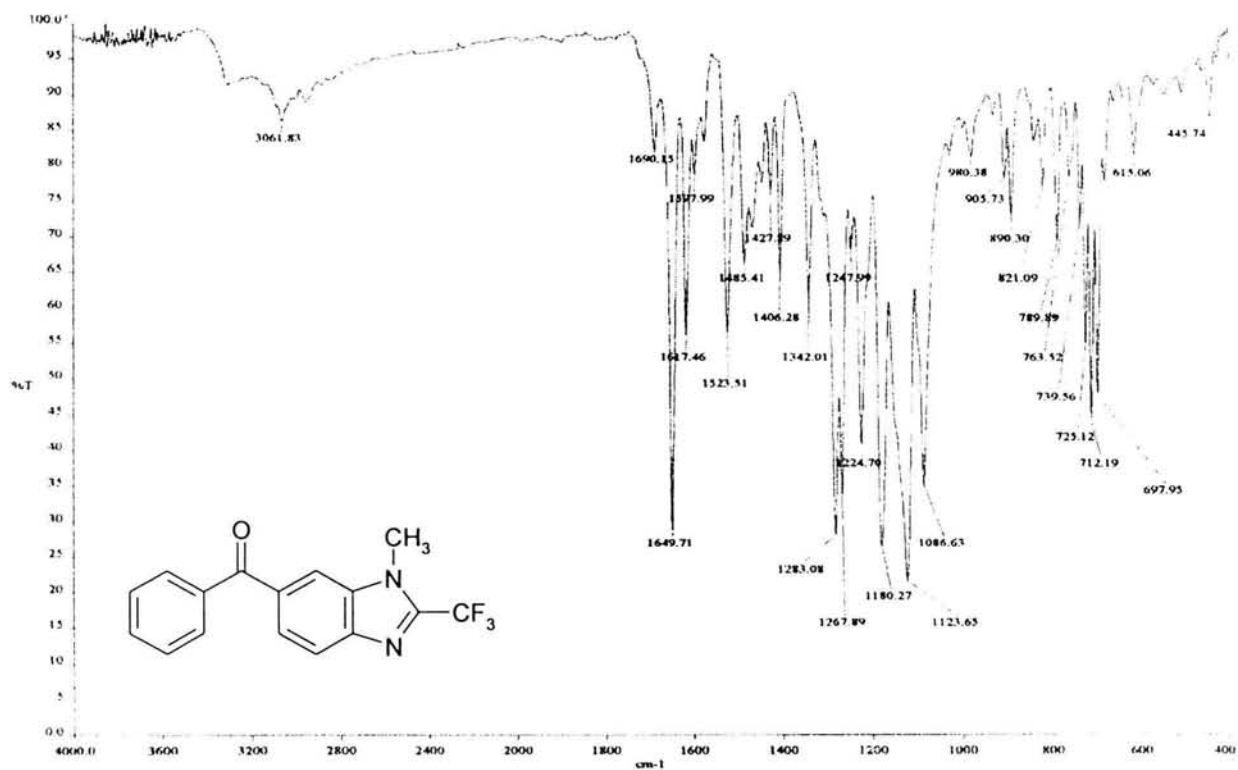
Espectro 70. Espectro de RMN ¹H del 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (18)



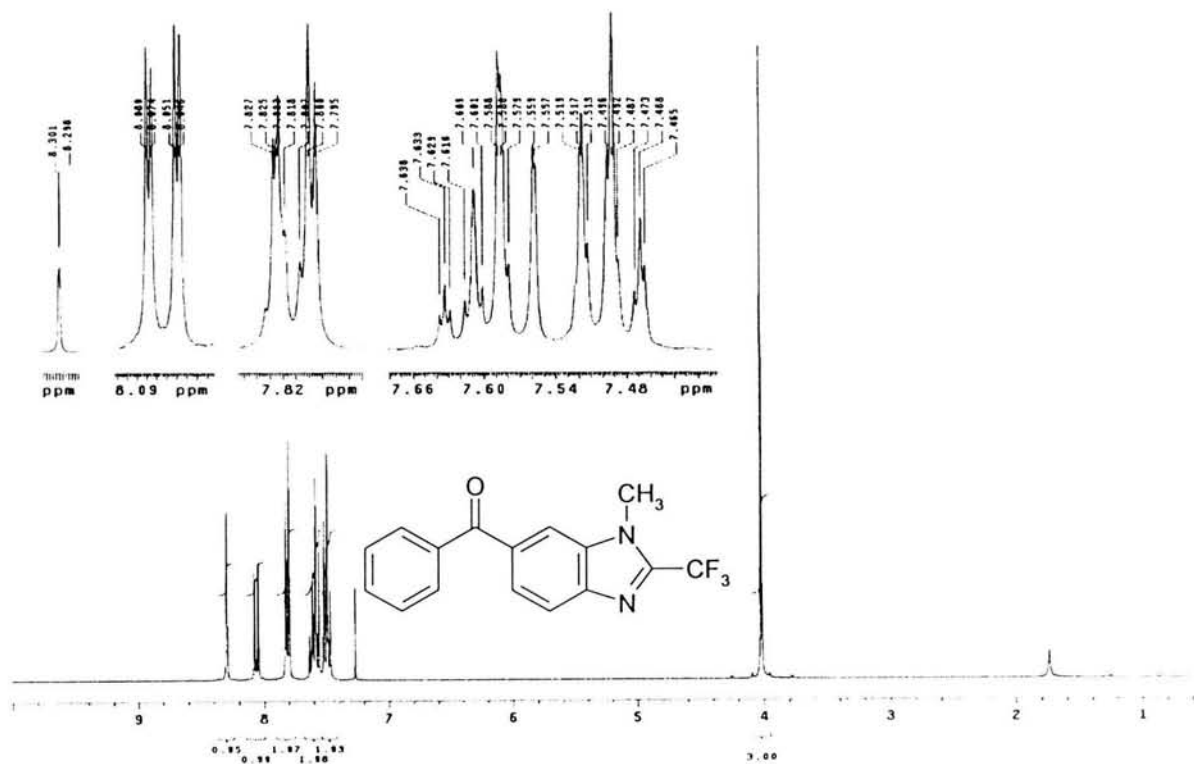
Espectro 71. Espectro de RMN ¹³C del 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (18)



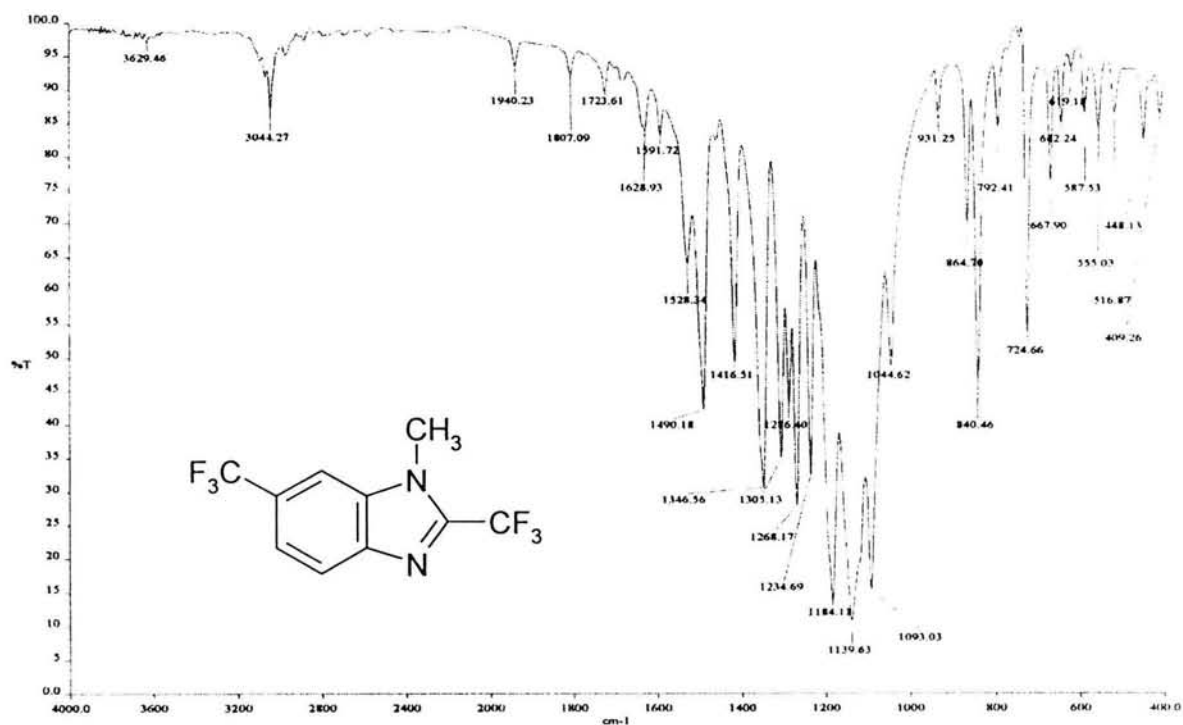
Espectro 72. Espectro de masas (IE) del 6-(Fenilsulfinil)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (18)



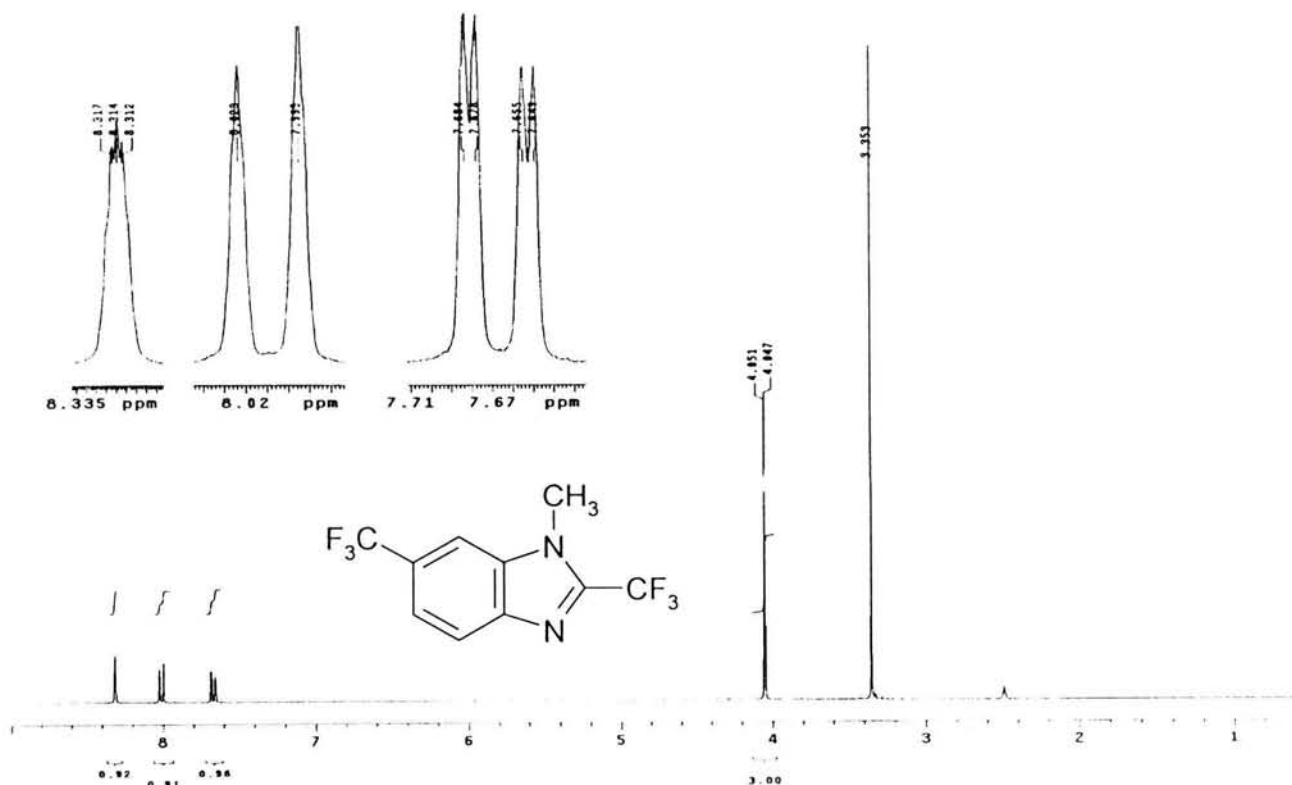
Espectro 73. Espectro de IR del 6-Benzoyl-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (19)



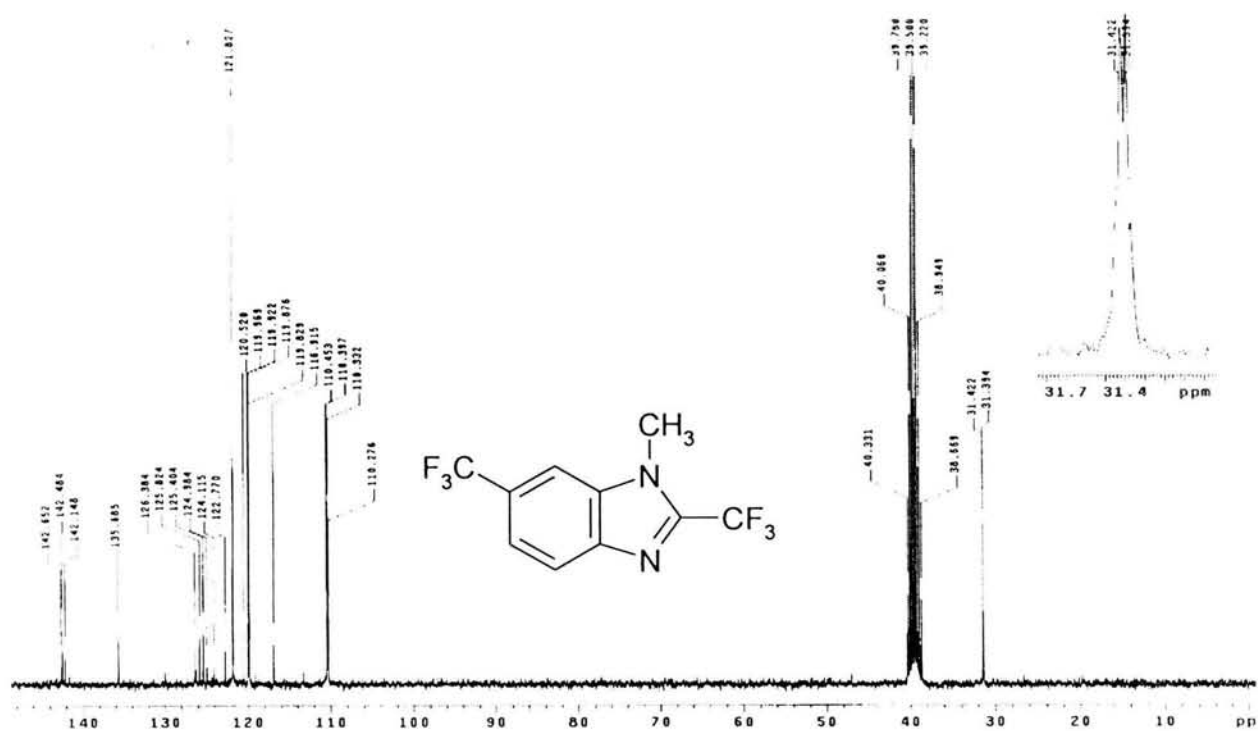
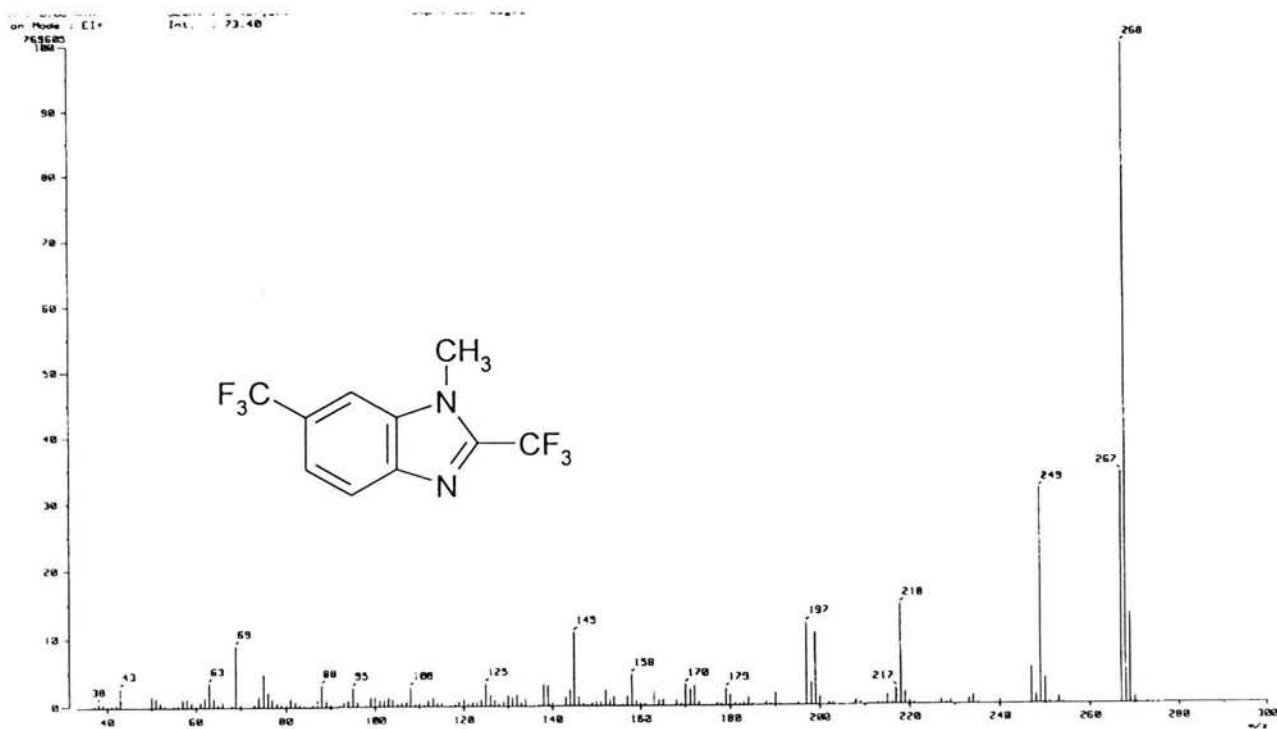
Espectro 74. Espectro de RMN ¹H del 6-Benzoyl-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (19)



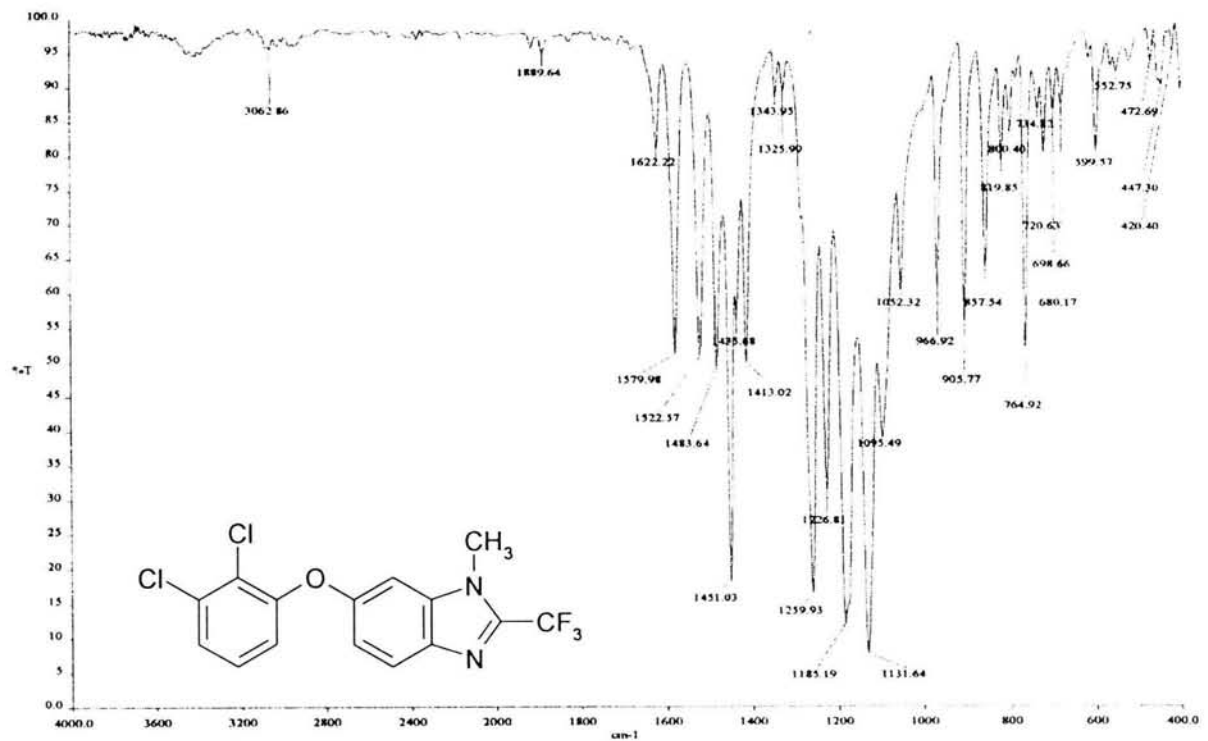
Espectro 77. Espectro de IR del 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (20)



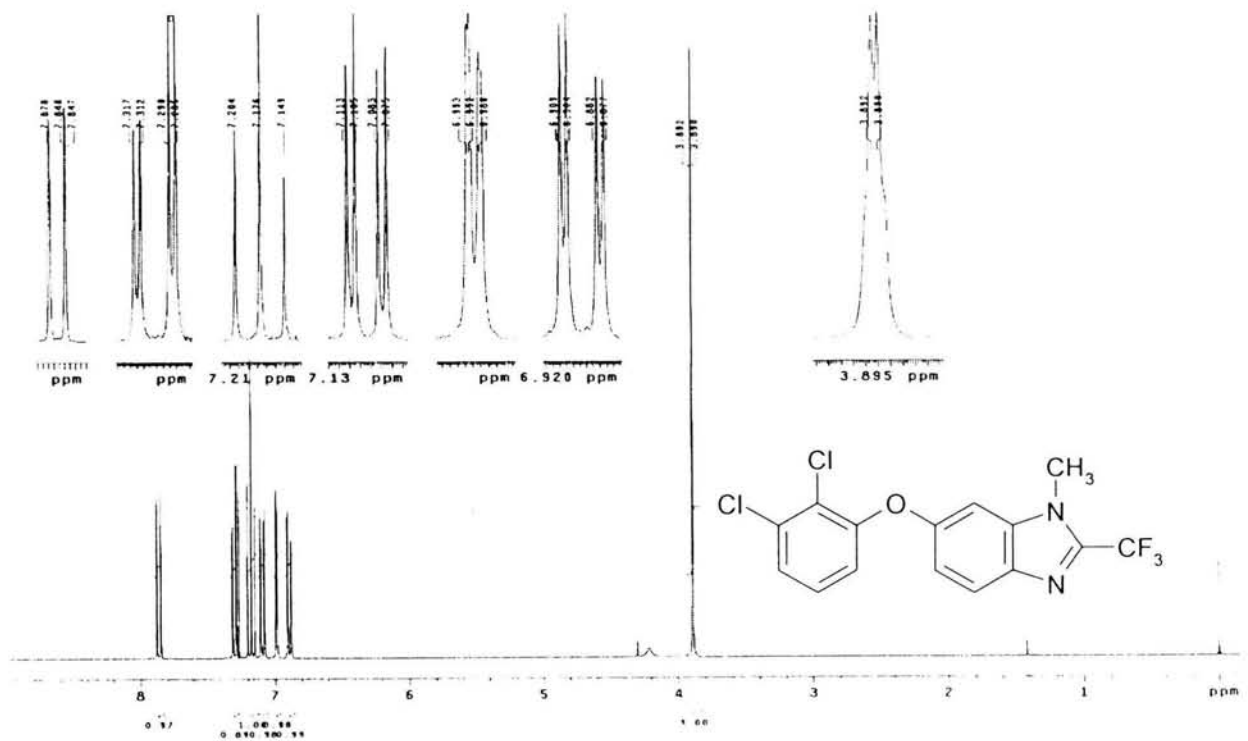
Espectro 78. Espectro de RMN ¹H del 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1H-bencimidazol (20)

Espectro 79. Espectro de RMN ^{13}C del 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol (20)

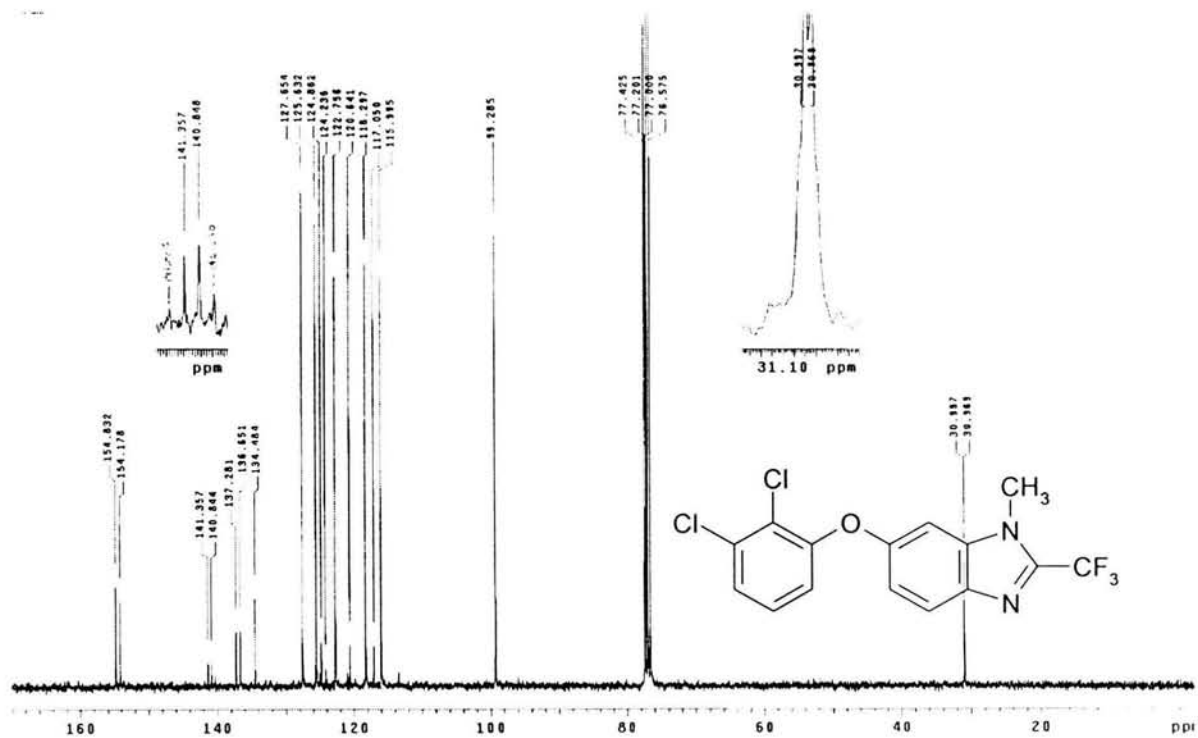
Espectro 80. Espectro de masas (IE) del 1-Metil-2,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol (20)



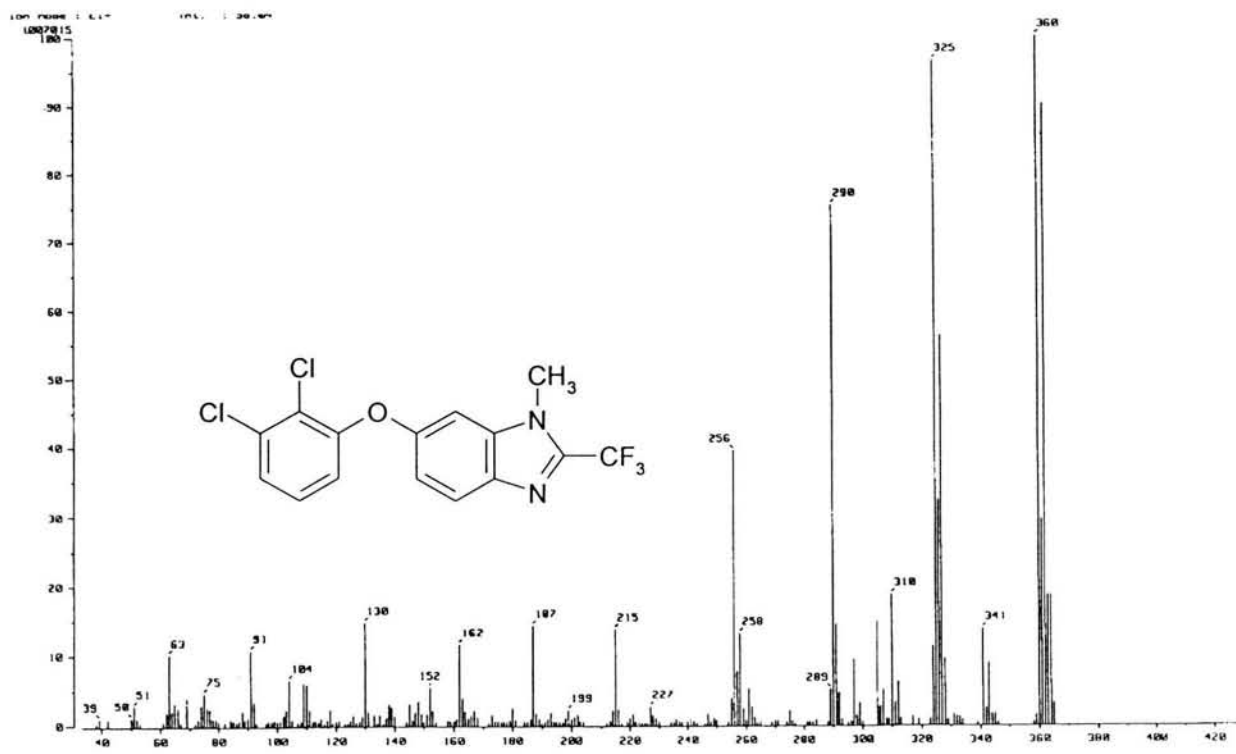
Espectro 81. Espectro de IR del 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (21)



Espectro 82. Espectro de RMN ¹H del 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol (21)



Espectro 83. Espectro de RMN ^{13}C del 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (21)



Espectro 84. Espectro de masas (IE) del 6-(2,3-Diclorofenoxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (21)

11. PUBLICACIÓN DERIVADA DE ESTA INVESTIGACIÓN



Pergamon

SCIENCE @ DIRECT®

Bioorganic & Medicinal Chemistry 11 (2003) 4615–4622

BIOORGANIC &
MEDICINAL
CHEMISTRY

Synthesis and Antiparasitic Activity of Albendazole and Mebendazole Analogues[☆]

Gabriel Navarrete-Vázquez,^{a,*} Lilián Yépez,^b Alicia Hernández-Campos,^a Amparo Tapia,^b Francisco Hernández-Luis,^a Roberto Cedillo,^c José González,^a Antonio Martínez-Fernández,^d Mercedes Martínez-Grueiro^d and Rafael Castillo^{a,*}

^aDepartamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM, CU, DF 04510, Mexico

^bUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS, DF 06720, Mexico

^cUnidad Interinstitucional de Investigación Médica, IMSS-UADY, Mérida, Yucatán, Mexico

^dDepartamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid 28040, Spain

Received 6 May 2003; revised 22 July 2003; accepted 25 July 2003

Abstract—Albendazole (Abz) and Mebendazole (Mbz) analogues have been synthesized and in vitro tested against the protozoa *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* and the helminths *Trichinella spiralis* and *Caenorhabditis elegans*. Results indicate that compounds **4a**, **4b** (Abz analogues), **12b** and **20** (Mbz analogues) are as active as antiprotozoal agents as Metronidazole against *G. lamblia*. Compound **9** was 58 times more active than Abz against *T. vaginalis*. Compounds **8** and **4a** also shown high activity against this protozoan. Compounds **4b** and **5a** were as active as Abz. None of the Mbz analogues showed activity against *T. vaginalis*. The anthelmintic activity presented by these compounds was poor.

© 2003 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

Parasitic infections are still a major health problem in developing countries, affecting mainly the infantile population. It has been reported that benzimidazole 2-carbamates (BZC), such as Albendazole (Abz) and Mebendazole (Mbz), used mainly as anthelmintic agents (Fig. 1), inhibit the in vitro growth of protozoa *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*.^{1–3} Clinical assays have shown that Abz is as effective as Metronidazole, the choice drug for the treatment of giardiasis.^{4–6}

The anthelmintic activity of benzimidazole 2-carbamates has been related to their selective antimetabolic activity due to the preferential binding of these agents to helminthic tubulin over mammalian tubulin.⁷ Similarly, the action of Abz against *Giardia lamblia* also involves the interaction with tubulin of the *Giardia* cytoskeleton.^{2,8} It is suggested that one of the requirements for this action is that the substituted benzimidazole bear a hydrogen atom at the 1-position and a methylcarbamate group at the 2-position.^{9,10}

Since the site of action of the different BZC is the same, these compounds have additive action and show crossed resistance, which may undermine their future therapeutic value.¹¹ Due to their poor solubility and absorption in vivo, BZC have successfully been used to treat gastrointestinal helminthic diseases.

Although systemic infections have also been treated with these agents, high doses and long treatments are required.¹²

As part of our search for basic information about the structural requirements for antiprotozoal and anthelmintic activity,^{10,13,14} we have synthesized a series of novel 2-(trifluoromethyl)benzimidazole derivatives, analogues of Abz (**4a–b**, **5a–b**, **8**, and **9**) and Mbz (**12a–b**, and **20**), reported in Table 1. The in vitro antiparasitic activity of these compounds on an intestinal protozoan (*G. lamblia*) and urogenital tract parasite (*T. vaginalis*); and helminths *Trichinella spiralis* and *Caenorhabditis elegans*, is also reported.

Chemistry

Compounds **4a–b**, **5a–b**, **8** and **9** were prepared from the adequate substituted 2-nitroaniline **1a**, **1b**, or **1c**,

[☆]Taken in part from the PhD thesis of Gabriel Navarrete-Vázquez
*Corresponding authors. Tel./fax: +52-5622-5287; e-mail: gabriel_navarrete@correo.unam.mx; rafaelc@servidor.unam.mx

respectively. The sequence shown in Scheme 1 was followed. Aromatic nucleophilic substitution in **1a–b** with 1-propananthiol afforded **2a–b**,^{15,17} which upon reduction with H₂, Pd/C gave 1,2-phenylenediamine **3a–b**. Reaction of these with CF₃COOH yielded **4a–b**. The sulfoxides **5a–b** were obtained by treatment of **4a–b** with *m*-CPBA. Reaction of **1c** with NH₄SCN and Br₂ gave **6**,^{16,17} which was converted to **7** with a mixture of 1-PrOH, 1-PrBr, KCN, H₂O and then reduced and cyclocondensed with CF₃COOH to give **8**.¹³ The same procedure employed above was used to prepare sulfoxide **9**.

Starting with 4-benzoyl-2-nitroanilines **10a–b**, the reduction with SnCl₂·2H₂O and cyclocondensation of the *o*-phenylenediamine intermediate with CF₃COOH afforded the corresponding benzimidazole derivatives **12a–b**, respectively (Scheme 2). For the synthesis of the regioisomeric derivative **20**, *o*-phenylenediamine **19** was first prepared through the series of reactions shown in Scheme 3. Thus, 3-chlorotoluene **13**, through nitration

and oxidation of the nitration products **14** with K₂Cr₂O₇ and H₂SO₄, preferably gave 3-chloro-4-nitrobenzoic acid **15**. The activation of **15** with SOCl₂, and Friedel–Crafts acylation of benzene with chloride **16** led to benzophenone **17**, which upon nucleophilic substitution with CH₃NH₂ followed by reduction of **18** with SnCl₂·2H₂O afforded the required compound **19**. Cyclocondensation of **19** with CF₃COOH, as shown before, gave **20**. Solid compounds were purified by recrystallization. The structure of the purified compounds was established by spectroscopic and spectrometric data.

Results and Discussion

In this study, 9 new 2-(trifluoromethyl)benzimidazole derivatives, analogues of Abz and Mbz, have been synthesized

Table 1. Synthesized 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles

Compd	R ¹	R ²	R ³
4a	H	Propylthio	H
4b	CH ₃	Propylthio	H
5a	H	Propylsulfinyl	H
5b	CH ₃	Propylsulfinyl	H
8	CH ₃	H	Propylthio
9	CH ₃	H	Propylsulfinyl
12a	H	H	Benzoyl
12b	CH ₃	H	Benzoyl
20	CH ₃	Benzoyl	H

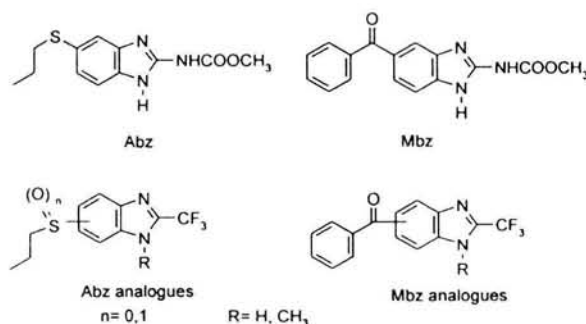
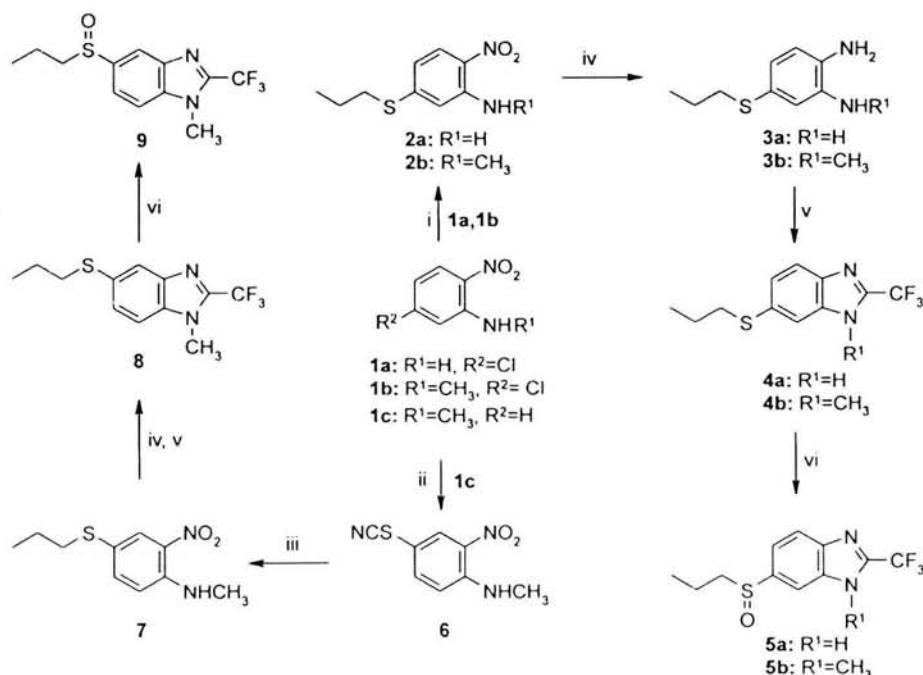
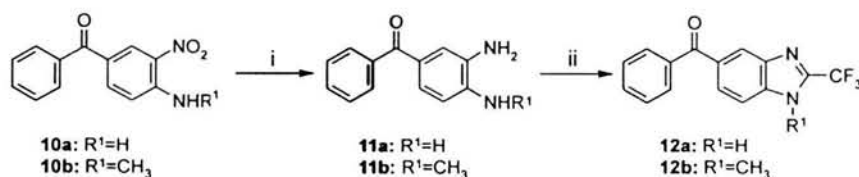
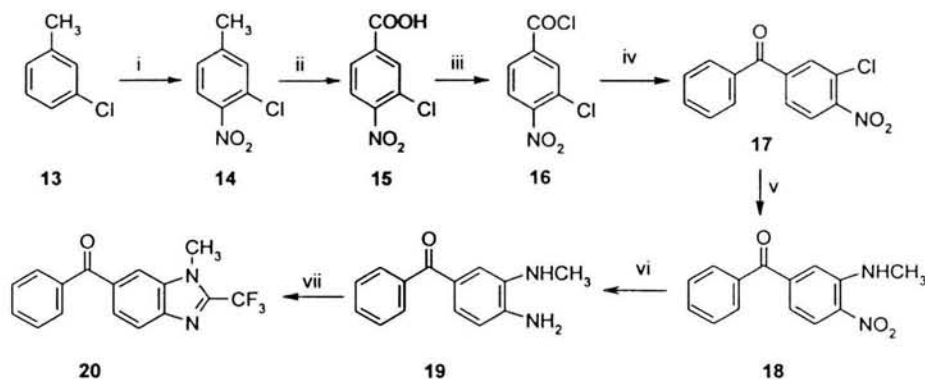


Figure 1. Benzimidazole anthelmintics albendazole and mebendazole and their analogues prepared in this work.



Scheme 1. Reagents: (i) 1-PrSH, ethylene glycol, 120 °C; (ii) NH₄SCN, Br₂, MeOH; (iii) 1-PrBr, KCN, 1-PrOH, (Bu)₄NCl, CH₂Cl₂, reflux; (iv) H₂, Pd/C 10%, MeOH; (v) CF₃COOH, HCl, reflux; (vi) *m*-CPBA, CHCl₃, 5 °C.

Scheme 2. Reagents: (i) SnCl₂·2H₂O, EtOH, reflux; (ii) CF₃COOH, HCl, reflux.Scheme 3. Reagents: (i) H₂SO₄–HNO₃, 20 °C; (ii) K₂Cr₂O₇, H₂SO₄; (iii) SOCl₂, benzene; (iv) benzene, AlCl₃; (v) CH₃NH₂·HCl, 1,2-dimethoxyethane, K₂CO₃, 130 °C; (vi) SnCl₂·2H₂O, EtOH, reflux; (vii) CF₃COOH, HCl, reflux.**Table 2.** In vitro susceptibility of *G. lamblia* and *T. vaginalis* to synthesized compounds, Metronidazole and Abz

Compd	<i>G. lamblia</i> IC ₅₀ , μM	<i>T. vaginalis</i> IC ₅₀ , μM
4a	1.515	0.345
4b	1.403	2.58
5a	6.37	2.78
5b	4.312	4.42
8	10.45	0.2
9	20.89	0.058
12a	2.31	28.44
12b	1.098	29.59
20	1.285	10.64
Metronidazole	1.22	0.2161
Abz	0.037	3.39

and tested as antiprotozoal and anthelmintic agents. The main features of these compounds are the substitution of the 2-methylcarbamate group by a 2-trifluoromethyl group in order to enhance solubility and absorption properties and hopefully, antiparasitic activity; and the synthesis of regioisomeric 1-methylbenzimidazole derivatives in order to determine the importance of hydrogen at position 1 on the antiparasitic activity.

Biological assay results shown in Table 2, against *G. lamblia*, indicate that compounds with a hydrogen at position 1 (**4a**, **5a**, **12a**) were less active than Abz and Metronidazole. Compounds with a methyl group at position 1 (**4b**, **5b**, **8**, **9**, **12b**, **20**) were less active than Abz; however, regioisomeric 1-methyl Mbz analogues (**12b**, **20**) were as active as Metronidazole. Taking in consideration the pattern of substitution in Abz analogues, compounds **4b** and **5b**, with the pattern 1,2,6-trisubstituted were more active than **8** and **9**, with the

Table 3. Percentage of viability reduction of *T. spiralis* muscle larvae after 3 days of incubation with synthesized compounds and Abz^a

Compd	0.037 μM	0.188 μM	0.37 μM	1.88 μM
Abz	57	58	61	67
4a	nr	18	27	38
4b	11	30	48	56
5a	10	18	30	45
5b	16	24	29	32
8	28	41	43	48
9	8	21	29	42
12a	27	33	36	45
12b	26	32	33	37
20	21	24	28	31

nr = no reduction observed.

^aValues are means of three experiments.

pattern 1,2,5-trisubstituted; also, that those compounds with a propylthio group (**4a**, **4b**, **8**) were more active than their propylsulfinyl analogues (**5a**, **5b**, **9**).

In the other assay, against *T. vaginalis*, Abz analogues (**4a**, **5a**) with a hydrogen at position 1 were more active than Abz, whereas Mbz analogue **12a** did not show significant activity. Although these compounds showed good activity, however, none of them were as active as Metronidazole. Another observation is that Abz analogues 1,2,5-trisubstituted (**8**, **9**) were more active than regioisomers 1,2,6-trisubstituted (**4b**, **5b**). Although Abz analogues with a propylthio group (**4a**, **4b**) were more active than those with a propylsulfinyl group (**5a**, **5b**), this fact was not observed with **8** and **9**. Interesting to note is that compound **9** was 4 and 58 times more active than Metronidazole and Abz, respectively.

The in vitro anthelmintic activity results against *T. spiralis* and *C. elegans* are shown in Tables 3 and 4.

Table 4. Percentage of viability reduction of *C. elegans* after 7 days of incubation with synthesized compounds and Mbz^a

Compd	100 μ M	10 μ M	1 μ M
Mbz	98	99	nr
4a	28	nr	nr
4b	62.4	nr	nr
5a	nr	nr	nr
5b	nr	nr	nr
8	62.2	nr	nr
9	nr	nr	nr
12a	nr	nr	nr
12b	nr	nr	nr
20	nr	nr	nr

^anr, no reduction observed.

Table 5. The antiprotozoal benzimidazoles have physical properties compatible with reasonable pharmacokinetics and drug availability

Compd	Mol wt	C log P	No. of H bond donors	No. of H bond acceptors	No. of criteria met
Rule	< 500	< 5	< 5	< 10	At least 3
4a	260	3.95	1	1	All
4b	274	4.26	0	1	All
5a	276	1.79	1	2	All
5b	290	2.1	0	2	All
8	274	4.26	0	1	All
9	290	2.1	0	2	All
12a	290	3.36	1	2	All
12b	304	3.67	0	2	All
20	304	3.67	0	2	All

respectively. In general, Abz and Mbz analogues showed modest activity, less than that of Abz. However, the pattern of substitution and the electronic properties of the substituent at position 5(6) play an important role. Thus, 1-methyl Abz analogue (4b) with an electron donating group at position 6 was more active than 8, with the same group at position 5. The 1-H Abz analogue (4a) with an electron donating group at position 5(6) was the least active of all. On the other hand, compounds 5a, 12a with an electron withdrawing group at position 5(6) were more active than their corresponding 1-methyl analogues (5b, 9, 12b, 20). None of the compounds showed appreciable activity against *C. elegans* under 100 μ M concentrations.

These compounds are fully compatible with Lipiski's rule¹⁸ (Table 5), which should allow for the development of additional antiprotozoal analogues. Their advantages include: (i) physical properties known to be compatible with desirable pharmacokinetic (low molecular weight, favorable C log P, favorable hydrogen bond donating and accepting capabilities), (ii) potency and efficacy, with IC₅₀ values at the low micromolar level, (iii) simple synthetic access and thus low production costs, and (iv) non carbamated groups improving the likelihood of reasonable solubility. Further optimization and pharmacokinetic characterization of this series are ongoing.

Conclusion

The results obtained with the synthesized analogues as antiprotozoal agents are very promising indeed since they broaden the knowledge of the activity of these versatile derivatives of benzimidazole. The fact that some of the 1-methyl analogues were active against *G. lamblia* and *T. vaginalis* confirm what we found in our previous studies, viz. that the H at position 1 and the methylcarbamate group at position 2, of the benzimidazole ring, are not required for antiprotozoal activity; however, they are required for a good anthelmintic activity.^{10,13} These findings also imply that the mechanism of action of these novel 2-(trifluoromethyl)benzimidazole derivatives is different from that of the benzimidazole 2-carbamates through inhibition of the polymerization of tubulin.

Experimental

Melting points were determined on a Büchi B-450 melting point apparatus and are uncorrected. Reactions were monitored by TLC on 0.2 mm precoated silica gel 60 F₂₅₄ plates (E. Merck). ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were measured with a Varian EM-390 (300 and 75.5 MHz) spectrometer. Chemical shifts are given in ppm relative to tetramethylsilane (Me₄Si, δ =0) in CDCl₃; J values are given in Hz. The following abbreviations are used: s, singlet; d, doublet; q, quartet; dd, doublet of doublet; t, triplet; m, multiplet; bs, broad signal. MS were recorded on a JEOL JMS-SX102A spectrometer by electron impact (EI). Catalytic hydrogenations were carried out in a Parr hydrogenation apparatus. Starting materials 1a–c and 10b were synthesized in our laboratory from the commercially available 3-chloroaniline, and 4-aminobenzophenone (Aldrich), respectively, via acetylation, nitration, methylation and hydrolysis of the corresponding *N*-Methyl-2-nitroacetanilide. *m*-Chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) 57–86% was from Aldrich. The C log P values were obtained using ACD/labs software v.4.5.

General method of synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazoles 4a, 4b, 8, 12a, 12b, 20

The appropriate 1,2-phenylenediamine (0.0313 mol), 1.6 equivalents of CF₃COOH and one drop of concentrated HCl were heated under reflux in a N₂ atmosphere for 3–4 h. TLC was used to monitor the reaction. The cooled mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ solution, and the crude benzimidazole was extracted with AcOEt. The solvent was removed under high vacuum (1 mm Hg), and the resulting solid was isolated by filtration through a fritted 60-mL glass funnel packed with Al₂O₃, acid type.

5(6)-(Propylthio)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (4a). Eluted with CHCl₃ and recrystallized from cyclohexane-CHCl₃. Yield 6.92 g (85%) of white solid. Mp 102–105 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.0 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.68 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.90 (t, 2H, CH₂CH₂S), 7.42 (dd, 1H, H-6, J=8.55, J=1.50 Hz),

7.65 (d, 1H, H-7, $J=8.85$ Hz), 7.69 (d, 1H, H-4, $J=1.65$ Hz), 10.86 (bs, 1H, N-H) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 13.27 (CH_3CH_2), 22.38 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 116.53 (C-4), 116.92 (C-7), 118.72 (q, CF_3 , $J=270.96$ Hz), 127.34 (C-6), 133.91 (C-5), 136.29 (C-7a), 137.58 (C-3a), 141.16 (q, C-2, $J=40.77$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 260 (M^+ , 100), 231 (78), 218 (95), 187 (50); HRMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: 260.0595, found: 260.0595.

1-Methyl-6-(propylthio)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (4b). Eluted with CHCl_3 and recrystallized from cyclohexane. Yield 7.46 g (87%) of white solid. Mp 55–56.9°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 1.05 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.71 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.93 (s, 3H, $N\text{-CH}_3$), 7.39 (dd, 1H, H-5, $J=8.40$, $J=1.80$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-7, $J=1.50$ Hz), 7.78 (d, 1H, H-4, $J=8.10$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 13.33 (CH_3CH_2), 22.46 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.76 ($N\text{-CH}_3$), 36.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 110.91 (C-7), 118.97 (q, CF_3 , $J=271.49$ Hz), 121.63 (C-5), 125.88 (C-6), 134.34 (C-4), 136.47 (C-7a), 139.54 (C-3a), 140.75 (q, C-2, $J=38.70$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 274 (M^+ , 100), 245 (20), 232 (75); HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: 274.0751, found: 274.0767.

1-Methyl-5-(propylthio)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (8). Eluted with hexane and recrystallized from cyclohexane- CH_2Cl_2 . Yield 7.98 g (93%) of white solid. Mp 52.4–54.5°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 1.01 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.65 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.92 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.94 (s, 1H, $N\text{-CH}_3$), 7.36 (d, 1H, H-7, $J=8.7$ Hz), 7.47 (dd, 1H, H-6, $J=8.55$, $J=1.50$ Hz), 7.87 (d, 1H, H-4, $J=1.50$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 13.30 (CH_3CH_2), 22.41 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.94 ($N\text{-CH}_3$), 36.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 110.35 (C-7), 118.87 (q, CF_3 , $J=271.42$ Hz), 122.26 (C-4), 128.31 (C-6), 132.09 (C-5), 134.60 (C-7a), 140.96 (q, C-2, $J=39.10$ Hz), 141.21 (C-3a) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 274 (M^+ , 98), 245 (30), 232 (100); HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: 274.0751, found: 274.0752.

5(6)-Benzoyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (12a). Eluted with CHCl_3 and recrystallized from EtOH. Yield 6.53 g (72%) of white solid. Mp 55–58°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 7.53–7.78 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.83 (dd, 1H, H-6, $J=8.40$, $J=1.20$ Hz), 7.85 (d, 1H, H-7, $J=8.40$ Hz), 8.05 (d, 1H, H-4, $J=1.20$ Hz), 10.40 (bs, 1H, N-H) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 113.52 (C-7), 114.66 (q, CF_3 , $J=270.96$ Hz), 120.08 (C-4), 121.57 (C-6), 124.46 (C-2', C-6'), 125.55 (C-3', C-5'), 128.43 (C-4'), 128.85 (C-5, C-1'), 133.42 (C-3a, C-7a), 138.34 (q, C-2, $J=39.80$ Hz), 196.91 (C=O) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 290 (M^+ , 100), 213 (98), 185 (50), 105 (70); HRMS: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 290.0666, found: 290.0690.

5-Benzoyl-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (12b). Eluted with CHCl_3 and recrystallized from cyclohexane. Yield 7.61 g (80%) of white solid. Mp 103.1–104.2°C. Mp 55–56.9°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 4.01 (s, 3H, $N\text{-CH}_3$), 7.49–7.54 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.60–7.66 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.81 (dd, 1H,

H-6, $J=8.40$, $J=1.50$ Hz), 7.94 (d, 1H, H-7, $J=8.40$ Hz), 8.01 (d, 1H, H-4, $J=0.90$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 31.14 ($N\text{-CH}_3$), 112.82 (C-7), 118.74 (q, CF_3 , $J=272$ Hz), 121.10 (C-6), 125.79 (C-6), 128.36 (C-3', C-5'), 130.01 (C-2', C-6'), 132.53 (C-4), 134.77 (C-4'), 135.80 (C-5), 137.66 (C-1', C-3a), 143.29 (q, C-2, $J=39.48$ Hz), 143.63 (C-7a), 196.14 (C=O) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 304 (M^+ , 90), 227 (100), 199 (20); HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 304.0823, found: 304.0832.

6-Benzoyl-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (20). Eluted with CHCl_3 and recrystallized from hexane. Yield 7.71 g (81%) of white solid. Mp 156.8–158.1°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 4.0 (s, 3H, $N\text{-CH}_3$), 7.46–7.63 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.79–7.82 (m, 2H, H-4, H-4', $J=8.40$ Hz), 8.06 (dd, 1H, H-5, $J=8.70$, $J=1.80$ Hz), 8.29 (d, 1H, H-7, $J=0.90$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 31.15 ($N\text{-CH}_3$), 110.36 (C-7), 118.74 (q, CF_3 , $J=271.80$ Hz), 125.15 (C-5), 127.02 (C-4), 128.28 (C-3', C-5'), 129.98 (C-2', C-6'), 132.37 (C-4'), 133.38 (C-1'), 137.680 (C-6), 138.66 (C-7a), 140.10 (C-3a), 142.60 (q, C-2, $J=39.10$ Hz), 196.01 (C=O) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 304 (M^+ , 70), 227 (100), 199 (15); HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 304.0823, found: 304.0844.

General method of synthesis of propylsulfinyl derivatives 5a, 5b, 9

A stirred suspension of **4a**, **4b**, or **8** in CHCl_3 was treated, dropwise, with a solution of *m*-CPBA in CHCl_3 at 0–5°C. The mixture was stirred at 5°C for 30 min, neutralized with 50% NaHCO_3 solution, and the organic layer was eliminated in vacuo. The crude product was then purified.

5(6)-(Propylsulfinyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (5a). Following the general procedure described above, **4a** (3.5 g, 0.0134 mol) in 30 mL of CHCl_3 and *m*-CPBA (3.24 g, 0.0188 mol) in 20 mL of CHCl_3 gave **5a** (3.2 g, 0.0116 mol, 86%) as a white solid, after recrystallization from cyclohexane-toluene. Mp 123.2–125.2°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 0.93 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.34–1.72 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.73–2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 7.62 (dd, 1H, H-6, $J=8.40$, $J=1.50$ Hz), 7.89 (d, 1H, H-7, $J=8.40$ Hz), 8.01 (d, 1H, H-4, $J=0.90$ Hz), 13.84 (bs, 1H, N-H) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 12.88 (CH_3CH_2), 15.18 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 113.43 (C-4), 117.38 (C-7), 118.81 (q, CF_3 , $J=271.42$ Hz), 119.53 (C-6), 138.20 (C-3a), 139.12 (C-7a), 140.04 (C-5), 141.76 (q, C-2, $J=39.40$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 276 (M^+ , 100), 260 (30); HRMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: 276.0544, found: 276.0563.

1-Methyl-6-(propylsulfinyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (5b). Following the general procedure described above, **4b** (5 g, 0.0182 mol) in 42 mL of CHCl_3 and *m*-CPBA (4.1 g, 0.0241 mol) in 30 mL of CHCl_3 gave **5b** (4.8 g, 0.0165 mol, 90%) as a white solid, after recrystallization from cyclohexane-petroleum ether. Mp 90.7–91.8°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 1.0 (t, 3H,

CH_3CH_2), 1.56–1.77 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.72–2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.14 (s, 3H, N-CH_3), 7.59 (dd, 1H, H-5, $J=8.70$, $J=1.50$ Hz), 7.93 (d, 1H, H-4, $J=8.70$ Hz), 8.05 (d, 1H, H-7, $J=1.80$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 13.34 (CH_3CH_2), 16.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.74 (N-CH_3), 59.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 108.64 (C-7), 119.44 (C-4), 120.0 (q, CF_3 , $J=272.0$ Hz), 122.56 (C-5), 138.20 (C-7a), 141.12 (q, C-2, $J=39.20$ Hz), 143.35 (C-3a) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 290 (M^+ , 20), 273 (15), 248 (90), 200 (100); HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: 290.0700, found: 290.0706.

1-Methyl-5-(propylsulfinyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (9). Following the general procedure described above, **8** (1.58 g, 0.0057 mol) in 15 mL of CHCl_3 and *m*-CPBA (1.37 g, 0.0079 mol) in 15 mL of CHCl_3 gave **9** (1.34 g, 0.0045 mol, 80%) as a white solid, after crystallization from cyclohexane–petroleum ether. Mp 130–132 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 1.0 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.59–1.84 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.72–2.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 4.05 (s, 3H, N-CH_3), 7.65 (d, 1H, H-7, $J=8.70$ Hz), 7.82 (dd, 1H, H-6, $J=8.70$, $J=1.80$ Hz), 8.12 (d, 1H, H-4, $J=1.50$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) \square 13.21 (CH_3CH_2), 15.89 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.18 (N-CH_3), 59.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 111.49 (C-7), 118.47 (C-4), 119.03 (q, CF_3 , $J=272.0$ Hz), 120.65 (C-6), 127.90 (C-3a), 139.40 (C-7a), 140.87 (C-5), 142.01 (q, C-2, $J=39.20$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 290 (M^+ , 100), 273 (15), 248 (20), 200 (10); HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: 290.0700, found: 290.0701.

2-Nitro-5-(propylthio)aniline (2a). A stirred mixture of **1a** (42.1 g, 0.244 mol), NaOH (12 g, 0.3000 mol), ethylene glycol (11.5 mL), H_2O (587 mL) and 1-PrSH (27.88 g, 0.2527 mol) was heated under reflux for 5 h. The mixture was cooled, filtered by suction and the crude product recrystallized from 2-PrOH. Yield 51 g (98.5%) of a yellow solid. Mp 69–71 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 1.10 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.80 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.90 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 6.10 (bs, 2H, NH_2), 6.50 (m, 2H, H-4, H-6, $J=9.0$, $J=1.50$, $J=1.70$ Hz), 7.90 (dd, 1H, H-3, $J=9.0$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 212 (M^+ , 100).

***N*-Methyl-2-nitro-5-(propylthio)aniline (2b).** A stirred mixture of 5-chloro-*N*-methyl-2-nitroaniline (12.1 g (0.0648 mol), KOH (4.55 g, 0.0810 mol), ethylene glycol (33 mL), H_2O (150 mL) and 1-PrSH (5.68 g, 0.0745 mol) was heated at 115 °C for 4 h. The mixture was cooled, filtered by suction and the crude product recrystallized from hexane. Yield 14.2 g (96.8%) of orange crystals. Mp 61–62 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 0.99 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.65 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.91 (s, 3H, N-CH_3), 3.10 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 6.50 (dd, 1H, H-3, $J=9.0$, $J=2.0$ Hz), 6.69 (dd, 1H, H-6, $J=2.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, H-4, $J=9.0$ Hz), 8.20 (bs, 1H, N-H) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 226 (M^+ , 100).

4-(Propylthio)-1,2-phenylenediamine (3a). A mixture of **2a** (6.37 g, 0.0282 mol), EtOH (100 mL) and 10% Pd/C (300 mg) was hydrogenated at 25 °C until cessation of

H_2 uptake. The reaction mixture was filtered off on a Whatman paper No. 2, washed with EtOH, and the filtrate concentrated to provide a dark violet-colored liquid, which was used immediately in a subsequent step without purification.

***N*-2-Methyl-4-(propylthio)-1,2-phenylenediamine (3b).** A mixture of **2b** (14.2 g, 0.0627 mol), MeOH (120 mL) and 10% Pd/C (700 mg) was hydrogenated at 40 °C until cessation of H_2 uptake. The reaction mixture was filtered off on a Whatman paper No. 2, washed with EtOH, and the filtrate concentrated to provide a dark violet-colored liquid, which was used immediately in a subsequent step without purification.

***N*-Methyl-2-nitro-4-thiocyananiline (6).** To a stirred, cooled (3–5 °C) solution of *N*-methyl-2-nitroaniline (12 g, 0.0788 mol) and NH_4SCN (14.9 g, 0.1891 mol) in 80 mL of MeOH was added, dropwise, a solution of Br_2 (13.88 g, 0.0866 mol) in MeOH (16 mL) previously saturated with NaBr. The reaction mixture was stirred for one more h at 5 °C, and then, poured in 200 g of ice-water. Stirring was continued in the hood until the formation of a precipitate. After work up by filtration, the crude product was recrystallized from toluene. Yield 14.81 g (90%) of orange crystals. Mp 109–111 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 3.03 (s, 3H, N-CH_3), 6.77 (d, 1H, H-6, $J=6.0$ Hz), 7.48 (dd, 1H, H-5, $J=6.0$ Hz, $J=2.0$ Hz), 8.24 (d, 1H, H-3, $J=2.0$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 209 (M^+ , 100), 192 (4), 183 (4).

***N*-Methyl-2-nitro-4-(propylthio)aniline (7).** A mixture of **6** (6 g, 0.0287 mol), 1-PrBr (23 g, 0.187 mol), CH_2Cl_2 (60 mL), 1-PrOH (11.16 g), KCN (9 g, 0.1836 mol), $(\text{Bu})_4\text{NCl}$ (1 g) and H_2O (27 mL) was heated under reflux for 4 h in a N_2 atmosphere. Workup by extraction with EtOAc and concentration under vacuum left a red oil, which was purified by column chromatography (4×60 cm, 60 g of silica gel, petroleum ether). Yield 6.23 g (93%) of red oil. This oil was reduced exactly as **2a**, **2b**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 0.95 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.53 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.72 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.03 (s, 3H, N-CH_3), 6.45 (d, 1H, H-6, $J=6.0$ Hz), 7.30 (dd, 1H, H-5, $J=6.0$, $J=2.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, H-3, $J=2.0$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 226 (M^+ , 100), 197 (10), 183 (33), 151 (12).

3-Amino-4-(methylamino)benzophenone (11b). A mixture of **10b** (9.6 g, 0.0395 mol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (53.47 g, 0.2370 mol) and 150 mL of ethanol was stirred at 75 °C for 3.5 h under a N_2 atmosphere. After cooling, the mixture was basified (pH = 9–10) with a 50% NaOH solution and then filtered by suction. The solvent was carefully removed in vacuo and the solid residue was extracted with AcOEt (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give 7.62 g (86%) of **11b** as an orange solid, which was immediately cyclized in the next step. An analytical sample was obtained by recrystallization from EtOH to give orange crystals. Mp 129–131 °C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square 2.85 (s, 3H, N-CH_3), 3.40 (s, 3H, N-H, NH_2), 6.50 (m, 1H, H-2), 6.91–7.56 (m, 6H, H-5, H-2', H-3', H-4',

H5', H-6'), 7.72 (m, 1H, H-6) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 226 (M^+ , 100), 211 (27), 149 (58).

3-Chloro-4-nitrobenzoic acid (15). To 3-chlorotoluene (100 g, 0.7900 mol) was added a cold (0–10 °C) mixture of H_2SO_4 – HNO_3 (95–79) at 15–22 °C. After the addition, the organic layer was separated, washed with brine and dried with $CaCl_2$ to give a yellow oil (126.48 g) as a mixture of three compounds. To a stirred suspension of this mixture (120 g, 0.699 mol) and $K_2Cr_2O_7$ (236.2 g, 0.9480 mol) was carefully added H_2SO_4 (520 mL). The hot reaction mixture was heated under reflux for 2 h and then cooled with 1000 mL of water. The mixture was filtered and the residue washed with 5% solution of H_2SO_4 , water, and filtered to afford 58 g (40%) of yellow-green solid. Mp 181–183.4 °C. An analytical sample was obtained by recrystallization from $CHCl_3$ to give white crystals, Mp 183–184 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, 1H, H-2, $J=1.50$ Hz), 8.15 (d, 1H, H-5, $J=8.50$ Hz), 8.18 (dd, 1H, H-6, $J=9.0$, $J=1.70$ Hz), 14.0 (s, 1H, O–H) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 201 (M^+ , 100), 171 (38), 143 (24).

3-Chloro-4-nitrobenzoyl chloride (16). A mixture of **15** (50 g, 0.248 mol) and thionyl chloride (87.8 g, 0.744 mol) was heated in a dry atmosphere until gas evolution was ceased. The excess of thionyl chloride was distilled from the reaction and the residue was used immediately for the next step.

3-Chloro-4-nitrobenzophenone (17). A stirred mixture of **16** (64 g, 0.248 mol), benzene (130 mL) and $AlCl_3$ (45 g, 0.3383 mol) was heated at 80 °C, under a N_2 atmosphere, for 3 h. The cooled mixture was poured in ice-water (500 g). After work up by filtration and extraction with EtOAc, the crude product was recrystallized from ethanol. Yield 52.3 g (80.7%) of a light brown solid. Mp 97.5–98.2 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51–7.57 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.64–7.70 (m, 1H, H-4'), 7.77–7.81 (m, 3H, H-2', H-6', H-6), 7.94 (d, 1H, H-2, $J=2.10$ Hz), 7.95 (d, 1H, H-5, $J=6.30$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 261 (M^+ , 78), 105 (100), 77 (44).

3-(Methylamino)-4-nitrobenzophenone (18). A stirred mixture of **17** (10 g, 0.0388 mol), 1,2-dimethoxyethane (150 mL), $CH_3NH_2 \cdot HCl$ (7.74 g, 0.1147 mol) and K_2CO_3 (15.82 g, 0.1147 mol) in H_2O (8 mL) was heated for 6 h at 130 °C in a Parr reactor. Then, the cooled reaction mixture was poured over H_2O (500 mL). The orange precipitate was filtered off and recrystallized from ethanol. Yield 8.6 g (88.6%) of an orange solid. Mp 121.2–122.5 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.0 (s, 3H, N- CH_3), 6.92 (dd, 1H, H-6, $J=8.70$, $J=1.80$ Hz), 7.23 (d, 1H, H-2, $J=1.50$ Hz), 7.48–7.53 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.82–7.85 (m, 2H, H-3', H-5'), 8.07 (s, 1H, N-H), 8.25 (d, 1H, H-5, $J=8.70$ Hz) ppm; MS: m/z (% rel. int.) 256 (M^+ , 100), 161 (35), 105 (70).

4-Amino-3-(methylamino)benzophenone (19). A mixture of **18** (6 g, 0.0234 mol), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (31.7 g, 0.1406 mol) and EtOH (120 mL) was stirred at 75 °C for 4 h under a N_2 atmosphere. After cooling, the mixture was basified (pH = 9–10) with a 50% NaOH solution and then filtered

by suction. The solvent was removed carefully in vacuo, and the solid residue was extracted with AcOEt (3 \times 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The yellow residue was recrystallized from benzene. Yield 4.3 g (81.3%) of **19** as yellow crystals, which were immediately ciclocondensed in the next step. Mp 118.7–120.4 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H, N- CH_3), 4.92 (s, 1H, N-H), 5.52 (s, 2H, NH_2), 6.55 (d, 1H, H-5, $J=8.70$ Hz), 6.88 (m, 2H, H-2, H-6, $J=8.70$, $J=1.50$, $J=1.80$ Hz), 7.43–7.62 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6') ppm; MS: m/z (% rel. int.) 226 (M^+ , 100), 211 (27), 149 (81).

Biological assays

Culture. *G. lamblia* strain IMSS:0989:1 and *Trichomonas vaginalis* strain GT3 were cultured in TYI-S-33 modified medium, supplemented with 10% calf serum and bovine bile.¹ In vitro susceptibility assays were performed using a method previously described.¹ Briefly: 4×10^4 trophozoites of *G. lamblia* or *T. vaginalis* were incubated for 48 h at 37 °C with increasing concentrations of synthesized compounds, Abz, and Metronidazole. As the negative control, trophozoites were incubated with dimethylsulphoxide (DMSO) used in the experiments. After the incubation, the trophozoites were washed and subcultured for another 48 h in fresh medium alone. At the end of this period, trophozoites were counted and the 50% inhibitory concentration (IC_{50}) was calculated by Probit analysis. Experiments were carried out in triplicate and repeated at least twice.

Trichinella spiralis muscle larvae (parenteral phase) were obtained according to the procedure of Dennis et al.¹⁹ For the assay, 1000 larvae were placed in culture plates of 24 wells (Nunclon), which contained RPMI 1640 medium, with 0.037, 0.188, 0.37, 1.88 μ M of the compounds tested. The parasites were then incubated in a humid 5% CO_2 atmosphere at 37 °C for 3 days, changing the medium and the compounds each day. Abz was used in this test as a positive control, and the solvent employed, as a negative control. After the incubation, the viability of the parasites was determined by the colorimetric method described by Townson et al.,²⁰ with some modifications.²¹

C. elegans assay was performed following the method of Simpkin and Coles²² with slight modifications. Tests were carried out in 24-well plates and four wells were used for each experimental group. To each well, 1.0 mL of culture medium (with 9 mg/mL chloramphenicol instead of ampicillin) was added followed by 7.5 μ L of the appropriate compound solution or solvent (DMSO). Finally, 0.5 mL of culture medium containing 10–15 *C. elegans* larvae (L2 or L3 obtained of synchronous cultures) was added to each well. The effect of compounds on the development and reproductive capacity of *C. elegans* was determined by comparing the population levels attained in the control and test wells after an incubation period of 7 days at 20 ± 1 °C. Mebendazole was used in this test as positive control.

Acknowledgements

This work was supported by grants from CONACyT G34851-M and DGAPA IN202101. Gabriel Navarrete-Vázquez acknowledges the fellowship awarded by CONACyT and DGEP-UNAM to carry out graduate studies. We are grateful to Rosa Isela del Villar, Georgina Duarte, Margarita Guzmán, and Marisela Gutiérrez from the School of Chemistry, UNAM, for the determination of all spectra. Also, we thank Jessica González and María de Lourdes Enríquez for carrying out the biological assays.

References and Notes

- Cedillo-Rivera, R.; Muñoz, O. *J. Med. Microbiol.* **1992**, *37*, 221.
- Chávez, B.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Palomo, A. *J. Protozool.* **1992**, *39*, 510.
- Sears, S. D.; O'Jare, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 144.
- Hall, A.; Nahar, Q. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1993**, *87*, 84.
- Romero-Cabello, R.; Robert, L.; Muñoz-García, R.; Tanaka, J. *Rev. Lat.-Amer. Microbiol.* **1996**, *37*, 315.
- Rodríguez-García, R.; Aburto-Bandala, M.; Sánchez-Maldonado, M. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* **1996**, *53*, 173.
- Friedman, P. A.; Platzner, E. G. *Biochem. Biophys. Acta* **1990**, *630*, 271.
- Reynoldson, J. A.; Thompson, R. C.; Horton, R. J. *Parasitol. Today* **1992**, *9*, 150.
- Lacey, E. *Int. J. Parasitol.* **1998**, *18*, 885.
- Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2221.
- Singh, S.; Sharma, S. *Med. Res. Rev.* **1991**, *11*, 581.
- Cook, C. G. *Parasitol. Today* **1990**, *6*, 133.
- Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 187.
- Andrzejewska, M.; Yépez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, L.; Vilpo, J.; Kazimierzczuk, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 973.
- Gyurik, R. J.; Theodorides, V. J. US Patent 3 915 986, 1975; *Chem. Abstr* **1975**, *84*, 31074r.
- Walter, T. J.; US Patent 4 152 522, 1979; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 57014r.
- Hernández-Luis, F.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Martínez-Vázquez, G.; Morales-Hurtado, R.; Jung, H.; Sánchez, M.; Hernández-Campos, A.; Muñoz, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2231.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.
- Dennis, D. T.; Despommier, D. D.; Davis, N. *J. Parasitol.* **1970**, *56*, 974.
- Townson, D. H.; Morris, D. L. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1989**, *83*, 664.
- Cedillo-Rivera, R.; Ramírez, A.; Muñoz, O. *Arch. Med. Res.* **1992**, *23*, 59.
- Simpkin, K. G.; Coles, G. C. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1981**, *31*, 66.