



HAL
open science

Synthesis and biological evaluation of sulfanyl and sulfonyl chalcones, and metronidazole derivatives with possible antimalarial and leishmanicidal activity.

Miguel Angel Rodriguez Peña

► **To cite this version:**

Miguel Angel Rodriguez Peña. Synthesis and biological evaluation of sulfanyl and sulfonyl chalcones, and metronidazole derivatives with possible antimalarial and leishmanicidal activity.. Organic chemistry. Université de Bordeaux; Universidad central de Venezuela, 2017. Español. NNT: 2017BORD0962 . tel-01827249

HAL Id: tel-01827249

<https://theses.hal.science/tel-01827249>

Submitted on 2 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE EN COTUTELLE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
ET DE L'UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
POSTGRADO EN QUIMICA DE MEDICAMENTOS
SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Miguel Angel RODRIGUEZ PEÑA

**SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DE
DERIVES DE SULFANYL ET SULFONYL CHALCONES,
ET DU METRONIDAZOLE, AVEC UNE POSSIBLE ACTIVITE
ANTIMALARIQUE ET LEISHMANICIDE**

Sous la direction du Pr. Laurent POUYSEGU
et du Pr. Jaime CHARRIS

Soutenue le 21 décembre 2017

Membres du jury:

M. CHASSAING, Stefan
M. ROJAS, Luis
M. POUYSEGU, Laurent
M. CHARRIS, Jaime

Maître de Conférences, Univ. Strasbourg
Professeur, Univ. de Los Andes
Professeur, Univ. Bordeaux
Professeur, Univ. Central de Venezuela

Rapporteur
Rapporteur, Président
Co-directeur
Co-directeur

Titre : Synthèse et évaluation biologique de dérivés de sulfanyl et sulfonyl chalcones, et du métronidazole, avec une possible activité antimalarique et leishmanicide.

Résumé : Ces travaux de thèse décrivent la synthèse de trente-quatre nouveaux dérivés de sulfanyl et de sulfonyl chalcones et de trente-quatre nouveaux dérivés du métronidazole, ainsi que leurs évaluations biologiques en tant que possibles agents antipaludiques et leishmanicides. L'évaluation antimalarique *in vitro* sur la formation de la β -hématine a montré que douze de ces dérivés possèdent une activité inhibitrice supérieure à 80%. *In vivo*, deux composés ont conduit à une diminution de la parasitémie au quatrième jour après infection et à une augmentation significative du temps de survie chez la souris. Dans le cas de l'évaluation leishmanicide *in vitro*, trois composés ont montré une activité inhibitrice sur la croissance des promastigotes des espèces *L. mexicana* et *L. braziliensis*. Les composés les plus actifs sont des dérivés de type benzoate possédant des substituants hydroxyles sur les positions 3,4,5 et 3,4 du cycle benzénique.

Mots clés : chalcones, métronidazole, antimalarique, leishmanicide.

Title: Synthesis and biological evaluation of sulfanyl and sulfonyl chalcones, and metronidazole derivatives with possible antimalarial and leishmanicidal activity.

Abstract: This research work describes the chemical synthesis of thirty-four new sulfanyl and sulfonyl chalcone derivatives, and thirty-four new metronidazole derivatives, as well as their biological assays as antimalarial and leishmanicidal agents. The antimalarial *in vitro* evaluation on the β -hematin formation showed that twelve of these derivatives display an inhibitory activity higher than 80%. *In vivo*, two compounds were found to decrease the parasitaemia by the fourth day after infection and to increase significantly the survival time of mice. In the case of the *in vitro* leishmanicidal evaluation, three compounds showed an inhibitory activity on the growth of promastigotes of *L. mexicana* and *L. braziliensis* species. The most active compounds are benzoate derivatives featuring hydroxyl substituents at the 3,4,5 and 3,4 positions of the benzene ring.

Keywords: chalcones, metronidazole, antimalarial, leishmanicidal.

Institut des Sciences Moléculaires – Université de Bordeaux

ISM (CNRS–UMR 5255), Bât. A12, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex

DEDICATORIA

AL·G·D·G·A·D·U·

¡A mi pequeña hija Natalia Sofía, aunque cuando comencé esta importante etapa todavía no habías llegado a mi vida, todos mis logros y éxitos están dedicados a ti mi princesa!

A mi esposa y compañera, Ruth

A mi padre, mi tía Norva y mi padrino Franco que están viéndome desde el Oriente Eterno

A mi madre y mis hermanos Nilda, José y Jorge

A mis sobrinas Gabriella, Dayana y a mi sobrino Jesús Gregorio

A todos aquellos que se dedican a transitar el camino del Estudio de la Ciencia y la Práctica de las Virtudes

S·F·U·

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Jaime Charris, por su infinita paciencia y apoyo incondicional en todo momento, infinitas gracias por haber sido un maestro, un amigo y un ejemplo.

A mi tutor, el Dr. Laurent Pouysegou, por brindarme la oportunidad de obtener este logro, por su paciencia y sabios consejos durante la realización de este trabajo.

Al Dr. José Domínguez, por ser mi segundo tutor en Venezuela y por todo el apoyo brindado durante mis estudios doctorales.

A los Dres. Stephane Quideau y Philippe Peixoto del laboratorio de Síntesis y Actividad de Sustancias Naturales por sus valiosas contribuciones en la realización de este trabajo.

A la Dra. Alírica Suárez, por haberme ayudado tantas veces y haber creído en mí, por ser una tutora y una mentora más en mi vida académica.

Al Dr. Juan Rodrigues, por su valiosa colaboración en la realización de las pruebas antimaláricas.

A la Dra. Neira Gamboa de Domínguez, por su tutoría en la redacción y evaluación de la parte biológica de este trabajo.

A la Dra. Norys Rodríguez por su colaboración en la realización de los ensayos leishmanicidas.

Al Programa de Cooperación de Postgraduados Venezuela – Francia a través del Proyecto N° 2013000438 y el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela a través del proyecto PG-09-8819-2013/1 por su apoyo financiero en la realización de este trabajo.

A mi compañera de laboratorio y de toda mi vida universitaria, la Dra. Joyce Gutierrez y mi amiga la Dra. Katuska Chávez, quien siempre estuvo allí para brindarme todo su apoyo.

A mis amigos venezolanos participantes del PCP Venezuela – Francia, el Dr. Pablo Chacón y la Dra. Nurby Ríos.

Al equipo del Laboratorio de Síntesis Orgánica, especial mención a la Profa. Gricela Lobo por sus consejos y orientaciones.

A todos los profesores del Postgrado de Química de Medicamentos por estar siempre presentes para ofrecer sus conocimientos y orientaciones.

A Remi y los Dres. Mourad El Assal y Simón Companys de la Universidad de Bordeaux, quienes me enseñaron con mucha paciencia durante mi estadía en Francia.

A Mme. Marine Hild, por toda su colaboración y apoyo durante nuestra estadía en la Universidad de Bordeaux a través del Programa de Cooperación de Postgraduados Venezuela – Francia.

A la Ilustre Universidad Central de Venezuela y a mi querida Facultad de Farmacia por ser mi segundo hogar y haberme brindado toda mi formación académica y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Abreviaturas, Símbolos y Siglas	xii
Índice de Esquemas	xvi
Índice de Figuras	xviii
Índice de Gráficos	xxi
Índice de Tablas	xxii
Résumé	xxv
1.- Introducción	38
2.- Marco Teórico:	41
2.1.- Malaria:	42
2.1.1.- Definición	42
2.1.2.- Estadísticas de la malaria	42
2.1.3.- Etiopatogenia de la malaria	45
2.1.4.- Quimioterapia antimalárica:	48
2.1.4.1.- Fármacos usados en la profilaxia causal	48
2.1.4.2.- Fármacos usados para evitar recaídas	48
2.1.4.3.- Esquizonticidas eritrocíticos	49
2.1.4.4.- Gametocitocidas	49
2.1.4.5.- Esporonticidas	49
2.1.5.- Compuestos químicos con potencial actividad antimalárica	50
2.1.5.1.- De origen natural:	50
2.1.5.1.1.- Alcaloides	50
2.1.5.1.2.- Terpenos y terpenoides	52

2.1.5.1.3.-	Cumarinas y compuestos relacionados	54
2.1.5.1.4.-	Flavonoides e isoflavonoides	54
2.1.5.1.5.-	Lignanos	55
2.1.5.1.6.-	Antraquinonas	55
2.1.5.2.-	Modificaciones químicas de productos naturales:	56
2.1.5.2.1.-	Análogos de artemisinina	56
2.1.5.2.2.-	Análogos de febrifugina	57
2.1.5.3.-	De origen sintético:	58
2.1.5.3.1.-	Quinolinas	58
2.1.5.3.2.-	Acridinas	63
2.1.5.3.3.-	Peróxidos	63
2.1.5.3.4.-	Chalconas	64
2.1.5.3.5.-	Biguanidas	65
2.1.5.3.6.-	Pirimidinas	65
2.1.5.3.7.-	Fenantrenos	66
2.1.5.3.8.-	Sulfonamidas y sulfonas	67
2.1.6.-	Mecanismo de acción de los fármacos antimaláricos:	68
2.1.6.1.-	Inhibidores de la formación de hemozoina	68
2.1.6.2.-	Daño oxidativo (Tipo I)	71
2.1.6.3.-	Daño oxidativo (Tipo II)	72
2.1.6.4.-	Inhibidores de la dihidropteroato sintetasa (DHPTS) y de la dihidrofolato reductasa (DHFR)	73
2.1.6.5.-	Inhibidores de proteasas	75
2.1.6.6.-	Inhibidores del metabolismo de fosfolípidos	76
2.2.-	Leishmaniasis:	77

2.2.1.- Definición	77
2.2.2.- Estadísticas de la leishmaniasis	77
2.2.3.- Etiopatogenia de la leishmaniasis:	80
2.2.3.1.- Leishmaniasis cutánea (LC)	80
2.2.3.2.- Leishmaniasis mucocutánea (LMC)	81
2.2.3.3.- Leishmaniasis visceral (LV) o Kala-Azar	82
2.2.4.- Quimioterapia contra la leishmaniasis:	85
2.2.4.1.- Tratamiento de primera línea contra la leishmaniasis	85
2.2.4.2.- Tratamiento de segunda línea contra la leishmaniasis	86
2.2.4.3.- Nuevas estrategias terapéuticas contra la leishmaniasis	89
3.- Antecedentes	92
4.- Justificación	101
5.- Objetivos:	104
5.1.- Objetivo general	105
5.2.- Objetivos específicos:	105
5.2.1.- Esquemas de síntesis	106
6.- Metodología Experimental:	110
6.1.- Consideraciones generales	111
6.2.- Sección química	113
6.2.1.- Procedimiento general para la síntesis los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (91) y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (92)	113
6.2.2.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 4-(bencilsulfonil) acetofenona (93)	116

6.2.3.- Procedimiento general para la síntesis de derivados de 4-bencilsulfanil chalconas 94(a-h) y 95(a-p) y 4-bencilsulfonilchalconas 96(a-j)	118
6.2.4.- Procedimiento para la síntesis del intermediario metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilo (97)	156
6.2.5.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (98)	158
6.2.6.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}etanol (99)	160
6.2.7.- Procedimiento general para la síntesis de benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo 102(a-n)	162
6.2.8.- Procedimiento para la síntesis del intermediario {{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}acetato de metilo (100)	183
6.2.9.- Procedimiento para la síntesis del intermediario ácido {{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}acético (101)	185
6.2.10.- Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}- <i>N</i> -fenilacetamida 104(a-h)	187
6.2.11.- Procedimiento general para la síntesis de benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfonil}etilo 103(a-l)	197
6.3.- Sección biológica:	210
6.3.1.- Actividad antimalárica:	210
6.3.1.1.- Inhibición de la formación de β -hematina	210
6.3.1.2.- Test supresivo de cuatro días o Test de Peters	211
6.3.2.- Actividad leishmanicida:	213

6.3.2.1.- Cultivo y mantenimiento de los parásitos	213
6.3.2.2.- Ensayos leishmanicidas <i>in vitro</i>	214
6.3.2.3.- Cálculo de la Concentración Inhibitoria 50 (CI ₅₀) por el método indirecto	214
7.- Resultados y Discusión:	216
7.1.- Sección química:	217
7.1.1.- Síntesis y caracterización de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (91 y 92)	218
7.1.2.- Síntesis y caracterización del intermediario 4-(bencilsulfonil) acetofenona (93)	221
7.1.3.- Síntesis y caracterización de derivados de 4-bencilsulfanil chalconas (94 y 95) y 4-bencilsulfonilchalconas (96)	224
7.1.4.- Síntesis y caracterización de los intermediarios metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilo y 1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (97 y 98)	237
7.1.5.- Síntesis y caracterización del intermediario 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}etanol (99)	241
7.1.6.- Síntesis y caracterización del intermediario acetato de {{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}metilo (100)	244
7.1.7.- Síntesis y caracterización del intermediario ácido {{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}acético (101)	247
7.1.8.- Síntesis y caracterización de ésteres del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo (102) y amidas del tipo de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-	249

il)etil]sulfanil}- <i>N</i> -fenilacetamida (104)	
7.1.9.- Síntesis y caracterización de ésteres del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103)	258
7.2.- Sección biológica:	263
7.2.1.- Actividad antimalárica:	264
7.2.1.1.- Ensayo de la Inhibición de la Formación de β - Hematina (IF β H)	264
7.2.1.2.- Test Supresivo de Cuatro Días o Test de Peters	271
7.2.2.- Actividad leishmanicida	275
7.2.2.1.- Ensayo de la viabilidad de promastigotes de las especies <i>Leishmania mexicana</i> y <i>Leishmania braziliensis</i> cultivados en presencia de los compuestos de interés	275
7.2.2.2.- Cálculo de la Concentración Inhibitoria 50 (CI ₅₀) sobre promastigotes de las especies <i>Leishmania mexicana</i> y <i>Leishmania braziliensis</i> , usando el método indirecto.	279
8.- Conclusiones y Recomendaciones	285
9.- Referencias Bibliográficas	290
10.- Anexos	307

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y SIGLAS

α	Alfa
ACN	Acetonitrilo
ATP	Adenosintrifosfato
AcOEt	Acetato de etilo
Anal.	Análisis elemental
ANOVA	Análisis de varianza de dos vías
β	Beta
BnSH	Bencilmercaptano
C	Carbono
°C	Grado centígrado
Calc.	Calculado
CaH ₂	Hidruro de calcio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
COSY	Correlación espectroscópica
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DEPT	Mejora sin distorsión por transferencia de polarización
DHFR	Dihidrolato reductasa
DHPTS	Dihidropteroato sintetasa

DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DO	Dispersión óptica
DSPI	Días de supervivencia de los ratones post-infección
EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
E.E.M.	Error estándar medio
F	Flúor
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
H	Hidrógeno
HETCOR	Correlación heteronuclear
Hz	Hertz
IF β H	Inhibición de la formación de β -hematina
ip	Intraperitoneal
IPA	Índice Parasitológico Anual
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Kg	Kilogramo

KHSO_4	Sulfato ácido de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
<i>L.</i>	Leishmania
LC	Leishmaniasis cutánea
LiOH	Hidróxido de litio
LMC	Leishmaniasis mucocutánea
LV	Leishmaniasis visceral
m	Multiplete
<i>m</i> CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
MeOH	Metanol
μg	Microgramo
mg	Miligramo
μM	Micromolar
min	Minutos
mHz	Megahertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
NaCl	Cloruro de sodio
NaHSO_3	Bisulfito de sodio
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
nm	Nanómetro
O	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
%P	Porcentaje de parasitemia

<i>P.</i>	Plasmodium
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbonos
rpm	Revoluciones por minuto
RPMI	Medio Roswell Park Memorial Institute
s	Singlete
sa	Singlete ancho
Se	Selenio
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
S _N Ac	Sustitución nucleofílica acílica
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio
TBDMSCl	Cloruro de terbutildimetil silano
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
UV	Ultravioleta
Zn	Zinc

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Estrategia sintética empleada para la obtención de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (91) y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (92).	106
Esquema 2. Estrategia sintética realizada para la obtención del intermediario 4-(bencilsulfonil) acetofenona (93).	106
Esquema 3. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de 4-(bencilsulfanil)chalconas (94) y (95) y 4-(bencilsulfonil)chalconas (96).	107
Esquema 4. Estrategia sintética realizada para la obtención de los intermediarios 97, 98, 99, 100 y 101 .	108
Esquema 5. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de ésteres carboxílicos del metronidazol (102) y amidas carboxílicas del metronidazol (104).	109
Esquema 6. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de ésteres carboxílicos del metronidazol (103).	109
Esquema 7. Mecanismo propuesto para la formación de los intermediarios 91 y 92 .	218
Esquema 8. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario 93 .	222
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados 94 .	225
Esquema 10. Mecanismo propuesto para la formación de los	226

derivados **95** y **96**.

Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **97**. 237

Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **98**. 238

Esquema 13. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **99**. 241

Esquema 14. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **100**. 244

Esquema 15. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **101**. 247

Esquema 16. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados **102** y **104**. 250

Esquema 17. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados **103**. 258

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Países con transmisión activa de la malaria, 2013.	43
Figura 2. Áreas de riesgo de malaria en Venezuela: Municipios según el Índice Parasitológico Anual (IPA), hasta la semana epidemiológica 26, año 2015.	44
Figura 3. Especies del género <i>Plasmodium</i> que infectan al hombre.	45
Figura 4. Ciclo de transmisión de la malaria desde el mosquito hasta el ser humano.	47
Figura 5. Acción de los fármacos inhibidores de la formación de hemozoína.	69
Figura 6. Estructuras del hemo y del dímero para formar la hemozoína.	71
Figura 7. Mecanismo de acción de los fármacos que generan daño oxidativo tipo I.	72
Figura 8. Mecanismo de acción de los fármacos que generan daño oxidativo tipo II.	73
Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la dihidropteroato sintetasa (DHPTS).	74
Figura 10. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR).	75
Figura 11. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del metabolismo de fosfolípidos.	76
Figura 12. Distribución geográfica mundial de leishmaniasis cutánea, año 2013.	78

Figura 13. Distribución geográfica mundial de leishmaniasis visceral, año 2013.	78
Figura 14. Distribución de la incidencia de Leishmaniasis en Venezuela, en el bienio 2008 – 2009. Tasa por cien mil habitantes.	80
Figura 15. Leishmaniasis Cutánea: Nódulos en región pretibial derecha.	81
Figura 16. Leishmaniasis Mucocutánea: Lesión destructiva del labio superior y párpados de ojo derecho.	82
Figura 17. Leishmaniasis visceral (LV) o Kala-Azar.	82
Figura 18. Ciclo de vida de <i>Leishmania spp.</i>	84
Figura 19. Estructura y numeración de los intermediarios 91 y 92 .	219
Figura 20. Estructura y numeración del intermediario 93 .	222
Figura 21. Estructura general y numeración de los derivados 94 , 95 y 96 .	227
Figura 22. Estructura y numeración del derivado 94g .	231
Figura 23. Estructura y numeración del derivado 95m .	233
Figura 24. Estructura y numeración del derivado 96j .	235
Figura 25. Estructura y numeración de los intermediarios 97 y 98 .	242
Figura 26. Estructura y numeración del intermediario 99 .	247
Figura 27. Estructura y numeración del intermediario 100 .	245
Figura 28. Estructura y numeración del intermediario 101 .	248
Figura 29. Estructura general y numeración de los derivados 102 y 104 .	251
Figura 30. Estructura y numeración del derivado benzoato 102b .	254
Figura 31. Estructura y numeración del derivado 104d .	256

Figura 32. Estructura general y numeración de los derivados 103 .	259
Figura 33. Estructura y numeración del derivado benzoato 103I .	261
Figura 34. Fundamento del ensayo de MTT	279

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Días de supervivencia de los ratones post-infección (DSPI) tratados con los compuestos.	280
Gráfico 2. Porcentaje de parasitemia al cuarto día post-infección (%P) de los compuestos.	280

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla I. Acetofenonas de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados 94a-h .	119
Tabla II. Benzaldehídos de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados 95a-p .	120
Tabla III. Benzaldehídos de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados 96a-j .	121
Tabla IV. Ácidos benzoicos de partida para la esterificación de la serie de derivados 102a-l .	163
Tabla V. Ácidos benzoicos de partida para la esterificación de la serie de derivados 102m-n .	164
Tabla VI. Anilinas de partida para la serie de los derivados 104a-h .	188
Tabla VII. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas 94 .	228
Tabla VIII. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas 95 .	229
Tabla IX. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas 96 .	230
Tabla X. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados 102 .	252
Tabla XI. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados 104 .	253
Tabla XII. Porcentajes de rendimiento y características de los	260

derivados **103**.

Tabla XIII. Efecto de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**), 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) y 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina. 266

Tabla XIV. Efecto de los derivados del tipo (2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (**94**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina. 267

Tabla XV. Efecto de los derivados del tipo (2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**95**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina. 268

Tabla XVI. Efecto de los derivados del tipo (2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**96**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina. 269

Tabla XVII. Días de supervivencia (DSPI) y Porcentaje de parasitemia (%P) de los ratones al cuarto día post-infección tratados con los compuestos. 272

Tabla XVIII. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. mexicana* en cultivos. 276

Tabla XIX. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. mexicana* en cultivos. 276

Tabla XX. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* en cultivos. 277

Tabla XXI. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* en cultivos. 277

Tabla XXII. Efecto de los derivados benzoatos de 2-[2-(2-metil-5-nitro-

1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (**102**) sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* y *L. mexicana* usando el método de MTT.

Tabla XXIII. Efecto de los derivados benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (**103**) sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* y *L. mexicana* usando el método de MTT.

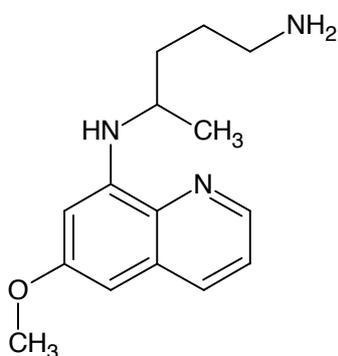
282

RESUME

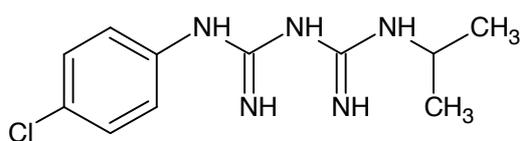
Le paludisme, également appelé malaria, est une maladie provoquée par des protozoaires du genre *Plasmodium* et transmise par la piqûre d'un moustique *Anopheles* infecté. À ce jour, il est admis que cinq espèces du genre *Plasmodium* peuvent transmettre la malaria aux humains : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

Le cycle de vie du protozoaire est le principal point d'entrée pour le développement d'une chimiothérapie contre la malaria. Chaque étape de ce cycle a été la cible d'un ou de plusieurs agents chimiques spécifiques (en fonction de l'espèce de *Plasmodium*), ce qui a conduit à une classification des agents antimalariques comme suit :

- **Médicaments utilisés pour la prophylaxie causale** : ces médicaments agissent sur les formes tissulaires primaires présentes dans le foie qui sont ensuite responsables de l'étape érythrocytaire de l'infection. Ainsi, cela évite l'invasion des globules rouges et la transmission persistante de l'infection. Les agents antipaludiques utilisés pour la prophylaxie causale du paludisme produite par *P. falciparum* sont la primaquine (**1**) et le chloroguanide (**2**) ou proguanil.

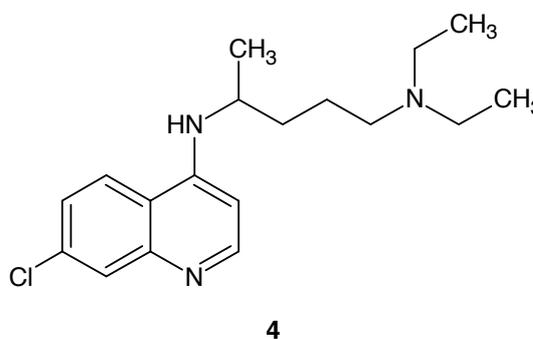
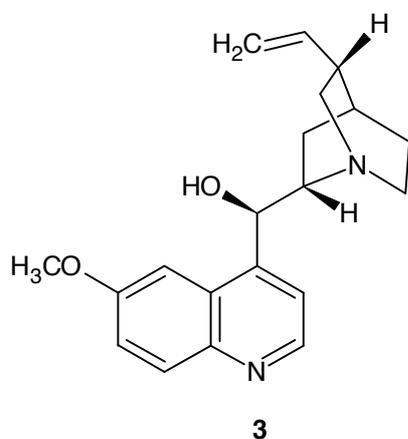


1



2

- **Médicaments utilisés pour éviter les rechutes** : ce groupe de médicaments vise à lutter contre les mérozoïtes dans les cellules hépatiques, mais son efficacité n'a été établie que pour deux espèces de *Plasmodium*, *P. vivax* et *P. ovale*. A ce jour, les 8-aminoquinolines, comme la primaquine, sont reconnues pour agir à ce niveau.
- **Schizonticides érythrocytaires** : ce groupe de médicaments vise à lutter contre les mérozoïtes dans l'étape érythrocytaire. La plupart des composés antipaludiques agissent à ce niveau.
- **Gamétocytocides** : l'action de ces médicaments vise à lutter contre les gamétocytes (formes sexuées des protozoaires) présents dans le sang. A ce jour, c'est le cas des alcaloïdes de Cinchona comme la quinine (**3**) et des 4-aminoquinolines comme la chloroquine (**4**).

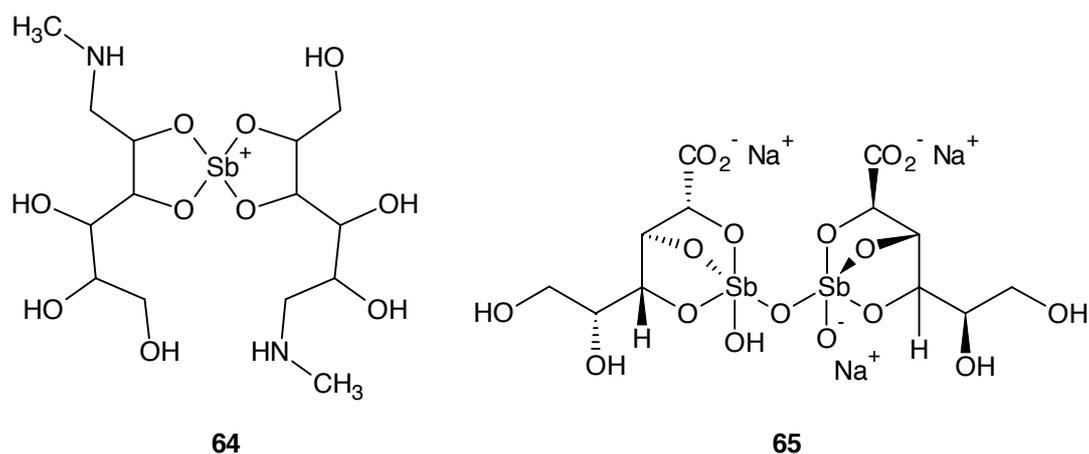


Une autre maladie parasitaire de grande importance est la leishmaniose, une affection considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'une des six parasitoses dont les taux de morbidité et de mortalité sont les plus élevés dans le monde. Cette maladie peut se décliner en trois formes :

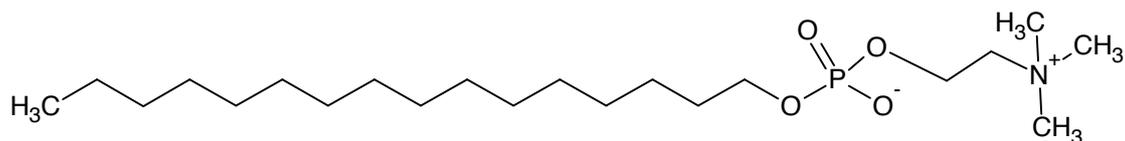
- leishmaniose viscérale (kala-azar),

- leishmaniose cutanée,
- leishmaniose cutanéomuqueuse.

Malgré les nombreux efforts visant la préparation de vaccins contre la leishmaniose, la chimiothérapie est actuellement le traitement le plus efficace contre cette parasitose. Les traitements dits de première ligne pour lutter contre cette maladie sont les composés qui appartiennent au groupe des antimoniés pentavalents, comme l'antimonié de méglumine (glucantime, **64**) et le stibogluconate de sodium (pentostan, **65**).

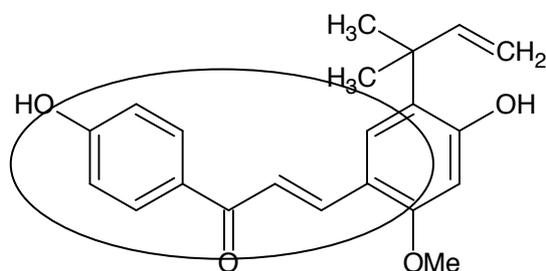


L'une des plus grandes avancées dans le domaine de la chimiothérapie contre la leishmaniose est l'administration par voie orale de l'alkyl-lysophospholipide miltéfosine (**68**) qui, malgré son efficacité élevée, présente le désavantage important de sa tératogénicité, ce qui limite son utilisation chez les femmes enceintes. Il a été démontré que les taux de guérison sont variables entre les espèces de *Leishmania spp.*, à savoir *L. panamensis* (82%), *L. mexicana* (60%) et *L. braziliensis* (33%).



68

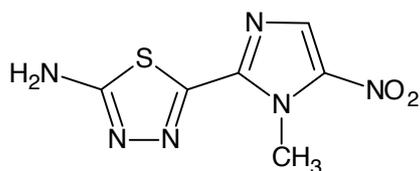
Depuis qu'il a été rapporté que la Licochalcone A (**53**), un produit naturel isolé des racines de *Chinese liquorice*, possède une forte activité antimalarique *in vitro* et *in vivo*, une très grande variété d'analogues de la chalcone a été synthétisée afin d'intensifier l'activité chimiothérapeutique et les propriétés pharmacocinétiques. Les études sur le mécanisme d'action de ces dérivés ont permis d'identifier le système α,β -insaturé de la chalcone comme un élément clé dans le processus d'inhibition de la protéase à cystéine, enzyme qui dégrade la globine en peptides plus petits dans la vacuole du parasite intra-érythrocytaire. Sur cette base, différents composés possédant ce noyau ont été synthétisés et évalués afin d'optimiser leur activité biologique.



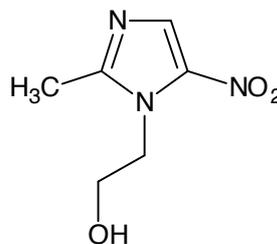
53

Parmi les diverses structures ayant une efficacité chimiothérapeutique prouvée figure également le noyau du nitroimidazole, présent dans des composés avec une activité antiprotozoaire, comme le mégazol (2-amino-5-(1-méthyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1-3-4-thiadiazole) (**84**), composé synthétisé par Berkelhammer et Asato en 1968 et connu pour sa puissante activité trypanocide ; cette molécule a

cependant été écartée en raison de son effet mutagène. Le motif 5-nitro-imidazole est connu pour son activité antiprotozoaire et est également présents dans d'autres composés utilisés dans les traitements cliniques. On peut par exemple mentionner le métronidazole (**85**), l'ornidazole, le tinidazole et le nimorazole.



84



85

En 1996, Nawab et ses collaborateurs ont démontré l'efficacité d'un traitement basé sur la combinaison du stibogluconate de sodium, de la rifampicine et du métronidazole sur la croissance *in vivo* de *Leishmania tropica* dans des embryons de poulet. Une inhibition complète des parasites a ainsi été observée après trois jours de traitement avec une dose de sodium stibogluconate et métronidazole de 100 µg/g de poids corporel, sans effets toxiques observables.

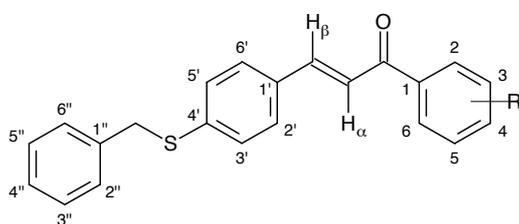
En 2004, Al-Waiz et ses collaborateurs ont également réalisé une étude clinique sur l'utilisation du métronidazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée, afin de réduire l'utilisation d'agents antimoniés toxiques. Au cours de cette étude, il a été montré que le métronidazole seul n'avait aucune efficacité dans le traitement de cette maladie, mais avait un effet adjuvant en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

En outre, il est important de reconnaître que l'attention portée par la recherche scientifique (par les universités et par l'industrie pharmaceutiques) aux maladies tropicales négligées, comme la malaria, la leishmaniose, la trypanosomiase ou la

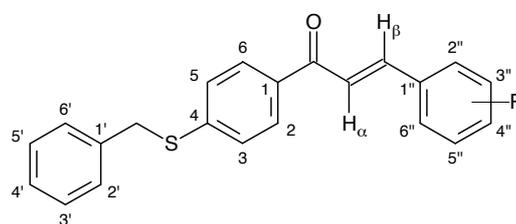
tuberculose, est étroitement liée aux efforts visant à éradiquer la pauvreté, à accroître l'accès à la santé par la population à risque, l'accessibilité aux médicaments essentiels dans les pays en développement.

C'est pour cette raison que notre groupe de recherche, orienté vers le développement de nouveaux agents antiparasitaires, propose la synthèse de nouveaux dérivés de sulfanyl/sulfonyl chalcones et du métronidazole, puis leurs évaluations biologiques comme potentiels agents antipaludiques et leishmanicides.

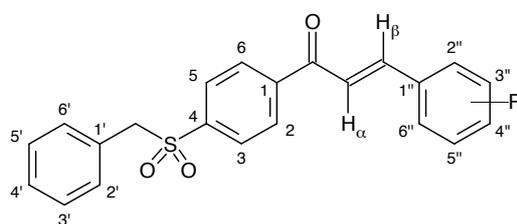
D'un point de vue chimique, le présent travail vise à synthétiser une série de dérivés de type 4-(benzylsulfanyl) chalcones (**94** et **95**), 4-(benzylsulfonyl) chalcones (**96**), des esters de benzoate de 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-yl)éthyl]sulfanyl]éthyle (**102**) et 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-yl)éthyl]sulfonyl]éthyle (**103**), ainsi que les amides 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-yl)éthyl]sulfanyl]-*N*-phénylacétamide (**104**).



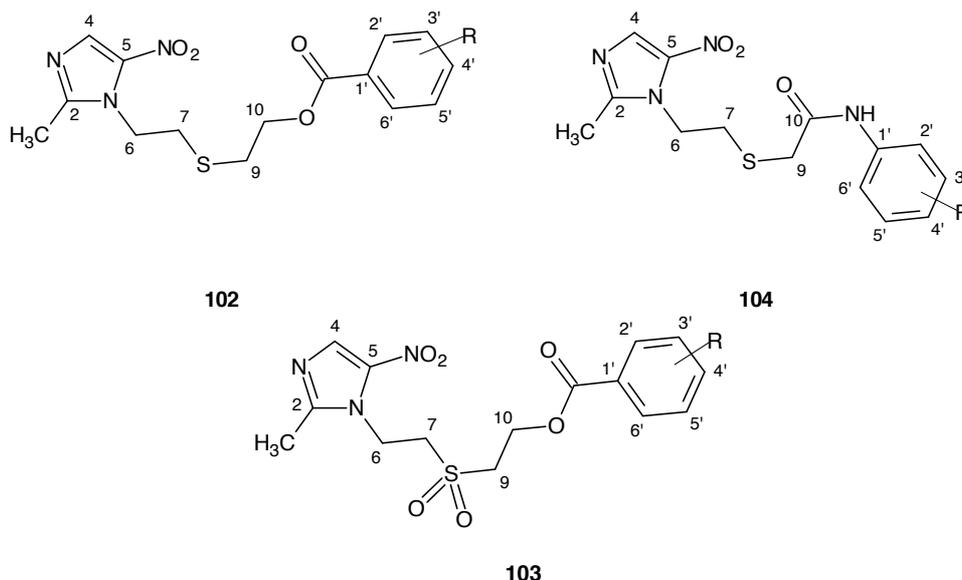
94



95



96



L'obtention des dérivés **94**, **95** et **96** est basée sur une procédure de synthèse linéaire qui a permis la préparation de trente-quatre dérivés de chalcone. Un aspect important à considérer dans la conception de ces dérivés est l'incorporation du benzyl mercaptan au 4-chlorobenzaldéhyde ou à la 4-chloroacétophénone. Cela a été réalisée sur la base de l'évaluation des changements dans l'activité antipaludique apportés par l'addition à la structure de l'atome de soufre et de son oxydation en sulfone.

La préparation des dérivés **102**, **103** et **104** repose sur une synthèse linéaire qui a permis la préparation de trente-quatre dérivés du métronidazole par couplage avec des acides benzoïques mono-, di- et trisubstitués par des groupes méthyl, méthoxy, nitro, *tert*-butyl, trifluorométhyl et hydroxy, ainsi que par couplage avec des anilines mono-, di- et trisubstituées par des motifs méthyl, méthoxy, 3,4-méthylènedioxy, chlore et brome afin d'évaluer les changements apportés dans l'environnement électronique du noyau benzénique et sa possible activité leishmanicide.

Cette étude a notamment pour objectif l'évaluation de l'activité antipaludique *in vitro* et *in vivo* d'une série de dérivés de type 4-(benzylsulfanyl) chalcones (**94** et **95**)

et 4-(benzylsulfonyl) chalcones (**96**), ainsi que l'évaluation préliminaire de l'activité leishmanicide *in vitro* d'une série de benzoates de 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]sulfonyl]éthyle (**102**) et de 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]sulfonyl]éthyle (**103**) et des amides du groupe 2-[[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]sulfonyl]-*N*-phénylacétamide (**104**).

Essai *in vitro* : essai d'inhibition de la formation de la β -hématine (IF β H).

Les dérivés de type (2*E*)-3-[4-(benzylsulfonyl)phényl]-1-phénylprop-2-en-1-one (**94**) ont montré une faible activité inhibitrice ; les dérivés les plus actifs, **94c** et le **94d**, ont conduit à des valeurs de 86.92% et 80.60%, respectivement. Dans le cas des dérivés de type (2*E*)-1-[4-(benzylsulfonyl)phényl]-3-phénylprop-2-en-1-one (**95**), une activité inhibitrice est observée et douze composés provoquent une inhibition supérieure à 70%. Les dérivés les plus actifs (**95e**, **95j** et **95p**) présentent des valeurs IF β H de 87.34%, 87.34% et 88.07%, respectivement. Par ailleurs, les dérivés de type (2*E*)-1-[4-(benzylsulfonyl)phényl]-3-phénylprop-2-en-1-one (**96**) ont montré un profil très similaire à celui des dérivés de type **95**. Des activités supérieures à 80% d'inhibition ont notamment été observées pour les dérivés **96b**, **96d**, **96e**, **96h** et **96i**.

L'analyse de ces résultats nous permet de conclure que :

- La meilleure activité inhibitrice sur la formation de la β -hématine est observée lorsque la substitution (4-benzylsulfonyl)phényle est placée en position 1 de l'énone.
- Dans le cas des dérivés de type **95** et **96**, la substitution par des halogènes en position 2 de l'aromatique situé en position 3 de l'énone, ainsi que la présence de groupes méthoxy simultanément sur les positions 2 et 6 de ce cycle

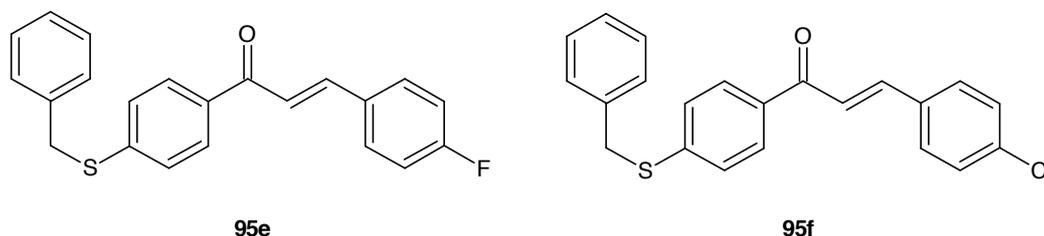
aromatique, semblent diminuer l'activité. Ceci est plus particulièrement observé pour les dérivés **95h**, **95o**, **96g** et **96k**.

- Il semble que l'oxydation de l'atome de soufre en sulfone n'est pas indispensable pour l'activité inhibitrice de la formation de β -hématine de ces dérivés.

- Ces résultats permettent de suggérer que le mécanisme d'action antipaludique des chalcones, en plus d'être lié à l'inhibition du processus de la protéolyse de la globine par les protéases de type cystéinique du parasite, est également lié à l'inhibition de la formation de l'hémozoïne.

Essai *in vivo* : test suppressif de quatre jours ou test de Peters. Les résultats indiquent que tous les composés testés ont permis d'augmenter la survie des souris par comparaison à celles infectées sans traitement (jour de la mort 7.8 ± 0.37) et mettent l'accent sur les composés **95e** et **95f** qui ont conduit à une augmentation très importante de la survie (13.6 ± 0.51 jours et 17.2 ± 0.66 jours, respectivement). Ce résultat permet de conclure que les composés testés ont une toxicité aiguë faible. Il a également été constaté que tous les composés testés réduisent la parasitémie. Les composés **95e** et **95f** sont les plus actifs, le plus actif étant le composé **95f**, ce qui nous permet de déduire que la meilleure activité antipaludique est obtenue lorsque des substituants halogénés tels que le fluor ou le chlore sont présents en position para du groupe phényle. Cela offre très probablement une meilleure conjugaison électronique avec le système α,β -insaturé de l'énone, et une éventuelle augmentation de la lipophilie (avec un substituant halogéné plutôt qu'avec un groupe méthoxy) peut conduire à une meilleure biodisponibilité du composé. Cependant, aucun des composés testés n'a guéri les

souris infectées ou éliminé l'infection parasitaire. Cela est peut-être dû à une faible biodisponibilité des composés, un point qui mériterait être étudié ultérieurement.

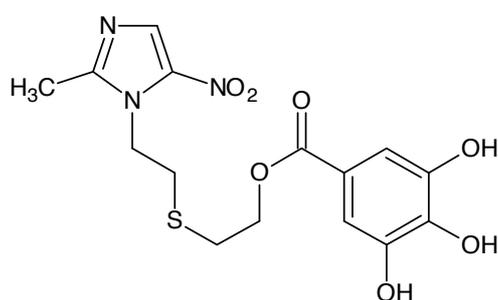


L'évaluation de l'activité leishmanicide des composés **99**, **100** et **101**, ainsi que et celle des dérivés **102**, **103** et **104**, a été réalisée de la façon suivante :

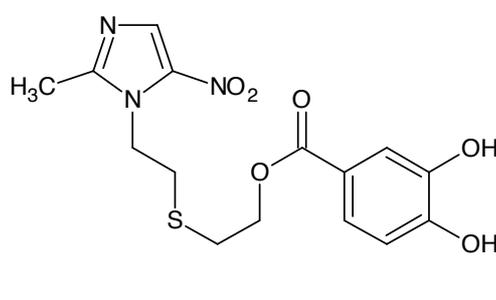
Test de viabilité des promastigotes des espèces *Leishmania mexicana* et *Leishmania braziliensis* cultivées en présence du métronidazole et des composés d'intérêt à des concentrations de 100 µg/mL et 500 µg/mL. L'activité du métronidazole sur l'inhibition de la prolifération des promastigotes des espèces *Leishmania* utilisées ne s'est pas révélée pertinente. Les intermédiaires **99** et **100** présentent une activité leishmanicide face aux deux espèces de *Leishmania* utilisées, dans toutes les concentrations testées d'une manière dose-dépendante. L'intermédiaire **101** a montré une activité inhibitrice sur la croissance des promastigotes de *L. mexicana* et *L. braziliensis* aux deux concentrations testées.

Calcul de la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) sur les promastigotes des espèces *Leishmania mexicana* et *Leishmania braziliensis*, en utilisant la méthode indirecte. Pour les dérivés de type **102**, **103** et **104**, selon la disponibilité des réactifs du Laboratoire de Génie Génétique de l'Institut de Biomédecine de l'Université Centrale du Venezuela (Universidad Central de Venezuela), seulement vingt-six composés ont été testés dans cette première étape, quatorze étant des

benzoates de type **102** et douze des benzoates de type **103**. Les résultats indiquent que la plupart des composés testés ont permis une diminution de 50% de la population de promastigotes des espèces *Leishmania braziliensis* et *Leishmania mexicana* à des concentrations inférieures à 1 mM. Les composés les plus actifs contre ces deux espèces de *Leishmania* sont les dérivés **102m** et **102n** dont les valeurs CI_{50} (mM) ont été de 0.013 ± 0.001 et 0.004 ± 0.002 pour l'espèce *L. braziliensis*, et de 0.011 ± 0.002 et 0.001 ± 0.001 pour l'espèce *L. mexicana*. L'analyse de ces résultats nous permet de conclure que la présence des groupes hydroxyle sur les positions 3,4,5 du noyau benzénique est importante pour l'activité leishmanicide des promastigotes des espèces étudiées. Cette caractéristique structurale des dérivés **102m** et **102n** nous permet de suggérer i) la possible implication d'interactions par ponts hydrogène entre les groupes hydroxyles et des résidus d'acides aminés du site catalytique de l'enzyme impliquée ou ii) la formation d'intermédiaires de type quinone, espèces électrophiles susceptibles de subir l'attaque des nucléophiles présents dans l'enzyme. Nous observons également que l'oxydation de l'atome de soufre en sulfone ne semble pas influencer de manière déterminante sur l'activité biologique testée.



102m



102n

Finalement, nous pouvons conclure que les stratégies de la chimie médicinale classique basées sur le choix de pharmacophores connus ont été très utiles pour la recherche d'alternatives thérapeutiques.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los parásitos protozoarios son agentes causales de muchas enfermedades devastadoras y prevalentes en el hombre y en animales domésticos. Entre ellas destacan la malaria (*Plasmodium sp.*), las distintas formas de leishmaniasis (*Leishmania sp.*), y la tripanosomiasis (*Trypanosoma sp.*), la disentería amebiana (*Entamoeba sp.*) y la toxoplasmosis (*Toxoplasma sp.*). Para la gran mayoría de estas enfermedades no existe cura, vacuna o tratamiento para su erradicación por lo que la principal línea de defensa disponible, por lo general suele ser la quimioterapia. En muchos casos, el tratamiento puede considerarse empírico y no selectivo para el parásito y su mecanismo de acción desconocido. Entre los mayores obstáculos para el desarrollo de tratamientos efectivos contra las infecciones producidas por organismos protozoarios tenemos: la complejidad del ciclo de vida de estos organismos, la interacción fármaco – parásito, hospedador, la toxicidad y el mecanismo de acción del fármaco, el desarrollo de resistencia y multirresistencia a la mayoría de los fármacos utilizados, y por último, el poco incentivo económico para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.¹

Según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay más de 3000 millones de personas en 97 países y territorios que están en riesgo de padecer malaria por lo que existe una necesidad urgente de encontrar fondos para ampliar aún más y mantener los esfuerzos para controlar la enfermedad y asegurar el acceso de las poblaciones más vulnerables a las intervenciones que pueden salvar vidas humanas.²

Adicionalmente, otra enfermedad parasitaria de gran relevancia es la Leishmaniasis, la cual es considerada por la OMS como una de las seis parasitosis

con mayores índices de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La enfermedad puede presentarse en tres formas: leishmaniasis visceral (kala-azar), leishmaniasis cutánea y leishmaniasis mucocutánea. Según estimaciones de la OMS existen cerca de 310 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad, 300.000 casos estimados de leishmaniasis visceral y alrededor de 20.000 muertes anualmente y cerca de 1.000.000 de casos de leishmaniasis cutánea reportadas en el período 2007 – 2012.³

De acuerdo a los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), los estados miembros de las Naciones Unidas se habían comprometido a alcanzar ocho de ellos para finales del año 2015, entre los que destacan la detención y reducción de la incidencia de la malaria y otras enfermedades tropicales desatendidas, tales como: leishmaniasis, tripanosomiasis, y la tuberculosis, entre otras. Sin embargo, para el logro de tales objetivos es necesaria la erradicación de la pobreza, el incremento al acceso de los servicios de salud por parte de la población en riesgo, la accesibilidad de medicamentos esenciales en los países en vías de desarrollo y la investigación científica de estas enfermedades en las universidades e industrias farmacéuticas.^{4,5}

MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1.- Malaria

2.1.1.- Definición

La malaria es la enfermedad parasitaria tropical más importante del mundo y la enfermedad contagiosa que más muertes causa después de la tuberculosis. En muchos países subdesarrollados, y en África especialmente, la malaria cobra muchas vidas, costos médicos y pérdidas en días de trabajo en la población económicamente activa.⁶

Sin embargo, pese a las importantes implicaciones sobre la salud pública mundial desafortunadamente esta enfermedad no ha podido ser erradicada y son los países más pobres los que presentan mayor tasa de morbi – mortalidad debido a esta patología, tales ejemplos se observan en el norte de África y Latinoamérica principalmente.⁷

2.1.2.- Estadísticas de la malaria

De acuerdo a estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay 3300 millones de personas en 97 países y territorios que corren el riesgo de padecer malaria (>1 caso de paludismo por 1000 habitantes al año).

Cada año se reportan 198 millones de casos (intervalo de incertidumbre: 124-283 millones) y 584000 muertes (intervalo: 367000-755000). En consecuencia, hay una necesidad urgente de encontrar fondos para ampliar aún más y mantener los esfuerzos por controlar la enfermedad y asegurar el acceso de las poblaciones más vulnerables a las intervenciones que pueden salvar vidas humanas.²

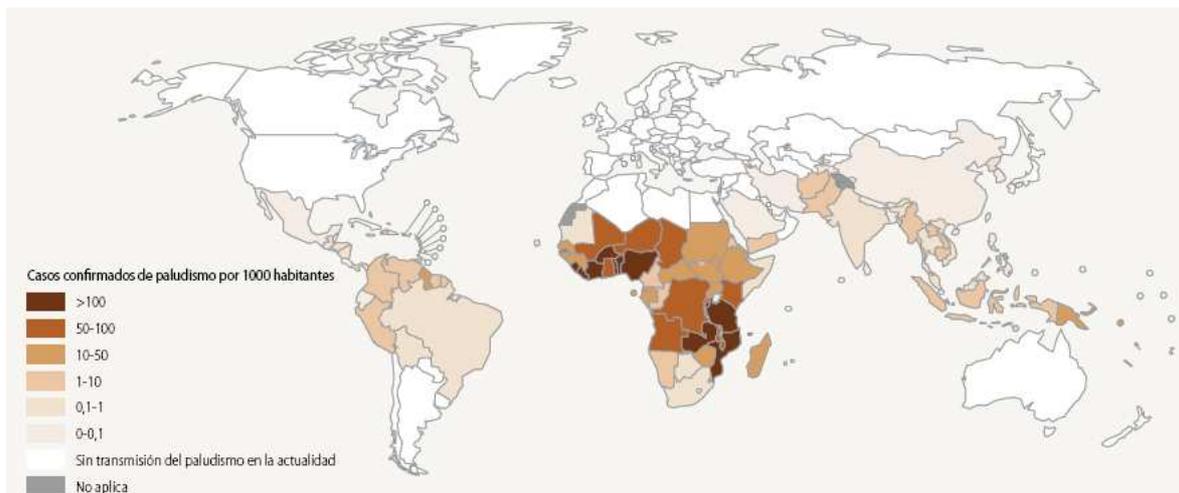


Figura 1. Países con transmisión activa de la malaria, 2013.²

En el caso del continente Americano, se han hecho las siguientes estimaciones y obtenido los siguientes datos:

1. Alrededor de 145 millones de personas en 21 países del continente están en riesgo de contraer la enfermedad, y 25 millones de ellas están consideradas en “alto riesgo”.
2. Para el año 2012, se reportaron 469000 casos confirmados de malaria y 108 muertes por esta enfermedad.
3. En 13 de los 21 países (Argentina, Belice, Bolivia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guyana Francesa, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Paraguay, Surinam) la incidencia de casos disminuyó alrededor de 75% entre 2000 y 2012.
4. En Brasil, Colombia y Perú se estima que lograrán también una disminución en la incidencia de casos de malaria de al menos 75%; y República Dominicana y Panamá de al menos 50% para el año 2015.

5. Sólo dos países, Guyana y Venezuela han reportado incremento en el número de casos reportados de malaria entre los años 2000-2012.⁸

Como se observa en la figura 2, nuestro país no escapa de esta realidad, de hecho en Venezuela durante el año 2015 se registraron más de 63752 casos, lo que significa un aumento mayor al 57% respecto al año anterior, siendo los estados más afectados Amazonas, Bolívar y Delta Amacuro.⁹



Figura 2. Áreas de riesgo de malaria en Venezuela: Municipios según el Índice Parasitológico Anual (IPA), hasta la semana epidemiológica 26, año 2015.⁹

2.1.3.- Etiopatogenia de la malaria

La malaria es una enfermedad producida por protozoarios que se transmite por la picadura del mosquito *Anopheles* infectado. Se caracteriza clínicamente por fiebre, anemia, dilatación esplénica y varios síndrome resultantes del daño de ciertos órganos incluyendo el cerebro, riñones e hígado. Se han reconocido hasta la actualidad cinco especies del género *Plasmodium* que son capaces de producir la malaria en el ser humano: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*.^{10,11}

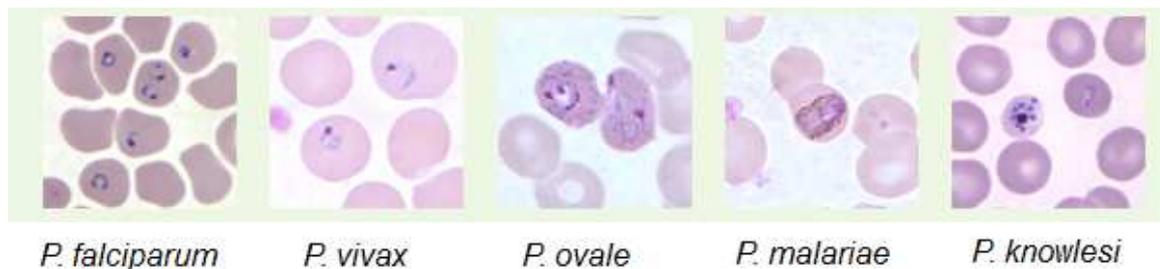


Figura 3. Especies del género *Plasmodium* que infectan al hombre.¹¹

Ciclo evolutivo de la malaria

La infección en el hombre se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra, al picar para alimentarse de sangre, inocular *esporozoítos*, formas microscópicas móviles del parásito que son transportadas rápidamente a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un período de reproducción asexual. Mediante este proceso de amplificación (denominado *esquizogonia* o *merogonia* intrahepática o preeritrocitaria), un único esporozoíto puede producir finalmente de 10000 a más de 30000 merozoítos hijos. El hepatocito al final se rompe, y de él salen merozoítos móviles que pasan al

torrente sanguíneo; como etapa siguiente invaden los hematíes y cada 48 a 72 horas se multiplican entre 6 y 20 veces. Cuando el número de parásitos es alrededor de 50 / μ L de sangre, comienza la etapa sintomática de la infección. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* una fracción de las formas intrahepáticas no se dividen inmediatamente, sino que permanece inactiva por un período que va de tres semanas a un año o más, antes de que comience su reproducción. Estas formas inactivas o “durmientes” llamadas *hipnozoítos*, son la causa de las recidivas que caracterizan a la infección con las dos especies mencionadas. Tras introducirse en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden rápidamente los eritrocitos y se convierten en *trofozoítos*. A medida que los trofozoítos aumentan de tamaño, se ponen de relieve las características específicas de cada especie, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide. Al final del ciclo de vida intraeritrocitario de 48 horas (72 horas para *P. malariae*), el parásito ha consumido toda la hemoglobina y ha crecido hasta ocupar la mayor parte del eritrocito. En este punto recibe el nombre de *esquizonte*, ya han ocurrido múltiples divisiones nucleares (*esquizogonia* o *merogonia*) y el eritrocito se rompe para que de él salgan 6 a 30 merozoítos hijos, cada uno capaz de invadir un nuevo hematíe y repetir el ciclo. La enfermedad en los seres humanos es causada por los efectos directos de la invasión y la destrucción de los eritrocitos por la forma asexual del parásito y también por la reacción del hospedador. Después de una serie de ciclos asexuales (*P. falciparum*) o inmediatamente después que son liberados los hematozoarios desde el hígado (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*), algunos de ellos se desarrollan hasta alcanzar formas sexuales de larga vida, morfológicamente distintas (*gametocitos*) que pueden transmitir el paludismo. Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y

femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un oocineto que penetra y se enquista en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera esporozoítos móviles que migran hasta la glándula salival del mosquito desde donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto.¹²

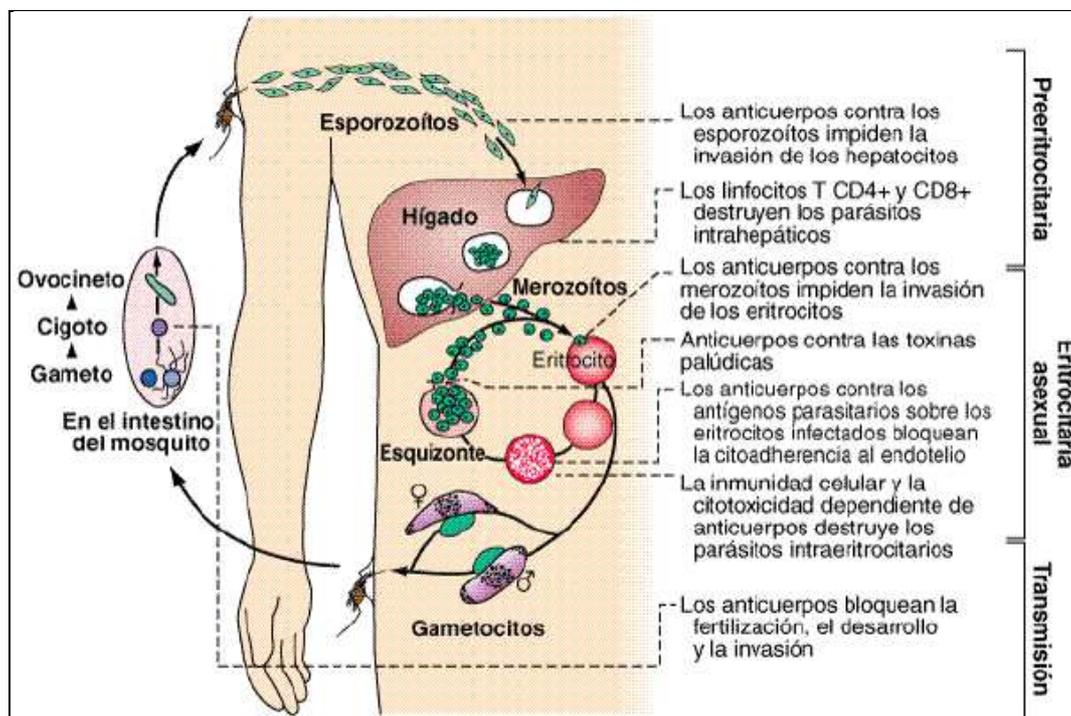
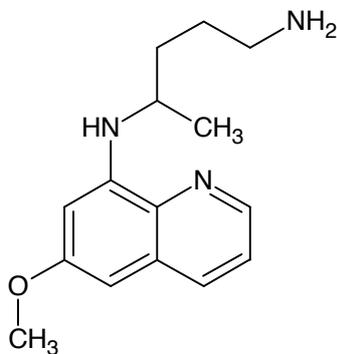


Figura 4. Ciclo de transmisión de la malaria desde el mosquito hasta el ser humano.¹²

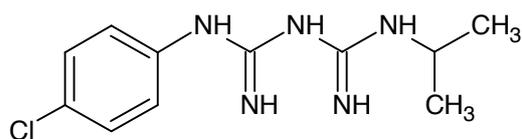
2.1.4.- Quimioterapia antimalárica

El ciclo vital del protozario, es el principal centro de ataque en la quimioterapia antimalárica. Cada etapa del mismo, ha sido blanco de uno o más agentes químicos específicos (dependiendo de la especie), lo cual da origen a un sistema que permite clasificar a los agentes antimaláricos de la siguiente manera:

2.1.4.1.- Fármacos usados en la profilaxia causal: Estos fármacos actúan contra las formas hísticas primarias en el hígado, que luego iniciarán la etapa eritrocítica de la infección. Así, se evita la invasión de los glóbulos rojos y la transmisión persistente de la infección. Los antipalúdicos utilizados para la profilaxia causal del paludismo producida por *P. falciparum* son la primaquina (**1**) y la cloroguanida o proguanil (**2**).



1



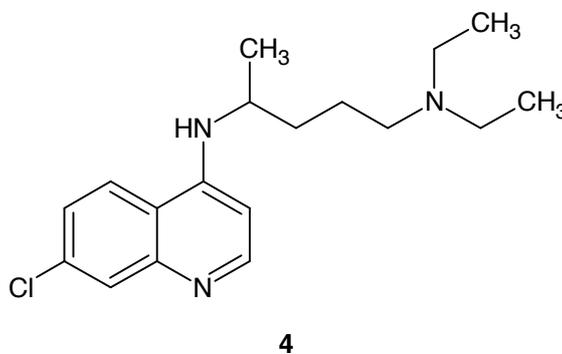
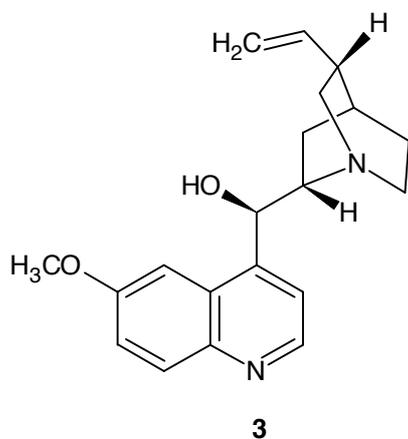
2

2.1.4.2.- Fármacos usados para evitar recaídas: La acción de este grupo de fármacos está dirigida a combatir los merozoitos en las células hepáticas, pero su efectividad se ha establecido para dos especies de *Plasmodium*, el *vivax* y el *ovale*.

Se conocen hasta ahora los siguientes agentes que actúan a este nivel: 8-aminoquinolinas como la primaquina (1).

2.1.4.3.- Esquizonticidas eritrocíticos: La acción de este grupo de fármacos está dirigida a combatir los merozoitos en la fase eritrocítica. La mayoría de los compuestos con acción antimalárica, actúan a este nivel.

2.1.4.4.- Gametocitocidas: La acción de los fármacos está dirigida a combatir los gametocitos (forma sexual del protozooario) presentes en la sangre. Se conocen hasta ahora los siguientes agentes que actúan a este nivel: los alcaloides de la cinchona como la quinina (3), las 4-aminoquinolinas como la cloroquina (4).



2.1.4.5.- Esporonticidas: Estos compuestos anulan la transmisión de la malaria al inhibir la formación de oocitos y esporozoitos en mosquitos infectados, en la actualidad no se conocen fármacos de este tipo.¹³

2.1.5.- Compuestos químicos con potencial actividad antimalárica

El tratamiento antimalárico actual descansa en un reducido grupo de compuestos. Sin embargo, en la actualidad existe un gran número de compuestos nuevos naturales, semisintéticos y sintéticos, con un potencial farmacológico importante contra las diferentes especies de protozoarios que desencadenan la malaria en el ser humano. Entre los más importantes se incluyen:

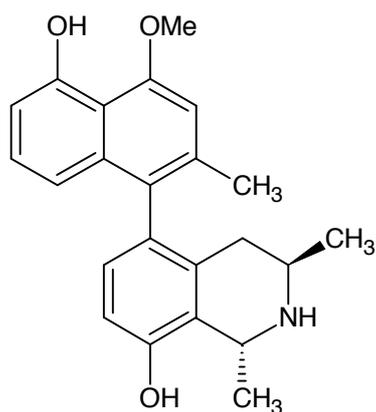
2.1.5.1.- De origen natural

2.1.5.1.1.- Alcaloides

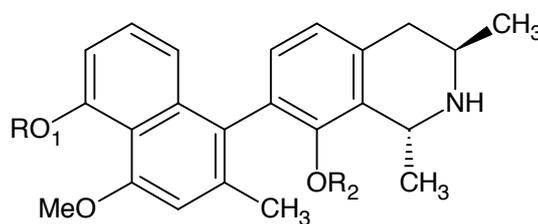
Un número de alcaloides han sido reportados con actividad antimalárica. La mayoría de los alcaloides con tal actividad contienen una fracción de isoquinolina, ya sea en un extremo libre o fusionado con otros anillos homo o heterocíclicos. Los alcaloides de naftilisoquinolina, aislados de las plantas de las familias *Ancistrocladaceae* y *Dioncophyllaceae*, forman una nueva y promisoriosa clase de metabolitos secundarios con pronunciada capacidad de inhibición de crecimiento contra *P. falciparum* y *P. berghei* in vitro. En un estudio SAR llevado a cabo por Francois y col., de la dioncofilina C (**5**) aislada de *Triphyophyllum peltatum*, se observó una actividad máxima ($CI_{50}=0.014$ mg / mL) contra *P. falciparum*, seguido por dioncopeltina A y 7-epi-dioncopeltina A (**6**) $CI_{50}=0.19$ mg / mL).^{14,15}

Otros alcaloides de Naftilisoquinolina, dioncolactona A (**7**), 5'-O-demetil-8-O-metil-7-epi-dioncofilina A (**8**) y hamatina (**9**), aislados de *Ancistrocladus hamatus*, presentaron una CI_{50} en el rango de 1 – 4 mg / mL. El estudio SAR reveló que, para un aumento de la actividad, la dioncopeltina A (**10**), debe poseer grupos NH y OH libres como prerrequisito. Una interesante observación fue hecha en consideración

al incremento en los grupos metilo del nitrógeno del anillo quinolínic de **10**. Mientras que los derivados mono N-metil **11**, tuvieron una disminución significativa de la actividad antimalárica hacia las formas asexuales eritrocíticas de *P. falciparum*, la sal cuaternaria yoduro de N,N-dimetildioncofilinio A (**12**) mostró una actividad incrementada comparada con el compuesto anterior.¹⁶

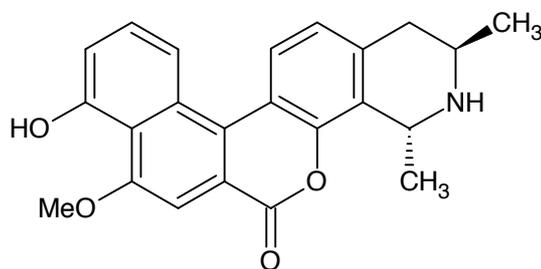


5

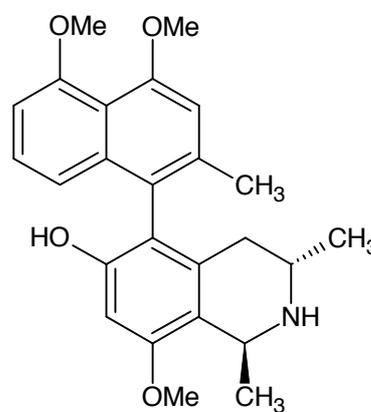


6 R₁ = Me; R₂ = H

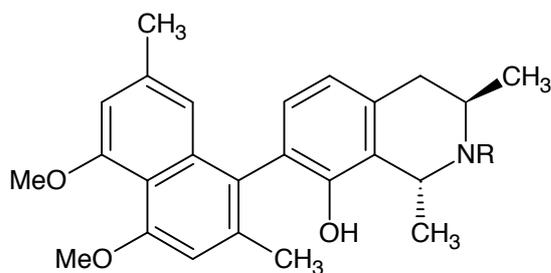
8 R₁ = H; R₂ = Me



7

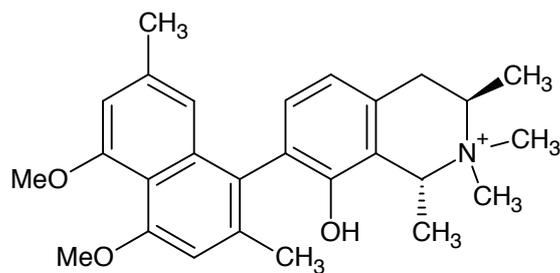


9



10 R = H

11 R = Me

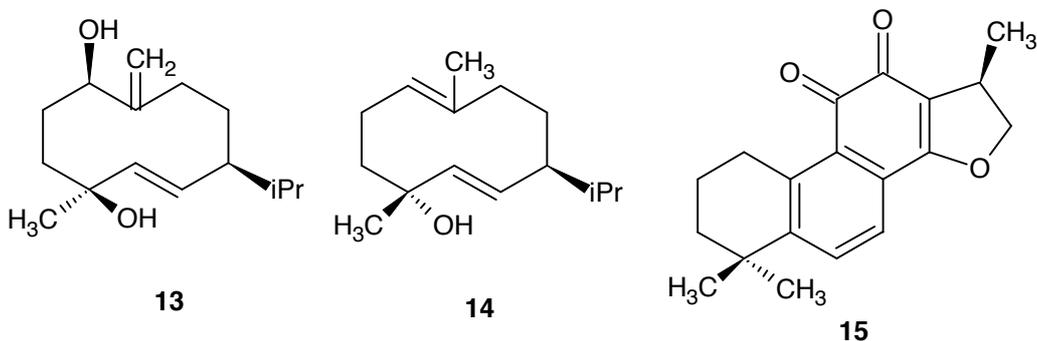


12

I¹⁻

2.1.5.1.2.- Terpenos y terpenoides

Entre los sesquiterpenoides aislados de los frutos de *Reneilimia cincinnati*, los germacradienos **13** y **14**, mostraron potente actividad antimalárica.¹⁷ Los diterpenos quininoideos con un esqueleto nor-abietano, tal como criptotanshinona (**15**) aislado de una planta iraní *Perovskia abrotanoides*, inhibieron el crecimiento de cepas 3D7 de *P. falciparum*.¹⁸

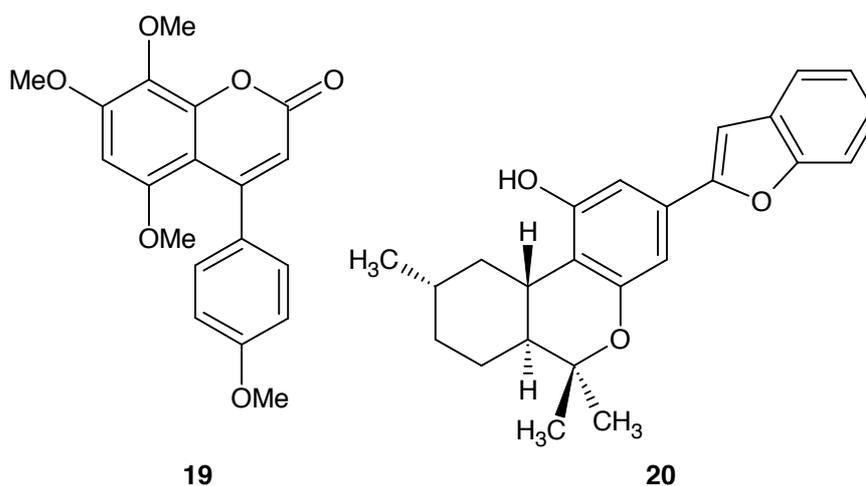


Los limonoides, que son nortriterpenoides tetracíclicos, han presentado potente actividad antimalárica. Gedunin (**16**) un limonoide obtenido de la corteza y semillas de *Khaya grandifolia* ha mostrado actividad moderada contra *P. falciparum* in vitro.¹⁹ Samaderina X (**17a**) se encontró tener CI_{50} 0.014 mM.²⁰ Los quassinoides aislados de *Hannoa chlorantha* y *Hannoa klaineana*, tal como chaparrinona (**17b**) han presentado de moderada a alta actividad antimalárica. El estudio SAR mostró que un grupo hidroxilo en C14 fue desfavorable y la función carbonílica en C2 es de crucial importancia para la actividad antimalárica.²¹ El éster triterpenoide, ácido *E*-p-coumaroilalfitólico (**18**) aislado de las raíces de *Cochlospermum tinctorium* ha mostrado interesante actividad antimalárica.²²

2.1.5.1.3.- Cumarinas y compuestos relacionados

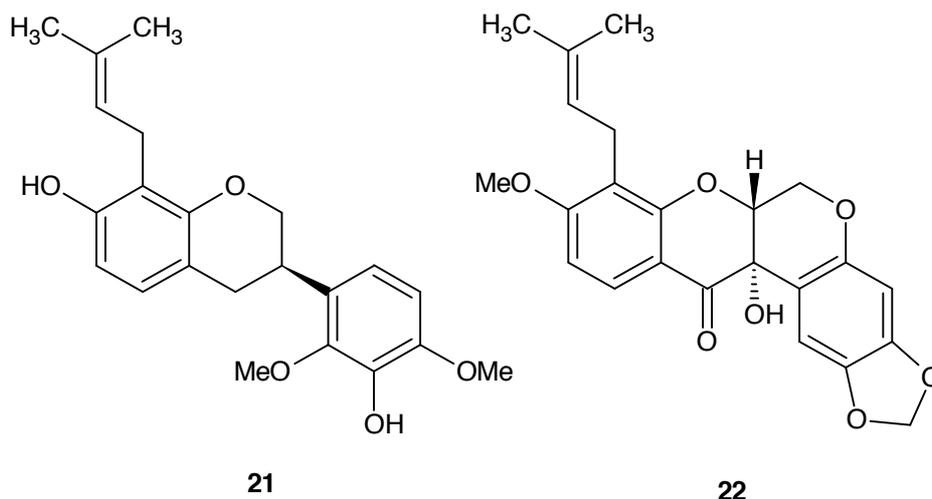
De las 4-fenilcumarinas aisladas de la corteza de *Exostema mexicanum*, 4',5,7,8-tetrametoxi-4-fenilcumarina (**19**) exhibió la más potente actividad in vitro contra una cepa sensible a cloroquina (PoW) y una cepa resistente a cloroquina (Dd2) de *P. falciparum* con valores de CI_{50} de 3.6 y 1.6 mg/mL, respectivamente. La corteza de esta planta ha sido reportada de uso en la medicina folklórica latinoamericana como sustituto de la quinina para el tratamiento de la malaria.²³

Un nuevo derivado de trans-hexahidrodibenzopirano, llamado machaeriol B (**20**) aislado de la corteza de *Machaerium multiflorum*, ha demostrado actividad in vitro contra cepas de W-2 de *P. falciparum* con una (CI_{50} 120 ng/mL).²⁴



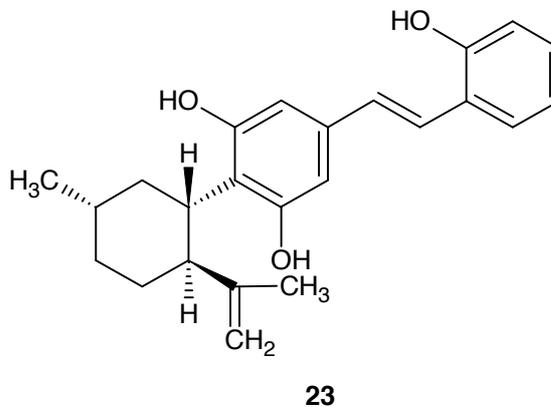
2.1.5.1.4.- Flavonoides e isoflavonoides

8-fenilmucronulatol (**21**) aislado de *Smirnowia iranica*, ha demostrado moderada actividad antimalárica in vitro.²⁵ Un nuevo rotenoide **22**, junto a otros flavonoides conocidos, fue encontrado con actividad antimalárica y ha sido aislado de la corteza de *Millettia usaramensis*.²⁶



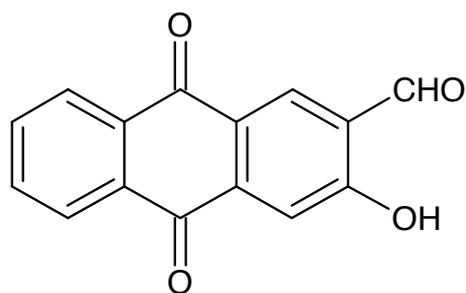
2.1.5.1.5.- Lignan

En este grupo se menciona el machaeridiol B (**23**), un 1,3-catecol aislado de la corteza de *Machaerium multiflorum*, el cual ha mostrado actividad contra cepas del tipo D6 y W2 de *P. falciparum*.²⁷



2.1.5.1.6.- Antraquinonas

El árbol tropical, *Morinda lucida*, el cual es usado en la etnomedicina en varios países de África del Oeste para el tratamiento de la fiebre, se han aislado algunas antraquinonas que muestran buena actividad contra cepas sensibles y resistentes a cloroquina de *P. falciparum* (3D7) (Dd2), el compuesto **24** fue el más activo (CI_{50} 21.4 mM).²⁸

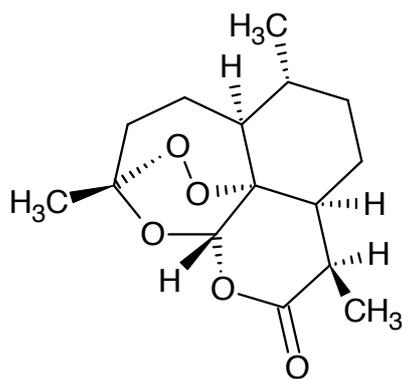


24

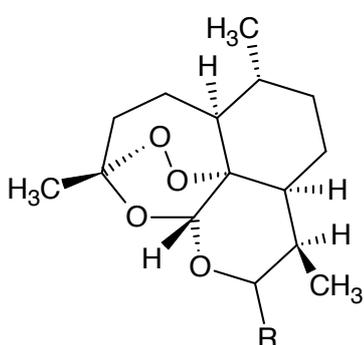
2.1.5.2.- Modificaciones químicas de productos naturales

2.1.5.2.1.- Análogos de artemisinina

La artemisinina (**25**) es un endoperóxido sesquiterpénico aislado de *A. annua* una planta usada en la medicina tradicional china para el tratamiento de la fiebre y la malaria.²⁹ Algunas modificaciones químicas sobre la molécula de artemisinina han resultado en compuestos tales como el arteéter (**26**) y arteméter (**27**) con una mejora en la biodisponibilidad; así como también el artelinato sódico (**28**) y artesunato sódico (**29**). Aunque los análogos han mostrado mayor potencia que la artemisinina y tienen uso clínico, ellos también tienen desventajas. Ambos, arteéter y artemeter se les ha reportado un tiempo de vida media plasmática corta y además con un incremento de la toxicidad a nivel del sistema nervioso central en ratas y perros. El artesunato sódico está asociado con problemas de inestabilidad en solución acuosa y vida media plasmática extremadamente corta.³⁰ Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en estos derivados in vivo o en homogeneizados de hígado han demostrado que estos compuestos sufren una rápida hidroxilación por las enzimas del citocromo P-450, generando un intermediario hemicetal el cual se descompone para producir dihidroartemisinina (**30**).¹⁶

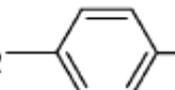


25



26 R = β -OEt

27 R = β -OMe

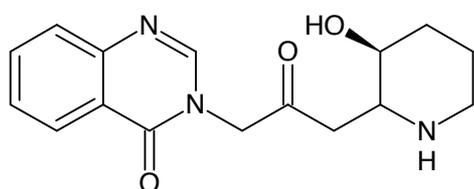
28 R = β -O-CH₂--COONa

29 R = \rightsquigarrow OCOCH₂CH₂COONa

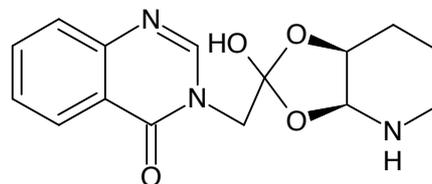
30 R = \rightsquigarrow OH

2.1.5.2.2.- Análogos de febrifugina

Las raíces de *Dichroa febrifuga*, una planta fanerógama, la cual ha sido tradicionalmente usada en China para el tratamiento de la malaria por siglos sin reporte alguno de resistencia parasitaria. La febrifugina (**31**) e isofebrifugina (**32**) fueron aislados como alcaloides activos contra la malaria.^{31,32}



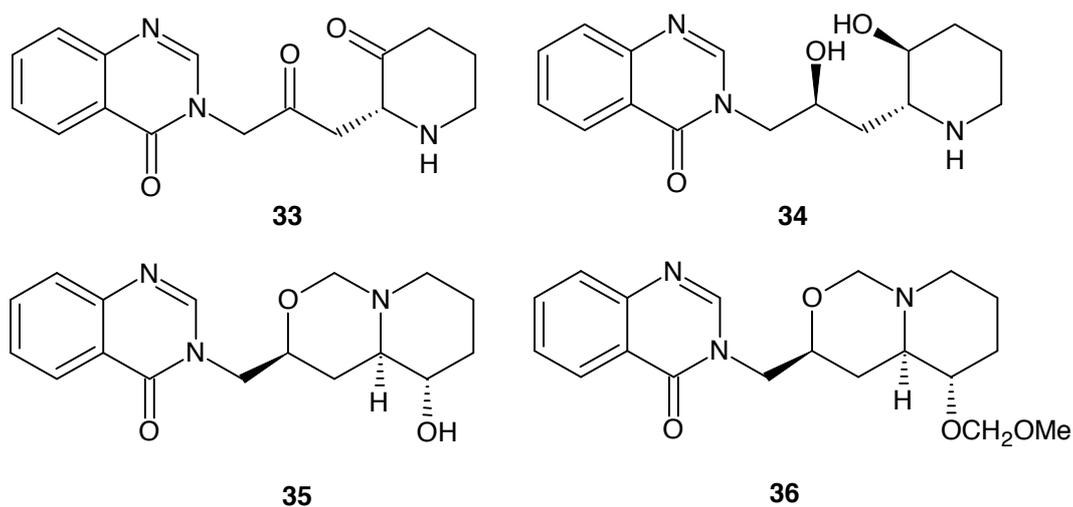
31



32

La febrifugina no pudo llegar a ser un agente quimioterapéutico contra la malaria debido a su poder emético como efecto adverso. Sin embargo, la potencia

antimalárica de la febrifugina atrajo la atención de los químicos medicinales para usarla como líder para sintetizar análogos para desarrollar nuevas drogas antimaláricas. Recientemente, nuevos tipos de análogos de febrifugina e isofebrifugina han sido sintetizados, los cuales exhiben excelente actividad antimalárica con alta selectividad por el parásito. El ceto análogo **33** de febrifugina fue encontrado tener una CI_{50} de 20 nM contra *P. falciparum* in vitro. Los análogos **34** – **36** también mostraron actividad potente. El estudio SAR demostró que la 4-quinazolinona y los oxígenos en C2' y C3'' juegan un papel importante en la actividad.³³

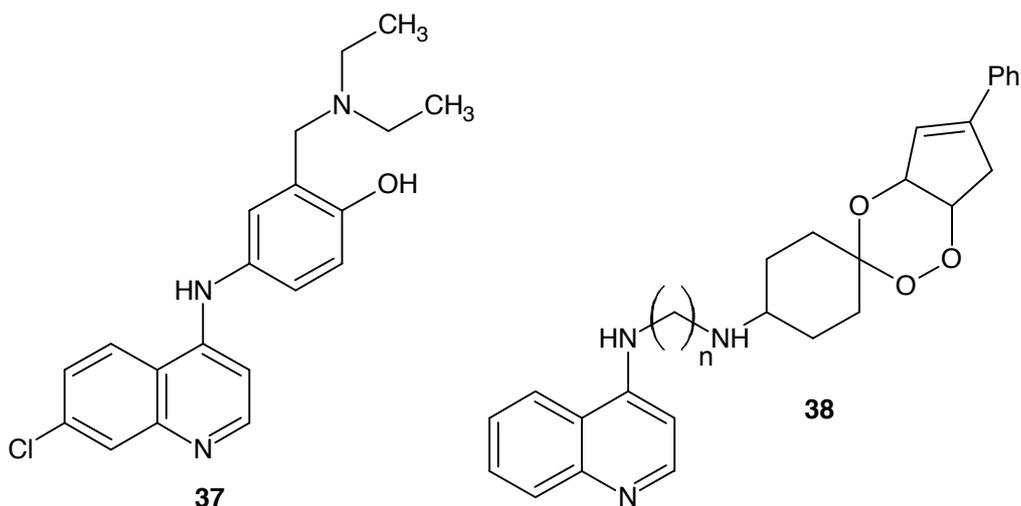


2.1.5.3.- De origen sintético

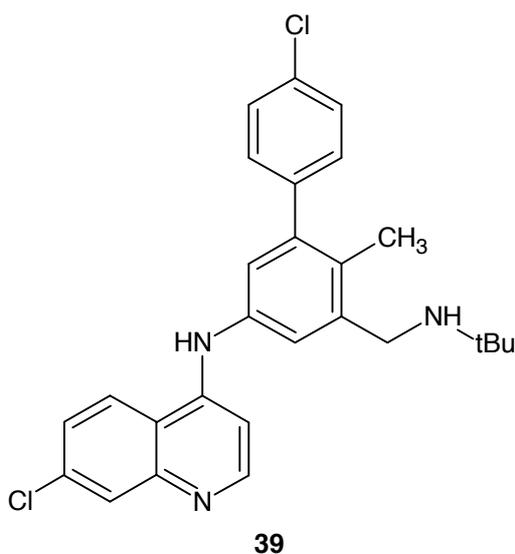
2.1.5.3.1.- Quinolinas

En este grupo de compuestos encontramos derivados 8-aminoquinolínicos como la primaquina (**1**) y las 4-aminoquinolinas como la cloroquina (**4**) y amodiaquina (**37**).

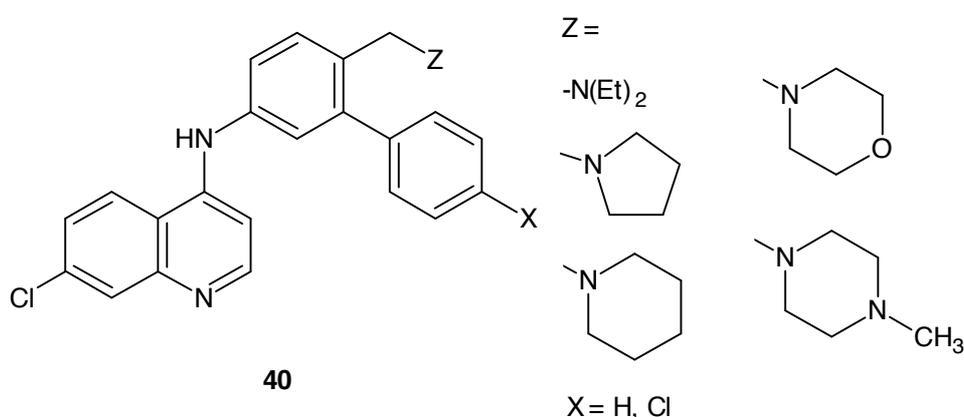
Varios análogos de cloroquina han sido preparados y evaluados para encontrar nuevos agentes antimaláricos con mejor eficacia que puedan ser usados contra cepas resistentes a cloroquina y multirresistentes de *P. falciparum*. Nuevas moléculas como **38**, con un esqueleto trioxano unido al núcleo 4-aminoquinolina han sido reportadas.³⁴



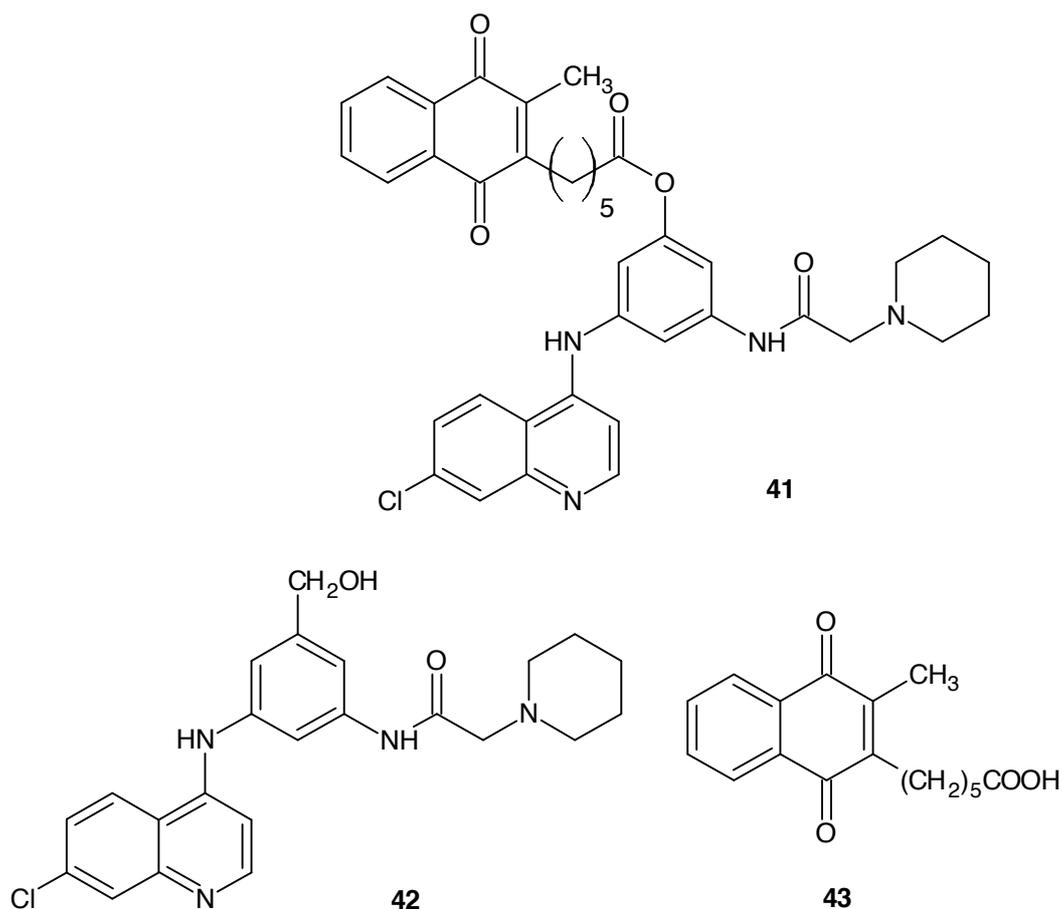
En una serie de análogos de amodiaquina, la tebuquina (**39**) mostró ser la más potente; significativamente más activo que la cloroquina y amodiaquina tanto *in vitro* como *in vivo*.¹⁶



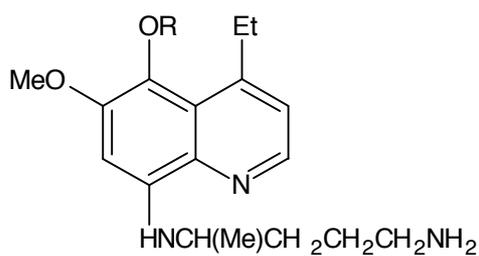
Un aporte importante en el grupo de análogos de 4-aminoquinolinas lo hicieron Romero y colaboradores en el año 2015, ellos reportaron una serie de derivados de dehidroxi-isotebuquina **40**, los cuales en su mayoría mostraron valores de inhibición de la formación de β -hematina mayores al 97% y tres de ellos mostraron actividad similar a la cloroquina en ensayos *in vivo* con ratones infectados con *Plasmodium berghei*.³⁵



Basados en la hipótesis de que una elevación del contenido de glutatión en el parásito sea una de las variables, para que surja la resistencia a la cloroquina, se propuso, el diseño de agentes que incrementaran la depleción del contenido de glutatión en cepas resistentes de *P. falciparum*, por lo que se esperaba que aumentaría la sensibilidad a la cloroquina. Siguiendo este enfoque, se sintetizaron algunos fármacos dobles en los que el núcleo 4-aminoquinolina se unió con un inhibidor de glutatión reductasa a través de un enlace éster metabólicamente lábil. El compuesto **41** fue el más activo de esta serie, producto de la sustitución nucleofílica acílica entre el alcohol 4-aminoquinolínico **42**, el cual se unió con el más eficiente inhibidor de glutatión reductasa **43**.³⁶



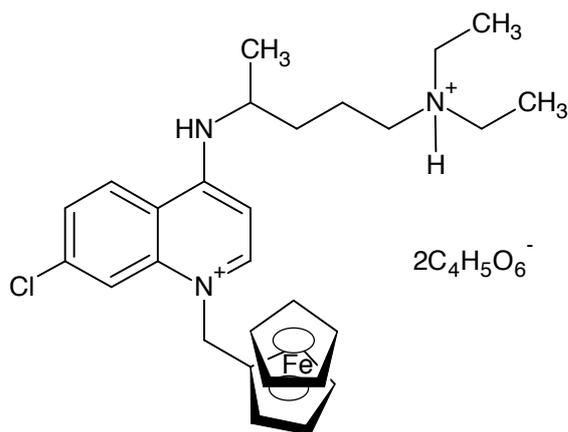
El grupo de las 8-aminoquinolinas representan una clase típica de agentes esquizotónicas tisulares. La primaquina (**1**) es el fármaco más ampliamente usado contra las formas tisulares primarias y secundarias de *Plasmodium*. La primaquina ha mostrado gran eficacia contra cepas resistentes de *P. falciparum*. Desafortunadamente, el fármaco tiene severos efectos adversos, tal como anemia hemolítica, la cual es sustancialmente importante en individuos con deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Por consiguiente, se ha hecho necesario buscar nuevos agentes que disminuyan o eliminen este efecto adverso. Recientemente, una serie de 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-5-alcoxi-4-etil-6-metoxiquinolinas fueron preparadas y evaluadas in vivo como esquizotónicas sanguíneas contra cepas sensibles y multirresistentes de *Plasmodium*. Los compuestos **44** y **45** fueron los que exhibieron actividad superior a la cloroquina.³⁷



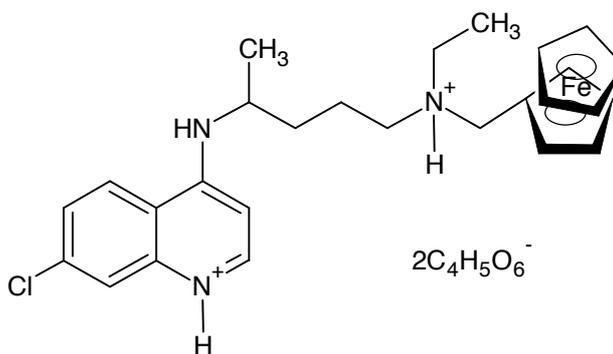
44 R = n-pentil

45 R = n-octil

Los mecanismos de resistencia en los parásitos han conllevado a la búsqueda de nuevas combinaciones entre las cuales la química de coordinación ha incorporado potenciales compuestos a ser incluidos como terapia antipalúdica. En base a esto, se han reportado los complejos ferroceno-cloroquina **46** y **47** los cuales mostraron ser activos in vivo en ratones infectados con *Plasmodium berghei* y *Plasmodium yoelii* e in vitro en cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina.³⁸



46



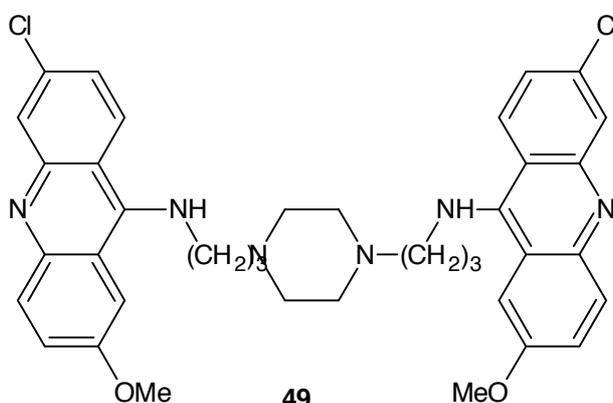
47

2.1.5.3.2.- Acridinas

La clase de acridinas está representada por la quinacrina (**48**), la cual fue descubierta en 1932, como el primer fármaco antimalárico con actividad esquizotónica sanguínea. Posteriormente, fue reemplazado por la cloroquina. Recientemente, nuevas bisacridinas han sido sintetizadas, donde dos núcleos de acridinas están unidos por alcanodiaminas, poliaminas sustituidas o no por cadenas laterales. Todos los compuestos fueron evaluados contra cepas resistentes de *P. falciparum*. El compuesto **49** fue el más activo y se sugirió como compuesto líder de la serie.³⁹



48

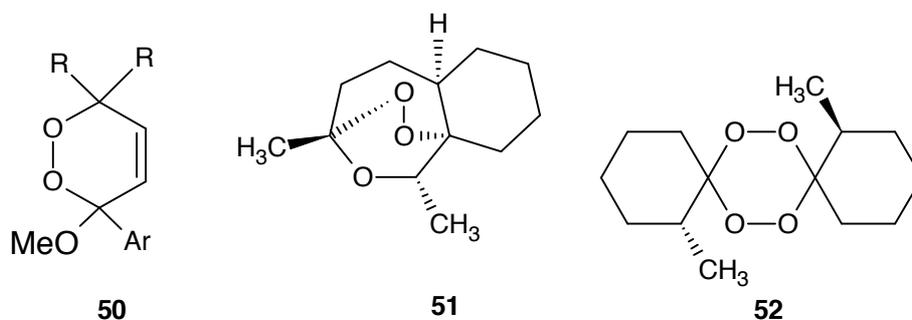


49

2.1.5.3.3.- Peróxidos

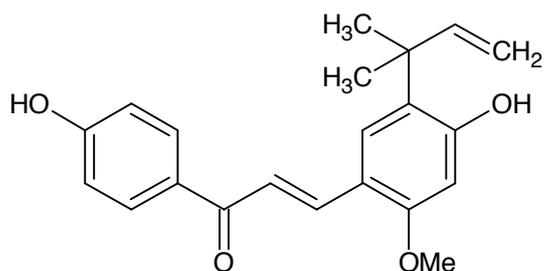
La estructura base del 1,2,4-trioxano, presente naturalmente en la artemisinina y sus derivados semisintéticos, ha sido considerada como la base para la síntesis de peróxidos potencialmente antimaláricos. Posner y col., han sintetizado un número de

cetales peróxidos de estructura general **50**, variando el tamaño del anillo de ciclobutilo a cicloheptilo.^{40,41} Algunos de estos compuestos tuvieron de 0.1 a 0.25 la potencia de la Artemisinina contra *P. falciparum*. Una serie de 3-ariltioxanos **51** se mostraron eficaces in vivo como potentes antimaláricos al ser administrados oralmente en ratones. El 1,2,4,5-tetraoxaciclohexano (tetraoxano) llegó a ser un interesante farmacóforo desde que se descubrió la actividad antimalárica de diespiro-1,2,4,5-tetraoxano (**52**) (WR148999), el cual es muy similar a los 1,2,4-trioxanos.⁴²

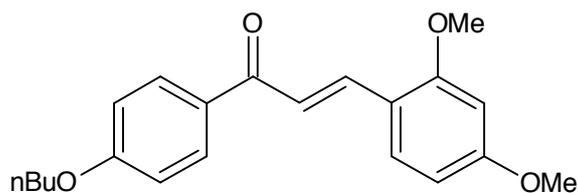


2.1.5.3.4.- Chalconas

Las chalconas o 1,3-difenil-2-propen-1-ona; atraen la atención de los químicos medicinales desde que se reportó la potente actividad antimalárica tanto *in vitro* como *in vivo* de la licochalcona A (**53**) un producto natural aislado de las raíces de *Chinese liquorice*.⁴³ Una serie de chalconas han sido sintetizados e identificados como nuevos agentes antimaláricos contra el parásito intacto. La 2,4-dimetoxi-4'-butoxichalcona (**54**) exhibió importante actividad antimalárica.⁴⁴ Todas las chalconas antimaláricas se asume que inhiben la proteasa cisteínica, una enzima usada por el parásito para hidrolizar la hemoglobina.⁴⁵



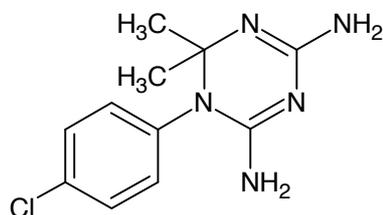
53



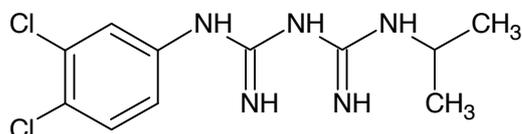
54

2.1.5.3.5.- Biguanidas

La actividad antimalárica del proguanil (**2**) reside en su metabolito cíclico. Esta teoría acerca de la actividad ha sido estudiada y se demostró que depende totalmente del cicloguanil (**55**). Por otro lado, cuando al proguanil se le introduce otro cloro en la posición 3, se obtiene el cloroproguanil (**56**), el cual es mucho más potente que el proguanil.¹⁶



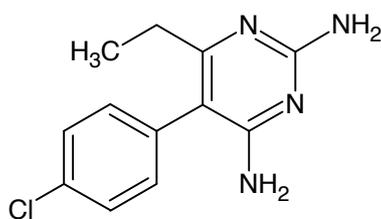
55



56

2.1.5.3.6.- Pirimidinas

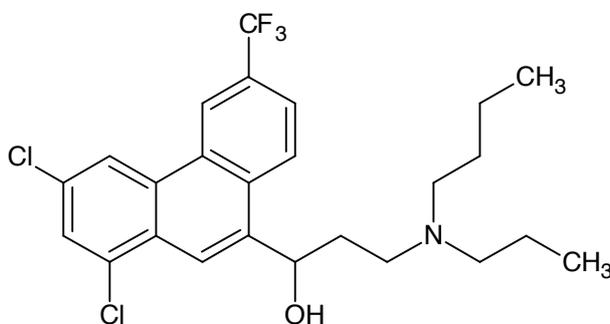
Por otra parte, moléculas con el núcleo de la pirimidina han jugado un papel importante para el tratamiento de la malaria, y entre las más relevantes se incluye a la pirimetamina (**57**). La pirimetamina es además gametocida, con lo cual se previene la transmisión por el mosquito y el mantenimiento de la enfermedad en el hombre.⁴⁶



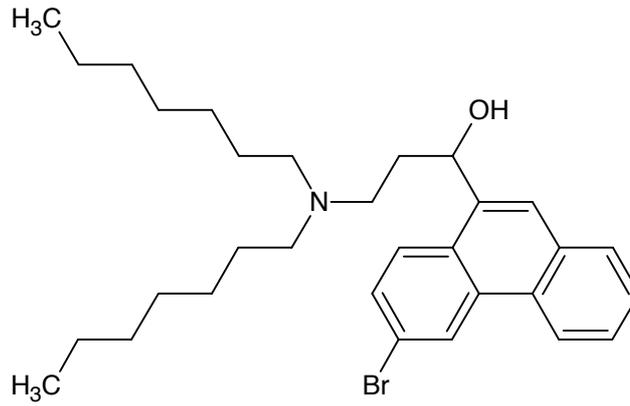
57

2.1.5.3.7.- Fenantrenos

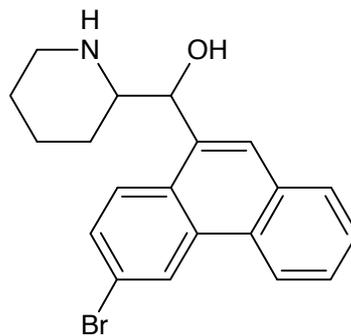
Otros fármacos que han sido utilizados para el tratamiento de la malaria es halofantrina (**58**), cuyo mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la formación de hemozoína, de forma muy similar a como lo hace la cloroquina. Los primeros derivados del halofantrina fueron WR 33063 (**59**) y WR 122455 (**60**), los cuales mostraron una actividad aceptable, en las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina.⁴⁷⁻⁴⁹



58



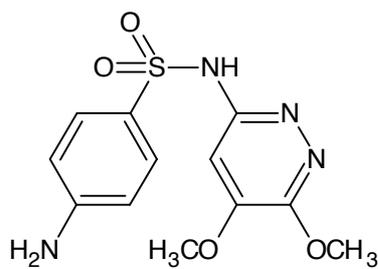
59



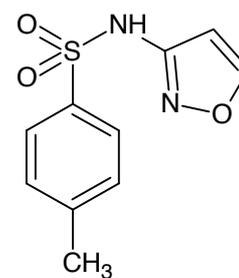
60

2.1.5.3.8.- Sulfonamidas y sulfonas

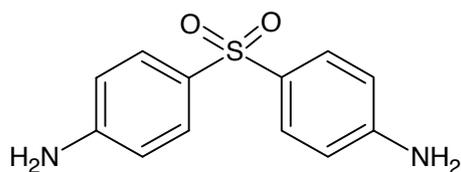
Otros núcleos como las sulfonamidas **61** y **62**, dapsona (**63**); tienen acción sobre formas intrahepáticas del parásito, excluyendo los hipnozoítos. Las sulfonamidas son esquizonticidas eritrocíticos de acción lenta y son más activos contra *P. falciparum* que contra *P. vivax*.⁵⁰



61



62



63

2.1.6.- Mecanismo de acción de los fármacos antimaláricos

Desde los inicios del siglo pasado, se han realizado múltiples esfuerzos por encontrar una explicación racional, del modo por el cual los medicamentos que poseen actividad antimalárica, ejercen su actividad farmacológica.

Existen algunos compuestos que presentan actividad antimalárica, y cuya acción farmacológica no se conoce con exactitud. La investigación en el área de la farmacología antimalárica ha permitido el establecimiento de blancos de acción, y los mecanismos por los cuales algunos fármacos ejercen dicha función; entre ellos podemos nombrar: Inhibidores de la formación de hemozoína; daño oxidativo (Tipo I y Tipo II), inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR), inhibidores de la dihidropteroato sintetasa (DHPTS), inhibidores de proteasas, inhibidores del metabolismo de fosfolípidos e inhibidores de la síntesis de bases purínicas.⁵¹

2.1.6.1.- Inhibidores de la formación de hemozoína

El protozario causante de la malaria requiere para cumplir con su fase de multiplicación de ciertos aminoácidos esenciales para su desarrollo, los cuales obtiene de la degradación de hemoglobina de los eritrocitos del hospedador. El hemo (ferriprotoporfirina), grupo prostético de la hemoglobina, no puede ser eficientemente degradado porque existen dos mecanismos para alcanzar su destrucción; vía GSH y otra vía por peroxidación. Estos procesos no son suficientes para controlar la gran cantidad de hemo liberado durante la proteólisis de la

hemoglobina. La elevación de los niveles de hemo resulta ser altamente tóxica para el parásito, ya que éste es capaz de oxidar y destruir su pared citoplasmática. Para lograr la eliminación del hemo, el protozooario la dimeriza en su vacuola digestiva y forma una estructura cristalina, insoluble para el parásito llamada hemozoína (pigmento malárico), la cual es inocua y puede ser eliminada con facilidad por el parásito.⁵²

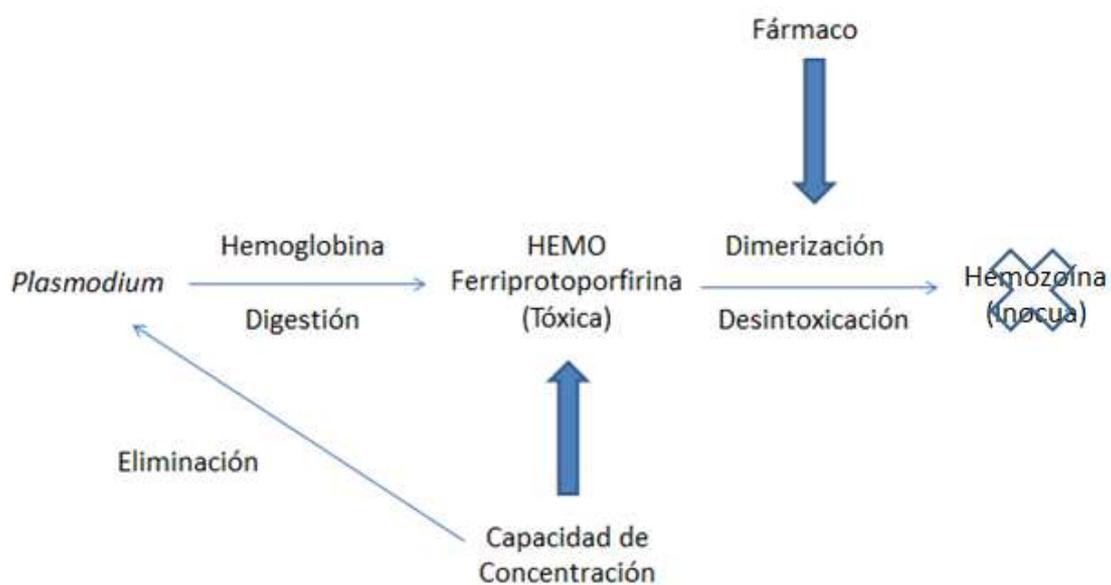


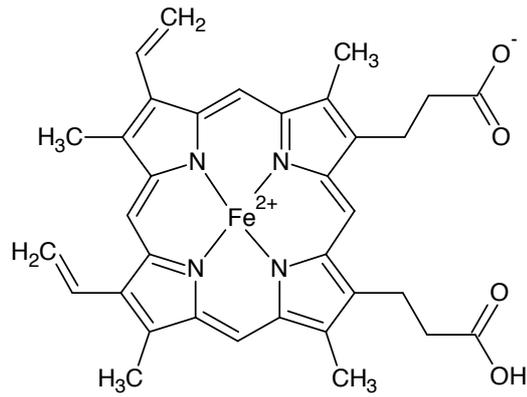
Figura 5. Acción de los fármacos inhibidores de la formación de hemozoína.⁵²

En estos momentos, existe un debate para clarificar como opera la dimerización en el parásito: si ocurre de manera espontánea en las condiciones de la vacuola digestiva, o si ocurre como consecuencia de la acción de enzimas, y de esta manera el fármaco actuaría inhibiendo a las mismas; o si el fármaco actúa acomplejándose con el hemo para evitar su dimerización. Actualmente se postula que los antimaláricos se unen a la hemina, formando un complejo que impide su

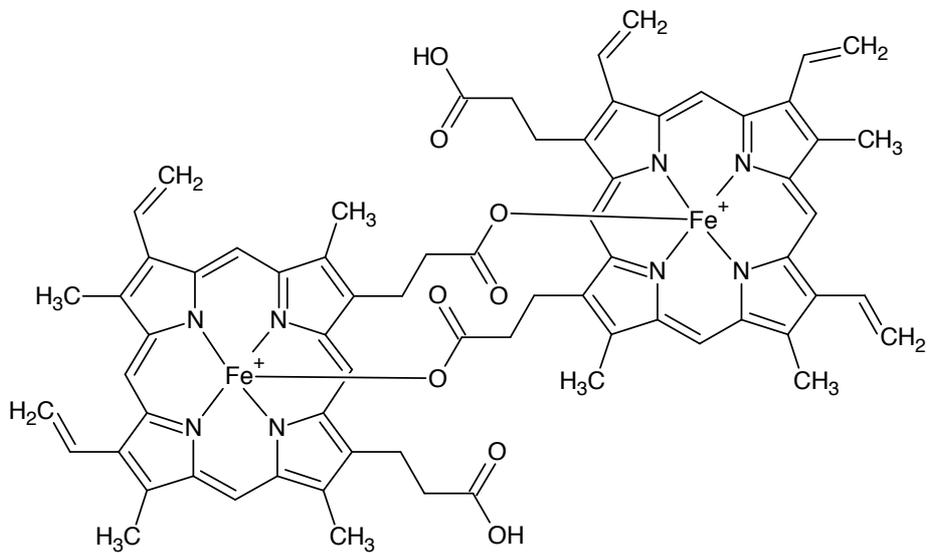
eliminación a través de la transformación en hemozoína, generándose la muerte del parásito por la lesión de la membrana citoplasmática.

Algunas investigaciones han permitido establecer que el hemo es una unidad química similar a la β -hematina (que se obtiene del hemo incubado). Con base en este hecho, se ha propuesto que al evaluar la actividad de las diversas drogas sobre la formación de la β -hematina, se puede encontrar productos que inhiban la formación de hemozoína, lo que permitiría considerarles como potencialmente antimaláricos.⁵³

Existen algunos fármacos, capaces de inhibir la formación de hemozoína, como lo son: los alcaloides de la *cinchona*, las 4-aminoquinolinas, las bisquinolinas, los complejos de metales con quinolinas y los aminoalcoholes.



Hemo



Unidad de Hemozoina

Figura 6. Estructuras del hemo y del dímero para formar la hemozoina.⁵³

2.1.6.2.- Daño Oxidativo (Tipo I)

Como se expuso anteriormente, el *Plasmodium* degrada la hemoglobina, liberando el hemo, capaz de oxidar y destruir su pared citoplasmática. Este daño, el parásito lo evita transformando al hemo en un cristal (hemozoina) inerte y no tóxico.

Existen algunos fármacos de tipo endoperóxidos (artemisinina y sus derivados), que generan especies reactivas (radicales libres) que al unirse al hemo, son capaces

de alquilar proteínas esenciales al parásito, con lo cual producen la eliminación del parásito. Estos endoperóxidos aumentan el estrés oxidativo en el protozoario.^{54,55}

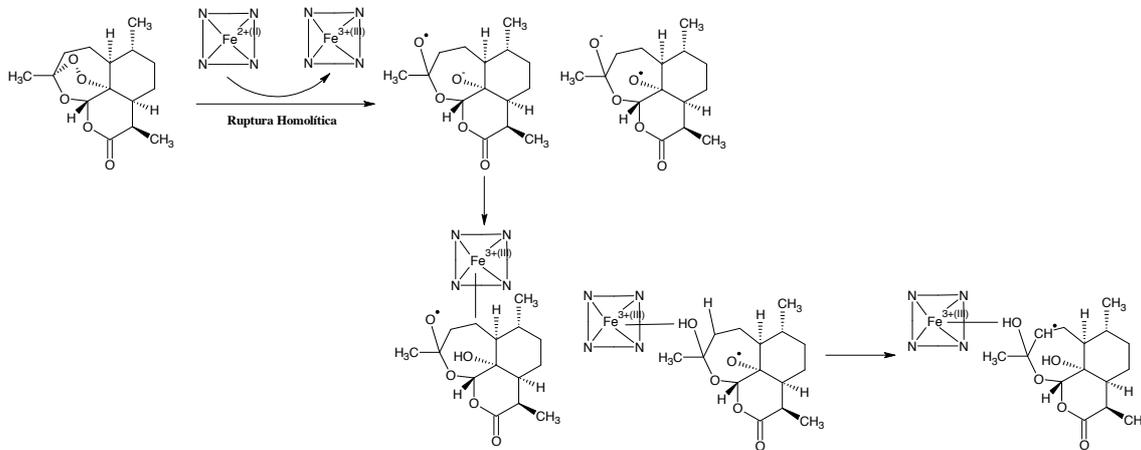


Figura 7. Mecanismo de acción de los fármacos que generan daño oxidativo tipo I.⁵⁴

2.1.6.3.- Daño Oxidativo (Tipo II)

El *Plasmodium* requiere, como cualquier ser vivo de la energía. Para obtenerla, este parásito ha desarrollado un primitivo sistema de mitocondrias en el cual se produce la transferencia electrónica, para generar ATP.

Existen algunos fármacos que son capaces de generar especies de oxígeno reactivas que interfieren con el transporte de electrones a nivel de la mitocondria.⁵⁶ Los fármacos que se postulan actualmente que operan por esta vía son: la atovaquona y las 8-aminoquinolinas (primaquina).

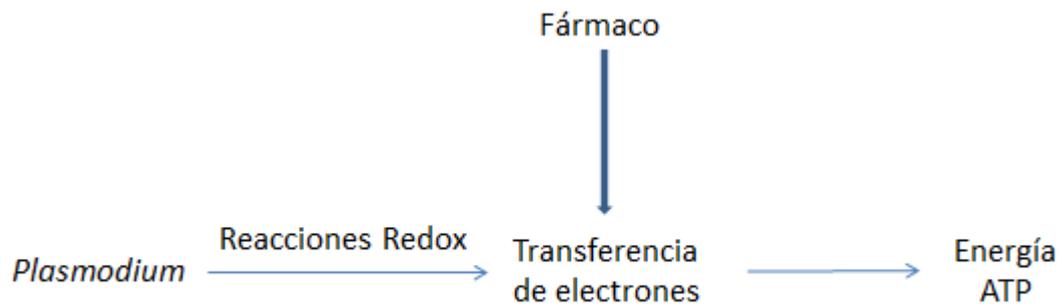


Figura 8. Mecanismo de acción de los fármacos que generan daño oxidativo tipo

II.⁵⁶

2.1.6.4.- Inhibidores de la Dihidropteroato Sintetasa (DHPTS) y de la Dihidrofolato Reductasa (DHFR)

El *Plasmodium* requiere, para lograr su multiplicación del ácido p-aminobenzoico (PABA), el cual es sustrato esencial para que la dihidropteroato sintetasa (DHPTS) lo acople con el 2-amino-4-hidroxi-6-metil-7,8-dihidropterin difosfato, para realizar la biosíntesis del ácido dihidropteroico. Este último, es acoplado al ácido glutámico, para dar origen al ácido dihidrofólico, el cual se almacena en el organismo bajo su forma estable, como ácido fólico. Este ácido dihidrofólico, es reducido por la enzima dihidrofolato reductasa a ácido tetrahidrofólico, el cual es precursor vital para la biosíntesis de bases tipo purinas, necesarias para la construcción del DNA.

Existen algunos fármacos que son capaces de competir con el PABA, en la dihidropteroato sintetasa (DHPTS) del parásito, formando especies químicas diferentes al ácido dihidrofólico que no pueden ejercer su función, lo cual evita la síntesis de purinas. Los fármacos que actualmente se postulan que operan por este mecanismo son: las sulfonas y sulfonamidas (Figura 9).

Por otro lado, también se conocen algunos fármacos capaces de competir con el sustrato natural de la dihidrofolato reductasa (DHFR), inhibiéndola, con lo cual se agotan los cofactores folatos necesarios para la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico, precursor vital para la biosíntesis de bases tipo purinas, necesarias en la construcción del DNA. Entre los fármacos que operan por este mecanismo se incluyen las biguanidas y la atovaquona (Figura 10).^{57, 58}

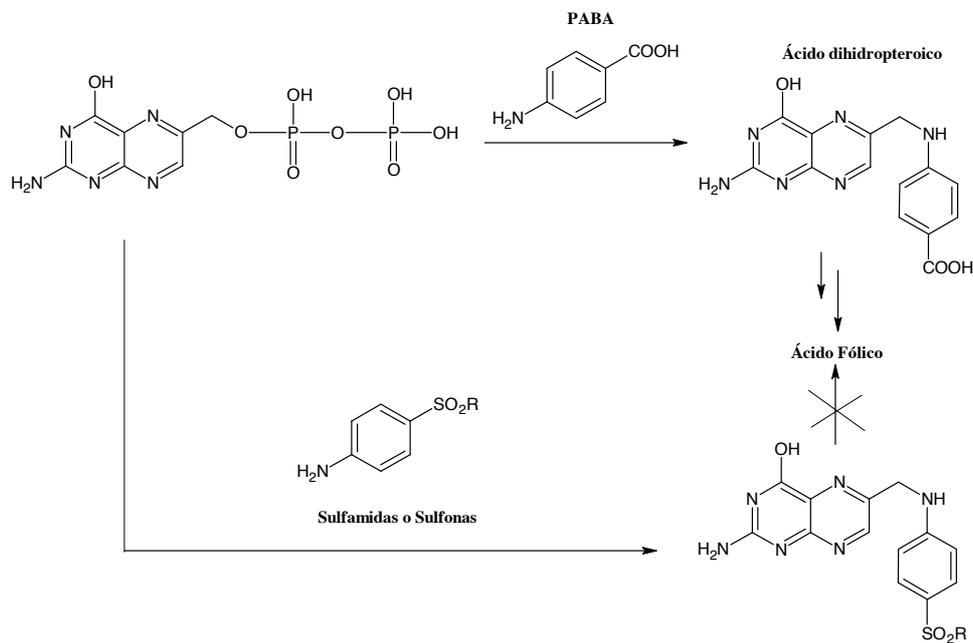


Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la dihidropteroato sintetasa (DHPTS).⁵⁷

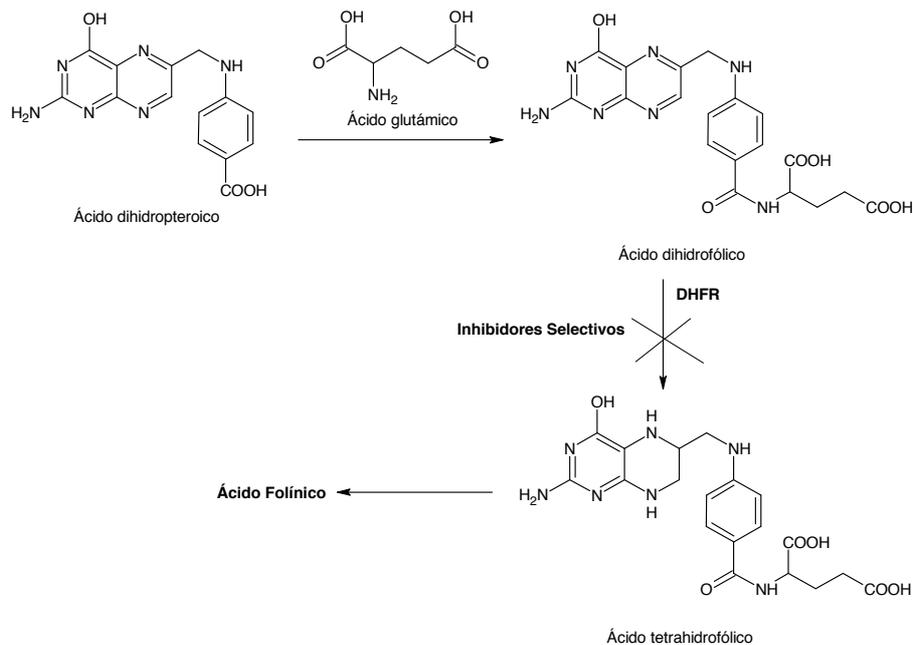


Figura 10. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR).⁵⁸

2.1.6.5.- Inhibidores de Proteasas

Los estadios intraeritrocíticos de los parásitos del género *Plasmodium* requieren para lograr su multiplicación, de ciertas enzimas, denominadas proteasas; que cumplen funciones claves en la ruptura de los esquizontes, reinvasión de eritrocitos y en la degradación de la hemoglobina.^{53,59-62}

Entre las proteasas que participan en esta última función, se han descrito:

- a) Proteasas aspárticas (plasmepsina I y II)
- b) Proteasas cisteínicas (falcipaína I, II y III)
- c) Metaloproteasas (falcilisina)

Se han reportado algunos fármacos capaces de inhibir la falcipaína, lo cual trae como consecuencia la imposibilidad de obtener los aminoácidos requeridos para construir las proteínas necesarias para la multiplicación. Los fármacos que

actualmente se postulan que operan por este mecanismo son: Chalconas, vinilsulfonas⁶³, fenotiazinas.⁶⁴

2.1.6.6.- Inhibidores del metabolismo de fosfolípidos

El protozario causante de la malaria requiere para lograr su multiplicación de constituyentes lipídicos como: ácidos grasos, colina, etanolamina, serina e inositol, los cuales empleará como materia prima en la biosíntesis de sus biomembranas.⁶⁵

Existen algunos fármacos que son capaces de inhibir la biosíntesis de la fosfatidilcolina, metabolito requerido para construir su membrana celular. Entre ellos podemos mencionar a las sales de amonio cuaternario.

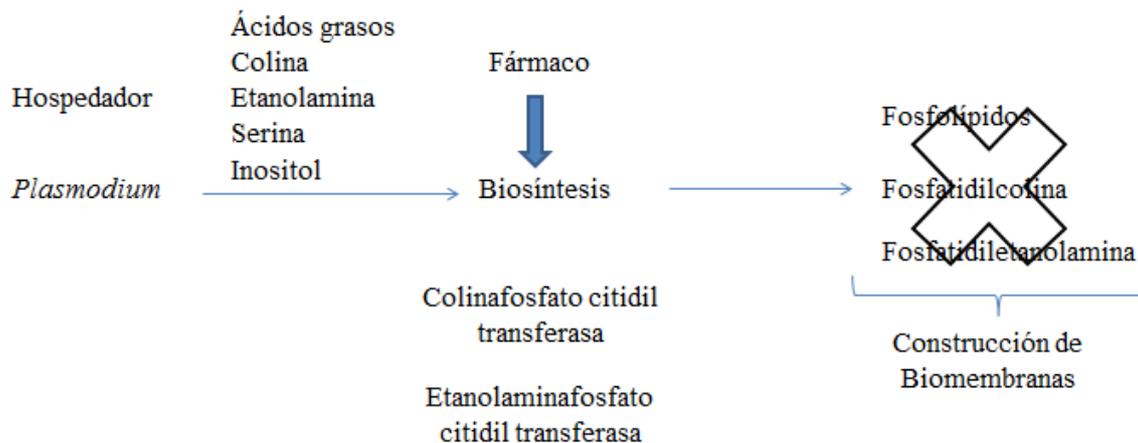


Figura 11. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del metabolismo de fosfolípidos.⁶⁵

2.2.- Leishmaniasis

2.2.1.- Definición

La leishmaniasis es una enfermedad generada por parásitos eucarióticos unicelulares, monoflagelados, perteneciente al orden Kinetoplastidae, familia Trypanosomatidae, género *Leishmania* spp. El género *Leishmania* spp., está dividido en dos subgéneros, basados en el desarrollo del parásito en el intestino del insecto vector. De esta forma tenemos: el subgénero *Leishmania*, en el cual la forma promastigote se desarrolla en el intestino medio y anterior (región suprapilaria), y en el subgénero *Viannia*, en el cual los parásitos están restringidos al intestino posterior (región peripilaria). Este parásito fue descrito en 1903 por Leishman, Donovan y Wright a partir de biopsias viscerales y cutáneas de enfermos de la India. Existen al menos veinte especies patógenas de *Leishmania* que son transmitidas de un hospedador a otro por la picadura de flebótomos infectados por ende, la cadena epidemiológica de la enfermedad está conformada por el animal parasitado, el insecto vector y el sujeto susceptible.^{66,67}

2.2.2.- Estadísticas de la leishmaniasis

La leishmaniasis es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las seis parasitosis con mayores índices de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según estimaciones de la OMS existen cerca de 310 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad; 300000 casos estimados de leishmaniasis visceral y alrededor de 20000 muertes anualmente; y cerca de 1.000.000 de casos de leishmaniasis cutánea reportadas en el período 2007 – 2012.³

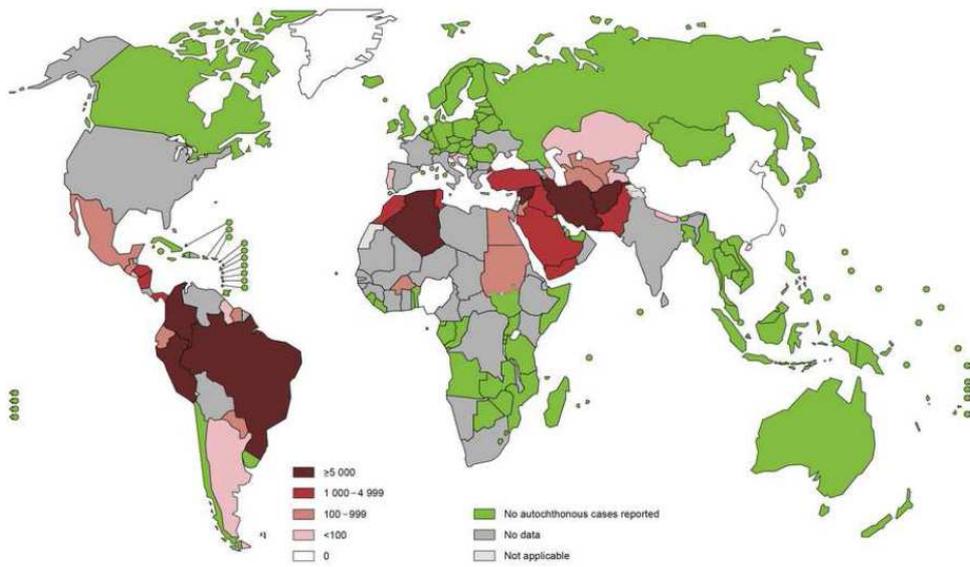


Figura 12. Distribución geográfica mundial de leishmaniasis cutánea, año 2013.³

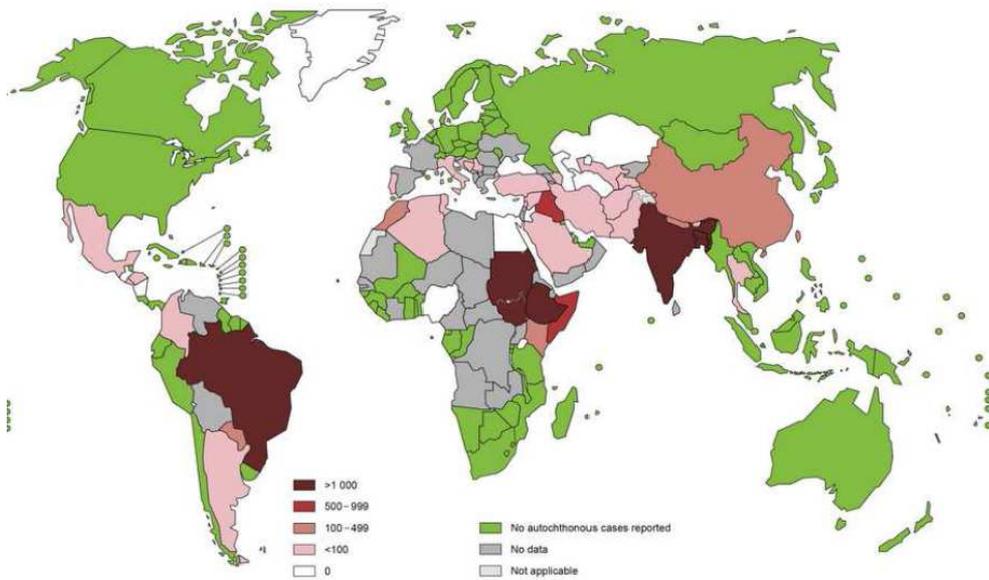


Figura 13. Distribución geográfica mundial de leishmaniasis visceral, año 2013.³

En Venezuela, la leishmaniasis tiene una distribución extensa exceptuando las regiones xerófilas (costa de Coro, Lagunillas, depresión de Lara y regiones por encima de 2.000m de altitud). Desde 1988 hasta 2007 el Ministerio de Salud registró 47762 casos en el país de las diversas formas de leishmaniasis con un promedio anual de 2388 casos y una tasa promedio para el período de 10.5 casos por 100000 habitantes.

Las estadísticas más actuales de casos de muertes ocasionadas por leishmaniasis en nuestro país son del año 2005 y para ese año la tasa de casos reportados se ubica en 9.97 por cada 100000 habitantes.

Con respecto al bienio 2008-2009 su mayor incidencia se observa en la selva amazónica, alto Orinoco, golfo de Paria, Cariaco, Cabo Codera, norte del Distrito Federal, región sur-occidental del lago de Maracaibo, sur de la barra de Maracaibo, zona de los Andes hasta los 2000 metros de altura, Valles de Yaracuy y Aragua, llanos occidentales y centrales, llanos orientales hasta el norte de Anzoátegui y Monagas (Figura 14).⁶⁸

De acuerdo a las últimas cifras obtenidas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, hasta la semana epidemiológica 44 del año 2014 se habían reportado 808 casos de leishmaniasis a nivel nacional, disminuyendo su incidencia respecto al año 2013, la cual fue de más de 1000 casos reportados.⁹

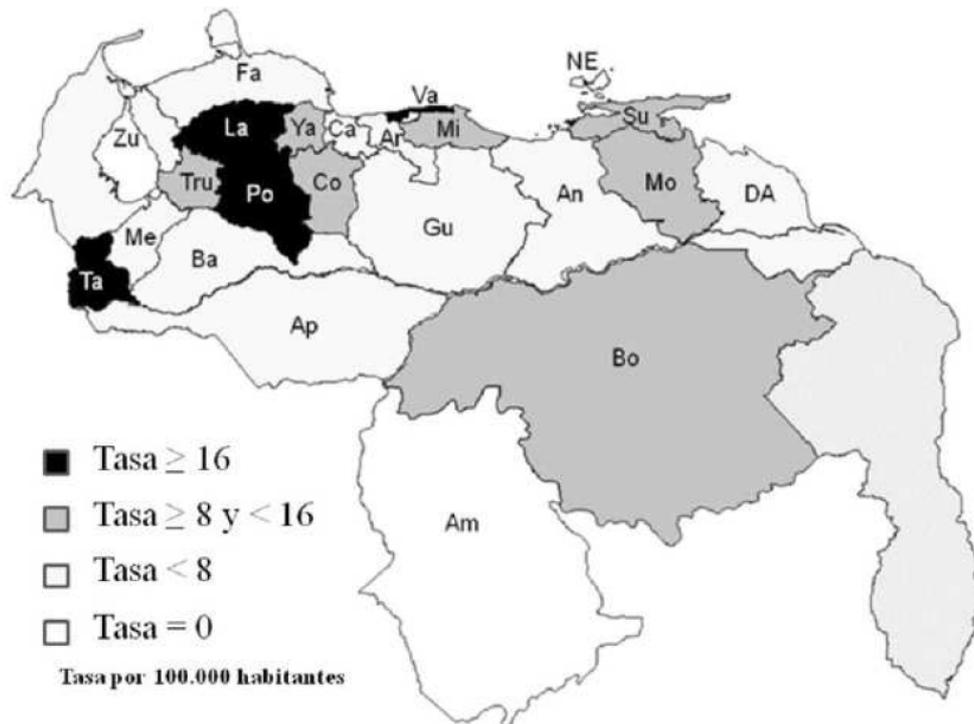


Figura 14. Distribución de la incidencia de Leishmaniasis en Venezuela, en el bienio 2008 – 2009. Tasa por cien mil habitantes.⁶⁸

2.2.3.- Etiopatogenia de la leishmaniasis

Según la especie del parásito, se generan diferentes manifestaciones clínicas de la leishmaniasis, a saber:

2.2.3.1.- Leishmaniasis cutánea (LC):

Es generada por parásitos de las especies: *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, y *L. panamensis* y *L. braziliensis*. Las lesiones desarrolladas forman úlceras cutáneas caracterizadas por un proceso inflamatorio con macrófagos infectados de parásitos, una reacción granulomatosa incompleta y un centro de tejido necrótico.⁶⁹



Figura 15. Leishmaniasis Cutánea: Nódulos en región pretibial derecha.⁷⁰

2.2.3.2.- Leishmaniasis mucocutánea (LMC):

Considerada como una enfermedad del nuevo mundo, es causada por parásitos de las especies *L. braziliensis* y *L. panamensis*, los cuales tienen un alto tropismo por las zonas mucosas de los organismos parasitados. Esta manifestación se caracteriza por presentar una alta hipersensibilidad retardada y una marcada respuesta proliferativa de linfocitos. Las lesiones son crónicas y necróticas, con pocos parásitos por macrófago. En estos pacientes se produce destrucción de cartílagos nasales y del paladar blando, ocasionando mutilaciones extensas de los tejidos adyacentes. Posteriormente puede afectarse la faringe, laringe y tráquea, incluso la mucosa genital.⁷¹



Figura 16. Leishmaniasis Mucocutánea: Lesión destructiva del labio superior y párpados de ojo derecho.⁷²

2.2.3.3.- Leishmaniasis visceral (LV) o Kala-Azar:

Es provocada por tres especies de parásitos: *L. donovani*, *L. chagasi* y *L. infantum*.⁶⁹ En la LV el parásito invade órganos internos (bazo, hígado y médula ósea), lo cual trae consecuencias usualmente fatales si no es tratada a tiempo.⁷³



Figura 17. Leishmaniasis visceral (LV) o Kala-Azar.³

Ciclo de vida de *Leishmania spp.*

El ciclo de vida de *Leishmania spp.* es digenético, debido a que éste se alterna entre dos hospedadores, uno invertebrado y otro vertebrado.

En el hospedador invertebrado, el parásito se presenta bajo un morfotipo denominado promastigote el cual es alargado y con flagelo. En el hospedador vertebrado y luego de ser englobado por los macrófagos del sistema inmunitario del mismo, el parásito se transforma en un morfotipo denominado amastigote, el cual es redondeado y sin flagelo aparente. Cabe destacar que el amastigote intracelular es el estadio clínicamente importante de la leishmaniasis ya que es el responsable de todos los síntomas de la enfermedad en el hospedador mamífero infectado, por ende cualquier estrategia quimioterapéutica alternativa debe enfocarse en la eliminación de este estadio parasitario.⁷⁴

Profundizando un poco, en el hospedador invertebrado se presentan formas promastigotes, caracterizadas por poseer un cuerpo alargado, núcleo, quinoplasto anterior del que parte un corto axonema continuándose en un flagelo y miden de 15 a 20 μm de largo por 2 a 4 μm de ancho. En el hospedador vertebrado predominan las formas intracelulares amastigote que parasitan macrófagos, en donde se dividen por fisión binaria. Este morfotipo, se presenta como corpúsculos ovoides o esféricos conteniendo un núcleo y un quinoplasto del que parte un axonema que no sobrepasa la pared del cuerpo celular; miden de 2 a 6 μm de largo por 1.8 a 4 μm de ancho.^{75,76}

La infección del insecto (Figura 18), ocurre cuando la hembra aborda a un vertebrado infectado, ingiriendo con la sangre macrófagos parasitados por las formas amastigote, los cuales son liberados de los macrófagos transformándose rápidamente en promastigotes. Estos se multiplican en el tracto digestivo del

invertebrado, para posteriormente migrar hacia su probóscide donde estarán disponibles para ser inoculados al nuevo hospedador mamífero, en la siguiente ingesta de sangre.⁷⁷

Una vez dentro del macrófago, los parásitos rodeados por una vacuola fagocitófora, se transforman en amastigotes y se multiplican, luego de resistir la actividad del macrófago que intenta eliminarlos, mediante una cascada de metabolitos derivados de oxígeno (óxido nítrico e hidrolasas lisosomales).

Los macrófagos cargados de amastigotes se lisan y los parásitos reinfectan otras células. El ciclo se cierra cuando otro insecto ingiere macrófagos del mamífero infectado.⁷³

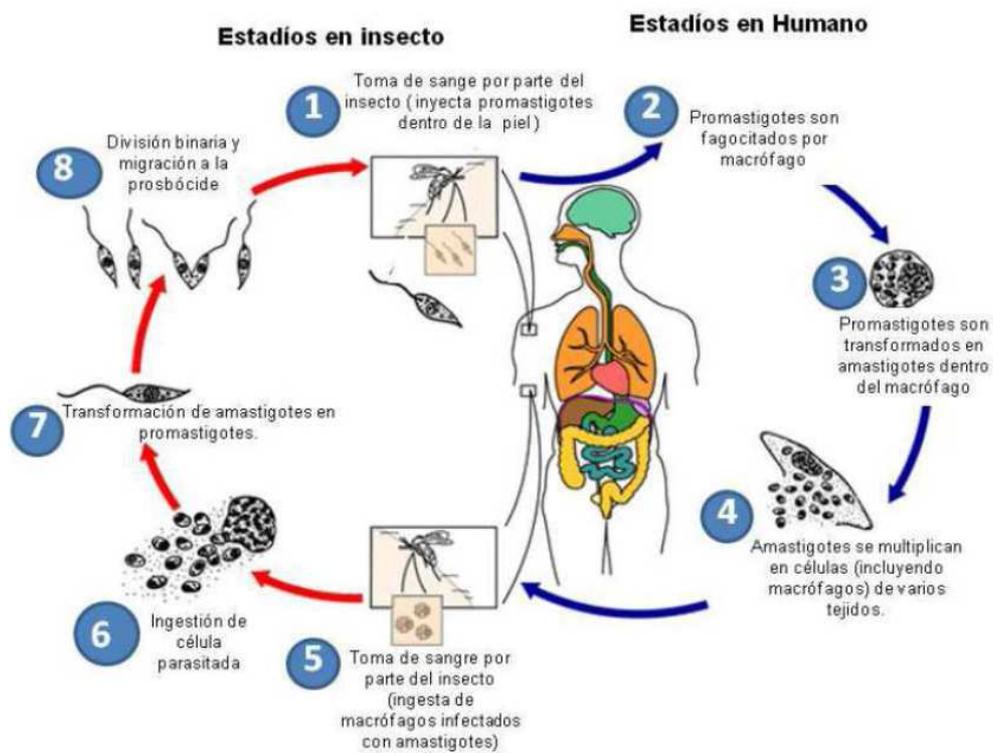


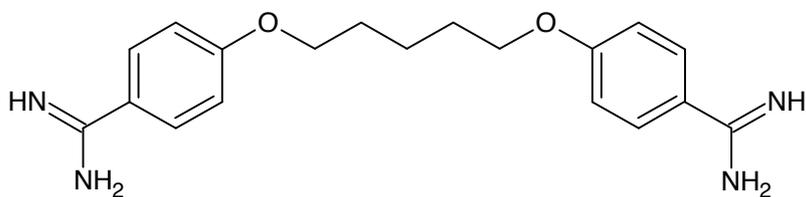
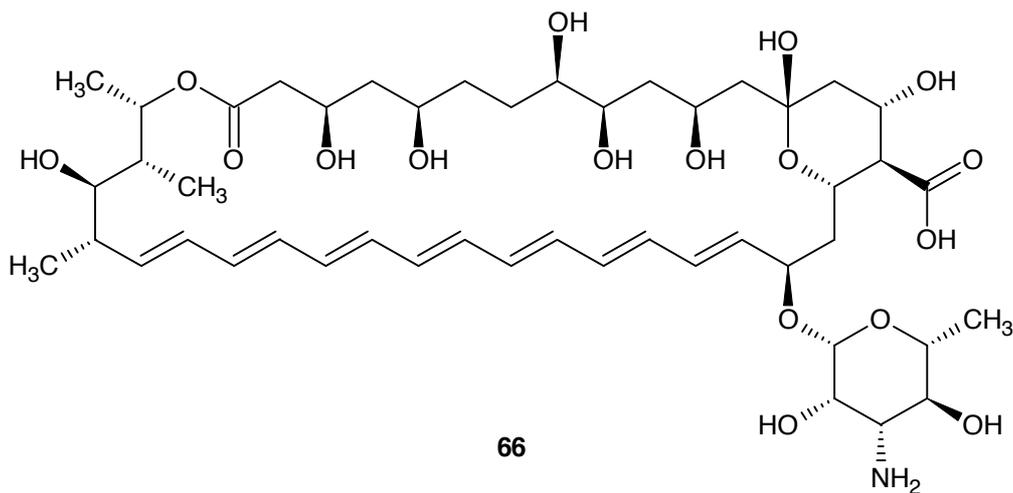
Figura 18. Ciclo de vida de *Leishmania* spp.⁷⁷

El efecto de estas drogas se debe a la transformación de su estado pentavalente a trivalente (estado activo), sin embargo, el mecanismo específico de acción de estas drogas no ha sido caracterizado totalmente. Por otra parte está ampliamente demostrado que estos fármacos generan graves efectos secundarios a nivel renal, cardíaco y hepático, anorexia, náuseas, vómitos, entre otros. La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes es parenteral: intramuscular o intravenosa, lo cual también complica el tratamiento, dada la necesidad de dirigirse a un centro asistencial especializado para tal fin.⁷⁶ Otra alternativa interesante la representa una novedosa composición liposomal del antimonial pentostan (SAG-PCSA), la cual genera una alta actividad leishmanicida sobre *Leishmania donovani* tanto *in vitro* como *in vivo*, con un mínimo de efectos secundarios asociados. Sin embargo, su elevado costo monetario ha limitado su aplicación.⁸¹

Haciendo de lado su toxicidad, los antimoniales han sido efectivos en el tratamiento de la enfermedad, representando la primera alternativa terapéutica en regiones endémicas por más de 60 años. Para mantener su efectividad se ha incrementado la concentración y duración del tratamiento con el pasar de los años, generando importantes fenómenos de resistencia parasitaria, los cuales han sido reportados en el Sur de Europa, Irán, Sur-América y noreste de India.⁸²

2.2.4.2.- Tratamiento de segunda línea contra la leishmaniasis

Algunas drogas alternativas denominadas de segunda línea, como el antibiótico poliénico anfotericina B (**66**) en el caso de la leishmaniasis visceral y la diamidina pentamidina (**67**) en el caso de la leishmaniasis cutánea, han sido ensayadas en el tratamiento de esta enfermedad, a pesar de ser altamente costosas, de escasa disponibilidad y tóxicas.⁸³⁻⁸⁶

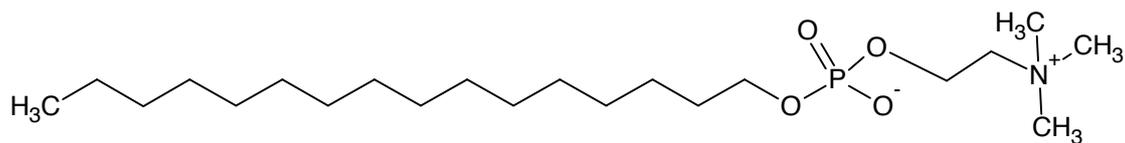


Sin embargo, la quimioterapia leishmanicida se ha beneficiado por el desarrollo de formulaciones de anfotericina B asociados a lípidos tales como ambison®, albecet® y amphocil®, las cuales presentan una menor toxicidad y mayor tiempo de vida media en el plasma, en comparación con la droga parental usada para el tratamiento de infecciones por hongos. Estas composiciones liposomales de anfotericina B (AnF B) poseen todas las pruebas clínicas para leishmaniasis visceral y leishmaniasis mucocutánea; sin embargo, el elevado costo ha limitado ampliamente su aplicación.⁸⁷⁻⁹⁰

El mecanismo de acción de la AnF B es mediante la unión al ergosterol, presente en la membrana del parásito, y se reporta que forma poros o canales en la misma afectando gravemente la viabilidad del patógeno.⁷⁶ Entre los efectos secundarios producidos por la AnF B se encuentran: fiebre, escalofríos,

tromboflebitis y efectos hematológicos; del mismo modo se tienen reportes de resistencia al fármaco lo cual limita el tratamiento.⁹¹ Por otra parte la pentamidina, compuesto orgánico que posee dos grupos amidina o guanilo, ha demostrado tener actividad tripanocida y leishmanicida tanto *in vitro* como *in vivo*.⁷⁶ Para el mecanismo de acción de la pentamidina la teoría más aceptada ha sido la inhibición de la topoisomerasa mitocondrial.⁹² Otra hipótesis está relacionada con la interferencia de diamidinas aromáticas (ej. berenil y pentamidina) sobre sistemas de transporte poliamínicos, biomoléculas de importancia en varios procesos bioquímicos de la fisiología celular.⁹³ El mecanismo molecular está asociado a la inhibición no-competitiva de la captación de poliaminas (ej. espermidina, espermina, putrescina y arginina) e inhibición directa de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC), enzima comprometida en la biosíntesis de la espermidina.⁹⁴

Uno de los mayores avances en el campo de la quimioterapia contra la leishmaniasis lo representa el alquil-lisofosfolípido de administración oral miltefosina (**68**), el cual a pesar de tener una alta efectividad presenta una importante desventaja que es su teratogenicidad, lo cual limita su aplicación a mujeres embarazadas. Este fármaco, fue validado para el tratamiento de leishmaniasis visceral en la India, Colombia, Guatemala y España.⁹⁵ Recientemente, la eficiencia clínica de la miltefosina sobre leishmaniasis cutánea en el nuevo mundo, fue investigada en ensayos conducidos en Centro y Sur de América. Fue demostrado que las tasas de curación son variables entre especies de *Leishmania spp*, a saber: *L. panamensis* 82%, *L. mexicana* 60% y *L. braziliensis* 33%.⁹⁶



68

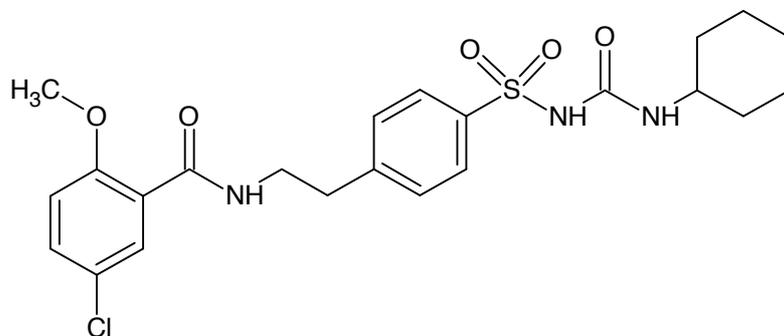
Respecto a su mecanismo de acción sobre tripanosomatideos, se determinó que en *Trypanosoma cruzi*, genera la inhibición de la síntesis de novo de fosfatidilcolina a través de la inhibición específica de la enzima fenil-N-metiltransferasa alterando la ruta de transmetilación de Brenner-Geenberg en estos parásitos.⁹⁷

En *Leishmania spp.* los estudios referentes al mecanismo de acción son escasos. Sin embargo, Lux, H. y col. (2000) proponen que la miltefosina inhibe específicamente el proceso de alquilación de la enzima acil-CoA transferasa, la cual es clave en los procesos de remodelación de diversos éter-lípidos de la membrana de este género de parásitos.⁹⁸ Serrano-Martín (2009), demostró que la miltefosina inhibe la síntesis de 5-dehidroepisterol afectando la actividad de la enzima escualeno epoxidasa, probablemente provocando una apertura del canal de Ca^{2+} tipo L.⁹⁹

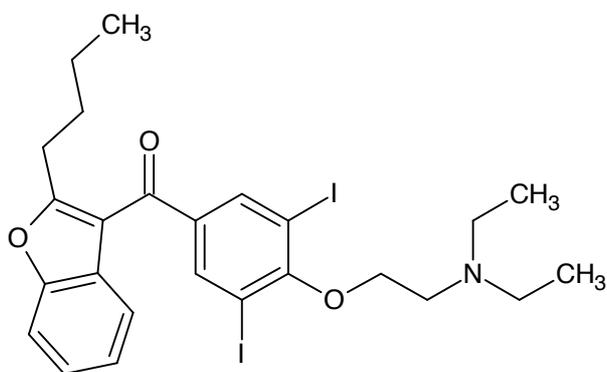
2.2.4.3.- Nuevas estrategias terapéuticas contra la leishmaniasis

Teniendo en cuenta los diversos efectos adversos de las drogas de primera línea, sus rutas de administración y elevados costos de tratamiento en algunos casos, en la actualidad se proyectan nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la leishmaniasis. Una de las estrategias de estudio terapéutico contra la leishmaniasis, viene representada por la evaluación del efecto parasiticida de diversos fármacos previamente aprobados para el tratamiento de patologías

humanas. En este sentido, existen reportes de evaluaciones de fármacos alternativos tales como: glibenclamida (**69**), amiodarona (**70**), entre otros.



69



70

La glibenclamida es un inhibidor de canales de K⁺ y glicoproteínas P, utilizado para el tratamiento de humanos con diabetes tipo II. Se ha demostrado que este efecto inhibitorio, promueve la disminución de los niveles de infección y multiplicación de *L. mexicana* in vitro.¹⁰⁰ Posteriormente se evidenció que la glibenclamida reduce la tasa de crecimiento de las lesiones cutáneas en ratones BALB/c infectados con *Leishmania mexicana*.¹⁰¹ Este grupo de investigación, realizó un tratamiento combinado a base de glibenclamida y glucantime en ratones infectados, observando que el efecto sobre las lesiones fue mayor al generado con el tratamiento individual, a base de cada uno de los fármacos. Mas resaltante aún, fue la capacidad que presento este tratamiento combinado para reducir las lesiones

generadas por parásitos de esta especie, que presentaban resistencia cruzada a glibenclamida y glucantime.

Otro ejemplo en este sentido, viene dado por la amiodarona. Este fármaco, es un antiarrítmico tipo III, ampliamente utilizado en la actualidad para el tratamiento de diversas miocardiopatías en humanos. Serrano-Martín y col. (2009) demostraron que la amiodarona inhibe potentemente la viabilidad de promastigotes y amastigotes intracelulares de *Leishmania mexicana*. Del mismo modo, se demostró que este fármaco es capaz de afectar la homeostasis de Ca^{2+} en mitocondrias y acidocalcisomas, así como inhibir la biosíntesis de esteroides de membrana, en estos parásitos.¹⁰²

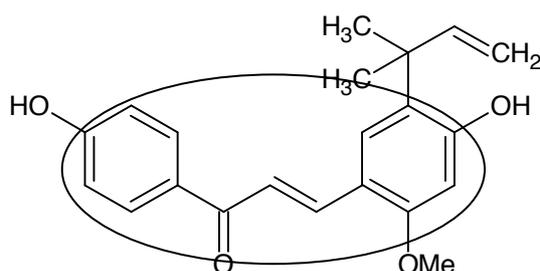
Teniendo en cuenta lo anterior, Serrano-Martín y col. (2009) demostraron que un tratamiento combinado a base de amiodarona más miltefosina (50mg/kg/día-20mg/kg/día, vía oral), genera un potente efecto sinérgico sobre la evolución de lesiones en ratones BALB/C infectados con *L. mexicana*, efecto este que además, fue mayor al producido con glucantime aplicado de manera individual (100 mg/kg/día, vía intraperitoneal). Se demostró también que estos ratones fueron curados parasitológicamente a través de ensayos de PCR altamente específicos y sensibles.⁹⁹

En paralelo con esta estrategia se vienen desarrollando a nivel mundial líneas de investigación basadas en el descubrimiento de nuevos compuestos con actividad leishmanicida, utilizando estructuras de origen natural o sintético.

ANTECEDENTES

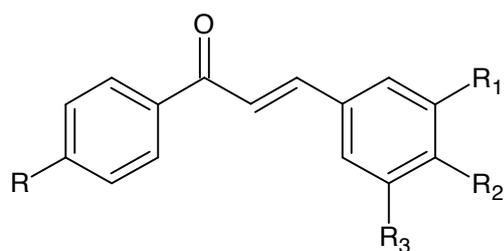
3. ANTECEDENTES

Desde que se reportó que la licochalcona A (**53**), un producto natural aislado de las raíces de *Chinese liquorice*, exhibía potente actividad antimalárica *in vivo* e *in vitro*, se han sintetizado una inmensa variedad de análogos de chalconas con la finalidad de potenciar tanto su actividad quimioterapéutica, como sus propiedades farmacocinéticas. Los estudios sobre el mecanismo de acción responsable de este efecto han identificado el sistema α,β -insaturado de la chalcona como un fragmento clave en el proceso de inhibición de la proteasa cisteínica, enzima que degrada a la globina en péptidos más pequeños dentro de la vacuola del parásito intraeritrocitario.



53

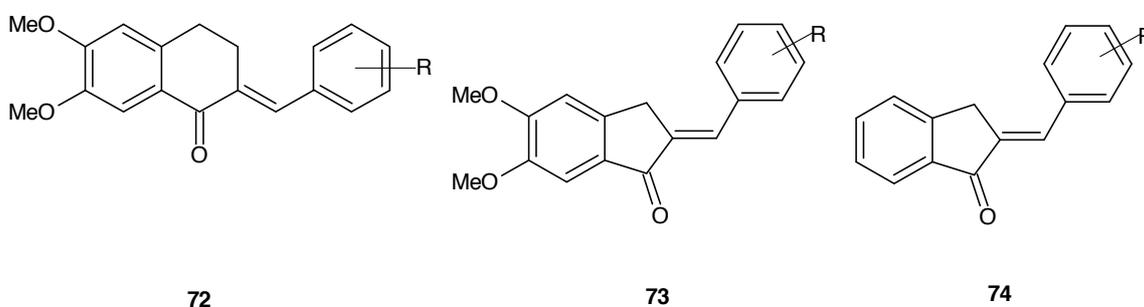
Bajo esta premisa se han sintetizado y evaluado diferentes compuestos con dicho núcleo, con la finalidad de optimizar su actividad biológica. En el marco de esta investigación, Mishra y col. han reportado una serie de derivados de 1,3-difenilpropenona (**71**) con actividad antimalárica *in vitro*.¹⁰³



- i. R=pirrol, imidazol, morfolina, piperidina, 1,2-diazol, etc.
- ii. $R_1=H$; $R_2=Cl$; $R_3=H$
- iii. $R_1=H$; $R_2=-OCH_3$; $R_3=H$
- iv. $R_1=R_2=R_3=-OCH_3$

71

En el año 2000, Shih y colaboradores reportaron una serie de análogos de chalconas **72**, **73** y **74** con potente actividad citotóxica, lo cual ilustra acerca de las diversas e importantes actividades biológicas demostradas en el núcleo de chalcona.¹⁰⁴

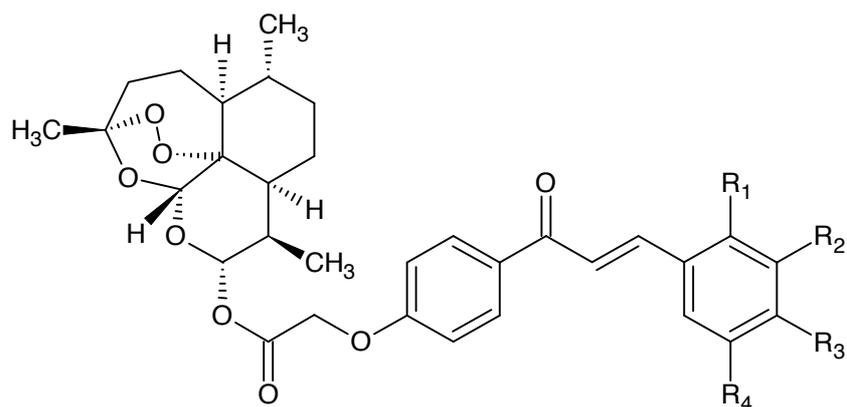


72

73

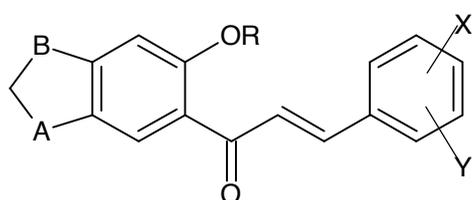
74

Asimismo, se han hecho otras interesantes modificaciones, sintetizando moléculas híbridas entre el núcleo de chalconas con la dihidroartemisinina (**75**). Con ambas estructuras, Yang y colaboradores en el año 2009, no solo lograron optimizar su actividad antiparasitaria, sino también su actividad citotóxica y antitumoral.¹⁰⁵

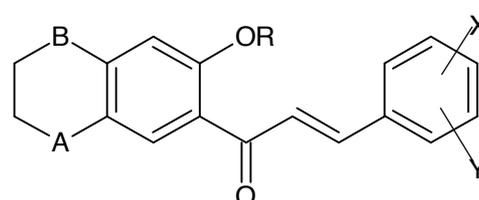


75

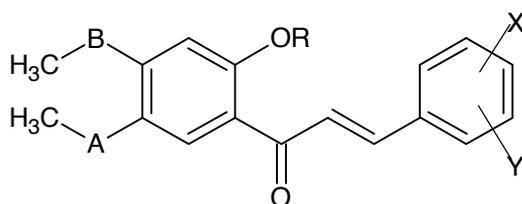
Konieczny y colaboradores desarrollaron en el año 2012, una nueva serie de chalconas **76** fusionadas con un anillo oxatiol con actividad citotóxica en el rango de 1 – 50 μM . Asimismo, obtuvieron los derivados sulfóxidos y sulfonas observándose cambios en la actividad citotóxica dependientes de la posición del azufre.¹⁰⁶



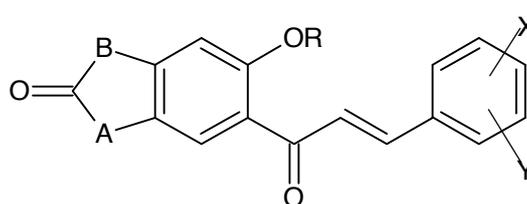
1. A = S, B = O; 2. A = O, B = S



3. A = S, B = O; 4. A = O, B = S



5. A = S, B = O; 6. A = O, B = S

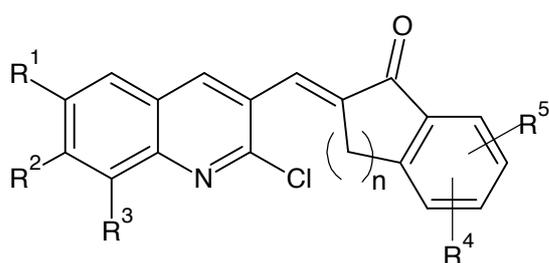


7. A = S, B = O; 8. A = O, B = S

76

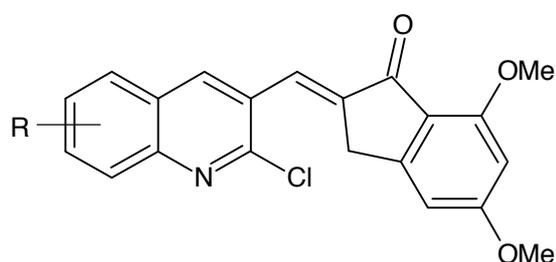
Dentro de las modificaciones realizadas al núcleo de chalconas, en nuestro grupo de laboratorio se encuentran los análogos de (*E*)-2-quinolinil-

benzocicloalcanonas¹⁰⁷ (**77**) y (*E*)-2-(2'-cloro-3-quinolinil-metiliden)-5,7-dimetoxi-indanonas¹⁰⁸ (**78**) sintetizados por Charris y colaboradores, y evaluados como potenciales agentes antimaláricos. También es importante considerar las modificaciones estructurales de los análogos **79**, sintetizados por Ferrer y colaboradores en el año 2009, los cuales resultaron ser potentes agentes antitumorales y antimaláricos *in vitro*.¹⁰⁹

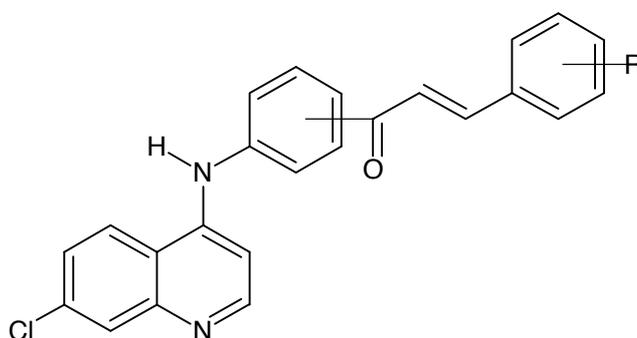


$n = 1, 2$

77

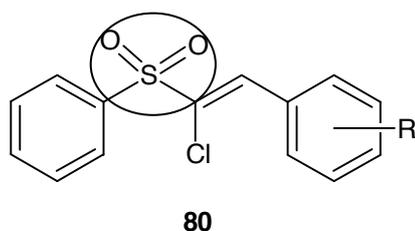


78

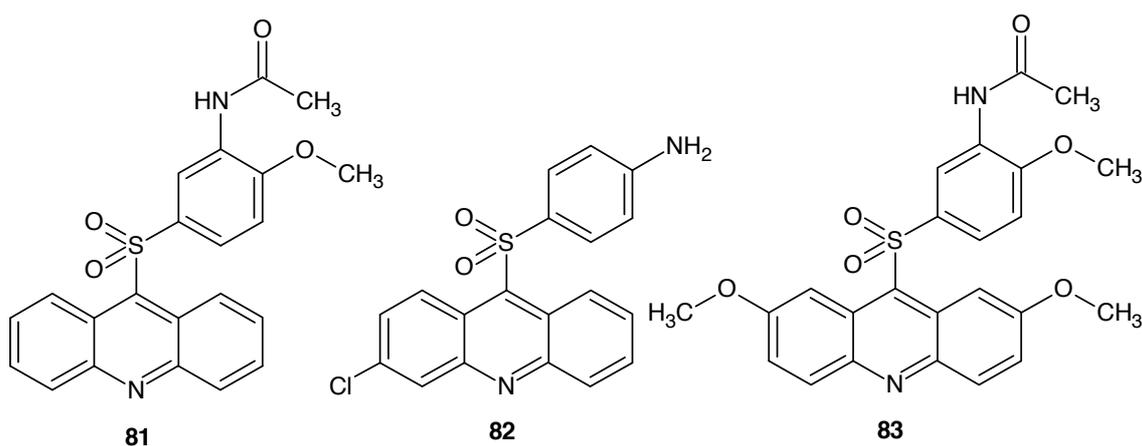


79

En estudios recientes, se han diversificado los cambios estructurales en el núcleo de las chalconas y se ha hecho énfasis en nuevas vinil sulfonas con un átomo de cloro en la posición 2. Estos compuestos **80**, sintetizados por Domínguez y colaboradores en el año 2009, pueden ser considerados como derivados de chalconas, en los que el grupo carbonilo es reemplazado por un grupo sulfona de carácter electrofílico similar.¹¹⁰

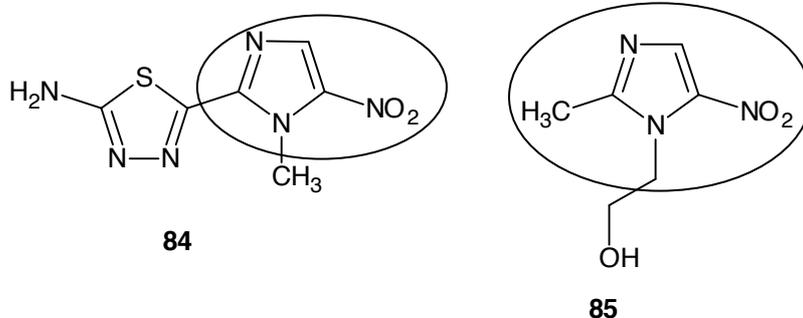


Adicionalmente, este grupo sulfona está presente en estructuras con actividad antimalárica y se postula que actúan inhibiendo la enzima dihidropteroato sintetasa del parásito y en consecuencia inhibiendo la biosíntesis de ácido fólico. Dicha hipótesis fue estudiada por Santelli-Rouvier y colaboradores en el año 2004, cuando evaluó una serie de derivados de arilacridinil sulfonas (**81-83**) contra cepas de *Plasmodium falciparum*.¹¹¹



Por otra parte, dentro del diverso grupo de estructuras con comprobada eficacia quimioterapéutica encontramos el núcleo de nitroimidazol, el cual está presente en compuestos con actividad antiprotozoaria, siendo representativo el megazol (**84**) (2-amino-5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiadiazol), sintetizado por Berkelhammer y Asato en 1968, y caracterizado por su potente actividad tripanocida, sin embargo fue descartado por su efecto mutagénico.^{112,113} Este compuesto, en su estructura, está conformado por un anillo de 5-nitro-imidazol cuya actividad biológica

es ampliamente conocida como antiprotozoario, entre otros compuestos de uso clínico que presentan dicha plantilla básica podemos mencionar al metronidazol (**85**), ornidazol, tinidazol, nimorazol.¹¹⁴



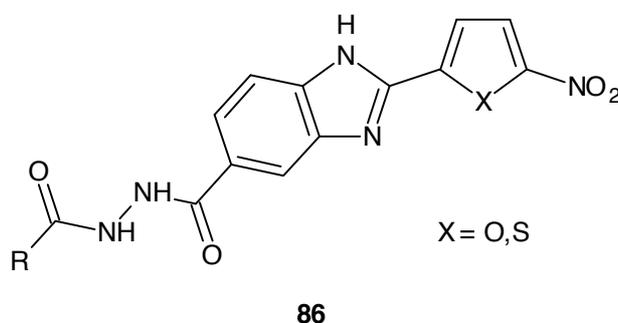
Debido a la eficacia y seguridad clínica del metronidazol, se han reportado diversos ensayos clínicos sobre su actividad como agente leishmanicida en combinación con otros fármacos. Bano y Shahab reportaron en el año 1994, un estudio sobre la eficacia de un tratamiento combinado de sulfadiazina, trimetoprim y metronidazol en kala-azar, obteniendo que nueve pacientes tuvieron notable mejoría a las 12 semanas de tratamiento.¹¹⁵

En el año 1996, Nawab y colaboradores, demostraron la eficacia de un tratamiento combinado de estibogluconato de sodio, rifampicina y metronidazol sobre el crecimiento *in vivo* de *Leishmania tropica* en embriones de pollo, donde se observó una completa inhibición de los parásitos a una dosis de estibogluconato de sodio y de metronidazol de 100 µg/g de peso corporal a los tres días de tratamiento, sin efectos tóxicos observables.¹¹⁶

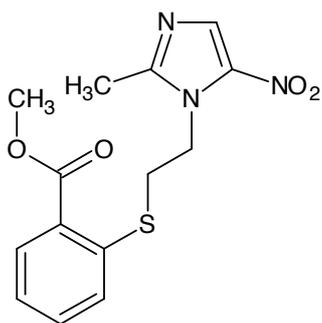
Al-Waiz y colaboradores en el año 2004, también reportó un estudio clínico sobre el uso de metronidazol en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, con la finalidad de disminuir el uso de los agentes antimoniales debido a su toxicidad. Durante este estudio se demostró que el metronidazol por sí sólo no tenía eficacia

en el tratamiento de esta enfermedad, sino que tenía un efecto coadyuvante en combinación con otros agentes quimioterápicos.¹¹⁷

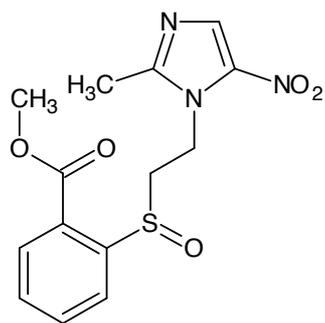
Adicionalmente, en el año 2011 Camacho y colaboradores, reportaron la actividad antimalárica de derivados 5-nitrofurán y/o 5-nitrotiofenilbenzoimidazol (**86**). Estos compuestos exhibieron porcentaje de inhibición de la formación de β -hematina por encima de 92%, comparables con el porcentaje de inhibición encontrado para la cloroquina.¹¹⁸ De esta misma línea de compuestos se pudo evaluar su actividad leishmanicida, comprobando que este tipo de núcleos disminuyó la viabilidad de promastigotes de *L. braziliensis* de manera dependiente de la dosis, sin afectar la viabilidad de las células hospederas. Es importante mencionar que el mecanismo de acción por el cual se ejerce su efecto fue mediante la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa, interfiriendo con la biosíntesis de los esteroides del parásito.¹¹⁹



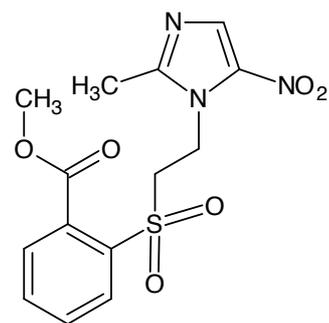
Otras importantes modificaciones estructurales basadas en el anillo de 5-nitroimidazol se han reportado recientemente, destacándose los tiosalicilatos de metronidazol (**87-89**) sintetizados por Salahuddin y colaboradores en el 2009. Este tipo de compuestos mostraron actividad antiparasitaria contra cepas de *Entamoeba histolytica*.¹²⁰



87

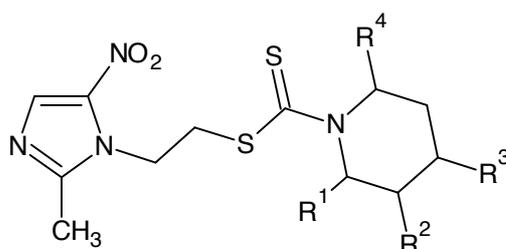


88



89

Asimismo, Kumar y colaboradores en 2012, reportaron la síntesis de un grupo de compuestos híbridos entre el anillo de metronidazol y un grupo ditiocarbamato sustituido **90** los cuales tuvieron una importante actividad antimicrobiana.¹²¹



90

JUSTIFICACIÓN

4. JUSTIFICACIÓN

Los parásitos protozoarios son agentes causales de muchas enfermedades devastadoras y prevalentes en el hombre y en animales domésticos. Entre ellas destacan la malaria (*Plasmodium sp.*), las distintas formas de leishmaniasis (*Leishmania sp.*), y tripanosomiasis (*Trypanosoma sp.*), la disentería amebiana (*Entamoeba sp.*) y la toxoplasmosis (*Toxoplasma sp.*). Para la gran mayoría de estas enfermedades no existe cura, vacuna o tratamiento para su erradicación. La principal línea de defensa disponible por lo general suele ser la quimioterapia. En muchos casos, el tratamiento puede considerarse empírico y no particularmente selectivo para la maquinaria metabólica del parásito y su mecanismo de acción es desconocido.

La malaria continúa siendo un serio problema de salud mundial que afecta alrededor de 500 millones de personas por año y ocasiona cerca de dos millones de muertes por año. El *P. falciparum* es la especie más letal de las cuatro especies de *Plasmodium* que afectan a los humanos. La existencia de cepas multirresistentes a los fármacos y la resistencia del mosquito a los insecticidas agravan más aún la situación.

La cloroquina así como otros fármacos en uso han perdido efectividad como agentes antimaláricos, debido a mecanismos desarrollados por los parásitos a fin de evadir su acción.

Asimismo, la leishmaniasis también es considerada por la OMS como una de las seis parasitosis con mayores índices de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Estas parasitosis se presentan mayoritariamente en países tropicales y en vías de desarrollo, impactando a un estimado del 40% de la población mundial.

Se encuentra difundida en más de 68 países, con 250 millones de personas en riesgo de infección; alrededor de 12 millones de personas infectadas, registrándose cada año dos millones de casos nuevos, así como 67000 muertes reportadas al año.

La posibilidad que tiene los parásitos de mostrar sensibilidad o resistencia a las drogas, viene determinada por la expresión de mutaciones en genes presentes en el parásito, que modifican transportadores dependientes de ATP y que impiden la acumulación de la droga en sus vacuolas, inhibiendo la acción de dicha droga.

Adicionalmente es importante reconocer que la detención y reducción de la incidencia de las enfermedades tropicales desatendidas, tales como: malaria, leishmaniasis, tripanosomiasis, tuberculosis, entre otras, viene íntimamente ligado a los esfuerzos por erradicar la pobreza, incrementar el acceso a los servicios de salud por parte de la población en riesgo, la accesibilidad a los medicamentos esenciales en los países en vías de desarrollo y la investigación científica de estas enfermedades en las universidades e industrias farmacéuticas.

Es por ello que nuestro grupo de investigación orientado hacia la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antiparasitaria, propone la síntesis de nuevos compuestos análogos de chalconas y del metronidazol y la posterior evaluación biológica *in vitro* e *in vivo* de su actividad como agentes antimaláricos y leishmanicidas respectivamente.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

5.1.- Objetivo general

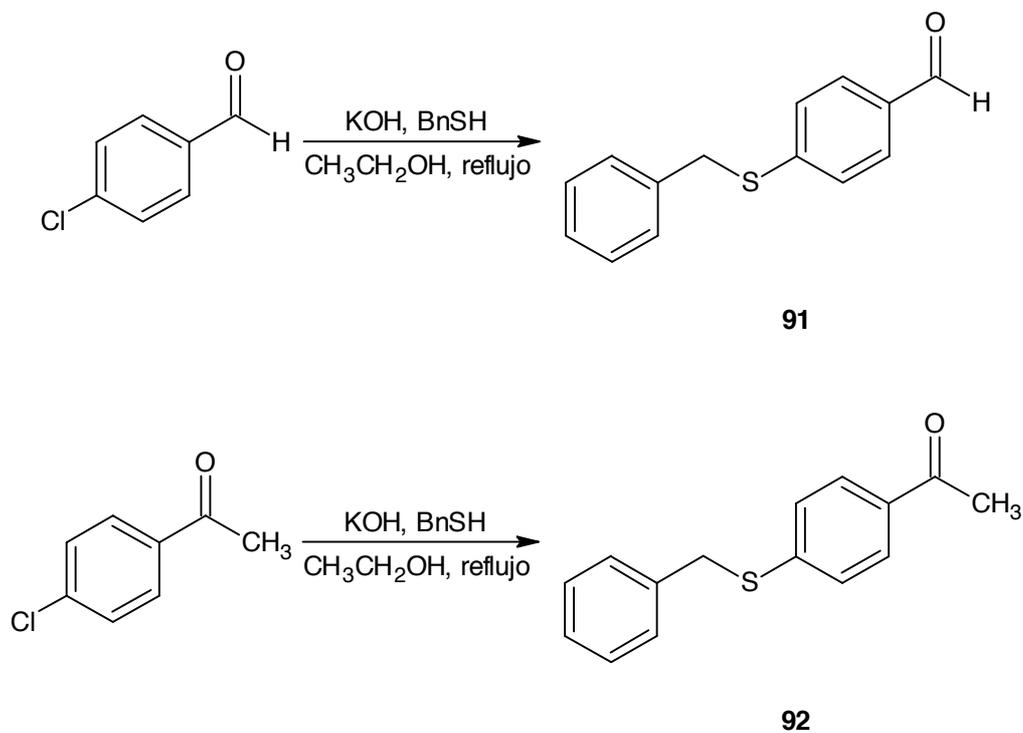
Sintetizar derivados de sulfanil – sulfonil chalconas y del metronidazol para sus posteriores evaluaciones biológicas como posibles agentes antimaláricos y leishmanicidas, respectivamente.

5.2.- Objetivos específicos

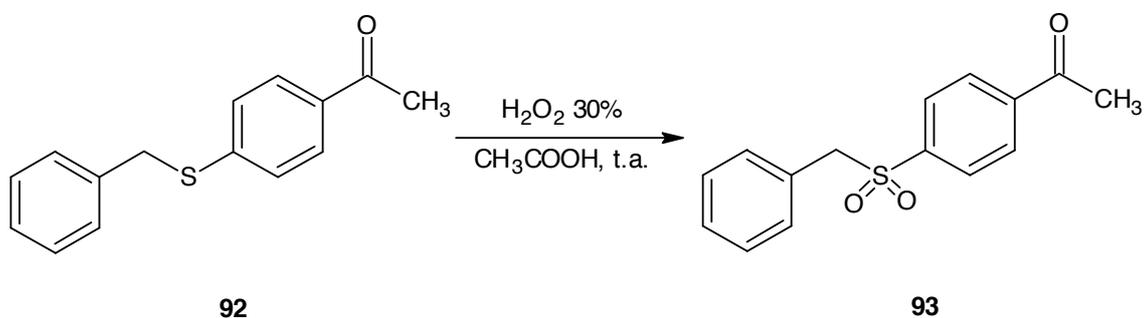
1. Sintetizar nuevos derivados de 4-bencilsulfanil chalconas y 4-bencilsulfonil chalconas, basándonos en experiencias sintéticas previas.
2. Caracterizar químicamente derivados de 4-bencilsulfanil chalconas y 4-bencilsulfonil chalconas a través de técnicas espectroscópicas y de sus propiedades físicas.
3. Evaluar el potencial antimalárico *in vitro* e *in vivo* de los compuestos sintetizados.
4. Sintetizar nuevos derivados de ésteres carboxílicos y amidas carboxílicas del metronidazol.
5. Caracterizar químicamente derivados de ésteres carboxílicos y amidas carboxílicas del metronidazol a través de técnicas espectroscópicas y de sus propiedades físicas.
6. Evaluar el potencial leishmanicida *in vitro* de los compuestos sintetizados.

5.2.1.- Esquemas de síntesis

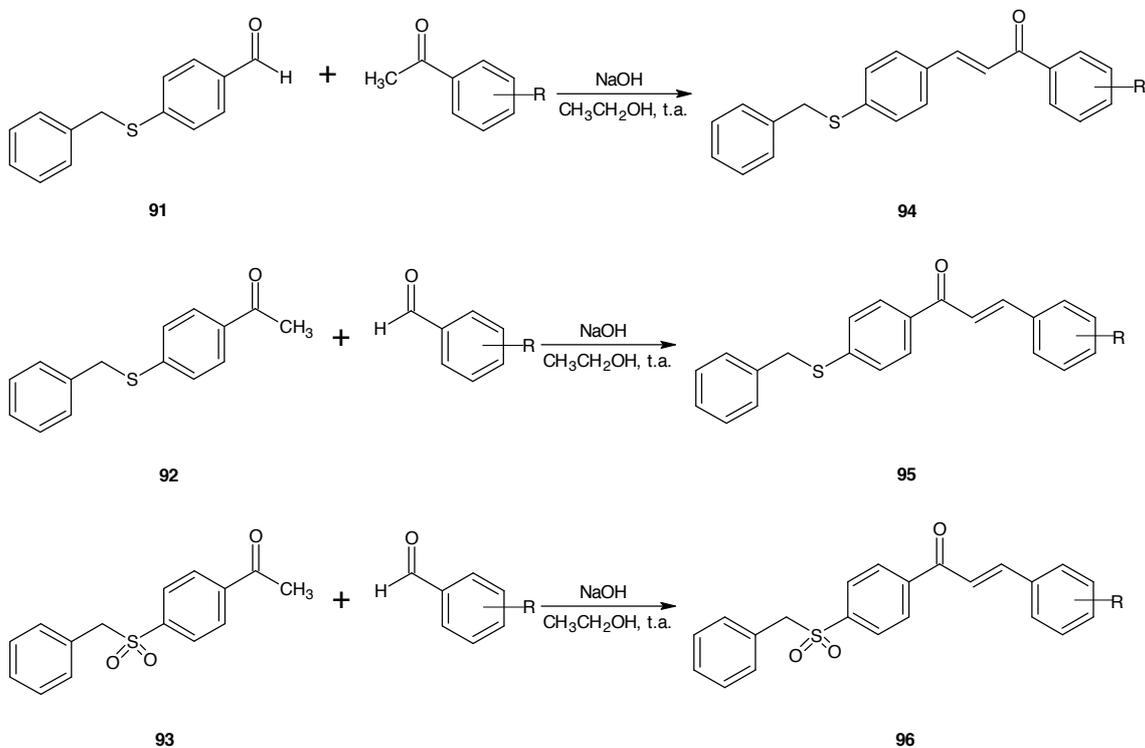
Esquema 1. Estrategia sintética empleada para la obtención de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**) y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**).



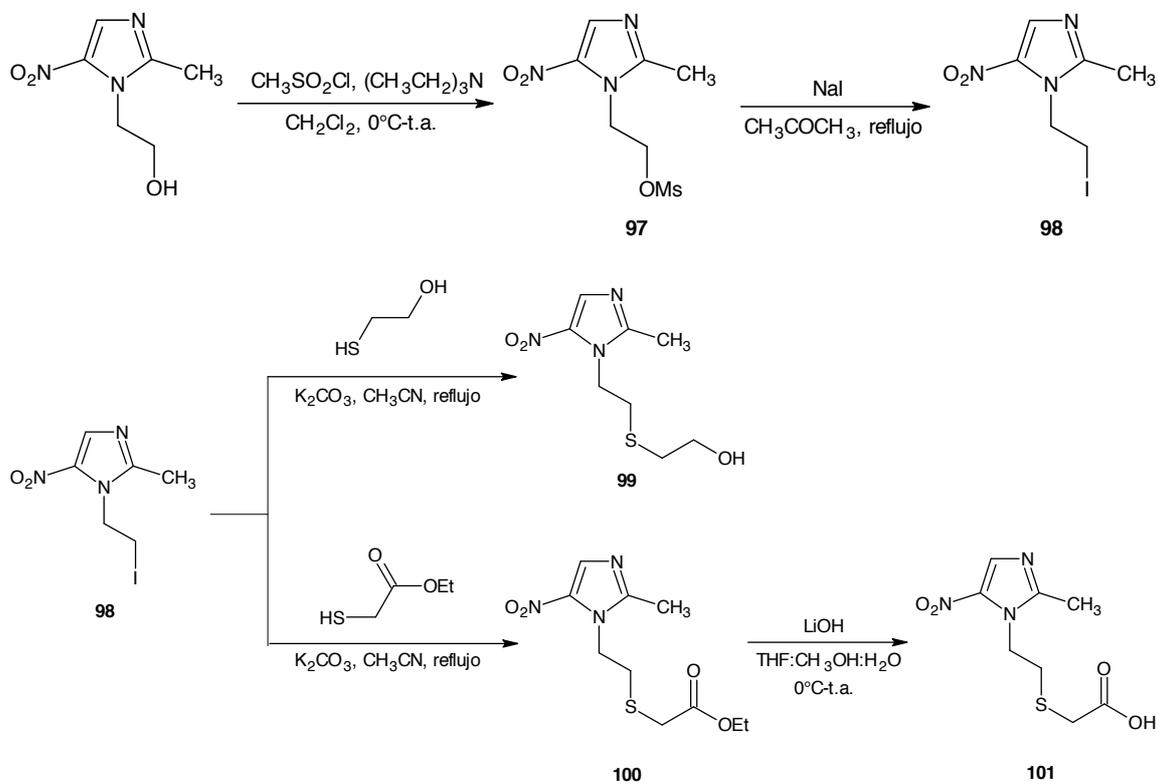
Esquema 2. Estrategia sintética realizada para la obtención del intermediario 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**).



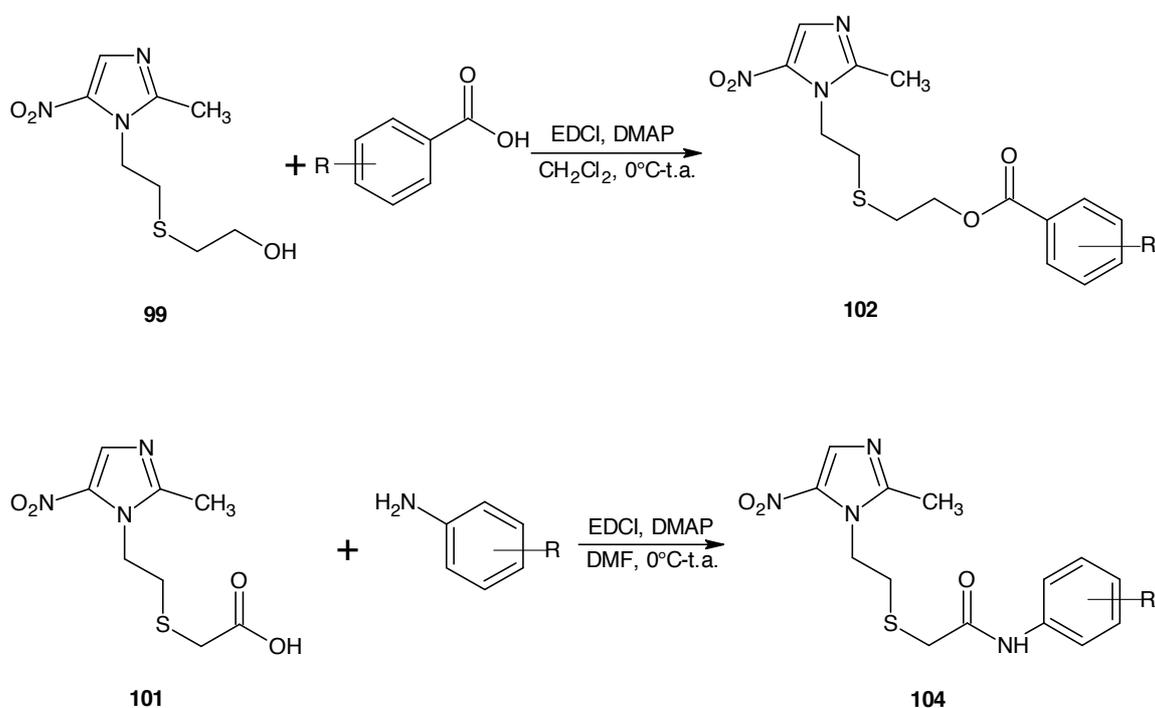
Esquema 3. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de 4-(bencilsulfanil)chalconas (**94**) y (**95**) y 4-(bencilsulfonil)chalconas (**96**).



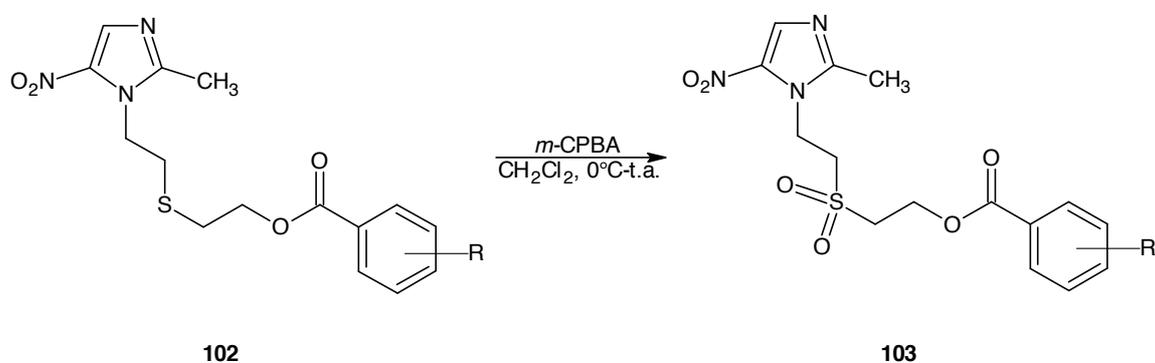
Esquema 4. Estrategia sintética realizada para la obtención de los intermediarios **97**, **98**, **99**, **100** y **101**.



Esquema 5. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de ésteres carboxílicos del metronidazol **102** y amidas carboxílicas del metronidazol **104**.



Esquema 6. Estrategia sintética realizada para la obtención de los nuevos derivados de ésteres carboxílicos del metronidazol **103**.



METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.1.- Consideraciones Generales

Todas las reacciones sensibles al oxígeno y la humedad fueron llevadas a cabo en material de vidrio previamente secado y bajo atmósfera de argón. En todas las reacciones en las que se empleó diclorometano (CH_2Cl_2) se obtuvo directamente seco de un equipo MBRAUN Solvent Purification System y se usó inmediatamente. La dimetilformamida (DMF) fue secada con CaH_2 y destilada en atmósfera de argón antes de utilizarla. Los demás solventes empleados se usaron directamente del envase primario del fabricante sin acondicionamiento previo. La concentración en rotavapor se llevó a cabo sin exceder la temperatura de 40°C .

El seguimiento de las reacciones se realizó por Cromatografía en Capa Fina (TLC) empleando cromatofolios de sílica gel marca Merck tipo 60F₂₅H, de un espesor de capa de 0.2 mm. El análisis de las placas se llevó a cabo mediante una lámpara de UV a 254/365 nm.

La purificación de los compuestos obtenidos se hizo mediante cromatografía de columna usando sílica gel marca Merck de un tamaño de partícula entre 40-63 μm y por cristalización y en cada caso se indica el disolvente empleado.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Thomas Hoover y no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en espectrofotómetros marcas Nicolet IS5 con celda ID3 Zn-Se y Shimadzu modelo IR-470, se realizaron discos de KBr, las absorciones más importantes son reportadas en recíprocos de centímetro (cm^{-1}).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbonos (RMN ^1H y RMN ^{13}C) se realizaron a temperatura ambiente, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz/75.5 MHz) y en un espectrómetro Jeol Eclipse 270 (270MHz/67.9MHz), en cada caso se indican los desplazamientos químicos (δ) en la escala parte por millón (ppm), el número de protones (calculado por integración), el valor de las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz) y la asignación estructural de las mismas; las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: singlete (s), singlete ancho (sa), doblete (d), triplete (t), doblete de dobletes (dd) y multiplete (m).

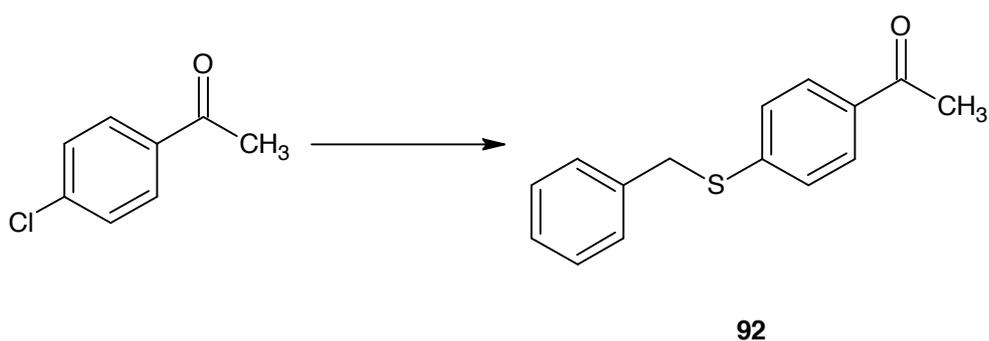
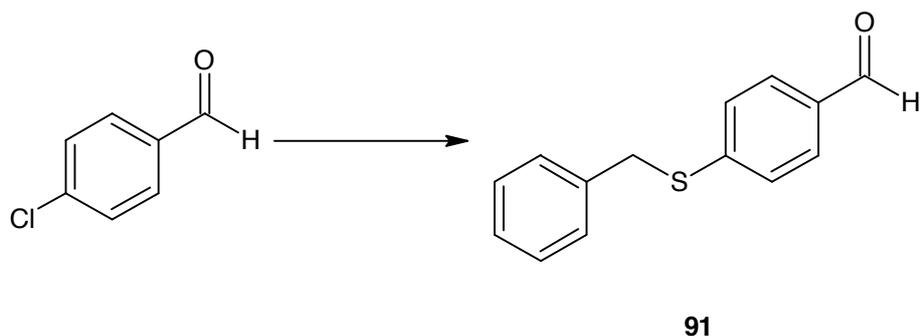
Los análisis elementales (Anal.) fueron realizados en un analizador Perkin Elmer 2400 CHN, los resultados fueron entre $\pm 0.4 \%$ de los valores calculados para los compuestos analizados.

La evaluación de las propiedades como antimaláricos de los compuestos sintetizados, se realizó de acuerdo a protocolos utilizados en la Unidad de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, para el ensayo *in vitro* de la inhibición de la formación de β -hematina ($\text{IF}\beta\text{H}$) e *in vivo* para el Test supresivo de cuatro días (Test o Prueba de Peters).

La determinación de la posible actividad leishmanicida de los compuestos sintetizados se realizó mediante la evaluación del efecto sobre la viabilidad de promastigotes de las especies *Leishmania braziliensis* y *Leishmania mexicana* en cultivo de acuerdo a protocolos utilizados en el Laboratorio de Ingeniería Genética del Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela.

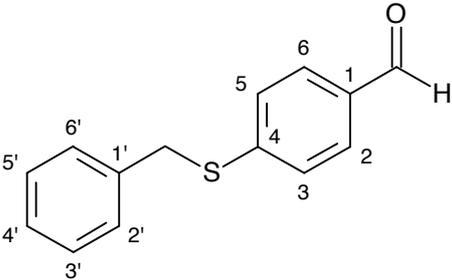
6.2.- Sección Química

6.2.1.- Procedimiento general para la síntesis los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (91) y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (92)

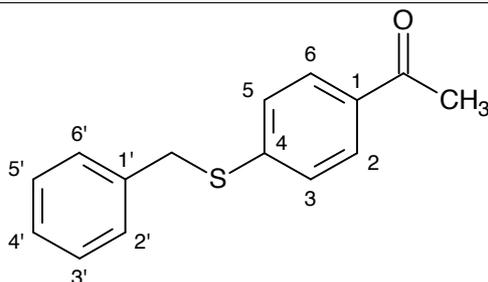


En un balón fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se agregó 22 mmol de bencilmercaptano y 22 mmol de KOH en etanol. La solución resultante se dejó en reflujo y agitación continua hasta la disolución completa del KOH y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente, 20 mmol de 4-clorobenzaldehído y/o 4-cloroacetofenona, previamente disueltos en etanol. La mezcla resultante se dejó nuevamente en reflujo, agitación continua y atmósfera inerte por 24 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente formándose un sólido amarillo, el cual se filtró al vacío y se

lavó con 20 mL de etanol frío y 50 mL de agua destilada. Posteriormente, se disolvió el sólido en 100 mL de éter etílico, se lavó con una porción de 50 mL de solución acuosa de NaOH 1N, una porción de 50 mL de agua destilada, una porción de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida, obteniéndose los compuestos **91** y/o **92**, respectivamente.¹²²

4-(bencilsulfanil) benzaldehído (91)

Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₂ OS
Masa molecular: 228.30
Estado físico: Sólido blanco amorfo.
Rendimiento: 60%.
Número de registro CAS [78832-95-8].
Punto de fusión: 80-81°C.
IR (KBr): 1696, 1581, 1555, 1552 cm ⁻¹
RMN ¹ H (CDCl ₃ , 270 MHz) δ 4.23 (s, 2H, CH ₂), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.36 (d, 2H, H ₃ , H ₅ , J=8.2 Hz), 7.73 (d, 2H, H ₂ , H ₆ , J=8.4 Hz), 9.89 (s, 1H, CHO).
RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 67.9 MHz) δ 37.1 (CH ₂), 126.9, 127.7, 128.8, 130.1, 133.9 (C ₁), 136.2 (C ₄), 145.0 (C _{1'}), 191.3 (CHO).

4-(bencilsulfanil) acetofenona (92)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄OS

Masa molecular: 242.33

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 80%.

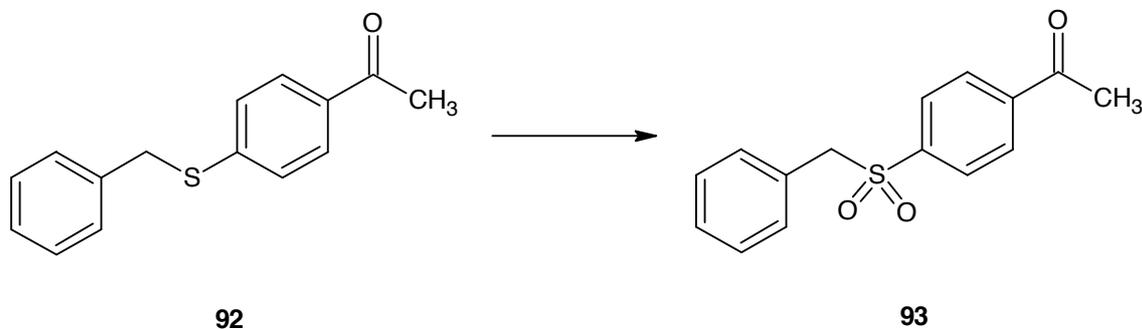
Punto de fusión: 110-112°C.

IR (KBr): 2935, 1689, 1570, 1370, 1344 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.54 (s, 3H, CH₃), 4.23 (s, 2H, CH₂), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.33 (d, 2H, H₃, H₅, J=7.4 Hz), 7.82 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.6 Hz).

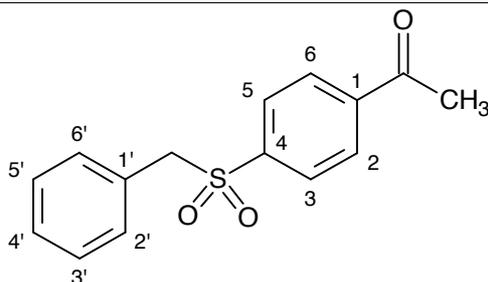
RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 26.4 (CH₃), 37.4 (CH₂), 127.1, 127.6, 128.7, 128.8, 134.4 (C₁), 136.4 (C₄), 144.2 (C_{1'}), 197.1 (C=O).

6.2.2.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 4-(bencilsulfonil) acetofenona (93)



En un balón fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se agregó 21 mmol de 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) en ácido acético glacial. La mezcla resultante se dejó en agitación continua, temperatura ambiente y atmósfera inerte hasta la disolución completa del compuesto **92**. Posteriormente, se agregó gota a gota 20 mL de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, manteniéndose agitación continua y temperatura ambiente durante 12 horas. Al finalizar la reacción, se formó un sólido blanco, el cual se filtró al vacío y se lavó con 50 mL de agua destilada fría para dar el compuesto **93** con un rendimiento del 70%.¹²³

4-(bencilsulfonyl) acetofenona (93)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄O₃S

Masa molecular: 274.33

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 70%.

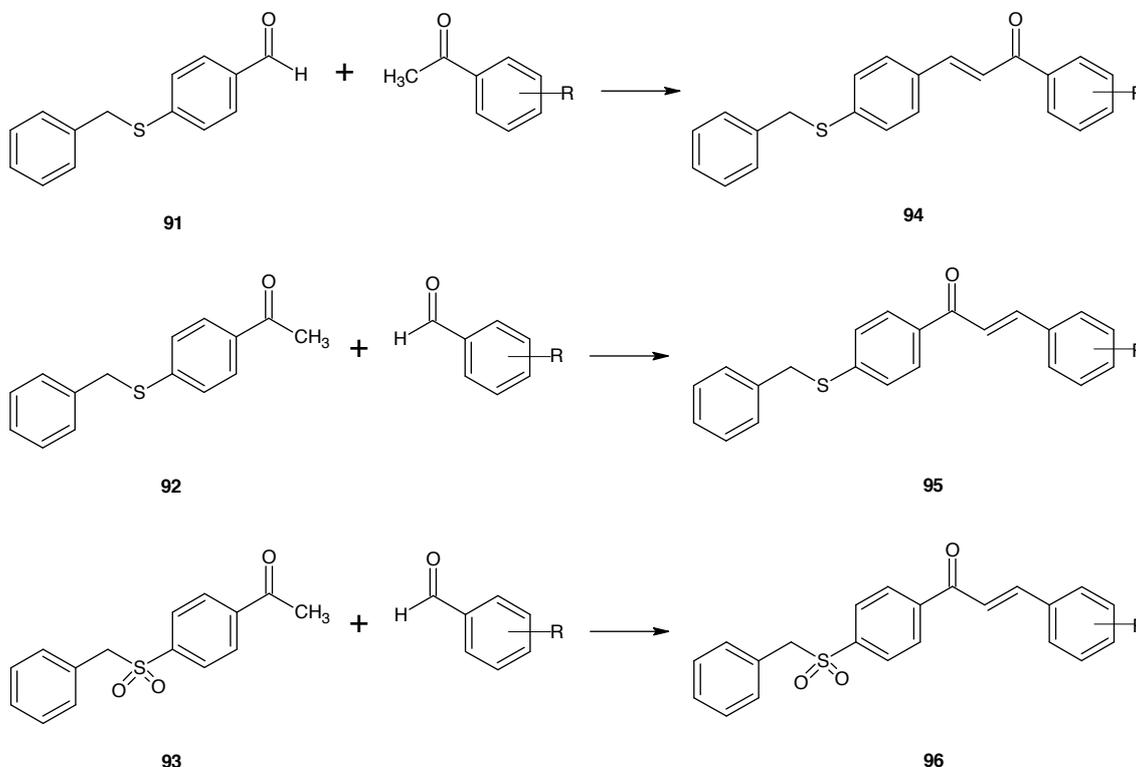
Punto de fusión: 170-172°C.

IR (KBr): 3069, 2982, 2930, 1690, 1320, 1292, 1140 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.62 (s, 3H, CH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 7.06 (d, 2H, H₂, H₆, J=6.7 Hz), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.69 (d, 2H, H₃, H₅, J=6.7 Hz), 7.97 (d, 2H, H₂, H₆, J=6.9 Hz).

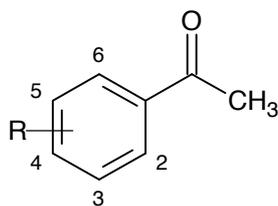
RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 26.9 (CH₃), 62.9 (CH₂), 127.8, 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 130.9, 140.9, 141.8, 196.7 (C=O).

6.2.3.- Procedimiento general para la síntesis de derivados de 4-bencilsulfanil chalconas (**94** y **95**) y 4-bencilsulfonilchalconas (**96**).



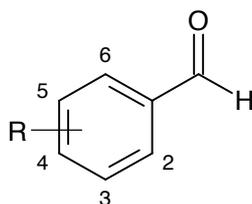
En un balón fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se agregaron 0,1 mmol de hidróxido de sodio (NaOH), 0.25 mmol del intermediario **91**, **92** ó **93**, según sea el caso, y 0.25 mmol de la acetofenona o benzaldehído respectivamente, en 5 mL de etanol. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y agitación continua por 12 horas. Al finalizar la reacción, se formó un sólido, el cual se filtró al vacío y se lavó con una porción de 10 mL de etanol frío, 10 mL de solución de bisulfito de sodio (NaHSO₃) al 10% y 50 mL de agua destilada fría. Los compuestos de interés se obtuvieron al purificarlos por recrystalización por cambio de temperatura, usando etanol al 95% y se secaron en estufa a vacío.¹⁰⁹

Tabla I. Acetofenonas de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados **94a-h**



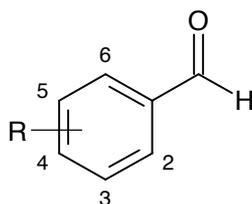
Acetofenona	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	H	H	H	H	H
b	NH ₂	H	H	H	H
c	H	H	F	H	H
d	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
f	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
g	H	-O-CH ₂ -O		H	H
h	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H

Tabla II. Benzaldehídos de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados **95a-p**



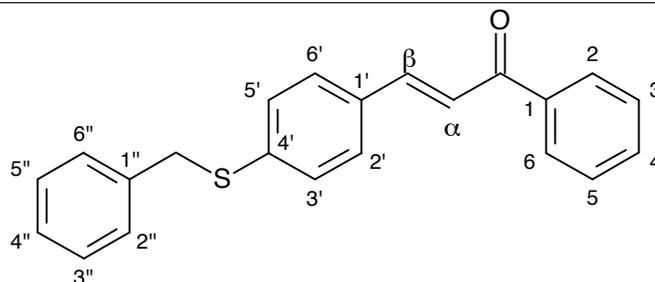
Benzaldehído	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	CH ₃	H	H	H	H
b	H	CH ₃	H	H	H
c	H	H	CH ₃	H	H
d	H	OCH ₃	H	H	H
e	H	H	F	H	H
f	H	H	Cl	H	H
g	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
h	F	H	F	H	H
i	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
j	H	Cl	Cl	H	H
k	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
l	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
m	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
n	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
o	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃
p	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H

Tabla III. Benzaldehídos de partida para la condensación de Claisen-Schmidt de la serie de derivados **96a-j**



Benzaldehído	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	CH ₃	H	H	H	H
b	H	CH ₃	H	H	H
c	H	H	CH ₃	H	H
d	H	OCH ₃	H	H	H
e	H	H	F	H	H
f	F	H	F	H	H
g	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
h	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
i	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
j	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (94a)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₈OS

Masa molecular: 330.44

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 51%

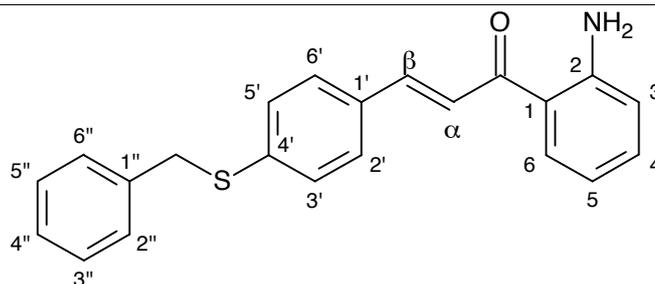
Punto de fusión: 102 – 104 °C

IR (KBr): 1680, 1550, 1400, 1331, 1305 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 4.18 (s, 2H, CH₂), 7.22-7.40 (m, 10H), 7.52 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J=8.4 Hz) 7.56 (d, 1H, H_β, J=15.8 Hz), 7.74 (d, 1H, H_α, J=15.8 Hz), 7.99 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 38.1 (CH₂), 121.7 (C_β), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.4 (CH), 132.5 (CH), 132.7 (CH), 133.1 (C), 137.1 (C), 138.4 (C), 140.5 (C), 144.1 (C_α), 190.4 (C=O).

(2E)-1-(2-aminofenil)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]prop-2-en-1-ona (94b)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₉NOS

Masa molecular: 345.46

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 48%

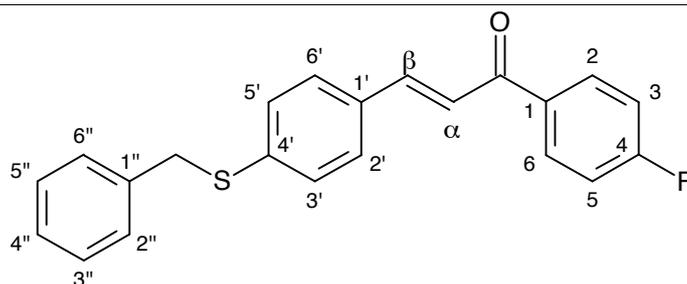
Punto de fusión: 105 – 107 °C

IR (KBr): 3472, 1642, 1613, 1578, 1533, 1491, 1331 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 4.17 (s, 2H, CH₂), 6.69 (m, 2H, H₄, H₅), 7.22-7.34 (m, 8H), 7.49 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J=8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, H_β, J=15.6 Hz), 7.67 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, H₆, J=8.4; 1.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 38.3 (CH₂), 116.0 (CH), 117.4 (CH), 119.3 (C), 122.8 (C_α), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 131.0 (CH), 133.1 (C), 134.3 (CH), 137.0 (C), 139.8 (C), 142.3 (C_β), 151.0 (C), 191.6 (C=O).

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (94c)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}FOS$

Masa molecular: 348.43

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 72%

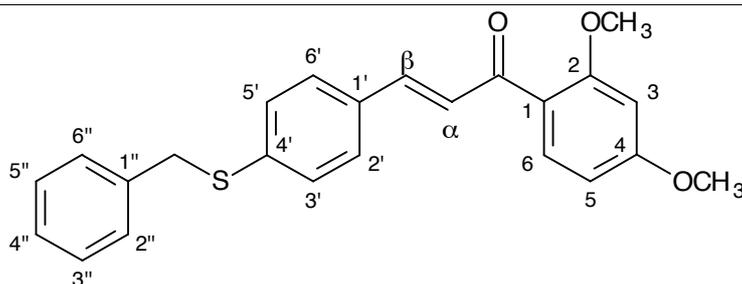
Punto de fusión: 116 – 118 °C

IR (KBr): 1661, 1600, 1581, 1549, 1488, 1405, 1334 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.18 (s, 2H, CH_2), 7.16 (t, 2H, H_3 , H_5 , $J=8.6$ Hz), 7.25-7.36 (m, 7H), 7.43 (d, 1H, H_β , $J=15.6$ Hz), 7.51 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$, $J=8.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, H_α , $J=15.6$ Hz), 8.03 (dd, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.9$; 6.9 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.1 (CH_2), 115.6 (C_3), 115.9 (C_5), 121.1 (C_β), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.0 (C_2), 131.1 (C_6), 132.4 (C), 134.7 (C), 136.8 (C), 140.7 (C), 144.3 (C_α), 188.7 (C=O).

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-(2,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (94d)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_3S$

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 70%

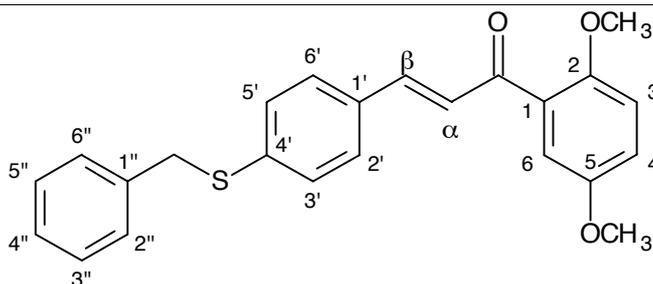
Punto de fusión: 138 – 140 °C

IR (KBr): 1696, 1645, 1610, 1574, 1488, 1418, 1325 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.85 (s, 3H, 4OCH₃), 3.88 (s, 3H, 2OCH₃), 4.16 (s, 2H, CH₂), 6.48 (d, 1H, H₃, $J=2.2$ Hz), 6.55 (dd, 1H, H₅, $J=8.7$; 2.2 Hz), 7.24-7.31 (m, 7H), 7.39 (d, 1H, H _{β} , $J=15.8$ Hz), 7.46 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, $J=9.1$ Hz), 7.61 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz), 7.74 (d, 1H, H₆, $J=8.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.3 (CH₂), 55.5 (4OCH₃), 55.9 (2OCH₃), 98.8 (C₃), 105.4 (C₅), 126.9 (C _{β}), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 132.9 (CH), 133.3 (C), 137.0 (C), 139.5 (C), 141.3 (C _{α}), 160.5 (C₄), 164.3 (C₂), 190.4 (C=O).

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (94e)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_3S$

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 80%

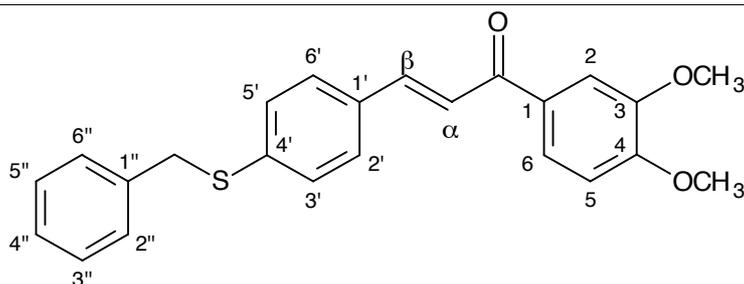
Punto de fusión: 111 – 113 °C

IR (KBr): 1654, 1581, 1491, 1424, 1325 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.79 (s, 3H, 5OCH₃), 3.84 (s, 3H, 2OCH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 6.92 (d, 1H, H₃, $J=8.9$ Hz), 7.02 (dd, 1H, H₄, $J=8.9$; 3.2 Hz), 7.16 (d, 1H, H₆, $J=2.9$ Hz), 7.23-7.30 (m, 7H), 7.35 (d, 1H, H _{β} , $J=15.8$ Hz), 7.46 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, $J=8.2$ Hz), 7.57 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.2 (CH₂), 55.9 (5OCH₃), 56.7 (2OCH₃), 113.7 (C₃), 114.6 (C₆), 119.2 (C₄), 126.6 (C _{β}), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (C), 132.9 (C), 136.9 (C), 140.0 (C), 142.5 (C _{α}), 152.7 (C₅), 153.8 (C₂), 192.2 (C=O).

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (94f)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_3S$

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 55%

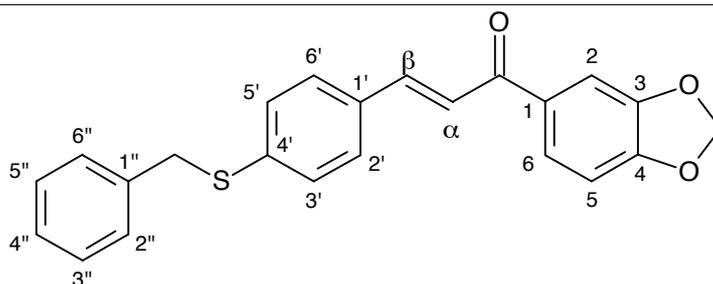
Punto de fusión: 136 – 138 °C

IR (KBr): 1648, 1581, 1418 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.95 (s, 6H, 3OCH₃, 4OCH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, 1H, H₅, $J=8.4$ Hz), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.49 (d, 1H, H _{β} , $J=15.6$ Hz), 7.51 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, $J=8.2$ Hz), 7.60 (d, 1H, H₂, $J=1.9$ Hz), 7.66 (dd, 1H, H₆, $J=8.4$; 1.9 Hz), 7.74 (d, 1H, H _{α} , $J=15.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.2 (CH₂), 56.1 (3OCH₃, 4OCH₃), 110.2 (C₅), 111.1 (C₂), 121.3 (C₆), 123.0 (C _{β}), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.5 (C), 132.8 (C), 136.9 (C), 140.2 (C), 143.2 (C _{α}), 149.4 (C₄), 153.4 (C₃), 188.5 (C=O).

(2E)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]prop-2-en-1-ona (94g)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{18}O_3S$

Masa molecular: 374.45

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 61%

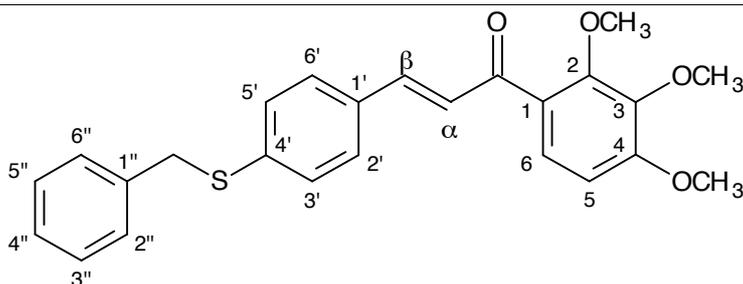
Punto de fusión: 126 – 128 °C

IR (KBr): 1648, 1581, 1488, 1443, 1328 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.17 (s, 2H, CH_2), 6.05 (s, 2H, O- CH_2 -O), 6.88 (d, 1H, H_5 , $J=8.2$ Hz), 7.24-7.36 (m, 7H), 7.42 (d, 1H, H_β , $J=15.6$ Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H, H_6 , $J=8.2$; 1.8 Hz), 7.72 (d, 1H, H_α , $J=15.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.2 (CH_2), 101.9 (O- CH_2 -O), 107.9 (C_5), 108.5 (CH), 121.4 (C_6), 124.6 (C_β), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 132.7 (C), 133.2 (C), 136.9 (C), 140.2 (C), 143.5 (C_α), 148.4 (C), 151.7 (C), 188.2 (C=O).

(2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (94h)



Fórmula molecular: C₂₅H₂₄O₄S

Masa molecular: 420.52

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 48%.

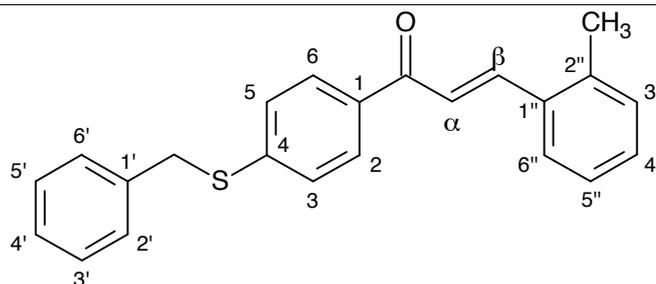
Punto de fusión: 131 – 133 °C

IR (KBr): 1660, 1580, 1488, 1400, 1312 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 6.74 (d, 1H, H₅, J=8.6 Hz), 7.24-7.31 (m, 9H), 7.37 (d, 1H, H_β, J=16.1 Hz), 7.47 (d, 1H, H₆, J=8.2 Hz), 7.61 (d, 1H, H_α, J=15.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 38.2 (CH₂), 56.2 (OCH₃), 61.1 (OCH₃), 62.1 (OCH₃), 107.5 (C₅), 125.7 (C_β), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 133.0 (C), 136.9 (C), 139.9 (C), 142.3 (C_α), 142.4 (C), 153.8 (C), 157.1 (C), 190.7 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2-metilfenil)prop-2-en-1-ona (95a)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₀OS

Masa molecular: 344.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 67%

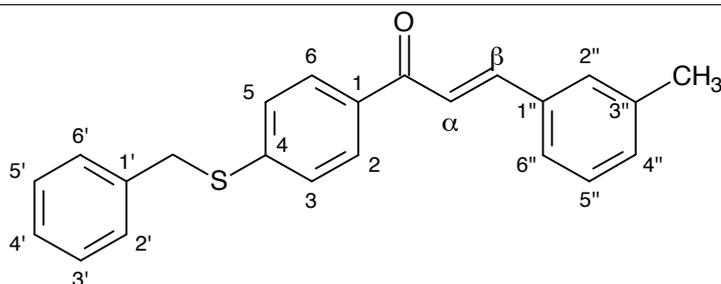
Punto de fusión: 108 – 110 °C

IR (KBr): 1654, 1590, 1398, 1334, 1315 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.23-7.36 (m, 9H), 7.41 (d, 1H, H_β, J=15.6 Hz), 7.67 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J=7.4 Hz), 7.91 (d, 2H, H₂, H₆, J=6.7 Hz), 8.09 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 19.8 (2''CH₃), 37.5 (CH₂), 122.9 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 134.0 (C), 135.4 (C), 136.5 (C), 138.4 (C), 142.4 (CH), 143.9 (C), 189.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona (95b)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}OS$

Masa molecular: 344.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 77%

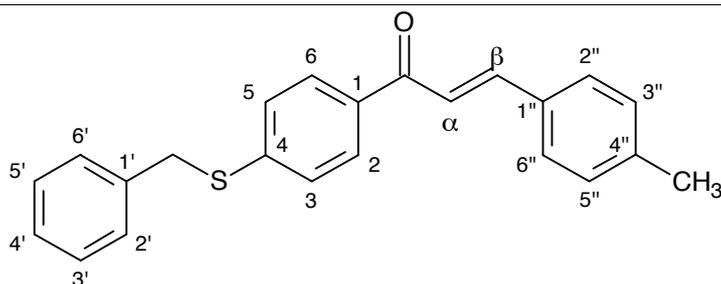
Punto de fusión: 98 – 100 °C

IR (KBr): 1654, 1594, 1318 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 2.39 (s, 3H, CH_3), 4.22 (s, 2H, CH_2), 7.19-7.44 (m, 11H), 7.47 (d, 1H, H_β , $J=15.8$ Hz), 7.77 (d, 1H, H_α , $J=15.6$ Hz), 7.91 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 21.3 ($3''CH_3$), 37.5 (CH_2), 121.7 (C), 125.7 (C_β), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 131.4 (CH), 135.0 (C), 135.5 (C), 136.5 (C), 138.7 (C), 143.9 (C), 144.9 (C_α), 189.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (95c)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₀OS

Masa molecular: 344.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 83%

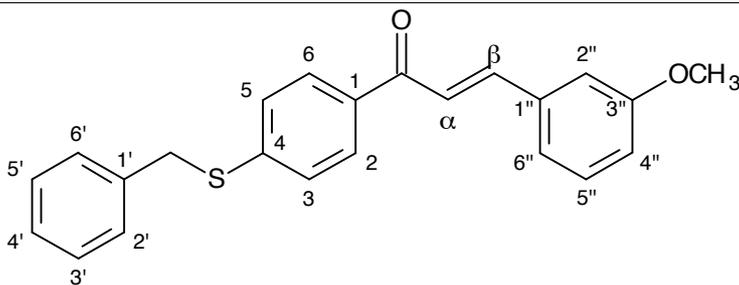
Punto de fusión: 100 – 102 °C

IR (KBr): 1648, 1594, 1507, 1398, 1331 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.21 (d, 2H, H_{3''}, H_{5''}, J=7.9 Hz), 7.27-7.38 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, H_β, J=15.8 Hz), 7.52 (d, 2H, H_{2''}, H_{6''}, J=8.1 Hz), 7.78 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz), 7.91 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 21.5 (4''CH₃), 37.6 (CH₂), 120.9 (CH), 127.4 (C_β), 127.5 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 132.3 (C), 135.6 (C), 136.5 (C), 141.0 (C), 143.7 (C), 144.7 (C_α), 189.4 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (95d)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}O_2S$

Masa molecular: 360.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 52%

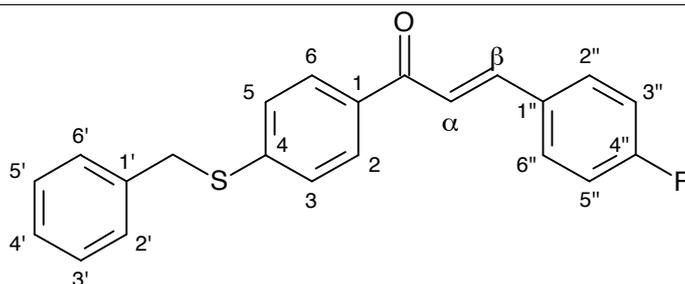
Punto de fusión: 120 – 122 °C

IR (KBr): 1654, 1597, 1488, 1312 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.84 (s, 3H, $3''OCH_3$), 4.22 (s, 2H, CH_2), 6.95 (dd, 1H, $H_{6''}$, $J=8.2$; 2.5 Hz), 7.13 (sa, 1H, $H_{2''}$), 7.22-7.38 (m, 9H), 7.46 (d, 1H, H_{β} , $J=15.6$ Hz), 7.75 (d, 1H, H_{α} , $J=15.6$ Hz), 7.90 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.5 (CH_2), 55.4 ($3''OCH_3$), 113.6 ($C_{2''}$), 116.3 ($C_{6''}$), 121.1 (CH), 122.3 (C_{β}), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 135.4 (C), 136.4 (C), 143.9 (C), 144.6 (C_{α}), 160.1 ($C_{3''}$), 189.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (95e)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₇FOS

Masa molecular: 348.43

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 67%

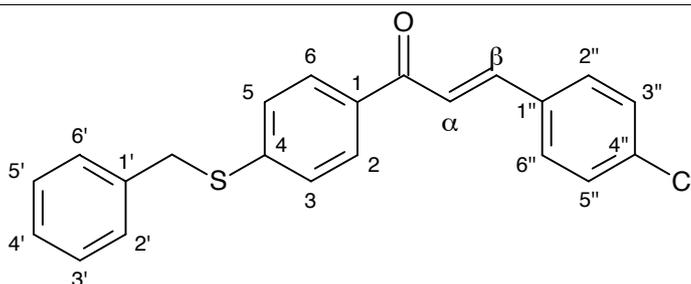
Punto de fusión: 147 – 149 °C

IR (KBr): 1654, 1590, 1507 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.09 (t, 2H, H_{3''}, H_{5''}, J=8.6 Hz), 7.27-7.35 (m, 7H), 7.41 (d, 1H, H_β, J=15.3 Hz), 7.61 (dd, 2H, H_{2''}, H_{6''}, J=8.6; 5.4 Hz), 7.75 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz), 7.89 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 37.5 (CH₂), 116.0 (C_{3''}), 116.3 (C_{5''}), 121.6 (C_β), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.2 (C_{2''}), 130.4 (C_{6''}), 131.3 (C), 131.4 (C), 135.3 (C), 136.4 (C), 143.3 (C_α), 144.0 (C), 189.1 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (95f)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}ClOS$

Masa molecular: 364.89

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 90%

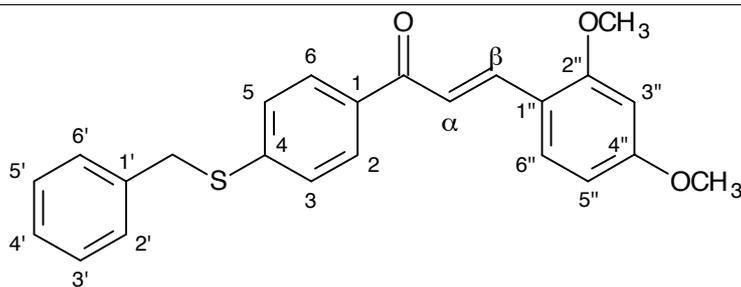
Punto de fusión: 172 – 174 °C

IR (KBr): 1744, 1654, 1587, 1488, 1405, 1334, 1318 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.22 (s, 2H, CH_2), 7.28-7.39 (m, 9H), 7.46 (d, 1H, H_β , $J=15.8$ Hz), 7.55 (d, 2H, $H_{2''}$, $H_{6''}$, $J=8.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, H_α , $J=15.8$ Hz), 7.90 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.5 (CH_2), 122.4 (C_β), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 133.6 (C), 135.2 (C), 136.4 (C), 136.5 (C), 143.1 (C_α), 144.2 (C), 188.9 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95g)



Fórmula molecular: C₂₄H₂₂O₃S

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 41%

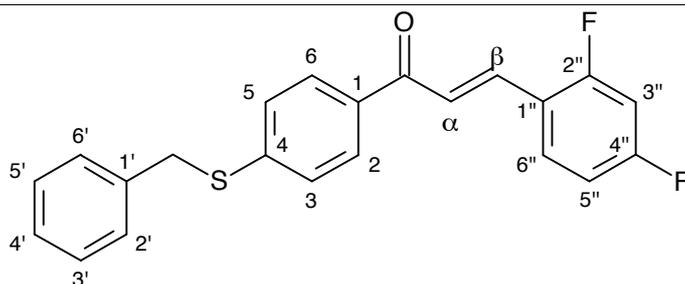
Punto de fusión: 98 – 100 °C

IR (KBr): 1648, 1590, 1501, 1453, 1341 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.84 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.88 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.21 (s, 2H, CH₂), 6.46 (d, 1H, H_{3''}, J=2.2 Hz), 6.52 (dd, 1H, H_{5''}, J=8.4; 2.2 Hz), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.49 (d, 1H, H_β, J=15.8 Hz), 7.55 (d, 1H, H_{6''}, J=8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.4 Hz), 8.02 (d, 1H, H_α, J=15.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 38.3 (CH₂), 55.6 (2''OCH₃, 4''OCH₃), 98.7 (C_{3''}), 105.5 (C_{5''}), 117.4 (C), 120.3 (C_β), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.8 (CH), 136.7 (C), 140.5 (CH), 143.0 (C_α), 150.0 (C), 160.5 (C_{4''}), 163.2 (C_{2''}), 188.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,4-difluorfenil)prop-2-en-1-ona (95h)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}F_2OS$

Masa molecular: 366.42

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 48%

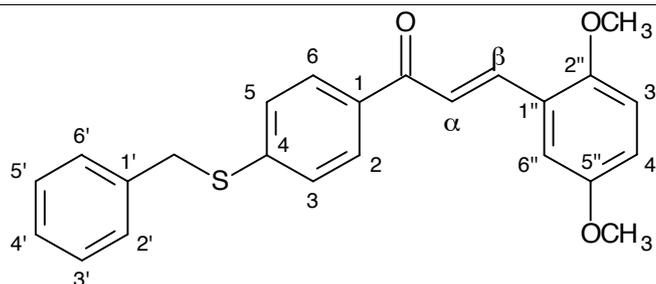
Punto de fusión: 105 – 107 °C

IR (KBr): 1654, 1587, 1498, 1430, 1334 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.23 (s, 2H, CH_2), 6.84-6.97 (m, 3H, $H_{3''}$, $H_{5''}$, $H_{6''}$), 7.27-7.39 (m, 7H), 7.54 (d, 1H, H_{β} , $J=15.8$ Hz), 7.82 (d, 1H, H_{α} , $J=15.8$ Hz), 7.91 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=6.9$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.4 (CH_2), 104.3 (C), 104.8 (C), 112.0 (C), 112.3 (C), 123.9 (C_{β}), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (CH), 135.1 (C), 136.3 (CH), 136.4 (C), 144.2 (C_{α}), 189.0 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95i)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_3S$

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 78%

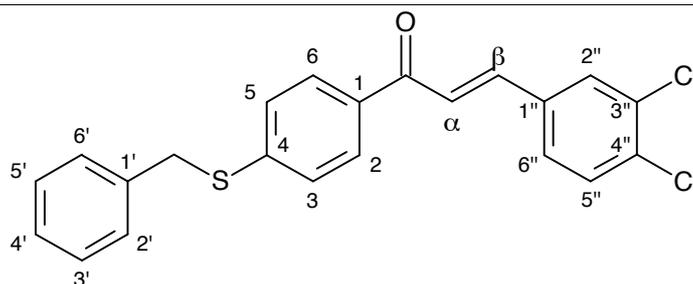
Punto de fusión: 118 – 120 °C

IR (KBr): 1680, 1654, 1600, 1584, 1539, 1494, 1456, 1392 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.80 (s, 3H, 5''OCH₃), 3.85 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 6.86 (d, 1H, H_{3''}, $J=8.9$ Hz), 6.93 (dd, 1H, H_{4''}, $J=8.9$; 2.9 Hz), 7.14 (d, 1H, H_{6''}, $J=2.9$ Hz), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.53 (d, 1H, H _{β} , $J=15.8$ Hz), 7.89 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.6$ Hz), 8.05 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.6 (CH₂), 55.9 (5''OCH₃), 56.3 (2''OCH₃), 112.7 (C_{3''}), 114.0 (C_{6''}), 117.3 (C_{4''}), 123.1 (C _{β}), 124.8 (C), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 135.7 (C), 136.5 (C), 140.0 (C _{α}), 143.5 (C), 153.5 (C), 153.7 (C), 189.9 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (95j)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}Cl_2OS$

Masa molecular: 399.33

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 65%

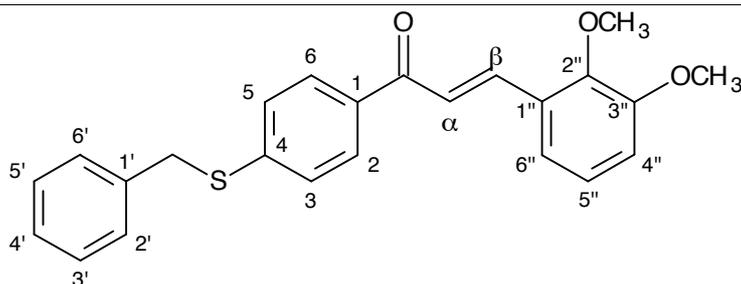
Punto de fusión: 154 – 156 °C

IR (KBr): 1654, 1600, 1581, 1552, 1469, 1398, 1331 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.23 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.41 (m, 10H), 7.46 (d, 1H, H_β , $J=15.6$ Hz), 7.67 (d, 1H, H_α , $J=15.6$ Hz), 7.90 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.4 (CH_2), 123.4 (C_β), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 131.0 (CH), 133.4 (C), 134.4 (C), 134.9 (C), 135.1 (C), 136.3 (C), 141.7 (C_α), 144.5 (C), 188.6 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,3-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95k)



Fórmula molecular: C₂₄H₂₂O₃S

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 72%

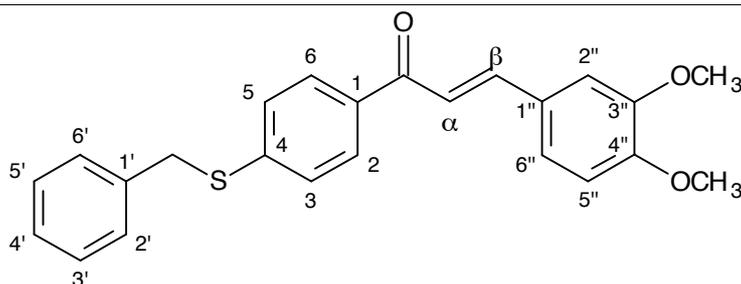
Punto de fusión: 161 – 163 °C

IR (KBr): 1654, 1594, 1472, 1398, 1338 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.87 (s, 3H, 3''OCH₃), 3.88 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 6.95 (dd, 1H, H_{4''}, J=8.2; 1.5 Hz), 7.08 (t, 1H, H_{5''}, J=7.9 Hz), 7.23-7.36 (m, 8H), 7.55 (d, 1H, H_β, J=16.1 Hz), 7.91 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 37.6 (CH₂), 56.0 (3''OCH₃), 61.3 (2''OCH₃), 114.4 (CH), 119.9 (CH), 123.6 (CH), 124.2 (C_β), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (C), 135.5 (C), 136.5 (C), 139.6 (C_α), 143.7 (C), 149.1 (C), 153.3 (C), 189.7 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95I)



Fórmula molecular: C₂₄H₂₂O₃S

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 66%

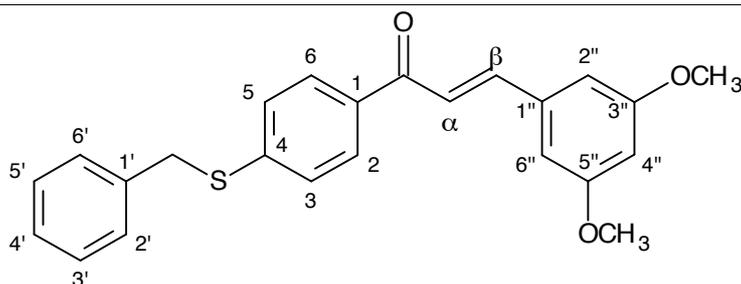
Punto de fusión: 158 – 160 °C

IR (KBr): 1669, 1580, 1441, 1400, 1380, 1132 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.92 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.93 (s, 3H, 3''OCH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 6.88 (d, 1H, H_{5''}, J=9.8 Hz), 7.13 (d, 1H, H_{2''}, J=1.9 Hz), 7.21 (dd, 1H, H_{6''}, J=8.6; 2.2 Hz), 7.27-7.37 (m, 8H), 7.74 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz), 7.90 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 37.1 (CH₂), 56.0 (4''OCH₃), 56.1 (3''OCH₃), 112.8 (CH), 114.5 (CH), 120.5 (CH), 123.8 (C_β), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (C), 135.5 (C), 136.5 (C), 140.6 (C_α), 143.7 (C), 149.7 (C), 151.6 (C), 188.9 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95m)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_3S$

Masa molecular: 390.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 85%

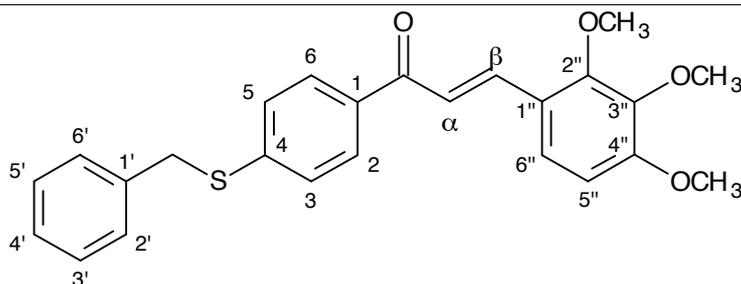
Punto de fusión: 114 – 116 °C

IR (KBr): 1661, 1590, 1453, 1421 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.82 (s, 6H, 3''OCH₃, 5''OCH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 6.51 (t, 1H, H_{4''}, $J=2.2$ Hz), 6.75 (d, 2H, H_{2''}, H_{6''}, $J=2.2$ Hz), 7.25-7.38 (m, 7H), 7.42 (d, 1H, H _{β} , $J=15.6$ Hz), 7.69 (d, 1H, H _{α} , $J=15.6$ Hz), 7.89 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.5 (CH₂), 55.5 (3''OCH₃, 5''OCH₃), 102.9 (C_{4''}), 106.5 (C_{2''}, C_{6''}), 122.5 (C _{β}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 135.4 (C), 136.5 (C), 137.0 (C), 144.0 (C), 144.7 (C _{α}), 161.2 (C_{3''}, C_{5''}), 189.2 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95n)



Fórmula molecular: $C_{25}H_{24}O_4S$

Masa molecular: 420.52

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 42%

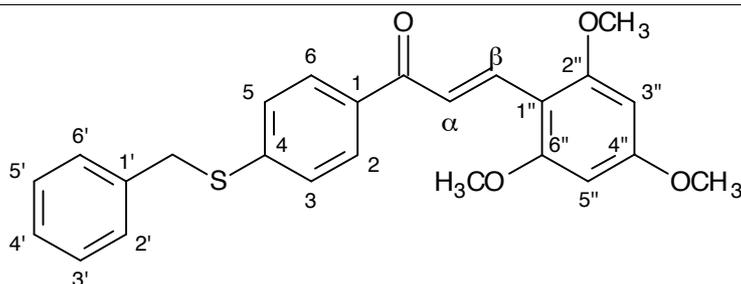
Punto de fusión: 130 – 132 °C

IR (KBr): 2944, 1648, 1594, 1491, 1459, 1405, 1331 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.89 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.90 (s, 3H, 3''OCH₃), 3.91 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.21 (s, 2H, CH₂), 6.74 (d, 1H, H_{5''}, $J=8.6$ Hz), 7.26-7.32 (m, 7H), 7.43 (d, 1H, H _{β} , $J=15.6$ Hz), 7.46-7.49 (m, 3H, H₂, H₆, H_{6''}), 7.61 (d, 1H, H _{α} , $J=15.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 38.2 (CH₂), 56.2 (4''OCH₃), 61.1 (2''OCH₃), 62.1 (3''OCH₃), 107.5 (C_{5''}), 125.7 (C_{6''}), 126.3 (C _{β}), 127.0 (C), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 132.9 (C), 136.9 (C), 139.9 (C), 142.3 (C), 142.4 (C _{α}), 153.8 (C), 157.1 (C), 190.7 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (95o)



Fórmula molecular: $C_{25}H_{24}O_4S$

Masa molecular: 420.52

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 35%

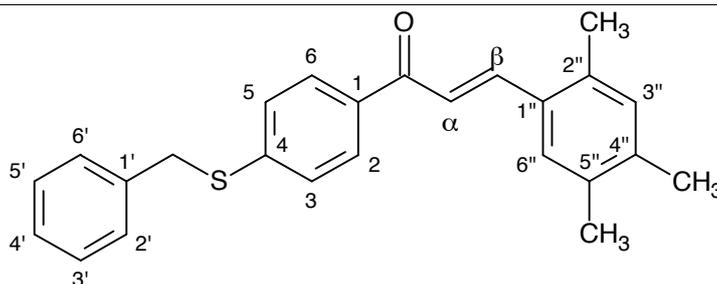
Punto de fusión: 136 – 138 °C

IR (KBr): 1645, 1590, 1562, 1466, 1453, 1331 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.84 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.89 (s, 6H, 2''OCH₃, 6''OCH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂), 6.12 (s, 2H, H_{3''}, H_{5''}), 7.26-7.37 (m, 7H), 7.83 (d, 1H, H _{β} , $J=16.0$ Hz), 7.89 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.4$ Hz), 8.23 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 37.8 (CH₂), 55.4 (4''OCH₃), 55.9 (2''OCH₃, 6''OCH₃), 90.8 (C_{3''}, C_{5''}), 106.9 (C), 122.0 (C _{β}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 135.9 (C _{α}), 136.8 (C), 142.5 (C), 161.8 (C_{2''}, C_{6''}), 163.2 (C_{4''}), 191.0 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(2,4,5-trimetilfenil)prop-2-en-1-ona (95p)



Fórmula molecular: C₂₅H₂₄OS

Masa molecular: 372.52

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 60%

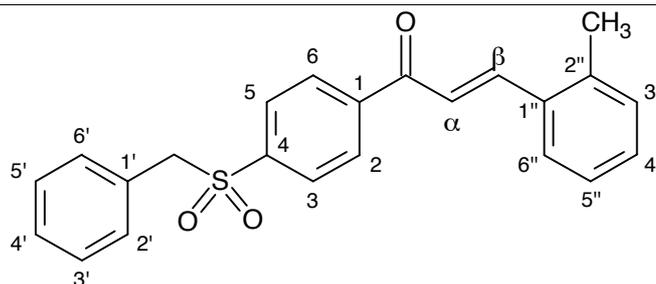
Punto de fusión: 159 – 161 °C

IR (KBr): 1654, 1594, 1491, 1341, 1315 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.25 (s, 3H, 4''CH₃), 2.26 (s, 3H, 5''CH₃), 2.40 (s, 3H, 2''CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 6.99 (s, 1H, H_{3''}), 7.27-7.36 (m, 7H), 7.42 (s, 1H, H_{6''}), 7.46 (d, 1H, H_β, J=15.3 Hz), 7.92 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, H_α, J=15.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 19.2 (4''CH₃), 19.3 (5''CH₃), 19.6 (2''CH₃), 37.6 (CH₂), 121.6 (C_β), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 131.4 (C), 132.4 (C_{3''}), 134.5 (C), 135.7 (C), 136.0 (C), 136.5 (C), 139.5 (C), 142.5 (C_α), 143.6 (C), 188.9 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonyl)fenil]-3-(2-metilfenil)prop-2-en-1-ona (96a)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₀O₃S

Masa molecular: 376.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 38%

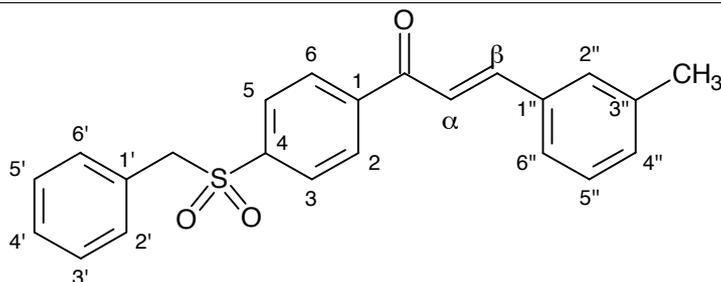
Punto de fusión: 140 – 142 °C

IR (KBr): 1688, 1580, 1391 1310 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 7.0'8 (t, 2H, H_{3''}, H_{5''}, J=6.7 Hz), 7.23-7.32 (m, 8H), 7.36 (d, 1H, H_β, J=15.6 Hz), 7.71 (t, 1H, H_{4''}, J=8.6 Hz), 8.02 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.6 Hz), 8.12 (d, 1H, H_α, J=15.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 19.9 (2''CH₃), 62.9 (CH₂), 123.2 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (CH), 131.0 (CH), 134.2 (C), 135.7 (C), 136.5 (C), 138.2 (C), 142.8 (CH), 145.9 (C), 190.6 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonyl)fenil]-3-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona (96b)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}O_3S$

Masa molecular: 376.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 70%

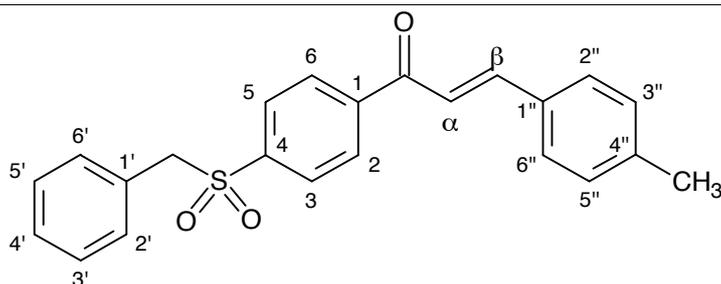
Punto de fusión: 170 – 172 °C

IR (KBr): 1687, 1580, 1510, 1390, 1330 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 2.39 (s, 3H, CH_3), 4.33 (s, 2H, CH_2), 7.07 (t, 1H, $H_{5''}$, $J=6.4$ Hz), 7.34-7.34 (m, 8H), 7.42 (d, 1H, H_{β} , $J=15.6$ Hz), 7.80 (d, 1H, H_{α} , $J=15.6$ Hz), 8.01 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J=8.7$ Hz), 7.97 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 21.3 ($3''CH_3$), 62.9 (CH_2), 123.2 (C_{β}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 131.4 (CH), 137.0 (C), 138.8 (C), 143.9 (C), 144.9 (C_{α}), 146.3 (C), 189.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonyl)fenil]-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (96c)



Fórmula molecular: C₂₃H₂₀O₃S

Masa molecular: 376.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 82%

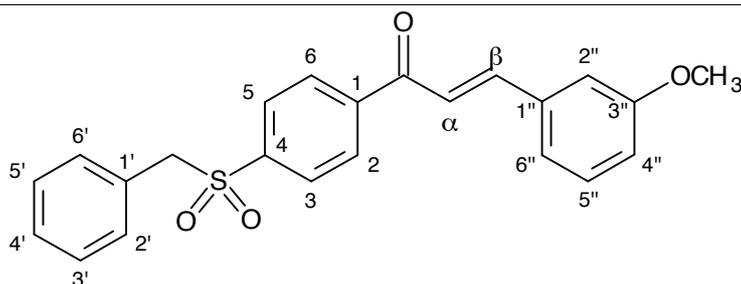
Punto de fusión: 202 – 204 °C

IR (KBr): 1689, 1650, 1577, 1331, 1312 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 4.34 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 2H, H_{3'}, H_{5''}, J=6.7 Hz), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, H_β, J=15.8 Hz), 7.52 (d, 2H, H_{2''}, H_{6''}, J=8.1 Hz), 7.72 (d, 2H, H₃, H₅, J=8.2 Hz), 7.77 (d, 1H, H_α, J=15.8 Hz), 7.99 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 21.5 (4''CH₃), 63.1 (CH₂), 120.1 (CH), 125.6 (C_β), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.9 (CH), 133.0 (C), 135.1 (C), 136.1 (C), 141.0 (C), 145.4 (C), 144.7 (C_α), 190.2 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96d)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}O_4S$

Masa molecular: 392.47

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 75%

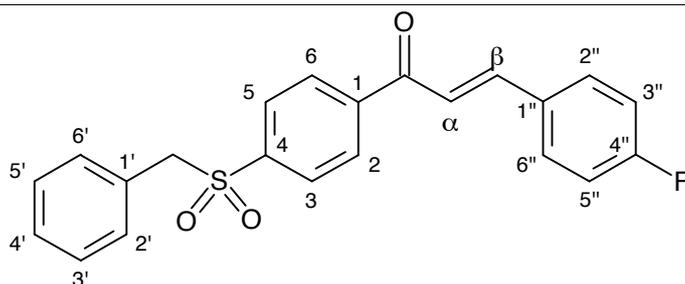
Punto de fusión: 185 – 187 °C

IR (KBr): 1654, 1597, 1558, 1488, 1405, 1312 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.84 (s, 3H, $3''OCH_3$), 4.32 (s, 2H, CH_2), 6.98 (dd, 1H, $H_{6''}$, $J=8.4$; 2.2 Hz), 7.11 (d, 1H, $H_{2''}$, $J=2.2$ Hz), 7.21-7.31 (m, 7H), 7.39 (d, 1H, H_{β} , $J=15.6$ Hz), 7.55 (d, 1H, H_{α} , $J=15.6$ Hz), 7.72 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J=8.4$ Hz), 8.01 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 56.0 ($3''OCH_3$), 61.5 (CH_2), 113.0 ($C_{2''}$), 116.0 ($C_{6''}$), 122.1 (CH), 122.7 (C_{β}), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (CH), 135.9 (C), 137.2 (C), 140.9 (C), 143.1 (C_{α}), 159.9 ($C_{3''}$), 190.1 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonyl)fenil]-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (96e)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}FO_3S$

Masa molecular: 380.43

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 52%

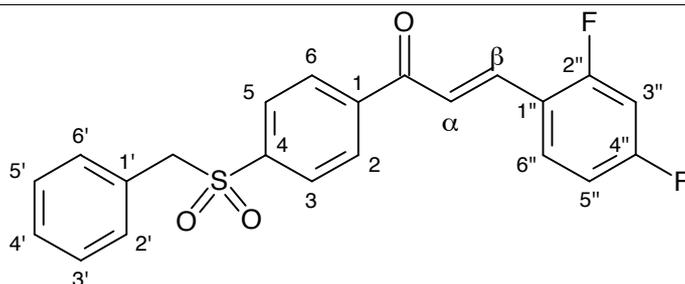
Punto de fusión: 192 – 194 °C

IR (KBr): 3488, 1654, 1597, 1581, 1453, 1414, 1309 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.11 (t, 2H, $H_{3''}$, $H_{5''}$, $J=8.6$ Hz), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.35 (d, 1H, H_{β} , $J=15.8$ Hz), 7.63 (dd, 2H, $H_{2''}$, $H_{6''}$, $J=8.6$; 5.4 Hz), 7.73 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J=8.6$ Hz), 7.77 (d, 1H, H_{α} , $J=15.6$ Hz), 8.00 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=8.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 62.9 (CH_2), 116.2 ($C_{3''}$), 116.5 ($C_{5''}$), 121.3 (C_{β}), 127.8 (C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.6 ($C_{2''}$), 130.7 ($C_{6''}$), 130.9 (CH), 141.4 (C), 142.3 (C), 145.2 (C_{α}), 189.1 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-(2,4-difluorfenil)prop-2-en-1-ona (96f)



Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}F_2O_3S$

Masa molecular: 398.42

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 47%

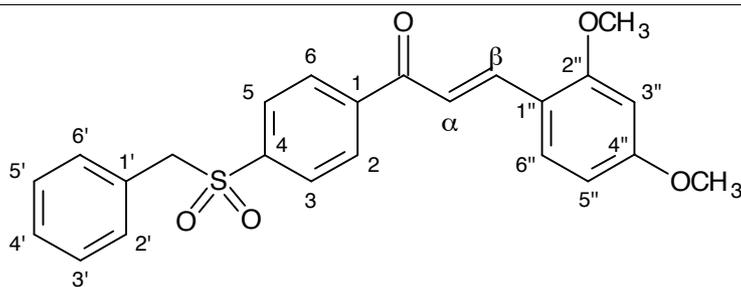
Punto de fusión: 205 – 207 °C

IR (KBr): 1658, 1603, 1584, 1501, 1430, 1398, 1312 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 4.35 (s, 2H, CH_2), 6.84-6.97 (m, 3H, $H_{3''}$, $H_{5''}$, $H_{6''}$), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.48 (d, 1H, H_{β} , $J=15.8$ Hz), 7.86 (d, 1H, H_{α} , $J=15.8$ Hz), 7.91 (d, 2H, H_3 , H_5 , $J=8.4$ Hz), 7.99 (d, 2H, H_2 , H_6 , $J=6.9$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 62.9 (CH_2), 104.6 (C), 105.0 (C), 112.2 (C), 112.7 (C), 119.1 (C), 123.7 (C_{β}), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.8 (CH), 131.1 (CH), 131.3 (C), 131.4 (CH), 138.2 (C), 141.5 (C), 142.1 (C_{α}), 189.3 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-(2,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (96g)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_5S$

Masa molecular: 422.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 58%

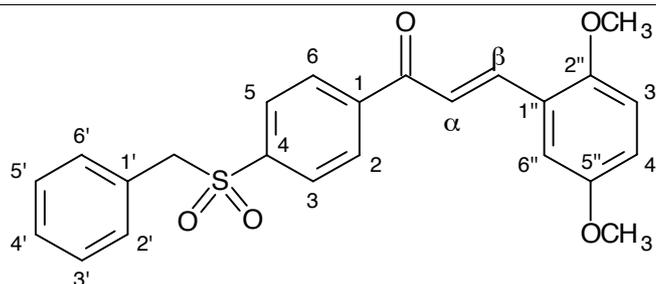
Punto de fusión: 129 – 131 °C

IR (KBr): 1660, 1581, 1500, 1331 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.81 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.85 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 6.41 (d, 1H, H_{3''}, $J=2.2$ Hz), 6.48 (dd, 1H, H_{5''}, $J=8.4$; 2.2 Hz), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, H _{β} , $J=15.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, H_{6''}, $J=8.4$ Hz), 7.77 (d, 2H, H₃, H₅, $J=8.6$ Hz), 7.82 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.6$ Hz), 7.99 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 55.0 (4''OCH₃), 55.1 (2''OCH₃), 63.1 (CH₂), 98.9 (C_{3''}), 105.1 (C_{5''}), 116.9 (C), 122.0 (C _{β}), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 130.9 (CH), 137.2 (C), 142.5 (CH), 143.4 (C _{α}), 149.2 (C), 161.5 (C_{4''}), 163.9 (C_{2''}), 189.4 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (96h)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_5S$

Masa molecular: 422.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 72%

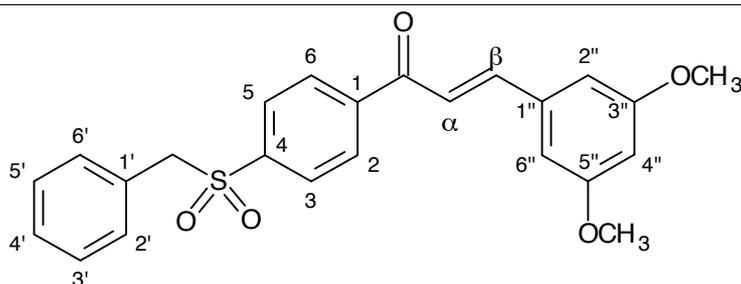
Punto de fusión: 176 – 178 °C

IR (KBr): 1681, 1610, 1530, 1488, 1432, 1390 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.79 (s, 3H, 5''OCH₃), 3.82 (s, 3H, 2''OCH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 6.83 (d, 1H, H_{3''}, $J=8.6$ Hz), 6.94 (dd, 1H, H_{4''}, $J=8.6$; 2.2 Hz), 7.11 (d, 1H, H_{6''}, $J=2.2$ Hz), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.41 (d, 1H, H _{β} , $J=15.8$ Hz), 7.68 (d, 2H, H₃, H₅, $J=8.4$ Hz), 7.81 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.4$ Hz), 8.00 (d, 1H, H _{α} , $J=15.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 55.8 (5''OCH₃), 56.1 (2''OCH₃), 62.9 (CH₂), 112.6 (C_{3''}), 114.2 (C_{6''}), 117.1 (C_{4''}), 123.5 (C _{β}), 124.8 (C), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 135.1 (C), 136.0 (C), 141.4 (C _{α}), 144.5 (C), 153.6 (C), 153.7 (C), 189.8 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonyl)fenil]-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (96i)



Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}O_5S$

Masa molecular: 422.49

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 90%

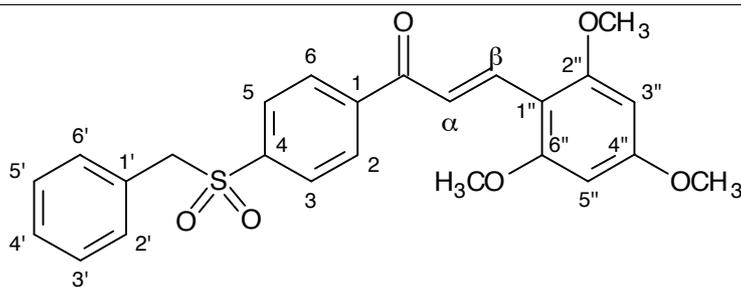
Punto de fusión: 135 – 137 °C

IR (KBr): 1680, 1591, 1500, 1441, 1312 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ 3.84 (s, 6H, 3''OCH₃, 5''OCH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 6.49 (t, 1H, H_{4''}, $J=2.2$ Hz), 6.77 (d, 2H, H_{2''}, H_{6''}, $J=2.1$ Hz), 7.19-7.25 (m, 5H), 7.39 (d, 1H, H _{β} , $J=15.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, H _{α} , $J=15.6$ Hz), 7.88 (d, 2H, H₃, H₅, $J=8.6$ Hz), 8.01 (d, 2H, H₂, H₆, $J=8.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 67.5 MHz) δ 56.0 (3''OCH₃, 5''OCH₃), 63.2 (CH₂), 102.7 (C_{4''}), 106.1 (C_{2''}, C_{6''}), 123.5 (C _{β}), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 135.0 (C), 136.1 (C), 137.3 (C), 145.1 (C), 144.7 (C _{α}), 161.5 (C_{3''}, C_{5''}), 189.0 (C=O).

(2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (96j)



Fórmula molecular: C₂₅H₂₄O₆S

Masa molecular: 452.52

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 51%

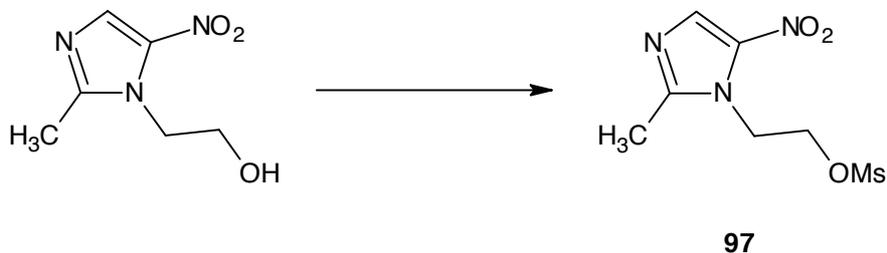
Punto de fusión 184 – 186 °C

IR (KBr): 1651, 1600, 1555, 1466, 1318 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.85 (s, 3H, 4''OCH₃), 3.88 (s, 6H, 2''OCH₃, 6''OCH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 6.12 (s, 2H, H_{3''}, H_{5''}), 7.08 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J=7.9 Hz), 7.21-7.30 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}), 7.69 (d, 2H, H₃, H₅, J=8.2 Hz), 7.75 (d, 1H, H_β, J=15.8 Hz), 7.97 (d, 2H, H₂, H₆, J=8.7 Hz), 8.24 (d, 1H, H_α, J=15.8 Hz).

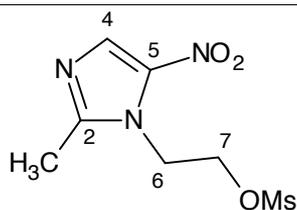
RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ 55.5 (4''OCH₃), 55.9 (2''OCH₃, 6''OCH₃), 63.0 (CH₂), 90.7 (C_{3''}, C_{5''}), 106.5 (C), 121.6 (C_β), 127.9 (C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.9 (C_{2'}, C_{6'}), 138.0 (C_α), 140.4 (C), 143.7 (C), 162.1 (C_{2''}, C_{6''}), 163.9 (C_{4''}), 191.3 (C=O).

6.2.4.- Procedimiento para la síntesis del intermediario metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo (97).



En un balón fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se agregó 11,6 mmol de metronidazol comercialmente disponible, 23,4 mmol de Et₃N y 23,4 mmol de MsCl en CH₂Cl₂ seco. La reacción se dejó bajo atmósfera inerte, temperatura ambiente y agitación continua por 1 hora. Transcurrido ese tiempo se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (200 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se juntaron, se lavó con dos porciones de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El polvo blanco resultante fue purificado por cromatografía de columna, eluyéndolo con una fase móvil CH₂Cl₂/MeOH (98:2), para dar un polvo blanco con un rendimiento de 96%.¹²⁴

Metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo (97)



Fórmula molecular: C₇H₁₁N₃O₅S

Masa molecular: 249.24

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 96%

Número de registro CAS [30746-54-4].

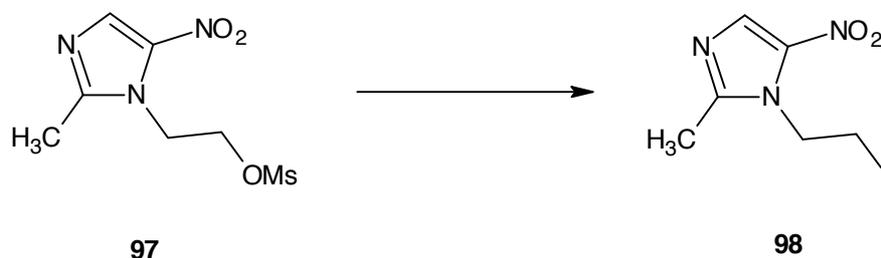
Punto de fusión: 138-140 °C (lit. pf. 139-140 °C).

IR (KBr) 3024, 2934, 1526, 1260, 745 cm⁻¹

RMN ¹H (acetona-*d*₆, 300 MHz) δ 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.09 (s, 3H, -SO₂CH₃), 4.66 (t, 2H, H₇, *J*=5.0 Hz), 4.79 (t, 2H, H₆, *J*=5.0 Hz), 7.93 (s, 1H, H₄).

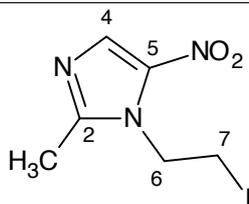
RMN ¹³C (acetona-*d*₆, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 37.2 (-OSO₂CH₃), 46.3 (C₆), 69.2 (C₇), 133.6 (C₄), 152.6 (C₂).

6.2.5.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol (98).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disolvieron 11,2 mmol de **97** y 56 mmol de NaI en acetona seca, a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó en reflujo, agitación continua y atmósfera inerte por 48 horas. Transcurrido ese tiempo, se evaporó el solvente a presión reducida, se diluyó con 100 mL de agua destilada y 100 mL de AcOEt, las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 mL de AcOEt. Las capas orgánicas se juntaron, se lavó con dos porciones de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida para dar el compuesto **98** como un polvo amarillo con rendimiento de 96%.¹²⁵

1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol (98)



Fórmula molecular: C₆H₈IN₃O₂

Masa molecular: 281.05

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 96%

Número de registro CAS [16156-90-4].

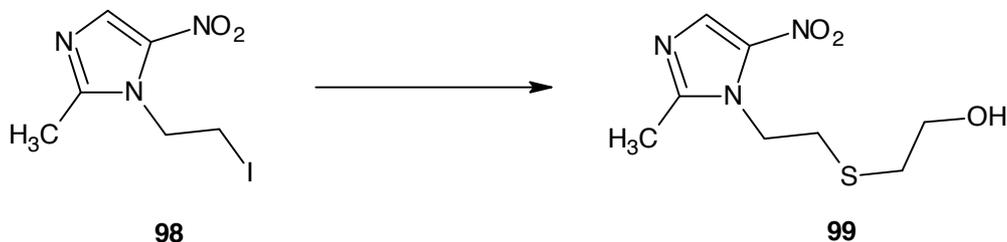
Punto de fusión: 78-80 °C (lit. pf. 78.5-79.5 °C).

IR (KBr) 1523, 1459, 1417, 1363 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.45 (t, 2H, H₇, J=7.0 Hz), 4.62 (t, 2H, H₆, J=7.0 Hz), 7.96 (s, 1H, H₄).

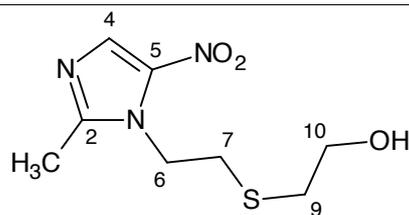
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 0.1 (C₇), 14.8 (2CH₃), 48.0 (C₆), 133.5 (C₄), 150.5 (C₂).

6.2.6.- Procedimiento para la síntesis del intermediario 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etanol (99).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 10,6 mmol de 2-mercaptoetanol y 10,6 mmol de K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo, se dejó reaccionar por 30 minutos y se adicionaron 5,3 mmol de **98**. La mezcla resultante se dejó en reflujo, agitación continua y atmósfera inerte por 12 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Seguidamente se añadió una porción de 100 mL de agua destilada y una porción de 100 mL de AcOEt, se separaron ambas capas y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 mL de AcOEt. Las capas orgánicas se juntaron, se lavó con dos porciones de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto resultante fue purificado por cromatografía de columna, eluyéndolo con una fase móvil AcOEt:Ciclohexano (7:3) y luego $CH_2Cl_2/MeOH$ (98:2), para dar un polvo amarillo con un rendimiento de 77%.

2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etanol (99)



Fórmula molecular: C₈H₁₃N₃O₃S

Masa molecular: 231.27

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 77%

Punto de fusión: 79-80 °C.

IR (KBr) 3344, 1536, 1478, 1465 y 1420 cm⁻¹

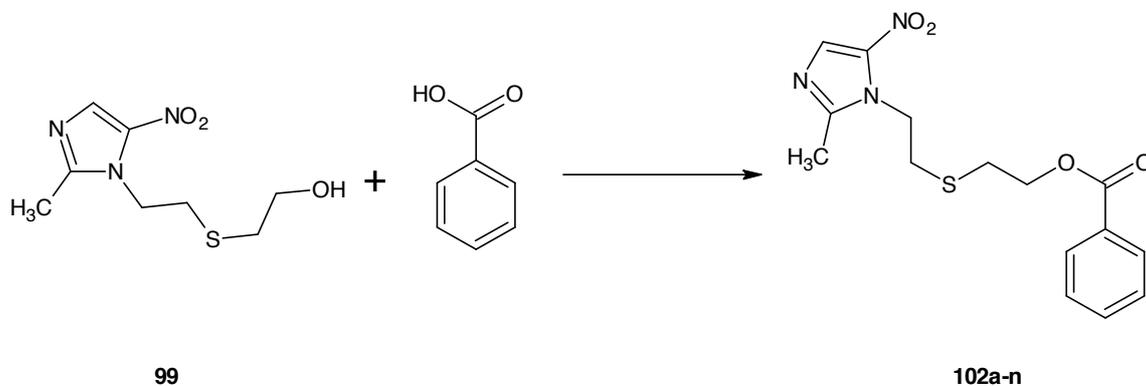
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.73 (t, 2H, H₉, *J*=5.9 Hz), 2.93 (t, 2H, H₇, *J*=7.3 Hz), 3.78 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.9 Hz), 4.49 (t, 2H, H₆, *J*=7.3 Hz) 7.95 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 31.6 (C₇), 35.5 (C₉), 46.4 (C₆), 61.3 (C₁₀), 133.3 (C₄), 150.6 (C₂).

Análisis calculado para C₈H₁₃N₃O₃S: C 41.55; H 5.67; N 18.17

Análisis encontrado para C₈H₁₃N₃O₃S: C 41.59; H 5.68; N 18.35

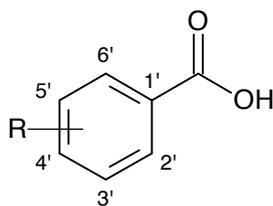
6.2.7.- Procedimiento general para la síntesis de benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo 102(a-n).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 0,3 mmol del ácido carboxílico correspondiente, 0,3 mmol de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 0,1 mmol de 4-dimetilamino piridina (DMAP) en CH₂Cl₂ seco. La mezcla resultante se dejó bajo atmósfera inerte, a 0°C y agitación continua por 30 minutos. Seguidamente se añadió 0,25 mmol de **99** previamente disuelto en 3 mL de CH₂Cl₂ seco. Se dejó la reacción en agitación continua por 12 horas a temperatura ambiente y atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se agregó una porción de 10 mL de solución saturada de NaHCO₃, se separaron ambas capas y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 mL de CH₂Cl₂. Se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con una porción de 50 mL de agua destilada, una porción de 50 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. Los compuestos de interés se obtuvieron al purificarlos por cromatografía de columna (AcOEt:ciclohexano 7:3).¹²⁶

Tabla IV. Ácidos benzoicos de partida para la esterificación de la serie de derivados

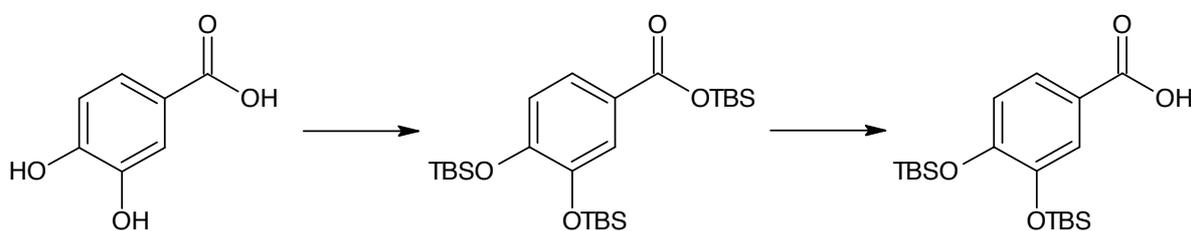
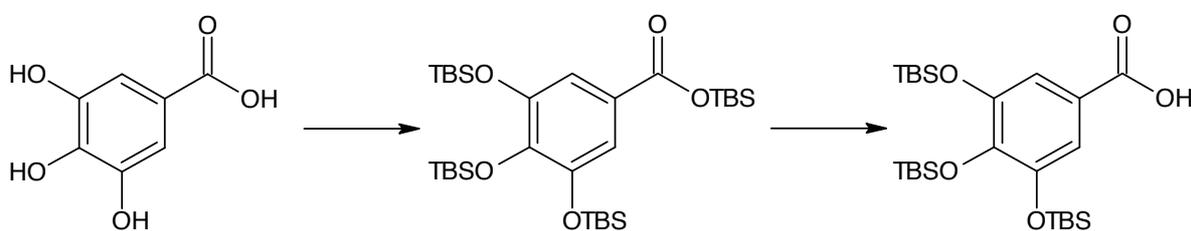
102a-l



Ácido benzoico	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	OCH ₃	H	H	H	H
b	H	H	OCH ₃	H	H
c	H	H	CF ₃	H	H
d	H	H	tBu	H	H
e	H	CH ₃	H	CH ₃	H
f	H	NO ₂	OCH ₃	H	H
g	NO ₂	H	H	CH ₃	H
h	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
i	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
j	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
k	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
l	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H

Tabla V. Ácidos benzoicos de partida para la esterificación de la serie de derivados **102m-n**

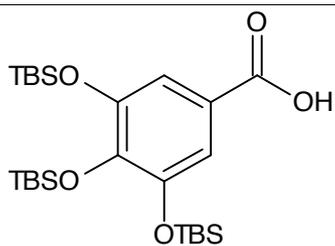
Ácido benzoico	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
m	H	OH	OH	OH	H
n	H	OH	OH	H	H



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 5 mmol del ácido gálico o del ácido protocatecoico respectivamente, 30 mmol de cloruro de terbutildimetil silano y 50 mmol de imidazol en dimetilformamida (DMF) seca. La mezcla resultante se dejó bajo atmósfera inerte, a temperatura ambiente y agitación continua por 24 horas. Transcurrido este tiempo, se agregó una porción de 25 mL de éter etílico, se separaron ambas capas y la capa de DMF se extrajo con dos porciones adicionales de 25 mL de éter etílico. Se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con una porción de 50 mL de agua destilada, una porción de 50 mL de

solución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. Posteriormente, en un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se añadió el material crudo y una mezcla de AcOH:H₂O (3:1) en 50 mL de tetrahidrofurano (THF) seco. La mezcla resultante se dejó bajo agitación continua por 24 horas. Transcurrido este tiempo, se agregó sobre 400 mL de agua-hielo y se extrajo con tres porciones de 150 mL de AcOEt. Se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con una porción de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida, para dar los ácidos gálico y protocatecoico protegidos respectivamente.¹²⁷

Ácido 3,4,5-tris(terbutildimetilsililoxi)benzoico



Fórmula molecular: $C_{25}H_{48}O_5Si_3$

Masa molecular: 512.90

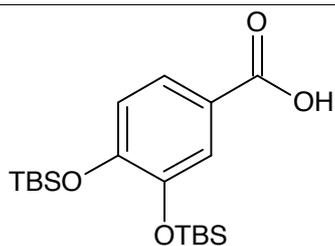
Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 94%

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.15 (s, 6H), 0.25 (s, 12H), 0.95(s, 18H), 0.99 (s, 9H), 7.28 (s, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ -3.9, -3.6, 18.5, 18.8, 26.1, 26.2, 116.1, 121.4, 143.9, 148.4, 171.9.

Ácido 3,4-bis(terbutildimetilsililoxi)benzoico



Fórmula molecular: C₁₉H₃₄O₄Si₂

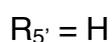
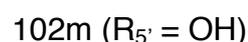
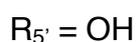
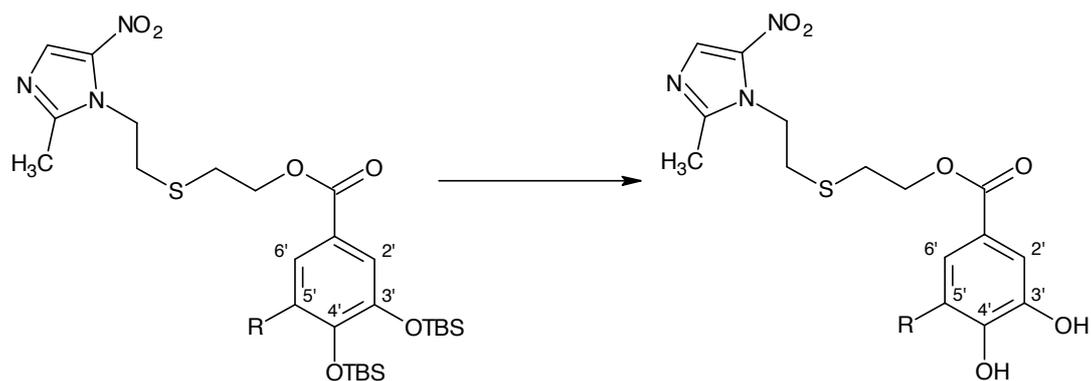
Masa molecular: 382.64

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 98%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.24 (s, 6H), 0.25 (s, 6H), 1.01(s, 18H), 6.89 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.61 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.64 (dd, 1H, J=8.3, 2.1 Hz).

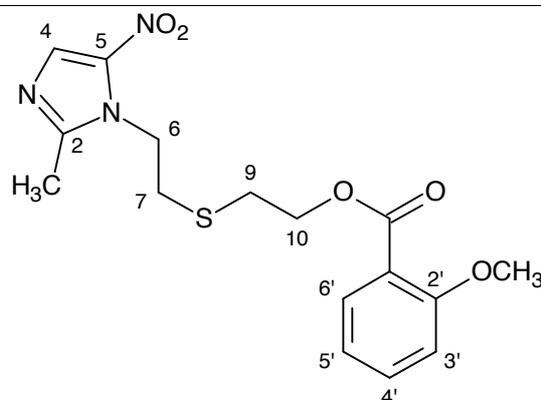
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ -4.0, -3.9, 18.7, 26.0, 26.1, 120.7, 122.9, 124.6, 146.9, 152.6, 172.3.



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 0.5 mmol del material de partida, 1.5 mmol de AcOH (modificación propia del método) y 1.5 mmol de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 0.1M en THF) en tetrahidrofurano (THF) seco. La mezcla resultante se dejó bajo atmósfera inerte, a 0°C hasta temperatura ambiente y agitación continua por 3 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el solvente a presión reducida, se disolvió el producto crudo en 50 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), se lavó con una porción de 50 mL de solución saturada de NaHCO_3 , se separaron ambas capas. La capa orgánica se lavó con una porción de 50 mL de agua destilada, una porción de 50 mL de solución saturada de NaCl , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. Los compuestos de interés se obtuvieron al purificarlos por cromatografía de columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9.5:0.5 – 9:1).¹²⁸

2-metoxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo

(102a)



Fórmula molecular: $C_{16}H_{19}N_3O_5S$

Masa molecular: 365.40

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 74%

Punto de fusión: 90 – 92 °C

IR (Zn-Zr): 3112, 1719, 1519, 1450 cm^{-1}

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.88 (t, 2H, H₉, $J=6.7$ Hz), 2.97 (t, 2H, H₇, $J=7.1$ Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (t, 2H, H₁₀, $J=6.6$ Hz), 4.47 (t, 2H, H₆, $J=7.1$ Hz), 6.96 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}), 7.46 (m, 1H, H_{3'}), 7.77 (dd, 1H, H_{6'}, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

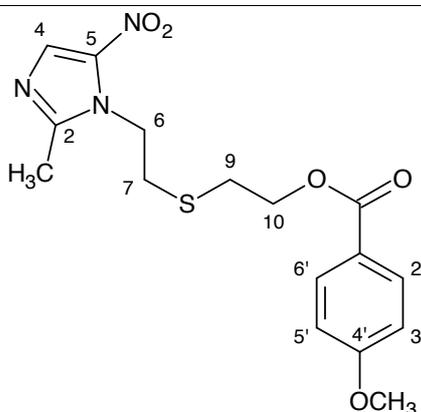
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.1 (C₇), 32.0 (C₉), 46.2 (C₆), 56.0 (2OCH₃), 63.6 (C₁₀), 112.2 (C_{4'}), 119.6 (C_{1'}), 120.3 (C_{5'}), 131.7 (C_{6'}), 133.3 (C₄), 133.9 (C_{3'}), 150.6 (C₂), 159.3 (C_{2'}), 165.8 (OC=O).

Análisis calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_5S$: C 52.59; H 5.24; N 11.50

Análisis encontrado para $C_{16}H_{19}N_3O_5S$: C 52.63; H 5.27; N 11.72

4-metoxibenzoato de 2-{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo

(102b)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₃O₅S

Masa molecular: 365.40

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 94%

Punto de fusión: 96 – 98 °C

IR (Zn-Zr): 2360, 1700, 1680, 1507, 1453 cm⁻¹

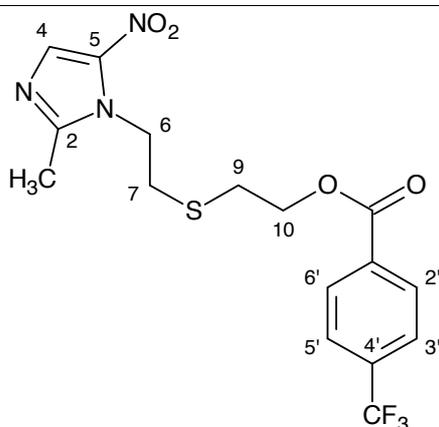
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.86 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 2.95 (t, 2H, H₇, *J*=6.0 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.0 Hz), 4.46 (t, 2H, H₆, *J*=6.0 Hz), 6.89 (d, 2H, H_{3'},H_{5'}, *J*=9.0 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄), 7.94 (d, 2H, H_{2'},H_{6'}, *J*=9.0 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.1 (C₇), 31.9 (C₉), 46.2 (C₆), 55.5 (4'OCH₃), 63.2 (C₁₀), 113.7 (C_{3'},C_{5'}), 122.1 (C_{1'}), 131.7 (C_{2'},C_{6'}), 133.2 (C₄), 138.4 (C₅), 150.5 (C₂), 163.6 (C_{4'}), 166.0 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₆H₁₉N₃O₅S: C 52.59; H 5.24; N 11.50

Análisis encontrado para C₁₆H₁₉N₃O₅S: C 52.67; H 5.25; N 11.61

4-(trifluorometil)benzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (102c)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₆F₃N₃O₄S

Masa molecular: 403.38

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 72%

Punto de fusión: 92 – 94 °C

IR (Zn-Zr): 3039, 1711, 1519, 1450, 1360 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 2.96 (t, 2H, H₇, *J*=7.1 Hz), 4.48 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.69 (d, 2H, H_{3'},H_{5'}, *J*=8.2 Hz), 7.93 (s, 1H, H₄), 8.12 (d, 2H, H_{2'},H_{6'}, *J*=8.1 Hz).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -63.14.

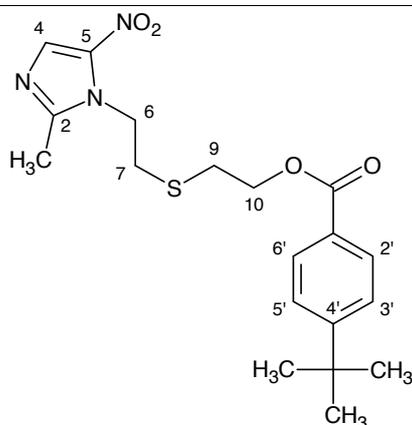
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 31.0 (C₇), 31.9 (C₉), 46.2 (C₆), 63.9 (C₁₀), 125.6 (C_{3'},C_{5'}), 125.6 (C_{1'}), 130.1 (C_{2'},C_{6'}), 133.3 (C₄), 150.6 (C₂), 165.2 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₆H₁₆F₃N₃O₄S: C 47.64; H 4.00; N 10.42

Análisis encontrado para C₁₆H₁₆F₃N₃O₄S: C 47.67; H 4.03; N 10.67

4-terbutilbenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo

(102d)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₅N₃O₄S

Masa molecular: 391.48

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 83 – 85 °C

IR (Zn-Zr): 2962, 1711, 1605, 1527, 1454, 1352 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (s, 9H, 4CCH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.92 (t, 2H, H₉, *J*=6.0 Hz), 3.01 (t, 2H, H₇, *J*=7.3 Hz), 4.49 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.6 Hz), 4.53 (t, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 7.49 (d, 2H, H_{3'},H_{5'}, *J*=8.9 Hz), 7.97 (d, 2H, H_{2'},H_{6'}, *J*=6.5 Hz), 7.99 (s, 1H, H₄).

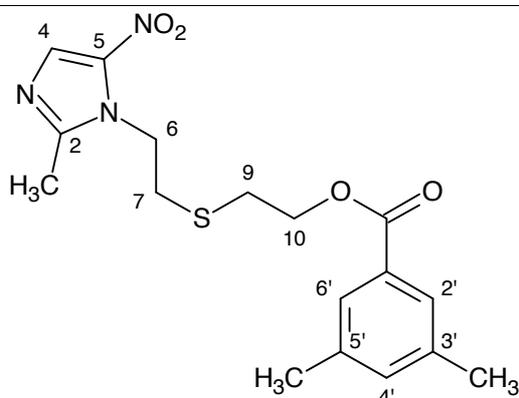
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 31.2 (4'CCH₃), 32.0 (C₇), 35.2 (C₉), 46.3 (C₆), 63.4 (C₁₀) 125.5 (C_{3'},C_{5'}), 127.0 (C_{1'}), 129.6 (C_{2'},C_{6'}), 133.2 (C₄), 150.6 (C₂), 157.0 (C₄), 166.4 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₉H₂₅N₃O₄S: C 58.29; H 6.44; N 10.73

Análisis encontrado para C₁₉H₂₅N₃O₄S: C 58.35; H 6.46; N 10.97

3,5-dimetilbenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo

(102e)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₄S

Masa molecular: 363.43

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 85 – 87 °C

IR (Zn-Zr): 2921, 1703, 1519, 1515 cm⁻¹

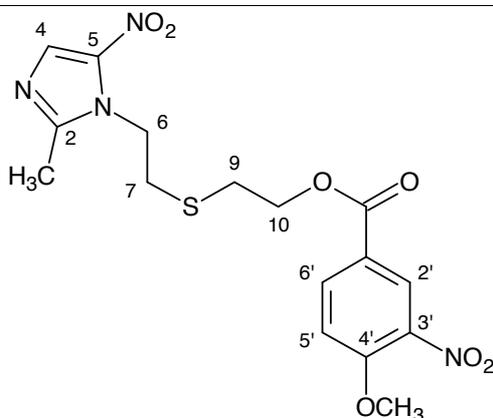
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.34 (s, 6H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=7.1 Hz), 4.45 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.7 Hz), 4.49 (t, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 7.18 (s, 1H, H_{4'}), 7.62 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.96 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 21.2 (3',5'CH₃), 31.1 (C₇), 32.2 (C₉), 46.3 (C₆), 63.5 (C₁₀), 127.4 (C_{2'},C_{6'}), 129.7 (C_{1'}), 133.2 (C₄), 135.0 (C_{4'}), 138.2 (C_{3'}, C_{5'}), 150.6 (C₂), 166.8 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁N₃O₄S: C 56.18; H 5.82; N 11.56

Análisis encontrado para C₁₇H₂₁N₃O₄S: C 56.23; H 5.82; N 11.87

**4-metoxi-3-nitrobenzoato de 2-[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-
il)etil]sulfanil}etilo (102f)**



Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₄O₇S

Masa molecular: 410.40

Estado físico: Sólido anaranjado amorfo.

Rendimiento: 84%

Punto de fusión: 118 – 120 °C

IR (Zn-Zr): 2923, 2360, 2325, 1711, 1514 cm⁻¹

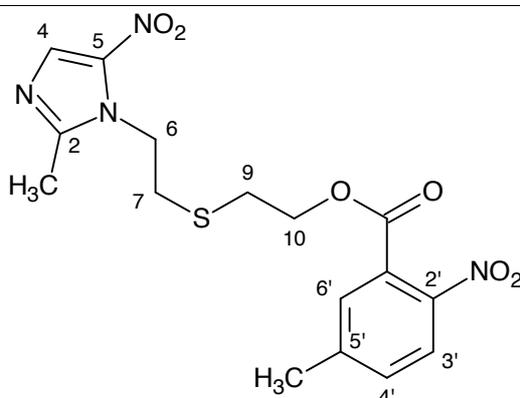
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, H₉, *J*=6.6 Hz), 2.97 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.6 Hz), 4.50 (t, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 7.15 (d, 1H, H₅, *J*=8.9 Hz), 7.94 (s, 1H, H₄), 8.19 (dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.2 Hz), 8.47 (d, 1H, H₂, *J*=2.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 31.1 (C₇), 31.9 (C₉), 46.2 (C₆), 57.0 (4'OCH₃), 63.8 (C₁₀), 113.4 (C₂), 122.3 (C₁), 127.4 (C₅), 133.4 (C₄), 135.5 (C₆), 139.4 (C₃), 150.6 (C₂), 156.4 (C₄), 164.3 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₄O₇S: C 46.83; H 4.42; N 13.65

Análisis encontrado para C₁₆H₁₈N₄O₇S: C 46.89; H 4.45; N 13.81

5-metil-2-nitrobenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (102g)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₄O₆S

Masa molecular: 394.40

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 88%

Punto de fusión: 88 – 90 °C

IR (Zn-Zr): 2970, 1728, 1589, 1523, 1458 cm⁻¹

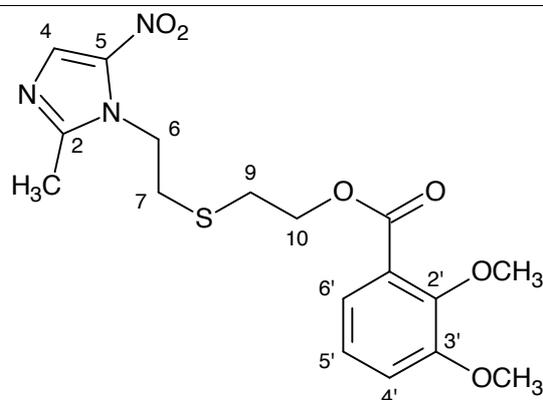
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.47 (s, 3H, 5'CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.86 (t, 2H, H₉, *J*=6.0 Hz), 2.94 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 4.46 (m, 4H, H₁₀, H₆), 7.40 (dd, 1H, H_{4'}, *J*=8.3, 2.6 Hz), 7.46 (s, 1H, H_{6'}), 7.86 (d, 1H, H_{3'}, 8.3 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 21.5 (5'CH₃), 30.4 (C₇), 31.9 (C₉), 46.1 (C₆), 64.8 (C₁₀), 124.3 (C_{6'}), 128.0 (C_{1'}), 130.1 (C_{3'}), 132.1 (C_{4'}), 133.3 (C₄), 145.0 (C_{2'}), 150.6 (C₂), 165.8 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₄O₆S: C 48.72; H 4.60; N 14.21

Análisis encontrado para C₁₆H₁₈N₄O₆S: C 48.72; H 4.61; N 14.45

**2,3-dimetoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo
(102h)**



Fórmula molecular: $C_{17}H_{21}N_3O_6S$

Masa molecular: 395.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 136 - 138

IR (Zn-Zr): 1723, 1523, 1458, 1421 cm^{-1}

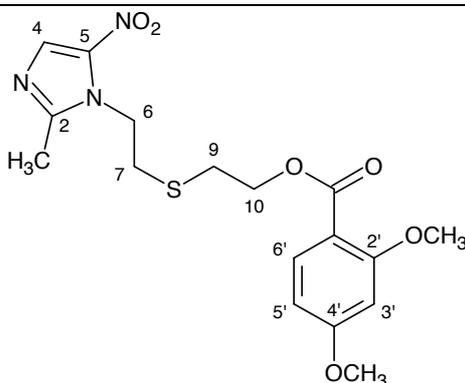
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.87 (t, 2H, H_9 , $J=6.7$ Hz), 2.95 (t, 2H, H_7 , $J=7.1$ Hz), 3.85 (s, 3H, $3'OCH_3$), 3.87 (s, 3H, $2'OCH_3$), 4.43 (t, 2H, H_{10} , $J=6.7$ Hz), 4.46 (t, 2H, H_6 , $J=7.1$ Hz), 7.05 (m, 2H, $H_{4'}$, $H_{6'}$), 7.28 (m, 1H, $H_{5'}$), 7.91 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ 14.5 ($2CH_3$), 31.0 (C_7), 31.9 (C_9), 46.1 (C_6), 56.1 (OCH_3), 61.6 (OCH_3), 63.6 (C_{10}), 116.1 ($C_{5'}$), 122.2 ($C_{4'}$), 123.9 ($C_{6'}$), 125.7 ($C_{1'}$), 133.2 (C_4), 149.2 ($C_{2'}$), 150.5 (C_2), 153.6 ($C_{3'}$), 166.0 ($OC=O$).

Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_6S$: C 51.64; H 5.35; N 10.63

Análisis encontrado para $C_{17}H_{21}N_3O_6S$: C 51.69; H 5.38; N 10.83

**2,4-dimetoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo
(102i)**



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₆S

Masa molecular: 395.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 141 – 143 °C

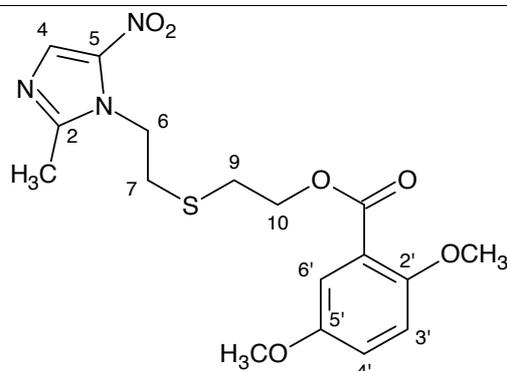
IR (Zn-Zr): 2941, 1715, 1609, 1458, 1417, 1237 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.87 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 2.97 (t, 2H, H₇, *J*=7.0 Hz), 3.84 (s, 3H, 4'OCH₃), 3.86 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.41 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.7 Hz), 4.48 (t, 2H, H₆, *J*=7.0 Hz), 6.48 (m, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7.82 (d, 1H, H_{6'}, *J*=8.9 Hz), 7.91 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 31.1 (C₇), 32.2 (C₉), 45.9 (C₆), 55.7 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 64.1 (C₁₀), 99.1 (C_{3'}), 105.1 (C_{5'}), 110.1 (C_{1'}), 133.7 (C₄), 134.3 (C_{6'}), 161.6 (C_{2'}), 164.8 (C_{4'}), 165.1 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁N₃O₆S: C 51.64; H 5.35; N 10.63

Análisis encontrado para C₁₇H₂₁N₃O₆S: C 51.72; H 5.35; N 10.87

2,5-dimetoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo**(102j)**Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₆S

Masa molecular: 395.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 135 – 137 °C

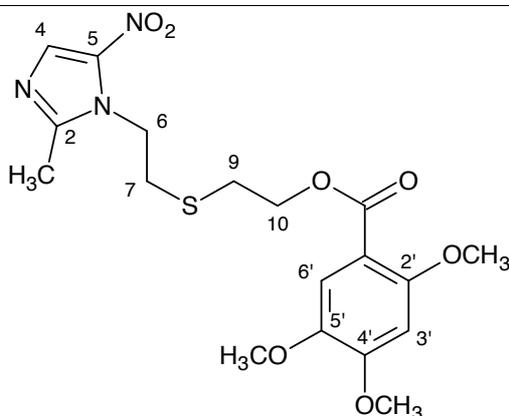
IR (Zn-Zr): 1719, 1523, 1499, 1458, 1421, 1360 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.88 (t, 2H, H₉, J=6.7 Hz), 2.97 (t, 2H, H₇, J=7.1 Hz), 3.77 (s, 3H, 5'OCH₃), 3.82 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.43 (t, 2H, H₁₀, J=6.7 Hz), 4.47 (t, 2H, H₆, J=7.0 Hz), 6.90 (d, 1H, H_{3'}, J=9.1 Hz), 7.01 (dd, 1H, H_{4'}, J=9.1, 3.2 Hz), 7.31 (d, 1H, H_{6'}, J=3.2 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.1 (C₇), 32.0 (C₉), 46.2 (C₆), 55.9 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 63.7 (C₁₀), 113.9.1 (C_{4'}), 116.3 (C_{3'}), 119.7 (C_{6'}), 120.1 (C_{1'}), 133.2 (C₄), 150.6 (C₂), 153.1 (C_{2'}), 153.7 (C₅), 165.7 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁N₃O₆S: C 51.64; H 5.35; N 10.63Análisis encontrado para C₁₇H₂₁N₃O₆S: C 51.66; H 5.37; N 10.72

2,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo (102k)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₃N₃O₇S

Masa molecular: 425.46

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 108 – 110 °C

IR (Zn-Zr): 2929, 2361, 1687, 1519, 1450 cm⁻¹

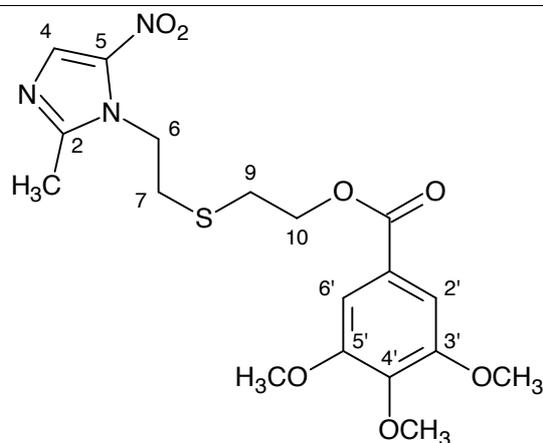
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.86 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 2.96 (t, 2H, H₇, *J*=7.1 Hz), 3.83 (s, 3H, 4'OCH₃), 3.85 (s, 3H, 5'OCH₃), 3.91 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.40 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.7 Hz), 4.46 (t, 2H, H₆, *J*=7.0 Hz), 6.49 (s, 1H, H_{3'}), 7.36 (s, 1H, H_{6'}), 7.91 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.1 (C₇), 32.0 (C₉), 46.8 (C₆), 56.1 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 63.3 (C₁₀), 97.7 (C_{3'}), 110.1 (C_{1'}), 114.5 (C_{6'}), 133.2 (C₄), 142.6 (C_{5'}), 150.6 (C₂), 153.9 (C_{4'}), 156.0 (C_{2'}), 165.3 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₈H₂₃N₃O₇S: C 50.81; H 5.45; N 9.88

Análisis encontrado para C₁₈H₂₃N₃O₇S: C 50.85; H 5.47; N 10.07

3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (102I)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₃N₃O₇S

Masa molecular: 425.46

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 106 – 108 °C

IR (Zn-Zr): 2945, 1691, 1515, 1442, 1409 cm⁻¹

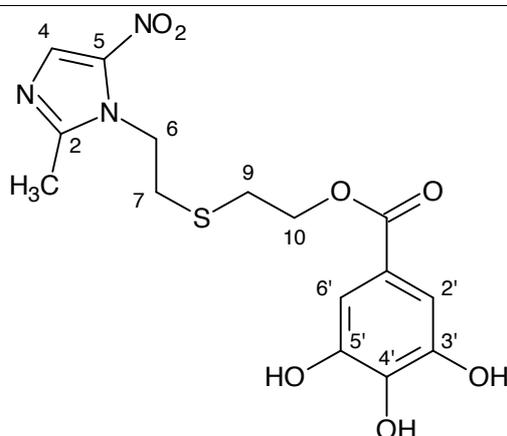
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.86 (t, 2H, H₉, *J*=6.8 Hz), 2.95 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 3.87 (s, 9H, OCH₃), 4.42 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.8 Hz), 4.46 (t, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 7.24 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.91 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.0 (C₇), 32.0 (C₉), 46.2 (C₆), 56.3 (3'OCH₃, 5'OCH₃), 60.9 (4'OCH₃), 63.5 (C₁₀), 106.9 (C_{2'}, C_{6'}), 124.7 (C_{1'}), 133.2 (C₄), 142.5 (C_{4'}), 150.5 (C₂), 153.0 (C_{3'}, C_{5'}), 165.9 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₈H₂₃N₃O₇S: C 50.81; H 5.45; N 9.88

Análisis encontrado para C₁₈H₂₃N₃O₇S: C 50.83; H 5.45; N 10.12

3,4,5-trihidroxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (102m)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇N₃O₇S

Masa molecular: 383.38

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 95%

Punto de fusión: 198 – 200 °C

IR (Zn-Zr): 3367, 1696, 1684, 1225, 1171, 1040 cm⁻¹

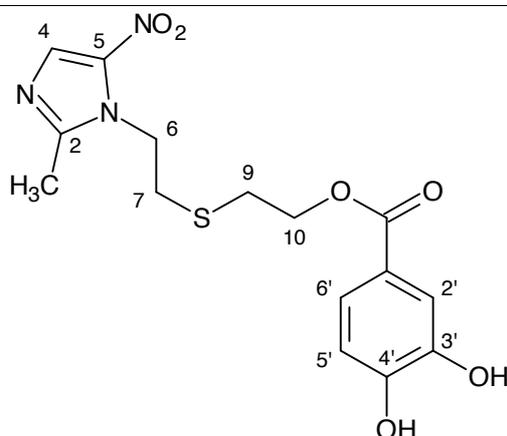
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, 2H, H₉, *J*=6.6 Hz), 3.09 (t, 2H, H₇, *J*=7.0 Hz), 4.38 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.6 Hz), 4.62 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 7.12 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.93 (s, 1H, H₄), 8.29 (s, 3OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 31.4 (C₇), 32.1 (C₉), 46.7 (C₆), 63.9 (C₁₀), 109.9 (C_{2'}, C_{6'}), 121.6 (C_{1'}), 133.3 (C₄), 138.9 (C_{4'}), 146.1 (C_{3'}, C_{5'}), 152.0 (C₂), 166.5 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₅H₁₇N₃O₇S: C 46.99; H 4.47; N 10.96

Análisis encontrado para C₁₅H₁₇N₃O₇S: C 47.05; H 4.61; N 11.17

**3,4,-dihidroxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo
(102n)**



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇N₃O₆S

Masa molecular: 367.38

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 71%

Punto de fusión: 185 – 187 °C

IR (Zn-Zr): 2966, 1699, 1589, 1274, 1176 cm⁻¹

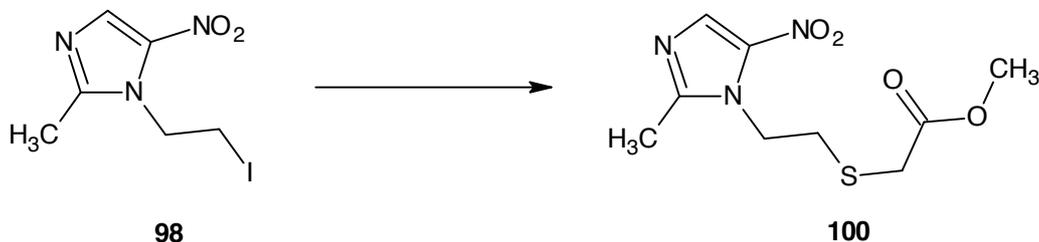
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, 2H, H₉, *J*=6.7 Hz), 3.08 (t, 2H, H₇, *J*=7.0 Hz), 4.40 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.6 Hz), 4.61 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 6.91 (d, 1H, H_{5'}, *J*=8.3 Hz), 7.44 (dd, 1H, H_{6'}, *J*=8.3, 2.0 Hz), 7.51 (d, 1H, H_{2'}, *J*=2.0 Hz); 7.93 (s, 1H, H₄),

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 31.6 (C₇), 31.9 (C₉), 46.2 (C₆), 64.2 (C₁₀), 116.1 (C_{5'}), 116.4 (C_{2'}), 124.8 (C_{1'}), 126.8 (C_{6'}), 133.1 (C₄), 142.6 (C_{3'}), 144.9 (C_{4'}), 152.0 (C₂), 167.5 (OC=O).

Análisis calculado para C₁₅H₁₇N₃O₆S: C 49.04; H 4.66; N 11.44

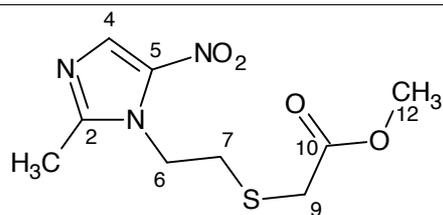
Análisis encontrado para C₁₅H₁₇N₃O₆S: C 49.10; H 4.70; N 11.69

6.2.8.- Procedimiento para la síntesis del intermediario {[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acetato de metilo (100).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 5,3 mmol de tioglicolato de metilo y 5,3 mmol de K_2CO_3 anhidro en acetonitrilo, se dejó reaccionar por 15 minutos y se adicionaron 5,3 mmol de **98**. La mezcla resultante se dejó en reflujo, agitación continua y atmósfera inerte por 12 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. Seguidamente se añadió una porción de 100 mL de agua destilada y una porción de 100 mL de AcOEt, se separaron ambas capas y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 mL de AcOEt. Las capas orgánicas se juntaron, se lavó con dos porciones de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto resultante fue purificado por cromatografía de columna, eluyéndolo con una fase móvil AcOEt:Ciclohexano (1:1), para dar un líquido amarillo con un rendimiento de 85%.¹²⁰

{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acetato de metilo (100)



Fórmula molecular: C₉H₁₃N₃O₄S

Masa molecular: 259.28

Estado físico: Líquido amarillo.

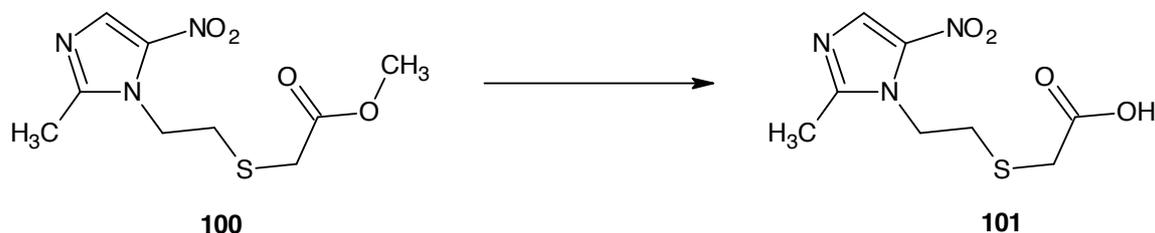
Rendimiento: 85%

IR (KBr) 3120, 3008, 1747, 1523 y 1468 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.56 (s, 3H, 2CH₃), 3.00 (t, 2H, H₇, *J*=6.2 Hz), 3.20 (s, 2H, H₉), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (t, 2H, H₆, *J*=6.2 Hz), 7.95 (s, 1H, H₄).

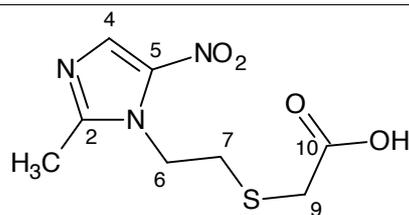
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.2 (2CH₃), 32.2 (C₇), 33.7 (C₉), 46.0 (C₆), 52.6 (OCH₃), 132.0 (C₄), 138.4 (C₅), 150.3 (C₂), 170.4 (C=O).

6.2.9.- Procedimiento para la síntesis del intermediario ácido {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acético (101).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 5 mmol de **100** en una mezcla THF:MeOH:H₂O (3:3:1), se disolvió y se enfrió a 0°C. Entonces se adicionaron 7.5 mmol de hidróxido de litio (LiOH). La mezcla resultante se dejó en agitación continua por 2 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y parte del solvente se eliminó a presión reducida. Seguidamente se añadió una porción de 20 mL de agua destilada y se adicionó gota a gota una solución saturada de KHSO₄ hasta llegar a un pH 2-3. La mezcla resultante se extrajo con porción de 100 mL de AcOEt, se separaron ambas capas y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 mL de AcOEt. Las capas orgánicas se juntaron, se lavó con dos porciones de 100 mL de agua destilada, una porción de 100 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida para dar un sólido amarillo con un rendimiento de 48%.

ácido {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acético (101)



Fórmula molecular: C₈H₁₁N₃O₄S

Masa molecular: 245.26

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 48%

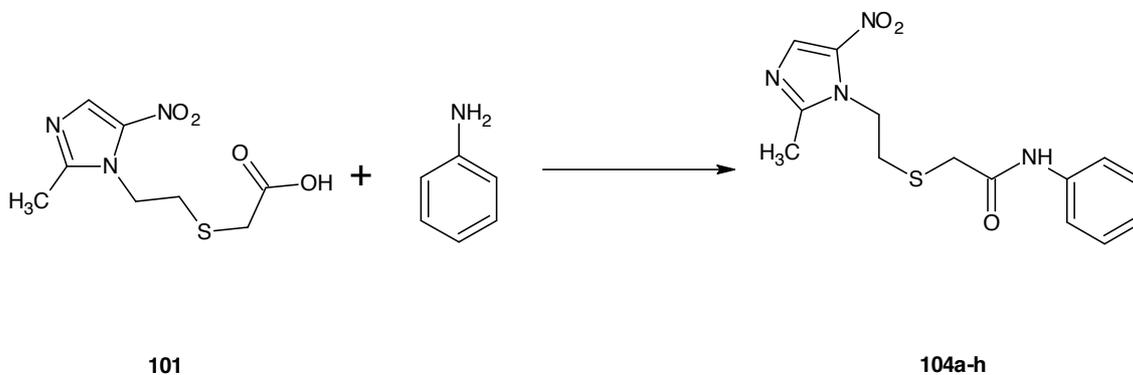
Punto de fusión: 164-166 °C

IR (KBr) 3160-2144, 1705, 1542, 1478 y 1424 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.11 (t, 2H, H₇, *J*=7.0 Hz), 3.34 (s, 2H, H₉), 4.63 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 7.89 (s, 1H, H₄).

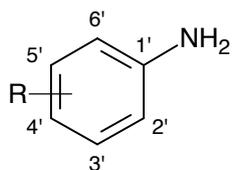
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (-CH₃), 31.6 (C₇), 33.8 (C₉), 45.7 (C₆), 133.5 (C₄), 138.4 (C₅), 151.8 (C₂), 171.7 (C=O).

6.2.10.- Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}-*N*-fenilacetamida 104(a-h).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 0,3 mmol del intermediario **101**, 0,3 mmol de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 0,1 mmol de 4-dimetilamino piridina (DMAP) en dimetilformamida (DMF) seca. La mezcla resultante se dejó bajo atmósfera inerte, a 0°C y agitación continua por 30 minutos. Seguidamente se añadió 0,25 mmol de la anilina correspondiente previamente disuelto en DMF seca. Se dejó la reacción en agitación continua por 12 horas a temperatura ambiente y atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se agregó una porción de 10 mL de agua destilada y 10 mL de solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con dos porciones de 50 mL de AcOEt. Se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con dos porciones de 50 mL de agua destilada, una porción de 50 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con 10 mL de éter etílico y se secó en estufa a vacío para extraer toda la DMF. Los compuestos de interés se obtuvieron al purificarlos por cromatografía de columna (AcOEt:Ciclohexano 1:1).¹²⁶

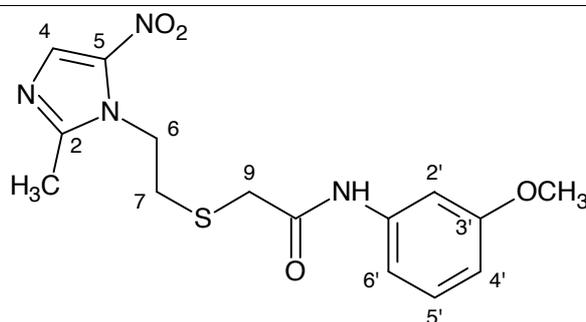
Tabla VI. Anilinas de partida para la serie de los derivados **104a-h**



Anilina	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	H	OCH ₃	H	H	H
b	H	H	OCH ₃	H	H
c	H	O-CH ₂ -O		H	H
d	H	CH ₃	H	CH ₃	H
e	H	Cl	H	Cl	H
f	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃
g	CH ₃	H	Br	H	CH ₃
h	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H

***N*-(3-metoxifenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida**

(104a)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₄O₄S

Masa molecular: 350.39

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 76%

Punto de fusión: 128 – 130 °C

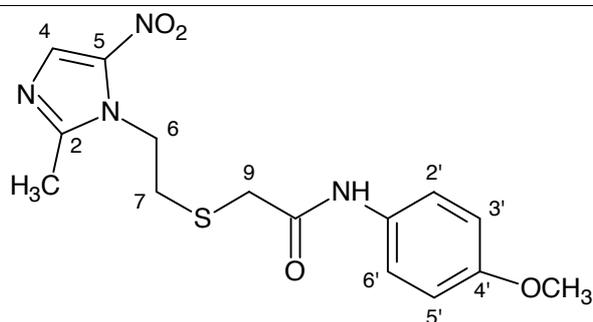
IR (KBr): 3040, 1670, 1596, 1555, 1478, 1366 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=6.7 Hz), 3.34 (s, 2H, H₉), 3.78 (s, 3H, 3'OCH₃), 4.51 (t, 2H, H₆, *J*=7.4 Hz), 6.66 (d, 1H, H_{4'}, *J*=8.1 Hz), 6.99 (d, 1H, H_{6'}, *J*=8.2 Hz), 7.19 (d, 1H, H_{5'}, *J*=8.2 Hz), 7.25 (s, 1H, H_{2'}), 7.99 (sa, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.2 (2CH₃), 32.2 (C₇), 36.9 (C₉), 45.5 (C₆), 55.4 (OCH₃), 105.7 (C_{2'}), 110.7 (C_{4'}), 111.9 (C_{6'}), 129.9 (C_{5'}), 138.3 (C₅), 166.5 (N-C=O).

***N*-(4-metoxifenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida**

(104b)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₄O₄S

Masa molecular: 350.39

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 65%

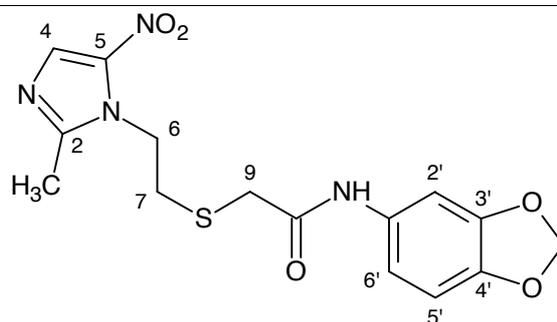
Punto de fusión: 124 – 126 °C

IR (KBr): 3056, 1667, 1606, 1244 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 3.34 (s, 2H, H₉), 3.77 (s, 3H, 4'OCH₃), 4.52 (t, 2H, H₆, *J*=7.4 Hz), 6.85 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, *J*=8.9 Hz), 7.40 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J*=8.9 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 32.2 (C₇), 36.8 (C₉), 45.5 (C₆), 55.6 (OCH₃), 114.4 (C_{3'}, C_{5'}), 121.8 (C_{2'}, C_{6'}), 130.4 (C_{1'}), 133.3 (C₄), 138.5 (C₅), 150.5(C₂), 157.0 (C_{4'}), 166.3 (N-C=O).

***N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}acetamida (104c)**



Fórmula molecular: C₁₅H₁₆N₄O₅S

Masa molecular: 364.38

Estado físico: Sólido marrón amorfo.

Rendimiento: 82%

Punto de fusión: 132 – 134 °C

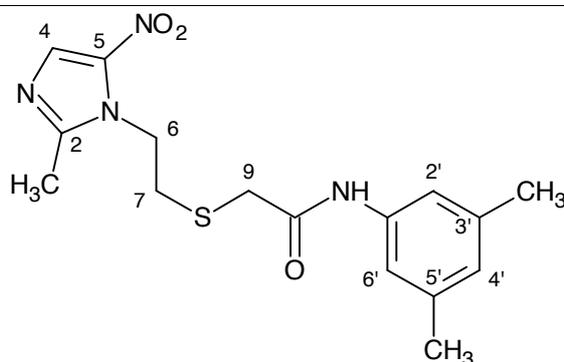
IR (KBr): 3264, 3088, 1670, 1638, 1564, 1536, 1484, 1363 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 3.32 (s, 2H, H₉), 4.51 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.72 (d, 1H, H_{5'}, *J*=8.4 Hz), 6.79 (dd, 1H, H_{6'}, *J*=8.4, 2.0 Hz), 7.20 (d, 1H, H_{2'}, *J*=2.0 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 32.2 (C₇), 36.8 (C₉), 45.5 (C₆), 101.4 (O-CH₂-O), 102.7 (C_{2'}), 108.1 (C_{6'}), 113.2 (C_{5'}), 131.5 (C_{1'}), 133.3 (C₄), 138.5 (C₅), 144.8 (C_{4'}), 148.0 (C_{3'}), 150.5 (C₂), 166.3 (N-C=O).

***N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida**

(104d)



Fórmula molecular: C₁₆H₂₀N₄O₃S

Masa molecular: 348.42

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 93%

Punto de fusión: 133 – 135 °C

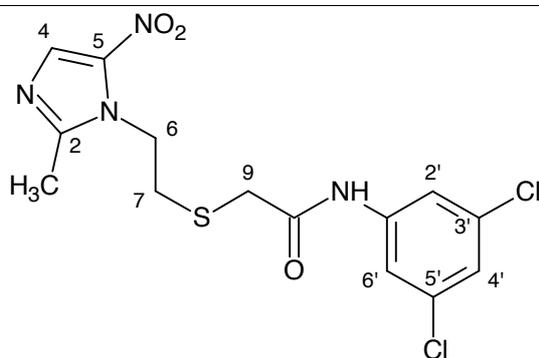
IR (KBr): 3248, 3072, 1677, 1613, 1558, 1465, 1420, 1366 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.28 (s, 6H, 3'CH₃, 5'CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 3.34 (s, 2H, H₉), 4.52 (t, 2H, H₆, *J*=7.4 Hz), 6.77 (s, 1H, H_{4'}), 7.13 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 21.4 (3'CH₃, 5'CH₃), 32.2 (C₇), 37.0 (C₉), 45.5 (C₆), 117.6 (C_{2'}, C_{6'}), 126.7 (C_{4'}), 133.2 (C₄), 137.1 (C_{1'}), 139.0 (C_{3'}, C_{5'}), 150.5 (C₂), 166.3 (N-C=O).

***N*-(3,5-diclorofenil)-2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acetamida**

(104e)



Fórmula molecular: C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₃S

Masa molecular: 389.26

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 74%

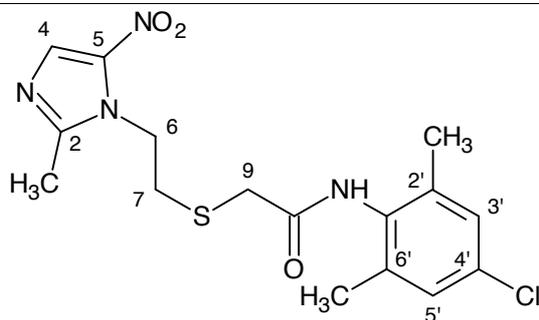
Punto de fusión: 187 – 189 °C

IR (KBr): 3248, 3232, 1676, 1523, 1459, 1417, 1363 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, H₇, *J*=6.9 Hz), 3.35 (s, 2H, H₉), 4.52 (t, 2H, H₆, *J*=7.4 Hz), 7.12 (s, 1H, H_{4'}), 7.49 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.95 (s, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 32.3 (C₇), 36.8 (C₉), 45.4 (C₆), 118.0 (C_{2'}, C_{6'}), 124.9 (C_{4'}), 133.2 (C₄), 135.5 (C_{3'}, C_{5'}), 139.0 (C₅), 167.2 (N-C=O).

***N*-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acetamida (104f)**



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉ClN₄O₃S

Masa molecular: 382.86

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 63%

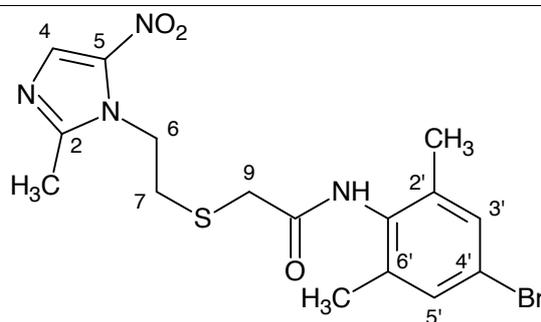
Punto de fusión: 139 – 141 °C

IR (KBr): 3248, 1625, 1526, 1465, 1424, 1360 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.16 (s, 6H, 2'CH₃, 6'CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.05 (t, 2H, H₇, *J*=7.2 Hz), 3.37 (s, 2H, H₉), 4.55 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 7.04 (s, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7.94 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 18.3 (2'CH₃, 6'CH₃), 32.4 (C₇), 35.8 (C₉), 45.4 (C₆), 128.3 (C_{3'}, C_{5'}), 131.9 (C_{4'}), 133.0 (C_{2'}, C_{6'}), 133.2 (C₄), 137.1 (C_{1'}), 150.5 (C₂), 166.9 (N-C=O).

***N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida (104g)**



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉BrN₄O₃S

Masa molecular: 427.32

Estado físico: Sólido marrón amorfo.

Rendimiento: 60%

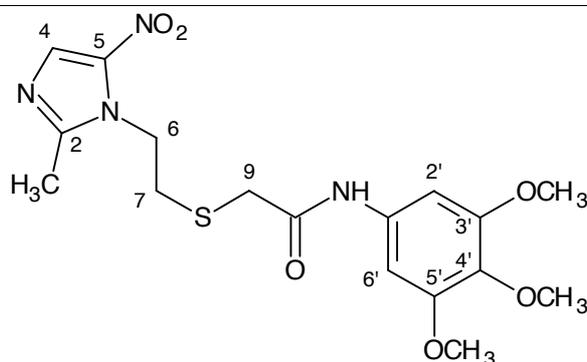
Punto de fusión: 128 – 130 °C

IR (KBr): 3232, 3008, 1625, 1529, 1469, 1427, 1360 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.15 (s, 6H, 2'CH₃, 6'CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.04 (t, 2H, H₇, *J*=6.7 Hz), 3.36 (s, 2H, H₉), 4.55 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 7.20 (s, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7.94 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 18.2 (2'CH₃, 6'CH₃), 32.4 (C₇), 35.8 (C₉), 45.4 (C₆), 121.2 (C_{4'}), 131.2 (C_{3'}, C_{5'}), 132.4 (C_{1'}), 133.3 (C₄), 137.1 (C_{2'}, C_{6'}), 166.9 (N-C=O).

2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (104h)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₂N₄O₆S

Masa molecular: 410.44

Estado físico: Sólido marrón amorfo.

Rendimiento: 68%

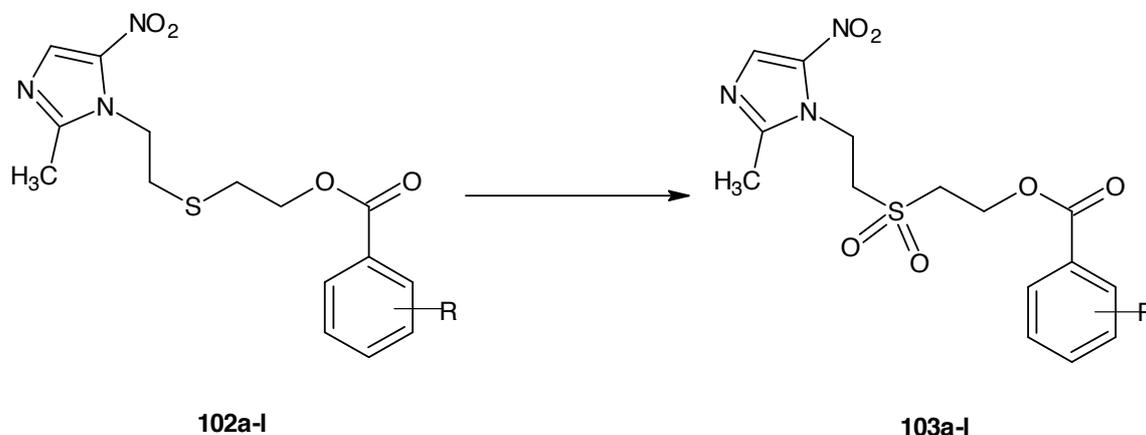
Punto de fusión: 152 – 154 °C

IR (KBr): 3248, 3056, 1676, 1609, 1539, 1504, 1446, 1366 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.99 (sa, 2H, H₇), 3.35 (s, 2H, H₉), 3.80 (s, 3H, 4'OCH₃), 3.84 (s, 6H, 3'OCH₃, 5'OCH₃), 4.53 (t, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 6.84 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.95 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 32.1 (C₇), 36.9 (C₉), 45.4 (C₆), 56.3 (3'OCH₃, 5'OCH₃), 61.0 (4'OCH₃), 97.8 (C_{2'}, C_{6'}), 133.4 (C₄), 135.4 (C_{4'}), 153.6 (C_{3'}, C_{5'}), 166.3 (N-C=O).

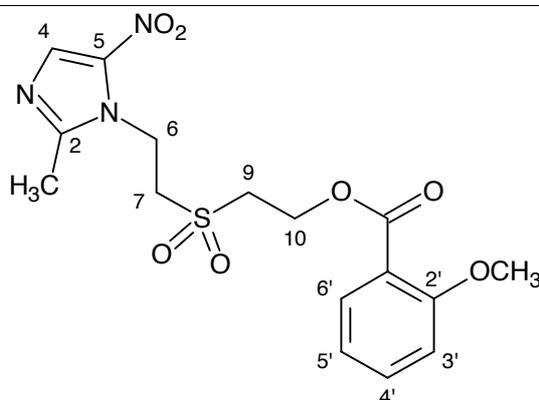
6.2.11.- Procedimiento general para la síntesis de benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo 103(a-l).



En un balón fondo redondo, provisto de agitador magnético, se agregaron 0,2 mmol del éster carboxílico correspondiente, y 0,6 mmol de ácido *m*-cloroperbenzoico al 70% en CH₂Cl₂ seco. La mezcla resultante se dejó bajo atmósfera inerte, desde 0°C hasta temperatura ambiente y agitación continua por 6 horas. Transcurrido este tiempo, se agregó una porción de 10 mL de solución saturada de NaHCO₃ y una porción de 5 mL de solución saturada de Na₂S₂O₃, se separaron ambas capas y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 mL de CH₂Cl₂. Se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con una porción de 50 mL de agua destilada, una porción de 50 mL de solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. Los compuestos de interés se obtuvieron al purificarlos por cromatografía de columna (AcOEt:ciclohexano 9:1).¹²⁹

2-metoxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo

(103a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₃O₇S

Masa molecular: 397.40

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 101 – 103 °C

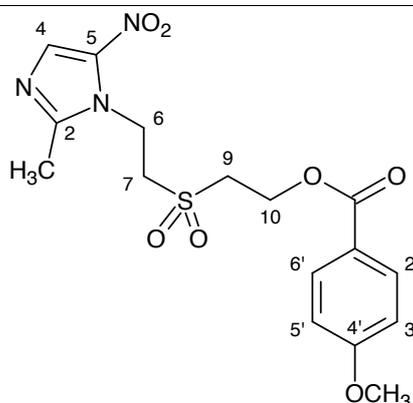
IR (Zn-Zr): 2933, 1715, 1601, 1523, 1470 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.45 (t, 2H, H₉, *J*=5.6 Hz), 3.62 (t, 2H, H₇, *J*=6.5 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.7 Hz), 4.76 (t, 2H, H₆, *J*=6.7 Hz), 6.97 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}), 7.49 (m, 1H, H_{3'}), 7.76 (dd, 1H, H_{6'}, *J*=7.7, 1.8 Hz), 7.93 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 39.1 (C₇), 53.2 (C₉), 53.8 (C₆), 56.0 (2OCH₃), 58.0 (C₁₀), 112.3 (C_{4'}), 118.5 (C₁), 120.5 (C_{5'}), 132.0 (C_{6'}), 134.6 (C₄), 159.3 (C₂), 165.4 (OC=O).

4-metoxibenzoato de 2-{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfonil}etilo

(103b)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₃O₇S

Masa molecular: 397.40

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 76%

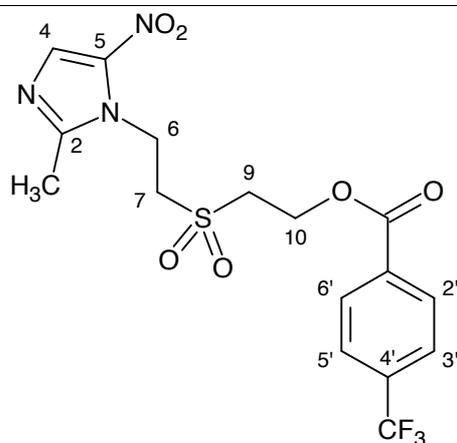
Punto de fusión: 103 – 105 °C

IR (Zn-Zr): 3141, 1719, 1519, 1450 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.46 (t, 2H, H₉, *J*=5.6 Hz), 3.58 (t, 2H, H₇, *J*=6.6 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.73 (t, 2H, H₉, *J*=5.8 Hz), 4.79 (t, 2H, H₆, *J*=6.6 Hz), 6.93 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, *J*=9.0 Hz), 7.92 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J*=9.0 Hz), 7.95 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 39.0 (C₇), 53.5 (C₉), 53.9 (C₆), 55.7 (4'OCH₃), 57.6 (C₁₀), 114.1 (C_{3'}, C_{5'}), 121.2 (C_{1'}), 131.9 (C_{2'}, C_{6'}), 133.8 (C₄), 151.3 (C₂), 164.1 (C_{4'}), 165.6 (OC=O).

4-(trifluorometil)benzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103c)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₆F₃N₃O₆S

Masa molecular: 435.37

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 69%

Punto de fusión: 128 – 130 °C

IR (Zn-Zr): 2982, 2361, 1711, 1531, 1503, 1454 cm⁻¹

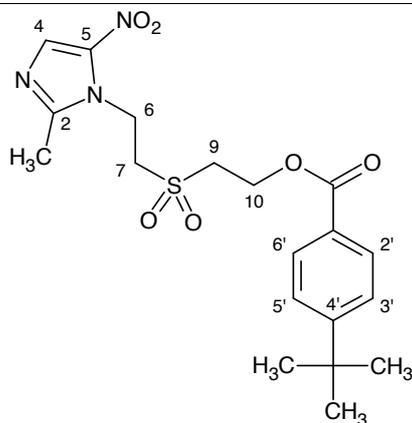
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, *J*=5.7 Hz), 3.59 (t, 2H, H₇, *J*=6.6 Hz), 4.81 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.73 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, *J*=8.8 Hz), 7.96 (s, 1H, H₄), 8.11 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, *J*=8.8 Hz).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) δ -63.20.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 39.2 (C₇), 53.3 (C₆, C₉), 58.1 (C₁₀), 125.8 (C_{1'}), 125.9 (C_{3'}, C_{5'}), 130.2 (C_{2'}, C_{6'}), 134.0 (C₄), 151.4 (C₂), 164.9 (OC=O).

4-terbutilbenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo

(103d)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₅N₃O₆S

Masa molecular: 423.48

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 93%

Punto de fusión: 111 – 113 °C

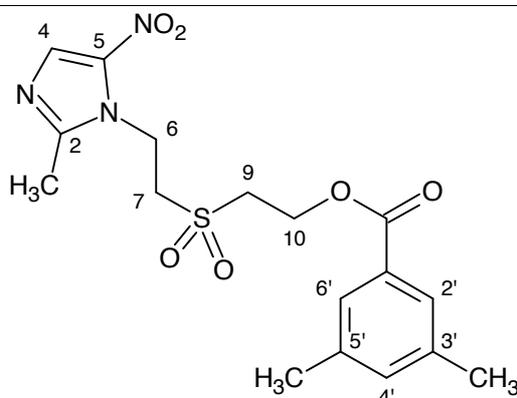
IR (Zn-Zr): 2978, 1711, 1601, 1523, 1458 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (s, 9H, 4CCH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.46 (t, 2H, H₉, *J*=5.8 Hz), 3.59 (t, 2H, H₇, *J*=7.3 Hz), 4.71 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.9 Hz), 4.76 (t, 2H, H₆, *J*=6.7 Hz), 7.43 (d, 2H, H_{3'},H_{5'}, *J*=8.7 Hz), 7.86 (d, 2H, H_{2'},H_{6'}, *J*=8.7 Hz), 7.89 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 31.1 (4'CCH₃), 35.2 (C₇), 38.9 (C₉), 53.2 (C₆), 57.6 (C₁₀) 125.7 (C_{3'},C_{5'}), 126.0 (C_{1'}), 129.5 (C_{2'},C_{6'}), 133.7 (C₄), 138.3 (C₅), 151.3 (C₂), 157.6 (C_{4'}), 165.8 (OC=O).

3,5-dimetilbenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo

(103e)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₆S

Masa molecular: 395.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 80%

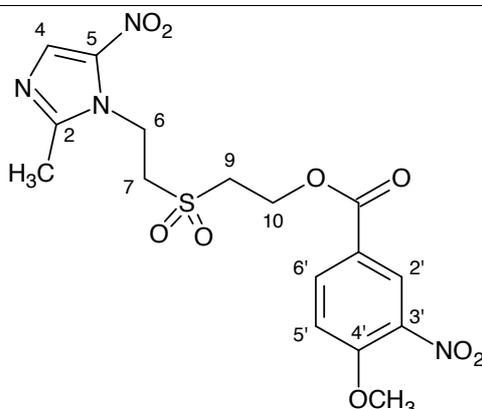
Punto de fusión: 105 – 107 °C

IR (Zn-Zr): 2929, 1703, 1597, 1458, 1258 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.35 (s, 6H, CH₃), 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.47 (t, 2H, H₉, J=5.8 Hz), 3.59 (t, 2H, H₇, J=6.6 Hz), 4.75 (t, 2H, H₁₀, J=5.8 Hz), 4.79 (t, 2H, H₆, J=6.6 Hz), 7.22 (s, 1H, H_{4'}), 7.58 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.96 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 21.3 (3',5'CH₃), 39.1 (C₇), 53.4 (C₉), 53.9 (C₆), 57.8 (C₁₀), 127.5 (C_{2'},C_{6'}), 128.8 (C_{1'}), 133.8 (C₄), 135.6 (C_{4'}), 138.6 (C_{3'}, C_{5'}).

4-metoxi-3-nitrobenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103f)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₄O₉S

Masa molecular: 442.40

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 77%

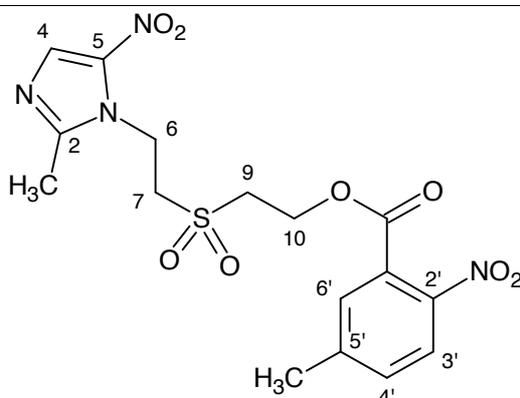
Punto de fusión: 135 – 137 °C

IR (Zn-Zr): 2929, 2365, 1744, 1711, 1523, 1458 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, *J*=5.7 Hz), 3.59 (t, 2H, H₇, *J*=6.7 Hz), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (m, 4H, H₆, H₁₀), 7.17 (d, 1H, H₅, *J*=8.9 Hz), 7.97 (s, 1H, H₄), 8.17 (dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.2 Hz), 8.47 (d, 1H, H₂, *J*=2.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.6 (2CH₃), 39.2 (C₇), 53.4 (C₉), 57.1 (4'OCH₃), 58.1 (C₁₀), 113.7 (C₂), 121.3 (C₁), 127.6 (C₅), 134.0 (C₄), 135.5 (C₆), 151.4 (C₂), 156.8 (C₄).

5-metil-2-nitrobenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103g)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₄O₈S

Masa molecular: 426.40

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 77%

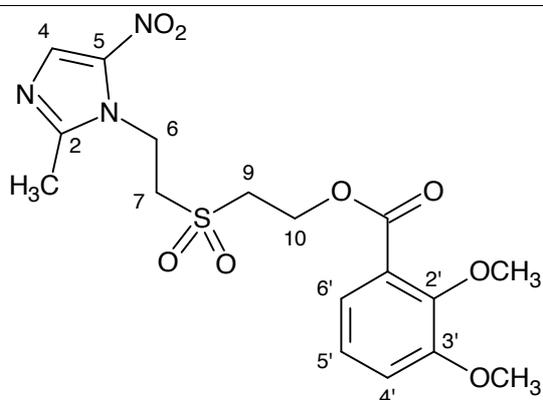
Punto de fusión: 115 – 117 °C

IR (Zn-Zr): 2917, 2316, 1736, 1711, 1519 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.48 (s, 3H, 5'CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.44 (t, 2H, H₉, J=5.5 Hz), 3.49 (t, 2H, H₇, J=6.7 Hz), 4.75 (m, 4H, H₁₀, H₆), 7.42 (m, 1H, H_{4'}), 7.44 (s, 1H, H_{6'}), 7.89 (d, 1H, H_{3'}, 9.1 Hz), 7.92 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 21.5 (5'CH₃), 39.4 (C₇), 53.1 (C₉), 54.1 (C₆), 54.8 (C₁₀), 124.5 (C_{6'}), 127.3 (C_{1'}), 130.1 (C_{3'}), 132.5 (C_{4'}), 133.7 (C₄), 145.0 (C₅), 145.7 (C_{2'}), 151.3 (C₂), 165.5 (OC=O).

**2,3-dimetoxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo
(103h)**



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₈S

Masa molecular: 427.43

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 114 – 116 °C

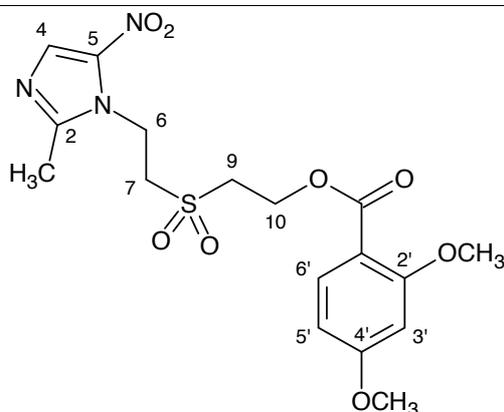
IR (Zn-Zr): 2361, 1711, 1503, 1450 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.49 (t, 2H, H₉, *J*=5.7 Hz), 3.68 (t, 2H, H₇, *J*=6.7 Hz), 3.86 (s, 3H, 3'OCH₃), 3.90 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.77 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.7 Hz), 4.80 (t, 2H, H₆, *J*=6.7 Hz), 7.12 (m, 2H, H_{4'}, H_{6'}), 7.30 (m, 1H, H_{5'}), 7.96 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 39.0 (C₇), 53.3 (C₉), 53.7 (C₆), 56.1 (OCH₃), 58.2 (OCH₃), 61.7 (C₁₀), 116.6 (C_{5'}), 122.1 (C_{4'}), 124.3 (C_{6'}), 124.7 (C_{1'}), 133.6 (C₄), 149.2 (C₂), 151.2 (C_{2'}), 153.7 (C_{3'}), 165.5 (OC=O).

2,4-dimetoxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo

(103i)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₈S

Masa molecular: 427.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 92%

Punto de fusión: 141 – 143 °C

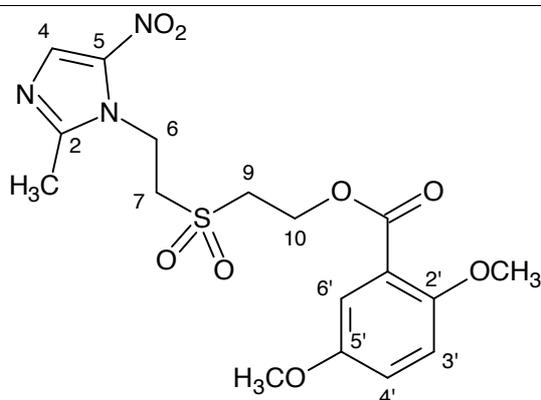
IR (Zn-Zr): 2941, 1711, 1601, 1458, 1360 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.43 (t, 2H, H₉, *J*=5.5 Hz), 3.61 (t, 2H, H₇, *J*=6.6 Hz), 3.80 (s, 3H, 4'OCH₃), 3.84 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.66 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.6 Hz), 4.75 (t, 2H, H₆, *J*=6.6 Hz), 6.44 (d, 1H, H_{3'}, *J*=2.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, H_{5'}, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.79 (d, 1H, H_{6'}, *J*=8.7 Hz), 7.91 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.4 (2CH₃), 39.0 (C₇), 53.2 (C₉), 53.9 (C₆), 55.7 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 57.6 (C₁₀), 99.1 (C_{3'}), 105.1 (C_{5'}), 110.1 (C_{1'}), 133.7 (C₄), 134.3 (C_{6'}), 161.6 (C_{2'}), 164.8 (C_{4'}), 165.1 (OC=O).

2,5-dimetoxibenzoato de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo

(103j)



Fórmula molecular: C₁₇H₂₁N₃O₈S

Masa molecular: 427.43

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 86%

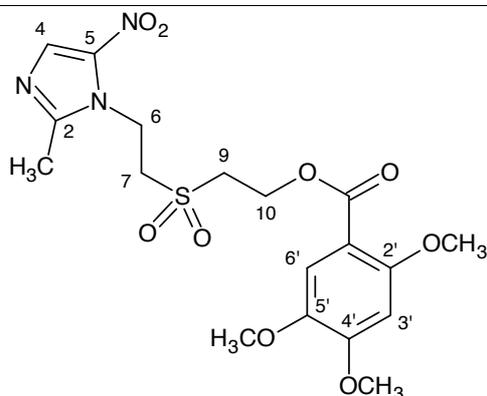
Punto de fusión: 137 – 139 °C

IR (Zn-Zr): 2933, 1723, 1533, 1470, 1364 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.41 (t, 2H, H₉, *J*=6.0 Hz), 3.59 (t, 2H, H₇, *J*=6.3 Hz), 3.75 (s, 3H, 5'OCH₃), 3.86 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.65 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.0 Hz), 4.76 (t, 2H, H₆, *J*=6.3 Hz), 6.96 (d, 1H, H_{3'}, *J*=8.9 Hz), 7.05 (dd, 1H, H_{4'}, *J*=9.0, 2.9 Hz), 7.27 (d, 1H, H_{6'}, *J*=2.9 Hz), 7.96 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.3 (2CH₃), 37.0 (C₇), 54.1 (C₉), 54.9 (C₆), 56.0 (OCH₃), 57.1 (OCH₃), 57.8 (C₁₀), 115.3 (C_{5'}), 121.9 (C_{4'}), 124.2 (C_{6'}), 125.1 (C_{1'}), 133.4 (C₄), 149.7 (C_{2'}), 150.0 (C₂), 154.2 (C_{3'}), 166.2 (OC=O).

2,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103k)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₃N₃O₉S

Masa molecular: 457.45

Estado físico: Sólido amarillo amorfo.

Rendimiento: 61%

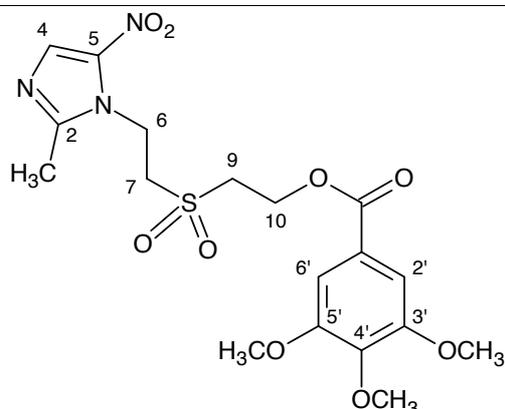
Punto de fusión: 140 – 142 °C

IR (Zn-Zr): 2929, 1715, 1613, 1511, 1462, 1356 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.46 (t, 2H, H₉, *J*=5.4 Hz), 3.65 (t, 2H, H₇, *J*=6.5 Hz), 3.81 (s, 3H, 4'OCH₃), 3.85 (s, 3H, 5'OCH₃), 3.94 (s, 3H, 2'OCH₃), 4.71 (t, 2H, H₁₀, *J*=5.6 Hz), 4.78 (t, 2H, H₆, *J*=6.5 Hz), 6.49 (s, 1H, H_{3'}), 7.39 (s, 1H, H_{6'}), 7.93 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 39.1 (C₆), 53.2 (C₇), 53.9 (C₉), 56.3 (2'OCH₃), 56.6 (5'OCH₃), 56.9 (4'OCH₃), 57.9 (C₁₀), 97.6 (C_{3'}), 109.0 (C_{1'}), 114.6 (C_{6'}), 133.6 (C₄), 143.0 (C₂), 151.3 (C₅), 154.6 (C₂), 155.9 (C₄), 165.2 (OC=O).

3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (103I)



Fórmula molecular: C₁₈H₂₃N₃O₉S

Masa molecular: 457.45

Estado físico: Sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 77%

Punto de fusión: 147 – 149 °C

IR (Zn-Zr): 2923, 1730, 1711, 1503, 1449 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.48 (t, 2H, H₉, *J*=5.9 Hz), 3.57 (t, 2H, H₇, *J*=6.6 Hz), 3.88 (s, 6H, 3'OCH₃, 5'OCH₃), 3.90 (s, 3H, 4'OCH₃), 4.75 (t, 2H, H₁₀, *J*=6.0 Hz), 4.77 (t, 2H, H₆, *J*=6.6 Hz), 7.24 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.94 (s, 1H, H₄),

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 14.5 (2CH₃), 39.2 (C₇), 53.1 (C₉), 53.6 (C₆), 56.4 (3'OCH₃, 5'OCH₃), 57.7 (C₁₀), 61.0 (4'OCH₃), 107.1 (C_{2'}, C_{6'}), 123.8 (C_{1'}), 133.8 (C₄), 143.0 (C_{4'}), 151.3 (C₂), 153.2 (C_{3'}, C_{5'}), 165.7 (OC=O).

6.3.- Sección Biológica

6.3.1.- Actividad Antimalárica

La evaluación de la posible actividad antimalárica de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**), 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) y 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**) y los derivados de 4-(bencilsulfanil) chalconas (**94**) y (**95**) y de 4-(bencilsulfonil) chalconas (**96**) se realizó mediante:

- La inhibición de la formación de β -hematina (*in vitro*).
- El test supresivo de cuatro días o test de Peters (*in vivo*).

6.3.1.1.- Inhibición de la Formación de β -hematina (IF β H)

El ensayo de IF β H se realizó de acuerdo al protocolo reportado por Baelmans y colaboradores (2000).¹³⁰ Para ello, se utilizó una solución de clorhidrato de hemina recientemente preparada (5.2 mg/mL 4 mM) en dimetil sulfóxido (DMSO), como fuente de hemo y se distribuyó en microplacas de 96 pozos, (50 μ L/pozo). Se adicionaron los compuestos a ensayar disueltos en DMSO (a concentraciones entre 100 μ M y 1 μ M) por triplicado (50 μ L), en los pozos contentivos de hemina para obtener concentraciones finales por pozo entre 2.5 μ M y 125 μ M. Se realizaron en paralelo pozos controles con los solventes: agua (50 μ L) y DMSO (50 μ L).

La formación de la β -hematina se inició mediante la adición de buffer fosfato (100 μ L, 0.2 M, pH 4.4) a cada uno de los pozos. Las microplacas se incubaron a 37 °C por 48 horas para permitir la completa reacción, se centrifugaron a 4000 rpm por 15 min en una centrífuga IEC-CENTRA, MP4R, se descartó el sobrenadante (hemina no cristalizada) mediante inversión de la placa y el sedimento (β -hematina formada), se lavó dos veces con DMSO (200 μ L) para eliminar totalmente la hemina

libre. Finalmente, se disolvió con hidróxido de sodio (200 µL, 0.2 N) para hidrolizar la β-hematina a hemina. En otra placa, se diluyeron los agregados solubilizados 1:2 con hidróxido de sodio (0.1 N) y se les determinó la absorbancia a 405 nm en lector de placas Microplate Reader, BIORAD-550. Se utilizó la cloroquina como control de actividad conocida.¹³⁰

El porcentaje de inhibición de la formación de β-hematina se determinó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\%Inhibición = 100 \times 1 - \frac{[DO Muestra]}{[DO Control]}$$

Donde:

DO Muestra = Dispersión óptica de la muestra

DO Control = Dispersión óptica del control

6.3.1.2.- Test Supresivo de Cuatro Días o Test de Peters

El modelo murino utilizado fue el siguiente:

- Ratones de la cepa Balb-C.
- *Plasmodium berghei* cepa ANKA (sensible a cloroquina).

Ratones Balb-C machos, con un peso entre 18-22 g, mantenidos con una dieta comercial de Ratarina® y agua *ad libitum*, se infectaron con el *P. berghei* por vía intraperitoneal (ip) usando un inóculo de 1×10^6 eritrocitos infectados, diluidos en buffer fosfato (PBS, 10 mM, pH 7.4, 0.1 mL). El curso de la infección se controló mediante el examen de extendidos de sangre tomada a través de un pequeño corte de la cola del ratón, coloreados con Giemsa, por microscopia de luz.

El día del inicio de la prueba de Peters, se preparó un inóculo similar (10^6 parásitos / 0.1 mL) a partir de la sangre de un ratón donante con parasitemia alta (>30%). Se infectaron 5 ratones ($n = 5$) para cada grupo experimental (para cada compuesto a ensayar), el control positivo (cloroquina) y los controles infectados sin tratamiento (Grupo control, que reciben el vehículo). Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO (100-200 μ L) y a partir de esta solución, se prepararon dispersiones en solución Salina-Twen 80 al 2% (vehículo), a fin de tratar a los animales con una dosis de 20 mg/Kg de cada compuesto, por administración ip de 0.1 mL de la dispersión. La cloroquina se preparó en agua destilada y se administró en una dosis de 25 mg/Kg por administración ip de 0.1 mL de la solución.

En cada grupo, el tratamiento se inicia el día 0, dos horas después de la infección, y a partir de entonces, se tratan diariamente, una vez al día, a la misma hora, durante 4 días, por administración de 0.1 mL de la preparación del compuesto, o vehículo, hasta el día 4. Una hora después del tratamiento, del día 4, se procede a la preparación de extendidos de sangre obtenida de la cola de cada ratón, teñidos con Giemsa a fin de determinar la parasitemia (parasitemia al 4° día), mediante examen del extendido por microscopía de luz. La parasitemia observada se expresa en términos de porcentaje (parásitos por cada 100 eritrocitos). Durante el experimento, se lleva un registro de la mortalidad de los ratones a fin de calificar efectos tóxicos y de calcular el tiempo de supervivencia post infección de los ratones tratados, en relación al grupo control (DSPI).¹³¹

Para determinar si se presentan diferencias significativas entre los grupos los resultados se analizaron por una Prueba de T (t-student) no apareada y por un Análisis de Varianza de una sola vía (ANOVA) asumiendo un 95% de intervalo de confianza.

6.3.2.- Actividad Leishmanicida

La evaluación preliminar de la posible actividad leishmanicida de los compuestos: metronidazol (85), 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etanol (99), acetato de {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}metilo (100) y ácido {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acético (101) y los derivados del tipo benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo (102) y de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo (103) y amidas del tipo de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]-*N*-fenilacetamida (104) se realizó mediante:

- Ensayo de la actividad leishmanicida sobre promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis* a concentraciones de 100 $\mu\text{g/mL}$ y 500 $\mu\text{g/mL}$.
- Cálculo de la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) sobre promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis*, usando el método indirecto.

6.3.2.1.- Cultivo y mantenimiento de los parásitos

Los aislados de referencia internacional *L(V.) braziliensis* (MHOM/BR/75/M2903) y *L(L.) mexicana* (MHOM/BZ/82/Be121), fueron descongelados y cultivados a temperatura ambiente en medio RPMI 1640 (Gibco-BRL) con 10% de Suero Fetal Bovino (SFB) inactivado por calor a 56°C durante 30 minutos y se le adicionaron los antibióticos (penicilina/estreptomicina) a concentraciones de 100 y 1000 Unidades respectivamente. Para los experimentos, los parásitos se recolectaron en fase logarítmica de crecimiento (quinto día de cultivo) mediante centrifugación a 3000 rpm, se lavaron tres veces en solución

amortiguadora de fosfatos (PBS, pH 8.0) y, finalmente, se resuspendieron en medio fresco y se ajustaron a una concentración de 1×10^6 parásitos por mL.

6.3.2.2.- Ensayos leishmanicidas *in vitro*

Los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** se disolvieron en un solvente apropiado (Dimetil sulfóxido o agua) y se diluyeron a una concentración de 50 mg/mL. Posteriormente se tomaron alícuotas para obtener soluciones de 100 y 500 $\mu\text{g/mL}$ para los experimentos. Las diferentes concentraciones de cada compuesto fueron evaluados para las diferentes especies de *Leishmania*: *L. braziliensis* y *L. mexicana* para investigar la respuesta del parásito frente a cada compuesto. Una muestra diaria de 5 μL fue tomada para el recuento de células en cámara de Neubauer. El recuento se realizó por triplicado durante 5 días, hasta que el cultivo alcanzó la fase estacionaria de crecimiento y se evaluó el efecto de cada compuesto sobre las diferentes especies de *Leishmania*. De esta manera se pudo evaluar el efecto de cada compuesto en el crecimiento de los distintos aislados.¹³²

6.3.2.3.- Cálculo de la Concentración Inhibitoria 50 (CI₅₀) por el método indirecto

Los parásitos fueron incubados con las distintas concentraciones de los respectivos compuestos ensayados (0.25mM y 1.25mM), durante 18 horas; luego se adicionaron 10 μL de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), y se incuban por 4 horas, posterior a la incubación, la reacción se detiene con solución amortiguadora de lisis (50% isopropanol, 10% SDS), luego se mide la densidad óptica (DO) a 570 nm en un espectrofotómetro (Biorad). Para cada experimento se realizó por triplicado, se utilizaron los respectivos controles,

incluyendo células tratadas con solvente solo. El efecto de cada compuesto sobre los parásitos en relación con los controles, se utiliza para estimar la concentración que causó la muerte del 50% de las células en un tiempo determinado. Este método se basa en la comparación entre dos dosis que denominaremos X_1 y X_2 , tales que la densidad de parásitos (Y_1) a la dosis X_1 sea mayor que la mitad de la densidad encontrada en el control (Y_0); y la densidad de parásitos Y_2 encontrada a la dosis X_2 sea menor que la mitad de Y_0 . Luego podemos calcular la CI_{50} utilizando la siguiente fórmula:¹³³

$$\text{Log}[CI_{50}] = \text{Log}[X_1] + \left\{ \left[\frac{\left(Y_1 - \frac{Y_0}{2} \right)}{Y_1 - Y_2} \right] [\text{Log}(X_2) - \text{Log}(X_1)] \right\}$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1.- Sección Química

En esta sección se discuten los resultados encontrados sobre la síntesis de los ochenta compuestos obtenidos en la presente investigación.

Desde un punto de vista químico, el presente trabajo tenía como objeto la síntesis de una serie de derivados: 4-(bencilsulfanil) chalconas **94** y **95**; 4-(bencilsulfonil) chalconas **96**; ésteres del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo **102** y de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfonil}etilo **103** y amidas del tipo de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}-*N*-fenilacetamida **104**.

La estrategia diseñada para la obtención de los derivados **94**, **95** y **96**, se fundamentó en un procedimiento de síntesis lineal que permitió la preparación de 34 compuestos derivados de chalconas. Un aspecto importante a considerar en el diseño de estos derivados es la incorporación del bencil mercaptano al 4-clorobenzaldehído o 4-cloroacetofenona, la cual se hizo sobre la base de la evaluación de los cambios en la actividad antimalárica de los compuestos al añadir el átomo de azufre a la estructura y su posterior oxidación a sulfona.

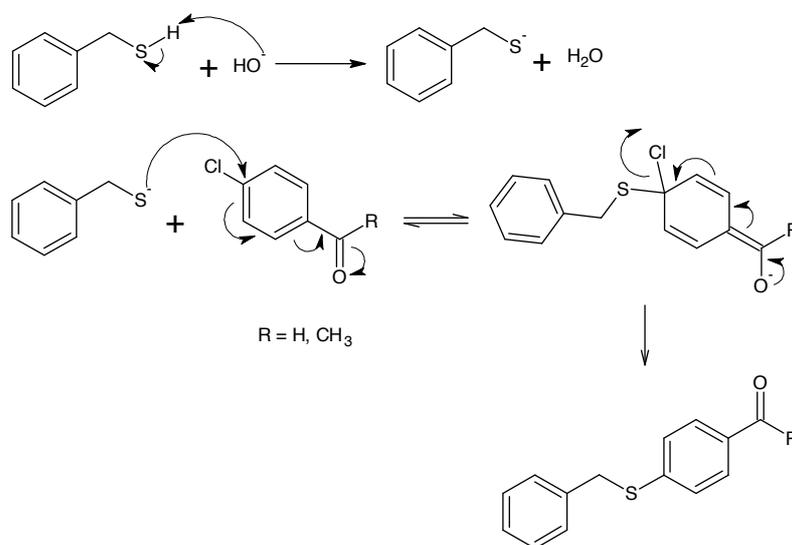
De igual manera, la estrategia diseñada para la obtención de los derivados **102**, **103** y **104**, se fundamentó en una síntesis lineal que permitió la preparación de 34 compuestos derivados del metronidazol. En el diseño de estos derivados se consideró el acoplamiento de ácidos benzoicos mono, di y trisustituídos con grupos metilo, metoxi, nitro, *tert*-butilo, trifluorometilo e hidroxilos, así como también el acoplamiento de anilinas mono, di y trisustituídas con grupos metilo, metoxi, 3,4-

metilendioxi, cloro y bromo, con la finalidad de evaluar los cambios en el entorno electrónico del anillo bencénico sobre su posible actividad leishmanicida.

7.1.1.- Síntesis y caracterización de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído y 4-(bencilsulfanil) acetofenona (91 y 92)

Los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído **91** y 4-(bencilsulfanil) acetofenona **92** se obtuvieron a través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) entre el bencil mercaptano y el 4-clorobenzaldehído y/o la 4-cloroacetofenona, respectivamente, disponibles comercialmente (Esquema 7).

Esquema 7. Mecanismo propuesto para la formación de los intermediarios **91** y **92**.



La primera etapa consiste en la formación del nucleófilo por medio de una reacción ácido base entre el bencil mercaptano y el hidróxido de potasio. A diferencia de los alcoholes, el carácter ácido del tiol permite que en presencia de una base fuerte como el hidróxido de potasio se desprotona formando un anión sulfuro

que actúa como el nucleófilo en la sustitución del átomo de cloro en la posición para del benzaldehído o acetofenona correspondiente.

Las estructuras de los intermediarios **91** y **92** fueron establecidas de manera inequívoca mediante el análisis de espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H), resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 19).

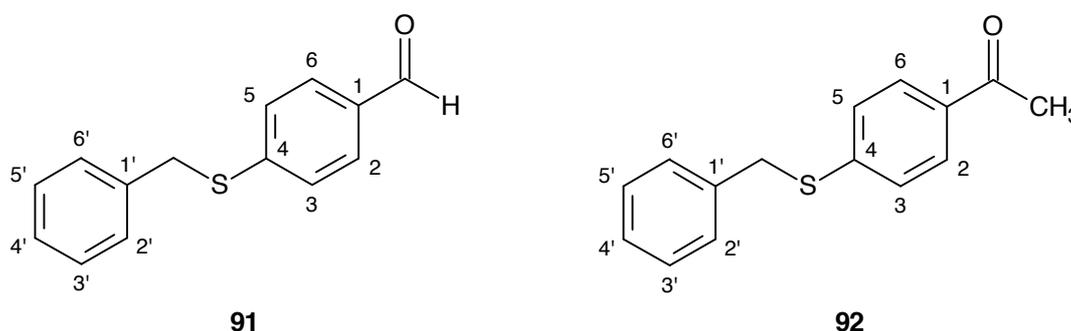


Figura 19. Estructura y numeración de los intermediarios **91** y **92**.

El intermediario **91** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de 80-81°C con un rendimiento de 60%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 1696, 1581, 1555, 1552 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **91**, comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 4.23 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al grupo metileno ($-\text{CH}_2-$). En la zona aromática encontramos un multiplete entre 7.28 y 7.36 ppm, que integra para cinco protones aromáticos, asignados a los protones del grupo fenilo. Un doblete en 7.36 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento (J) orto de 8.16 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 3 y 5. Un doblete en 7.73 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento

(*J*) orto de 8.4 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 2 y 6. Un singlete en 9.89 ppm, que integra para un protón, asignado al grupo aldehído.

El espectro de RMN ^{13}C se observan nueve señales correspondientes a los catorce carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: Un singlete en 37.1 ppm correspondiente al carbono metilénico ($-\text{CH}_2-$), cuatro singletes en 126.9 ppm, 127.7 ppm, 128.8 ppm y 130.1 ppm, correspondientes a los carbonos metínicos aromáticos 2, 3, 5, 6, 2', 3', 4', 5' y 6', tres singletes en 133.9 ppm, 136.2 ppm y 145.0 ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios 1, 4, 1', un singlete en 191.3 ppm asignado al carbono carbonílico del aldehído (CHO).

Todos estos desplazamientos fueron corroborados a través de los experimentos DEPT 135, Correlación Espectroscópica (COSY) y de Correlación Heteronuclear (HETCOR).

El intermediario **92** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 110-112°C con un rendimiento de 80%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 2935, 1689, 1570, 1370 y 1344 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **92**, comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 2.54 ppm, que integra para 3 protones, correspondiente al grupo metilo. Un singlete en 4.23 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al grupo metileno ($-\text{CH}_2-$). En la zona aromática encontramos un multiplete entre 7.26 y 7.38 ppm, que integra para cinco protones aromáticos, asignados a los protones del grupo fenilo. Un doblete en 7.33 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento (*J*) orto de 7.4 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 3 y 5. Un doblete en 7.82 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante

de acoplamiento (J) orto de 8.6 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 2 y 6.

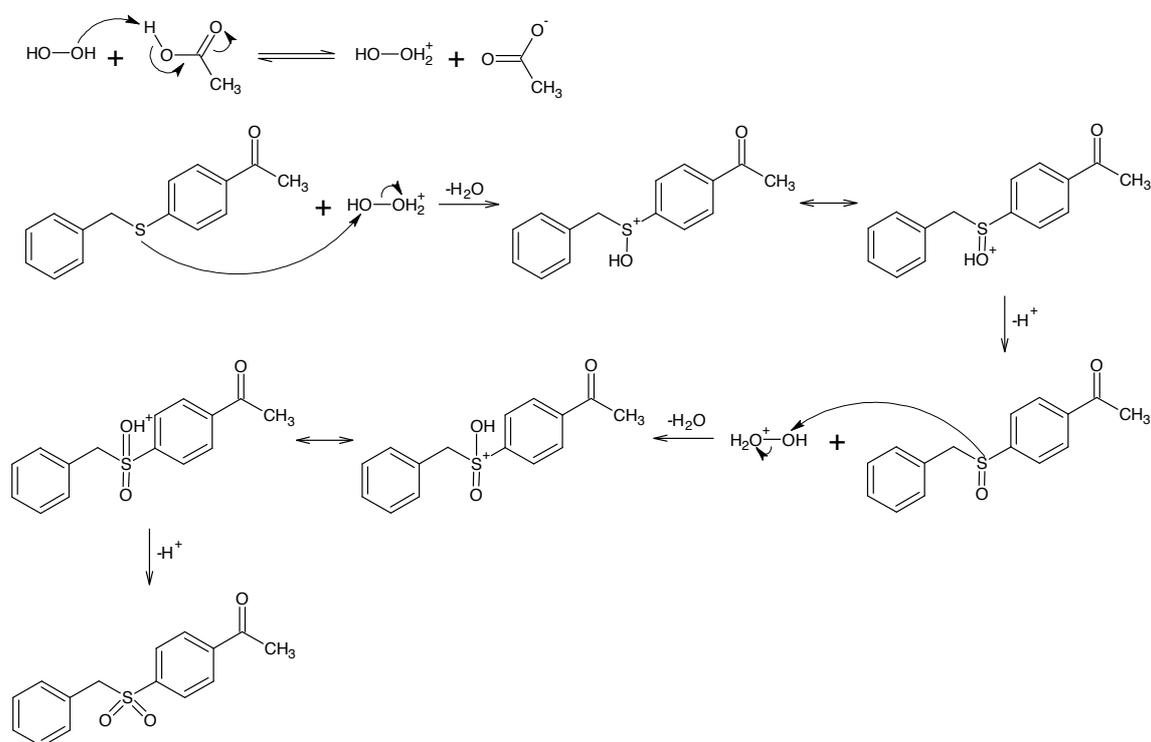
El espectro de RMN ^{13}C se observan diez señales correspondientes a los quince carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: Un singlete en 26.4 ppm correspondiente al grupo metilo ($-\text{CH}_3$), un singlete en 37.4 ppm correspondiente al carbono metilénico ($-\text{CH}_2-$), cuatro singletes en 127.1 ppm, 127.6 ppm, 128.7 ppm y 128.8 ppm, correspondientes a los carbonos metínicos aromáticos 2, 3, 5, 6, 2', 3', 4', 5' y 6', tres singletes en 134.4 ppm, 136.4 ppm y 144.2 ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios 1, 4, 1', un singlete en 197.1 ppm asignado al carbono carbonílico de la cetona ($\text{C}=\text{O}$).

Todos estos desplazamientos fueron corroborados a través de los experimentos DEPT 135 y de Correlación Heteronuclear (HETCOR).

7.1.2.- Síntesis y caracterización del intermediario 4-(bencilsulfonyl) acetofenona (93)

El intermediario 4-(bencilsulfonyl) acetofenona **93** se obtuvo a través de una reacción de oxidación entre el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el compuesto **92**, en medio ácido provisto por el ácido acético glacial (CH_3COOH) (Esquema 8).

Esquema 8. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **93**.



La estructura del intermediario **93** fue establecida de manera inequívoca mediante el análisis de espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H), resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 20).

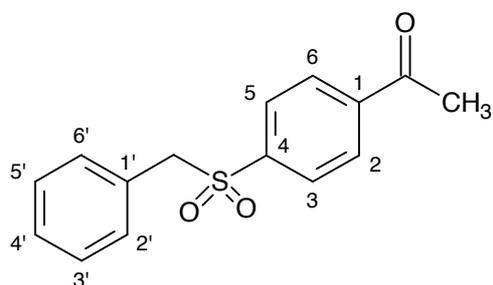


Figura 20. Estructura y numeración del intermediario **93**.

El intermediario **93** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 170-172°C con un rendimiento de 70%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 3069, 2982, 2930, 1690, 1320, 1292 y 1140 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **93**, comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 2.62 ppm, que integra para 3 protones, correspondiente al grupo metilo. Un singlete en 4.33 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al grupo metileno ($-\text{CH}_2-$). En la zona aromática encontramos un doblete en 7.06 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento (J) orto de 6.7 Hz, asignados a los protones 2' y 6'. Un multiplete entre 7.27 y 7.34 ppm, que integra para tres protones aromáticos, asignados a los protones 3', 4' y 5'. Un doblete en 7.69 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento (J) orto de 6.7 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 3 y 5. Un doblete en 7.97 ppm, que integra para dos protones aromáticos, con una constante de acoplamiento (J) orto de 6.9 Hz, correspondientes a los protones de las posiciones 2 y 6.

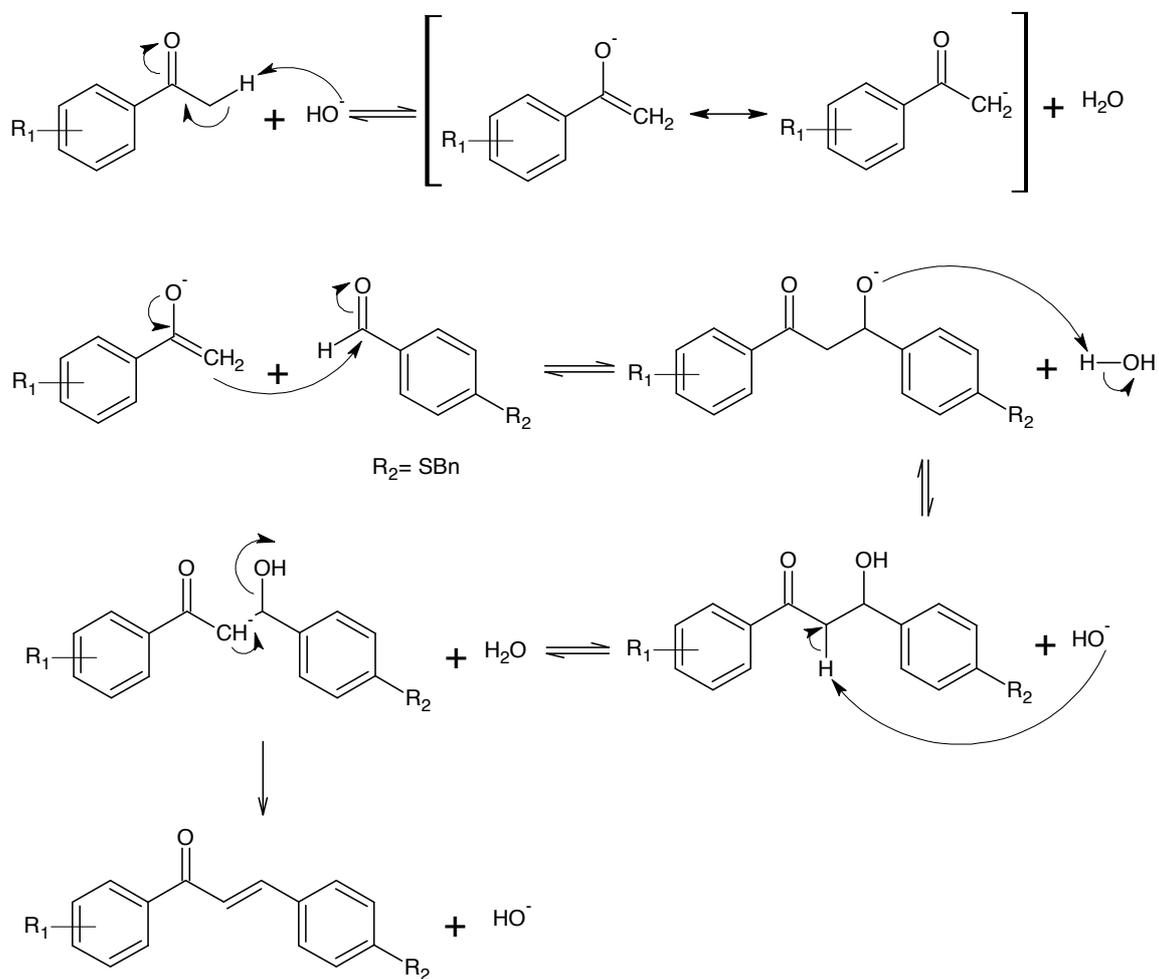
El espectro de RMN ^{13}C se observan once señales correspondientes a los quince carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: Un singlete en 26.9 ppm correspondiente al grupo metilo ($-\text{CH}_3$), un singlete en 62.9 ppm correspondiente al carbono metilénico ($-\text{CH}_2-$), cuatro singletes en 127.8 ppm, 128.6 ppm, 128.8 ppm, 129.0 ppm, 129.1 ppm y 130.9 ppm correspondientes a los carbonos metínicos aromáticos 2, 3, 5, 6, 2', 3', 4', 5' y 6' y un carbono cuaternario asignado a 1', dos singletes en 140.9 ppm y 141.8 ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios 1 y 4, un singlete en 196.7 ppm asignado al carbono carbonílico de la cetona ($\text{C}=\text{O}$).

Todos estos desplazamientos fueron corroborados a través de los experimentos DEPT 135 y de Correlación Heteronuclear (HETCOR).

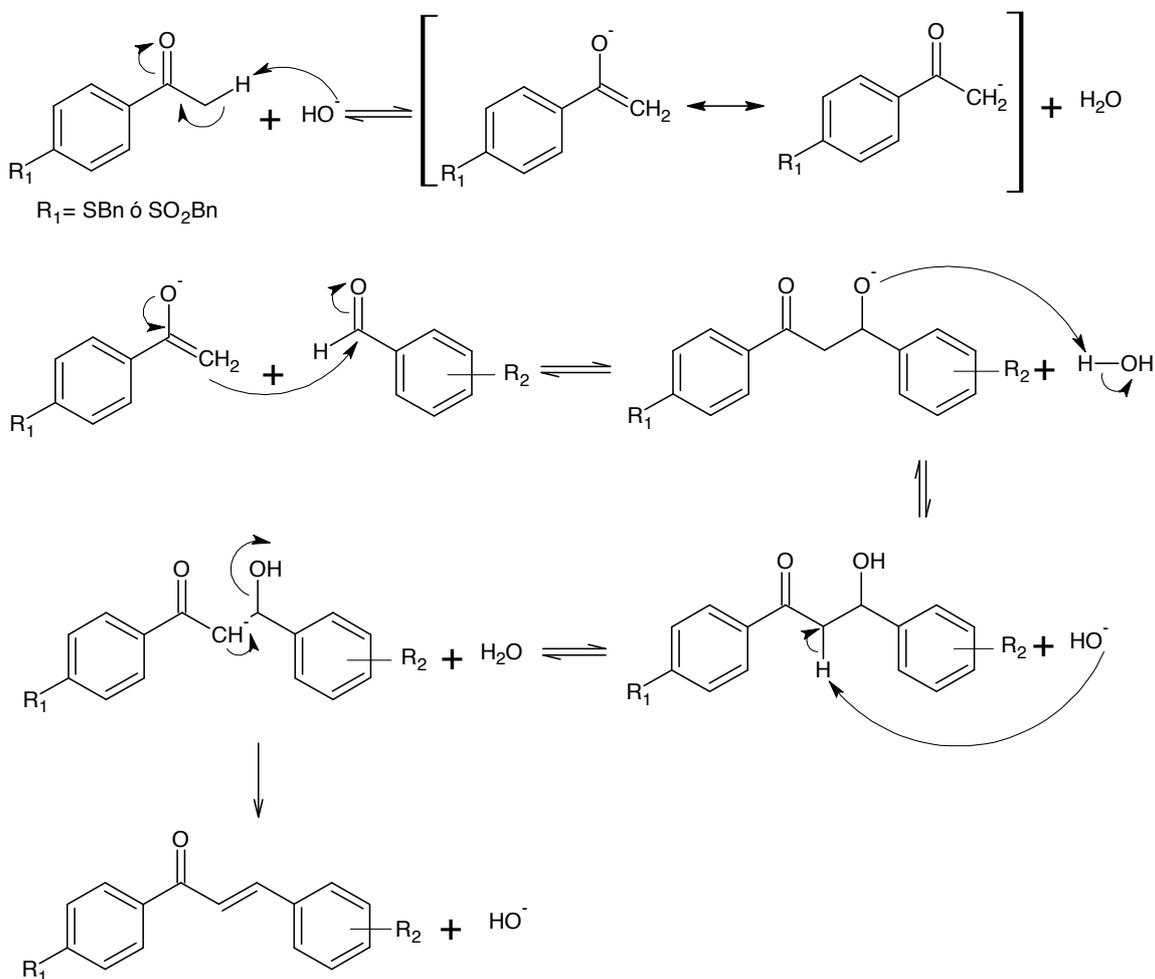
7.1.3.- Síntesis y caracterización de derivados de 4-bencilsulfanil chalconas (94 y 95) y 4-bencilsulfonilchalconas (96)

Los derivados de 4-bencilsulfanil chalconas (**94** y **95**) y 4-bencilsulfonilchalconas (**96**) se sintetizaron mediante la reacción de condensación aldólica de Claisen-Schmidt entre el intermediario **91** (benzaldehído) y diferentes acetofenonas sustituidas y los intermediarios **92** y **93** (acetofenonas) y diferentes benzaldehídos sustituidos, en presencia de una base fuerte para dar las correspondientes chalconas (Esquemas 9 y 10).

Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados **94**.



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados **95** y **96**.



En la reacción de Claisen-Schmidt, la cetona en presencia de una base fuerte, como el hidróxido de sodio, forma el anión enolato que reacciona con el aldehído aromático para dar lugar a cetonas α,β -insaturadas. Como el aldehído aromático no posee hidrógenos ácidos (posición α), no puede enlizarse y por ende no puede actuar como nucleófilo de la reacción, pero sí puede reaccionar fácilmente con la acetofenona presente. La deshidratación final ocurre debido a la estabilidad de la enona resultante conjugada con el anillo aromático, se plantea que la reacción de eliminación va a través de un mecanismo $\text{E}_{1\text{cb}}$ (Eliminación unimolecular de base conjugada) en lugar de un mecanismo E_2 (Eliminación bimolecular).

Las estructura de los derivados **94**, **95** y **96** fueron establecidas de manera inequívoca mediante el análisis de espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) en una y dos dimensiones, resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C), así como algunos análisis elementales (Figura 21).

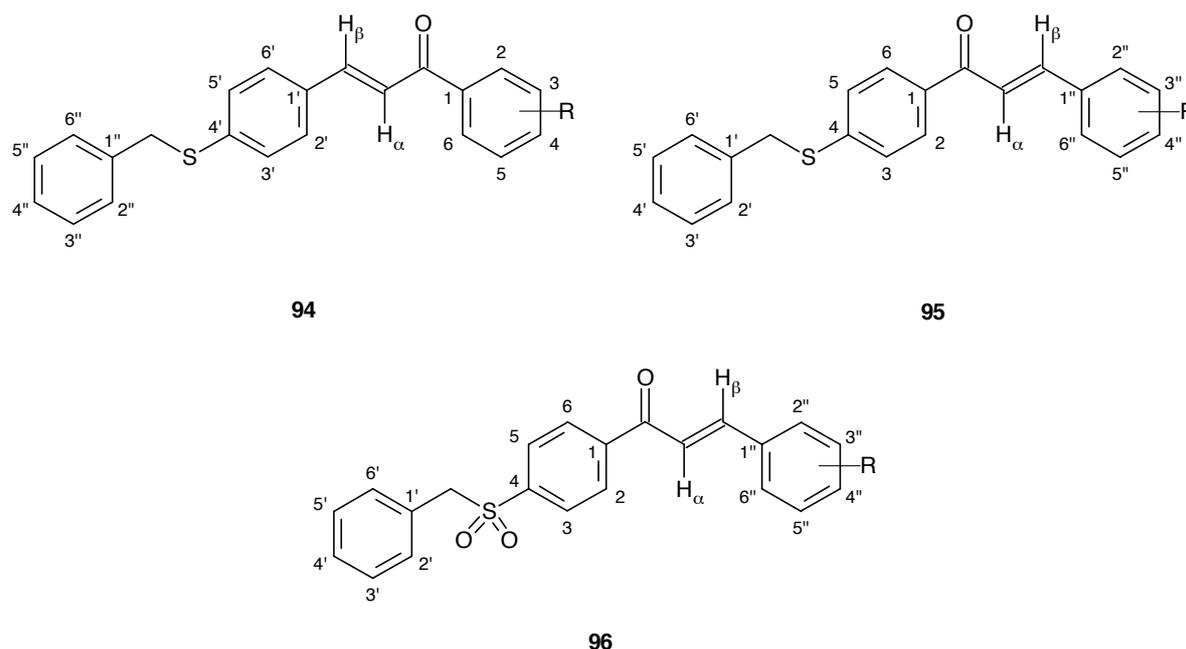


Figura 21. Estructura general y numeración de los derivados **94**, **95** y **96**.

En las siguientes tablas se resumen los porcentajes de rendimiento y características físico-químicas de los derivados **94**, **95** y **96** obtenidos:

Tabla VII. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas **94**.

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
94a	H	H	H	H	H	102-104	51%	Sólido	Amarillo
94b	NH ₂	H	H	H	H	105-107	48%	Sólido	Amarillo
94c	H	H	F	H	H	116-118	72%	Sólido	Amarillo
94d	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	138-140	70%	Sólido	Amarillo
94e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	111-113	80%	Sólido	Amarillo
94f	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	136-138	55%	Sólido	Amarillo
94g	H	O-CH ₂ -O		H	H	126-128	61%	Sólido	Amarillo
94h	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	131-133	48%	Sólido	Amarillo

Tabla VIII. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas **95**.

Compuesto	R ₂ ''	R ₃ ''	R ₄ ''	R ₅ ''	R ₆ ''	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
95a	CH ₃	H	H	H	H	108-110	67%	Sólido	Amarillo
95b	H	CH ₃	H	H	H	98-100	77%	Sólido	Amarillo
95c	H	H	CH ₃	H	H	100-102	83%	Sólido	Amarillo
95d	H	OCH ₃	H	H	H	120-122	52%	Sólido	Amarillo
95e	H	H	F	H	H	147-149	67%	Sólido	Amarillo
95f	H	H	Cl	H	H	172-174	90%	Sólido	Amarillo
95g	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	98-100	41%	Sólido	Amarillo
95h	F	H	F	H	H	105-107	48%	Sólido	Amarillo
95i	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	118-120	78%	Sólido	Amarillo
95j	H	Cl	Cl	H	H	154-156	65%	Sólido	Amarillo
95k	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	161-163	72%	Sólido	Amarillo
95l	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	158-160	66%	Sólido	Amarillo
95m	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	114-116	85%	Sólido	Amarillo
95n	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	130-132	42%	Sólido	Amarillo

95o	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	136-138	35%	Sólido	Amarillo
95p	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	159-161	60%	Sólido	Amarillo

Tabla IX. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados de chalconas **96**.

Compuesto	R₂''	R₃''	R₄''	R₅''	R₆''	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
96a	CH ₃	H	H	H	H	140-142	38%	Sólido	Amarillo
96b	H	CH ₃	H	H	H	170-172	70%	Sólido	Amarillo
96c	H	H	CH ₃	H	H	202-204	82%	Sólido	Amarillo
96d	H	OCH ₃	H	H	H	185-187	75%	Sólido	Amarillo
96e	H	H	F	H	H	192-194	52%	Sólido	Amarillo
96f	F	H	F	H	H	205-207	47%	Sólido	Amarillo
96g	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	129-131	58%	Sólido	Amarillo
96h	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	176-178	72%	Sólido	Amarillo
96i	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	135-137	90%	Sólido	Amarillo
96j	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	184-186	51%	Sólido	Amarillo

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados de chalconas **94a-h** se seleccionó el compuesto **94g**:

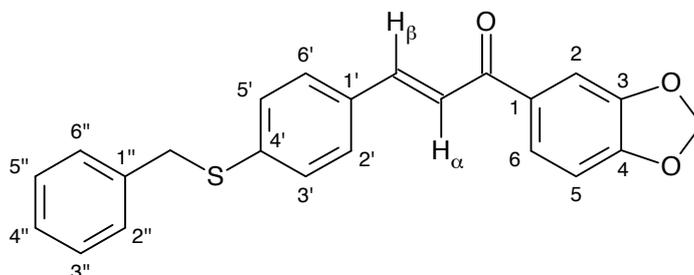


Figura 22. Estructura y numeración del derivado **94g**.

El derivado **94g** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de 126-128°C con un rendimiento de 61%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 1648, 1581, 1488, 1443, 1328 cm^{-1} (Anexo 1).

En el espectro de RMN ^1H , comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 4.17 ppm, que integra para dos protones, asignado al grupo metileno unido al átomo de azufre ($-\text{CH}_2-$). Un singlete en 6.05 ppm, que integra para dos protones, característico del grupo metilendioxi ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). Un doblete en 6.88 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (J) orto de 8.2 Hz, asignada al protón H_5 . Un multiplete entre 7.24 – 7.36 ppm, que integra para siete protones, asignados a los protones H_3 , H_5 , H_2'' , H_3'' , H_4'' , H_5'' y H_6'' . Un doblete en 7.42 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (J) E de 15.6 Hz que se asignó al protón H_β de la enona. Un multiplete entre 7.48 – 7.51 ppm, que integra para tres protones, que se asignaron a los protones H_2 , H_2' y H_6' . Un doblete de dobletes en 7.62 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (J) orto de 8.2 Hz y una

constante de acoplamiento (J) meta de 1.8 Hz, asignada al protón H_6 . Un doblete en 7.72 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (J) E de 15.6 Hz, que se asignó al protón H_α de la enona (Anexo 2).

En el espectro de RMN ^{13}C , se observaron 19 señales correspondientes a los 23 carbonos presentes en la molécula, comenzando por el campo más alto tenemos: Un singlete en 38.2 ppm correspondiente al carbono metilénico ($-\text{CH}_2-$) unido al átomo de azufre, un singlete en 101.9 ppm asignado al carbono metiléndioxi ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), un singlete 107.9 ppm correspondiente al carbono C_5 , un singlete 108.5 ppm asignado al carbono C_2 , un singlete en 121.4 ppm correspondiente al carbono C_6 , un singlete en 124.6 ppm asignado al carbono C_β de la enona, tres singletes correspondientes a los carbonos aromáticos metínicos $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{2''}$, $\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{4''}$, $\text{C}_{5''}$ y $\text{C}_{6''}$, el primero con desplazamiento químico de 127.4 ppm y dos con desplazamiento químico en 128.7 ppm, seis singletes correspondientes a los carbonos aromáticos cuaternarios C_1 , C_3 , C_4 , $\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{4'}$ y $\text{C}_{1''}$, cuyos desplazamientos químicos se observaron en 132.7 ppm, 133.2 ppm, 136.9 ppm, 140.2 ppm, 148.4 ppm, 151.8 ppm, un singlete en 143.5 ppm asignado al carbono C_α de la enona, finalmente a campo bajo se observó un singlete en 188.2 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de la enona (Anexo 3).

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados de chalconas **95a-p** se seleccionó el compuesto **95m**:

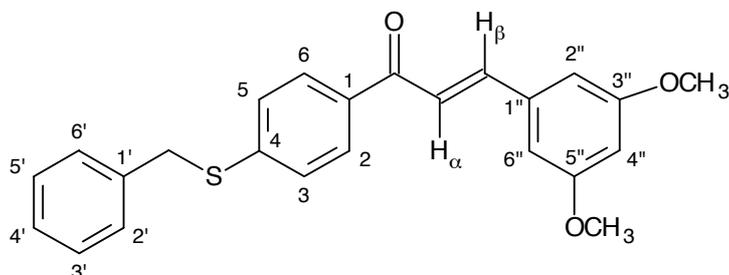


Figura 23. Estructura y numeración del derivado **95m**.

El derivado **95m** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de 114-116°C con un rendimiento de 85%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 1661, 1590, 1453, 1421 cm⁻¹ (Anexo 4).

En el espectro de RMN ¹H, comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 3.81 ppm, que integra para seis protones correspondientes a los grupos metoxi (-OCH₃) de las posiciones 3'' y 5'', un singlete en 4.22 ppm, que integra para dos protones, asignado al grupo metileno unido al átomo de azufre (-CH₂-). Un triplete en 6.51 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (*J*) meta de 2.2 Hz asignado al protón H_{4''}. Un doblete en 6.75 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (*J*) meta de 2.2 Hz asignado a los protones H_{2''} y H_{6''}. Un multiplete entre 7.24 – 7.36 ppm, que integra para siete protones, asignados a los protones H₃, H₅, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'} y H_{6'}. Un doblete en 7.42 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (*J*) E de 15.6 Hz, asignado al protón H_β de la enona. Un doblete en 7.69 ppm, que integra para un protón, con una constante de

acoplamiento (J) E de 15.6 Hz, asignado al protón H_α de la enona. Un doblete en 7.89 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) orto de 8.6 Hz, asignado a los protones H_2 y H_6 (Anexo 5).

En el espectro de RMN ^{13}C , se observaron 17 señales correspondientes a los 24 carbonos presentes en la molécula, comenzando por el campo más alto tenemos: Un singlete en 37.5 ppm correspondiente al carbono metilénico ($-\text{CH}_2-$) unido al átomo de azufre, un singlete en 55.5 ppm asignado a los carbonos de los grupos metoxi en las posiciones 3'' y 5'', un singlete en 102.9 ppm correspondiente al carbono $\text{C}_{4''}$, un singlete en 106.5 ppm asignado a los carbonos $\text{C}_{2''}$ y $\text{C}_{6''}$, un singlete en 122.5 ppm asignado al carbono C_β de la enona, cinco singletes correspondientes a los carbonos aromáticos metínicos C_2 , C_3 , C_5 , C_6 , $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{5'}$ y $\text{C}_{6'}$, cuatro singletes asignados a los carbonos aromáticos cuaternarios C_1 , C_4 , $\text{C}_{1'}$, y $\text{C}_{1''}$, cuyos desplazamientos químicos se observaron en 135.3 ppm, 136.5 ppm, 136.9 ppm, 143.9 ppm, un singlete en 144.7 ppm correspondiente al carbono C_α de la enona, un singlete en 161.2 ppm asignados a los carbonos $\text{C}_{3''}$ y $\text{C}_{5''}$. Finalmente a campo más bajo, un singlete en 189.2 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de la enona (Anexo 6).

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados de chalconas **96a-j** se seleccionó el compuesto **96j**:

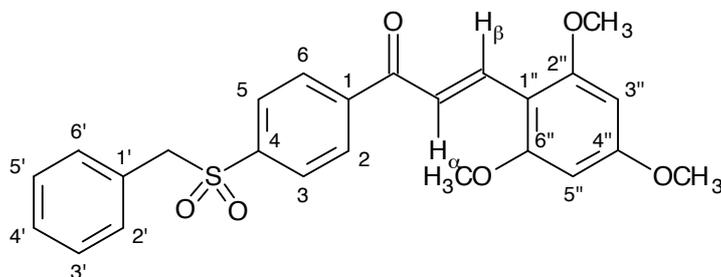


Figura 24. Estructura y numeración del derivado **96j**.

El derivado **96j** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de 184-186°C con un rendimiento de 51%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 1651, 1600, 1555, 1466, 1318 cm^{-1} (Anexo 7).

En el espectro de RMN ^1H , comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 3.85 ppm, que integra para tres protones correspondiente al grupo metoxi (-OCH₃) de la posición 4'', un singlete en 3.88 ppm, que integra para seis protones correspondientes a los grupos metoxi (-OCH₃) de las posiciones 2'' y 6''. Un singlete en 4.33 ppm, que integra para dos protones, asignado al grupo metileno (-CH₂-) unido al grupo sulfona (-SO₂-). Con respecto a la zona aromática y olefínica se observa un singlete en 6.12 ppm, que integra para dos protones, asignados a los protones H_{3''} y H_{5''}, un doblete en 7.08 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (*J*) orto de 7.9 Hz, correspondientes a los protones H_{2'} y H_{6'}, un multiplete entre 7.21 - .730 ppm, que integra para tres protones, asignados a los protones H_{3'}, H_{4'} y H_{5'}, un doblete en 7.69 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (*J*) orto de 8.2

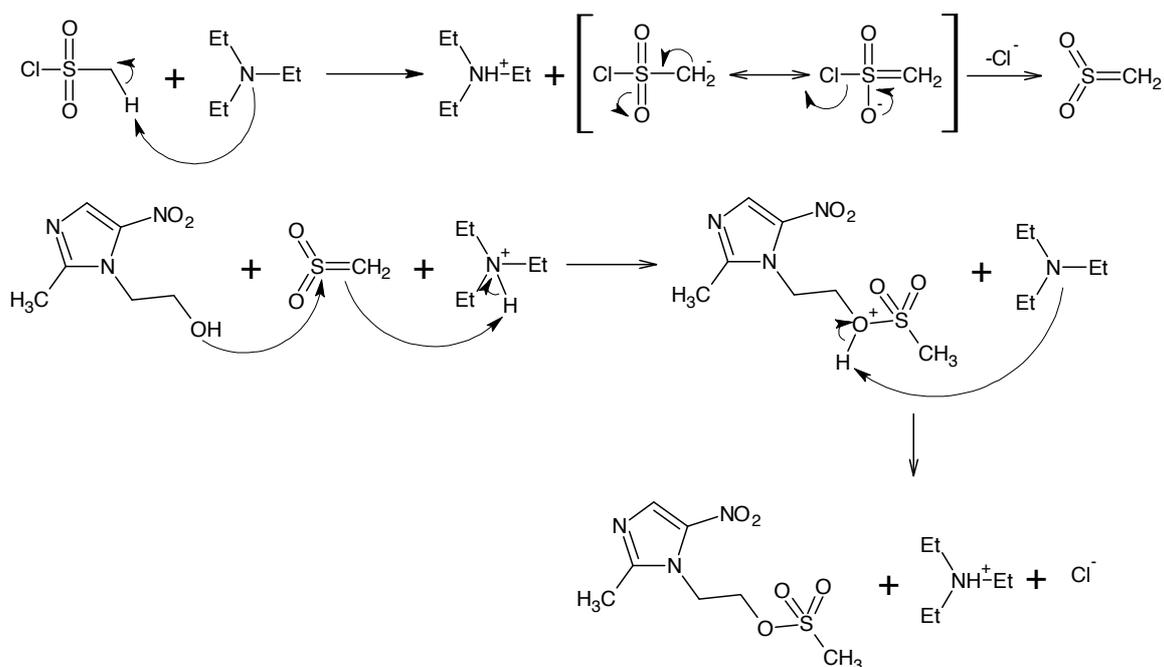
Hz, asignados a los protones H₃ y H₅, un doblete en 7.75 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (*J*) E de 15.6 Hz, asignado al protón H_β de la enona, un doblete en 7.97 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (*J*) orto de 8.7 Hz, asignado a los protones H₂ y H₆, un doblete en 8.24 ppm, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento (*J*) E de 15.6 Hz, asignado al protón H_α de la enona (Anexo 8).

En el espectro de RMN ¹³C, se observaron 17 señales correspondientes a los 25 carbonos presentes en la molécula, comenzando por el campo más alto tenemos: Un singlete en 55.5 ppm correspondiente a carbono del grupo metoxi en la posición 4'', un singlete en 55.9 ppm asignado a los carbonos de los grupos metoxi en las posiciones 2'' y 6'', un singlete en 62.9 ppm correspondiente al carbono metilénico (-CH₂-) unido al grupo sulfona (-SO₂-), un singlete en 90.8 ppm asignados a los carbonos metínicos aromáticos de las posiciones C₃'' y C₅'', cuatro singletes asignados a los cuatro carbonos aromáticos cuaternarios C₁, C₄, C₁' y C₁'' en 106.5 ppm, 127.9 ppm, 140.4 ppm y 143.7 ppm, un singlete en 121.6 ppm correspondiente al carbono metínico C_β de la enona, un singlete en 162.1 ppm correspondiente a los carbonos cuaternarios aromáticos C₂'' y C₆'', un singlete en 163.9 ppm correspondiente al carbono cuaternario aromático C₄'', tres singletes asignados a los carbonos aromáticos metínicos C₂, C₃, C₅, C₆, C₂', C₃', C₄', C₅' y C₆' en 128.7 ppm, 128.8 ppm y 128.9 ppm, un singlete en 130.9 ppm correspondiente a los carbonos metínicos aromáticos C₂' y C₆', un singlete en 137.9 ppm asignado al carbono metínico C_α de la enona, un singlete en 191.3 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo carbonilo (C=O) de la enona (Anexo 9).

7.1.4.- Síntesis y caracterización de los intermediarios metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo y 1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (97 y 98)

El intermediario metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo **97** se obtuvo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre el cloruro de metanosulfonilo y el metronidazol comercialmente disponible (Esquema 11).

Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **97**.

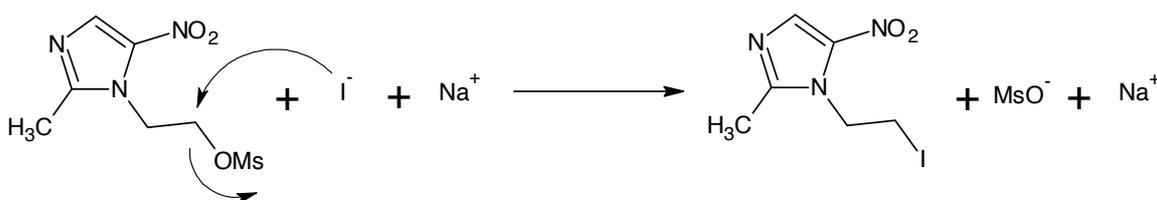


La primera etapa consiste en la formación del sulfeno (electrófilo) por medio de una reacción ácido base entre la trietilamina (base), la cual toma el protón α del cloruro de metanosulfonilo, el cual tiene carácter ácido, posteriormente el átomo de cloro es eliminado como anión cloruro, obteniéndose la especie química sulfeno.

Luego el grupo hidroxilo del metronidazol ataca al azufre electrofílico y el carbono del sulfeno toma el protón del catión trietil amonio.

El intermediario 1-(2-iodoetil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol **98** se obtuvo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre el metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo **97** y el yoduro de sodio, bajo reflujo y en acetona como solvente (Esquema 12).

Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **98**.



El ion yoduro es uno de los mejores nucleófilos para el ataque a carbonos saturados, debido a su posición en la parte inferior de su grupo (halógenos) en la tabla periódica, es característico que su par de electrones no compartido sean de alta energía y la basicidad del ion yoduro sea menor a la del ion cloruro. Los yoduros de alquilo tienen su utilidad en reacciones de sustitución posteriores, donde el yoduro también se comportará como un buen grupo saliente frente a otros nucleófilos, obteniéndose mayores rendimientos que los que se obtendrían con el correspondiente cloruro de alquilo.

Las estructuras de los intermediarios **97** y **98** fueron establecidas de manera inequívoca mediante el análisis de espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H), resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 25).

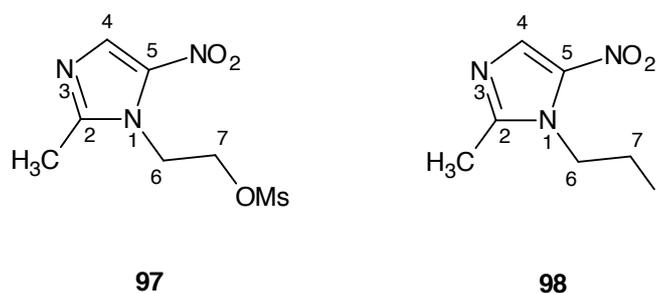


Figura 25. Estructura y numeración de los intermediarios **97** y **98**.

El intermediario **97** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 138-140°C con un rendimiento de 96%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 3024, 2934, 1526, 1260, 745 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **97**, comenzando por el campo alto tenemos un singlete en 2.53 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo ($-\text{CH}_3$) del anillo de imidazol, un singlete en 3.09 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo del grupo mesilato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), un triplete en 4.66 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 5.0 Hz, asignado a los protones H_7 , un triplete en 4.79 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 5.0 Hz, asignado a los protones H_6 . En la zona aromática encontramos un singlete en 7.93 ppm, que integra para un protón asignado al protón H_4 del anillo de imidazol.

El espectro de RMN ^{13}C se observan seis señales correspondientes a los siete carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: Un singlete en 14.5 ppm correspondiente al grupo metilo en el anillo de imidazol ($-\text{CH}_3$), un singlete en 37.2 ppm correspondiente al grupo metilo del grupo mesilato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), un singlete en 46.3 ppm asignado al carbono metilénico C_6 , un singlete en 69.2 ppm asignado al carbono metilénico C_7 , un singlete en 133.6 ppm correspondiente al carbono metínico aromático C_4 del anillo de imidazol, un singlete en 152.6 ppm asignado al carbono cuaternario aromático C_2 del anillo de imidazol.

El intermediario **98** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de $78\text{-}80^\circ\text{C}$ con un rendimiento de 96%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 1523, 1459, 1417, 1363 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **98**, comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.57 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 3.45 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 7.0 Hz, atribuido a los protones de la posición 7. Un triplete en 4.62 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 7.0 Hz, atribuidos a los protones de la posición 6. Un singlete en 7.96 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol.

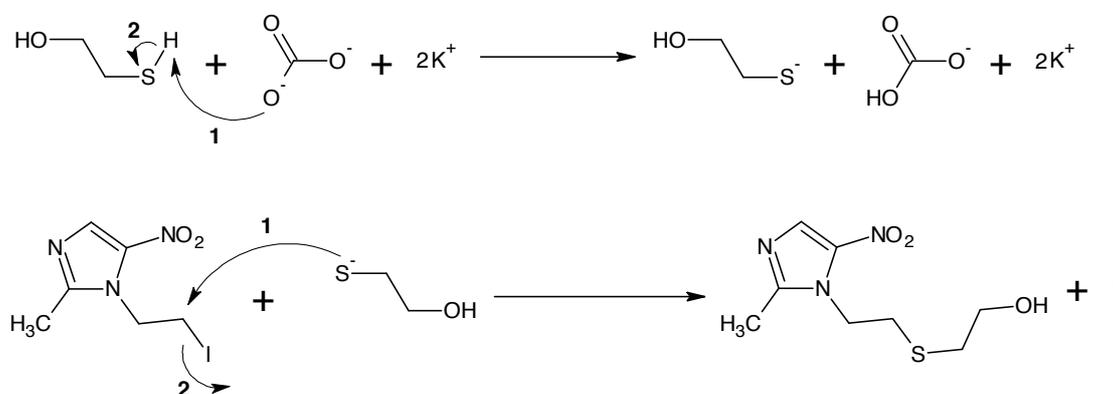
En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales correspondientes a cinco carbonos de los seis que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 0.1 ppm característico de un carbono unido a yodo, asignándose al carbono de la posición 7, un singlete en 14.8 ppm correspondiente al

grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 48.0 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 133.5 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, finalmente un singlete en 150.5 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol. La señal del carbono cuaternario de la posición 5 del anillo de imidazol no se observó en el espectro de RMN. Todas estas señales fueron asignadas de manera inequívoca y corroboradas con los datos espectroscópicos reportados en la literatura para este compuesto.

7.1.5.- Síntesis y caracterización del intermediario 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etanol **99**

El intermediario 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etanol **99** se obtuvo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) entre el intermediario **98** y 2-mercaptoetanol, usando carbonato de potasio como base, bajo reflujo y en acetonitrilo como solvente (Esquema 13).

Esquema 13. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **99**.



La primera etapa consiste en una reacción ácido-base entre el 2-mercaptoetanol y el carbonato de potasio, el carácter ácido del tiol permite que en presencia de una base como el carbonato de potasio se desprotona formando un anión sulfuro que actuará como nucleófilo en la sustitución del átomo de yodo para formar el sulfuro correspondiente.

La estructura del intermediario **99** fue establecida de manera inequívoca mediante el análisis de los espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 26).

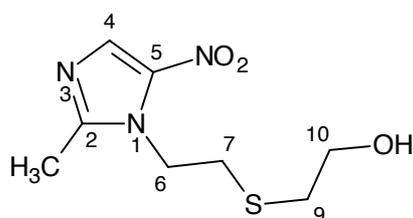


Figura 26. Estructura y numeración del intermediario **99**.

El intermediario **99** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de $79\text{-}80^\circ\text{C}$ con un rendimiento de 80%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 3344 , 1536 , 1478 , 1465 y 1420 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **99**, comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.54 ppm , que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 2.73 ppm , que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 5.9 Hz , atribuido a los protones de la posición 9. Un triplete en 2.93 ppm , que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 7.3 Hz ,

asignado a los protones de la posición 7. Un triplete en 3.78 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 5.9 Hz, atribuido a los protones de la posición 10. Un triplete en 4.49 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 7.3 Hz, atribuidos con los protones de la posición 6. Un singlete en 7.95 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol.

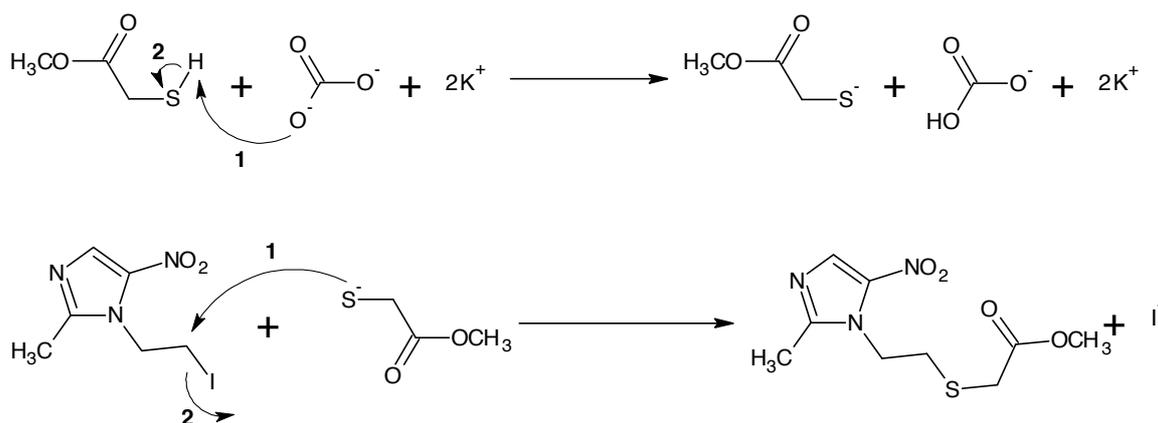
En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales correspondientes a siete carbonos de los ocho que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.6 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 31.6 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 35.5 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 46.4 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 61.3 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 10, un singlete en 133.3 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, finalmente un singlete en 150.6 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol. La señal del carbono cuaternario de la posición 5 del anillo de imidazol no se observó en el espectro de RMN.

Todos estos desplazamientos fueron corroborados de manera inequívoca a través de los experimentos de dos dimensiones de correlación espectroscópica (COSY) y correlación heteronuclear (HETCOR).

7.1.6.- Síntesis y caracterización del intermediario acetato de {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}metilo **100**

El intermediario acetato de {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}metilo **100** se obtuvo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) entre el intermediario **98** y tioglicolato de metilo, usando carbonato de potasio como base, bajo reflujo y en acetonitrilo como solvente (Esquema 14).

Esquema 14. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **100**.



La primera etapa consiste en una reacción ácido-base entre el tioglicolato de metilo y el carbonato de potasio, el carácter ácido del tiol permite que en presencia de una base como el carbonato de potasio se desprotona formando un anión sulfuro que actuará como nucleófilo en la sustitución del átomo de yodo para formar el sulfuro correspondiente.

La estructura del intermediario **100** fue establecida de manera inequívoca mediante el análisis de los espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 27).

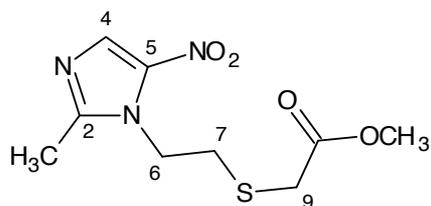


Figura 27. Estructura y numeración del intermediario **100**.

El intermediario **100** se obtuvo como un líquido de color amarillo con un rendimiento de 85%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 3120, 3008, 1747, 1523 y 1468 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **100**, comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.56 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 3.00 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.2 Hz, atribuido a los protones de la posición 7. Un singlete en 3.20 ppm, que integra para dos protones, correspondiente a los protones metilénicos de la posición 9. Un singlete en 3.71 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metoxi del éster carboxílico. Un triplete en 4.52 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 6.2 Hz, asignado a los protones de

la posición 6. Un singlete en 7.95 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol.

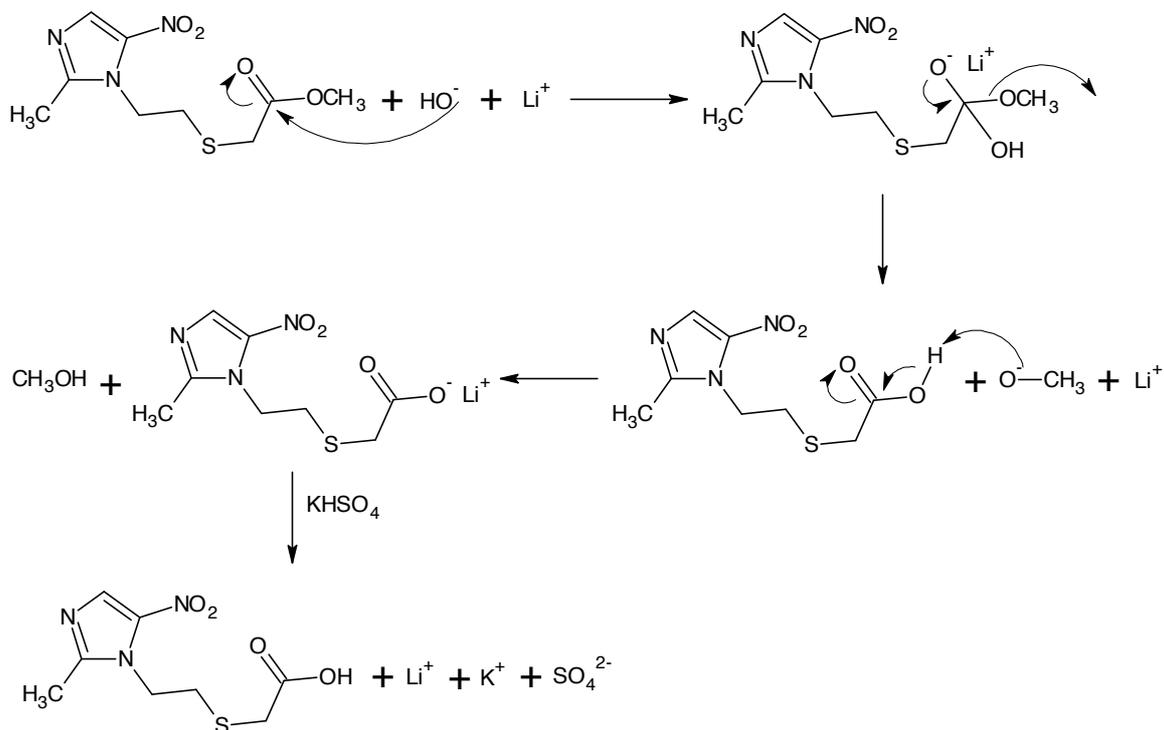
En el espectro de RMN ^{13}C se observan nueve señales correspondientes a los nueve carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.2 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 32.2 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 33.7 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 46.0 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 52.6 ppm asignado al grupo metoxi del éster carboxílico, un singlete en 132.0 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, un singlete en 138.4 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la posición 5 del anillo de imidazol, un singlete en 150.3 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol, finalmente un singlete en 170.4 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo carboxilo ($\text{C}=\text{O}$).

Todos estos desplazamientos fueron corroborados de manera inequívoca a través de los experimentos de dos dimensiones de correlación espectroscópica (COSY) y correlación heteronuclear (HETCOR).

7.1.7.- Síntesis y caracterización del intermediario ácido {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acético **101**

El intermediario ácido {[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}acético **101** se obtuvo a través de una reacción de hidrólisis de ésteres en medio básico entre el intermediario **100** e hidróxido de litio como base, en una mezcla tetrahidrofurano:metanol:agua en proporción 3:3:1 (THF:CH₃OH:H₂O) como solvente (Esquema 15).

Esquema 15. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario **101**.



La estructura del intermediario **101** fue establecida de manera inequívoca mediante el análisis de los espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C) (Figura 28).

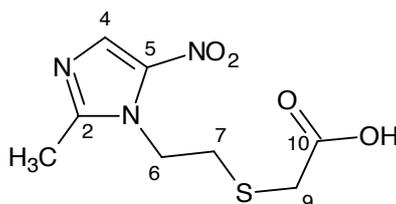


Figura 28. Estructura y numeración del intermediario **101**.

El intermediario **101** se obtuvo como un polvo de color amarillo con un punto de fusión de $164\text{-}166^\circ\text{C}$ con un rendimiento de 48%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en $3160\text{-}2144$, 1705 , 1542 , 1478 y 1424 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H muestra las señales características del intermediario **101**, comenzando por el campo más alto tenemos: un singlete en 2.55 ppm , que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 3.11 ppm , que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.0 Hz , atribuido a los protones de la posición 7. Un singlete en 3.34 ppm , que integra para dos protones, asignado a los protones metilénicos de la posición 9. Un triplete en 4.63 ppm , que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.0 Hz , atribuido a los protones de la posición 6. Un singlete en 7.89 ppm , que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol.

En el espectro de RMN ^{13}C se observan ocho señales correspondientes a los ocho carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.5 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 31.6 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 33.8 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 45.7 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 133.5 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, un singlete en 138.4 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la posición 5 del anillo de imidazol, un singlete en 151.8 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol, finalmente un singlete en 171.7 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo carboxilo (C=O).

Todos estos desplazamientos fueron corroborados de manera inequívoca a través de los experimentos de dos dimensiones de correlación espectroscópica (COSY) y correlación heteronuclear (HETCOR).

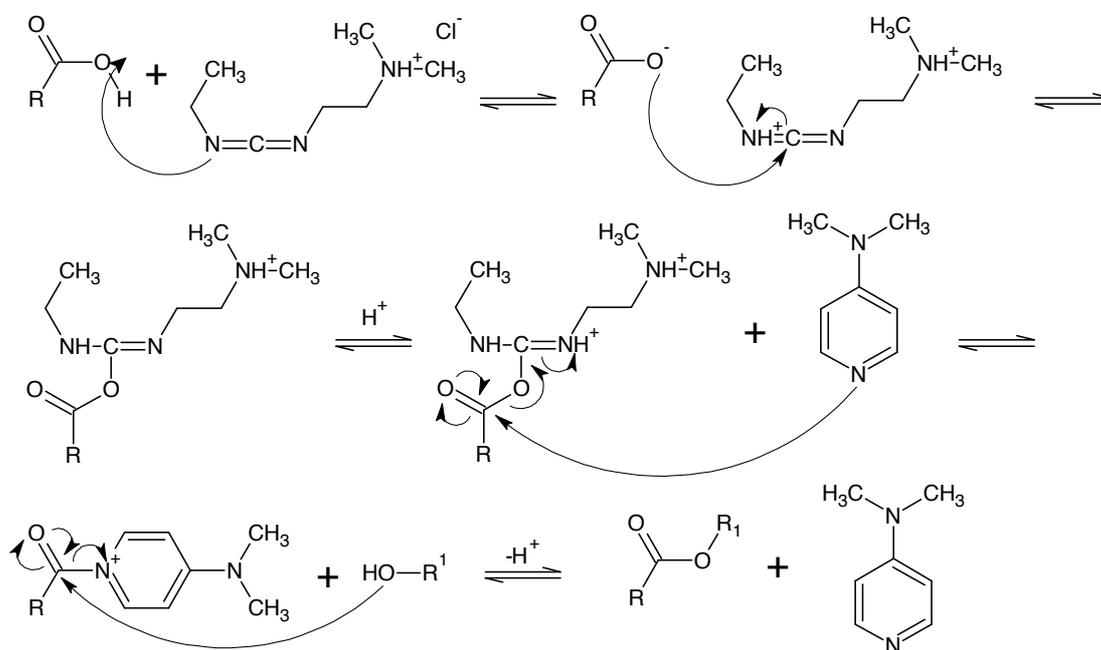
7.1.8.- Síntesis y caracterización de ésteres del tipo benzoatos de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (102) y amidas del tipo de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}-*N*-fenilacetamida (104)

A través de una reacción de sustitución nucleofílica acílica ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$), mediante una reacción modificada de Steglich usando como agente activante de ácidos carboxílicos el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y cantidades catalíticas de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), en diclorometano (CH_2Cl_2) a 0°C hasta temperatura ambiente, entre el intermediario **99** y ácidos benzoicos mono-, di- y

trisustituidos y el intermediario **101** y anilinas mono-, di- y trisustituidas se obtuvieron respectivamente los derivados benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo (**102**) y amidas del tipo 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]-*N*-fenilacetamida (**104**).

La propuesta mecanística más aceptada para la generación de ésteres y amidas carboxílicas bajo estas condiciones de reacción se fundamentan en la formación, en primera instancia, de un intermediario de tipo O-acilisourea y con la posterior formación de la “amida activa” generada por el ataque nucleofílico de la DMAP, de esta manera el ataque posterior del nucleófilo origina los derivados obtenidos **102** y **104** (Esquema 16).

Esquema 16. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados **102** y **104**.



Las estructuras de los derivados **102** y **104** fueron establecidas de manera inequívoca mediante el análisis de los espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C), así como algunos análisis elementales (Figura 29).

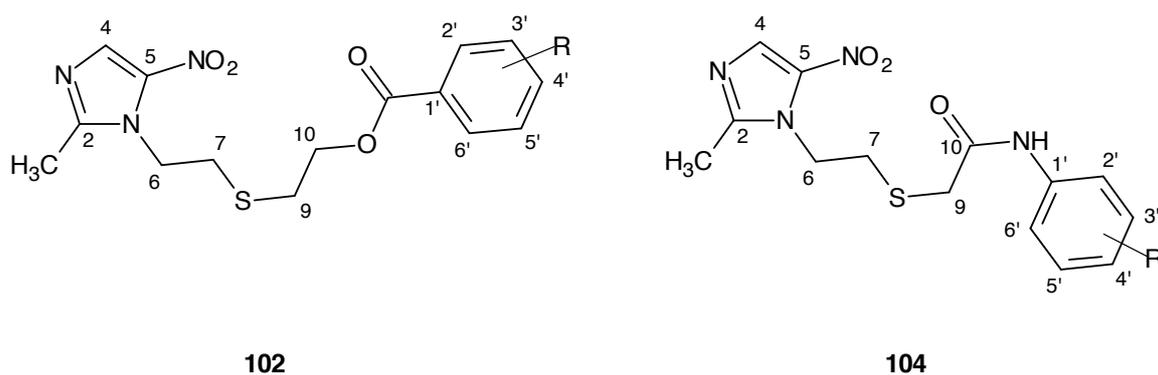


Figura 29. Estructura general y numeración de los derivados **102** y **104**.

En las tablas X y XI se resumen los porcentajes de rendimiento y características físico-químicas de los derivados **102** y **104** obtenidos.

Tabla X. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados **102**.

Compuesto	R _{2'}	R _{3'}	R _{4'}	R _{5'}	R _{6'}	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
102a	OCH ₃	H	H	H	H	90-92	74%	Sólido	Blanco
102b	H	H	OCH ₃	H	H	96-98	94%	Sólido	Blanco
102c	H	H	CF ₃	H	H	92-94	72%	Sólido	Blanco
102d	H	H	tBu	H	H	83-85	75%	Sólido	Blanco
102e	H	CH ₃	H	CH ₃	H	85-87	87%	Sólido	Amarillo
102f	H	NO ₂	OCH ₃	H	H	118-120	84%	Sólido	Anaranjado
102g	NO ₂	H	H	CH ₃	H	88-90	88%	Sólido	Blanco
102h	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	136-138	79%	Sólido	Blanco
102i	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	141-143	75%	Sólido	Blanco
102j	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	135-137	65%	Sólido	Blanco
102k	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	108-110	60%	Sólido	Amarillo
102l	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	106-108	79%	Sólido	Amarillo
102m	H	OH	OH	OH	H	198-200	95%	Sólido	Blanco
102n	H	OH	OH	H	H	185-187	71%	Sólido	Blanco

Tabla XI. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados **104**.

Compuesto	R _{2'}	R _{3'}	R _{4'}	R _{5'}	R _{6'}	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
104a	H	OCH ₃	H	H	H	128-130	76%	Sólido	Amarillo
104b	H	H	OCH ₃	H	H	124-126	65%	Sólido	Amarillo
104c	H	O-CH ₂ -O		H	H	132-134	82%	Sólido	Marrón
104d	H	CH ₃	H	CH ₃	H	133-135	93%	Sólido	Blanco
104e	H	Cl	H	Cl	H	187-189	74%	Sólido	Amarillo
104f	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	139-141	63%	Sólido	Amarillo
104g	CH ₃	H	Br	H	CH ₃	128-130	60%	Sólido	Marrón
104h	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	152-154	68%	Sólido	Marrón

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados **102a-n** se seleccionó el compuesto **102b**: 4-metoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo (Figura 30).

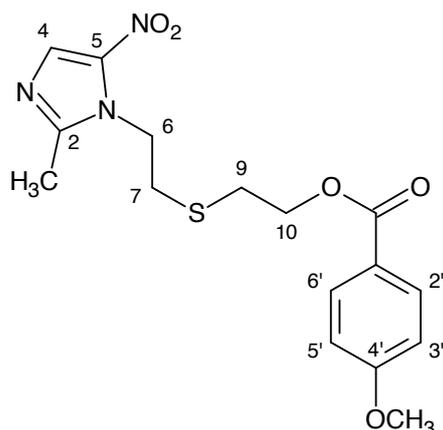


Figura 30. Estructura y numeración del derivado benzoato **102b**.

El derivado benzoato **102b** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 96-98°C con un rendimiento de 94%. En el análisis del espectro IR de este derivado se destacan bandas en 2360, 1700, 1680, 1507 y 1453 cm⁻¹ (Anexo 10).

En el espectro de RMN ¹H, comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.50 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 2.86 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (*J*) de 6.7 Hz, atribuido a los protones de la posición 9. Un triplete en 2.95 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (*J*) de 6.0 Hz, asignado a los protones de la posición 7. Un singlete en 3.83 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metoxi de la posición 4' del anillo bencénico. Un triplete en 4.41 ppm, que integra para dos

protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.0 Hz, atribuidos a los protones de la posición 10. Un triplete en 4.46 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.0 Hz, atribuidos a los protones de la posición 6. En la región aromática se observó un doblete en 6.89 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 9.0 Hz, atribuida a los protones aromáticos H_3 y H_5 , un singlete en 7.92 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol y finalmente un doblete en 7.94 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 9.0 Hz, atribuida a los protones aromáticos H_2 y H_6 (Anexo 11).

En el espectro de RMN ^{13}C se observan catorce señales correspondientes a los dieciséis carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.5 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 31.1 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 31.9 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 46.2 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 55.5 ppm correspondiente al grupo metoxi de la posición 4' del anillo bencénico, un singlete en 63.2 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 10. En la región aromática se observó un singlete en 113.7 ppm asignado a los carbonos 3' y 5' del anillo bencénico, un singlete en 122.1 ppm asignado al carbono 1' del anillo bencénico, un singlete en 131.7 ppm asignado a los carbonos 2' y 6' del anillo bencénico, un singlete en 133.2 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, un singlete en 138.4 ppm asignado al carbono 5 del anillo de imidazol, un singlete en 150.5 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 163.6 ppm correspondiente al carbono 4' del

anillo bencénico y finalmente un singlete en 166.0 ppm asignado al carbono del éster carboxílico (Anexo 12).

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados **104a-h** se seleccionó el compuesto **104d**: *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida (Figura 31).

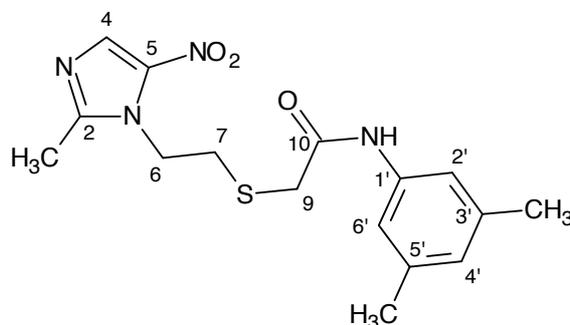


Figura 31. Estructura y numeración del derivado **104d**.

El compuesto **104d** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 133-135°C con un rendimiento de 93%. En el análisis del espectro IR se destacan bandas en 3248, 3072, 1677, 1613, 1558, 1465, 1420, 1366 cm^{-1} (Anexo 13).

En el espectro de RMN ^1H , comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.15 ppm, que integra para seis protones, asignado a los grupos metilo de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico. Un singlete en 2.53 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 3.04 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.7 Hz, atribuido a los protones de la posición 7. Un singlete en

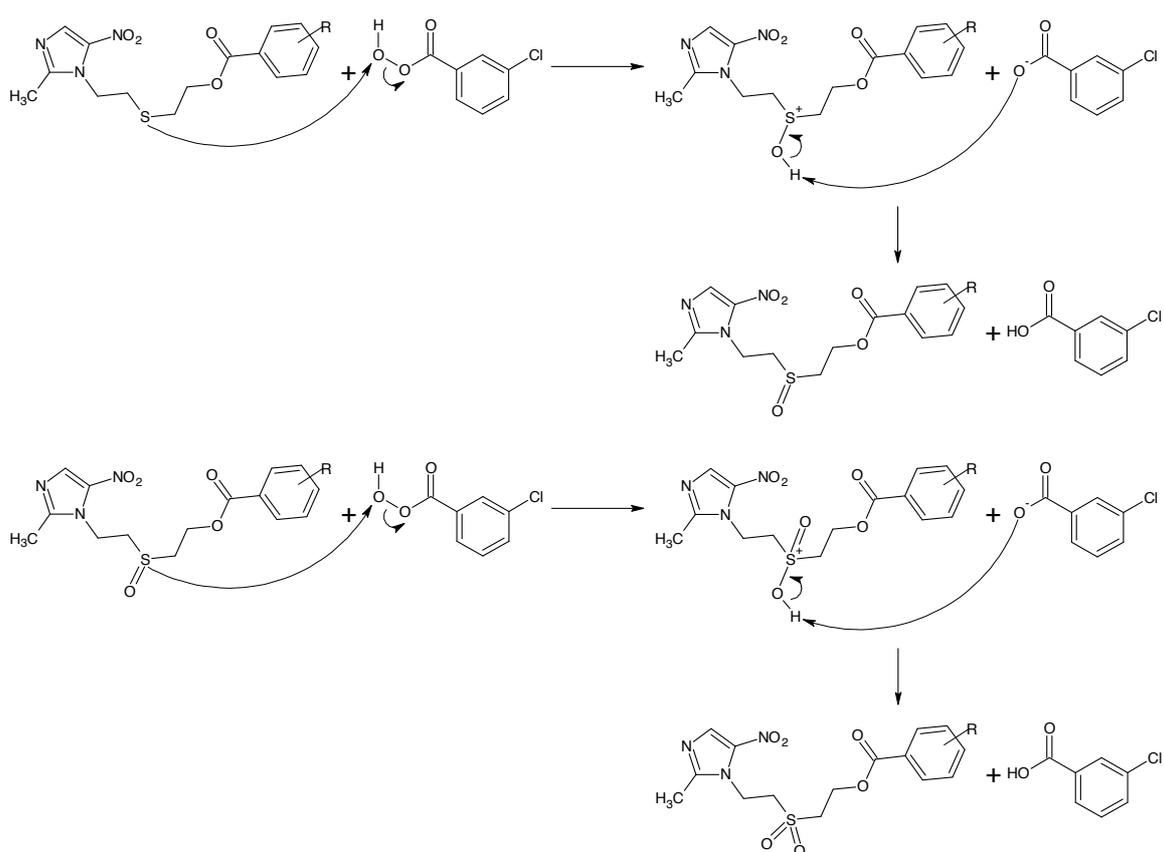
3.36 ppm, que integra para dos protones, asignado a los protones de la posición 9. Un triplete en 4.55 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 7.2 Hz, asignado a los protones de la posición 6. En la región aromática se observó un singlete en 7.19 ppm, que integra para dos protones, atribuido a los protones aromáticos $H_{2'}$ y $H_{6'}$. Un singlete en 7.69 ppm, que integra para un protón, asignado al protón aromático $H_{4'}$. Un singlete en 7.94 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol (Anexo 14).

En el espectro de RMN ^{13}C se observan diez señales de los dieciséis carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.4 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 18.2 ppm asignado a los grupos metilo de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico, un singlete en 32.4 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 35.8 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 45.4 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6. En la región aromática se observó un singlete en 121.2 ppm asignado al carbonos 1' del anillo bencénico, un singlete en 131.2 ppm asignado a los carbono 2' y 6' del anillo bencénico, un singlete en 133.2 ppm correspondiente al carbono metínico aromático de la posición 4 del anillo de imidazol, un singlete en 137.4 ppm asignado a los carbonos cuaternarios aromáticos de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico, finalmente un singlete en 166.8 ppm asignado al carbono cuaternario aromático del grupo carboxilo ($C=O$) (Anexo 15).

7.1.9.- Síntesis y caracterización de ésteres del tipo benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo (103)

Los derivados benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo (103) se obtuvieron a través de una reacción de oxidación entre el ácido *m*-cloroperbenzoico y los respectivos derivados benzoatos 102, en diclorometano como solvente, desde 0°C hasta temperatura ambiente (Esquema 17).

Esquema 17. Mecanismo propuesto para la formación de los derivados 103.



Las estructuras de los derivados **103** fueron establecidas de manera inequívoca mediante el análisis de los espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbonos (RMN ^{13}C), así como algunos análisis elementales (Figura 32).

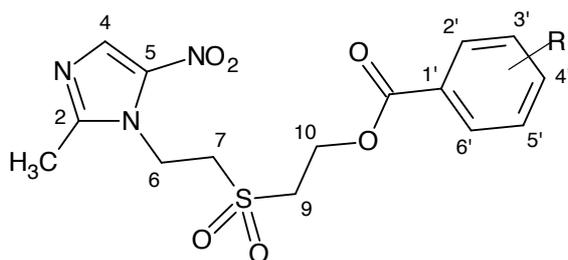


Figura 32. Estructura general y numeración de los derivados **103**.

En la tabla XII se resumen los porcentajes de rendimiento y características físico-químicas de los derivados **103** obtenidos.

Tabla XII. Porcentajes de rendimiento y características de los derivados **103**.

Compuesto	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	R ₆ '	pf (°C)	Rendimiento	Estado físico	Color
103a	OCH ₃	H	H	H	H	101-103	80%	Sólido	Amarillo
103b	H	H	OCH ₃	H	H	103-105	76%	Sólido	Blanco
103c	H	H	CF ₃	H	H	128-130	69%	Sólido	Blanco
103d	H	H	tBu	H	H	111-113	93%	Sólido	Blanco
103e	H	CH ₃	H	CH ₃	H	105-107	80%	Sólido	Blanco
103f	H	NO ₂	OCH ₃	H	H	135-137	77%	Sólido	Amarillo
103g	NO ₂	H	H	CH ₃	H	115-117	77%	Sólido	Amarillo
103h	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	114-116	75%	Sólido	Amarillo
103i	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	120-122	92%	Sólido	Blanco
103j	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	137-139	86%	Sólido	Blanco
103k	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	140-142	61%	Sólido	Amarillo
103l	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	147-149	77%	Sólido	Blanco

Para la discusión espectroscópica de la serie de derivados **103a-l** se seleccionó el compuesto **103l**: 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (Figura 33).

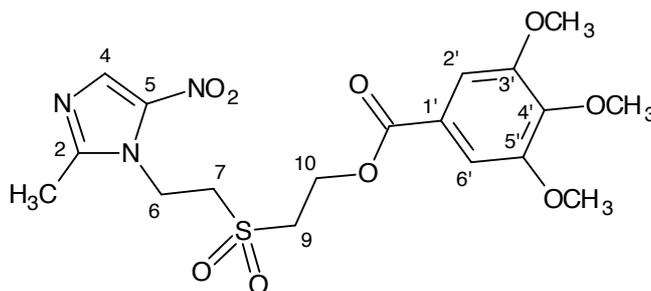


Figura 33. Estructura y numeración del derivado benzoato **103l**.

El derivado benzoato **103l** se obtuvo como un polvo de color blanco con un punto de fusión de 147-149°C con un rendimiento de 77%. En el análisis del espectro IR de este derivado se destacan bandas en 2923, 1730, 1711, 1503, 1449 cm^{-1} (Anexo 16).

En el espectro de RMN ^1H , comenzando por el campo alto tenemos: un singlete en 2.57 ppm, que integra para tres protones, correspondiente al grupo metilo de la posición 2 del anillo de imidazol. Un triplete en 3.48 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 5.9 Hz, atribuido a los protones de la posición 9. Un triplete en 3.57 ppm, que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento (J) de 6.6 Hz, asignado a los protones de la posición 7. Un singlete en 3.88 ppm, que integra para seis protones, correspondiente a los grupos metoxi de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico. Un singlete en 3.90 ppm, que integra para tres protones, asignado al grupo metoxi de la posición 4' del anillo bencénico. Un triplete en 4.75 ppm, que integra para dos protones geminales, con una

constante de acoplamiento (J) de 6.0 Hz, atribuidos con los protones de la posición 10. Un triplete en 4.77 ppm, que integra para dos protones geminales, con una constante de acoplamiento (J) de 6.6 Hz, atribuidos con los protones de la posición 6. En la región aromática se observó un singlete en 7.24 ppm, que integra para dos protones, atribuido a los protones aromáticos $H_{2'}$ y $H_{6'}$ del anillo bencénico, finalmente un singlete en 7.94 ppm, que integra para un protón, correspondiente al protón aromático de la posición 4 del anillo de imidazol (Anexo 17).

En el espectro de RMN ^{13}C se observan catorce señales correspondientes a los dieciocho carbonos que tiene el compuesto, comenzando por el campo más alto se encuentran: un singlete en 14.5 ppm correspondiente al grupo metilo unido a la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 39.2 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 7, un singlete en 53.1 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 9, un singlete en 53.6 ppm correspondiente al carbono metilénico de la posición 6, un singlete en 56.4 ppm asignado a los grupos metoxi de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico, un singlete en 57.7 ppm asignado al carbono metilénico de la posición 10, un singlete en 61.0 ppm correspondiente al grupo metoxi de la posición 4' del anillo bencénico. En la región aromática se observó un singlete en 107.1 ppm asignado a los carbonos 2' y 6' del anillo bencénico, un singlete en 123.8 ppm asignado al carbono 1' del anillo bencénico, un singlete en 133.8 ppm asignado al carbono metínico de la posición 4 del anillo de imidazol, un singlete en 143.0 ppm asignado al carbono 4' del anillo bencénico, un singlete en 151.3 ppm que se asignó al carbono cuaternario de la posición 2 del anillo de imidazol, un singlete en 153.2 ppm asignado a los carbonos cuaternarios aromáticos de las posiciones 3' y 5' del anillo bencénico y finalmente un singlete en 165.7 ppm asignado al carbono del éster carboxílico (Anexo 18).

7.2.- Sección Biológica

En esta sección se discuten los resultados encontrados en la evaluación de la actividad biológica, antimalárica o leishmanicida, de los setenta y cuatro compuestos obtenidos en la presente investigación.

Entre los objetivos del trabajo se incluyeron la evaluación de la actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo* de una serie de derivados: 4-(bencilsulfanil) chalconas (**94**) y (**95**) y 4-(bencilsulfonil) chalconas (**96**), así como la evaluación preliminar de la actividad leishmanicida *in vitro* de una serie de ésteres del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo (**102**) y de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfonil}etilo (**103**) y amidas del tipo de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}-*N*-fenilacetamida (**104**).

Para la evaluación del potencial antimalárico de los intermediarios **91**, **92** y **93** y los derivados **94**, **95** y **96** se utilizaron:

- Ensayo *in vitro*: Ensayo de Inhibición de la Formación de β -Hematina (IF β H).
- Ensayo *in vivo*: Test Supresivo de Cuatro Días o Test de Peters.

Para la evaluación de la actividad leishmanicida de los intermediarios **99**, **100** y **101** y los derivados **102**, **103** y **104** se utilizó:

- Ensayo de la viabilidad de promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis* cultivados en presencia de los compuestos de interés a concentraciones de 100 μ g/mL y 500 μ g/mL.

- Cálculo de la Concentración Inhibitoria 50 (CI₅₀) sobre promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis*, usando el método indirecto.

7.2.1.- Actividad Antimalárica

7.2.1.1.- Ensayo de la Inhibición de la Formación de β -Hematina (IF β H)

Los protozoos del género *Plasmodium*, en su fase eritrocítica hidrolizan la fracción proteica de la hemoglobina a través de un conjunto de enzimas proteolíticas (cisteínicas, aspárticas y metaloproteasas) y dejan libre a los aminoácidos que requieren para la síntesis de sus propias proteínas y a los grupos hemo. Este último producto es altamente tóxico para los parásitos, debido a sus propiedades oxidantes sobre los componentes de sus membranas, y otros blancos moleculares. La toxicidad del grupo hemo, es controlada por el parásito mediante el desarrollo de mecanismos que lo transforman en productos de degradación no tóxicos o mediante su biomineralización o cristalización en las condiciones acídicas de su vacuola digestiva bajo la forma de un compuesto inocuo e insoluble, denominado hemozoina.

La hemozoina presenta características espectrales, en el infrarrojo idénticas a la de la β -hematina y se ha demostrado que es un cristal de unidades de hemo enlazadas a través de puentes Fe-carboxilato entre ión férrico central de un hemo y el grupo carboxilo del propionato del próximo hemo, formando dímeros que se enlazan unos a otros mediante puentes de hidrógeno dando origen al cristal de la β -hematina. Existen evidencias de que este proceso puede darse espontáneamente bajo las condiciones de

acidez imperantes en la vacuola digestiva del parásito. Sobre la base de este hecho, se evaluó la actividad de los compuestos sintetizados durante esta investigación, para interferir con este proceso, considerando que aquellos que inhiban la cristalización del hemo, tal como la cloroquina, podrían ser antimaláricos potenciales.

Debido a que se ha postulado ampliamente que las chalconas son estructuras que tienen la capacidad de inhibir proteasas cisteínicas, enzimas implicadas en la degradación de la globina, se evaluó el efecto de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**), 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) y 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**) y de 8 derivados del tipo (2*E*)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (**94**), 16 derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**95**) y 10 derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**96**), sobre el proceso de formación de β -hematina. Los valores de IF β H se muestran en las siguientes tablas:

Tabla XIII. Efecto de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**), 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) y 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina.

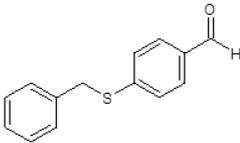
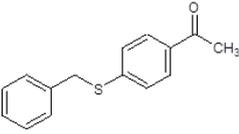
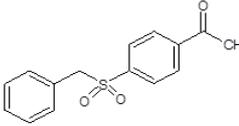
No.	Compuesto	%IF β H
Control	Cloroquina	94.39 \pm 0.011
91		68.98 \pm 0.014
92		76.76 \pm 0.021
93		85.89 \pm 0.001

Tabla XIV. Efecto de los derivados del tipo (2*E*)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (**94**) sobre la inhibición de la formación de β-hematina.

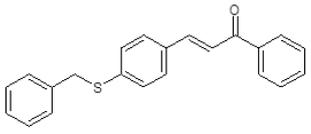
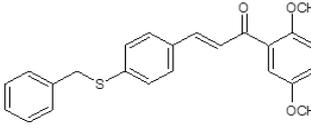
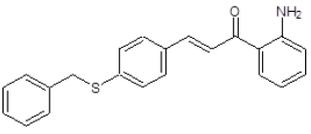
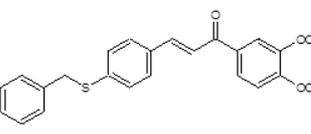
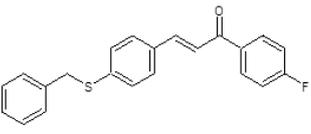
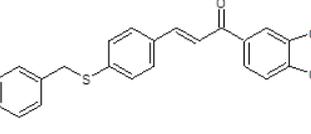
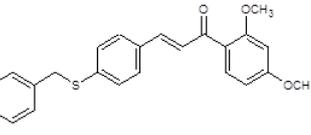
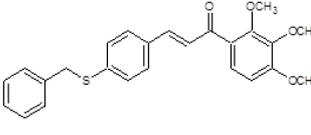
No.	Compuesto	%IFHz	No.	Compuesto	%IFHz
Control	Cloroquina	94.39 ± 0.011	Control	Cloroquina	94.39 ± 0.011
94a		38.27 ± 0.083	94e		45.95 ± 0.035
94b		45.85 ± 0.065	94f		17.11 ± 0.031
94c		86.92 ± 0.016	94g		41.18 ± 0.200
94d		80.60 ± 0.022	94h		21.65 ± 0.043

Tabla XV. Efecto de los derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**95**) sobre la inhibición de la formación de β -hematina.

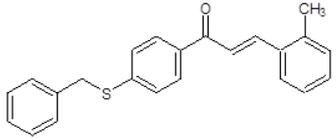
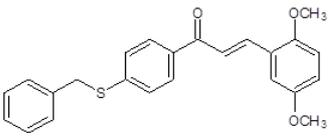
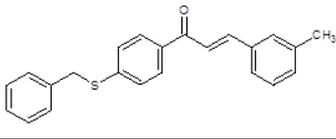
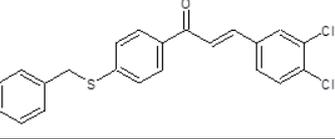
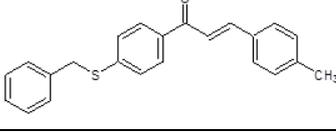
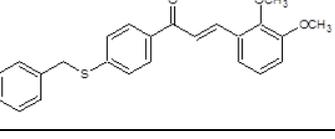
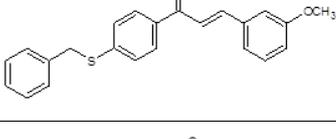
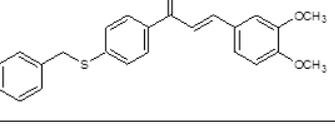
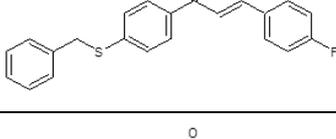
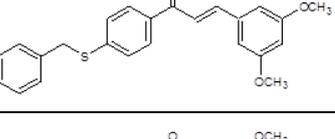
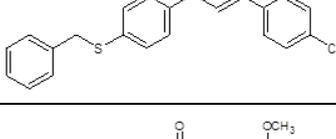
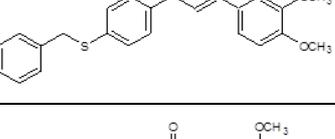
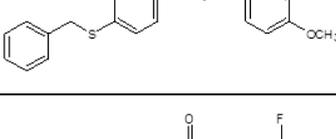
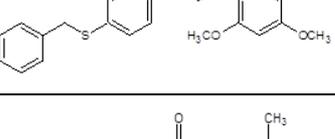
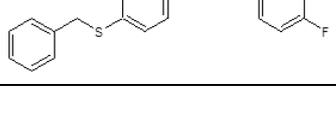
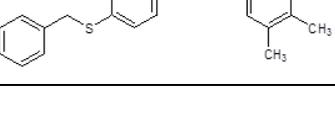
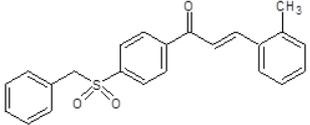
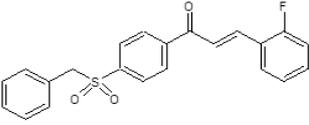
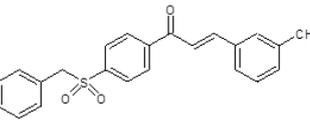
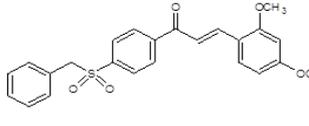
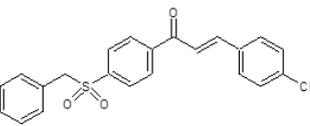
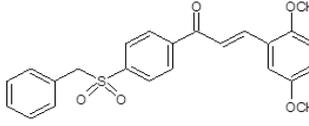
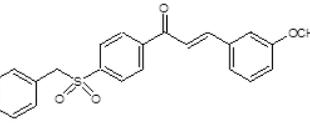
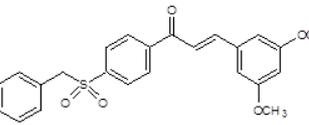
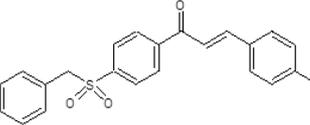
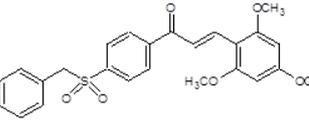
No.	Compuesto	%IFHz	No.	Compuesto	%IFHz
Control	Cloroquina	94.39 \pm 0.011	Control	Cloroquina	94.39 \pm 0.011
95a		37.55 \pm 0.118	95i		79.04 \pm 0.086
95b		82.36 \pm 0.030	95j		87.34 \pm 0.006
95c		75.00 \pm 0.107	95k		81.43 \pm 0.012
95d		70.53 \pm 0.066	95l		47.71 \pm 0.074
95e		87.34 \pm 0.013	95m		77.38 \pm 0.027
95f		82.78 \pm 0.017	95n		70.64 \pm 0.049
95g		79.87 \pm 0.668	95o		47.30 \pm 0.060
95h		46.88 \pm 0.124	95p		88.07 \pm 0.011

Tabla XVI. Efecto de los derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**96**) sobre la inhibición de la formación de β-hematina.

No.	Compuesto	%IFHz	No.	Compuesto	%IFHz
Control	Cloroquina	94.39 ± 0.011	Control	Cloroquina	94.39 ± 0.011
96a		71.88 ± 0.031	96f		69.19 ± 0.113
96b		87.65 ± 0.016	96g		74.89 ± 0.045
96c		75.20 ± 0.008	96h		88.69 ± 0.020
96d		89.83 ± 0.012	96i		88.07 ± 0.011
96e		86.72 ± 0.005	96j		54.87 ± 0.033

Los resultados obtenidos en la evaluación de los intermediarios 4-(bencilsulfanil) benzaldehído (**91**), 4-(bencilsulfanil) acetofenona (**92**) y 4-(bencilsulfonil) acetofenona (**93**) sobre la formación de β-hematina indican que los tres compuestos muestran actividades inhibitorias importantes, siendo los más importantes los intermediarios **92** y **93** que mostraron valores de IFβH de 76.76% y 85.89% respectivamente, en relación al fármaco de referencia (cloroquina) de 94.39%.

Los derivados del tipo (2*E*)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (**94**) mostraron poca actividad inhibitoria en este ensayo, siendo los más activos los derivados **94c** y **94d** cuyos valores fueron 86.92% y 80.60%, respectivamente. En el caso de los derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**95**), los resultados indican que mostraron actividad inhibitoria en este ensayo, observándose que 12 compuestos con una actividad por encima de 70% siendo los más activos los compuestos **95e**, **95j** y **95p** con valores de IF β H 87.34%, 87.34% y 88.07%, respectivamente. Por su parte, los derivados del tipo (2*E*)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**96**) mostraron un patrón de actividad muy similar a la de los derivados del tipo **95**, observándose que los derivados **96b**, **96d**, **96e**, **96h** y **96i** mostraron valores de actividad mayores a 80% de inhibición.

El análisis de estos resultados nos permite inferir que:

- La mejor actividad inhibitoria sobre la formación de β -hematina se observa cuando la sustitución (4-bencilsulfanil)fenilo se encuentra en la posición 1 de la enona.
- En el caso de los derivados del tipo **95** y **96**, en el anillo fenilo de la posición 3 de la enona, la sustitución por halógenos de la posición 2 al parecer disminuye la actividad, así como grupos metoxi en las posiciones 2 y 6 simultáneamente. Esto es particularmente en los derivados **95h**, **95o**, **96g** y **96k**.
- La oxidación del átomo de azufre a sulfona, al parecer, no es indispensable para la actividad inhibitoria de la formación de β -hematina de estos derivados.
- Estos resultados permiten sugerir que el mecanismo de acción antimalárico de las chalconas, además de estar relacionado con la inhibición del proceso de

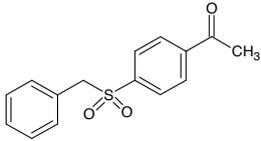
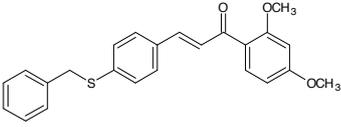
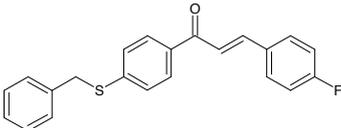
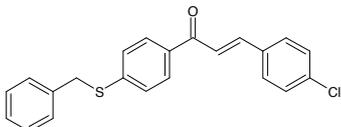
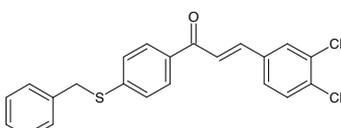
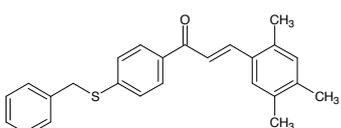
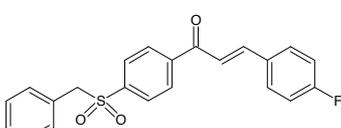
proteólisis de la globina a través de las proteasas de tipo cisteínicas del parásito, también está relacionado con la inhibición de la formación de hemozoina.

7.2.1.2.- Test Supresivo de Cuatro Días o Test de Peters

Esta prueba se fundamenta en la determinación del potencial como antimalárico de un compuesto con base en su capacidad para interferir con el desarrollo de la infección malárica y reducir la parasitemia al cuarto día post-infección de los ratones en paralelo con la extensión de su supervivencia en relación al grupo control infectado y no tratado. Con base a la disponibilidad existente de ratones de experimentación, se realizó el ensayo en los derivados **93**, **94d**, **95e**, **95f**, **95j**, **95p** y **96e**, los cuales mostraron alta capacidad para inhibir el proceso de formación de la β -hematina (85.89%; 80.60%, 87.34%, 82.78%, 87.34%, 88.07% y 89.31%, respectivamente).

En las tabla XVII se muestran los resultados obtenidos después del tratamiento de los ratones con una dosis diaria por 4 días, de 20 mg/kg de los compuestos en estudio, en relación con los días de supervivencia de los animales y los valores de parasitemia observados en el cuarto día post-infección, así como los obtenidos para los controles sin tratamiento (controles negativos) y con tratamiento con cloroquina (controles positivos). Con estos datos y tomando los valores observados en los controles sin tratamiento como 100% para ambos parámetros (DSPI y %P), se graficó el porcentaje de aumento de los días de supervivencia post-infección y el porcentaje de decaimiento de la parasitosis (Gráficos 1 y 2).

Tabla XVII. Días de supervivencia (DSPI) y Porcentaje de parasitemia (%P) de los ratones al cuarto día post-infección tratados con los compuestos.

No.	Compuesto	DSPI	%P
Control Infectado		7.80 ± 0.37	21.14 ± 1.20
93		11.00 ± 1.30	21.34 ± 1.05
94d		11.20 ± 0.80	22.74 ± 0.96
95e		13.60 ± 0.51	11.07 ± 0.80
95f		17.20 ± 0.66	5.54 ± 0.56
95j		9.40 ± 0.24	22.14 ± 0.94
95p		12.20 ± 0.37	22.05 ± 0.78
96e		12.00 ± 0.84	20.71 ± 1.03

(Los resultados representan el promedio ± E.E.M. *p<0.05; **p<0.01 y ***p<0.001 comparado al vehículo control).

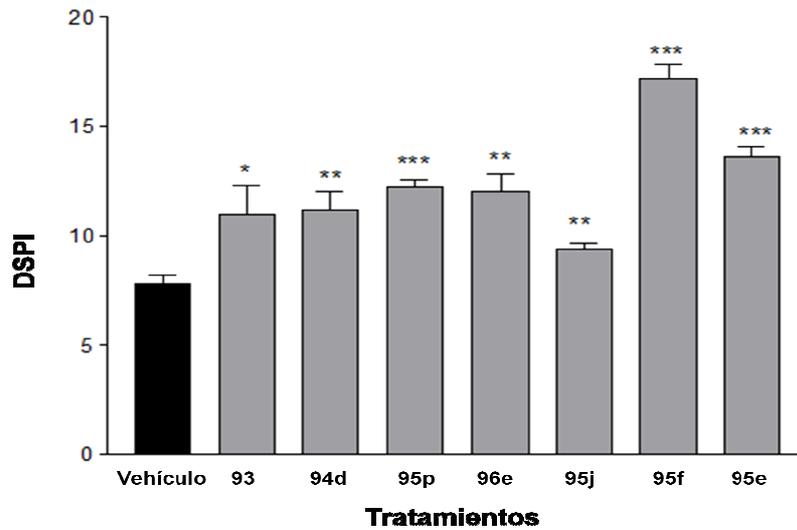


Gráfico 1. Días de supervivencia de los ratones post-infección (DSPI) tratados con los compuestos. (Los resultados representan el promedio ± E.E.M. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$ comparado al vehículo control).

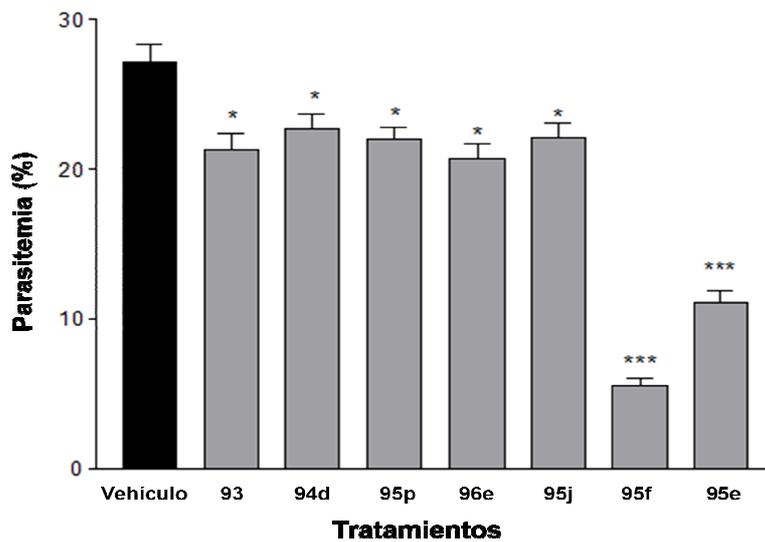


Gráfico 2. Porcentaje de parasitemia al cuarto día post-infección (%P) de los compuestos. (Los resultados representan el promedio ± E.E.M. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$ comparado al vehículo control).

Los resultados obtenidos indican que todos los compuestos ensayados fueron capaces de aumentar la supervivencia de los ratones en relación a los controles infectados sin tratamiento (Día de muerte 7.8 ± 0.37), destacando los compuestos **95e** y **95f**, que produjeron incrementos en los días de supervivencia muy importantes (13.6 ± 0.51 y 17.2 ± 0.66 , respectivamente). Este resultado permite inferir que los compuestos ensayados tienen poca toxicidad aguda. En relación con su capacidad para controlar la parasitemia, se observa que todos los compuestos ensayados logran reducir la parasitemia en relación con los controles infectados y no tratados. Destacan los compuestos **95e** y **95f**, siendo el más activo el compuesto **95f**, esto nos permite inferir que la mejor actividad antimalárica se obtiene cuando existe sustituyentes halogenados como el flúor o cloro en la posición para del grupo fenilo, ya que provee una mejor conjugación electrónica hacia el sistema α,β -insaturado de la enona y posiblemente el aumento de la lipofiliidad de un sustituyente halogenado en lugar de uno metoxilado conlleva a una mejor biodisponibilidad del compuesto. Sin embargo, ninguno de los compuestos ensayados curó ratones infectados o eliminó la infección parasitaria, esto podría deberse a una baja biodisponibilidad que debería ser tratada en estudios posteriores. El control de cloroquina eliminó completamente la infección a los 30 días, mostrando un nivel de parasitemia de 0.4 ± 0.09 al 4° día post-infección.

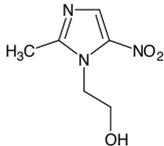
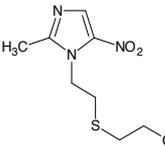
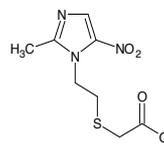
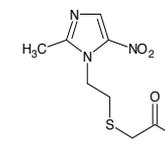
7.2.2.- Actividad Leishmanicida

La terapia con antimoniales es tradicionalmente utilizada en el tratamiento de la leishmaniasis, pero en muchos casos no son efectivas, además de presentar severos efectos secundarios. Es por esta razón que se continúa en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas contra esta enfermedad. En este proyecto nos hemos propuesto la evaluación preliminar del efecto leishmanicida de derivados del metronidazol sobre las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis*.

7.2.2.1.- Ensayo de la viabilidad de promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis* cultivados en presencia de los compuestos de interés

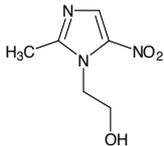
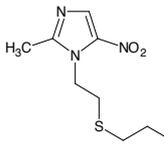
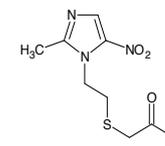
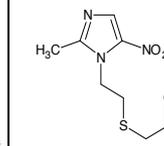
En primera instancia, se evaluaron los compuestos metronidazol (**85**), 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}etanol (**99**), acetato de {{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}metilo (**100**) y ácido {{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}acético (**101**) en promastigotes de *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis* a concentraciones de 100 µg/mL y 500 µg/mL, obteniéndose los resultados sobre tres determinaciones ± E.E.M. (Error Estándar Medio), que se muestran en las tablas siguientes:

Tabla XVIII. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. mexicana* en cultivos.

Compuesto		85	99	100	101
Día	Control				
0	1	1	1	1	1
1	12 ± 3.81	9.25 ± 2.25	5.33 ± 0.18	3.36 ± 0.16	0.65 ± 0.12
2	36 ± 3.52	26.25 ± 1.66	21.28 ± 1.48	14.85 ± 2.85	1.06 ± 0.14
3	125 ± 3.40	63.13 ± 7.95	20.85 ± 1.24	23.25 ± 2.49	0.97 ± 0.10
4	135 ± 5.68	82.50 ± 2.97	30.56 ± 1.76	32.00 ± 2.13	1.03 ± 0.05
5	135 ± 5.01	95.00 ± 3.16	40.00 ± 2.90	45.00 ± 1.31	1.13 ± 0.14

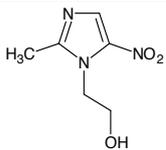
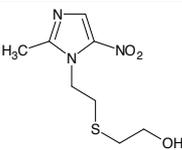
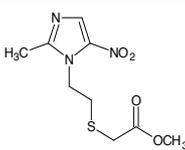
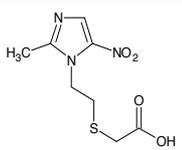
*Concentración de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101**: 100 µg/mL. Los valores representan el número de promastigotes/mL x 10⁶.

Tabla XIX. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. mexicana* en cultivos.

Compuesto		85	99	100	101
Día	Control				
0	1	1	1	1	1
1	12 ± 3.81	4.25 ± 1.16	1.76 ± 0.16	1.91 ± 0.27	0.43 ± 0.09
2	36 ± 3.52	9.00 ± 1.19	2.05 ± 0.19	2.46 ± 0.19	0.60 ± 0.07
3	125 ± 3.40	47.50 ± 7.19	1.23 ± 0.19	2.23 ± 0.39	0.60 ± 0.20
4	135 ± 5.68	65.13 ± 2.16	1.5 ± 0.13	2.48 ± 0.37	0.65 ± 0.15
5	135 ± 5.01	70.00 ± 4.03	1.15 ± 0.10	3.86 ± 0.30	0.69 ± 0.08

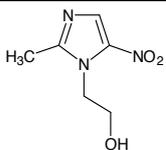
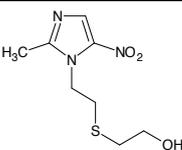
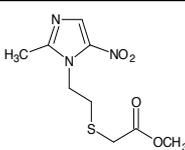
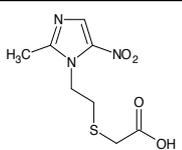
*Concentración de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101**: 500 µg/mL. Los valores representan el número de promastigotes/mL x 10⁶.

Tabla XX. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* en cultivos.

Compuesto		85	99	100	101
Día	Control				
0	1	1	1	1	1
1	13.63 ± 2.62	7.38 ± 1.76	6.13 ± 0.83	5.25 ± 0.89	0.55 ± 0.09
2	33.38 ± 1.77	24.63 ± 2.13	22.86 ± 1.73	25.88 ± 2.17	0.60 ± 0.23
3	118.13±1.64	73.75 ± 3.81	29.75 ± 3.33	30.63 ± 2.45	0.425 ± 0.22
4	126 ± 1.85	90.00 ± 1.51	43.50 ± 3.02	39.13 ± 3.23	0.50 ± 0.14
5	129 ± 2.07	92.50 ± 1.77	48.13 ± 2.35	45.88 ± 1.64	0.54 ± 0.13

*Concentración de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101**: 100 µg/mL. Los valores representan el número de promastigotes/mL x 10⁶.

Tabla XXI. Efecto de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101** sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* en cultivos.

Compuesto		85	99	100	101
Día	Control				
0	1	1	1	1	1
1	13.63 ± 2.62	3.50 ± 0.93	3.50 ± 1.07	2.88 ± 0.83	0.20 ± 0.08
2	33.38 ± 1.77	8.25 ± 1.28	4.75 ± 1.04	5.50 ± 1.41	0.30 ± 0.16
3	118.13±1.64	48,50 ± 3.16	6.00 ± 1.85	6.63 ± 1.60	0.30 ± 0.09
4	126.00±1.85	64.00 ± 1.69	7.65 ± 1.30	8.00 ± 1.07	0.35 ± 0.14
5	129.00±2.07	69.63 ± 1.68	8.25 ± 1.03	8.65 ± 0.92	0.40 ± 0.19

*Concentración de los compuestos **85**, **99**, **100** y **101**: 500 µg/mL. Los valores representan el número de promastigotes/mL x 10⁶.

Con base en el análisis de estos resultados podemos concluir que:

- La actividad del metronidazol sobre la inhibición de la proliferación de promastigotes de las especies de *Leishmania* utilizadas fue poco relevante. Este resultado fue esperado, de acuerdo a diversos estudios clínicos reportados que demuestran que el tratamiento con metronidazol no resulta efectivo contra los parásitos de las especies de *Leishmania*, pero si existe efectividad clínica en combinación con otros agentes quimioterápicos.¹³⁴⁻¹³⁶
- Los intermediarios 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etanol (**99**) y acetato de [[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]metilo (**100**) mostraron actividad leishmanicida frente a las dos especies de *Leishmania* utilizadas, a todas las concentraciones ensayadas de una manera dependiente de la dosis.
- El intermediario ácido [[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acético (**101**) mostró actividad inhibitoria sobre el crecimiento de promastigotes de *L. mexicana* y *L. braziliensis* a ambas concentraciones.
- Las estrategias de la química medicinal clásica empleadas, como lo son la homologación de la cadena alifática y la sustitución bioisostérica del átomo de oxígeno por el átomo de azufre, han resultado muy útiles en la búsqueda de alternativas terapéuticas, basadas en compuestos con actividad farmacológica conocida, ya que permitió obtener derivados que inhibieron el crecimiento de promastigotes de las especies de *Leishmania* utilizadas.

7.2.2.2.- Cálculo de la Concentración Inhibitoria 50 (CI₅₀) sobre promastigotes de las especies *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis*, usando el método indirecto.

Este ensayo se fundamenta en la reducción de la sal de Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) por las células viables, basándose en que las enzimas deshidrogenadas, usando NADH o NADPH como coenzimas, pueden convertir la forma amarilla de la sal del MTT, soluble en agua, en cristales insolubles de formazán de color púrpura (Figura 34). Con este ensayo se evalúa el crecimiento celular y la viabilidad (actividad de la mitocondria) mediante la determinación espectrofotométrica de la solución resultante de los cristales de formazán disueltos en DMSO. El efecto de los compuestos sobre la proliferación celular se expresó como el porcentaje de la viabilidad celular, donde las células tratadas con vehículo fueron tomadas como 100% viables.

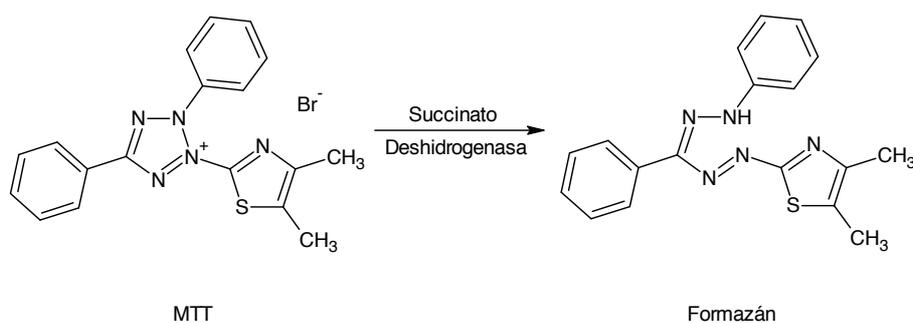


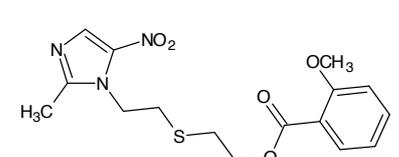
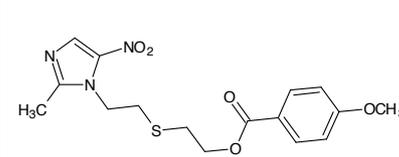
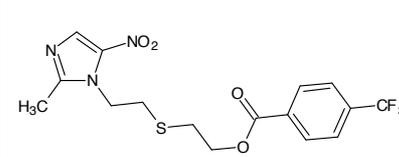
Figura 34. Fundamento del ensayo de MTT.

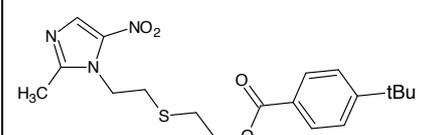
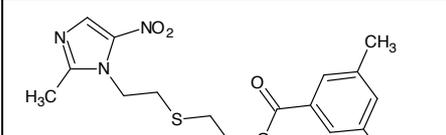
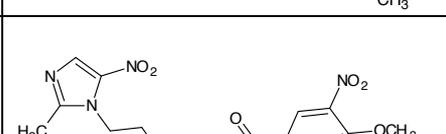
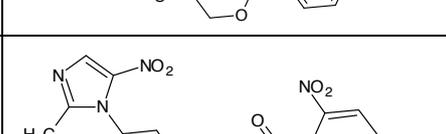
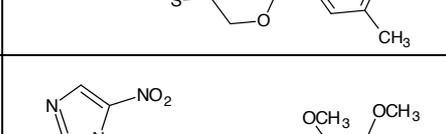
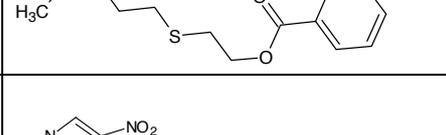
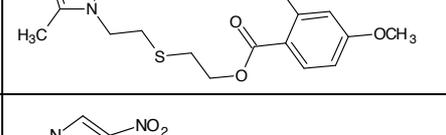
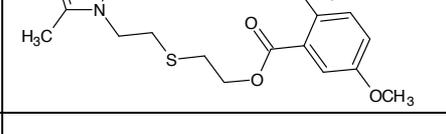
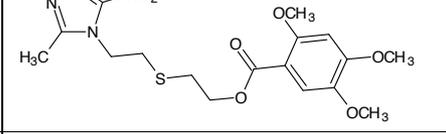
En lo que respecta a los derivados **102**, **103** y **104**, sólo se ensayaron en esta primera etapa 26 compuestos, 14 derivados del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil}sulfanil}etilo (**102**) y 12 derivados del tipo benzoatos de 2-{{2-(2-

metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo (**103**), de acuerdo a la disponibilidad de reactivos del laboratorio de Ingeniería Genética del Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela.

Los resultados de la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) se expresan en las siguientes tablas:

Tabla XXII. Efecto de los derivados benzoatos de 2-{[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo (**102**) sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* y *L. mexicana* usando el método de MTT.

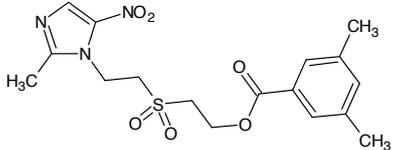
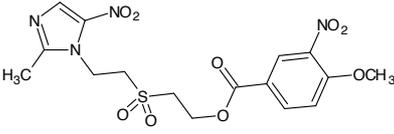
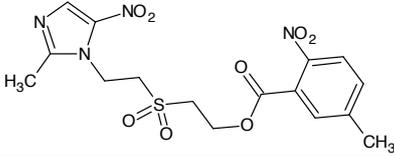
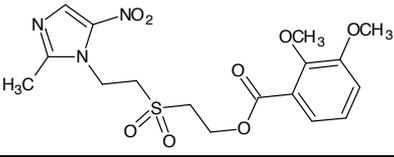
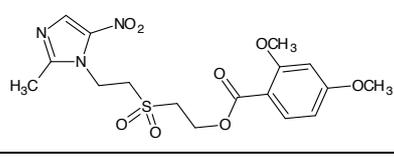
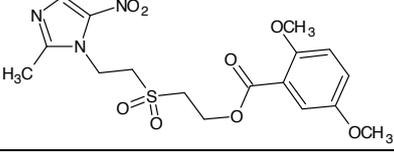
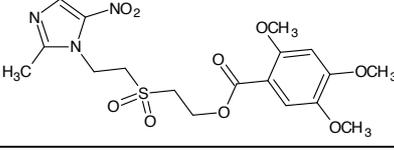
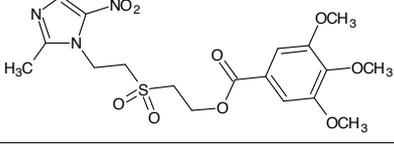
	Compuesto	<i>L. braziliensis</i> CI₅₀ (mM)	<i>L. mexicana</i> CI₅₀ (mM)
102a		0.417 ± 0.021	>1
102b		0.009 ± 0.002	0.215 ± 0.034
102c		0.432 ± 0.018	0.734 ± 0.032

	Compuesto	<i>L. braziliensis</i> CI₅₀ (mM)	<i>L. mexicana</i> CI₅₀ (mM)
102d		0.009 ± 0.003	0.229 ± 0.050
102e		0.032 ± 0.024	0.706 ± 0.021
102f		0.908 ± 0.081	0.632 ± 0.355
102g		0.464 ± 0.003	0.352 ± 0.089
102h		0.253 ± 0.031	0.168 ± 0.035
102i		0.585 ± 0.015	0.456 ± 0.017
102j		0.129 ± 0.017	0.188 ± 0.016
102k		0.442 ± 0.012	0.479 ± 0.002
102l		0.356 ± 0.003	0.098 ± 0.005

	Compuesto	<i>L. braziliensis</i> CI ₅₀ (mM)	<i>L. mexicana</i> CI ₅₀ (mM)
102m		0.013 ± 0.001	0.011 ± 0.002
102n		0.004 ± 0.002	0.001 ± 0.001

Tabla XXIII. Efecto de los derivados benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonyl}etilo (**103**) sobre la proliferación de promastigotes de *L. braziliensis* y *L. mexicana* usando el método de MTT.

	Compuesto	<i>L. braziliensis</i> CI ₅₀ (mM)	<i>L. mexicana</i> CI ₅₀ (mM)
103a		0.001 ± 0.001	0.351 ± 0.005
103b		0.305 ± 0.018	>1
103c		0.001 ± 0.001	0.515 ± 0.039
103d		0.411 ± 0.042	0.420 ± 0.004

	Compuesto	<i>L. braziliensis</i> CI₅₀ (mM)	<i>L. mexicana</i> CI₅₀ (mM)
103e		>1	>1
103f		0.981 ± 0.049	0.037 ± 0.004
103g		0.023 ± 0.019	>1
103h		0.004 ± 0.006	0.343 ± 0.075
103i		0.120 ± 0.029	0.977 ± 0.180
103j		0.664 ± 0.019	0.497 ± 0.011
103k		0.303 ± 0.012	0.904 ± 0.045
103l		0.464 ± 0.076	0.176 ± 0.025

Los resultados obtenidos indican que la mayoría de los compuestos ensayados fueron capaces de disminuir el 50% de la población de promastigotes de las especies de *Leishmania braziliensis* y *Leishmania mexicana* a concentraciones menores de 1mM. Los compuestos **102b**, **102d**, **103a**, **103c** y **103h** resultaron ser más activos contra la especie de *Leishmania braziliensis*, mientras que los compuestos **102l** y **103f** resultaron tener una actividad antiproliferativa interesante contra parásitos de la especie *Leishmania mexicana*. Sin embargo, los compuestos más activos contra ambas especies de *Leishmania* fueron los derivados **102m** y **102n**, cuyos valores de CI_{50} (mM) en la especie *L. braziliensis* fueron de 0.013 ± 0.001 y 0.004 ± 0.002 ; mientras que en la especie *L. mexicana* fueron de 0.011 ± 0.002 y 0.001 ± 0.001 ; respectivamente. El análisis de estos resultados nos permite concluir que la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3,4,5 del anillo de benceno es importante para la actividad leishmanicida en promastigotes de las especies estudiadas. Esta característica estructural de los derivados **102m** y **102n** nos permite sugerir que posiblemente puedan estar involucradas interacciones de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo con residuos de aminoácidos del sitio catalítico de la enzima involucrada o formación de intermediarios de tipo quinona que son especies electrofílicas, susceptibles al ataque de nucleófilos presentes en la enzima. Asimismo, también podemos observar que la oxidación del átomo de azufre a sulfona no parece influir de manera determinante sobre la actividad biológica ensayada.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo podemos formular las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1. Se sintetizaron 34 compuestos derivados de chalconas y 34 compuestos derivados del metronidazol, no reportados en la literatura, lo cual constituye un aporte importante para la investigación en el área de nuevos agentes con posible actividad antimalárica y leishmanicida y sirve de base para el desarrollo de una nueva generación de compuestos útiles para la profilaxis y/o tratamiento de estas patologías.
2. Las estrategias sintéticas empleadas fueron de gran utilidad y viabilidad ya que nos permitieron la preparación de 8 derivados (2E)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona, 16 derivados (2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona, 10 derivados (2E)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona, 14 derivados benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo, 12 derivados benzoatos de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfonil]etilo y 8 derivados 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil]-N-fenilacetamida, con rendimientos de moderados a muy buenos.
3. Todos los derivados de chalconas mostraron actividad antimalárica *in vitro*. Los derivados **94c**, **94d**, **95b**, **95e**, **95f**, **95j**, **95k**, **95p**, **96b**, **96d**, **96e**, **96h** y

96i, mostraron actividades inhibitorias sobre la formación de β -hematina superiores al 80%.

4. Con respecto a la evaluación antimalárica *in vivo* se observó que los derivados **95e** y **95f** disminuyeron la parasitemia al cuarto día después de la infección y aumentaron los días de supervivencia de manera más significativa de los ratones, esto nos permite inferir que la mejor actividad se obtiene cuando existe sustituyentes halogenados como el flúor o cloro en la posición para del grupo fenilo, ya que provee una mejor conjugación electrónica hacia el sistema α,β -insaturado de la enona y posiblemente el aumento de la lipofilicidad de un sustituyente halogenado en lugar de uno metoxilado conlleve a una mejor biodisponibilidad del compuesto.
5. Ninguno de los derivados de chalconas ensayados curó ratones infectados o eliminó la infección parasitaria, esto podría deberse a una baja biodisponibilidad que debería ser tratada en estudios posteriores. Por lo que se recomienda evaluar la disolución de estos compuestos en dispersiones de β -ciclodextrinas o sistemas de emulsiones.
6. Es importante llevar a cabo estudios de estos compuestos sobre la proteólisis de la globina, con la finalidad de establecer el posible mecanismo de acción de estos compuestos sintetizados.
7. En el caso de la evaluación leishmanicida *in vitro* los compuestos **99** y **100** mostraron una actividad inhibitoria sobre el crecimiento de promastigotes de *L. mexicana* y *L. braziliensis* dependiente de la dosis y el compuesto **101**

mostró una importante actividad inhibitoria sobre el crecimiento de promastigotes de *L. mexicana* y *L. braziliensis* a dosis de 100 µg/mL y 500 µg/mL.

8. Estrategias de la química medicinal clásica, como lo son la homologación de la cadena alifática y la sustitución bioisostérica del átomo de oxígeno por el átomo de azufre, han resultado muy útiles en la búsqueda de alternativas terapéuticas, basadas en compuestos con actividad farmacológica conocida, ya que permitió obtener derivados que inhibieron el crecimiento de promastigotes de las especies de *Leishmania* utilizadas.

9. Los derivados benzoatos **102** y **103**, en su mayoría mostraron actividad leishmanicida en promastigotes de las especies *L. braziliensis* y *L. mexicana*. Los compuestos **102b**, **102d**, **103a**, **103c** y **103h** resultaron ser más activos contra la especie de *Leishmania braziliensis*, mientras que los compuestos **102i** y **103f** resultaron tener una actividad antiproliferativa interesante contra parásitos de la especie *Leishmania mexicana*.

10. Sin embargo, los más activos contra ambas especies de *Leishmania* resultaron ser los derivados **102m** y **102n**, con sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3,4,5 y 3,4; respectivamente, del anillo bencénico. Esta característica estructural de los derivados **102m** y **102n** nos permite sugerir que posiblemente puedan estar involucradas interacciones de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo con residuos de aminoácidos del sitio catalítico de la enzima involucrada o formación de intermediarios de tipo

quinona que son especies electrofílicas, susceptibles al ataque de nucleófilos presentes en la enzima.

11. Se continúa la evaluación leishmanicida sobre promastigotes de los ocho derivados **104a-h**, así como la evaluación todos los compuestos sobre macrófagos infectados y amastigotes de *Leishmania* y posterior selección de los más compuestos más activos para realizar estudios *in vivo* en ratones infectados con las especies de *Leishmania* seleccionadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ponte-Sucre, A.; Mendoza-León, A. Evaluación de drogas en *Leishmania sp.*: fisiología y genética. *Memorias del Instituto de Biología Experimental*, **1998**, 1, 105-108.
- 2.- World Health Organization. *World malaria report*, **2014**.
- 3.- World Health Organization. Leishmaniasis. <http://www.who.int/leishmaniasis/en/#>. Consultado en mayo **2015**.
- 4.- WHO Leishmaniasis control programme. Annual country reports, **2013**. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>. Consultado en mayo **2015**.
- 5.- World Health Organization. Objetivos de Desarrollo del Milenio. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/es/>. Consultado en mayo **2015**.
- 6.- World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria*. 2nd edition, **2010**.
- 7.- World Health Organization. *World malaria report*, **2008**.
- 8.- World Health Organization. *World malaria report*, **2013**.
- 9.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico: Semana Epidemiológica N° 26*, **2015**.
- 10.- Brunton, L.; Parker, K.; Blumenthal, D.; Buxton, I. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. Goodman and Gilman's. McGraw-Hill Interamericana, **2007**, Capítulo 39, 661-680.
- 11.- Kantele, A.; Jokiranta S. *Plasmodium knowlesi* – the fifth species causing human malaria. *Duodecim*, **2010**, 126, 427-434.

- 12.- Hauser, K.; Longo, B.; Jameson, F. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition.
- 13.- Roche, E.; Kier, L. *Principios de Química Farmacéutica*, Foye, W. (2° ed.), España: Editorial Reverté, **1991**, Capítulo 33, 833-840.
- 14.- Francois, G.; Timperman, G.; Holenz, J.; Aké Assi, L.; Geunder, T.; Maes, L.; Dubois, J.; Hanocq, M.; Bringmann, G. Naphthylisoquinoline alkaloids exhibit strong growth-inhibition activities against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* in vitro structure-activity relationships of dioncophylline C. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1996**, 90, 115-123
- 15.- Francois, G.; Timperman, G.; Eling W.; Aké Assi, L.; Holenz, J.; Bringmann, G.; Naphthylisoquinoline alkaloids against Malaria: Evaluation of the curative potential of the dioncophylline C and dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* in vivo. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1997**, 41, 2533-2539.
- 16.- Kapoor, Vijay K.; Kumar, Kamal. *Recent advances in the search for newer antimalarial agents*. *Prog. in Med. Chem.*, **2005**, Vol. 43, 189-237.
- 17.- Tchuendem, M.H.K., Mbah, J.A., Tsopmo, A., Ayafor, J.F., Sterner, O., Okunjic, C.C., Iwu, M.M. and Schuster, B.M. Anti-plasmodial sesquiterpenoids from the African *Reneilmia cincinnata*. *Phytochemistry*, **1999**, 52, 1095–1099.
- 18.- Sairafianpour, M., Christensen, J., Staerk, D., Budnik, B.A., Kharazmi, A., Bagherzadeh, K. and Jaroszewski, J.W. Leishmanicidal, antiplasmodial, and cytotoxic activity of novel diterpenoid 1,2-quinones from *Perovskia abrotanoides*: new source of tanshinones. *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1398–1403.
- 19.- Bickii, J., Njifutie, N., Foyere, J.A., Basco, L.K. and Ringwald, P. In vitro antimalarial activity of limonoids from *Khaya grandifoliola* C.D.C. (Meliaceae). *J. Ethnopharmacol.*, **2000**, 69, 27–33.

- 20.- Kitagawa, I., Mahmud, T., Yokota, K., Nakagawa, S., Mayumi, T., Kobayashi, M. and Shibuya, H. Characterization of Quassinoids from the Stems of *Quassia indica*. *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 2009–2014.
- 21.- Francois, G., Diakanamwa, C., Timperman, G., Bringmann, G., Steenackers, T., Atassi, G., Looveren, M.V., Holenz, J., Tassin, J.-P., Assi, L.A., Vanhaelen-Fastre, R. and Vanhaelen, M. Antimalarial and cytotoxic potential of four quassinoids from *Hannoa chlorantha* and *Hannoa klaineana*, and their structure-activity relationships. *Int. J. Parasitol.*, **1998**, *28*, 635–640.
- 22.- Ballin, N.Z., Traore, M., Tinto, H., Sittie, A., Molgaard, P., Olsen, C.E., Kharazmi, A. and Brogger Christensen, S. Antiplasmodial compounds from *Cochlospermum tinctorium*. *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1325–1327.
- 23.- Köhler, I., Jenett-Siems, K., Mockenhaupt, F.P., Siems, K., Jakupovic, J., Gonzalez, J.C., Hernández, M.A., Ibarra, R.A., Berendsohn, W.G., Bienzle, U. and Eich, E. In vitro antiplasmodial activity of 4-phenylcoumarins from *Exostema mexicanum*. *Planta Med.*, **2001**, *67*, 89–91.
- 24.- Muhammad, I., Li, X.-C., Chuck Dunbar, D., Elsohly, M.A. and Khan, I.A. Antimalarial (+)-trans-hexahydrodibenzopyran derivatives from *Machaerium multiflorum*. *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 1322–1325.
- 25.- Sairafianpour, M., Kayser, O., Christensen, J., Asfa, M., Witt, M., Staerk, D. and Jaroszewski, J.W. Leishmanicidal and antiplasmodial activity of constituents of *Smirnowia iranica*. *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1754–1758.
- 26.- Yenesew, A., Derese, S., Midiwo, J.O., Oketch-Rabah, H.A., Lisgarten, J., Palmer, R., Heydenreich, M., Peter, M.G., Akala, H., Wangui, J., Liyala, P. and Waters, N.C. Anti-plasmodial activities and X-ray crystal structures of rotenoids from *Millettia usaramensis* subspecies *usaramensis*. *Phytochemistry*, **2003**, *64*, 773–779.

- 27.- Kraft, C., Janett-Siems, K., Koehler, I., Tofern-Reblin, B., Siems, K., Bienzle, U. and Eich, E. Antiplasmodial activity of sesquignans and sesqueneolignans from *Bonamia spectabilis*. *Phytochemistry*, **2002**, *60*, 167–173.
- 28.- Sittie, A.A., Lemmich, E., Olsen, C.E., Hviid, L., Kharazmi, A., Nkrumah, F.K. and Brogger Christensen, S. Structure-activity studies: in vitro antileishmanial and antimalarial activities of anthraquinones from *Morinda lucida*. *Planta Med.*, **1999**, *65*, 259–261.
- 29.- Klayman, D.L. Qinghaosu (artemisinin). An antimalarial drug from China. *Science*, **1985**, *228*, 1049–1055.
- 30.- Lin, A.J., Zikry, A.B. and Kyle, D.E. Antimalarial Activity of New Dihydroartemisinin Derivatives 7 4-(*p*-Substituted phenyl)-4(*R* or *S*)-[10(α or β)-dihydroartemisininoxy]butyric Acids. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1396–1400.
- 31.- Koepfli, J.B., Mead, J.F. and Brockmann, J.A., Jr. An alkaloid with high antimalarial activity from *Dichroa febrifuga*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1837.
- 32.- Koepfli, J.B., Mead, J.F. and Brockmann, J.A., Jr. Alkaloids of *Dichroa febrifuga*; isolation and degradative studies. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 1048–1054.
- 33.- Kikuchi, H., Tasaka, H., Hirai, S., Takaya, Y., Iwabuchi, Y., Ooi, H., Hatakeyama, S., Kim, H.-S., Wataya, Y. and Oshima, Y. Potent Antimalarial Febrifugine Analogues against the *Plasmodium Malaria* Parasite. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2563–2570.
- 34.- Dechy-Cabaret, O., Benoit-Vical, F., Robert, A. and Meunier, B. Preparation and Antimalarial Activities of “Trioxaquinines”, New Modular Molecules with a Trioxane Skeleton Linked to a 4-Aminoquinoline. *Chem. Bio. Chem.*, **2000**, *1*, 281–283.
- 35.- Romero, A.; Acosta, M.; Gamboa, N.; Charris, J.; Salazar, J.; López, S. Synthesis, β -hematin inhibition studies and antimalarial evaluation of dehydroxy

isotebuquine derivatives against *Plasmodium berghei*. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 4755-4762.

36.- Davioud-Charvet, E., Delarue, S., Biot, C., Schwöbel, B., Boehme, C.C., Müssigbrodt, A., Maes, L., Sergheraert, C., Grellier, P., Schirmer, R.H. and Becker, K. A Prodrug Form of a *Plasmodium falciparum* Glutathione Reductase Inhibitor Conjugated with a 4-anilinoquinoline. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4268–4276.

37.- Vangapandu, S., Sachdeva, S., Jain, M., Singh, S., Singh, P.P., Kaul, C.L. and Jain, R. 8-Quinolinamines and Their pro prodrug conjugates as potent blood-Schizontocidal antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4557–4568.

38.- Biot, C.; Delhaes, L.; Abessolo, H.; Domarle, O.; Maciejewski, L.A.; Mortuaire, M.; Delcourt, P.; Deloron, P.; Camus, D.; Dive, D.; Brocard, J.S. Novel metallocenic compounds as antimalarial agents. Study of the position of ferrocene in chloroquine. *J. Organometall. Chem.*, **1999**, *1*, 5 –65.

39.- Girault, S., Grellier, P., Berecibar, A., Maes, L., Mouray, E., Lemiere, P., Debreu, M.-A., Davioud-Charvet, E. and Sergheraert, C. Antimalarial, Antitrypanosomal and Antileishmanial Activities and Cytotoxicity of Bis(9-amino-6-chloro-2-methoxyacridines): Influence of the Linker. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2646–2654.

40.- Posner, G.H. and O'Dowd, H. An Antimalarially Active Cyclic Peroxy Ketal. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 643–646.

41.- Posner, G.H., O'Dowd, H., Ploypradith, P., Cumming, J.N., Xie, S. and Shapiro, T.A. Antimalarial Cyclic Peroxy Ketals. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2164–2167.

42.- Vennerstrom, J.L., Fu, H.-N., Ellis, W.Y., Ager, A.L., Jr., Wood, J.K., Andersen, S.L., Gerena, L. and Milhous, W.K. Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: a new class of antimalarial peroxides. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3023–3027.

- 43.- Chen, M., Theander, T.G., Christensen, B.S., Hviid, L., Zhai, L. and Kharazmi, A. Licochalcone A, a new antimalarial agent inhibits the in vitro growth of the human parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1994**, *38*, 1470–1475.
- 44.- Chen, M., Christensen, S.B., Zhai, L., Rasmussen, M.H., Theander, T.G., Frokjaer, S., Steffansen, S., Davidson, J. and Kharazmi, A. The novel oxygenated chalcone, 2,4-dimethoxy-4'-butoxychalcone, exhibits potent activity against human malaria parasite *Plasmodium yoelii* in vivo. *J. Infect. Dis.*, **1997**, *176*, 1327–1333.
- 45.- Liu, M., Wilairat, P. and Go, M.-L. Antimalarial Alkoxyated and Hydroxylated Chalcones: Structure–Activity Relationship Analysis. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4443–4452.
- 46.- Kirandeep K.; Meenakshi J.; Tarandeep K.; Rahul J. Antimalarials from nature. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 3229-3256.
- 47.- Cosgriff, T.; Boudreau, E.; Pamplin, C.; Doberstyn, B.; Desjardins, R.; Canfield, C. Evaluation of the antimalarial activity of the phenanthrenemethanol halofantrina (WR-171669). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1982**, *31*, 1075-1079.
- 48.- Arnold, J.; Martin, D.; Carson, P.; Rieckmann, K.; Willerson, J.; Clyde, D.; Miller, R. A Phenanthrene methanol (WR 33063) for treatment of acute malaria. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1973**, *3*, 207-213.
- 49.- Schmidt, L.; Crosby, R.; Rasco, J.; Vaughan, D. Antimalarial activities of various 9-phenanthrenemethanols with special attention to WR-122455 and WR-171669. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1978**, *14*, 292-314.
- 50.- Schlitzer, M. Malaria Chemotherapeutics. *Chem.Med.Chem.*, **2007**, *2*, 944-986.
- 51.- Barazarte, A. Síntesis de derivados N-arilsustituídos de tieno (2,3-b) quinolonas y N-arilsustituído de pirimido (5,4-b), pirazolo (4,3-b), tieno (3,2-b) 4,4-dióxido ó 5,5-

dióxido benzotiazinas. Medición del efecto sobre los niveles de globina y hemozoína en *Plasmodium berghei*. Tesis Doctoral. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Caracas, **2006**. Pág. 45–53.

52.- Dorn, A.; Vippagunta, S.; Matile, H.; Bubendorf, A.; Vennerstrom, J.; Ridley, R. An assessment of drug-haematin binding as a mechanism for inhibition of haematin polymerization by quinolone antimalarials. *Biochem. Pharm.*, **1998**, *55*, 737–747.

53.- Egan, T. Haemozoin formation as a target for the rational design of new antimalarials. *Drug Design Reviews – Online*, **2004**, *1*, 93–110.

54.- O'Neill, P.; Posner, G. A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2945–2964.

55.- Menéndez, J. en Introducción a la Química Farmacéutica, Avendaño, C. (2° Ed.) España: Editorial McGraw-Hill Interamericana, **2001**, *Capítulo 19*, 575–610.

56.- Asif H.; Mohammed A. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. *Acta Pharm.*, **2009**, *59*, 223-233.

57.- Avendaño, C. en Introducción a la Química Farmacéutica, Avendaño, C. (2° Ed.) España: Editorial McGraw-Hill Interamericana, **2001**, *Capítulo 9*, 209–250.

58.- Hawser, S.; Lociuero, S.; Islam, K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents. *Biochem. Pharm.*, **2006**, *71*, 941–948.

59.- Radding, J. Development of anti-malarial inhibitors of hemoglobinases. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 159–168.

60.- Marquis, R. Inhibition of cysteine proteases. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1999**, *35*, 309–320.

61.- Rosenthal, P. Proteases of Malaria Parasites: New Targets for Chemotherapy. *Emerg. Infect. Dis.*, **1994**, *4*, 49-57.

- 62.- Rosenthal, P. Cysteine proteases of malaria parasites. *Int. J. for Parasit.*, **2004**, *34*, 1489-1499.
- 63.- Basante, W. *Síntesis de derivados de vinilsulfonas con posible actividad antimalárica*. Trabajo de ascenso. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas, **2000**.
- 64.- Domínguez, J.; López, S.; Charris, J.; Iarrusso, L.; Lobo, G.; Semenov, A.; Olsen, J.; Rosenthal, P. Synthesis and antimalarial effects of phenothiazine inhibitors of a *Plasmodium falciparum* Cysteine Protease. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2726–2732.
- 65.- Snehasis, J.; Jyoti, P. Novel molecular targets for antimalarial chemotherapy. *Int. J. of Antimicrob. Ag.*, **2007**, *30*, 4-10.
- 66.- Alvar, J. La leishmaniasis: de la Biología al control. *Junta de Castilla y León, Madrid*, **1997**, 119-138.
- 67.- Zuckermam, W.; Lainson, M. Evolution, classification, and geographical distribution of leishmaniasis in biology and medicine. *Biol. Epidemiol.*, **1987**, *1*, 22-48.
- 68.- De Lima, H.; Borges, R.; Escobar, J.; Convit, J. Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela, bienio 2008-2009. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, **2011**, *L1*, 215-224.
- 69.- Leiby, D.; Kanesa-Thasan, N.; Scott, P.; Nancy, C. Parasitic infections and the Immune System. Leishmaniasis. *Kierszenbaum*, **1994**, 87-117.
- 70.- Pulgar, F.; Villar, J.; Alcolea, A. Leishmaniasis cutánea en España. *Rev. Argent. Dermatol.* [online], **2011**, *92*, 3. Consultado en junio **2015**.
- 71.- Marsden, P. Mucosal Leishmaniasis. *Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 859-876.
- 72.- Zea, D.; Prager, M.; Figueroa, R.; Miranda, M. Complicación mucosa de la leishmaniasis cutánea. *Biomédica.* [online], **2009**, *29*, 1. Consultado en diciembre **2015**.

- 73.- Mendoza-León, A.; Shaw, J.; Tapia, F. A guide for the Cutaneous Leishmaniasis Connoisseur. Molecular and Immune mechanisms in the pathogenesis of Cutaneous Leishmaniasis. *Intelligence Unit Series. R.G Landes Bioscience Publishers*, **1996**, 1-23.
- 74.- Peters, W.; Killick-Kendrick, R. The Leishmaniasis in Biology and Medicine. *Biology and Epidemiology*, vol. 1, Londres – Inglaterra.
- 75.- Díaz, C. Parasitología Venezolana. *Sociedad de Ciencias Naturales La Salle, Editorial Sucre – Caracas*, **1960**.
- 76.- Bofante, R.; Barroeta, S. Leishmaniasis y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. *1° Edición*, **2002**, Barquisimeto, Venezuela.
- 77.- Molyneux, W.; Killick-Kendrick, R. Leishmaniasis in Biology and Medicine. *Academic Press*, **1987**, 4, 794-845.
- 78.- Ghalib, H.; Modabber, F. Consultation meeting on the development of therapeutic vaccines for past Kala azar dermal leishmaniasis. *Kinetoplastid Biol. Dis.*, **2007**, 6, 3-7.
- 79.- Bergman, J.D. Biochemistry of pentostan resistant. *Am. J. Med. Hygiene*, **1989**, 40, 159-164.
- 80.- Pandey, S.; Suryawanshi S.; Gupta, S.; Srivastava, L. Chemotherapy of leishmaniasis part II: synthesis and bio-evaluation of substituted arylketene dithioacetals as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 751-756.
- 81.- Pal, S.; Ravindran, R.; Ali, N. Combination therapy using sodium antimony gluconate in stearylamine-bearing liposomes against established and chronic *Leishmania donovani* infection in BALB/c mice. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **2004**, 48, 3591-3593.

- 82.- Fasel, N.; Myler, P. *Leishmania: After the Genome*. Horizon Scientific Press, Ed. *Illustrada*, **2008**, Norfolk, U.K.
- 83.- Ouelette, M.; Borst, P. New mechanism of drug resistance in parasitic protozoa. *Ann. Rev. Microbiol.*, **1995**, *49*, 427-470.
- 84.- Lira, R.; Sundar, A.; Kenney, A.; Saraiva, E.; Sacks, D. Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian Kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of *Leishmania donovani*. *J. Infect. Dis.*, **1999**, *180*, 564-567.
- 85.- Thakur, C.P. Amphotericin B deoxylate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administrations and precautions: a study of 938 cases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1999**, *93*, 319-323.
- 86.- Davies, C.; Kaye, P.; Croft, S.; Sundar. S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *Brit. Med. J.*, **2005**, *326*, 377-382.
- 87.- Meyerhoff, A. U.S. Food and Drug Administration Approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.*, **1999**, *28*, 49-51.
- 88.- Petit, C.; Yardley, V.; Gaboriau, F.; Bolard, J.; Croft, S.L. Activity of heat-induced reformulation of amphotericin B deoxicholate (Fungizone) against *Leishmania donovani*. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1999**, *43*, 390-392.
- 89.- Sundar S.; Agrawald, G.; Rai, M.; Makharra, M.; Murray, H. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomized trials. *Brit. Med. J.*, **2001**, *323*, 419-422.
- 90.- Davis, A.; Kedzierdki L. Recent advances in antileishmanial drug development. *Curr. Opin. Invest. Drug*, **2005**, *6*, 163-169.

- 91.- López, R. Anfotericina B: Determinación en diversos fluidos biológicos por cromatografía líquida. Aplicación a estudios farmacéuticos y de estabilidad química. *Tesis Doctoral*, **2000**, Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona, España.
- 92.- Kramp, K.; Dewitt, K.; Flora, J.; Muddiman, D.; Slunt, K.; Houston, T. Derivatives of pentamidine designed to target the *Leishmania* lipophosphoglycan. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 695-698.
- 93.- Basselin, M.; Coombs, G.; Barrett, M. Putrescine and spermidine transport In *Leishmania*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2000**, *109*, 37-46.
- 94.- Gil, E.; Cunha, L.; Goncalves, A. Importancia de los compuestos inorgánicos en el tratamiento de la leishmaniasis. *Lat. Am. J. Pharm.*, **2007**, *26*, 454-461.
- 95.- Croft, S.; Engel, J. Miltefosine – discovery of the antileishmanial activity of phospholipid derivatives. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2006**, *100*, 4-8.
- 96.- Machado, P.; Ampuero, J.; Guimaraes, L.; Villasboas, L.; Rocha, A.; Schriefer, A.; Sousa, R.; Talhari, A.; Penna, G.; Carvalho, E. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A randomized and controlled trial. *Plos. Negl. Trop. Dis.*, **2010**, *4*, 912.
- 97.- Lira, R.; Contreras, L.; Santa-Rita, R; Urbina, J. Mechanism of action of antiproliferative alkyl-lysophospholipids against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. Potentiation of *in vitro* activity by the sterol biosynthesis inhibitor ketoconazole. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2001**, *47*, 537-546.
- 98.- Lux, H.; Heise, N.; Klenner, T.; Hart, D.; Opperdoes, F. Ether-lipid (alkyl-phospholipids analog) metabolism and the mechanism of action of ether-lipids analogs in *Leishmania*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2000**, *111*, 1-14.
- 99.- Serrano-Martin, X.; Payares, G.; Lucca, M.; Martínez, J.; Mendoza-León, A.; Benaim, G. Amiodarone and Miltefosine act synergistically against *Leishmania*

mexicana and can induce parasitological cure in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **2009**, *53*, 5108-5113.

100.- Ponte-Sucre, A.; Mendoza-León, A. Experimental leishmaniasis: synergistic effect of ion channel blockers and interferon- γ on the clearance of *Leishmania major*. *Parasitol. Res.*, **2001**, *87*, 27-31.

101.- Serrano-Martín, X.; Payares, G.; Mendoza-León, A. Glibenclamide: A blocker of K^+_{ATP} channels shows anti-leishmanial activity in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **2006**, *4*, 72-76.

102.- Serrano-Martín, X.; García-Marchan, Y.; Fernandez, A.; Rodríguez, N.; Rojas, H.; Visbal, G.; Benaim, G. Amiodarone destabilizes the intracellular Ca^{2+} homeostasis and the biosynthesis of sterols in *Leishmania mexicana*. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **2009**, *53*, 1403-1410.

103.- Mishra, N.; Preeti A.; Brajesh K.; Lokesh M.; Amit B.; Satish A.; Virendra B. Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1530-1535

104.- Shih, H.; Deng, L.; Carrera, C.; Adachi, S.; Cottam, H.; Carson, D. Rational Design, Synthesis and Structure-Activity Relationships of Antitumor (*E*)-2-Benzylidene-1-tetralones and (*E*)-2-Benzylidene-1-indanones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 487-490.

105.- Yang, X.; Wei W.; Jun T.; Dandan S.; Ming L.; Dan L.; Yongkui J.; Linxiang Z. Synthesis of a series of novel dihydroartemisinin derivatives containing a substituted chalcone with greater cytotoxic effects in leukemia cells. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 4385-4388.

106.- Konieczny, M.; Bulakowska, A.; Pirska, D.; Polak, J., Konieczny, W.; Skladanowski, A.; Sabisz, M.; Lemke, K.; Pieczykolan, A. Synthesis of new class of

cytotoxic chalconas derivatives. En: Posters: *VIII Multidisciplinarna Konferencija Nauki o Leku. Poster 44, 2012.*

107.- Charris, J.; Domínguez, J.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Angel, J. Synthesis and antimalarial activity of E-2-quinolinylbenzocycloalcanones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 875–881.

108.- Charris, J.; Lobo, G.; Camacho, J.; Ferrer, R.; Barazarte, A.; Domínguez, J.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Angel, J. Synthesis and Antimalarial Activity of (E) 2-(2'-Chloro-3'-Quinolinyl-methylidene)-5,7-Dimethoxyindanones. *Lett. in Drug Design & Discovery*, **2007**, *4*, 49–54.

109.- Ferrer, R.; Lobo, G.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Abramjuk, C.; Jung, K.; Lein, M.; Charris, J. Synthesis of [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalconas: Potential antimalarial and anticancer agents. *Sci. Pharm.*, **2009**, *77*, 725-741.

110.- Domínguez, J.; León, C.; Rodrigues, J.; Gamboa, N.; Gut, J.; Rosenthal, P. Synthesis of chlorovinyl sulfones as structural analogs of chalcones and their antiplasmodial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1457-1462.

111.- Santelli-Rouvier, C.; Pradines, B.; Berthelot, M.; Parzy, D.; Barbe, J. Arylsulfonyl acridinyl derivatives acting on *Plasmodium falciparum*. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 735-744.

112.- Enanga, B.; Ariyanayagam, M.; Stewart, M.; Barrett, M. Activity of Megazol, a trypanocidal nitroimidazole is associated with DNA damage. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **2003**, *47*, 3368-3370.

113.- Chauviere, G.; Bouteille, B.; Enanga, B.; de Albuquerque, C.; Croft, S.L.; Dumas, M.; Perie, J. Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous to Megazol, a trypanocidal lead. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 427,440.

- 114.- Zygmunt, J.; Upcroft, P.; Agata G.; Bohdan S.; Agnieszka L. Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Act. Biochim. Pol.*, **2002**, *49*, 185-195.
- 115.- Bano, P.; Shahab, S.M. A combination of sulphadiazine, trimethoprim and metronidazole or tinidazole in kala-azar. *The Journal of the Association of Physicians of India.*, **1994**, *42*, 535-538.
- 116.- Nawab, S.H.; Hafiz, A.; Hashmi, K. The activity of sodium stibogluconate, rifampicin and metronidazole against *Leishmania tropica* growth *in vivo* (embryonated eggs). *Specialist*, **1996**, *12*, 305-311.
- 117.- Al-Waiz, M., Sharquie, K.; Al-Assir, M. Treatment of cutaneous leishmaniasis by intralesional metronidazole. *Saudi Med. J.*, **2004**, *25*, 1512-1513.
- 118.- Camacho, J.; Barazarte, A.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Rojas, R.; Vaisberg, A.; Gilman, R.; Charris, J. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-5-carbohydrazide derivatives as antimalarial, cytotoxic and antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19(6)*, 2023-2029.
- 119.- Núñez-Durán, J.; Bompert, D.; Charris, J.; Camacho, J.; Rodríguez, D.; Rodríguez, T.; Visbal, G.; Álvarez, A.; García-Marchán, Y.; Serrano-Martín, X. Efectos deletéreos del JC25 sobre la bioenergética celular y la biosíntesis de esteroides de *Leishmania braziliensis*. *Revista de la Facultad de Farmacia*, **2012**, *75*, 50-58.
- 120.- Salahuddin, A.; Agarwal, S.; Avecilla, F.; Azam, A. Metronidazole thiosalicylate conjugates: synthesis, crystal structure, docking studies and antiamebic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 5694–5699.
- 121.- Kumar, L.; Jain, A.; Lal, N.; Sarswat, A.; Jangir, S.; Kumar, L.; Singh, V.; Shah, P.; Jain, S.; Maikhuri, J.; Siddiqi, M.; Gupta, G.; Sharma, V. Potentiating

Metronidazole Scaffold against Resistant Trichomonas: Design, Synthesis, Biology and 3D-QSAR Analysis. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2012**, *3*, 83–87.

122.- Hathaway, B.; Triefenbach, M. 4-(Benzylthio)acetophenone. *Molecules*, **2001**, *6*, M244.

123.- Hathaway, B.; Triefenbach, M. 4-(Benzylsulfonyl)acetophenone. *Molecules*, **2001**, *6*, M245.

124.- Kumar, L.; Sarswat, A.; Lal, N.; Sharma, V.; Jain, A.; Kumar, R.; Verma, V.; Maikhuri, J.; Kumar, A.; Shukla, P.; Gupta, G. Imidazole derivatives as possible microbicides with dual protection. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 817-824.

125.- Huan-Qiu, L.; Zhu-Ping X.; Rui-Qin F.; Hai-Liang Z. The Syntheses and Crystal Structures of Metronidazole-derived Compounds. *J. Chem. Crystallogr.*, **2008**, *38*, 461-466.

126.- Halldorsson, A.; Magnusson, C.; Haraldsson, G. Chemoenzymatic synthesis of structured triacylglycerols by highly regioselective acylation. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9101-9109.

127.- Malik, G.; Natangelo, A.; Charris, J.; Pouységu, L.; Manfredini, S.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T.; Deffieux, D.; Quideau, S. Synthetic studies toward C-Glucosidic Ellagitannins: A biomimetic total synthesis of 5-O-Desgalloylepipunicacortein A. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9063-9074.

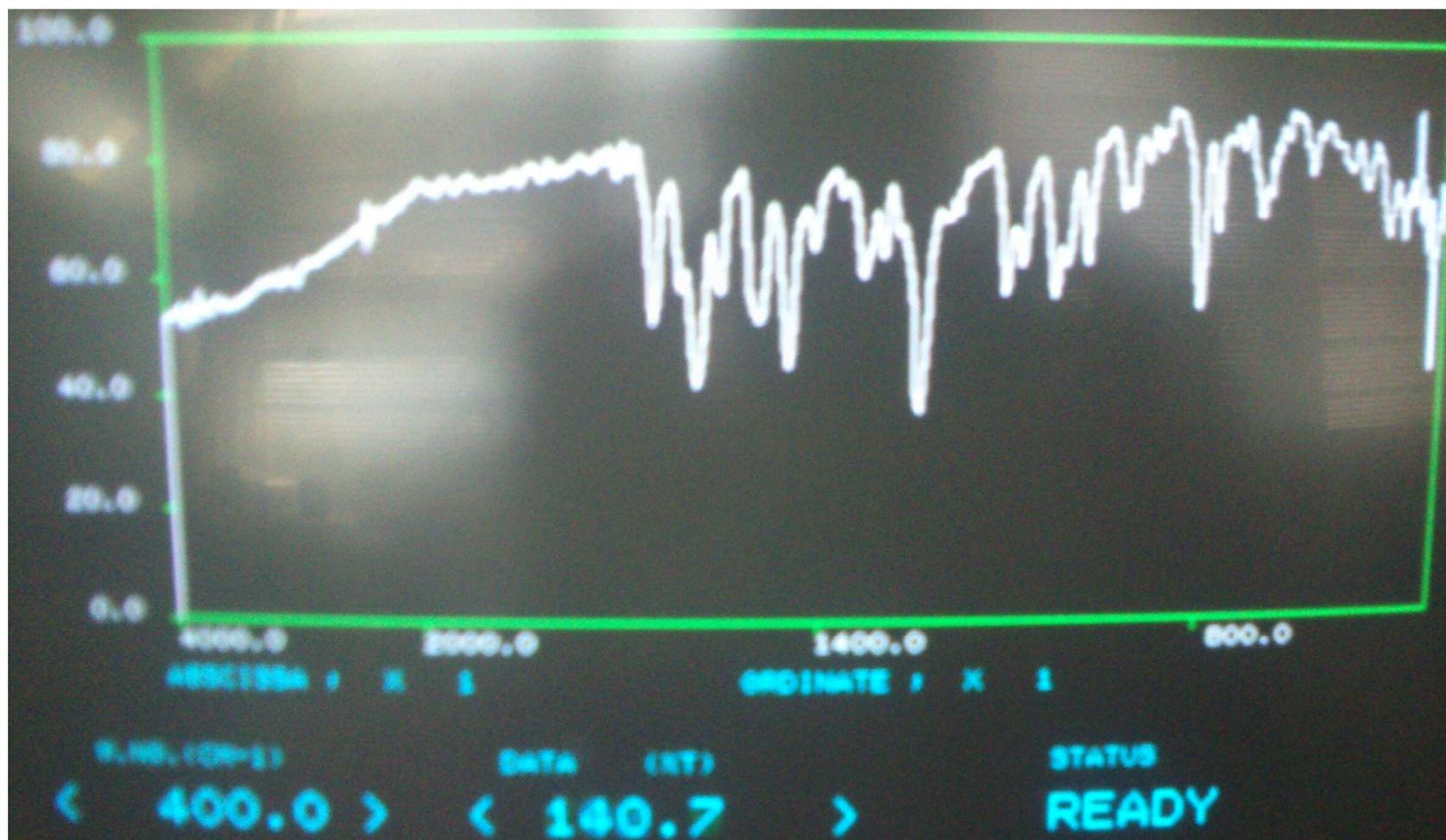
128.- Chaoli, Z.; Jun, L.; Yuguo D. Total Synthesis of ribisin A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 959-961.

129.- Herrera, A.; Martínez-Álvarez, R.; Ramiro, P.; Molero, D.; Almy, J. New Easy Approach to the Synthesis of 2,5-Disubstituted and 2,4,5-Trisubstituted 1,3-Oxazoles. The Reaction of 1-(Methylthio)acetone with Nitriles. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3026-3032.

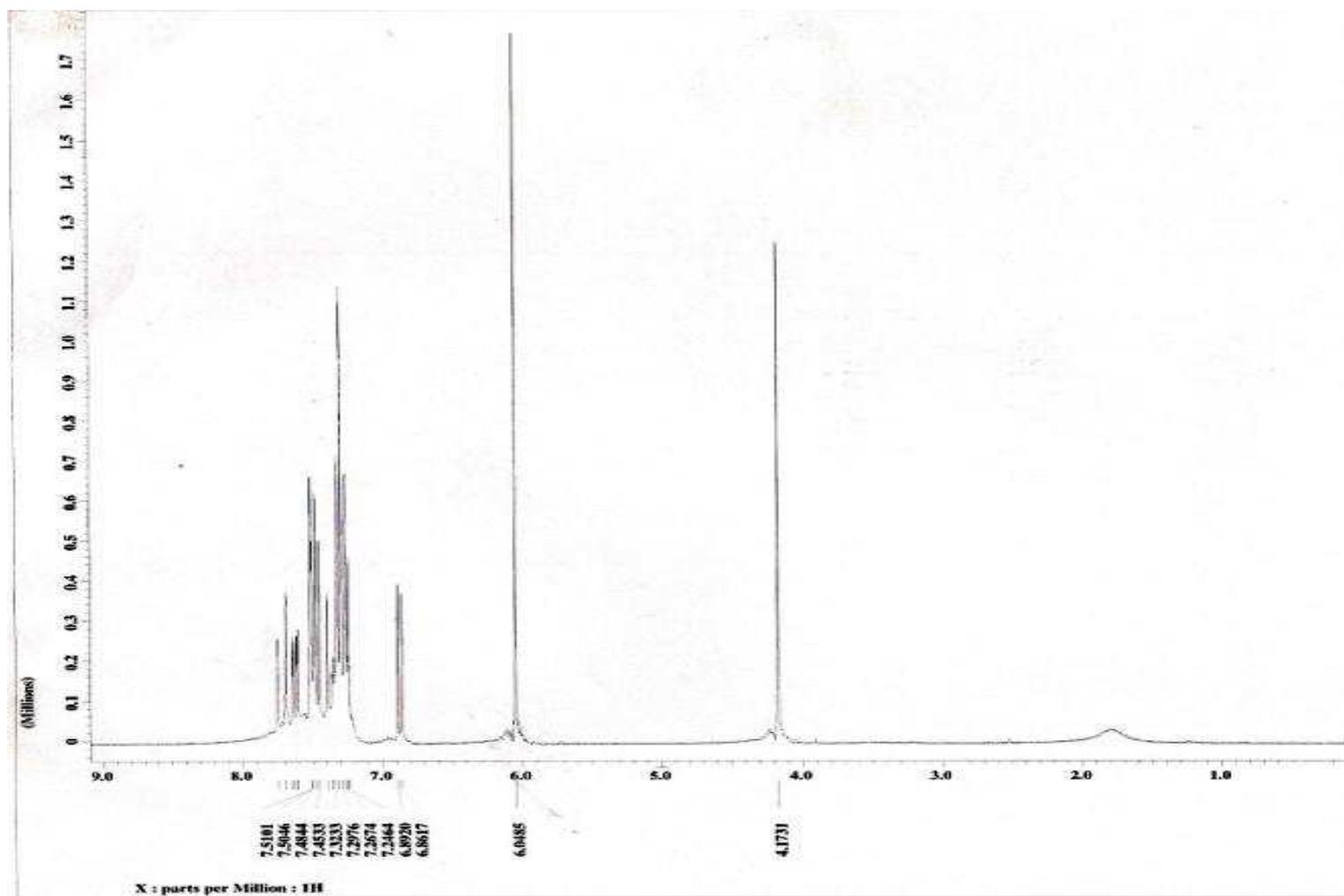
- 130.- Baelmans, R., Deharo, E., Muñoz, V., Sauvain, M. and Ginsburg, H. Experimental conditions for testing the inhibitory activity of Chloroquine on the formation of β -Hematin. *J. Exp. Parasitol.*, **2000**, *96*, 243-248.
- 131.- Peters, W. Robinson, B. L. *En Handbook of Animal Models of Infection: Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy*. Zack, O, Sande, M. Eds. Academic Press, London, UK **1999**.
- 132.- Huber, W.; Koella, J. A comparison of three methods of estimating EC50 in studies of drug resistance of malaria parasites. *Acta Trop.*, **1993**, *4*, 257-261.
- 133.- Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *16*, 55-63.
- 134.- Kulshrestha, A.; Dhanawat, M.; Das, N.; Shrivastava, S.K. Small molecules antileishmanials: A review. *Lett. in Drug Design and Discovery*, **2012**, *9*, 535-548.
- 135.- Mishra, M.; Thakur, B.D.; Choudhary, M. Metronidazole and Indian kala-azar: Results of a clinical trial. *British Medical Journal*, **1985**, *291*, 1611.
- 136.- Bahashwan, S.A. Therapeutic efficacy evaluation of metronidazole and some antifungal agents with meglumine antimoniate on visceral leishmaniasis by real time light cycler (LC) PCR in BALB/c mice. *Trop. J. Pharm. Res.*, **2011**, *10*, 255-263.

ANEXOS

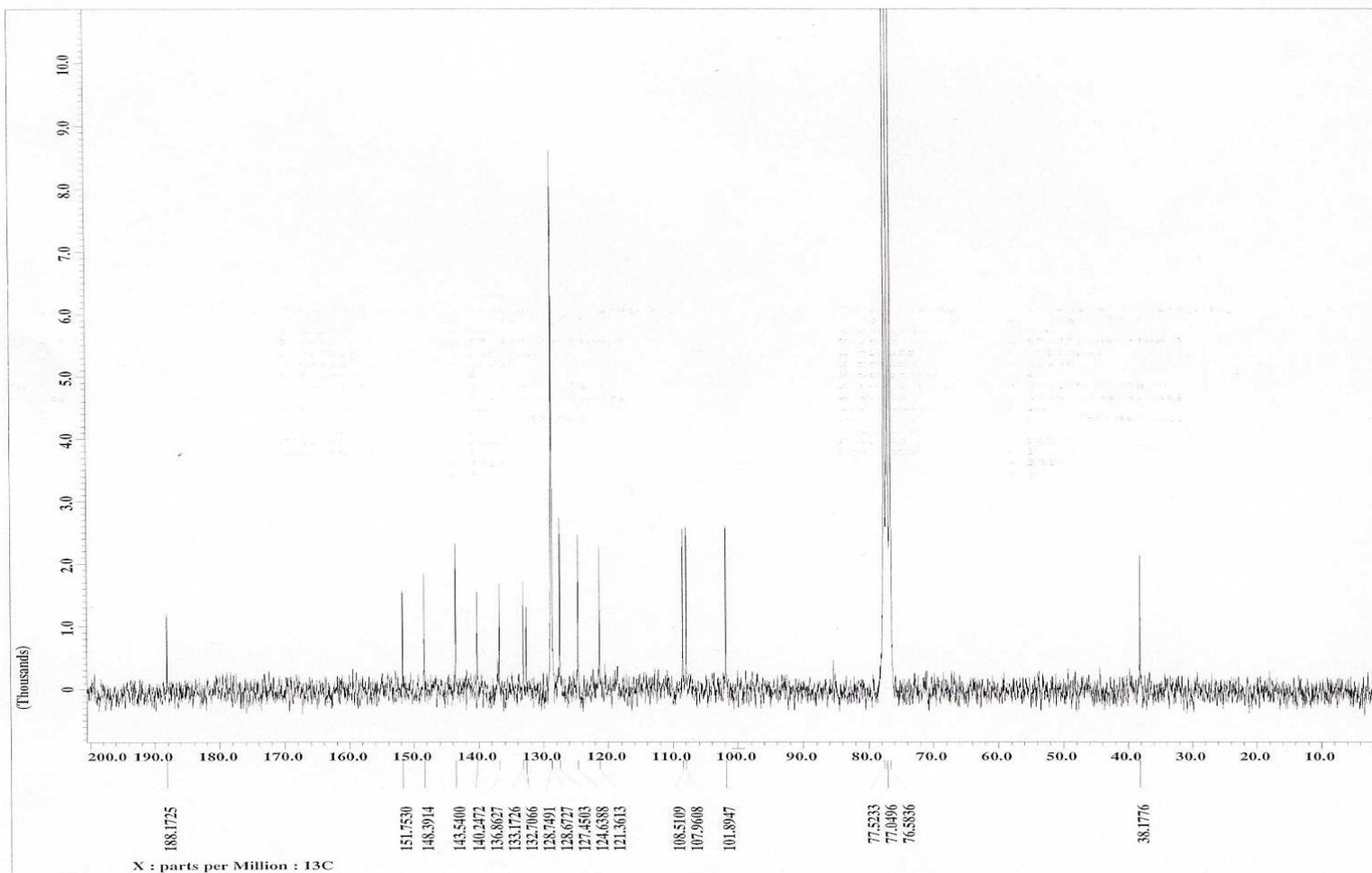
Anexo 1. Espectro de IR del derivado (2E)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]prop-2-en-1-ona



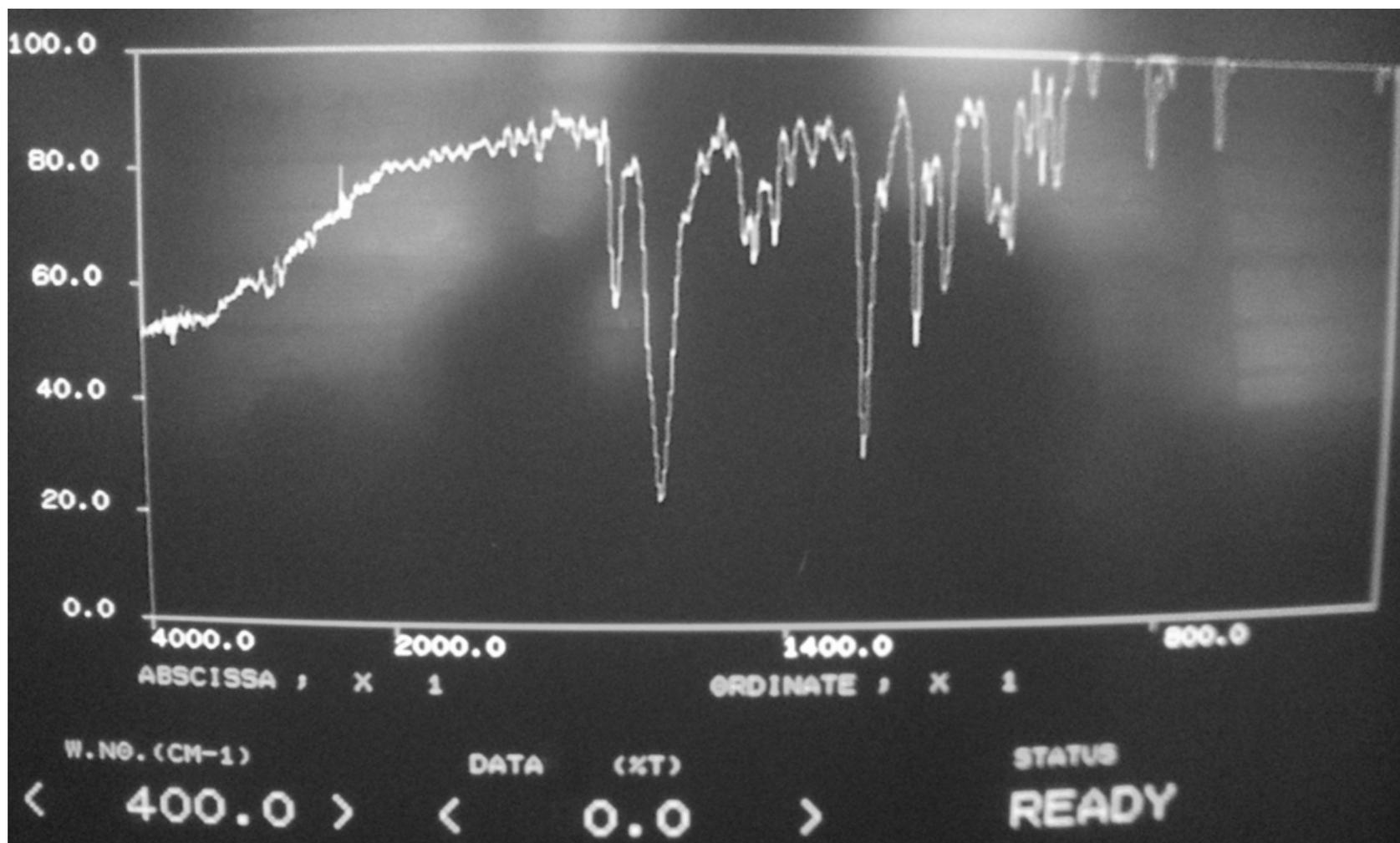
Anexo 2. Espectro de RMN ^1H del derivado (2E)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]prop-2-en-1-ona



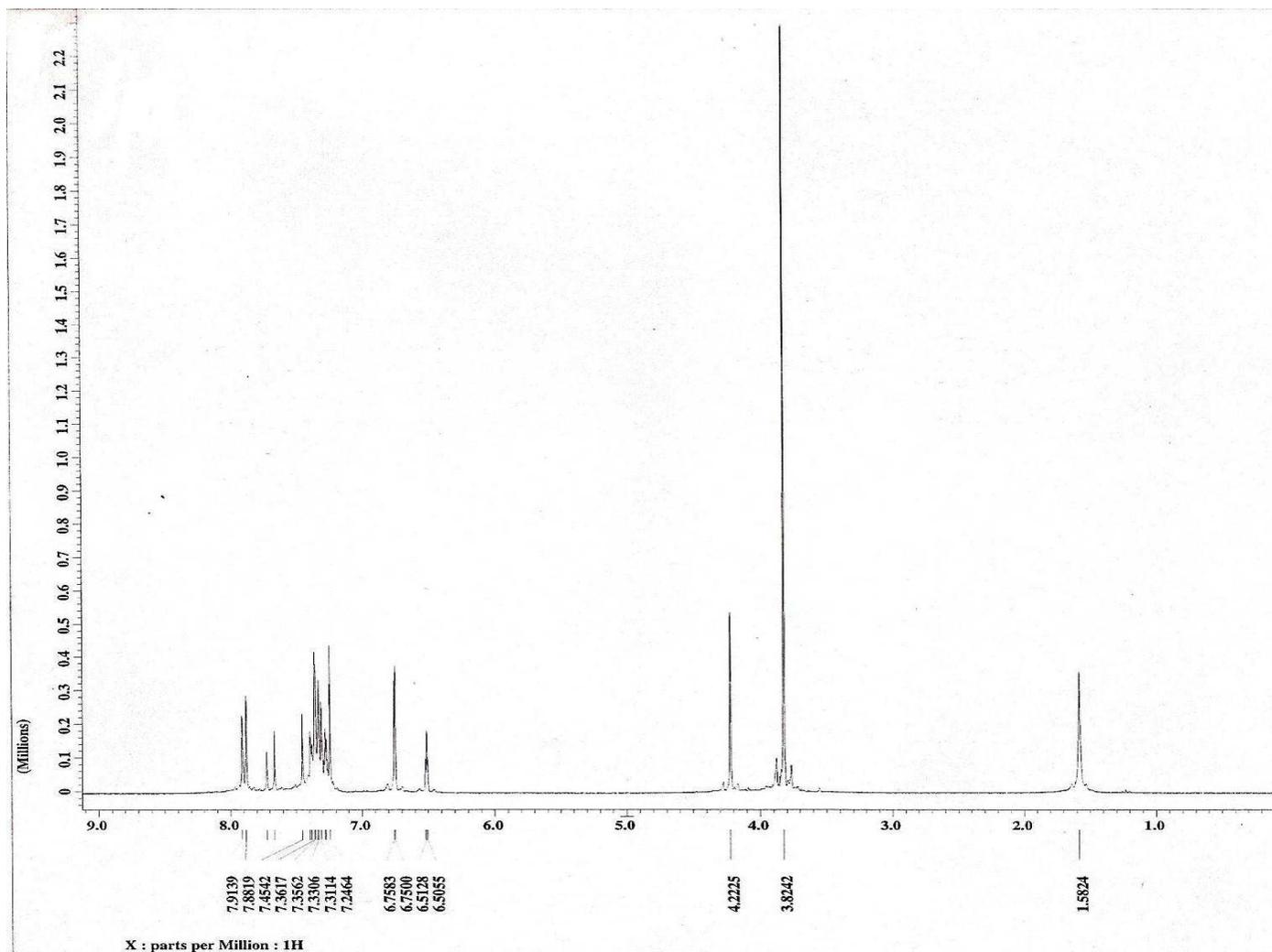
Anexo 3. Espectro de RMN ^{13}C del derivado (2E)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[4-(bencilsulfanil)fenil]prop-2-en-1-ona



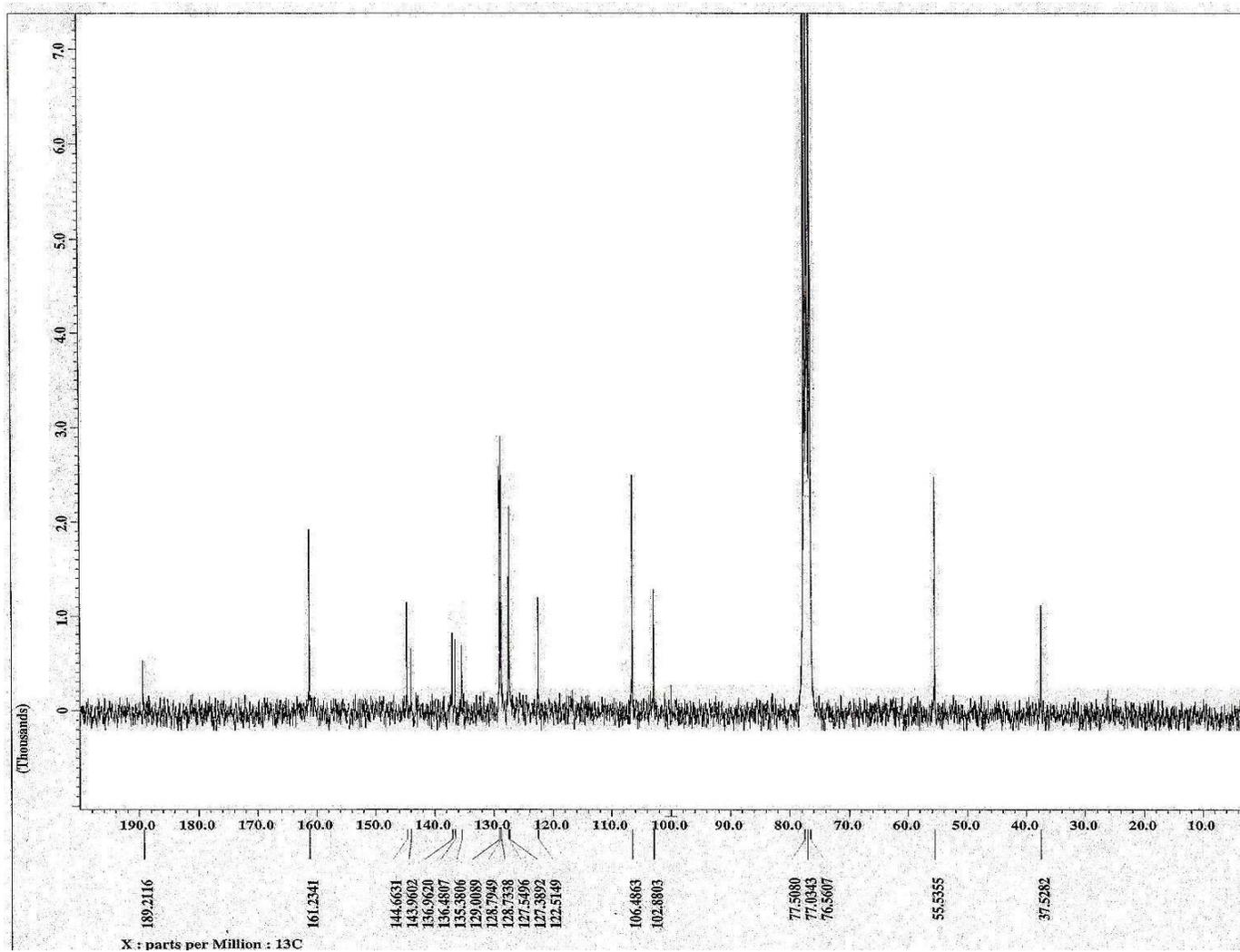
Anexo 4. Espectro de IR del derivado (2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona



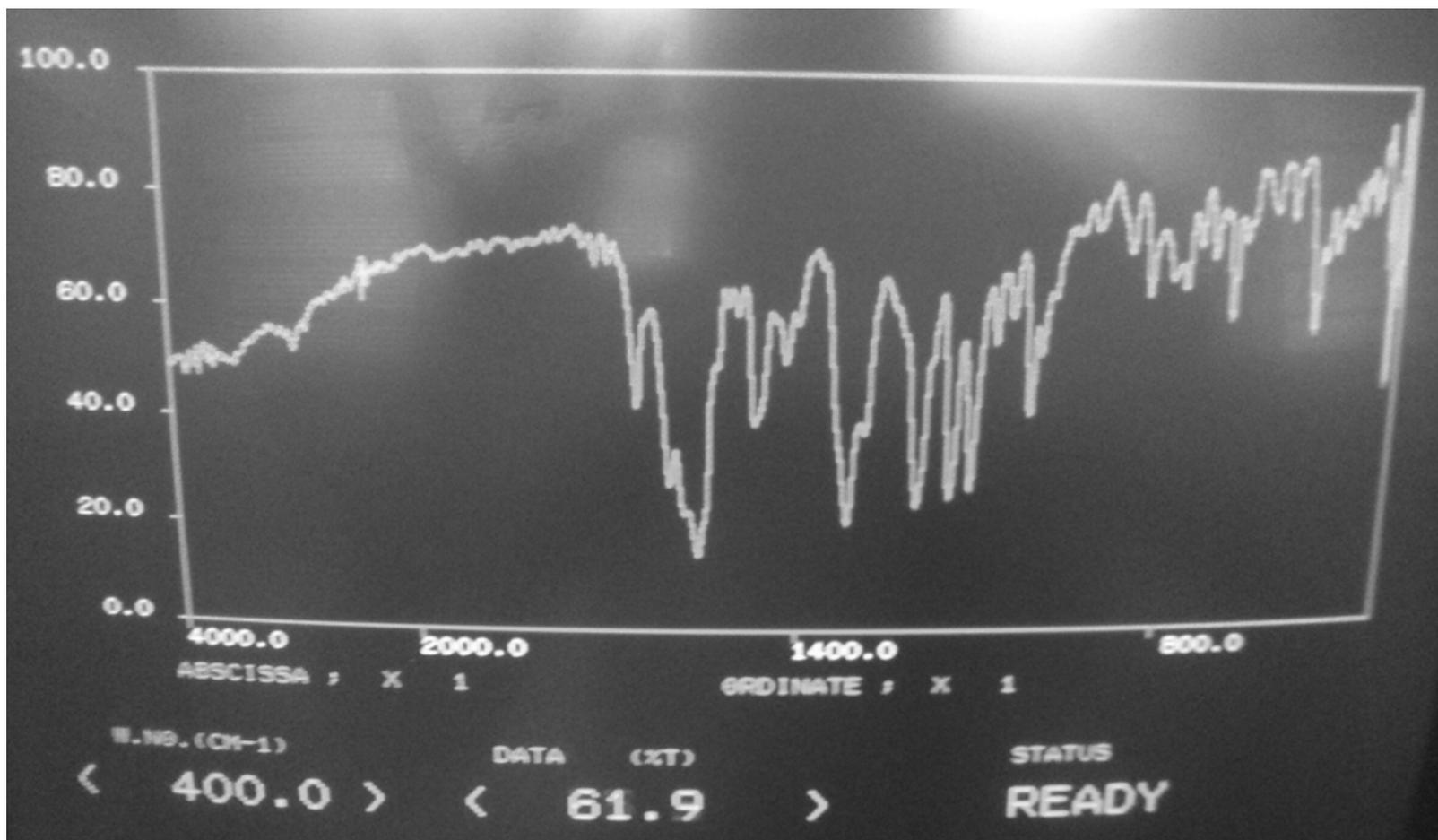
Anexo 5. Espectro de RMN ^1H del derivado (2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona



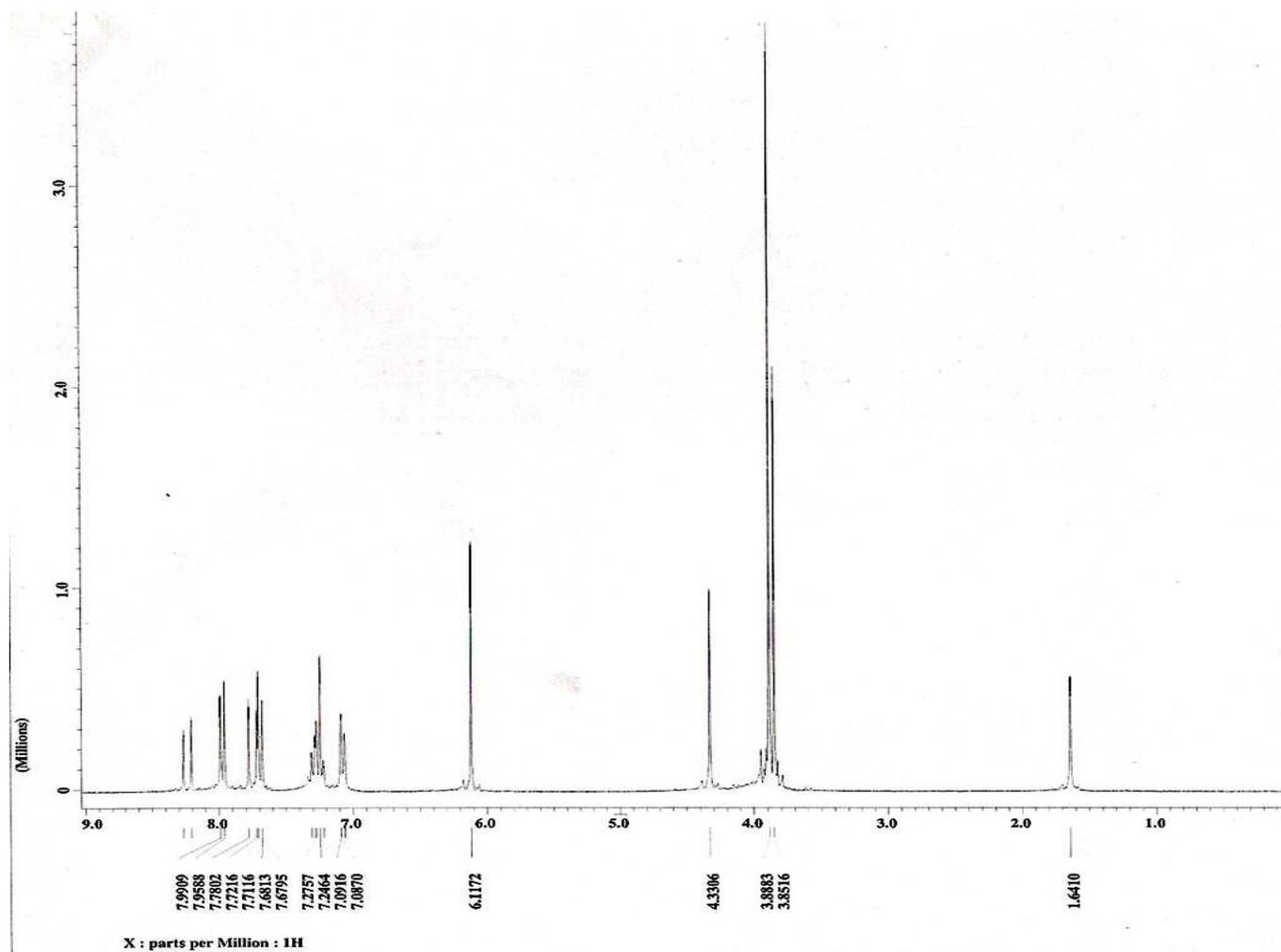
Anexo 6. Espectro de RMN ^{13}C del derivado (2E)-1-[4-(bencilsulfanil)fenil]-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona



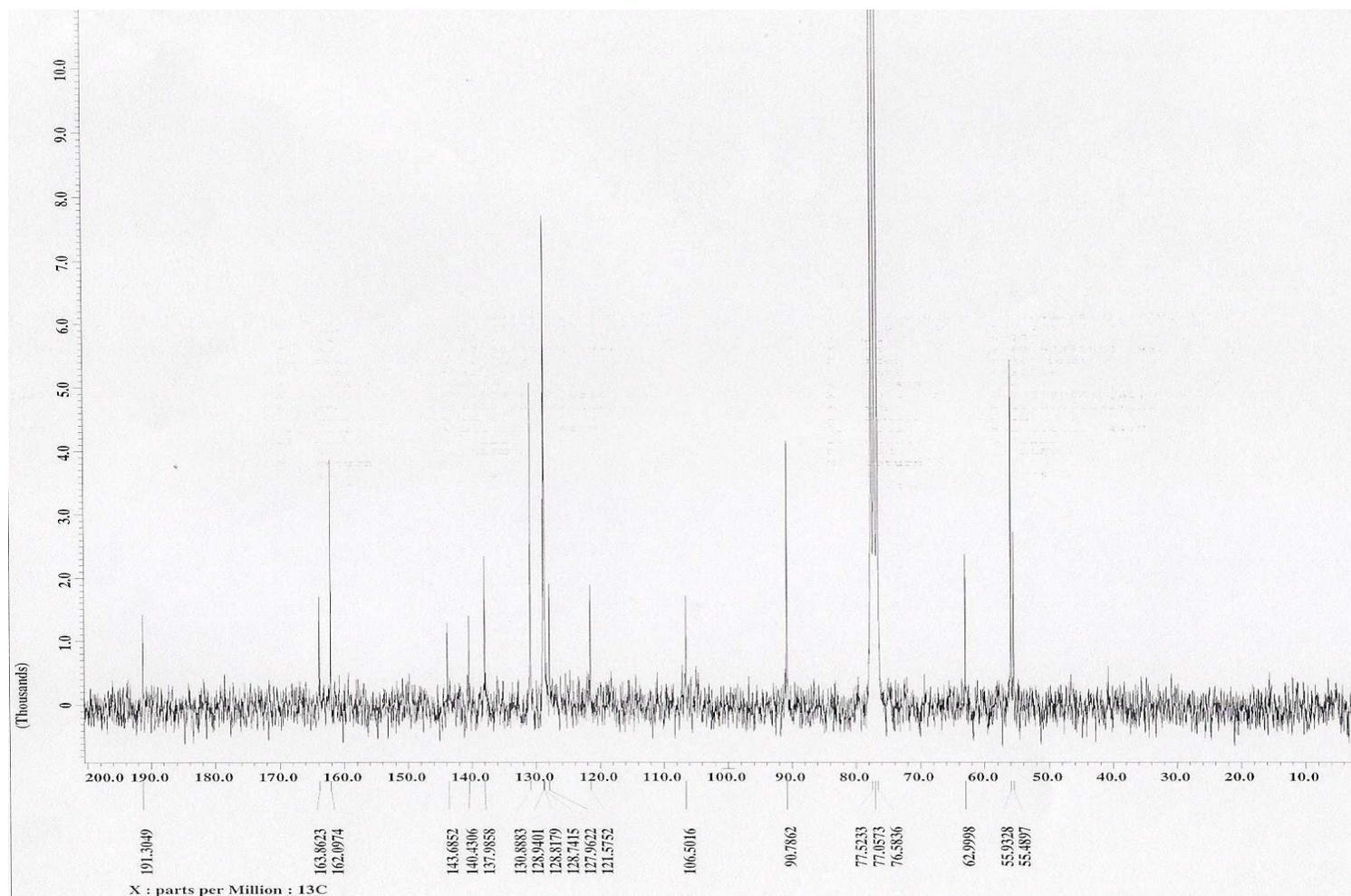
Anexo 7. Espectro de IR del derivado (2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-1-[4-(bencilsulfonil)fenil]prop-2-en-1-ona



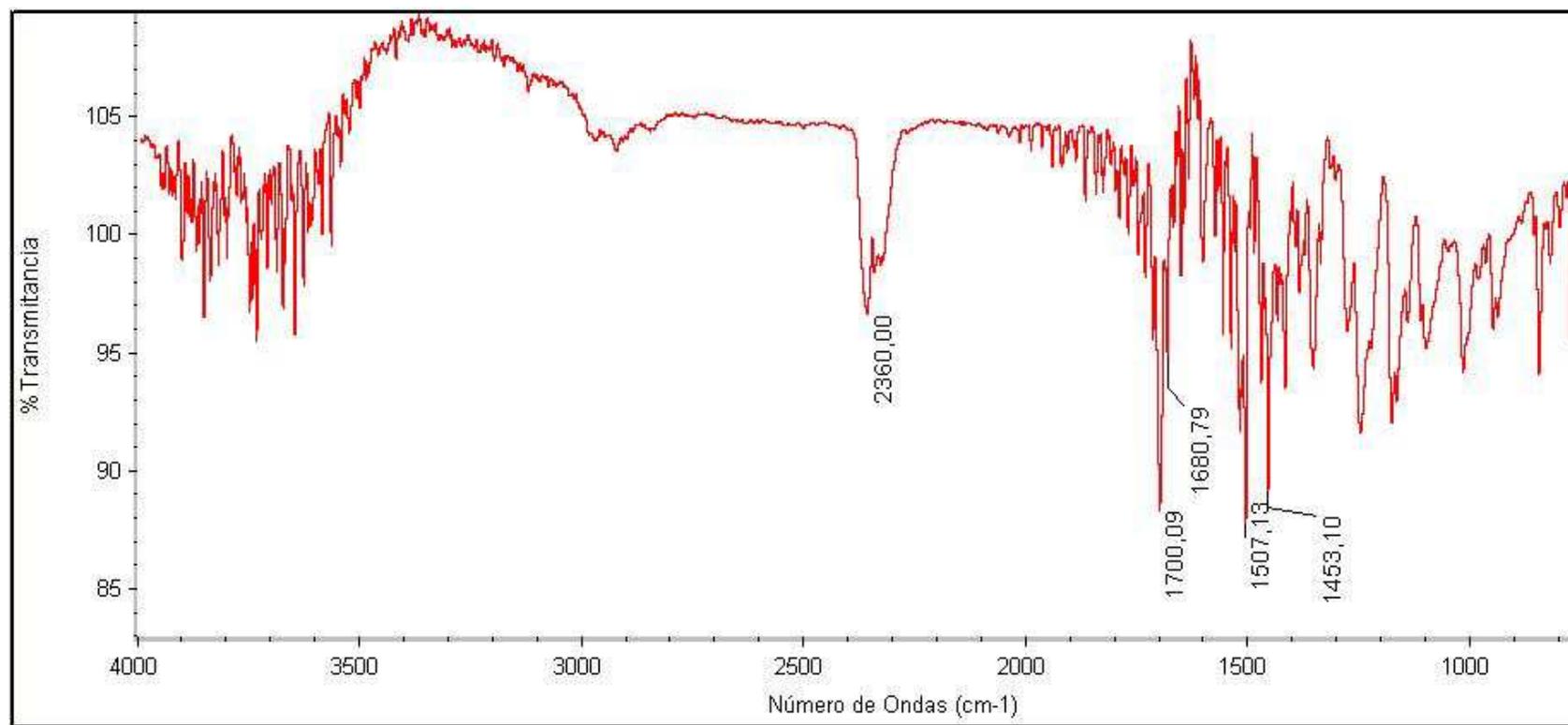
Anexo 8. Espectro de RMN ¹H del derivado (2E)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-[4-(bencilsulfonil)fenil]prop-2-en-1-ona



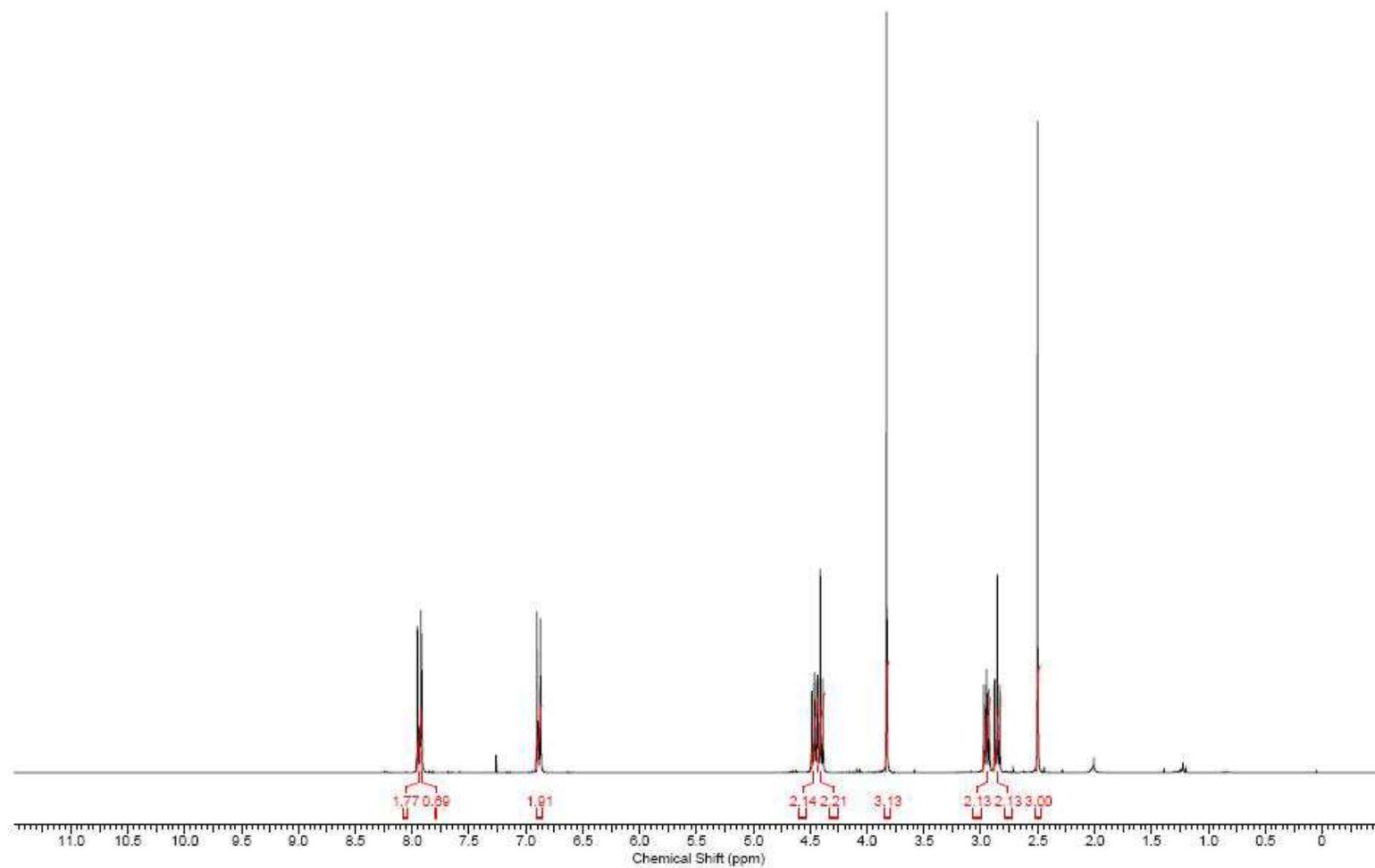
Anexo 9. Espectro de RMN ^{13}C del derivado (2E)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-[4-(bencilsulfonil)fenil]prop-2-en-1-ona



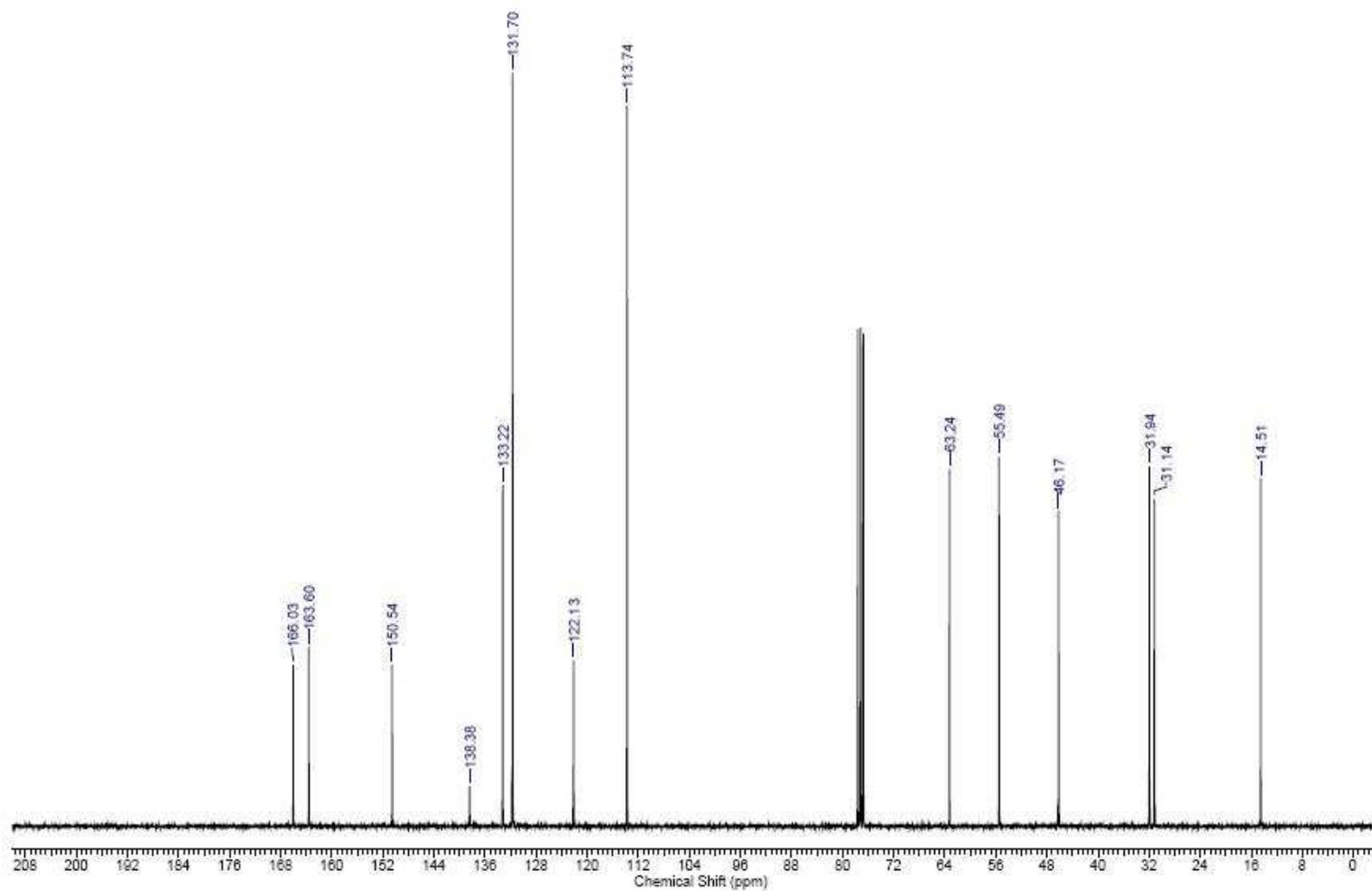
Anexo 10. Espectro de IR del derivado 4-metoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil}etilo



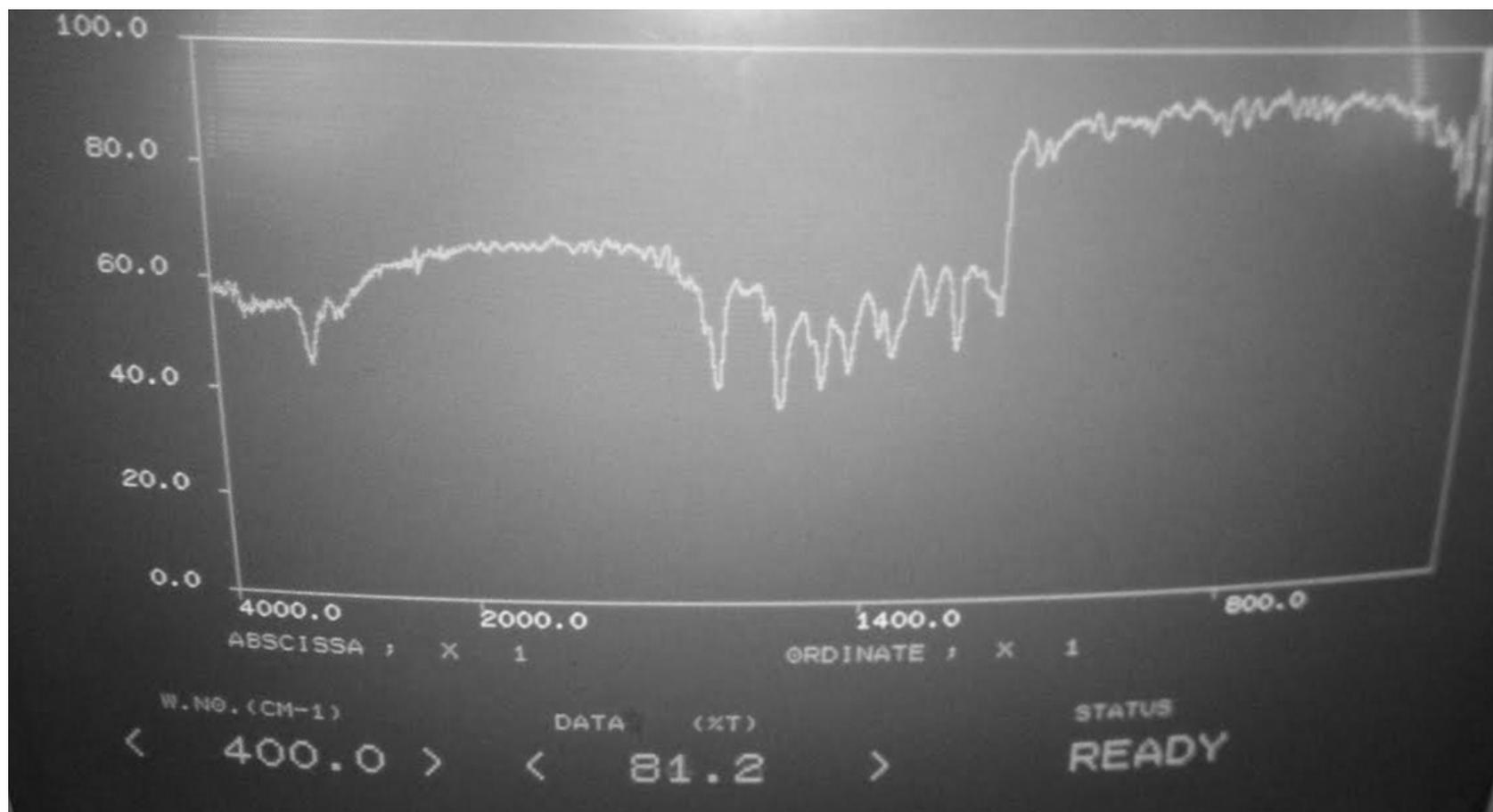
Anexo 11. Espectro de RMN ^1H del derivado 4-metoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]etilo



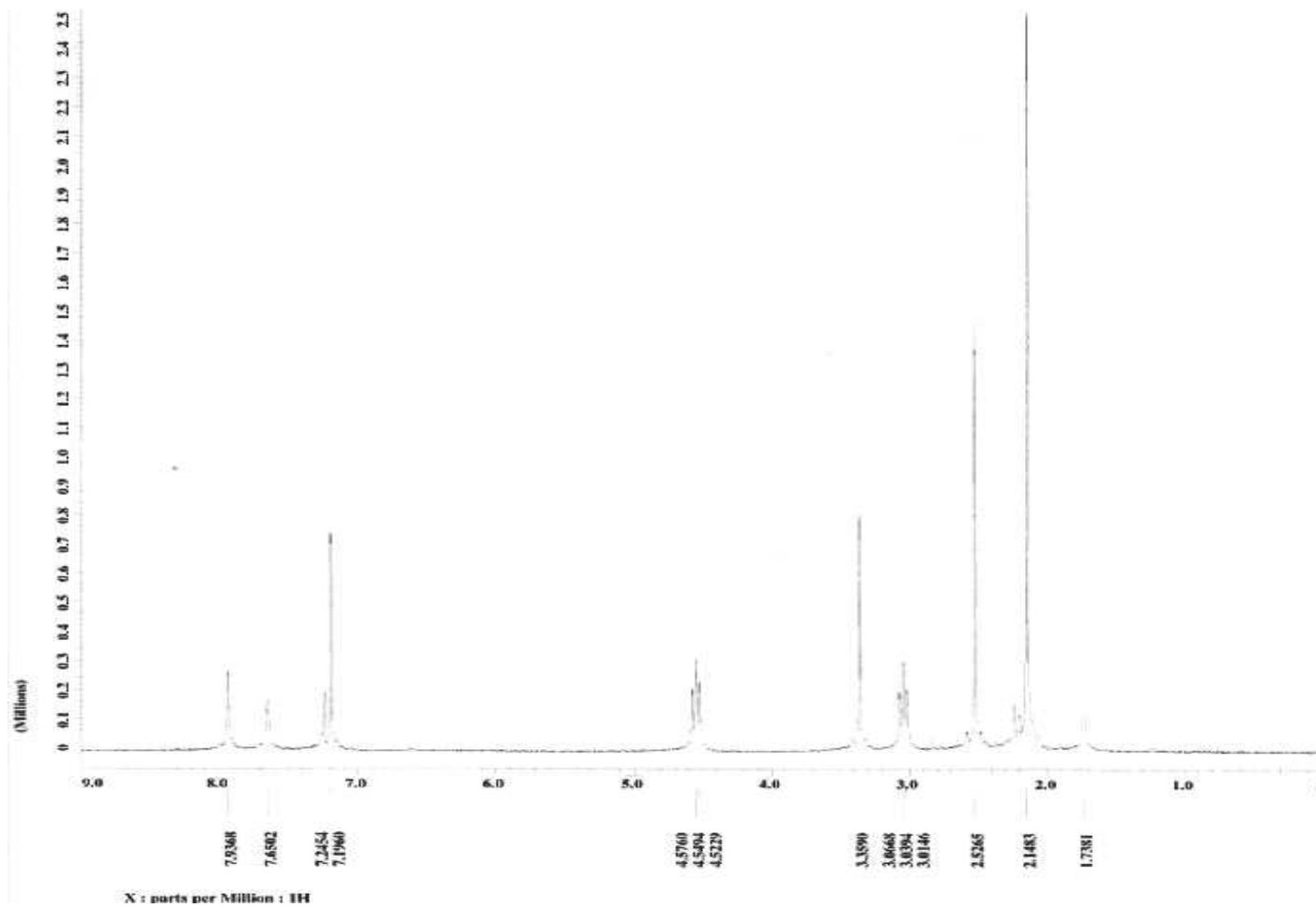
Anexo 12. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 4-metoxibenzoato de 2- $\{[2-(2\text{-metil-5-nitro-1-}H\text{-imidazol-1-il)etil]sulfanil}\}$ etilo



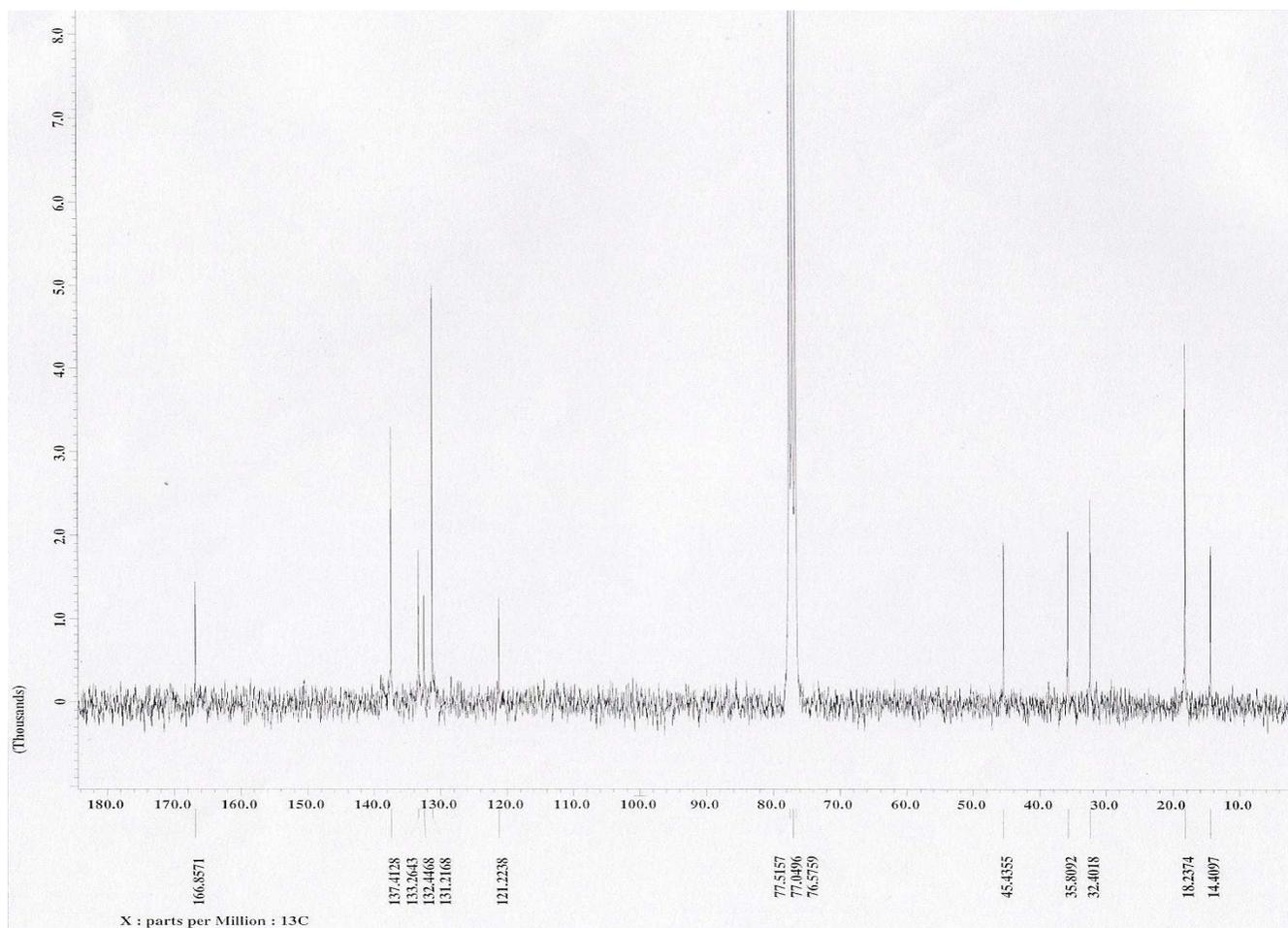
Anexo 13. Espectro de IR del derivado *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida



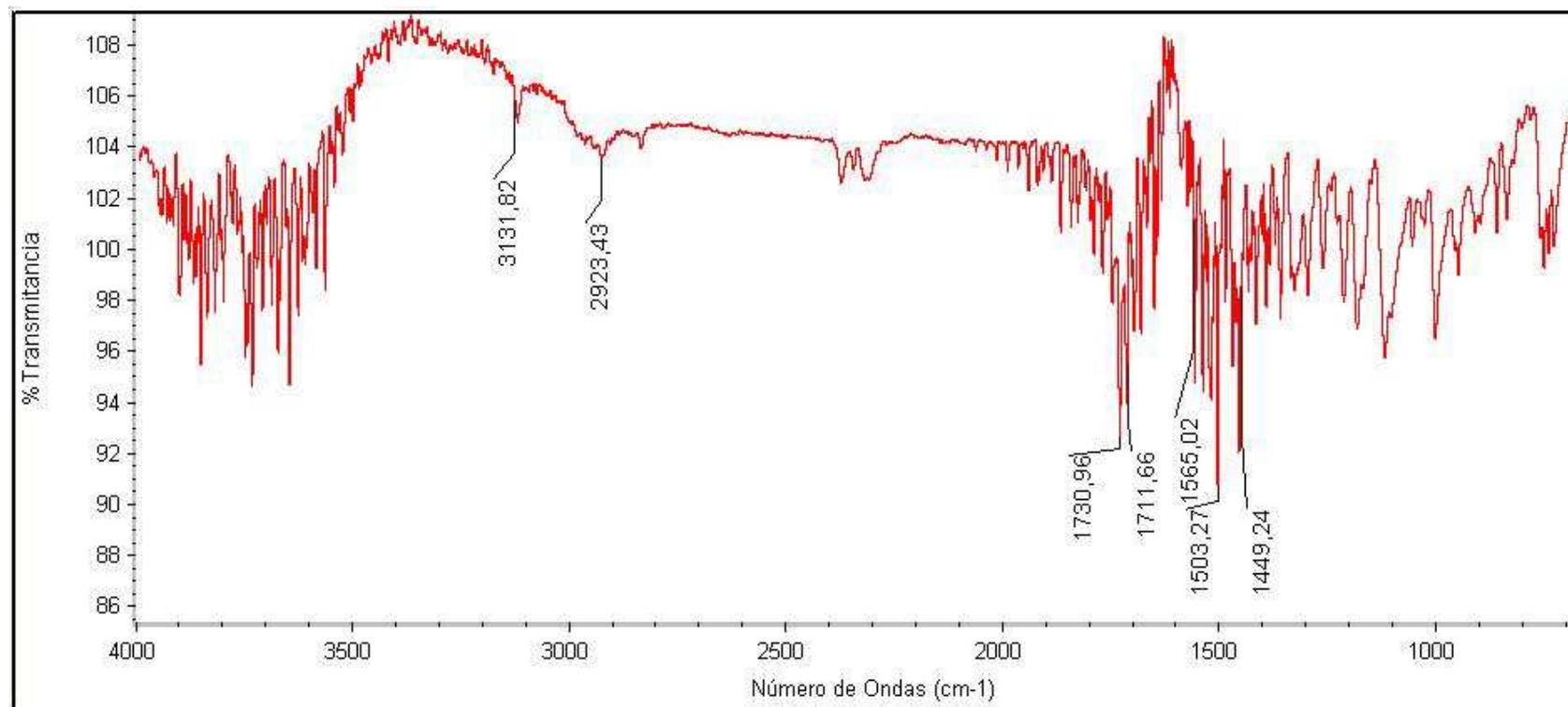
Anexo 14. Espectro de RMN ^1H del derivado *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida



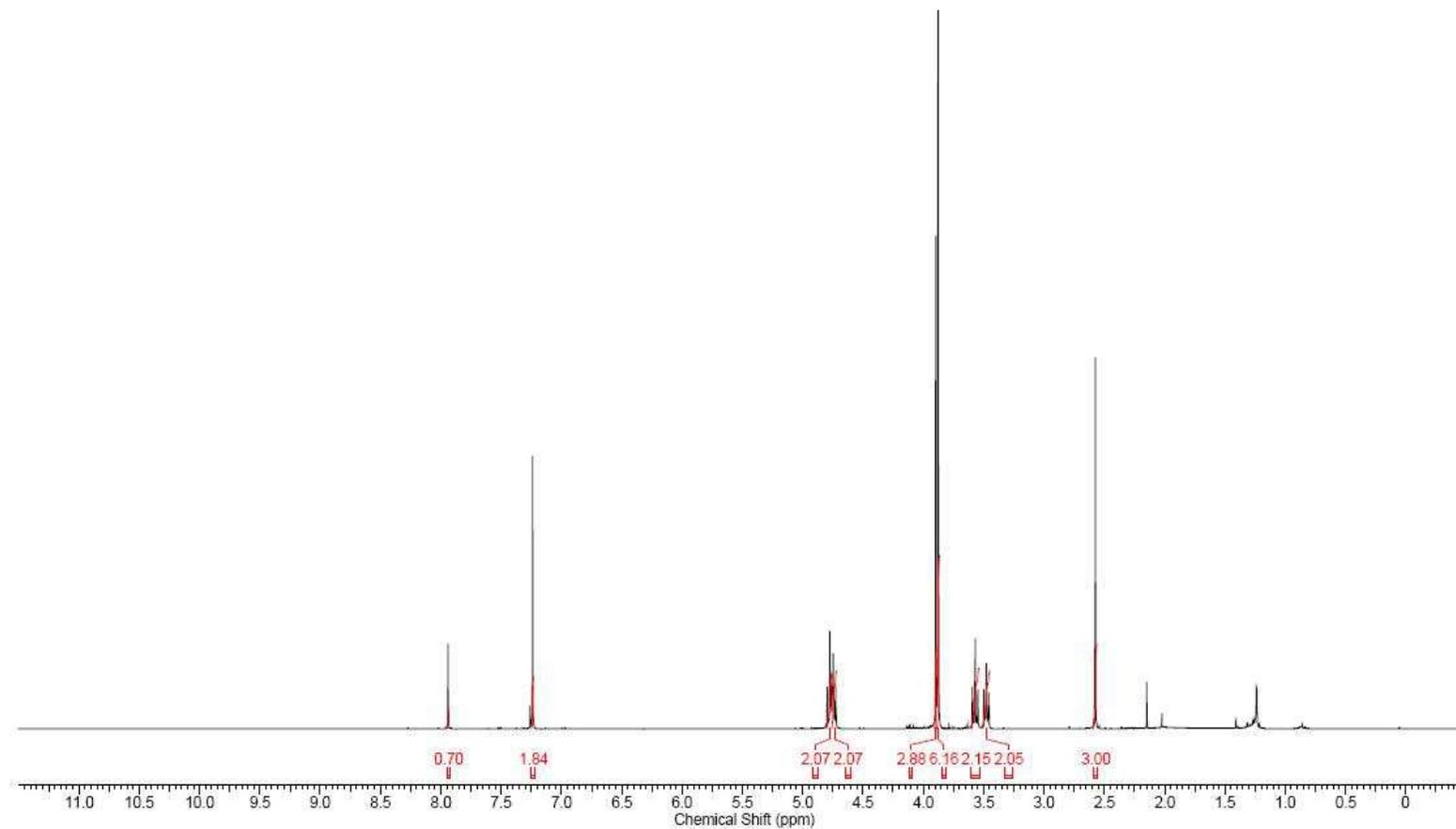
Anexo 15. Espectro de RMN ^{13}C del derivado *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfanil]acetamida



Anexo 16. Espectro IR del derivado 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2- $\{2-(2\text{-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il})\text{etil}\}$ sulfonil}etilo



Anexo 17. Espectro de RMN ^1H del derivado 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2-[[2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil]sulfonil}etilo



Anexo 18. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 3,4,5-trimetoxibenzoato de 2- $\{[2-(2\text{-metil-5-nitro-1}H\text{-imidazol-1-il)etil]sulfonil}\}$ etilo

