

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	10	08	2021				

Datos del Alumno

Nombre : ANGEL PAREDES CAMACHO	
Matrícula : 2153060972	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : RETORNO 1 DE MANUELA SAENZ 159 CTM CULHUACAN SECCION VI COYOACAN, CIUDAD DE MEXICO, CP 04480	
Teléfono : 5556952399	Celular : 5584032575
Correo Electrónico : apc0297@gmail.com	CURP : PACA970218HDFRMMN05

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : SINTESIS DE DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : LABORATORIO N-303 EDIFICIO N							
Dependencia : UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio :	Localidad : COYOACAN						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	7	10	2019		7	10	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

FIRMAS

Dr Carlos Alberto Méndez Cuesta 37971
 Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico

ANGEL PAREDES CAMACHO
 Alumno
 Nombre, firma

Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta
 Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, a 10 de junio de 2021.

MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: **Ángel Paredes Camacho** con matrícula: 2153060972 concluyó el proyecto de Servicio Social: "Síntesis de derivados de Imidazo[1,2-a] piridinas", de la Licenciatura de **QUIMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**, ha concluido de manera satisfactoria con su **Servicio Social**, el cual lo realizó en el laboratorio de N-303 Síntesis de Química Orgánica, ubicado en el Departamento de Sistemas Biológicos de la UAM-Xochimilco, en el periodo del 07 de octubre de 2019 al 07 de octubre del 2020 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites correspondientes.

Sin otro particular, quedo de usted.

ATENTAMENTE



Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

Profesor asociado Nivel D

No. Económico 37971

No. de páginas: 32

Lugar de realización: EDIFICIO N LABORATORIO 303

Prácticas realizadas en: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

Proyecto genérico:

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input checked="" type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

Vo.Bo. Asesor: 

Fecha liberación texto completo: 00000000

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS

PAREDES CAMACHO, ANGEL

2153060972

Asesores

Interno: MÉNDEZ CUESTA CARLOS ALBERTO

10 de Junio de 2021

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS

PAREDES CAMACHO, ANGEL 2153060972

Interno: MÉNDEZ CUESTA CARLOS ALBERTO

10 de Junio de 2021

32

EDIFICIO N LABORATORIO 303

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

X

X

X

00000000

10-6-2021

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA
BIOLOGÍA

REPORTE DE SERVICIO SOCIAL

ALUMNO: ANGEL PAREDES CAMACHO

ASESOR: DR. CARLOS ALBERTO MÉNDEZ
CUESTA

PROYECTO: SÍNTESIS DE DERIVADOS DE
IMIDAZO[1,2- α]PIRIDINAS



Vo.Bo.

Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es el resumen de las actividades llevadas a cabo para la síntesis de derivados de imidazo [1,2 a] piridinas. Las imidazo [1,2 a] piridinas son compuestos aromáticos con potenciales aplicaciones farmacéuticas, particularmente como anticancerígenos y antiparasitarios. La síntesis de nuevos derivados abre la puerta a posibles nuevos agentes terapéuticos, con potencial mayor actividad y de comportamiento dual, que permitirá tratar tanto al cáncer como a las enfermedades parasitarias. Este proyecto fue realizado en el laboratorio N-303 del edificio N de la Unidad Xochimilco de la Universidad Autónoma Metropolitana.

MARCO TEÓRICO

La imidazopiridina, un imidazol fusionado con un anillo de piridina, es un importante heterociclo que contiene nitrógeno. La imidazopiridina es biológicamente activa. Entre los diversos derivados de imidazopiridina, la imidazo[1,2-a]piridina es la más importante en el área de productos naturales y farmacéuticos. ¹

Entre los azoles fusionados con nitrógeno, las imidazo [1,2-a] piridinas tienen un papel principal en la literatura debido a su amplia variedad de aplicaciones en diversas disciplinas como la química farmacéutica, los organometálicos y la ciencia de los materiales. Aunque las imidazo [1,2-a] piridinas (Figura 1) son estructuralmente diferentes de las benzodiazepinas, sus propiedades farmacológicas son similares. ²

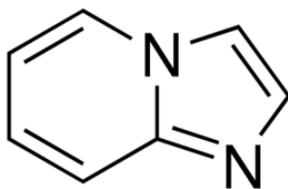


Figura 1. Estructura de la imidazo [1,2-a] piridina

El sistema de anillo de imidazo [1,2-a] piridina fue descrito por Chichibabin en 1925. Durante mucho tiempo, este esqueleto fue poco estudiado, en parte debido a la falta de métodos eficientes de funcionalización que permitan la rápida preparación de modificaciones estructurales, especialmente del lado de la piridina. Sin embargo, en las últimas décadas se han realizado numerosos trabajos sobre la síntesis, las propiedades físicas y la reactividad de este tipo de compuestos. ³

Los estudios biológicos han divulgado que las imidazo [1,2-a] piridinas exhiben una amplia gama de propiedades biológicas (anticancerígenas, antiparasitarias, hipnóticas, etc.) a través de diferentes mecanismos de acción tales como la acción enzimática, el mecanismo mediado por receptores, etc. Los estudios de relación estructura-actividad (SAR por sus siglas en inglés) han revelado que con el cambio en el patrón de sustitución en el esqueleto básico de imidazo [1,2-a] piridina da como resultado las siguientes actividades biológicas. ⁴

Actividad antiparasitaria

Las imidazo [1,2-a] piridinas han demostrado una amplia variedad de actividad antiparasitaria.

- Actividad anticoccidial: Anticoccidial, es un término que se refiere a la actividad de un agente para controlar o neutralizar parásitos del género *Coccidia*, el cual afecta el tracto gastrointestinal de animales, incluyendo el ser humano. El potencial de las imidazo-piridinas es este rubro ha sido demostrado, sin embargo, los compuestos resultan altamente genotóxicos para el ser humano. ^{5, 6}
- Actividad antihelmíntica: Se ha demostrado la potencia antihelmíntica de los metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbamatos de metilo, así como homólogos sustituidos en la posición 6. Ambas categorías mostraron actividades similares contra *Neinatospiroides dubius* en ratones. ⁷
- Actividad leishmanicida: La actividad de derivados de imidazopiridina contra *Leishmania mayor* ha sido estudiada en ensayos *in vitro*, con resultados que parecen indicar su efectividad al reducir la proliferación de *Leishmania mayor*. ⁸
- Actividad antipalúdica: Las imidazopiridinas han sido investigadas por su actividad inhibidora sobre la hemo oxigenasa de parásitos del grupo *Plasmodium* y su efecto sobre el hospedador infectado correspondiente. Los compuestos se probaron *in vitro* e *in vivo*, a diferentes concentraciones y los datos obtenidos mostraron que los compuestos exhibían inhibición del parásito. ⁹

Actividad anticancerígena

Se ha revelado que la imidazo[1,2-a]piridina exhibe su actividad anticancerígena a través de la interacción con diferentes receptores y enzimas ⁴ entre las que se encuentran:

- Inhibidores catalíticos de la topoisomerasa II α humana (hTopoII α)
- Inhibidores de la quinasa PI3

- Inhibidores duales de quinasa c-Met y VEGFR2
- Inhibidores de bromodominio
- Inhibidores de la nicotinamida fosforribosiltransferasa (Namp1)
- Inhibidor de la proteína E asociada a centrómeros (inhibidor de la proteína del huso de kinesina [Ksp])
- Inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (Cdk)
- Activadores de caspasas (proteasas específicas de aspartato de cisteína)
- Agentes complejantes del ADN

Además, las imidazo [1,2-a] piridinas se han estudiado para el tratamiento de enfermedades gástricas, cardiopatías, migrañas, enfermedades virales, entre otras. También se sabe que estos derivados se unen eficazmente con GABA y el receptor de benzodiazepinas para el tratamiento de trastornos del sueño. ⁴

Entre las imidazo [1,2-a] piridinas, la más conocida dentro del campo médico farmacéutico es el Zolpidem (Figura 2), usada bajo el nombre comercial Ambien, recetada para el tratamiento a corto plazo de trastornos del sueño, actuando como sedante e hipnótico. ¹⁰

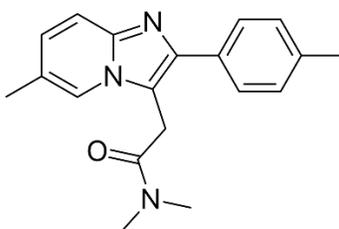


Figura 2. Estructura del Zolpidem

OBJETIVOS

General:

Sintetizar 12 diferentes Imidazo- [1,2 α]-piridinas

Específicos:

- Sintetizar Imidazo [1,2 a] piridinas empleando diversas aminas y purificarlas.
- Caracterizar la estructura de las Imidazo [1,2 a] piridinas sintetizadas mediante el empleo de Resonancia Magnética Nuclear (¹H-RMN y ¹³C-RMN).

METODOLOGÍA

Síntesis de imidazo- [1,2 α]-piridinas

1.
 - a. En un matraz bola de 250 mL equipado con agitador magnético se agregaron 10 g de 2-amino-4-metilpiridina, con 1 equivalente de bromo acetato de etilo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 2 horas, con agitación magnética y el matraz sellado con un tapón. El progreso de la reacción se monitoreó por Cromatografía en Capar Fina (CCF) revelada con luz UV. Al finalizar la reacción, se añadió 1 equivalente de cloruro de fosforilo a temperatura ambiente, se selló de nuevo con atmósfera de nitrógeno y se mantuvo en agitación por 24 horas. Finalmente, el producto se precipitó con acetona. Se obtuvo **2-cloro-7-metilimidazo [1,2- α] piridina(A)**. El producto se lavó con acetato de etilo caliente para eliminar impurezas.
 - b. En un matraz bola de 250 mL equipado con agitador magnético, se agregó 0.5 g de 2-amino-5-nitropiridina, posteriormente se añadieron 4 equivalentes de bromo acetato de etilo, se dejó reaccionar a 200°C por 3 días, con agitación magnética y con el matraz sellado con un tapón. El progreso de la reacción se monitoreó por CCF revelada con luz UV. Al finalizar la reacción se añadieron 2 equivalentes de cloruro de fosforilo, se selló de nuevo con atmósfera de nitrógeno y se mantuvo agitación por 24 horas a 130°C. Finalmente, el producto se precipitó con acetona. Este procedimiento generó **2-cloro-6-nitroimidazo [1,2- α] piridina**, el cual se referirá como **compuesto B**. El producto se lavó con acetato de etilo caliente para eliminar impurezas.
 - c. En un matraz bola de 250 mL equipado con agitador magnético se agregó 5 g de 2-aminopiridina. Se añadió 1 equivalente de bromo acetato de etilo, y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 30 minutos, con agitación magnética y con el matraz sellado con un tapón. El progreso de la reacción se monitoreó con cromatografía de placa revelada por luz UV. Al finalizar esta reacción se añadió al matraz bola 1 equivalente de cloruro de fosforilo, se selló de nuevo con atmósfera de nitrógeno y se mantuvo agitación por 24 horas. Finalmente, el producto se precipita con acetona. Este procedimiento genera **2-cloroimidazo [1,2- α] piridina**, el cual se referirá como **compuesto C**. El producto se lavó con acetato de etilo caliente para eliminar impurezas.
 - d. En un matraz bola de 250 mL equipado con agitador magnético se agregaron 5 g de 2-amino-5-cloropiridina. Se añadieron 2 equivalentes de bromo acetato de etilo, y se dejó reaccionar a 50°C por 2 horas, con agitación magnética y con el matraz sellado en atmósfera de nitrógeno con un tapón. El progreso de la reacción se monitoreó con cromatografía de placa revelada por luz UV. Al finalizar esta reacción se añadió al matraz bola 1 equivalente de cloruro de fosforilo, se selló de nuevo con atmósfera de nitrógeno y se mantuvo agitación por 48 horas a 90°C. Finalmente, el producto se precipita con acetona. Este procedimiento genera **2,6-dicloroimidazo [1,2- α] piridina**, el cual se referirá como **compuesto D**. El producto se lavó con acetato de etilo caliente para eliminar impurezas.
2. Se realizó filtración al vacío de cada producto.
3. Se pesó cada sólido y se calculó el rendimiento.
4. Se tomó una muestra de cada compuesto para determinar punto de fusión.
5. Se tomó una muestra de cada compuesto para realizar RMN

Síntesis de derivados

1.

- a. ***N*-butil-7-metilimidazo [1,2-*a*] piridin-2-amina**: 0.5 g del **Compuesto A** se colocó en un matraz de tres bocas acondicionado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo y termómetro. La humedad fue eliminada usando una pistola de aire caliente. Se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético. Se adicionaron 1.2 equivalentes de *N*-Butilamina,. Se dejó reaccionar a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno por 24 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Este derivado se referirá como **Compuesto Aa**.
- b. ***7*-metil-*N*-fenilimidazo [1,2-*a*] piridin-2-amina**: 0.5 g del **Compuesto A** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujeron 1.2 equivalentes de Anilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 24 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Ab**.
- c. ***N*-(4-clorofenil) -7-metilimidazo [1,2-*a*] piridin-2-amina**: 0.5 g del **Compuesto A** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujeron 1.2 equivalentes de *P*-Cloroanilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Ac**.
- d. ***N*-butilimidazo [1,2-*a*] piridin-2-amina**: 1 g del **Compuesto C** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló

con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de N-Butilamina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 24 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Ca**.

- e. ***N-fenilimidazo [1,2-a] piridin-2-amina***: 1 g del **Compuesto C** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de Anilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Cb**.
- f. ***N-(4-clorofenil) imidazo [1,2-a] piridin-2-amina***: 1 g del **Compuesto C** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de P-Cloroanilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Cc**.
- g. ***N-butil-6-cloroimidazo [1,2-a] piridin-2-amina***: 1 g del **Compuesto D** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de N-Butilamina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El

progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Da**.

- h. **6-cloro-N-fenilimidazo [1,2-a] piridin-2-amina**: 1 g del **Compuesto D** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de Anilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Db**.
- i. **6-cloro-N- (4-clorofenil) imidazo [1,2-a] piridin-2-amina**: 1 g del **Compuesto D** se colocó en un matraz de tres bocas junto a un agitador magnético. En la boca central se acopló una columna de enfriamiento, y en una boca lateral, un termómetro con ayuda de un tapón agujerado. Todo el material se libró de humedad usando una pistola de aire caliente para este propósito. A través de la boca restante se añadió 1 equivalente de NaOH sólido en lentejas y suficiente 1-4 Dioxano para cubrir la reacción y el agitador magnético; esta boca se selló con un tapón. El sistema se purgó de oxígeno con ayuda de nitrógeno y se mantuvo esta atmósfera para la reacción. Con ayuda de una jeringa se introdujo 1 equivalente de P-Cloroanilina, inyectando a través del tapón. Se dejó circular agua fría a través del refrigerante; la reacción se elevó a 90°C y se inició agitación, manteniendo estas condiciones por 48 horas. El progreso de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de placa revelada por luz UV. Este derivado se referirá como **Compuesto Dc**.
2. Al finalizar la reacción, cada producto se precipitó con ayuda de acetona.
 3. Se realizaron filtraciones al vacío para separar los productos sólidos.
 4. Se pesó cada producto y se calculó el rendimiento
 5. Se tomó una muestra de cada producto para calcular punto de fusión en un aparato de Fischer
 6. Se tomo una muestra de cada producto para realizar RMN (Excepto Compuesto Da, Compuesto Db y Compuesto Dc)

Equipamiento:

La cromatografía en capa fina se realizó utilizando cromatoplasas Merck RP-18 F254, usando como agente revelador luz ultravioleta.

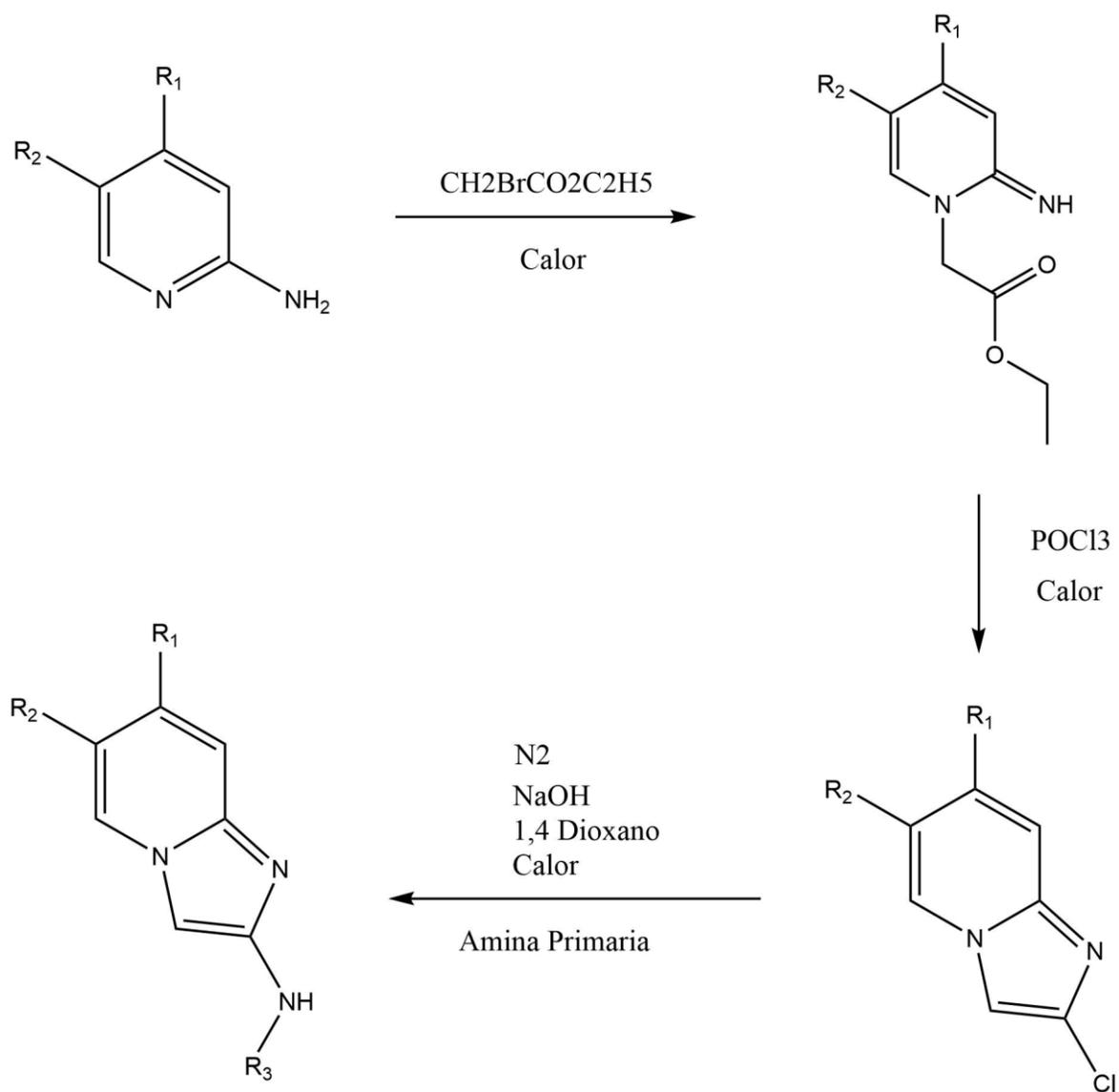


Figura 3. Diagrama general del proceso de síntesis

Tabla 1. Compuestos derivados de imidazo[1,2-a]piridinas			
	R ₁	R ₂	R ₃
Compuesto A	CH ₃	H	-
Compuesto B	H	NO ₂	-
Compuesto C	H	H	-
Compuesto D	H	Cl	-
Compuesto Aa	CH ₃	H	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
Compuesto Ab	CH ₃	H	-NH-Fenil

Compuesto Ac	CH3	H	-NH-Fenil-Cl
Compuesto Ca	H	H	-NH-But
Compuesto Cb	H	H	-NH-Fenil
Compuesto Cc	H	H	-NH-Fenil-Cl
Compuesto Da	H	Cl	-NH-But
Compuesto Db	H	Cl	-NH-Fenil
Compuesto Dc	H	Cl	-NH-Fenil-Cl

RESULTADOS

Rendimiento, punto de fusión y descripción visual.

Compuesto	Cantidad (g)	% Rendimiento	Punto de fusión (°C)	Apariencia
A	5.24	54.01	260-262	Sólido blanco
B	0.26	38.55	220-222	Sólido negro
C	5.04	62.88	248-250	Sólido blanco
D	7.2	98.98	193-195	Sólido rosa
Aa	0.61	71.54	-*	Semisólidos resinosos, color amarillo
Ab	0.65	97.01	-*	
Ac	0.54	70.12	-*	
Ca	0.61	49.19	90	Semisólidos marrón, higroscópicos
Cb	0.57	42.22	70	
Cc	0.72	45.56	64	
Da	0.408	48.55	-*	Semisólidos resinosos, color marrón
Db	0.803	61.7	260-262	
Dc	0.616	41.34	170-172	

*El punto de fusión de los compuestos Aa, Ab, Ac y Da no pudo ser determinado debido a que supera el límite del aparato de Fischer (300°C)

Solubilidad

Todos los productos muestran el mismo comportamiento de solubilidad. Todos ellos se disuelven rápidamente en agua o alcoholes, pero no recuperan solidez al realizar mezclas de disolución. En presencia de acetona, precipitan.

Solvente	Frio	Caliente
----------	------	----------

Metanol	+	+
Etanol	+	+
Isopropanol	+	+
1- Pentanol	+	+
Cloroformo	-	-
Diclorometano	-	-
Agua	+	+
Acetato de etilo	-	-
Tolueno	-	-
Benceno	-	-
Acetonitrilo	-	-
Éter de petróleo	-	-
Hexano	-	-
THF	-	-
1-4 Dioxano	-	-
Acetona	-	-

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los resultados de los espectros de resonancia magnética nuclear de 10 compuestos pueden ser consultados en la sección de anexos.

DISCUSION

La síntesis de Imidazo[1.2-a]piridinas fue desafiante desde el inicio. Los métodos de síntesis utilizados resultan en rendimientos relativamente bajos (solo 3 compuestos superan rendimientos de 70%). Uno de las observaciones mas frecuentes en todos los procedimientos de síntesis es que el proceso es bastante sensible a la presencia de oxígeno, por lo que es imperativo mantener una atmósfera de nitrógeno en todo momento. Las pruebas realizadas en compuesto B mostraron una muy baja reactividad; el proceso requería altas temperaturas, resultaba en un muy bajo rendimiento y los intentos subsecuentes para elaborar derivados similares a los de compuestos A, C y D fueron infructuosos.

Los compuestos sintetizados comparten ciertas propiedades. Los compuestos A-D son sólidos, con puntos de fusión alrededor de los 200°C; por el otro lados, los derivados (Aa,

Ab, Ac, Ca,Cb, Cc, Da, Db, Dc) son semisólidos, que muestran higroscopicidad y son pegajosos. Calcular su punto de fusión es complicado debido a su naturaleza, pero es significativamente mas bajo que el de su materia prima, con excepción de los compuestos Db, y Dc. El punto de fusión de Aa, Ab, Ac y Da no pudo ser determinado.

Existieron algunas limitantes para la realización de la RMN los compuestos, como una limitada cantidad de disolvente. Es difícil determinar si la síntesis fue exitosa observando los espectros: la interferencia de agua en la higroscopicidad de los compuestos interfiere con un análisis adecuado.

CONCLUSIONES

Considerando los resultados combinados es muy probable que se haya logrado la síntesis de Imidazo[1,2-a]Piridinas. Sin embargo, los bajos rendimientos y largos tiempos de reacción hacen los métodos de síntesis poco prácticos. Asimismo, varios de los espectros de RMN no mostraron señales suficientes. Se deben optimizar los métodos de síntesis usados, poniendo especial atención a la presencia de oxígeno y humedad. El refinamiento de los productos finales es esencial para futuras investigaciones en esta materia.

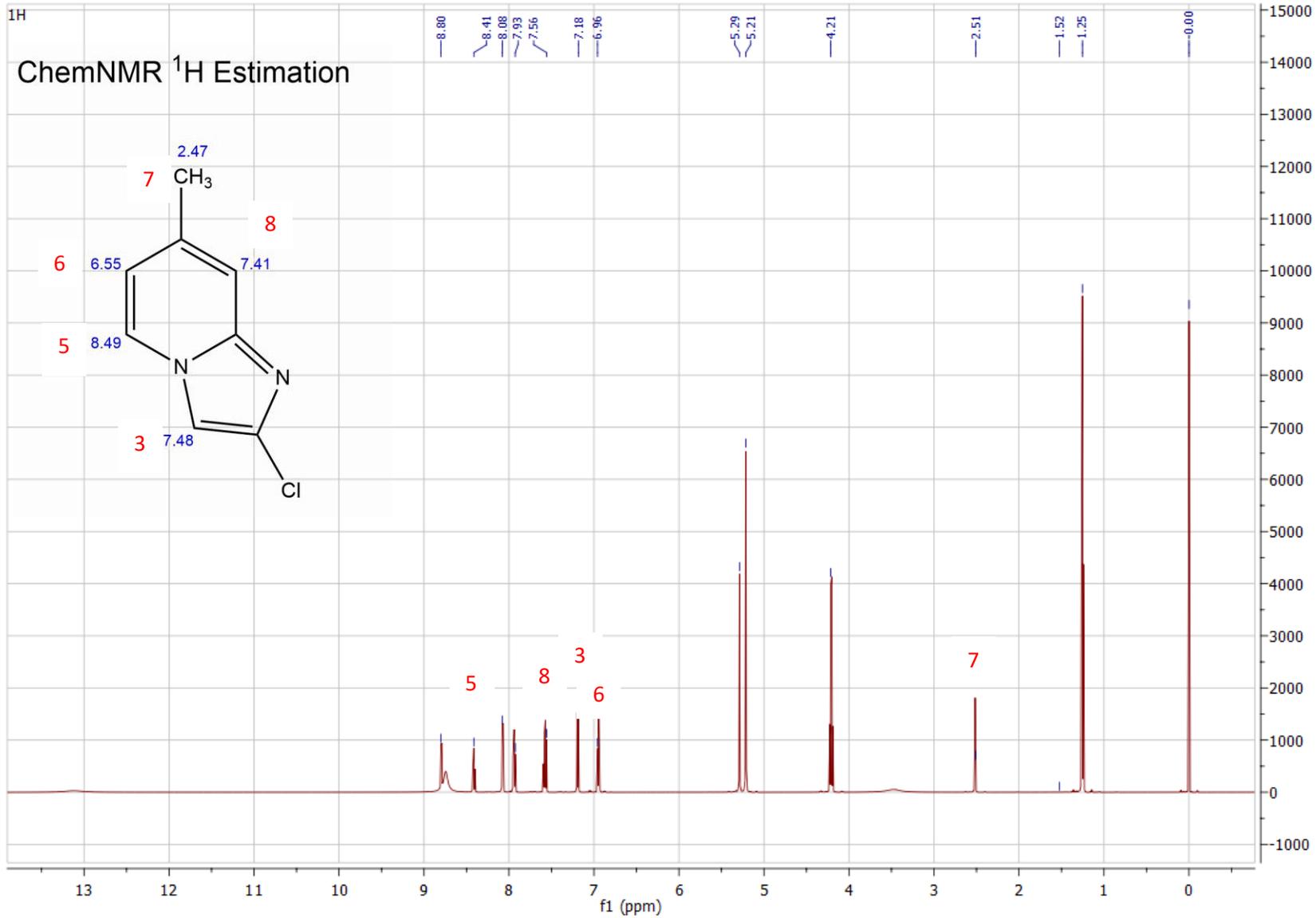
BIBLIOGRAFIA

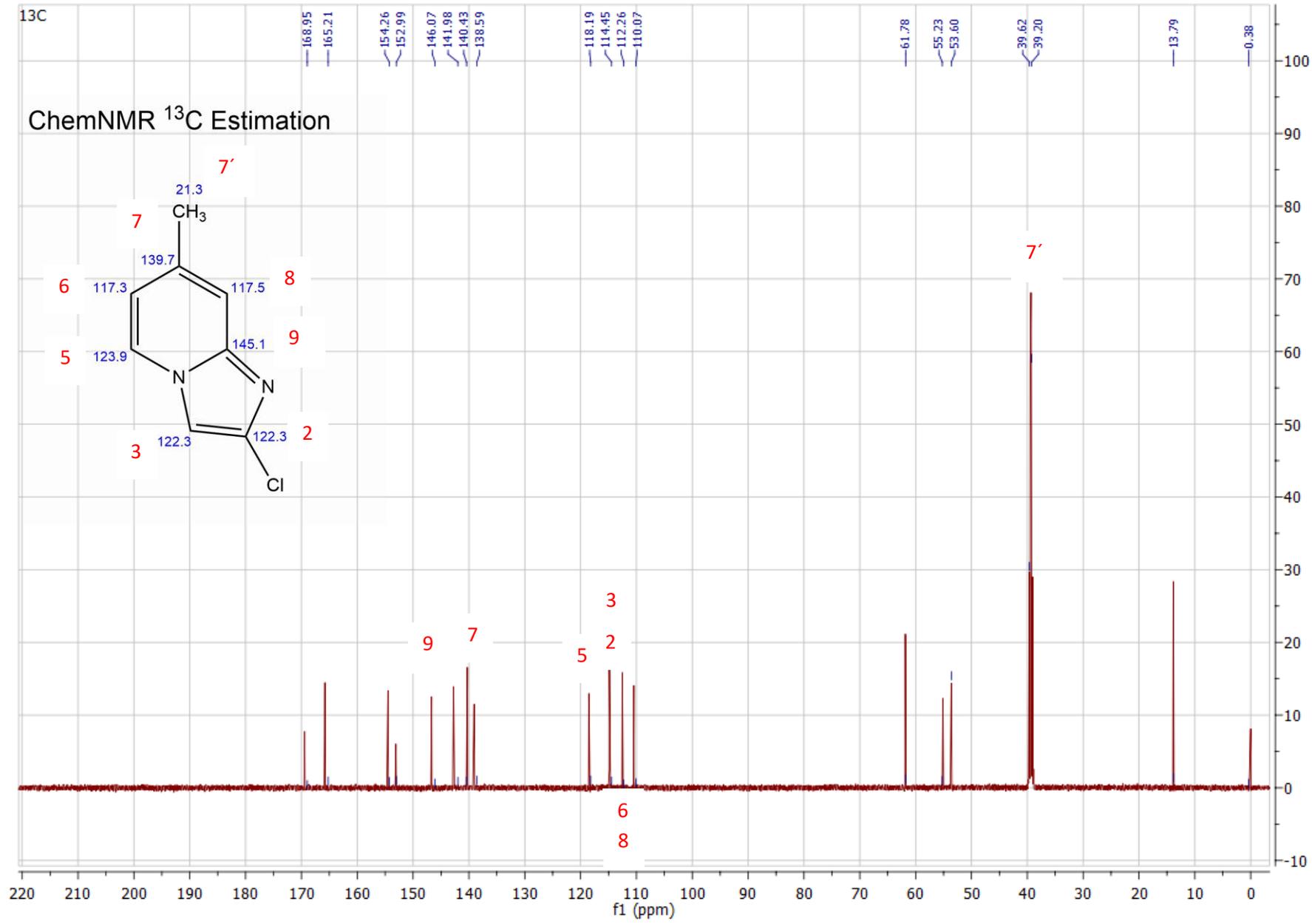
1. Bagdi A, Santra S, Monir K, Hajra A. Synthesis of imidazo[1,2-a] pyridines: a decade update. *Chemical Communications*. 2015;51(9):1555-1575.
2. Kumar A, Pericherla K, Kaswan P, Pandey K. Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines. *Synthesis*. 2015;47(07):887-912.
3. Enguehard-Gueiffier C, Gueiffier A. Recent Progress in the Pharmacology of Imidazo [1,2-a] pyridines. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2007;7(9):888-899.
4. Devi N, Singh D, K. Rawal R, Bariwal J, Singh V. Medicinal Attributes of Imidazo [1,2-a] pyridine Derivatives: An Update. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016;16(26):2963-2994.
5. Scribner, A.; Dennis, R.; Hong, J.; Lee, S.; McIntyre, D.; et al. Synthesis and biological activity of imidazopyridine anticoccidial agents: Part I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 42, 1334-1357.
6. Scribner, A.; Dennis, R.; Lee, S.; Ouvry, G.; Perrey, D.; et al. Synthesis and biological activity of imidazopyridine anticoccidial agents: Part II. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 1123-1151.

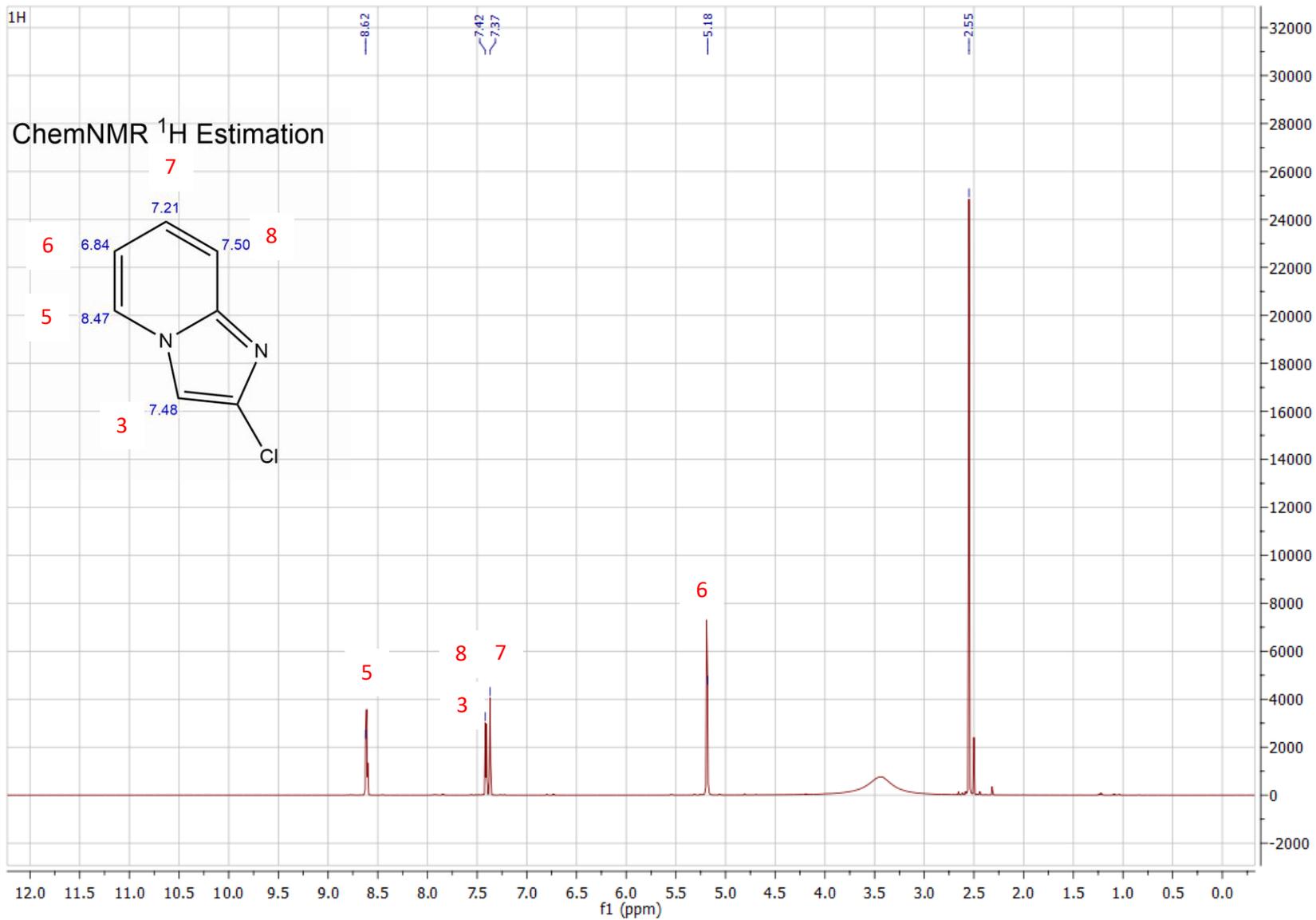
7. Bochis, R.J.; Olen, L.E.; Waksmunski, F.S.; Mrozik, H.; Eskola, P.; Kulsa, P. Substituted imidazo[1,2-a] pyridine-2-carbamate anthelmintics. *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1518-1521.
8. Marhadour, S.; Marchand, P.; Pagniez, F.; Bazin, M.A.; Picot, C.; Lozach, O.; Ruchaud, S.; Antoine, M.; Meijer, L.; Rachidi, N.; Pape, P.L. Synthesis and biological evaluation of 2,3-diarylimidazo[1,2-a] pyridines as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 58, 543-556.
9. Srivastava, P.; Pandey, V.C.; Misra, A.P.; Gupta, P.; Raj, K.; Bhaduri, A.P. Potential inhibitors of plasmodial heme oxygenase; an innovative approach for combating chloroquine resistant malaria. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 181-187.
10. Salvà P, Costa J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;29(3):142-153.

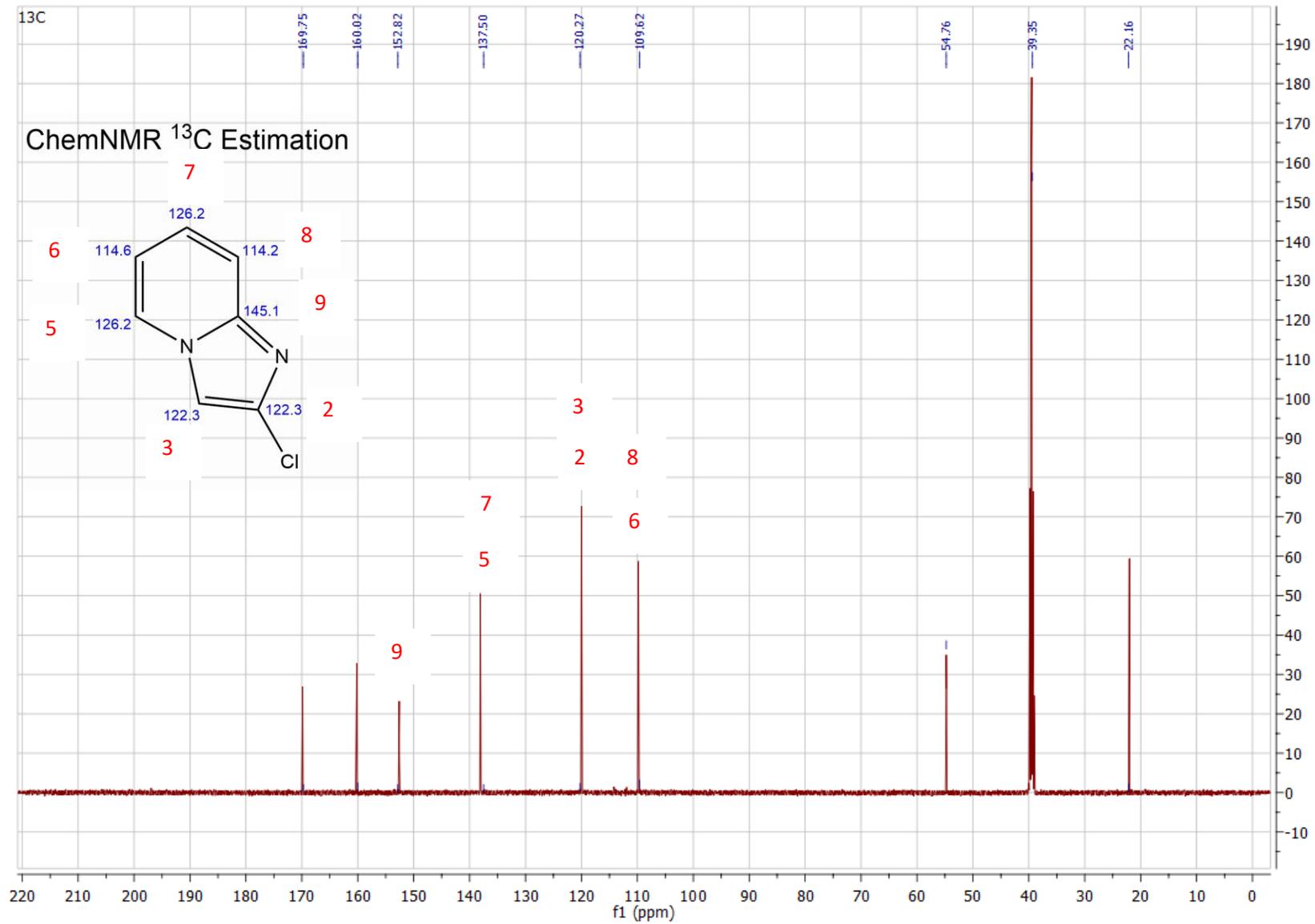
ANEXOS

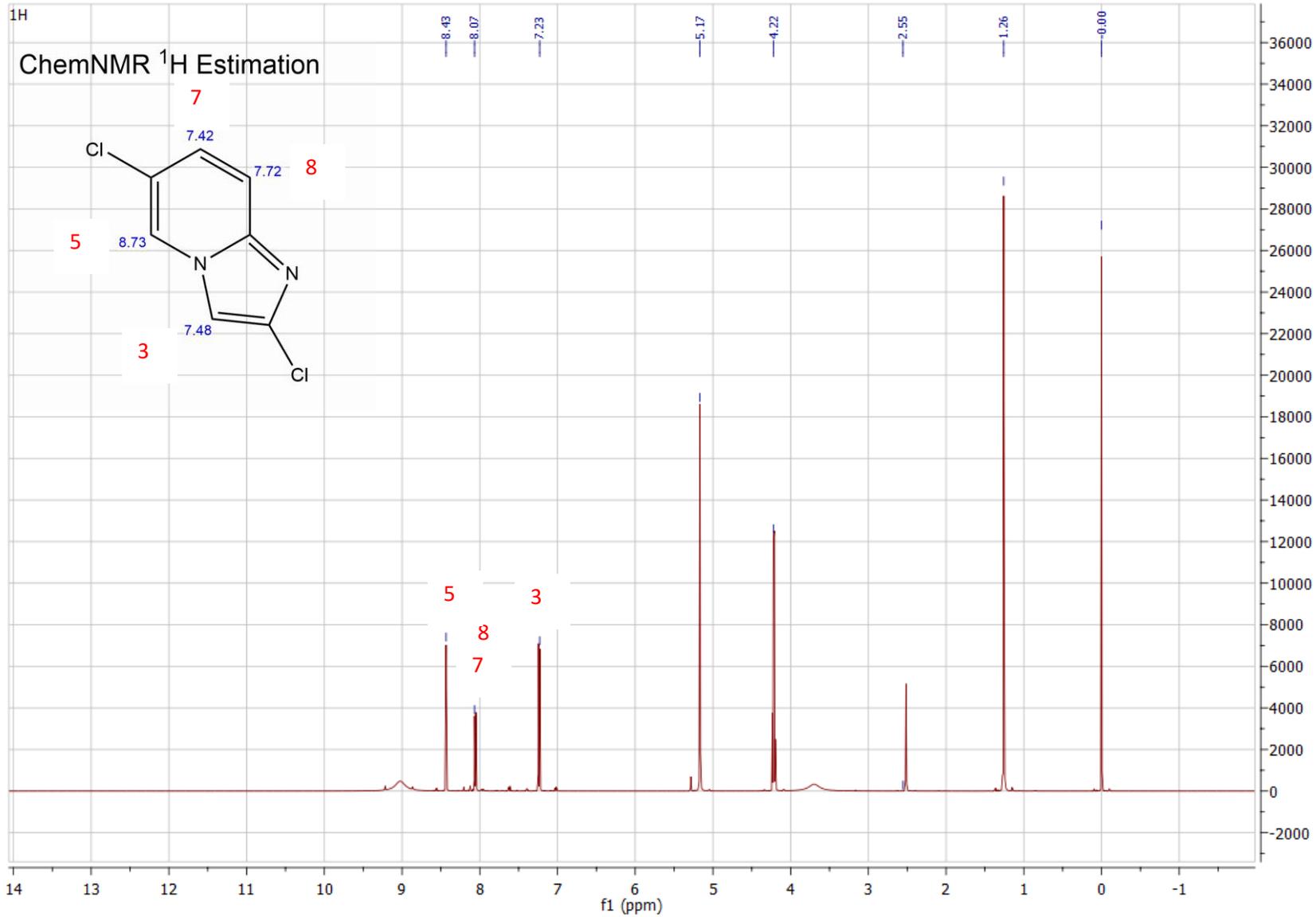
-Espectros de Resonancia Magnética Nuclear con predicciones.

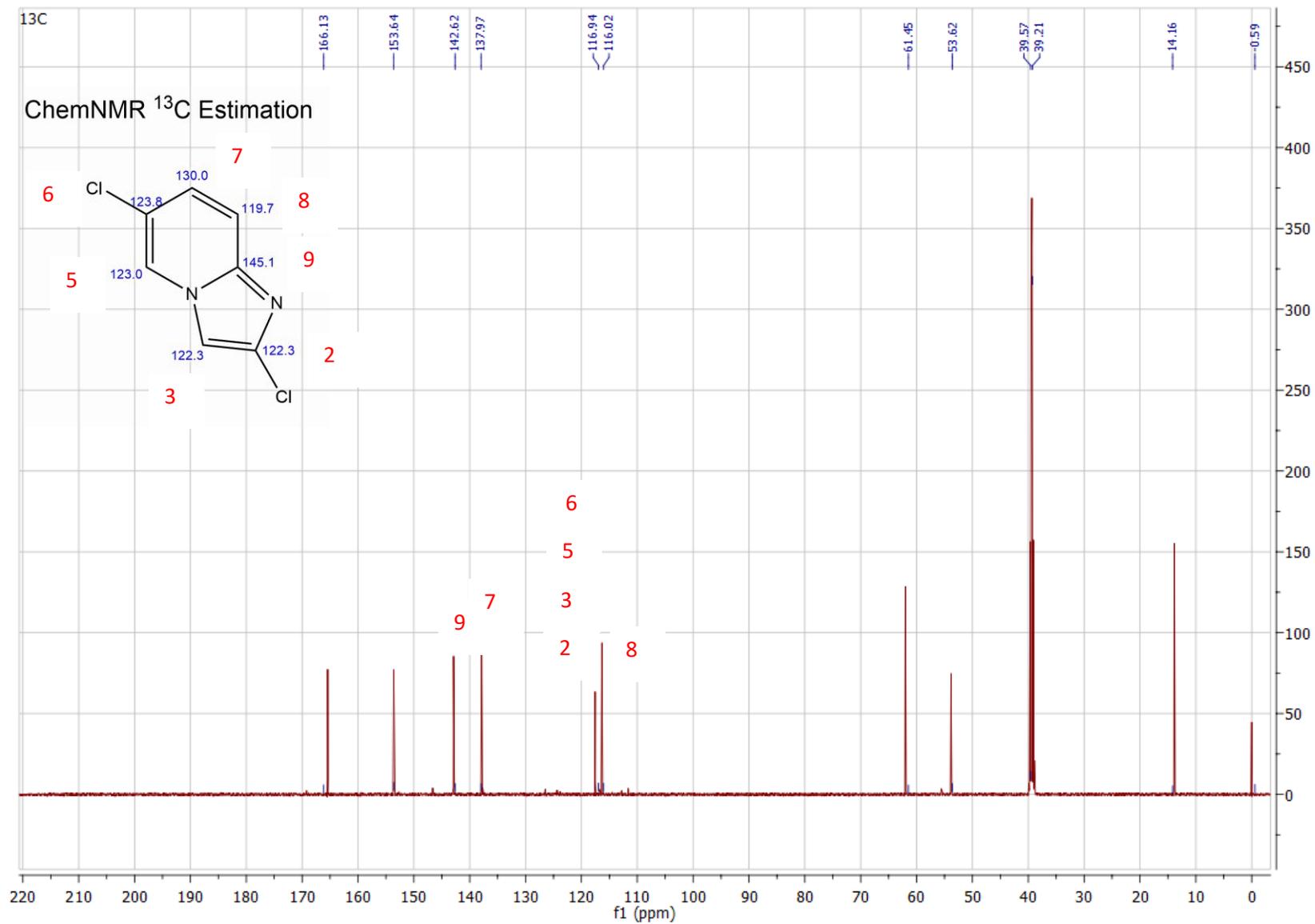


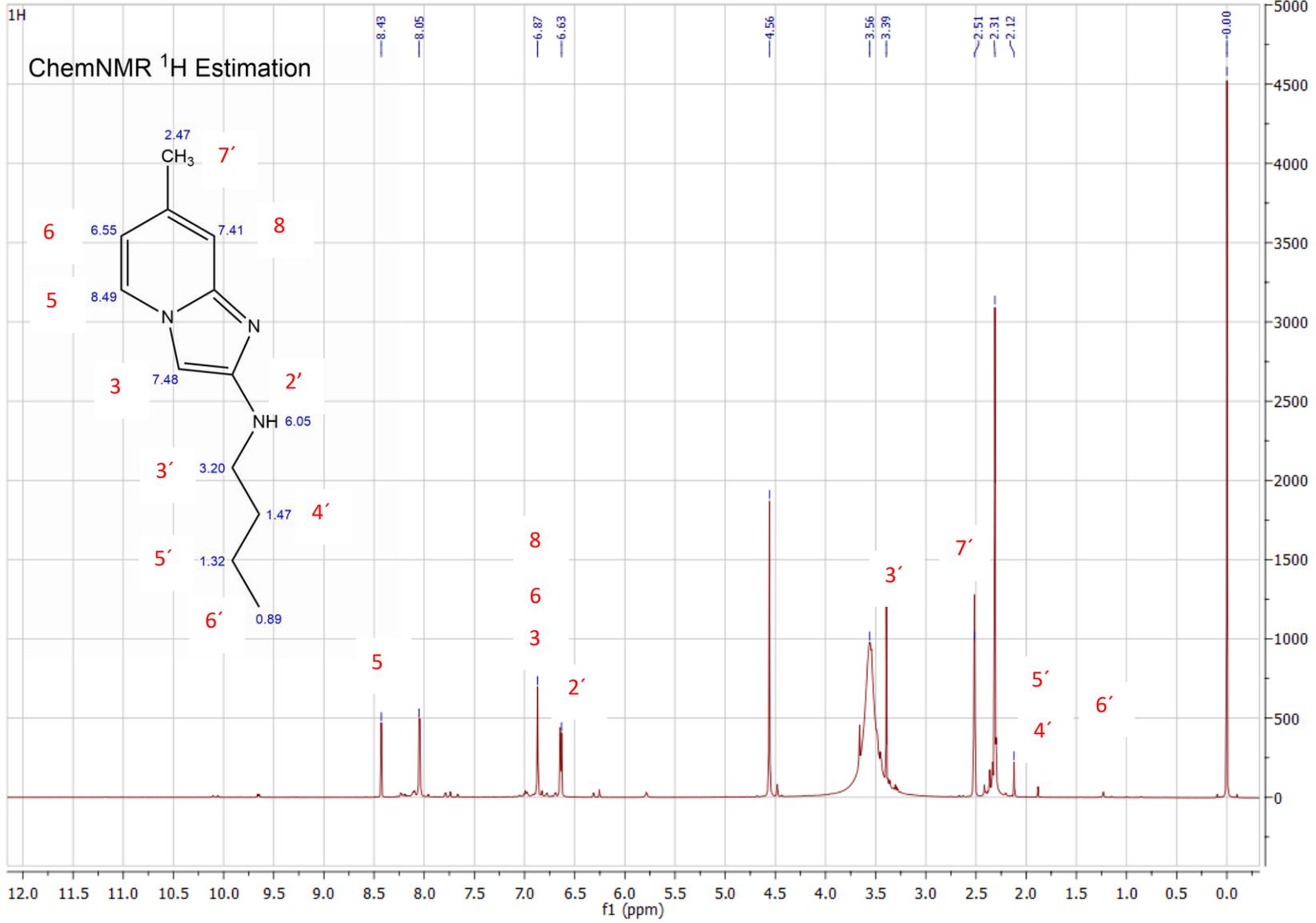


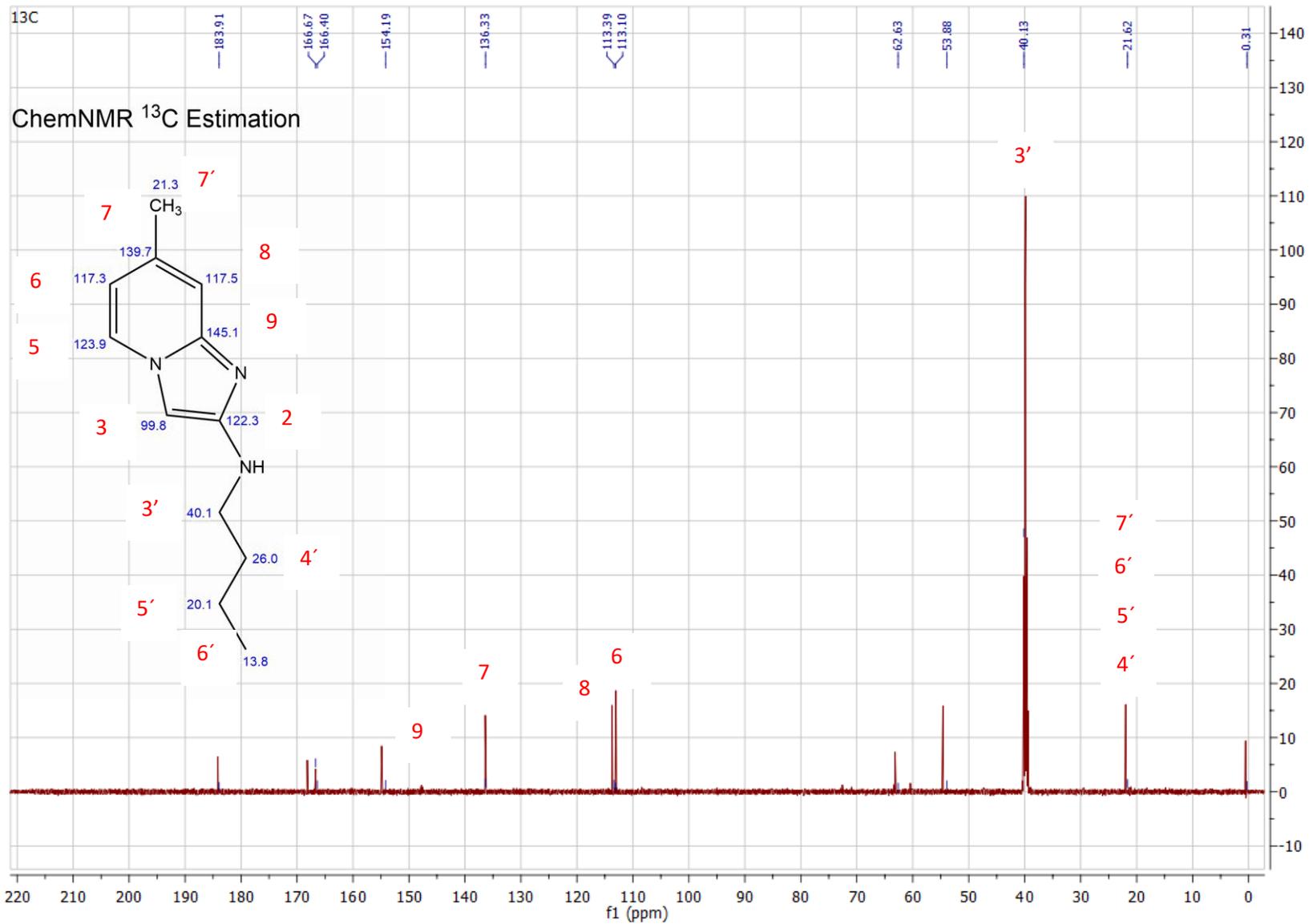


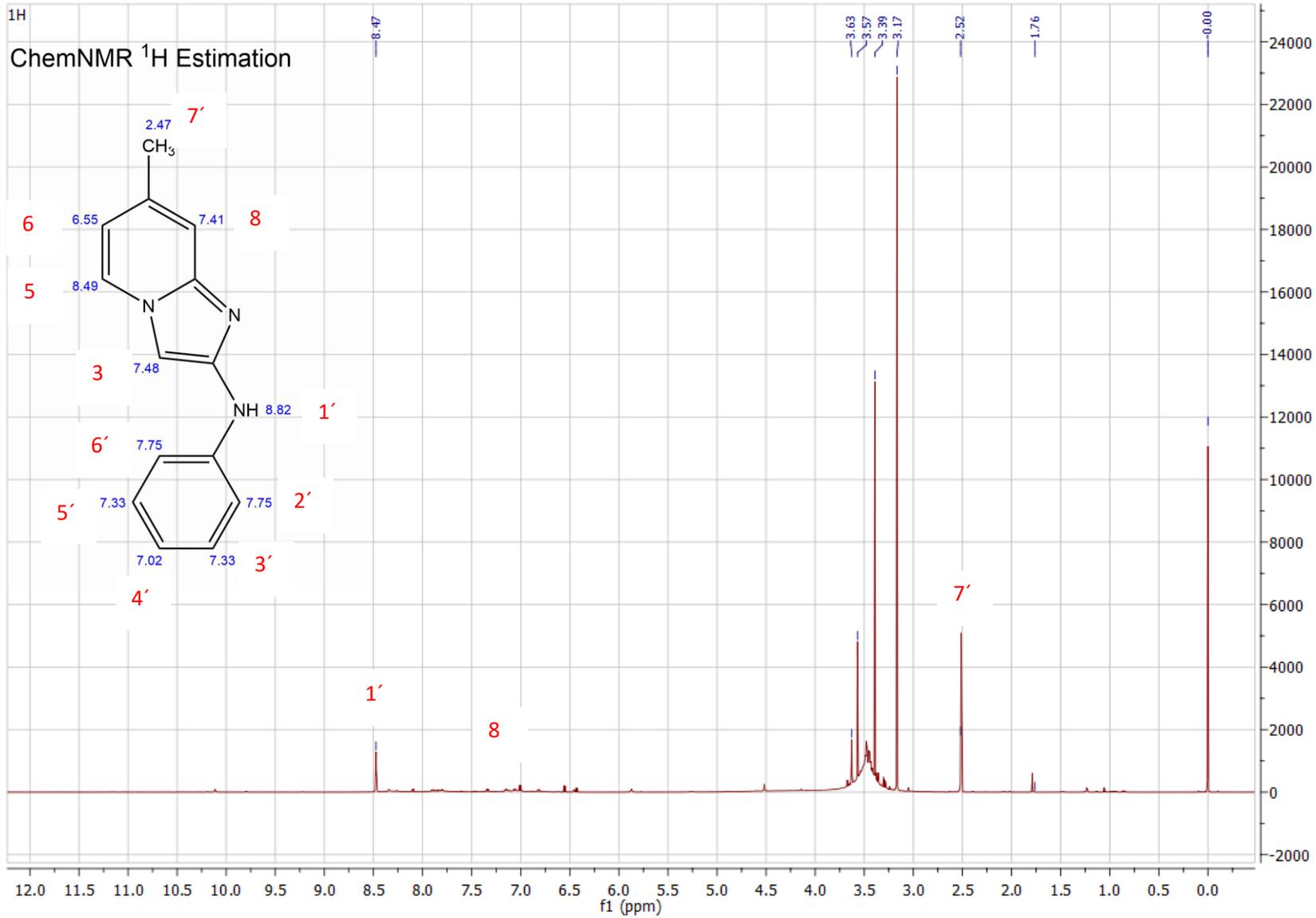






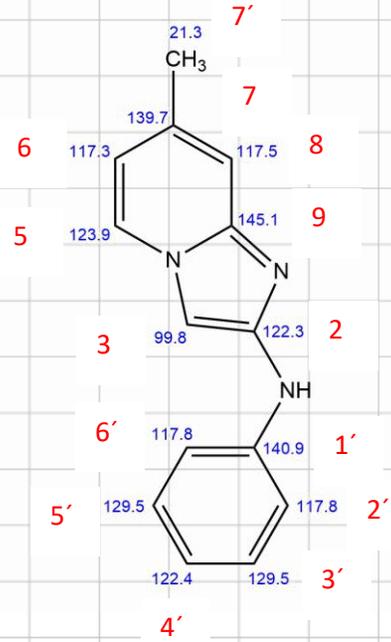




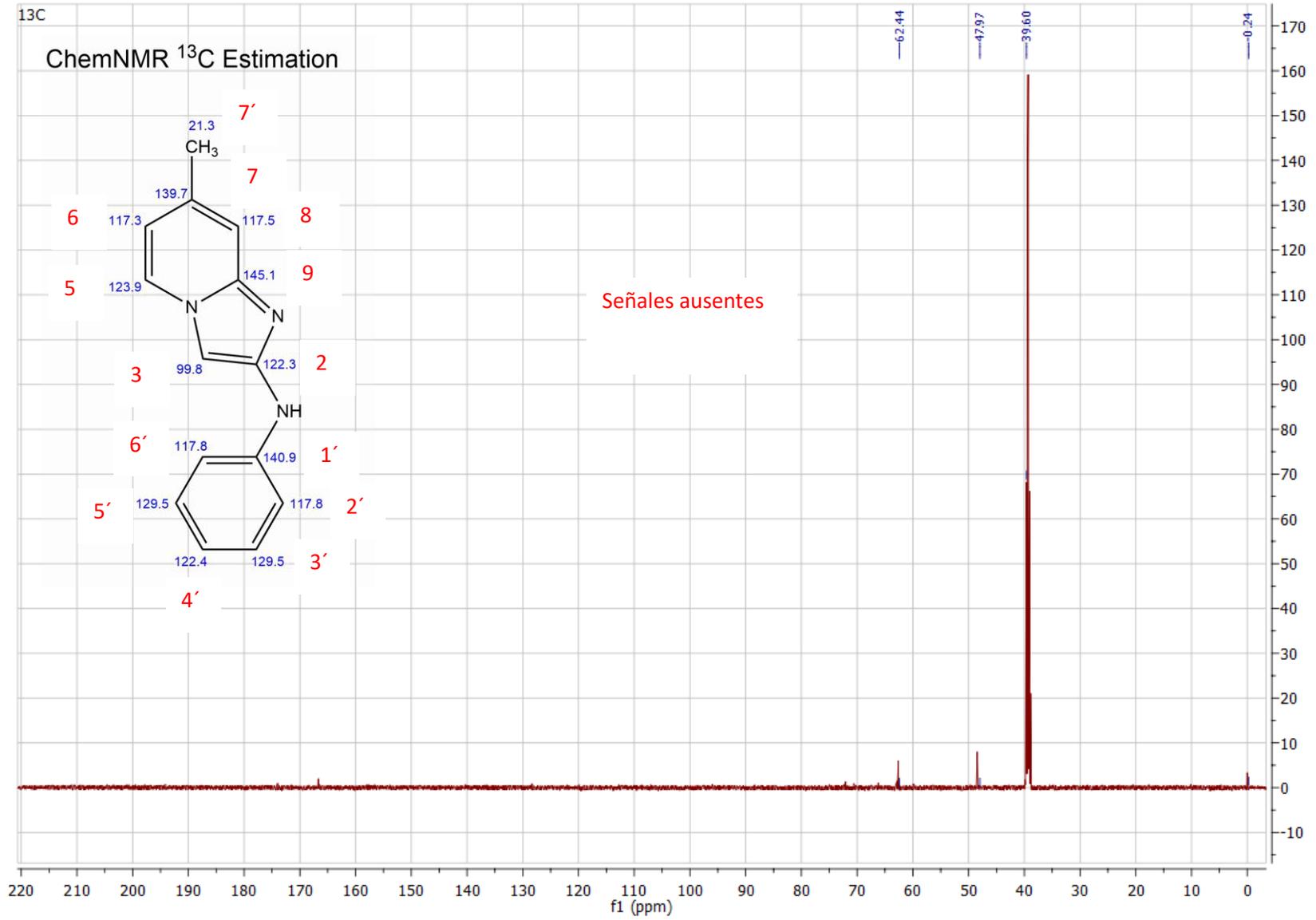


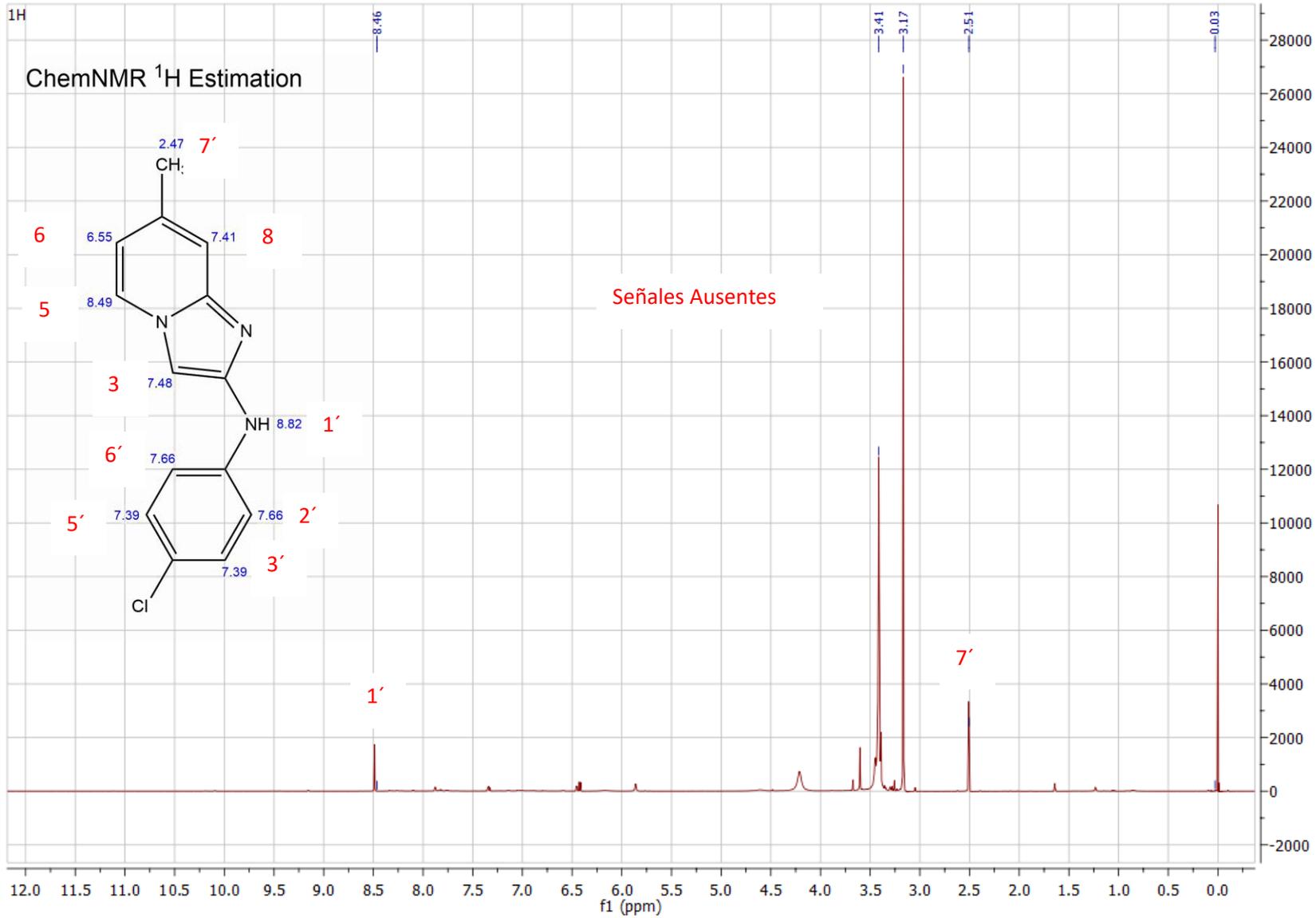
13C

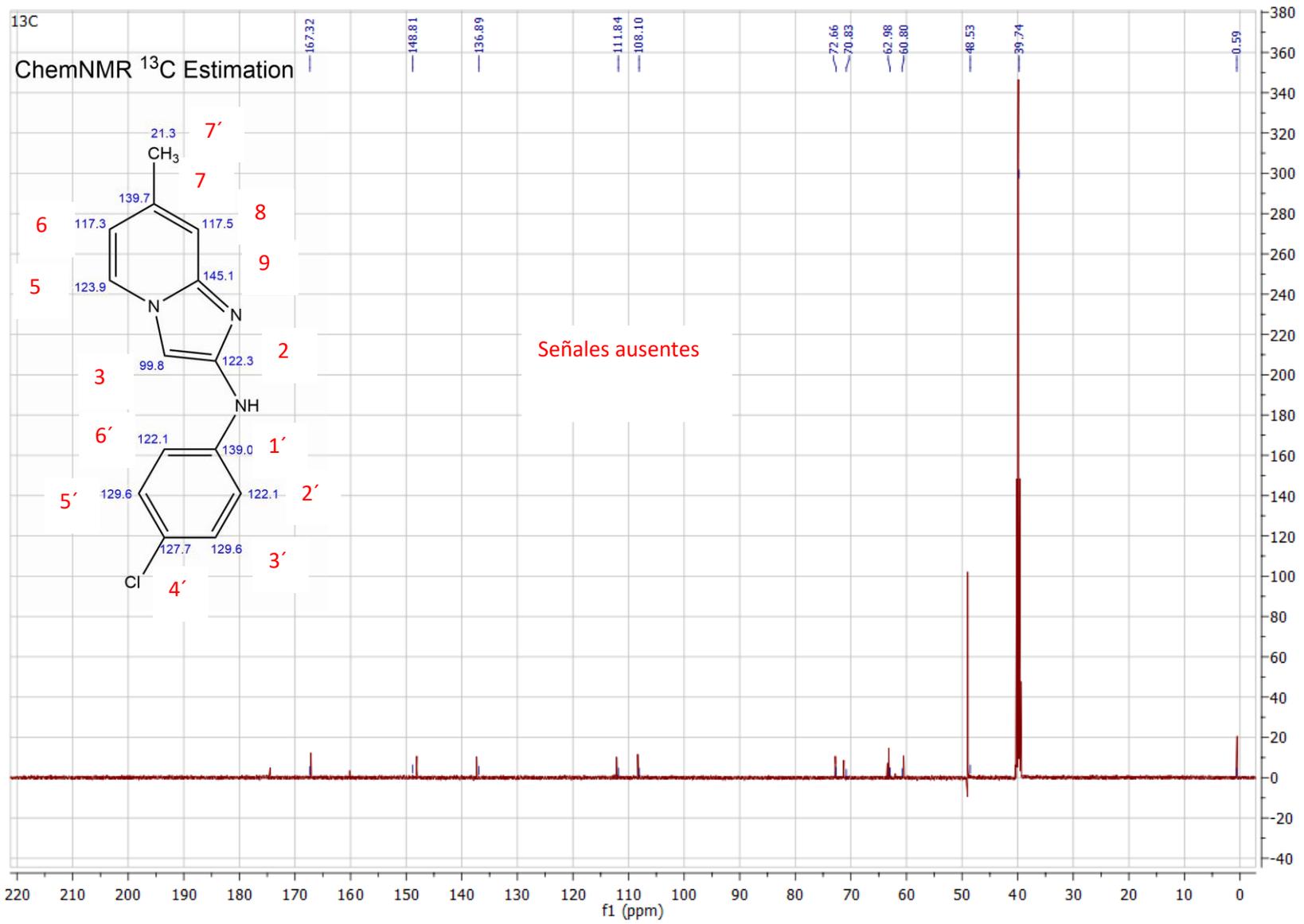
ChemNMR ¹³C Estimation

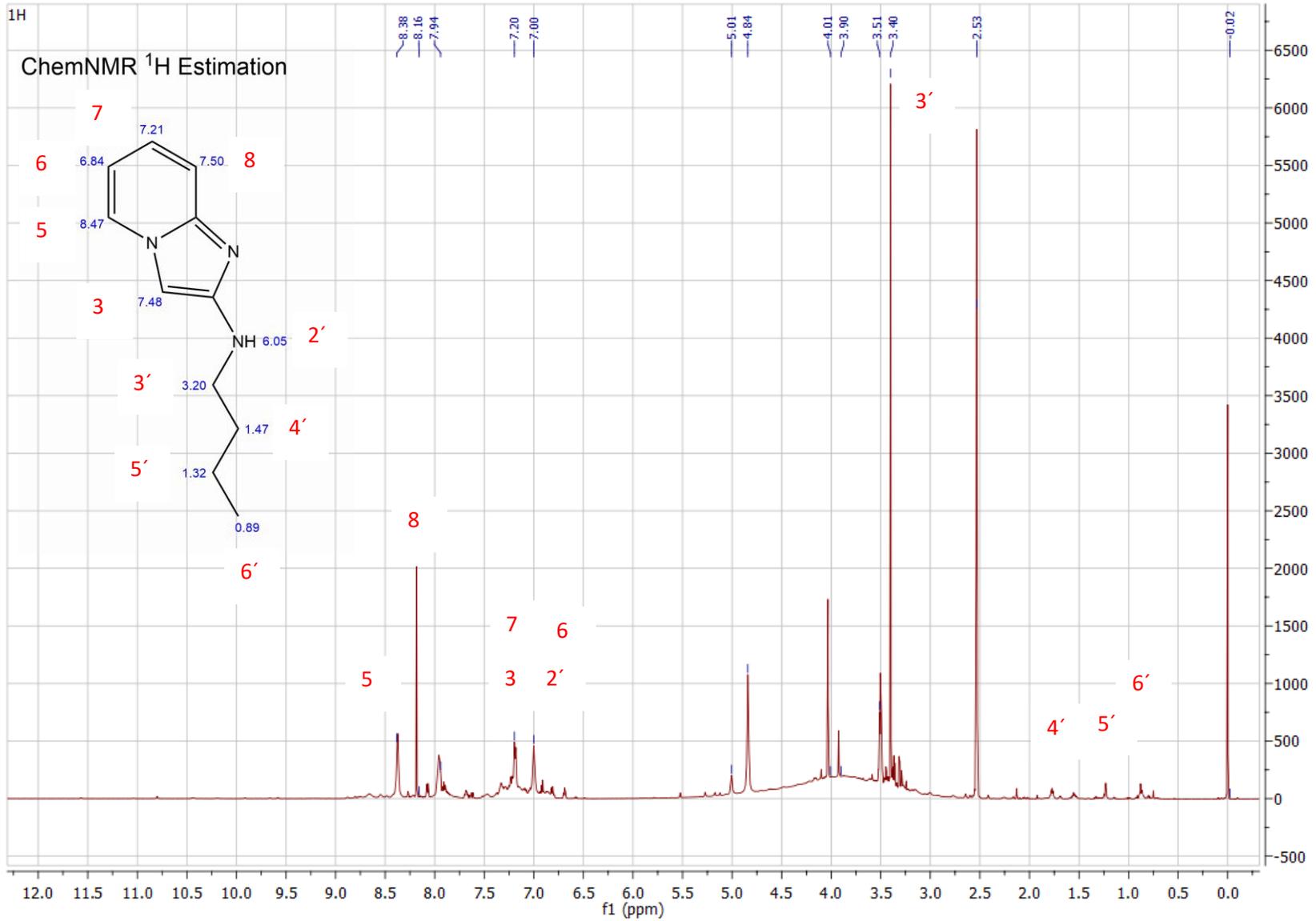


Señales ausentes



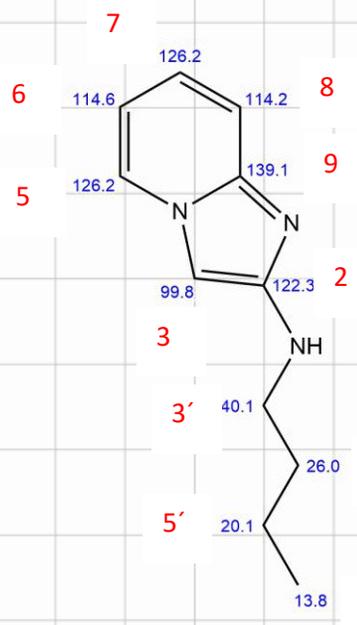






¹³C

ChemNMR ¹³C Estimation



Señales ausentes

62.99
40.39

