



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE IMIDAZOLILQUINOLINAS CON  
PROBLABLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.**

*TESIS*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**VANESSA GEORGINA PELAYO GONZÁLEZ**

**MÉXICO, D.F. A JUNIO DE 2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                    **Profesor: JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET**

**VOCAL:**                            **Profesor: BLAS FLORES PEREZ**

**SECRETARIO:**                    **Profesor: JUAN GOMEZ DUEÑAS**

**1er. SUPLENTE:**                    **Profesor: DANIEL MENDEZ ITURBIDE**

**2º SUPLENTE:**                    **Profesor: MARGARITA ROMERO AVILA**

**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ORGÁNICA, LABORATORIO 201.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**M. EN C. BLAS FLORES PEREZ**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**M. EN C. MARGARITA ROMERO AVILA**

**SUSTENTANTE:**

**VANESSA GEORGINA PELAYO GONZÁLEZ**

## CONTENIDO

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. JUSTIFICACIÓN.....	8
4. HIPÓTESIS.....	9
5. OBJETIVOS.....	9
6. ANTECEDENTES.....	10
6.1 Imidazol. Actividad biológica, características, síntesis y derivados.....	10
6.2 Quinolinas. Actividad biológica, características y síntesis.....	15
6.3 Sustitución nucleofílica aromática.....	17
7. PLANTEAMIENTO DE LA SÍNTESIS.....	20
7.1 Esquema general de síntesis.....	20
7.2 Obtención de (1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol (I).....	20
7.3 Obtención de los compuestos a, b, c, d y e.....	21
6-cloro-2-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi)quinolina (b).....	21
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
8.1 Descripción de los reactivos.....	23
8.1.1 1-Metil-1 <i>H</i> -imidazol, p-formaldehído e hidruro de sodio.....	23
8.1.2 Cloroquinolinas.....	23
8.2 METODOLOGÍA.....	25
8.2.1 Síntesis de (1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanol.....	25
8.2.2 Síntesis de los compuestos a, b, c, d y e.....	25
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
9.1 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol. (I).....	27
9.1.1 Espectro de IR.....	28
9.1.2 Espectrometría de masas.....	28
9.1.3 <sup>1</sup> H RMN.....	29
9.1.4 <sup>13</sup> C RMN.....	29
9.2 Compuestos a, b, c, d y e.....	30

9.2.1 Espectroscopía de IR.....	31
9.2.2 Espectrometría de masas. ....	35
9.2.3 $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN .....	38
Compuesto (a). $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, $J_{\text{HH}}$ (Hz) en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	38
Compuesto (a). $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	39
Compuesto (b). $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, $J_{\text{HH}}$ (Hz) en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	40
Compuesto (b). $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	41
Compuesto (c). $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, $J_{\text{HH}}$ (Hz) en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	42
Compuesto (c). $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	43
Compuesto (d). $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, $J_{\text{HH}}$ (Hz) en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	44
Compuesto (d). $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	45
Compuesto (e). $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, $J_{\text{HH}}$ (Hz) en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	46
Compuesto (e). $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	47
9.2.4 Análisis elemental .....	48
10. PERSPECTIVAS. ....	49
11. CONCLUSIÓN.....	49
12. BIBLIOGRAFIA. ....	50

## 1. RESUMEN

El núcleo de imidazol, en sus diversos estados de oxidación, se encuentra en un gran número de medicamentos por su asociación con actividad antimicrobiana en el caso los nitroimidazoles, o como agentes adrenérgicos en las imidazolininas. Además este heterociclo se encuentra presente en varios antimicóticos. Estas consideraciones sugieren, como una hipótesis de trabajo, que el imidazol es parte integral del farmacóforo respectivo.

En este trabajo se obtuvo un método de síntesis de compuestos imidazolil quinolínicos (**a**, **b**, **c**, **d** y **e**) con posible actividad biológica y se caracterizaron por métodos espectroscópicos.

- a) 2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina
- b) 6-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina
- c) 8-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina
- d) 4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina
- e) 6-cloro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

## 2. INTRODUCCIÓN.

Desde el descubrimiento del imidazol en la década de 1940, la investigación y el desarrollo de nuevos compuestos basados en este sistema heterocíclico ha evolucionado de tal manera que el campo es cada vez más activo debido a su potencial aplicación en agroquímicos, materiales, ligandos supramoleculares, catalizadores biomiméticos, por mencionar algunos, y cuyos derivados se están obteniendo y explotando de manera exponencial a nivel mundial. En cuanto a la química medicinal tienen un papel vital en el tratamiento de diversos tipos de enfermedades ya que están presentes en la configuración de los principios activos de los medicamentos.<sup>1-5</sup>

El imidazol es un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3, se caracteriza por ser un anfótero y altamente polar.<sup>6</sup> Se encuentra en dos formas tautoméricas equivalentes, en el que cualquiera de los dos átomos de nitrógeno puede estar unido a un átomo de hidrógeno. Por otra parte, el par de electrones libre de un átomo de nitrógeno no sólo puede aceptar o donar fácilmente un protón, sino también formar fácilmente diversas interacciones débiles. Estas características estructurales del anillo de imidazol son las que le permiten a sus derivados interactuar con una gran variedad de enzimas y receptores en los sistemas biológicos, principalmente a través de enlaces de hidrógeno, por coordinación, de iones-dipolo, catión- $\pi$ , apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , por efectos hidrófobos y por fuerzas de van der Waals, exhibiendo por ello actividades farmacológicas amplias. De hecho, la molécula de imidazol es predominante en productos de origen natural y en diversas sustancias bioactivas en el metabolismo humano.<sup>7</sup> En las moléculas biológicas, tales como la histamina, vitamina B12, ácido desoxirribonucleico (DNA) y la hemoglobina, la presencia del imidazol en la configuración estructural parece ser crucial en la acción fisiológica de las vías metabólicas.<sup>8-10</sup> Estas propiedades fisiológicas específicas en los procesos vitales han estado atrayendo un interés especial, sobre todo en la química medicinal.<sup>11</sup>

La integración de imidazol en la formulación farmacéutica puede propiciar ventajas por sus características estructurales, es decir, la formación de enlaces de hidrógeno favorece la solubilidad en agua. También por ser identificado como un isómero atractivo del triazol,<sup>12,13</sup> el oxazol, el pirazol<sup>14,15</sup>, el tiazol, el tetrazol<sup>16,17</sup> y la amida,<sup>18</sup> es ampliamente utilizado para diseñar y desarrollar nuevas moléculas bioactivas alternas. Más importante aún, el núcleo de imidazol, con varios sitios de unión, es capaz de coordinar con iones metálicos inorgánicos o interactuar con moléculas orgánicas a través de enlaces no covalentes para producir fármacos supramoleculares, que pueden tener no sólo la actividad biológica propia de la molécula, sino también ejercer mecanismos de doble acción que son de ayuda para superar la resistencia a medicamentos.<sup>19,20</sup>

El imidazol como un sitio de unión, interactúa con diversos iones aniónicos o catiónicos y con moléculas biológicas en el cuerpo humano, por lo que ha sido frecuentemente incorporado en moléculas fluorescentes para generar compuestos usados como agentes de diagnóstico y sondas patológicas, para supervisar el proceso bioquímico de iones y moléculas biológicamente importantes en los sistemas vivos y tener una mejor comprensión de los fenómenos biológicos.

Un gran número de fármacos a base de imidazol han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de múltiples enfermedades; por su actividad anticancerígena (dacarbazina, ácido zoledrónico, azatioprina y tipifarnib), antifúngica (clotrimazol, miconazol, ketoconazol y oxiconazol), antiparasitaria (metronidazol, benznidazol, ornidazol, secnidazol), antihistamínica (cimetidina, imetit y tioperamida), antineuropática (nafimidone, fipamezol y dexmedetomidina) y antihipertensiva (olmesartán, losartán y eprosartán).<sup>21-24</sup>

Los argumentos anteriores muestran la enorme potencialidad de los derivados de imidazol en la química medicinal y la razón de que una gran cantidad de trabajos se hayan dirigido hacia sus aplicaciones viables en diversas áreas. En este sentido, considerando que la investigación y el desarrollo de agentes farmacológicos a base de imidazol están en expansión, nuestro grupo exploró la posibilidad de introducir el núcleo de algunas quinolinas en la estructura del

hidroximetil imidazol con la finalidad de determinar su actividad biológica, de las cuales se obtuvieron 5 nuevas moléculas con la estructura de imidazolil quinolinas.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La síntesis de nuevos compuestos farmacológicos se ha promovido para propiciar la salud. En el 2013 se sintetizaron moléculas con estructura del tipo imidazolil piridinas, con lo cual se pretende extrapolar ese trabajo a la síntesis de compuestos análogos sustituyendo el anillo de piridina por uno quinolínico. Esto debido a que las quinolinas presentan una amplia actividad biológica, como por ejemplo, bloqueando la unión de la enzima topoisomerasa I (indispensable en el mecanismo de replicación celular) con el ADN, así como propiedades antitumorales, antibacterianas y neurotóxicas.<sup>25</sup> Aunado con las funciones del imidazol en los sistemas biológicos<sup>26</sup>, se pretende obtener por síntesis moléculas con posible actividad y coadyuvar a la salud de la población.

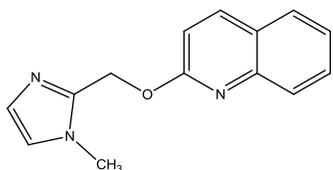
## 4. HIPÓTESIS

Será posible la síntesis de quinolinas sustituidas en la posición 2 y 4 por el grupo hidroximetilimidazol.

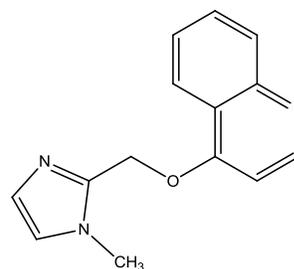
La sustitución del anillo de piridina por uno quinolínico nos permitirá obtener compuestos con actividad biológica.

## 5. OBJETIVOS

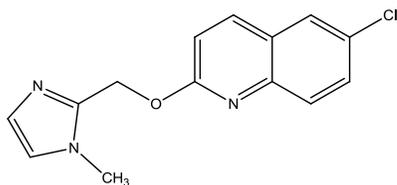
- Sintetizar, purificar y caracterizar 5 derivados quinolínicos sustituidos en 2 o 4.
- Obtener un método general para la obtención de dichos productos.



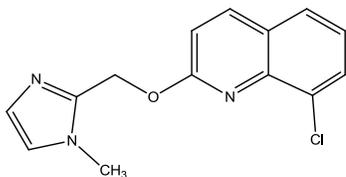
2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina. (a)



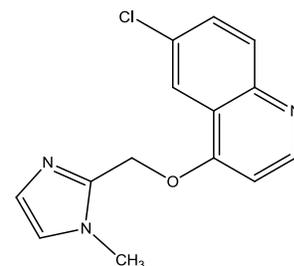
4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina. (d)



6-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina. (b)



8-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina. (c)



6-cloro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina. (e)

Figura 1. Derivados de imidazol quinolinas.

## 6. ANTECEDENTES

### 6.1 Imidazol. Actividad biológica, características, síntesis y derivados.

El núcleo de imidazol forma parte de estructuras presentes en el organismo como precursor del aminoácido histidina, vitamina B12, componentes del DNA, histamina y biotina. También está dentro de moléculas con actividad farmacéutica como la cimetidina que se usa para tratar la úlcera duodenal, la azomicina como antibacteriano y metronidazol como antiparasitario. En general, se indica que compuestos derivados del imidazol tienen actividad antibacteriana, anticancerígena, antifúngica, analgésica, para el tratamiento para VIH y la tuberculosis.<sup>26</sup>

El imidazol consta de un anillo aromático de 5 miembros en los cuales 2 átomos de carbono están sustituidos por átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3.<sup>27</sup> En esta estructura el par de electrones de uno de los nitrógenos no forma parte del sistema aromático, como se muestra en la figura 8, por lo que tiene 6 electrones  $\pi$ .<sup>26</sup>

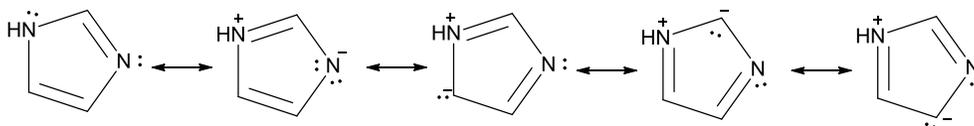
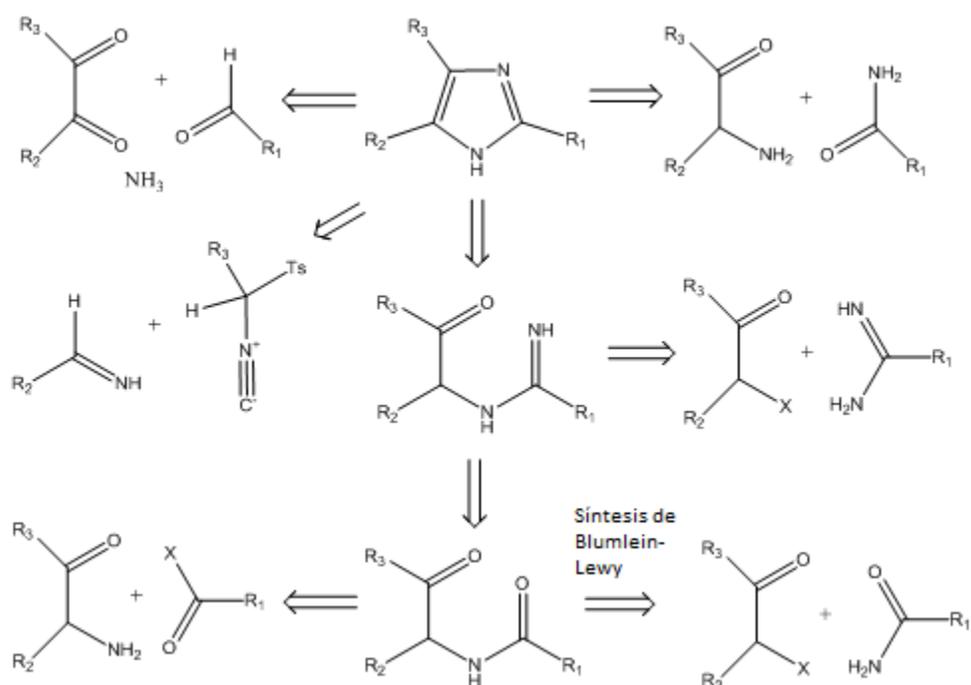


Figura 2. Estructuras resonantes del imidazol.<sup>26</sup>

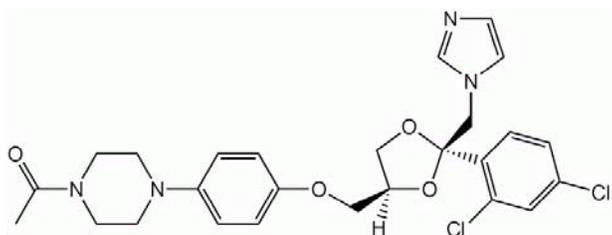
Es soluble en agua y otros disolventes polares, tiene dos equivalentes tautoméricos debido a que el átomo de hidrógeno puede estar localizado en cualquiera de los dos átomos de nitrógeno. Es un compuesto altamente polar y es anfótero.<sup>26</sup>

La síntesis de imidazoles comprende, entre otras reacciones, la ciclación y deshidratación de compuestos  $\alpha$ -acilaminocarbonílicos o la condensación de isocianuros con iminas. También involucra el uso de compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos y como fuente de nitrógeno amoniacal o acetato de amonio. Lo anterior se ilustra en la figura 3.



**Figura 3. Síntesis de imidazol.**

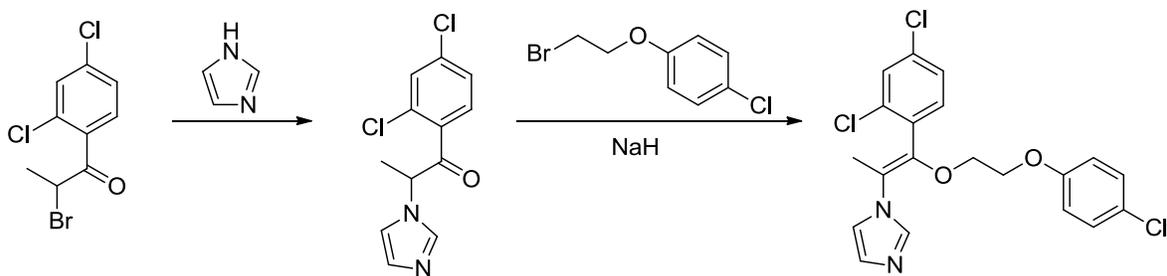
Como se había mencionado, estos sistemas aromáticos están presentes en moléculas sintéticas que tienen actividad biológica. Está bien establecido que los agentes antifúngicos como el ketoconazol atacan los hongos inhibiendo la síntesis de esteroides esenciales para su ciclo de vida.



**Figura 4. Ketoconazol**

Normalmente, los nuevos agentes antifúngicos de este tipo incorporan un anillo de imidazol en su estructura, en el caso del omoconazol, el imidazol se encuentra en forma de enamina.

La síntesis consiste en hacer reaccionar bromo propiofenona con imidazol. Posteriormente la alquilación del enolato de la cetona con bromoetoxi clorobenceno conduce al agente antifúngico omoconazol.<sup>28</sup>



**Figura 5. Síntesis de Omoconazol.**<sup>28</sup>

Por otro lado, en los últimos años se ha confirmado que la histamina es un importante neuromodulador del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Entre sus funciones se encuentran la regulación del ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, la circulación cerebral, la temperatura corporal, la nocipercepción, la ingestión de agua y alimentos, la conducta sexual, respuestas de defensa y de agresión, la memoria y el aprendizaje. Los compuestos que actúan como

antagonistas de los receptores H<sub>3</sub> a histamina favorecen la liberación de neurotransmisores y provocan un aumento de la vigilia en modelos con animales. En este sentido, los antagonistas prometen ser moléculas útiles para el tratamiento del síndrome de deficiencia de atención y condiciones relacionadas, incluyendo el Alzheimer.

La síntesis del antagonista cipralisant tiene como primer paso la separación de los enantiómeros del ácido carboxílico por reacción con una sultama quiral derivada de alcanfor. Los diasterómeros resultantes se separan por cromatografía. Cada uno de los derivados diastereoméricamente puros (sólo uno se ejemplifica), se trata con DIBAL-H a baja temperatura para obtener el aldehído correspondiente. La reacción del aldehído con el anión del trimetilsilil diazometano conduce al acetileno en un sólo paso. La cadena se extendió por reacción del anión acetiluro con el triflato del 3,3-dimetilbutanol. El grupo protector trifenilmetano se elimina por tratamiento ácido. Y finalmente la estereoquímica absoluta es determinada por rayos X de un isómero de la sultama.<sup>29</sup>

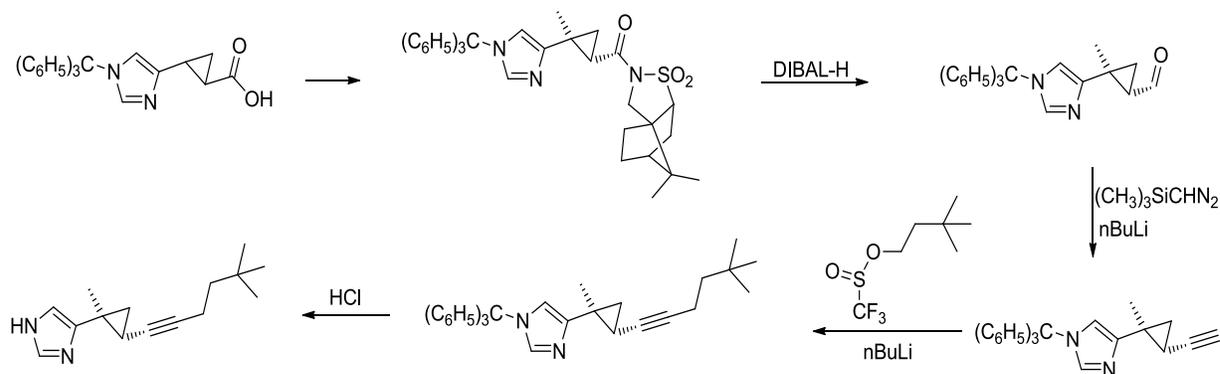


Figura 6. Síntesis de cipralisant.<sup>29</sup>

Otra aplicación en la química medicinal está en el tratamiento utilizado en pacientes con VIH, el cual comprende un inhibidor de proteasa, un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI por sus siglas en inglés). La mayoría de los compuestos pertenecientes a los dos primeros comparten un buen número de

características estructurales con los de su misma clase. Sin embargo las estructuras químicas de los distintos NNRTI tienen poco en común. La capravirina es un ejemplo de lo anterior, ya que en su estructura no hay ninguno de los sistemas de anillos condensados que si se encuentran en las moléculas de varios tipos de NNRTI.

La construcción del NNRTI consiste en obtener el anillo de imidazol por medio de la reacción del 2,2-dicloro-3-metilbutiraldehído, O-bencil glicolaldehído y amoníaco. Posteriormente recibe un tratamiento con yodo en medio básico para llegar al derivado yodado. El yodo es desplazado en el siguiente paso por el diclorobencentiolato formando así un tioéter. El imidazol es entonces N-alquilado con 2-clorometil piridina. El grupo protector se eliminó por tratamiento en medio ácido, y el alcohol formado se condensa con el isocianato de clorosulfonilo para obtener el carbamato correspondiente.<sup>28</sup>

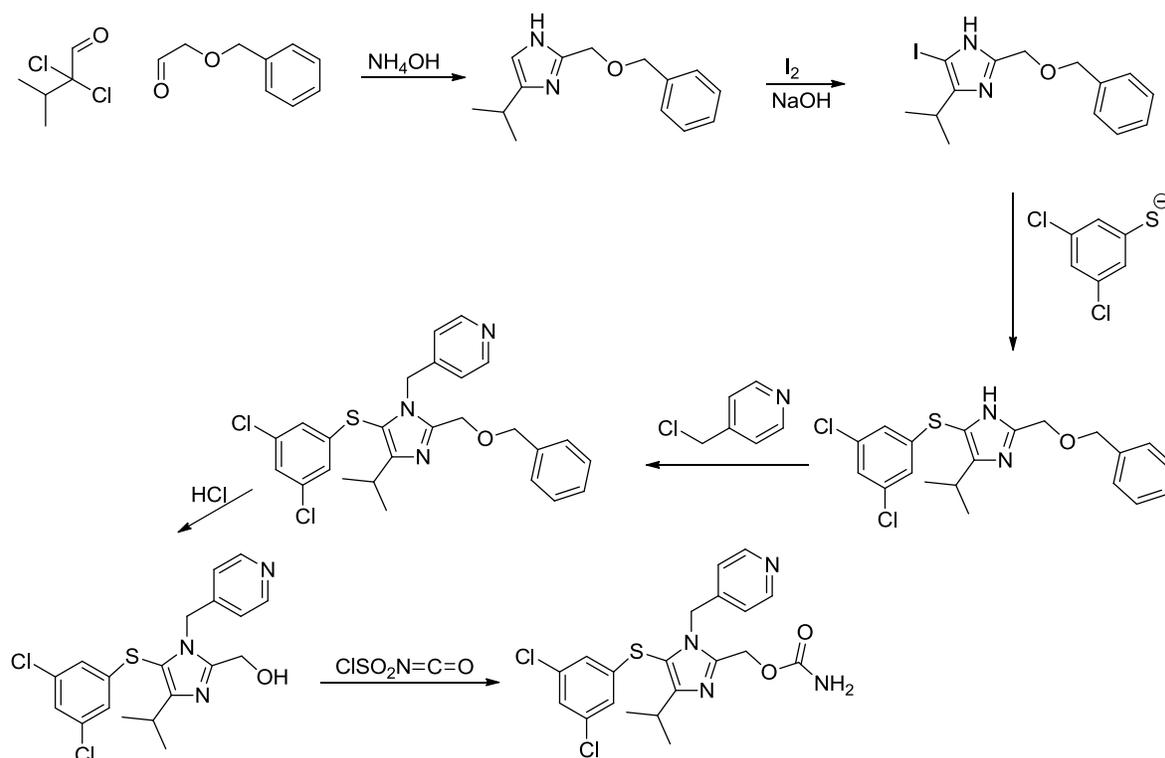


Figura 7. Síntesis de capravirina.<sup>28</sup>

Se sabe también que los receptores cannabinoides CB2 se consideran como atractivas moléculas objetivo para el desarrollo de analgésicos, ya que son eficientes analgésicos pero sin los efectos adversos asociados con los receptores CB1.

Un trabajo reciente reveló que algunos derivados de la imidazol-4-carboxamida son potentes y altamente selectivos antagonistas de los receptores CB2. El compuesto más activo 215 mostró una afinidad por el receptor CB2 significativa ( $K_i = 1,03 \text{ nM}$ ) con una excelente selectividad para CB2 sobre CB1 ( $> 9.708$  veces). Mostró poseer una farmacocinética favorable, siendo un buen candidato a fármaco.<sup>30</sup>

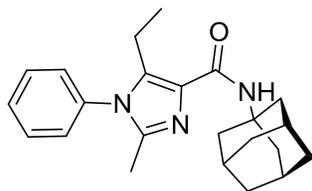


Figura 8. Derivado de imidazol-4-carboxamida.<sup>30</sup>

## 6.2 Quinolinas. Actividad biológica, características y síntesis.

Las quinolinas y derivados se han encontrado en contaminantes ambientales (combustión de derivados de petróleo) y por su baja solubilidad en agua en sedimentos de varios tipos de suelo. Los N-heterociclos aromáticos son biológicamente más activos que sus carbociclos análogos, tienen actividad hepatocarcinógena en pequeños roedores y participan como mutágenos indirectos en bacterias y mamíferos. Algunas oxiquinolinas halogenadas e hidroxiquinolinas tienen efectos potencialmente neurotóxicos y son prescritas para el tratamiento de infecciones cutáneas e intestinales.<sup>31</sup> También se han encontrado propiedades antiinflamatorias, antihipertensivas y para tratamientos de control de asma y malaria. Algunas aril quinolinas actúan como ligandos para la 5-lipooxigenasa, tirosina quinasa, leucotrienos,  $LTD_4$  y otros receptores.<sup>32</sup>

La quinolina es una estructura fusionada de dos anillos, uno bencénico y el otro piridínico, su química es altamente diferente al naftaleno debido a la presencia del nitrógeno electronegativo y el par de electrones libre que le da un carácter básico. La quinolina es un compuesto aromático, algunas representaciones se muestran en la siguiente figura.<sup>33</sup>

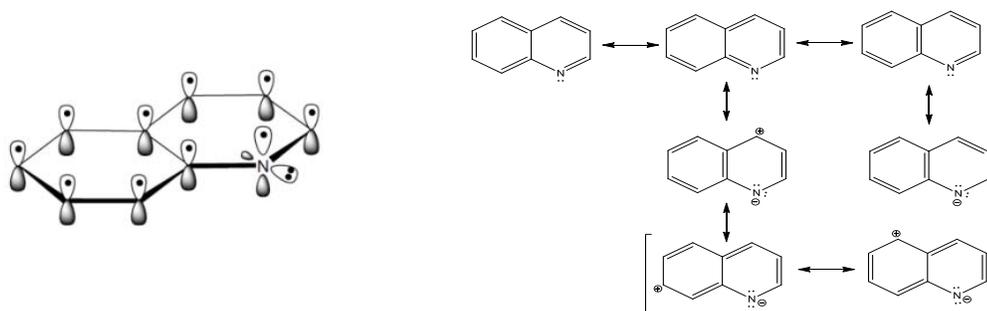


Figura 9. Estructuras resonantes de quinolina.<sup>34</sup>

La síntesis de quinolinas comprende tres rutas principalmente: a) a partir de la condensación de una amina aromática primaria y un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado y una oxidación posterior, b) a partir de aminas aromáticas primarias y compuestos 1, 3-dicarbonílicos y c) a partir de carbonilaminas y un compuesto carbonílico, como se muestra a continuación en la figura 10.<sup>34</sup>

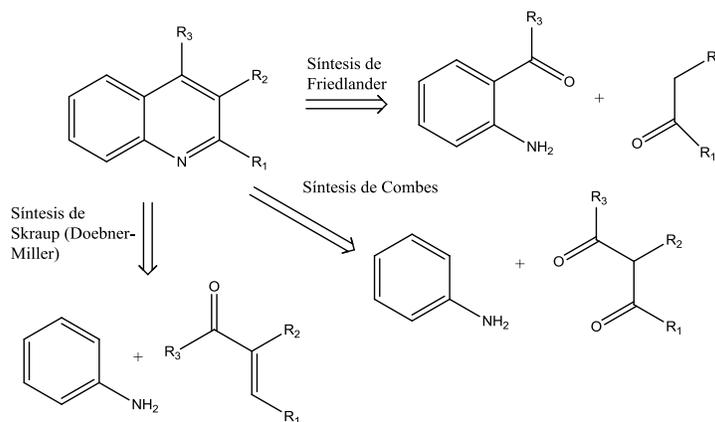


Figura 10. Síntesis de quinolinas.<sup>34</sup>

### 6.3 Sustitución nucleofílica aromática.

El desplazamiento de un buen grupo saliente (haluro) por un nucleófilo en posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  en la piridina es activada por la deslocalización de los electrones del nitrógeno y la toma del par de electrones por el halógeno, un buen grupo saliente (Figura 11).<sup>34</sup>

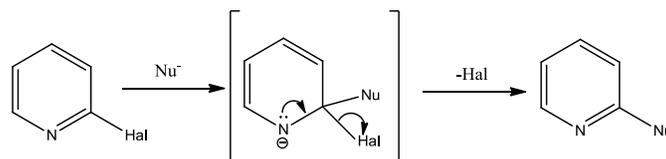


Figura 11.  $S_NA$ .

La reacción de sustitución nucleofílica aromática se lleva a cabo más rápido en las cloroquinolinas que en sus correspondientes cloropiridinas. Las posiciones 2 y 4 son las adecuadas, como se muestra en la figura 12.<sup>34</sup>

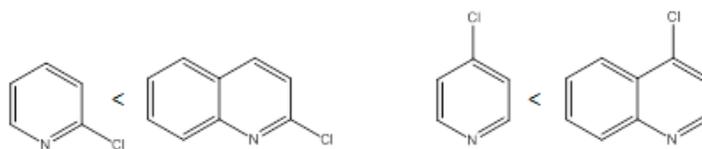


Figura 12. Reactividad frente a nucleófilos.<sup>27</sup>

La reacción de sustitución electrofílica aromática en las quinolinas se lleva a cabo sobre el anillo bencenoide en las posiciones C-5 y C-8, debido a que la densidad electrónica disminuye en el anillo heterocíclico por la presencia del átomo de nitrógeno.

En cuanto a los sistemas biológicos las neuroquininas comprenden un grupo de péptidos que participan en la transmisión nerviosa. Miembros específicos de esta clase de mediadores controlan diversas funciones tales como la regulación visceral, y la función del SNC. El talnetant antagonista no peptídico de la neuroquinina, por ejemplo, se evaluó para determinar su efecto sobre el síndrome de intestino irritable, incontinencia urinaria, así como la depresión y la esquizofrenia

El núcleo de quinolina del antagonista se preparó por una condensación de Pfitzinger entre la isatina y la metoxi acetofenona. El metilo del éter en el producto se eliminó por medio de la adición de bromuro de hidrógeno. La formación del talnetant se llevó a cabo por la reacción entre el ácido y la fenilpropilamina quiral.<sup>35</sup>

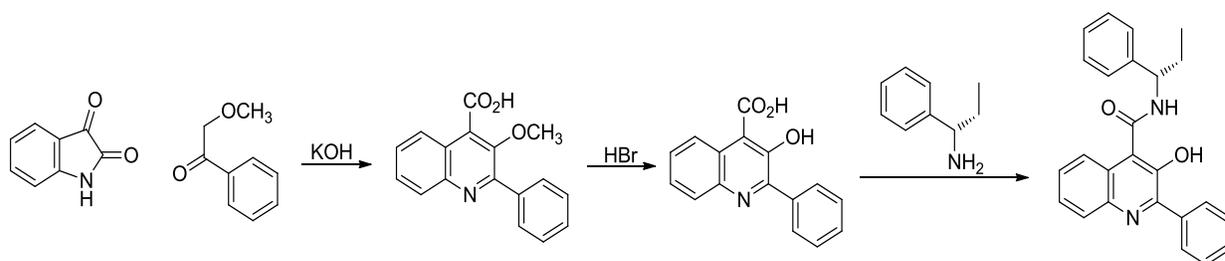
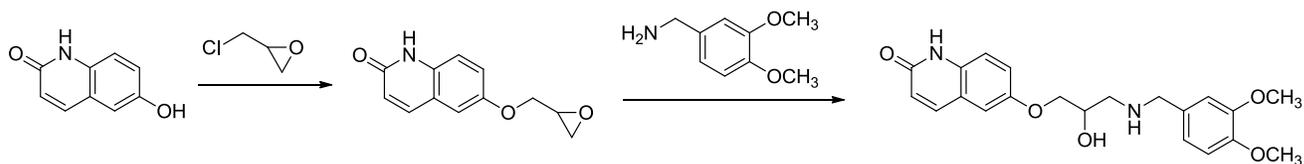


Figura 13. Síntesis de talnetant.<sup>35</sup>

Se sabe también que los agentes que aumentan la fuerza de contracción del corazón, a menudo llamados agentes inotrópicos positivos, juegan un papel importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Muchos de los medicamentos disponibles en la actualidad también aumentan el ritmo cardíaco, un efecto secundario no deseado. Un compuesto con núcleo de quinolona mostró aumentar la fuerza de contracción sin acelerar la frecuencia cardíaca.

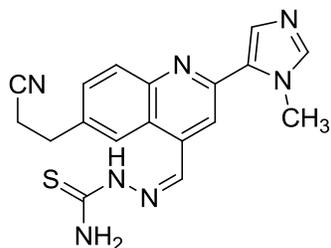
Así, la reacción del carbostiril con epiclorhidrina proporciona el éter glicídico. El tratamiento de este intermedio con la bencilamina abre el epóxido para dar la torborinona.<sup>36</sup>



**Figura 14. Síntesis de torborinona.**<sup>36</sup>

La NF-κB juega un papel vital en el sistema inmune innato y es un instrumento en la inducción de los genes que conducen a una respuesta proinflamatoria. Los inhibidores selectivos de quinasas capaces de activar a la NF-κB son candidatos muy prometedores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

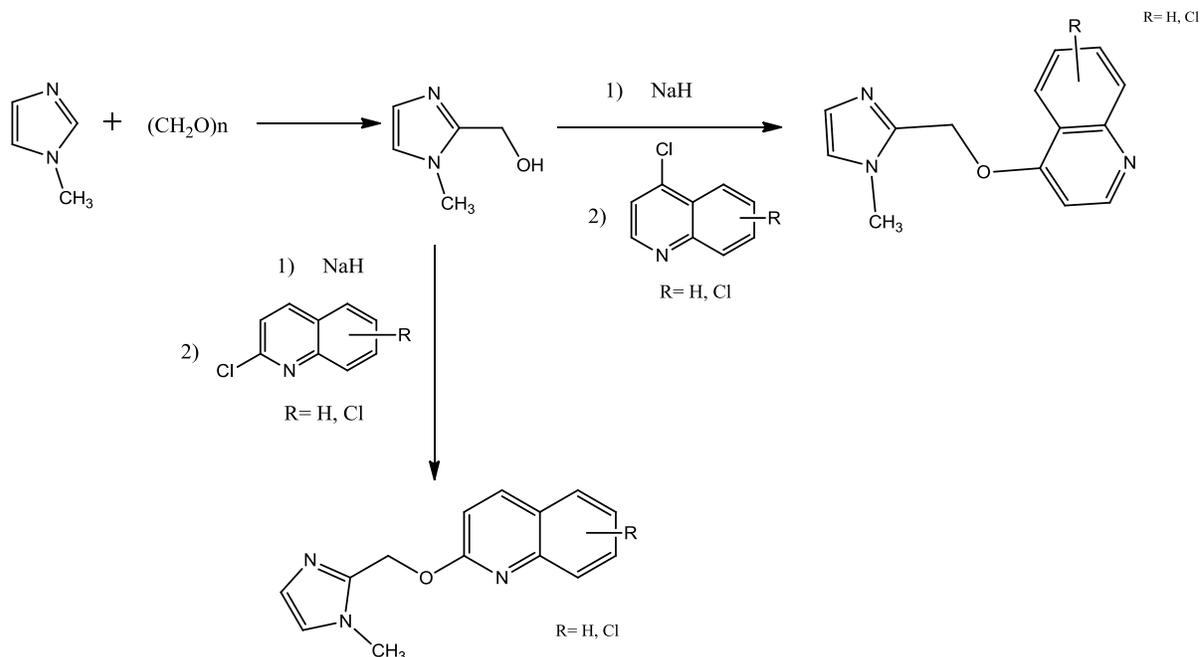
La quinolina imidazol 238 mostró ser un inhibidor IKKβ excelente, con un valor de IC50 de 0,01 mM.<sup>37</sup>



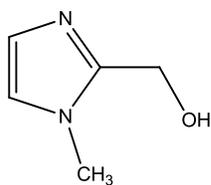
**Figura 15. Quinolina imidazol 238.**<sup>37</sup>

## 7. PLANTEAMIENTO DE LA SÍNTESIS

### 7.1 Esquema general de síntesis.

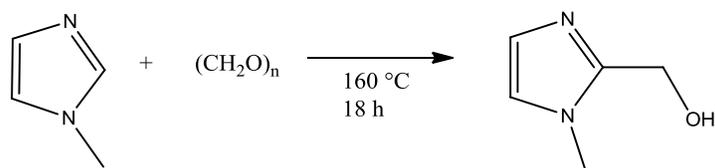


### 7.2 Obtención de (1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol (I).



PM: 112.13 Fórmula molecular: C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O

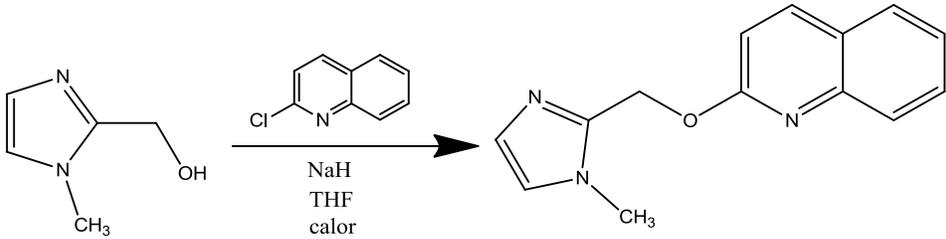
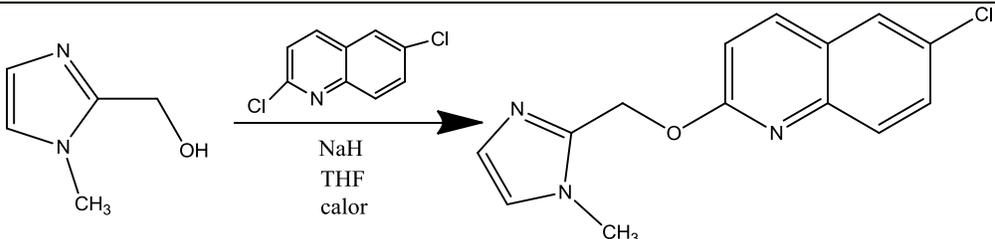
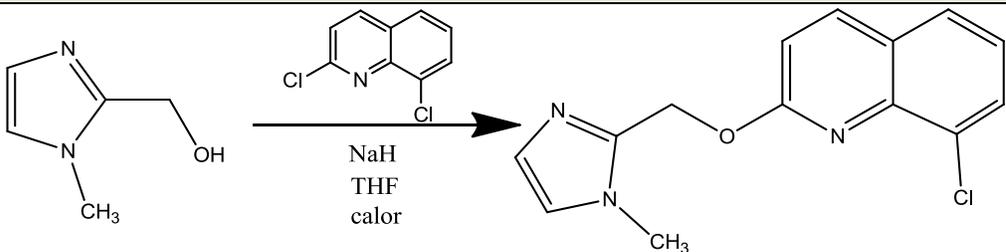
Para obtener el compuesto (I), Mebarek,<sup>38</sup> se utilizó 1-metil-1*H*-imidazol en presencia de CH<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O en DMSO, por 48 horas de reacción. Se obtuvo un 43% de rendimiento. Sin embargo se planteó usar el método de Gamez,<sup>39</sup> debido a que se reporta un mayor rendimiento en menor tiempo y sin uso de disolventes adicionales. La reacción se muestra a continuación:



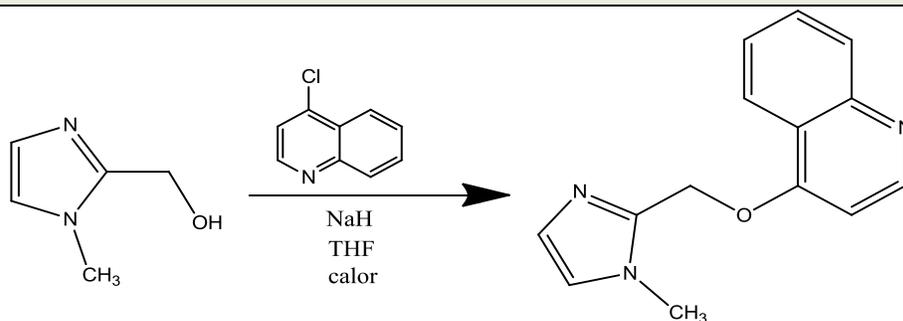
### 7.3 Obtención de los compuestos a, b, c, d y e.

Para obtener los derivados de quinolina (a, b, c, d, y e) nuestra propuesta fue hacerlo por medio de las reacciones mostradas en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones para síntesis de los compuestos a, b, c, d y e.

<b>2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)quinolina (a).</b>	
	<p>PM: 239.27 Fórmula molecular: <math>C_{14}H_{13}N_3O</math></p>
<b>6-cloro-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)quinolina (b).</b>	
	<p>PM: 273.72 Fórmula molecular: <math>C_{14}H_{12}ClN_3O</math></p>
<b>8-cloro-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)quinolina (c).</b>	
	<p>PM: 273.72 Fórmula molecular: <math>C_{14}H_{12}ClN_3O</math></p>

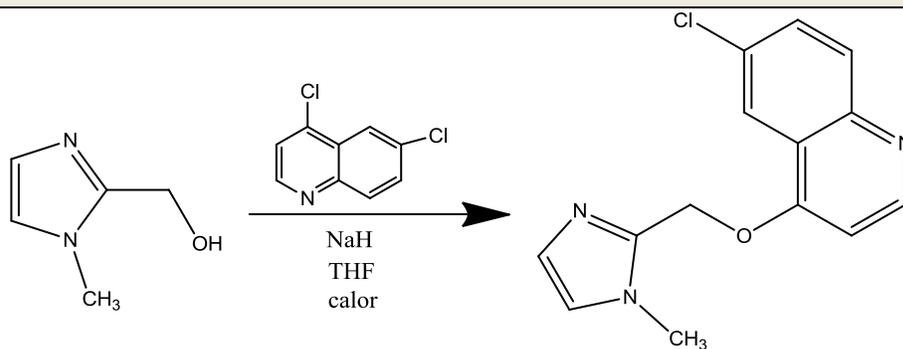
**4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)quinolina (d).**



PM: 239.27

Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

**6-cloro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)quinolina (e).**



PM: 273.72

Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 Descripción de los reactivos.

En los siguientes incisos se especifica la información fisicoquímica y comercial de los reactivos utilizados.

#### 8.1.1 1-Metil-1H-imidazol, p-formaldehído e hidruro de sodio.

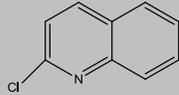
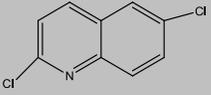
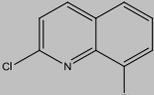
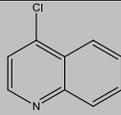
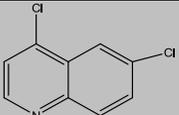
Tabla 2. Características de los reactivos.

Nombre	hidruro de sodio	p-formaldehído	1-metil-1H-imidazol
Fórmula molecular	NaH	CH <sub>2</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
PM	24	30.03	82.10
Características físicas	Sólido gris	Sólido	Líquido incoloro
Marca y código	Aldrich CAS 7646-69-7	Sigma-Aldrich CAS 50-00-0	Sigma-Aldrich CAS 616-47-7
Pureza	60%	37%	99%

#### 8.1.2 Cloroquinolinas.

Las cloroquinolinas que se utilizaron como sustratos para la síntesis de los compuestos **a**, **b**, **c**, **d** y **e** fueron adquiridas a través de la marca comercial de reactivos SIGMA-ALDRICH. Sus características se muestran a continuación.

**Tabla 3. Cloroquinolinas utilizadas.**

<b>Nombre</b>	<b>2-cloroquinolina</b>	<b>2, 6-dicloroquinolina</b>	<b>2, 8-dicloroquinolina</b>	<b>4-cloroquinolina</b>	<b>4, 6-dicloroquinolina</b>
<b>Estructura</b>					
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClN	C <sub>9</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> N	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClN	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> N
<b>PM</b>	163.6	198.05	198.05	163.6	198.05
<b>Características físicas</b>	Sólido blanco.	Sólido blanco.	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco
<b>Marca</b>	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich	Aldrich	Aldrich	Aldrich
<b>Lote y código</b>	C70401-5G Lot # STBC7783V P code 101190256	557803-1G Lot # MKBD4512V P code 1001356322	CAS 4470-83-1 555614-5G P code 1001539282	CAS 611-35-8 C70509-1G P code 101130782	BBO000145-1G
<b>Pureza</b>	99%	97%	96%	99%	

## 8.2 METODOLOGÍA.

### *8.2.1 Síntesis de (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol.*

En una ampolleta de vidrio se añadió 91.463 mmol (7.5 ml) de 1-metil-1H-imidazol y 95.42mmol (2.8626 g) de *p*-formaldehído, se mezclaron y se introdujo la ampolleta en una estufa precalentada a 160°C por 18 horas. Transcurrido el tiempo se dejó llegar a temperatura ambiente, obteniéndose un producto cristalino color marrón, el cual se lavó por duplicado con 5 ml de MeOH, 10ml de EtOH y 10 ml Hexano. Se obtuvo un sólido blanco el cual se recrystalizó de AcOEt.

### *8.2.2 Síntesis de los compuestos a, b, c, d y e.*

En un matraz de bola de 25 ml se añadió aproximadamente 0.892 mmol (100 mg) de (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol y 3 mmol de hidruro de sodio, se colocó un refrigerante y se purgó con N<sub>2</sub>. Posteriormente se añadió un volumen aproximado de 10 ml de THF y se puso en agitación y calentamiento a reflujo por 3 horas. Transcurrido el tiempo, se añadió 1 mmol de la quinolina correspondiente. El monitoreo de cada reacción se realizó a través de cromatografía en capa fina utilizando un sistema de elución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH (95:5) utilizando yodo y luz UV como reveladores. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se detuvo la agitación y el calentamiento, permitiéndole a la mezcla de reacción llegar a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 5 ml de agua fría y se extrajo con 120 ml de acetato de etilo (3X40 ml) y se lavó con 40 ml de agua. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH. El producto obtenido se envió a análisis elemental, espectroscopia de IR, espectrometría de masas y RMN <sup>1</sup>H.

En la tabla 4 se muestran las cantidades utilizadas de cada reactivo así como las variantes en cada proceso de obtención.

**Tabla 4. Cantidad de reactivos utilizados.**

<b>Compuesto</b>	<b>Ic (mmol)</b>	<b>NaH* (mmol)</b>	<b>Tiempo de la reacción Ácido-Base</b>	<b>Cloroquinolina (mmol)</b>	<b>Tiempo de la reacción de Sustitución</b>	<b>THF (ml)</b>
<b>a</b>	<b>0.932</b>	<b>2.50</b>	<b>2.0 horas</b>	<b>1.017</b>	<b>20 horas</b>	<b>7.8</b>
<b>b</b>	<b>0.926</b>	<b>3.22</b>	<b>3.0 horas</b>	<b>0.998</b>	<b>20 horas</b>	<b>11.0</b>
<b>c</b>	<b>0.917</b>	<b>3.20</b>	<b>2.5 horas</b>	<b>1.030</b>	<b>19 horas</b>	<b>10.0</b>
<b>d</b>	<b>0.972</b>	<b>3.20</b>	<b>2.0 horas</b>	<b>1.060</b>	<b>19 horas</b>	<b>12.0</b>
<b>e</b>	<b>0.900</b>	<b>2.80</b>	<b>3.0 horas</b>	<b>1.030</b>	<b>22 horas</b>	<b>13.0</b>

\* La cantidad de hidruro de sodio utilizado se aproxima a 3 mmol, es decir, a 120 mg de NaH al 60%.

\*\* El tiempo de reacción oscila entre las 3 horas y las 20 horas de reacción respectivamente debido a que se monitoreaba por cromatografía en capa fina, y se detenía la reacción cuando esta mostraba una proporción mayoritaria de producto con respecto a la materia prima de manera constante.

\*\*\*El volumen de THF es diferente para cada derivado quinolínico debido a la diferente solubilidad de los reactivos utilizados.

## 9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 9.1 1-metil-1*H*-imidazol. (I)

La metodología para la síntesis del compuesto (I) resultó eficiente dado que el producto se obtuvo en un sólo paso, con buen rendimiento y sin el uso de disolventes o la presencia de subproductos. En la siguiente figura se muestra el mecanismo de reacción propuesto de la hidroxialquilación del 1-metil-1*H*-imidazol.

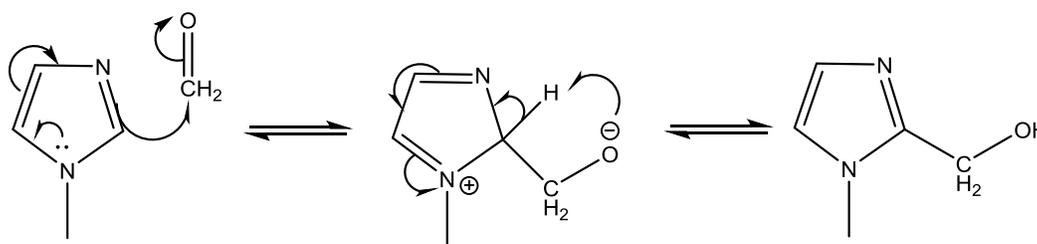


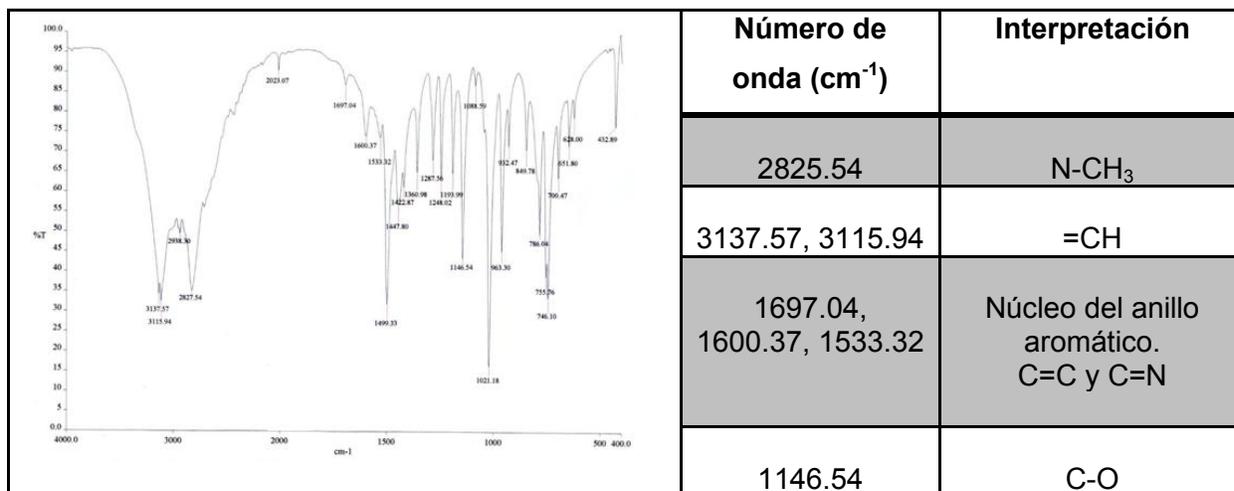
Figura 16. Mecanismo de reacción propuesto.

En la tabla 5 se presentan las características del producto obtenido así como su caracterización en el análisis espectroscópico.

Tabla 5. Características del producto (I)

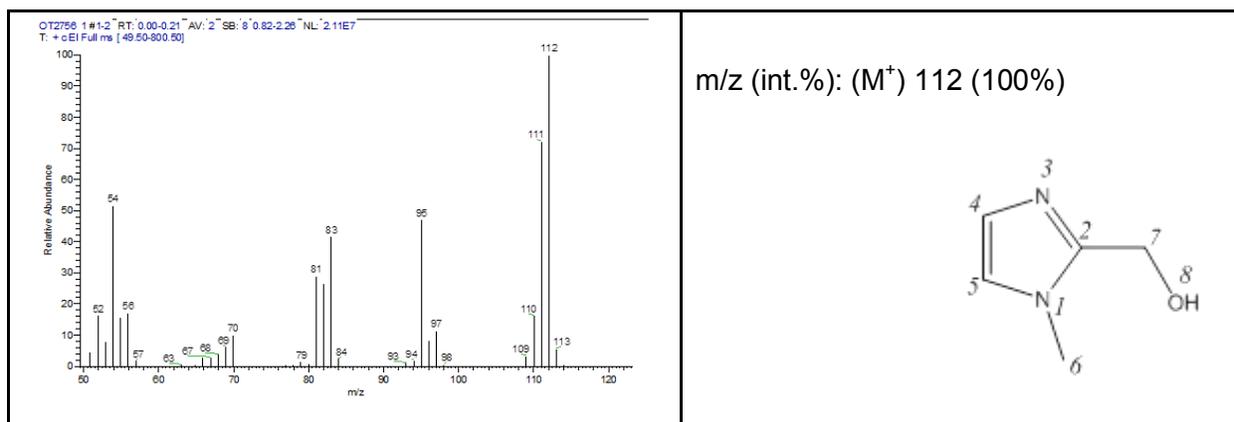
Compuesto	Rendimiento (%)	Estado físico del producto	Punto de fusión (°C)
I	66.1	Sólido blanco	110-112

### 9.1.1 Espectro de IR



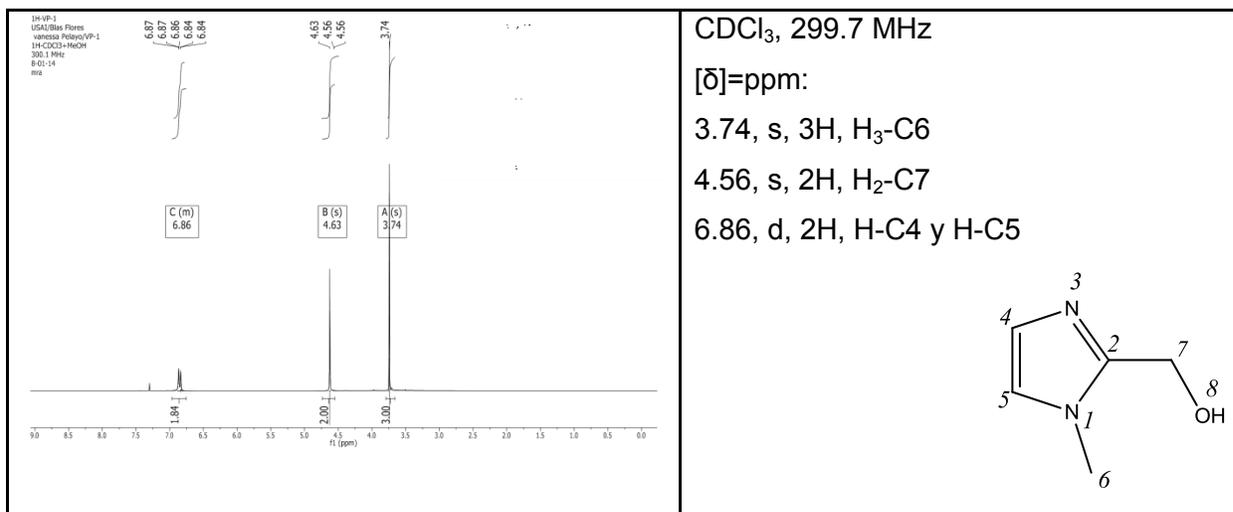
Se identifican señales características al núcleo del imidazol (C=C) y absorciones atribuibles a la parte alifática (imidazol-CH<sub>2</sub>-OH), así como vibraciones debidas al enlace C-O.

### 9.1.2 Espectrometría de masas



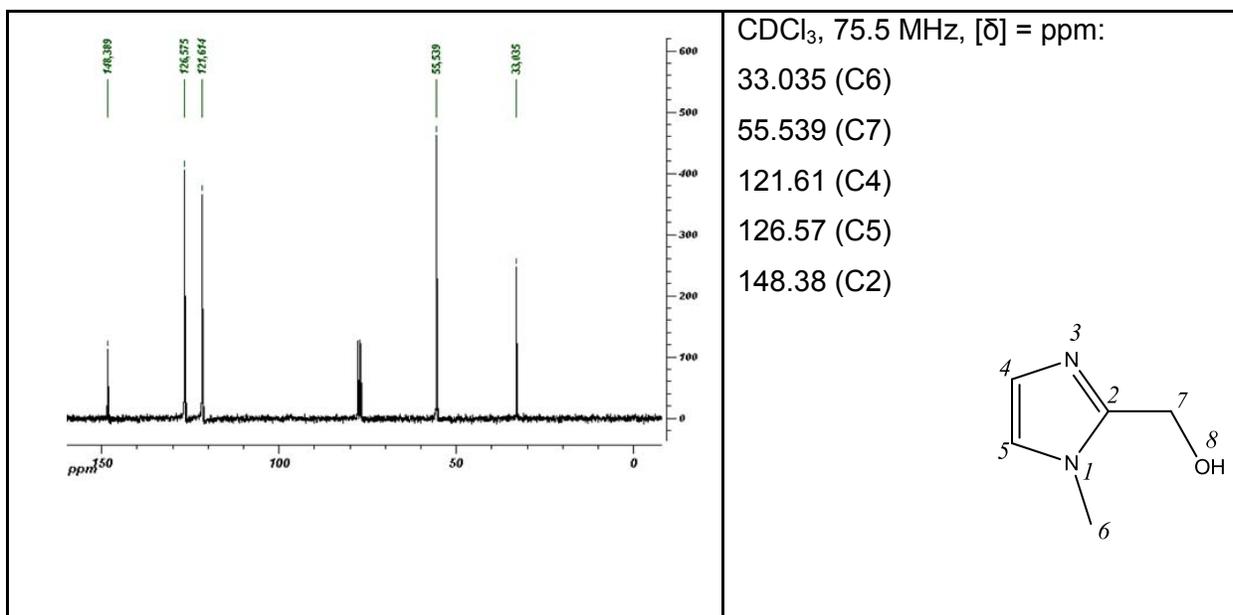
El pico base corresponde al ión molecular, observándose picos de  $m/z=[M-1]^+$  por pérdida de un átomo de hidrógeno y  $m/z=[M-15]^+$  por pérdida del metilo de la posición 1. El pico en  $m/z=81$  es debido a la pérdida de -CH<sub>2</sub>-OH.

### 9.1.3 $^1\text{H}$ RMN



En el espectro observamos dos señales correspondientes a los dos tipos de hidrógenos alifáticos, señales simples en 3.74 y 4.56, y una doble en 6.86 correspondiente a los dos hidrógenos aromáticos. El hidrógeno del hidroxilo al ser intercambiable con agua deuterada no se aprecia en el presente espectro y la señal en 7.3 corresponde al CDCl<sub>3</sub> utilizado como disolvente.

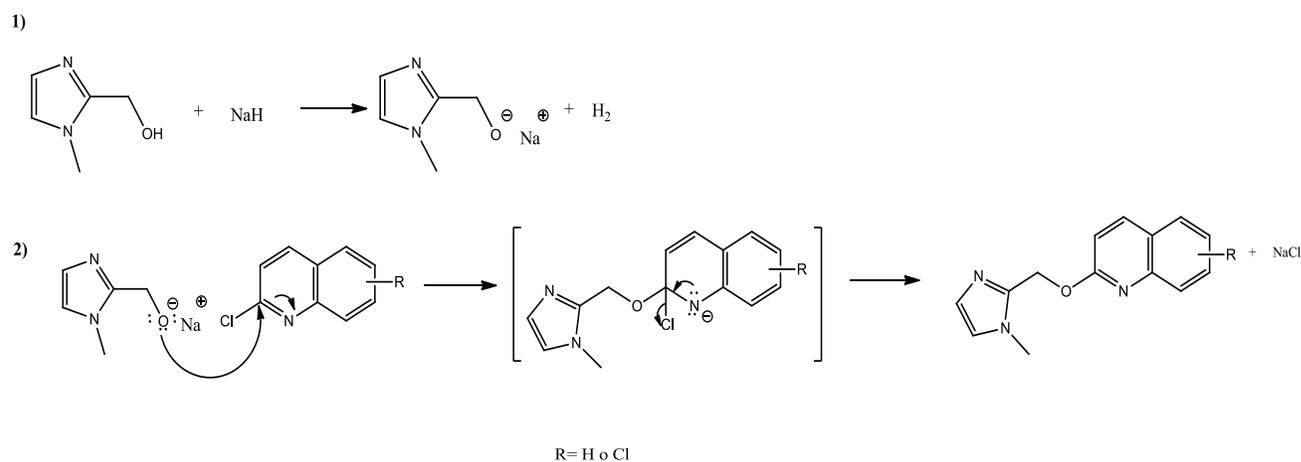
### 9.1.4 $^{13}\text{C}$ RMN



Se observan 5 señales, las cuales corresponden a los 5 átomos de carbono correspondientes, numerados en la figura con fines ilustrativos. Encontramos 2 carbonos alifáticos, 3 aromáticos uno de ellos cuaternario. Cabe mencionar que la señal múltiple en 77 ppm corresponde al disolvente empleado ( $\text{CDCl}_3$ ).

## 9.2 Compuestos a, b, c, d y e.

Se obtuvieron 5 derivados quinolínicos a través de la misma ruta sintética, la cual consistió en la formación del alcóxido, usando como base NaH y como disolvente aprótico THF seco, en atmósfera inerte de  $\text{N}_2$ . Una vez obtenido el alcóxido nucleofílico se añadió la cloroquinolina correspondiente para llevar a cabo la sustitución nucleofílica aromática en las posiciones 2 o 4, dependiendo el caso, como se muestra en la figura 16.



**Figura 17. Mecanismo de reacción propuesto.**

En la siguiente tabla se muestran las variantes de cada producto en cuanto a la purificación, el rendimiento y sus características físicas.

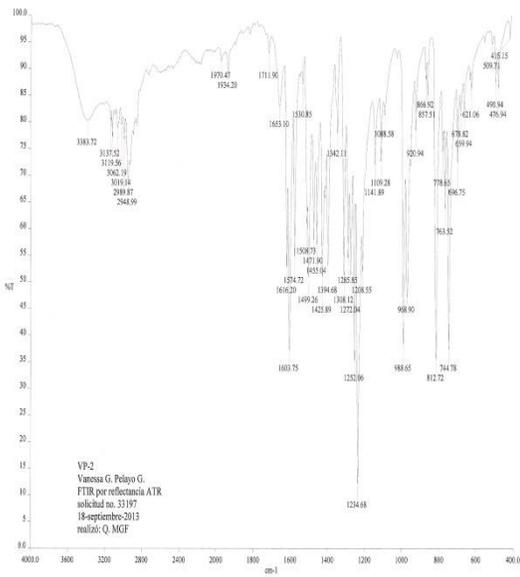
Tabla 6. Purificación y características del producto.

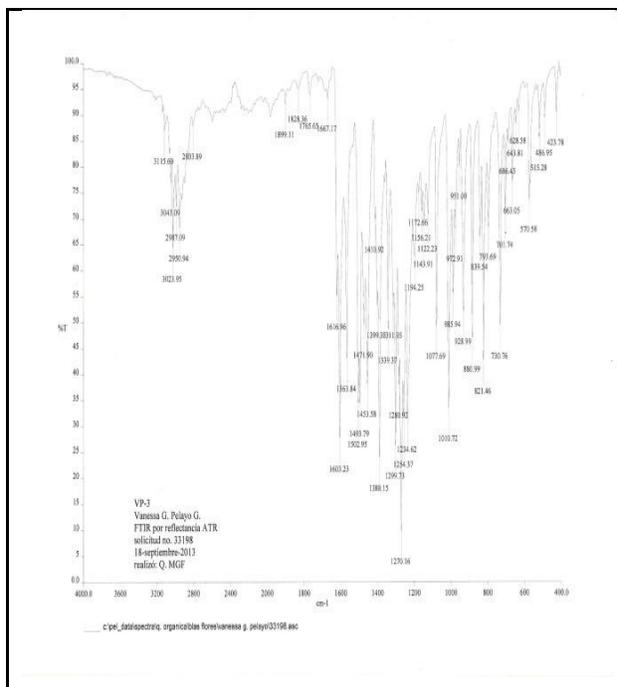
Compuesto	Sistema de elución CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – MeOH (Purificación)	Rendimiento (%)	Estado físico del producto	Punto de fusión (°C)
a	99.7 : 0.3	69%	Sólido blanco	96-98
b	100.0 : 0.0	76%	Sólido blanco	98-100
c	100.0 : 0.0	56%	Sólido blanco	126-128
d	97.0 : 3.0	62%	Sólido blanco	150-152
e	97.0 : 3.0	77%	Sólido blanco	206-208

El rendimiento podría mejorarse mediante el uso de otros disolventes como DMF o 1, 4-dioxano.

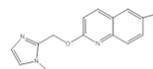
En los siguientes incisos se muestra el análisis espectroscópico que sirvió para caracterizar los productos, teniendo en cuenta que la numeración asignada en los átomos de cada molécula es con propósitos ilustrativos.

### 9.2.1 Espectroscopía de IR

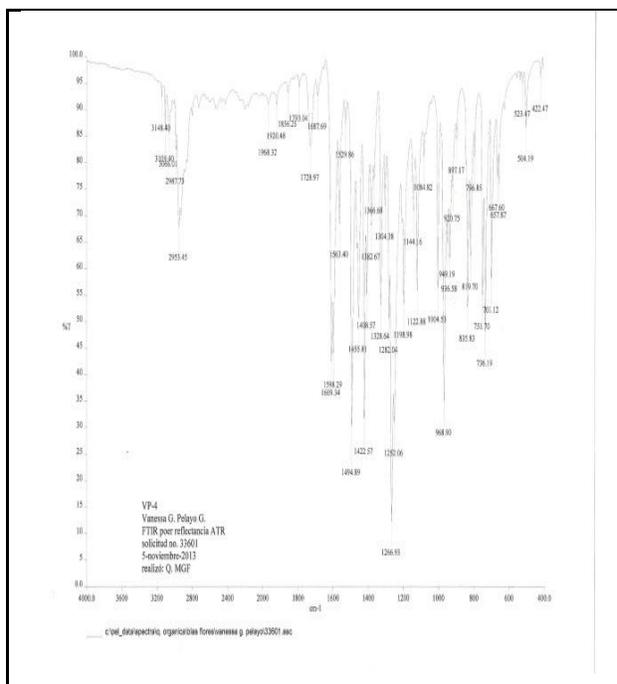
	Compuesto (a)	
	Señal (cm <sup>-1</sup> )	Interpretación
2948.99, 1455.04	N-CH <sub>3</sub>	
3019.14	=CH	
3062.19	Aromáticos	
1603.75, 1508.73	Núcleo aromático C=C	
3383.72, 1653.10	C=N	
1272.04, 1088.58	=C-O-C	



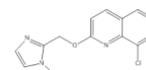
### Compuesto (b)



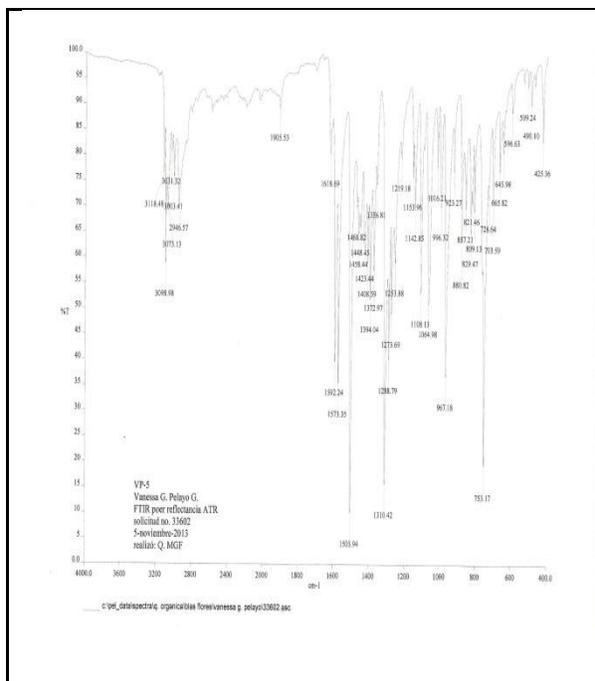
Señal (cm <sup>-1</sup> )	Interpretación
2803.89, 1453.58	N-CH <sub>3</sub>
3023.95	=CH
3043.09	Aromáticos
1603.23, 1502.95	Núcleo aromático C=C
1667.17	C=N
1254.37, 1077.69	=C-O-C



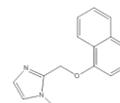
### Compuesto (c)



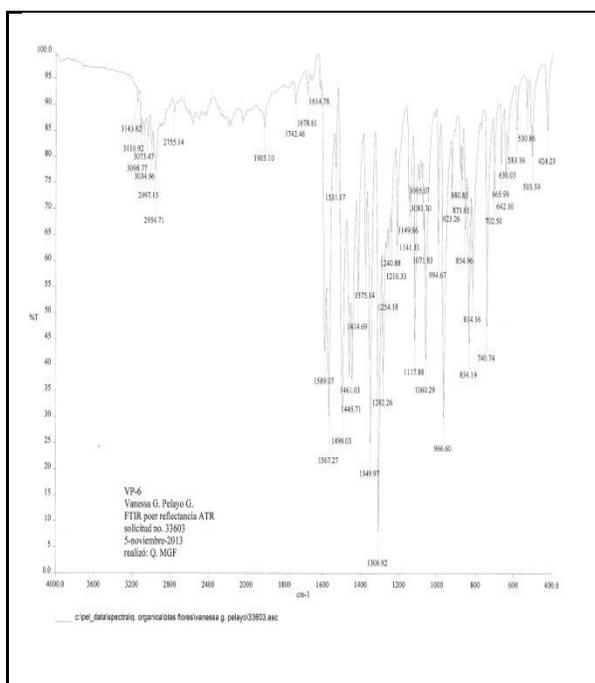
Señal (cm <sup>-1</sup> )	Interpretación
2953.45, 1455.81	N-CH <sub>3</sub>
2987.73	=CH
3066.01	Aromáticos
1609.34, 1494.89	Núcleo aromático C=C
1687.69	C=N
1266.93, 1084.82	=C-O-C



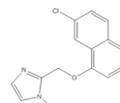
### Compuesto (d)



Señal (cm <sup>-1</sup> )	Interpretación
2946.57, 1458.44	N-CH <sub>3</sub>
3003.41	=CH
3031.32	Aromáticos
1592.24, 1503.94	Núcleo aromático C=C
1618.69	C=N
1273.69, 1064.98	=C-O-C



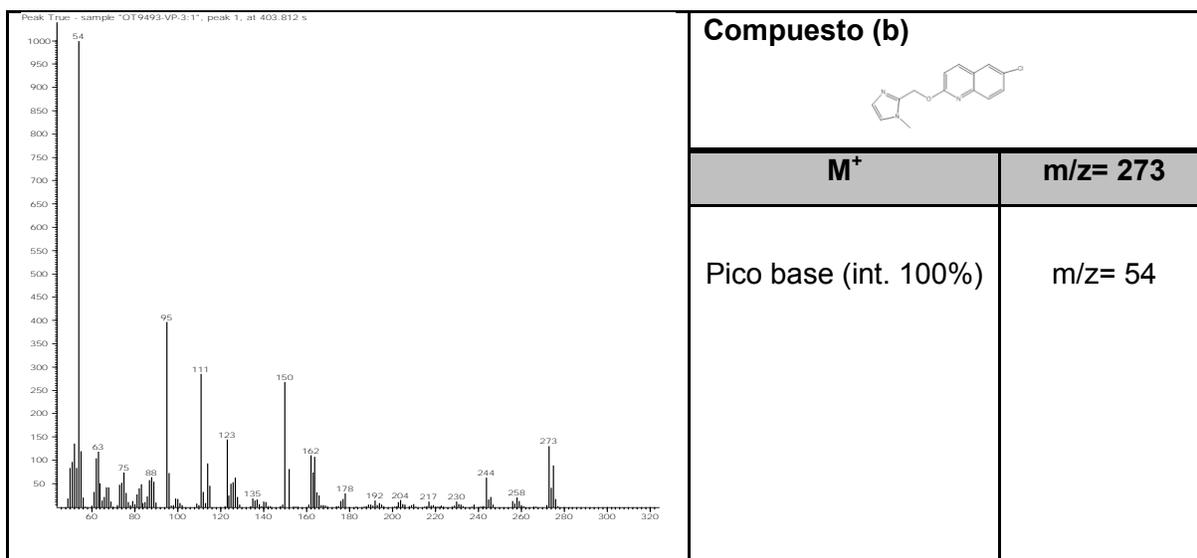
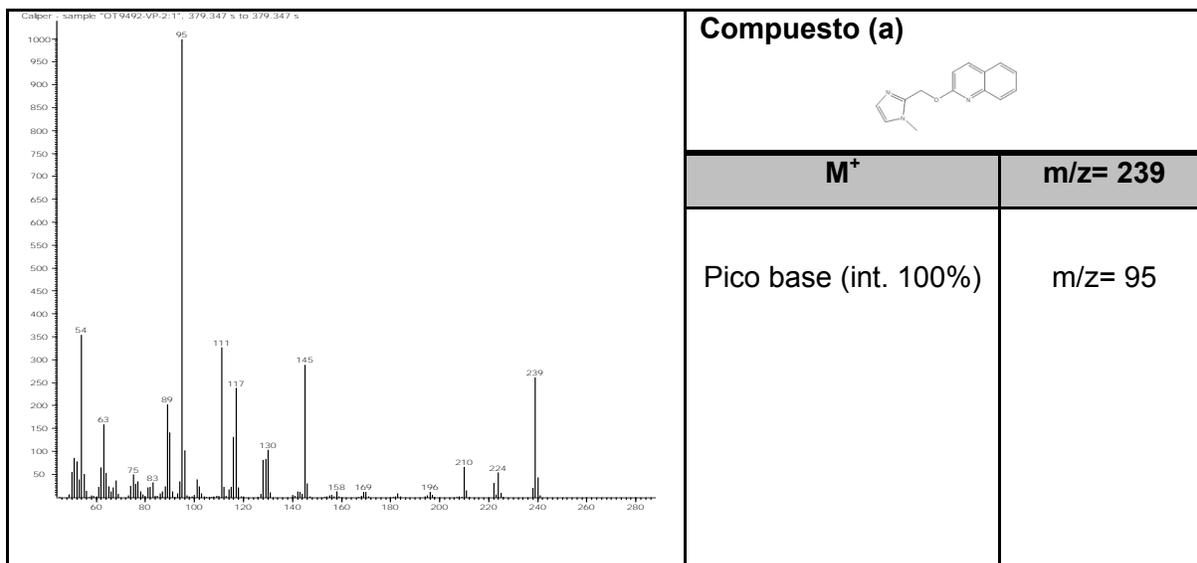
### Compuesto (d)

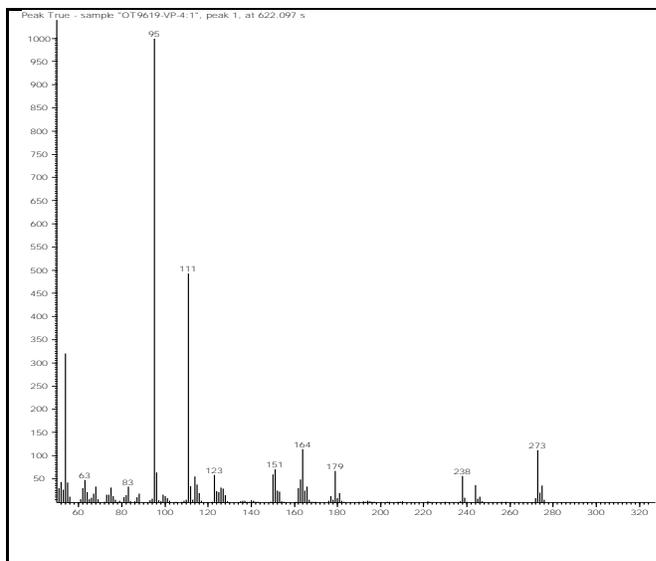


Señal (cm <sup>-1</sup> )	Interpretación
2755.14, 1461.03	N-CH <sub>3</sub>
2997.15	=CH
3034.96	Aromáticos
1567.27, 1496.03	Núcleo aromático C=C
1678.61	C=N
1282.26, 1060.29	=C-O-C

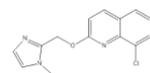
Los espectros de IR presentan las bandas de los grupos funcionales esperados (grupo éter) así como de estiramientos de enlaces característicos como es en el caso de los anillos aromáticos (C=C, C=N, =C-H). También se observa que no aparece en ningún caso la banda característica del alcohol, pero sí la del éter, por lo que podemos decir que se llevó a cabo la O-alquilación del (1-metil-1*H*-imidazol-2 il) metanol.

## 9.2.2 Espectrometría de masas.

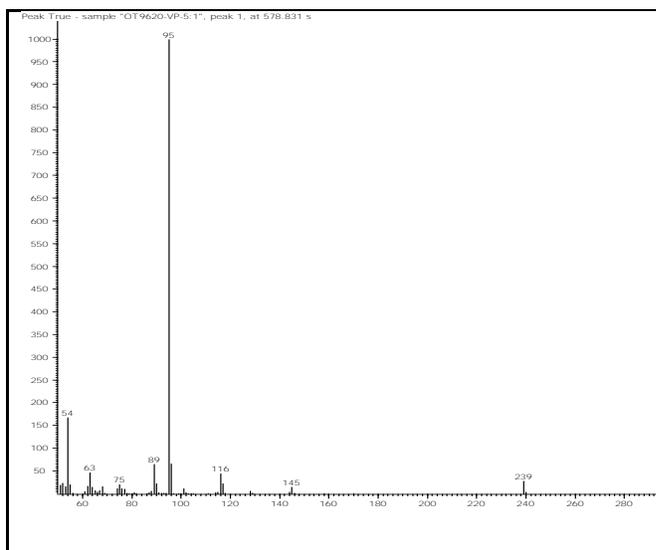




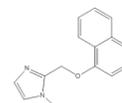
**Compuesto (c)**



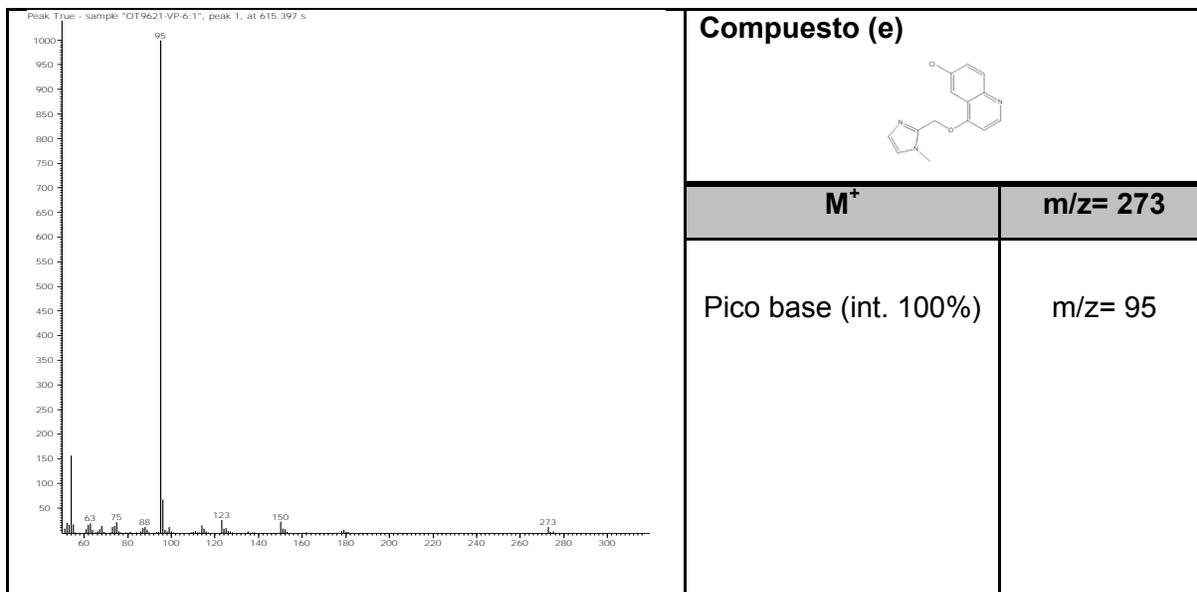
<b>M<sup>+</sup></b>	<b>m/z= 273</b>
Pico base (int. 100%)	m/z= 95



**Compuesto (d)**

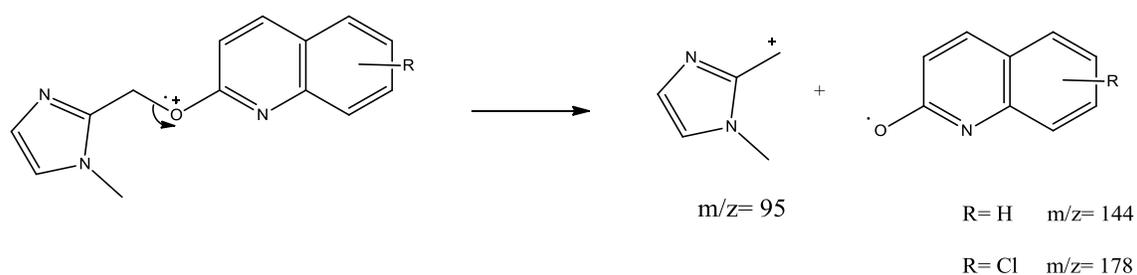


<b>M<sup>+</sup></b>	<b>m/z= 239</b>
Pico base (int. 100%)	m/z= 95



En la espectrometría de masas de cada compuesto observamos que el ión molecular corresponde con la masa molecular esperada. Aparecen los picos correspondientes de los isótopos del cloro en los espectros b, c y e, así como picos base de  $m/z= 95$  en cuatro de los cinco compuestos (a, c, d y e), siendo este pico uno de los sobresalientes en el espectro del compuesto b.

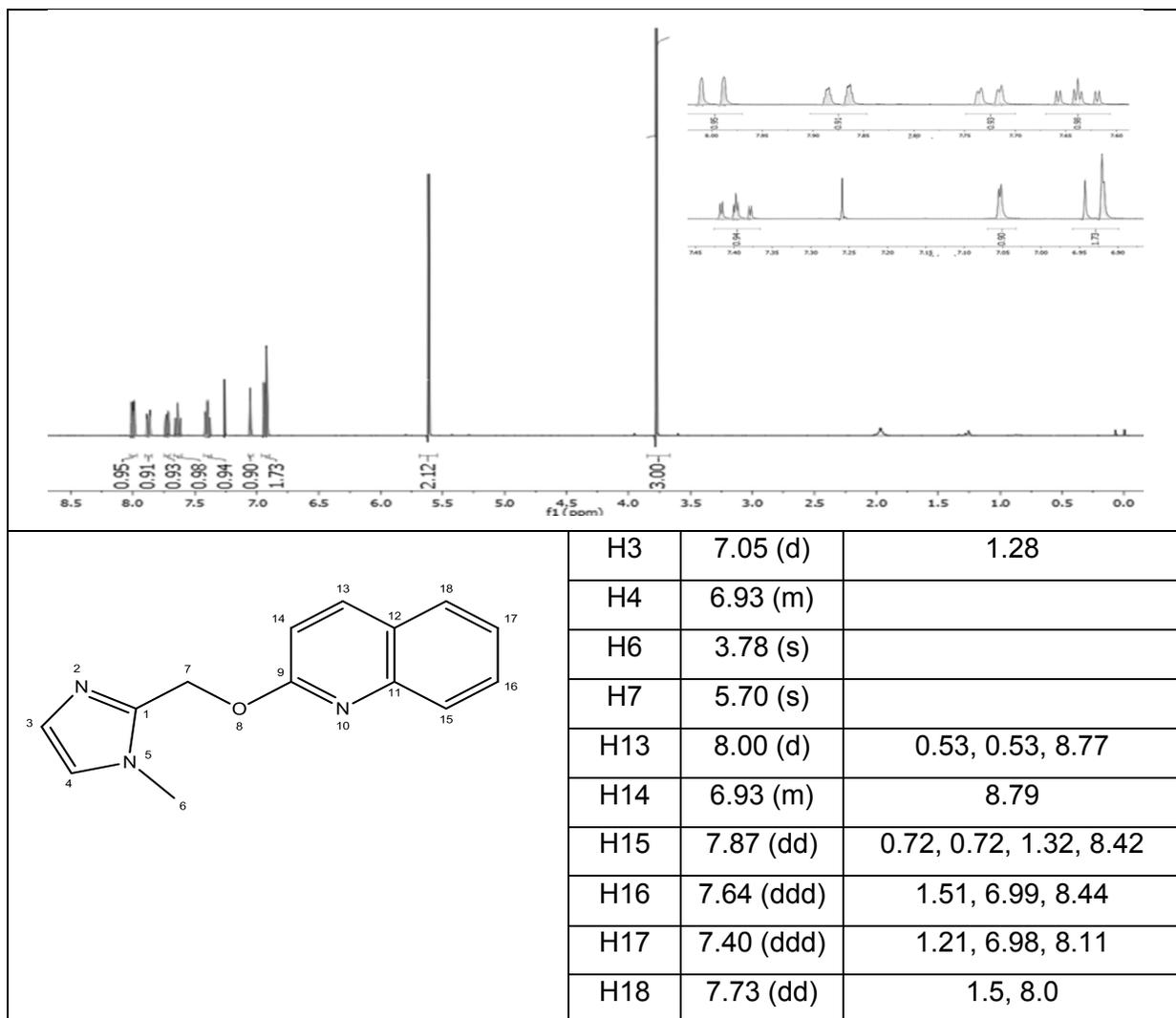
En la siguiente figura se muestra el mecanismo para la obtención de algunos fragmentos moleculares observados en los espectros.



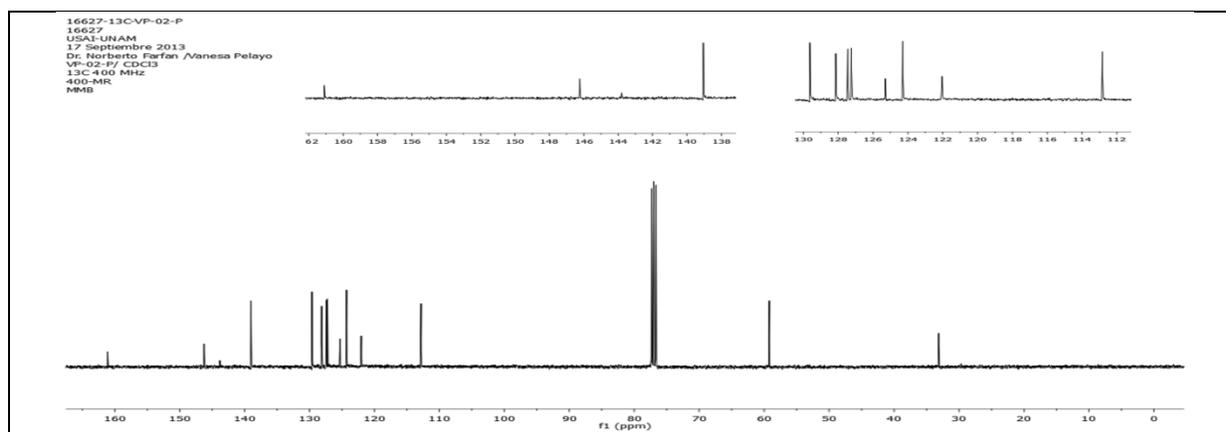
**Figura 18. Mecanismo.**

### 9.2.3 $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN

Compuesto (a).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm,  $J_{\text{HH}}$  (Hz) en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

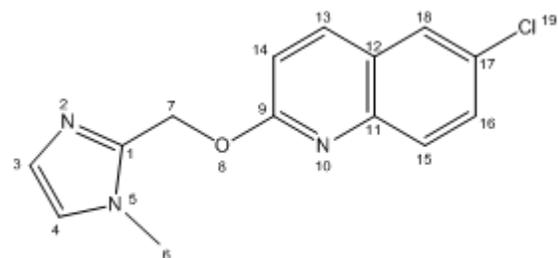
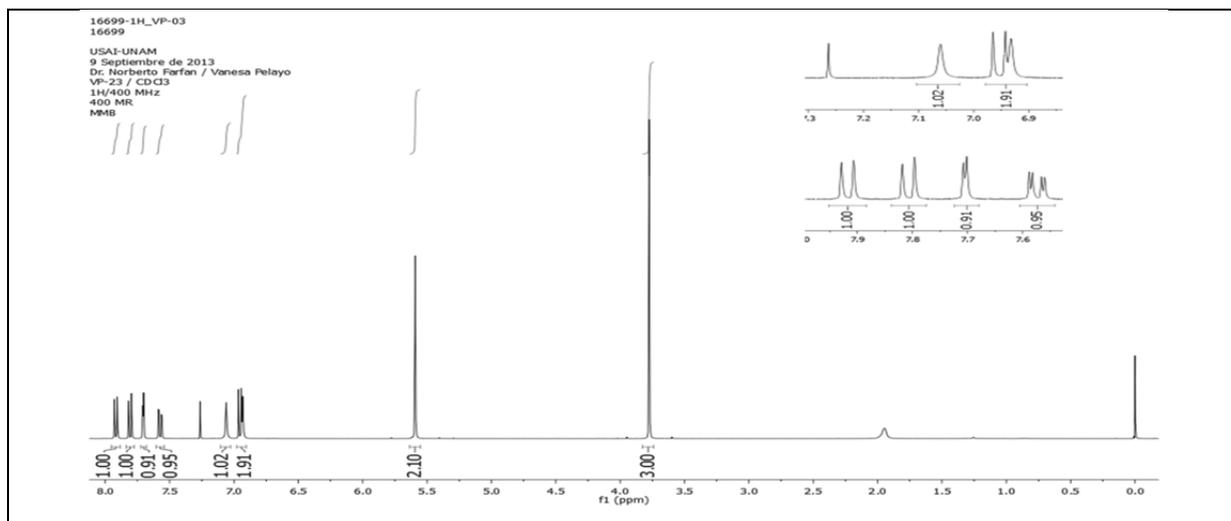


**Compuesto (a).  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**



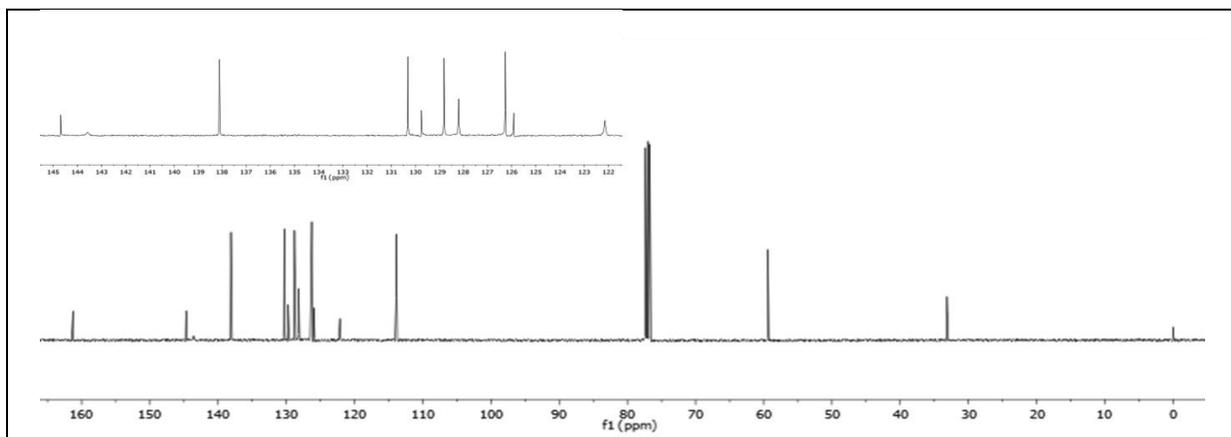
C1	143.96	C12	125.16
C3	127.97	C13	139.06
C4	122.15	C14	113.01
C6	33.01	C15	127.02
C7	59.29	C16	129.52
C9	161.03	C17	124.22
C11	128.30	C18	127.39

**Compuesto (b).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm,  $J_{\text{HH}}$  (Hz) en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**



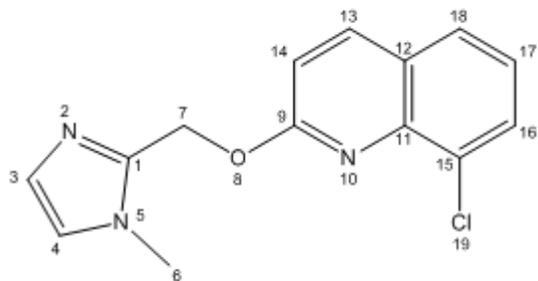
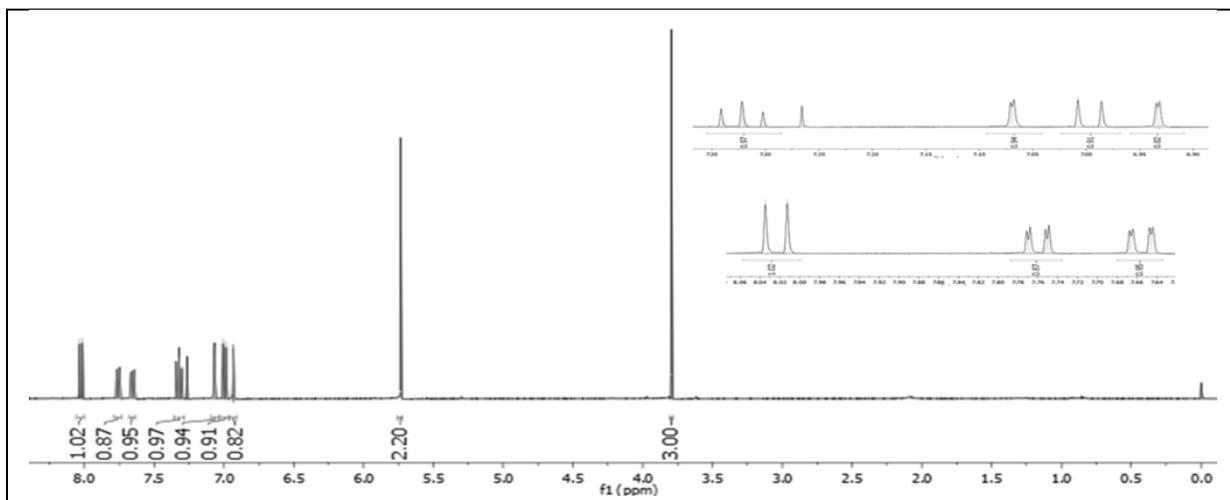
H3	7.06 (s)	
H4	6.94 (m)	8.90
H6	3.75 (s)	
H7	5.59 (s)	
H13	7.92 (d)	8.89
H14	6.94 (m)	8.90
H15	7.81 (d)	8.89
H16	7.57 (dd)	2.40, 8.90
H18	7.70 (d)	2.38

**Compuesto (b).  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**



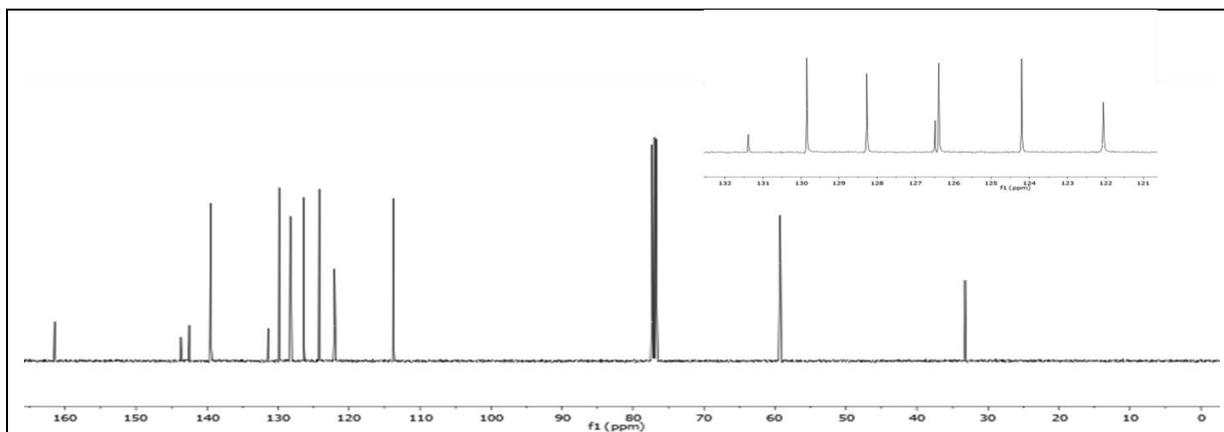
C1	143.58	C12	125.92
C3	128.12	C13	138.12
C4	122.16	C14	113.50
C6	32.90	C15	128.79
C7	59.14	C16	130.14
C9	161.28	C17	144.69
C11	129.74	C18	126.27

Compuesto (c).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm,  $J_{\text{HH}}$  (Hz) en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



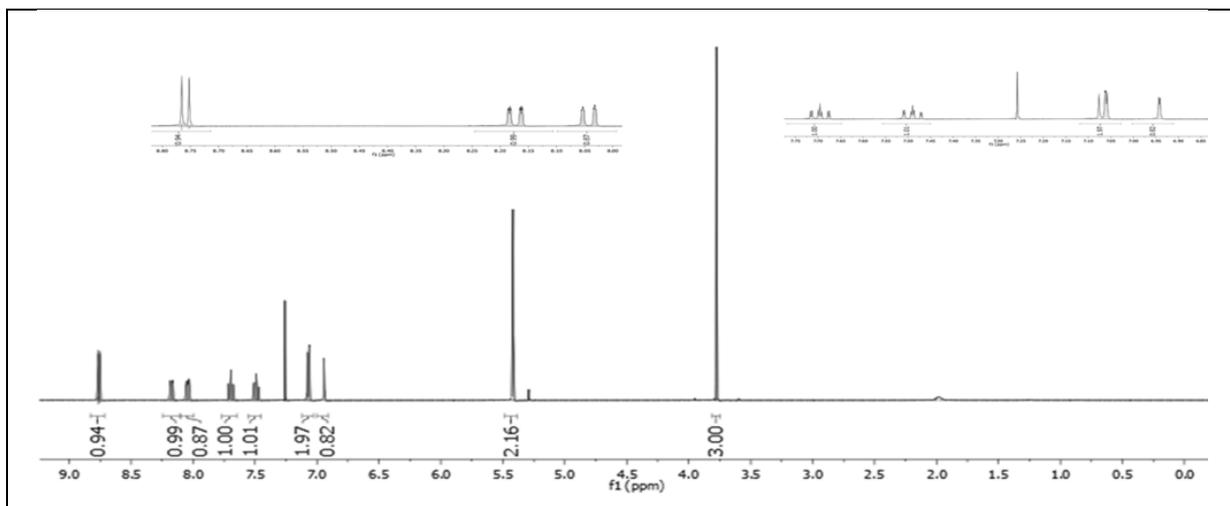
H3	7.07 (d)	1.22
H4	6.93 (d)	1.20
H6	3.82 (s)	
H7	5.74 (s)	
H13	8.02 (d)	8.82
H14	7.00 (d)	8.82
H16	7.66 (dd)	1.35, 8.10
H17	7.32 (td)	0.64, 7.90, 8.16
H18	7.76 (dd)	1.39, 7.60

**Compuesto (c).  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**



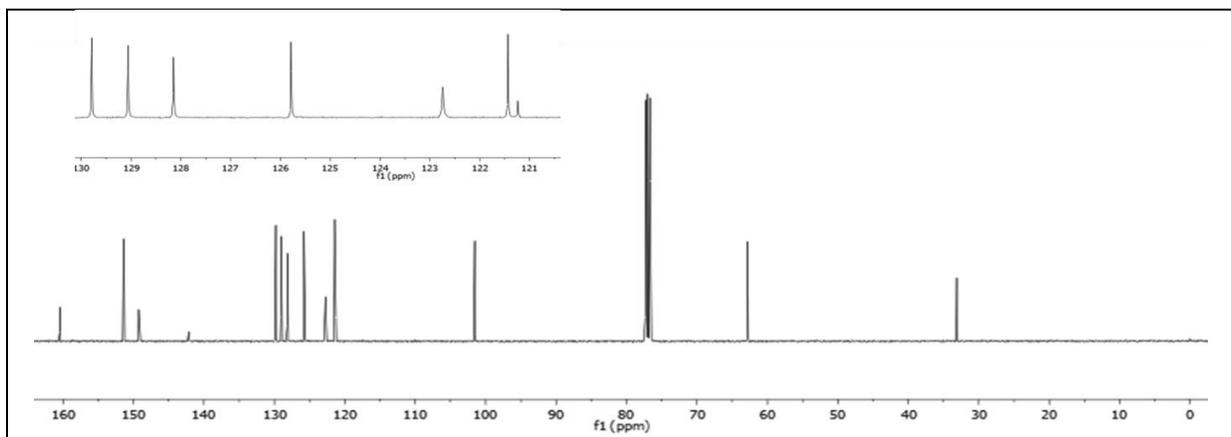
C1	143.70	C12	126.48
C3	128.32	C13	139.30
C4	122.05	C14	113.77
C6	32.81	C15	142.48
C7	58.73	C16	126.38
C9	161.44	C17	124.20
C11	131.38	C18	129.85

Compuesto (d).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm,  $J_{\text{HH}}$  (Hz) en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



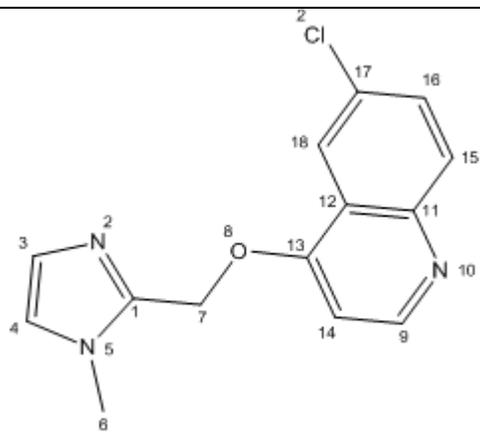
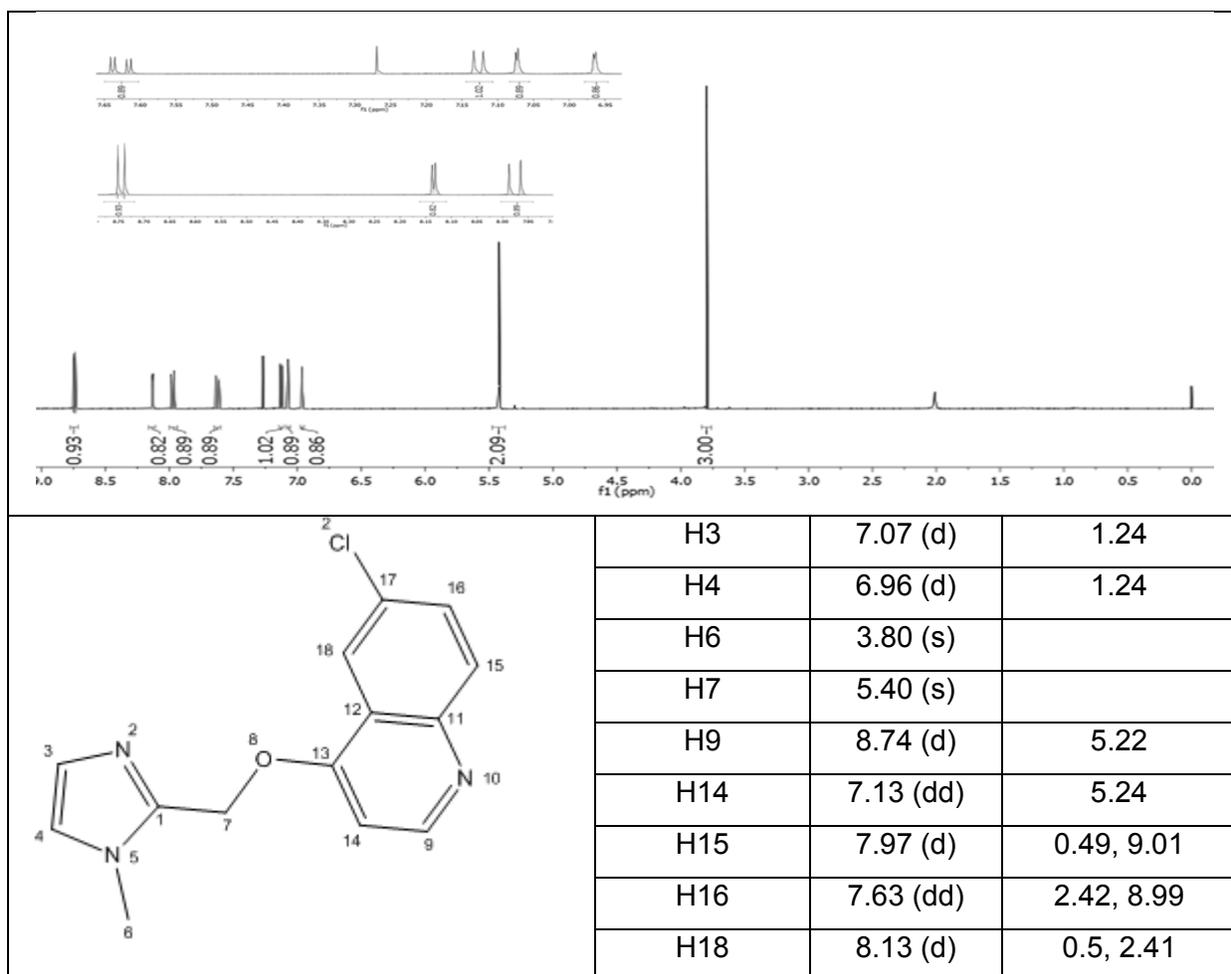
	H3	7.06 (m)	
	H4	6.94 (d)	1.23
	H6	3.76 (s)	
	H7	5.43 (s)	
	H9	8.76 (d)	5.24
	H14	7.06 (m)	
	H15	8.04 (dd)	0.66, 1.25, 8.49
	H16	7.70 (ddd)	1.49, 6.87, 8.44
	H17	7.49 (ddd)	1.21, 6.90, 8.23
	H18	8.17 (dd)	0.65, 1.51, 8.37

**Compuesto (d).  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**

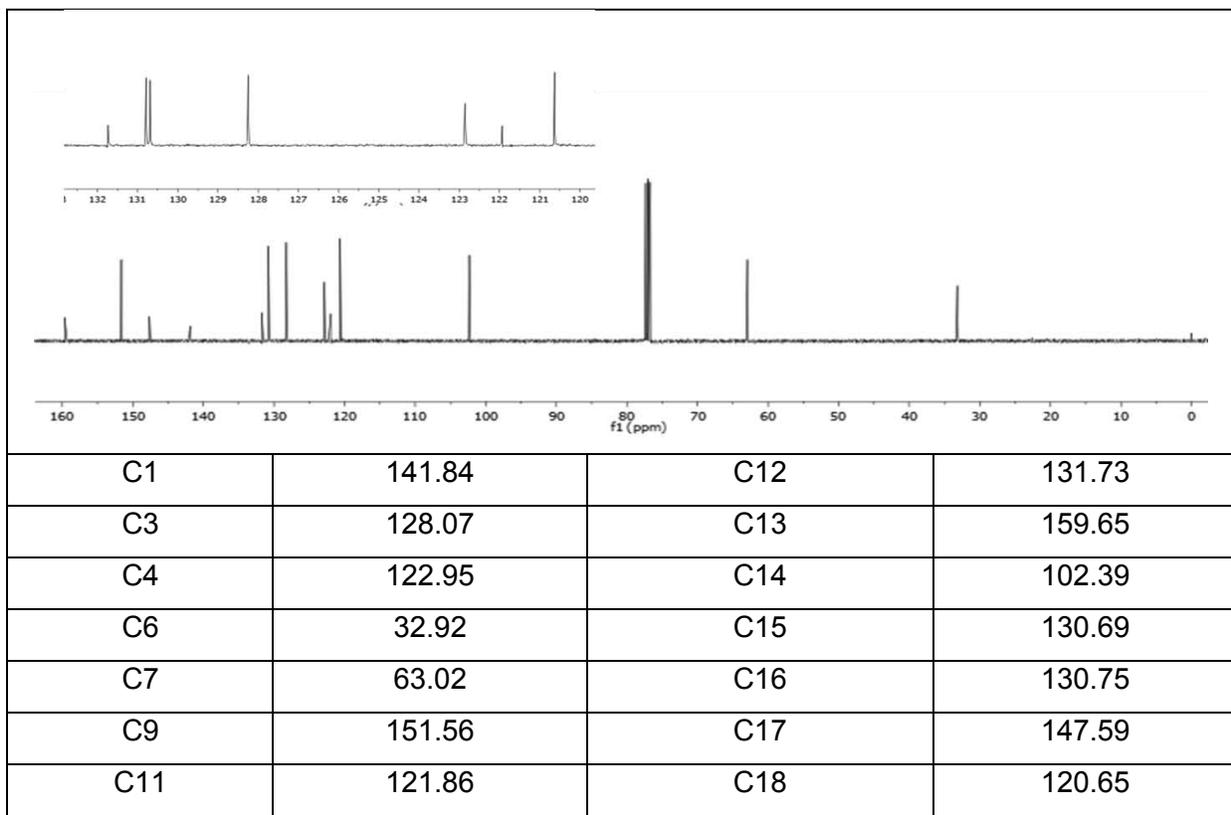


C1	141.96	C12	149.24
C3	128.12	C13	160.36
C4	122.75	C14	101.35
C6	33.12	C15	128.90
C7	62.84	C16	129.84
C9	151.34	C17	125.69
C11	121.23	C18	121.28

Compuesto (e).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm,  $J_{\text{HH}}$  (Hz) en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Compuesto (e).  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**



Los productos **a**, **b**, **c**, **d** y **e** se analizaron por RMN de una y dos dimensiones, en donde no se observa cambios significativos tanto en  $^1\text{H}$  como en  $^{13}\text{C}$  en los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para la estructura del imidazol y del metileno. En caso contrario los desplazamientos para la estructura de la quinolina presentan variaciones debido a la posiciones de los sustituyentes.

Se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente para obtener los espectros de RMN en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , en donde se observan sus señales en 7.26 y 77 ppm respectivamente.

## 9.2.4 Análisis elemental

Producto	Análisis Teórico (%)			Análisis Experimental (%)			
	N	C	H	N	C	H	S
a	17.56	70.28	5.48	17.505	70.095	4.745	-0.005
b	15.35	61.43	4.42	15.067	61.87	4.113	-0.01
c	15.35	61.43	4.42	15	62.445	3.645	0.215
d	17.56	70.28	5.48	17.347	70.56	4.977	0.403
e	15.35	61.43	4.42	15.6	62.12	3.71	0.21

Se observa que el promedio del análisis elemental experimental concuerda con el análisis teórico de los cinco compuestos.

## 10. PERSPECTIVAS.

En este trabajo se completó la planeación y síntesis de cinco compuestos, que se espera tengan actividad biológica y con ello puedan ser aplicados en beneficio de la salud.

## 11. CONCLUSIÓN.

Se obtuvo un método general con el cual se sintetizaron y caracterizaron cinco derivados quinolínicos no reportados aún en la literatura:

2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

6-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

8-cloro-2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

6-cloro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)quinolina

## 12. BIBLIOGRAFIA.

1. Hill RA. Marine natural products. *Annu Rep Prog Chem Sect B* **2009**, 105, 150–166.
2. Forte B, Malgesini B, Piutti C, Quartieri F, Scolaro A, Papeo G. A submarine journey: The pyrroleimidazole alkaloids. *Mar Drugs* **2009**, 7, 705–753.
3. Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids. *Nat Prod Rep* **2011**, 28, 1143–1191.
4. Gao G, Xiao R, Yuan Y, Zhou CH, You JS, Xie RG. Efficient imidazolium catalysts for the benzoin condensation. *J Chem Res* **2002**, 2002, 262–263.
5. Jiang HY, Zhou CH, Luo K, Chen H, Lan JB, Xie RG. Chiral imidazole metalloenzyme models: Synthesis and enantioselective hydrolysis for  $\alpha$ -amino acid esters. *J Mol Catal A: Chem* **2006**, 260, 288–294.
6. Molina P, Tarraga A, Otón F. Imidazole derivatives: A comprehensive survey of their recognition properties. *Org Biomol Chem* **2012**, 10, 1711–1724.
7. Aleksandrova EV, Kravchenko AN, Kochergin PM. Properties of haloimidazoles. *Chem Heterocycl Compound* **2011**, 47, 261–289.
8. Narasimhan B, Sharma D, Kumar P. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med Chem Res* **2011**, 20, 1119–1140.
9. Shalini K, Sharma PK, Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review. *Chem Sinica* **2010**, 1, 36–47.
10. Bhatnagar A, Sharma PK, Kumar N. A review on “Imidazoles”: Their chemistry and pharmacological potentials. *Int J Pharm Tech Res* **2011**, 3, 268–282.
11. Boiani M, Gonzalez M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini Rev Med Chem* **2005**, 5, 409–424.
12. Zhou CH, Wang Y. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Curr Med Chem* **2012**;19:239–280.
13. Zhang HZ, Damu GLV, Cai GX, Zhou CH. Current developments in the syntheses of 1,2,4-triazole compounds. *Curr Org Chem* **2014**. DOI: /10.2174/13852728113179990025.
14. Lu XY, Liu XB, Wan BJ, Franzblau SG, Chen LL, Zhou CL, You QD. Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2. *Eur J Med Chem* **2012**, 49, 164–171.

15. Keter FK, Darkwa J. Perspective: The potential of pyrazole-based compounds in medicine. *Biometals* **2012**, 25, 9–21.
16. Liaras K, Geronikaki A, Glamoc̃lija J, C´iric´ A, Sokovic´ M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. *Synthesis and biological evaluation. Bioorg Med Chem* **2011**, 19, 3135–3140.
17. Varadaraji D, Suban SS, Ramasamy VR, Kubendiran K, Raguraman JSKG, Nalilu SK, Pati HN. Synthesis and evaluation of a series of 1-substituted tetrazole derivatives as antimicrobial agents. *Org Commun* **2010**, 3, 45–56.
18. Pattabiraman VR, Bode JW. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **2011**, 480, 471–479.
19. Zhou CH, Gan LL, Zhang YY, Zhang FF, Wang GZ, Jin L, Geng RX. Review on supermolecules as chemical drugs. *Sci China Ser B* **2009**, 52, 415–458.
20. Zhou CH, Zhang YY, Yan CY, Wan K, Gan LL, Shi Y. Recent researches in metal supramolecular complexes as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* **2010**, 10, 371–395.
21. Steinman RA, Brufsky AM, Oesterreich S. Zoledronic acid effectiveness against breast cancer metastases—A role for estrogen in the microenvironment? *Breast Cancer Res* **2012**, 14, 213.
22. Ashley ESD. Pharmacology of azole antifungal agents. Ghannoum MA, Perfect JR, editor. *Antifungal Therapy*. New York: Taylor & Francis Group; **2010**, p199–218.
23. Mishra R, Ganguly S. Imidazole as an anti-epileptic: An overview. *Med Chem Res* **2012**, 21, 3929–3939.
24. Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2011**, 7, 643–649.
25. Wu Du; Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids; *Tetrahedron*; report number 656; **2003**, 59 8649-8687.
26. Verma A.; Joshi S.; Sinhg D.; Imidazole: Having versatile biological activities; *Hindawi Publishing Corporation, Volume* **2013**, article ID 329412.

27. Kumar L.; Thankur C.; Sharma V.; *Biological significance of pyrazolone: A review; International Journal of Research in Pharmacy and Science*; **2012**, 2(2), 13-22.
28. H. Sugimoto, T. Fujiwara, U.S. Patent 6,147,097 (**2000**).
29. H. Liu, F.A. Kerdesky, L.A. Black, M. Fitzgerald, R. Henry, T.A. Ebershade, A.A. Hancock, Y.L. Bennani, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 192.
30. Lange JHM, Van der Neut MAW, Wals HC, Kuil GD, Borst AJM, Mulder A, den Hartog AP, Zilaout H, Goutier W, Van Stuivenberg HH, Van Vliet BJ. *Synthesis and SAR of novel imidazoles as potent and selective cannabinoid CB2 receptor antagonists with high binding efficiencies. Bioorg Med Chem Lett*, **2010**, 20, 1084–1089.
31. Fetzner S.; Tshisuaka B.; *Bacterial degradation of quinolone and derivatives-pathways and their biocatalysts; Angewandte Chemie International Edition*, **1998**, vol.37 (5).
32. Sergey V.; Vasiliy S.; *3-haloquinolines by Friedlander reaction of  $\alpha$ -haloketones; Journal of Organic Chemistry*; **2011**, 76, 5774-5781.
33. McMurry J.; *Organic Chemistry; 8va edición; Brooks/Cole Cengage Learning; 2012* extraído de <http://books.google.com.mx/books>
34. Joule J. A.; Mills K.; *Heterocyclic Chemistry; Ed. Wiley, 5ta edición, Manchester UK*, **2010**.
35. G.A.M. Giardina et al., *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1053.
36. T. Fujioka, S. Teramoto, T. Mori, T. Hosokawa, T. Sumida, M. Tominaga, Y. Yabuuchi, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3607.
37. Cushing TD, Baichwal V, Berry K, Billedeau R, Bordunov V, Broka C, Cardozo M, Cheng P, Clark D, Dalrymple S, DeGraffenreid M, Gill A, Hao XL, Hawley RC, He X, Jaen JC, Labadie SS, Labelle M, Lehel C, Lu PP, McIntosh J, Miao SC, Parast C, Shin Y, Sjogren EB, Smith ML, Talamas FX, Tonn G, Walker KM, Walker NPC, Wesche H, Whitehead C, Wright M, Browner MF. *A novel series of IKKb inhibitors part 1: Initial SAR studies of a HTS hit. Bioorg Med Chem Lett*, **2011**; 21, 417–422.

<sup>38</sup> Mebarek B.; Abdelmalek B.; *Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of new highly functionalized ionic compounds based on the imidazole nucleus*; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2013**, 23, 1274-1278.

<sup>39</sup> Gamez P.; Simons C.; *Small heterocyclic ligands improve the copper-catalyzed oxidative coupling of 2, 6-dimethylphenol to poly (2, 6-dimethyl-1, 4-phenylene ether)*; *Applied Catalysis A: General* **2001**, 214, 187-192.