

Síntesis de nuevos conjugados de *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles por medio de *O*-alquilación, una reacción sostenible a partir de las pastillas de metronidazol vencidas

Karoll Johana Rueda Olave

Trabajo de Grado para Optar al Título de Químico

Director

Juan Manuel Urbina González

Dr. rer. nat.

Codirector

Vladimir Valentinovich Kouznetsov

PhD, DSc

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2026

Dedicatoria

A mis padres y a mis abuelos, quienes siempre me han dado todo con amor y sacrificio. Esto es por y para ustedes.

A mis hermanas, porque este logro es de las tres.

Agradecimientos

A los profesores Juan Manuel Urbina González, mi director y Vladimir Kouznetsov, mi codirector, por permitirme pertenecer a su grupo de investigación, por el apoyo, la infinita paciencia, la confianza y por la valiosa contribución a mi formación como investigadora.

A los profesores Alirio Palma Rodríguez y Julio Roberto Pinzón Joya, por su significativa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado.

Al Dr. Daniel Ricardo Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Al Laboratorio de Instrumentación Química de la UIS, por el préstamo del equipo de IR.

A la Universidad Industrial de Santander, la Vicerrectoría de Investigación y Extensión VIE y a la Facultad de Ciencias por el apoyo económico brindado en la participación de eventos de divulgación.

A Dios por guiar cada uno de mis pasos, darme fortaleza en los momentos difíciles y hacer esto posible.

A mis papás y a mis abuelos, por su amor incondicional, su apoyo constante y la confianza que siempre depositaron en mí, que me ha permitido llegar hasta donde estoy hoy y convertirme en la persona que soy.

A mis hermanas, Zhury y Evelhyn, por ser mi mayor apoyo, por motivarme cada día, por comprenderme y ayudarme en todo momento, por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía.

A mi amor, por apoyarme aún en la distancia, por esperarme, por ayudarme aun cuando no entendías, por estar conmigo y ser una fuente constante de alegría en mi vida.

A Lina María, mi jefa y amiga, por escucharme, por sus palabras oportunas y por motivarme a seguir adelante.

A mis compañeras del LQOBio, por acompañarme, darme soluciones y motivarme todos estos años. A mis vecinas del LQS, por compartir su conocimiento y brindarme su ayuda cuando lo necesité. Y a mis amig@s de la carrera, con quienes compartí este largo camino lleno de aprendizajes y momentos inolvidables.

A mí, por no rendirme y demostrarme que sí era capaz.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	20
1. Objetivos.....	27
1.1 Objetivo General.....	27
1.2 Objetivos Específicos.....	27
2. Marco teórico	28
2.1 Sistema heterocíclico del imidazol: generalidades y aspectos biológicos	28
2.2 Metronidazol.....	31
2.2.1 Historia, origen e importancia.....	31
2.2.2 Transformaciones químicas	32
2.2.3 Mecanismo de acción.....	34
2.3 Híbridos moleculares, análogos y derivados	37
2.3.1 Híbridos moleculares, análogos y derivados de metronidazol.....	38
2.4 Grupo ariloxilo en diversas moléculas con actividad biológica	42
2.5 Química verde: principios, síntesis y DOZN™, su software de evaluación	43
2.6 Determinación de propiedades fisicoquímicas <i>in silico</i>	46
3. Metodología	48
3.1 Generalidades.....	48
3.1 Aislamiento del principio activo (1) del fármaco metronidazol	49
3.2 Síntesis del precursor principal 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilmetansulfonato (3)	50

3.3 Evaluación cuantitativa de la sostenibilidad (“ <i>verdor/verdocidad</i> ”) para la reacción de sustitución nucleofílica en la síntesis de los derivados 2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)	51
3.4 Predicción del perfil ADMET de los 2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)	52
3.5 Síntesis de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5a-f)	52
3.6 Síntesis verde de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5a-f).....	53
4. Resultados y Discusión	54
4.1 Aislamiento del principio activo (1) del fármaco metronidazol	54
4.2 Síntesis del precursor principal: 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilmetanosulfonato (3)	55
4.3 Evaluación de la “ <i>verdocidad</i> ” (<i>greenness</i>) para la síntesis de los nuevos 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol sustituidos (5a-f)	57
4.4 Estudio <i>in silico</i> de los derivados 2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f).....	61
4.5 Síntesis de los nuevos 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol sustituidos (5a-f).....	78
5. Conclusiones	96
6. Recomendaciones	97
Referencias Bibliográficas	98
Apéndices.....	116

Lista de Tablas

Tabla 1 <i>Resumen de híbridos de metronidazol</i>	41
Tabla 2 <i>Aislamiento de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (1)</i>	54
Tabla 3 <i>Síntesis del 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etilmetanosulfonato (3)</i>	55
Tabla 4 <i>Comparación de condiciones para la reacción de desplazamiento nucleofílico según lo reportado en la literatura usando DOZN</i>	58
Tabla 5 <i>Cuantificación empleando DOZN para la reacción de desplazamiento nucleofílico (Esquema 10)</i>	60
Tabla 6 <i>Valores para el cumplimiento de los parámetros de Lipinski (Barret, 2018)</i>	62
Tabla 7 <i>Parámetros de la Regla de los 5 de Lipinski y ADMET calculados para los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f) y su comparación con su precursor (1)</i>	64
Tabla 8 <i>Predicción de la inhibición de isoenzimas del citocromo P450</i>	71
Tabla 9 <i>Riesgos de toxicidad y drug-likeness score calculados con OSIRIS Property Explorer para los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)</i>	73
Tabla 10 <i>Rangos de la región “Drug-like”</i>	75
Tabla 11 <i>Síntesis de los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)</i>	79

Lista de Figuras

Figura 1 <i>Visión general del análisis del ciclo de vida de medicamentos junto con acciones y estrategias para minimizar el impacto ambiental de la industria farmacéutica</i>	21
Figura 2 <i>Medicamentos derivados de nitroimidazol</i>	24
Figura 3 <i>Mapa del potencial electrostático del imidazol</i>	29
Figura 4 <i>Estructura de los antibióticos azomicina y metronidazol</i>	31
Figura 5 <i>Centros de reactividad del metronidazol</i>	33
Figura 6 <i>Estructura del fármaco erlotinib, utilizado para tratar ciertos cánceres de pulmón.</i> ...	40
Figura 7 <i>Algunos fármacos aprobados por la FDA con el fragmento ariloxilo terminal</i>	43
Figura 8 <i>12 principios de la química verde</i>	44
Figura 9 <i>Radars de biodisponibilidad determinados en SwissADME para los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)</i>	76
Figura 10 <i>Diagrama de “huevo hervido” para el conjunto de moléculas (1) y (5a-f)</i>	78
Figura 11 <i>Producto de eliminación 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (32)</i>	80
Figura 12 <i>Espectros (comparativo) de los IR de los compuestos (1), (3) y (5c)</i>	87
Figura 13 <i>Espectros (comparativo) de los ¹H RMN (400 MHz) de los compuestos (1), (3) y (5c)</i>	89
Figura 14 <i>Espectro ¹³C APT RMN (100 MHz, CDCl₃) del derivado (5c).</i>	90
Figura 15 <i>Espectro COSY del derivado (5c)</i>	91
Figura 16 <i>Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (5c)</i>	91
Figura 17 <i>Espectro HMBC del derivado (5c).</i>	93
Figura 18 <i>Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (5c).</i>	94

Figura 19 <i>Espectro HSQC del derivado (5c)</i>	95
Figura 20 <i>Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (5c)</i>	95

Lista de Esquemas

Esquema 1 <i>Algunos sistemas conjugados de metronidazol</i>	25
Esquema 2 <i>Ruta de síntesis para conjugados ariloxi-metronidazol</i>	26
Esquema 3 <i>Síntesis del imidazol: Reacción de Debus</i>	28
Esquema 4 <i>Estructuras de resonancia del imidazol</i>	29
Esquema 5 <i>Reactividad del imidazol hacia nucleófilos y electrófilos</i>	30
Esquema 6 <i>Mecanismo de acción del metronidazol</i>	35
Esquema 7 <i>Rutas de reducción del metronidazol</i>	36
Esquema 8 <i>Aislamiento del principio activo del metronidazol (1)</i>	49
Esquema 9 <i>Síntesis del precursor principal (3)</i>	50
Esquema 10 <i>Síntesis de los 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazoles (5a-f)</i>	52

Lista de Apéndices

	pág.
Apéndice 1. Espectro FT-IR del 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (1)	116
Apéndice 2. Espectro ¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) del 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (1).....	116
Apéndice 3. Espectro FT-IR del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilmetansulfonato (3)...	117
Apéndice 4. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilmetansulfonato (3).....	117
Apéndice 5 Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, DMSO-d ₆)del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilmetansulfonato (3)	118
Apéndice 6. Espectro FT-IR del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5a) ...	119
Apéndice 7. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5a).....	119
Apéndice 8 Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5a)	120
Apéndice 9. Espectro de FT-IR del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1 <i>H</i> -imidazol (5b)	121
Apéndice 10. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1 <i>H</i> -imidazol (5b).....	121
Apéndice 11 Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, CDCl ₃) del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1 <i>H</i> -imidazol (5b).....	122
Apéndice 12. Espectro de FT-IR del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5c)	123

Apéndice 13. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5c).....	123
Apéndice 14. Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, CDCl ₃) del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5c).....	124
Apéndice 15. Espectro de FT-IR del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5d).....	125
Apéndice 16. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5d).....	125
Apéndice 17. Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5d).....	126
Apéndice 18 Espectro COSY del derivado (5d).....	127
Apéndice 19 Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (5d).....	127
Apéndice 20 Espectro HMBC del derivado (5d).....	128
Apéndice 21 Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (5d).....	128
Apéndice 22 Espectro HSQC del derivado (5d).....	129
Apéndice 23 Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (5d).....	129
Apéndice 24. Espectro de FT-IR del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5e).....	130
Apéndice 25. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5e).....	130
Apéndice 26. Espectro ¹³ C (APT) RMN (100 MHz, CDCl ₃) del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol (5e).....	131
Apéndice 27 Espectro COSY del derivado (5e).	132

Apéndice 28 Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (5e).	132
Apéndice 29 Espectro HMBC del derivado (5e).	133
Apéndice 30 Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (5e).	133
Apéndice 31 Espectro HSQC del derivado (5e).	134
Apéndice 32 Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (5e).	134
Apéndice 33 Espectro de FT-IR del 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (32).....	135
Apéndice 34 Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (32)	135

Acrónimos

AAG α -1-glicoproteína ácida

ADMET absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad

ADN ácido desoxirribonucleico

API active pharmaceutical ingredients - ingredientes farmacéuticos activos

APT test del número de protones unidos

ARG antibiotics resistance genes - genes de resistencia a los antibióticos

ARM antibiotics resistant microbes - microbios resistentes a los antibióticos

ATP adenosín trifosfato

ATR reflectancia total atenuada

BBB blood-brain barrier - barrera hematoencefálica

BOILED-Egg brain or intestinal estimated permeation method - método de permeación
estimada intestinal o cerebral

CC cromatografía en columna

CCF cromatografía de capa fina

CDCl₃ cloroformo deuterado

CL clearance - aclaramiento

COSY experimento de RMN 2D de espectroscopia de correlación

d doblete (multiplicidad en RMN)

dd doblete de dobletes (multiplicidad en RMN)

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO-d6 dimetilsulfóxido deuterado

ESOL estimated solubility - solubilidad estimada

Fd ferroxidina

FDA food and drug administration - administración de alimentos y medicamentos

g gramos

g/mol gramos por mol

GHS globally harmonized system - sistema globalmente armonizado

h horas

HBA hydrogen bond acceptor - aceptores de enlaces de hidrógeno

HBD hydrogen bond donor - donadores de enlaces de hidrógeno

HIA human intestinal absorption - absorción intestinal humana

HMBC experimentos de RMN 2D de correlación heteronuclear a múltiples enlaces

HSQC experimentos de RMN 2D de correlación heteronuclear de un único cuanto

Hz hertzios

IC₅₀ concentración inhibitoria media máxima

IR espectroscopía del Infrarrojo

IUPAC international union of pure and applied chemistry - Unión internacional de química pura y aplicada

J constante de acoplamiento escalar

LCA life cycle assesment - análisis del ciclo de vida

LSF late stage functionalization - modificación de última etapa

m multiplete (en RMN)

MHz megahertzios

mL mililitro

mmol milimol

MTZ metronidazol

MW molecular weight - peso molecular

NAD⁺ nicotinamida adenina dinucleótido

N.B nota bene – nótese bien

nRB number of rotatable bonds - número de enlaces rotables

°C grados Celsius

p.f. punto de fusión

PFOR piruvato ferredoxina oxidoreductasa

PMI intensidad de masa del proceso

PPB plasma protein binding - unión a proteínas plasmáticas

ppm partes por millón

R_f factor de retención

RF residuos farmacéuticos

RMN ¹³C resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H resonancia magnética nuclear de protones

RMN resonancia magnética nuclear

s singulete (multiplicidad en RMN)

SAR structure activity relationship - relación estructura-actividad

SDS safety data sheet o ficha de datos de seguridad

SNC sistema nervioso central

TPSA topological polar surface area - área superficial polar topológica

t triplete (multiplicidad en RMN)

td triplete de dobletes (multiplicidad en RMN)

VIH virus de inmunodeficiencia humana

δ desplazamiento químico

$\bar{\nu}$ número de onda

Resumen

Título: Síntesis de nuevos conjugados de *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles por medio de *O*-alquilación, una reacción sostenible a partir de las pastillas de metronidazol vencidas*

Autor: Karoll Johana Rueda Olave**

Palabras Clave: Metronidazol, síntesis verde, DOZN, S_N2, MTZ-Aril conjugados, ADMET

Descripción: El metronidazol (MTZ) es un compuesto heterocíclico ampliamente utilizado en química medicinal, cuya estructura ha servido como base para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos. Sin embargo, su uso desmedido ha dado lugar a problemáticas asociadas, como la acumulación de residuos farmacéuticos y el incremento de la resistencia a los antimicrobianos. En este contexto, el presente trabajo propone el aprovechamiento de comprimidos vencidos de MTZ como materia prima para la síntesis de nuevos derivados con potencial biológico, que mejoren las propiedades y la eficiencia del precursor, mediante una metodología sostenible, optimizada con base en los principios de la química verde. El principio activo fue aislado y posteriormente modificado a través de una *O*-sulfonación seguida de *O*-arilación tipo S_N2, empleando diferentes fenoles, con grupos dadores y atractores de electrones. Como resultado, se obtuvieron seis derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-(2-ariloxietil) sustituidos, con rendimientos entre moderados y buenos, los cuales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (FT-IR, RMN ¹H y ¹³C). Adicionalmente, se evaluaron sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas *in silico*, mostrando perfiles favorables que sugieren potencial para estudios biológicos posteriores.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Juan Manuel Urbina González, Dr. rer. nat. Codirector: Vladimir Valentinovich Kouznetsov, PhD, DSc.

Abstract

Title: Synthesis of new conjugates of *N*-aryloxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazoles through *O*-alkylation, a sustainable reaction from expired metronidazole tablets *

Author(s): Karoll Johana Rueda Olave**

Key Words: Metronidazole, green synthesis, DOZN, S_N2, MTZ-Aryl conjugates, ADMET

Description: Metronidazole (MTZ) is a heterocyclic compound widely used in medicinal chemistry, whose structure has served as the basis for the development of new bioactive compounds. However, its excessive use has led to associated problems, such as the accumulation of pharmaceutical waste and the increase in antimicrobial resistance. In this context, this work proposes the use of expired MTZ tablets as raw material for the synthesis of new derivatives with biological potential; that improve the properties and efficiency of the precursor, using a sustainable optimized methodology based on the principles of green chemistry. The active ingredient was isolated and subsequently modified through *O*-sulfonation followed by S_N2 *O*-arylation, using different phenols, with electron-donating and electron-withdrawing groups. As a result, six substituted 2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole-1-(2-aryloxyethyl) derivatives were obtained in moderate to good yields, which were characterized using spectroscopic techniques (FT-IR, ¹H and ¹³C NMR). Additionally, their physicochemical and pharmacokinetic properties were evaluated in silico, showing favorable profiles that suggest potential for further biological studies.

*Degree Work

**Faculty of Sciences. School of Chemistry. Director: Juan Manuel Urbina González, Dr. rer. nat. Codirector: Vladimir Valentinovich Kouznetsov, PhD, DSc.

Introducción

La industria farmacéutica es el sector dedicado a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos. La seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos están estrictamente reguladas en la mayoría de los países industrializados, lo que incrementa los costos, especialmente aquellos asociados a los ensayos clínicos (Scherer, 2000). Estas regulaciones aplican en todo el proceso, desde la investigación, el desarrollo y el control de calidad en el proceso de producción, hasta la aprobación de medicamentos antes de su comercialización, así como al precio de mercado y los reembolsos (Kirch, 2008).

Los medicamentos son, en esencia, sustancias químicas diseñadas para interactuar con los sistemas biológicos. Para mejorar su eficacia y minimizar sus efectos negativos, el desarrollo de nuevos fármacos depende en gran parte de la alteración de moléculas orgánicas. Para esto, los científicos especializados en química orgánica producen una amplia gama de medicamentos modificando la estructura de sustancias naturales o sintetizando moléculas completamente nuevas (Kalsar, 2024). El éxito de estos compuestos no se mide solo por su acción terapéutica, sino también por el impacto en todo su ciclo de vida.

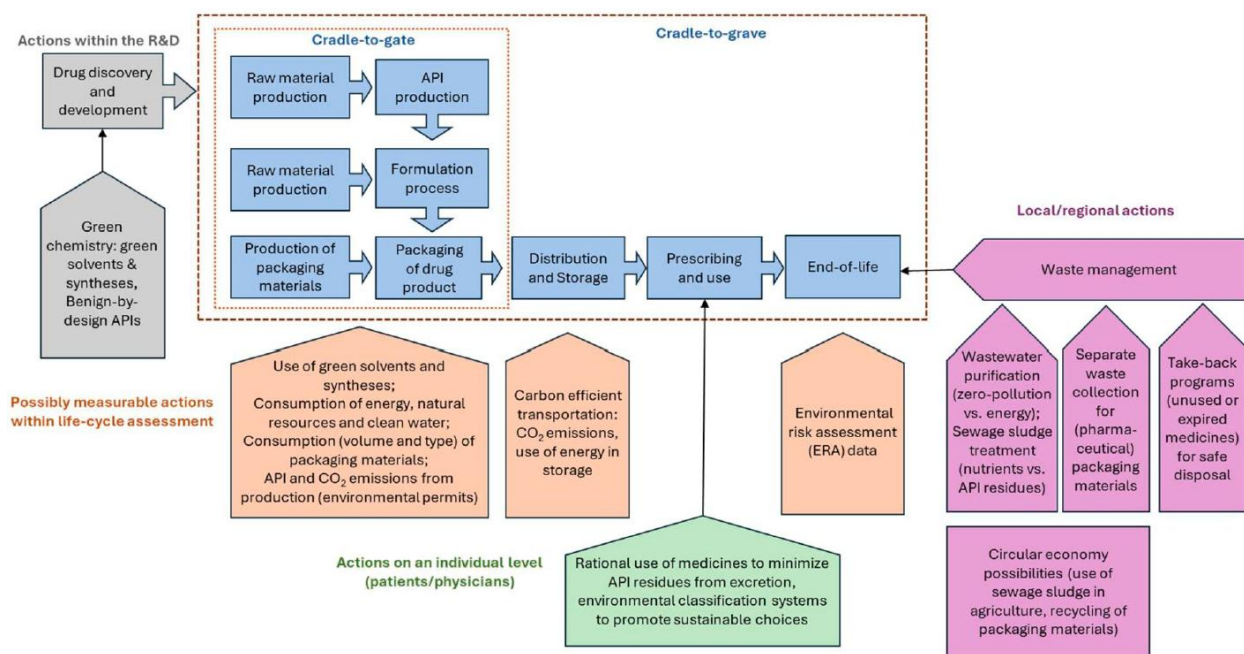
A pesar de los marcos regulatorios y los avances científicos, la industria farmacéutica enfrenta diversas problemáticas que afectan tanto su funcionamiento interno como su relación con la sociedad y el medio ambiente. Entre las más destacadas, y lo que concierne a este trabajo, se encuentran el impacto ambiental y la resistencia a los antimicrobianos.

Los efectos ambientales de los medicamentos surgen desde su producción, incluyendo la distribución y el final de la vida útil, además de la contaminación causada por los residuos farmacéuticos (Riikonen et al., 2024). Para evaluar los impactos ambientales que se producen

durante todo el proceso, se han desarrollado enfoques específicos del análisis del ciclo de vida (LCA). Hoy en día, es necesario adoptar un modelo completo que estudie los medicamentos “desde la cuna hasta la tumba”, es decir, desde la extracción de recursos hasta el fin de su vida útil (Riikonen et al., 2024).

Figura 1

Visión general del análisis del ciclo de vida de medicamentos junto con acciones y estrategias para minimizar el impacto ambiental de la industria farmacéutica



Nota. Tomado de “Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views regarding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry”, por S. Riikonen, J. Timonen, & T. Sikanen, 2024, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 196, 106743.

La síntesis farmacéutica utiliza numerosos insumos y productos, generando a su vez subproductos tóxicos; además, implica un gran consumo de energía y de recursos (Chen et al., 2024). Para minimizar la huella ambiental en la etapa de producción, tal como se presenta en la Figura 1, es necesario adoptar los principios de la Química Verde (Green Chemistry) en las etapas de síntesis y tratamiento, así como la optimización de los procesos para reducir tanto los gastos del consumo como las emisiones. El principal problema para aplicar una *síntesis verde* es que la *materia prima verde* existente no es fácilmente accesible (Mishra et al., 2021), pero... ¿Por qué no utilizar el mismo principio activo del medicamento que ha sido descartado por no uso o vencimiento? Así, tal vez sea posible mitigar otro problema, el manejo de los residuos. Es evidente que el uso de medicamentos ha aumentado significativamente, sobre todo su uso desmedido, generando de esta manera una gran cantidad de residuos farmacéuticos (RF), dando lugar a daños para la salud y el medio ambiente, acompañado por el alto costo de los tratamientos de residuos farmacéuticos (Alnahas et al., 2020; Okeke et al., 2022). Existen lineamientos que permiten gestionar este tipo de RFs según su estado; los residuos sólidos y semisólidos se tratan mediante incineración/pirólisis, encapsulación/inertización y vertederos artificiales, y los residuos líquidos mediante una planta de tratamiento de aguas residuales (Sapkota & Pariatamby, 2023). Sin embargo, es crucial emplear un sistema de gestión de residuos más amigable con el medio ambiente que se ajuste al análisis del ciclo de vida (LCA), es decir, que permita reducir, reutilizar y reciclar, para generar sostenibilidad y contribuir con una economía circular (Sapkota & Pariatamby, 2023; Viegas et al., 2022).

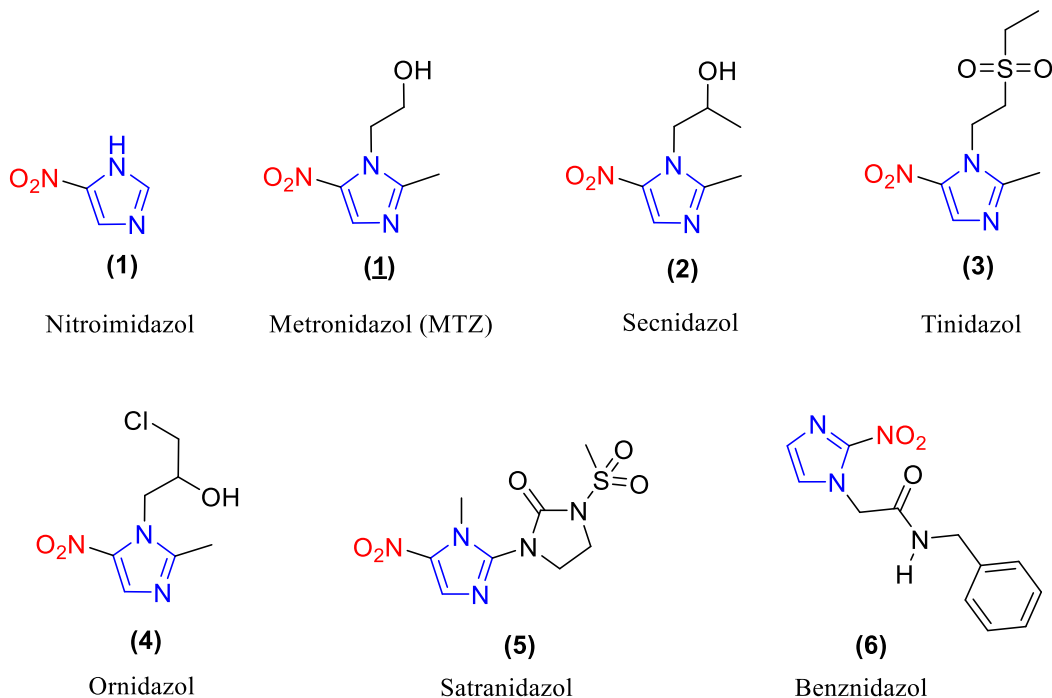
Bajo esta consideración, siendo un punto clave de interés, se encontró que los ingredientes farmacéuticos activos (API) de ciertos medicamentos se pueden recuperar (extraer y purificar) y

reutilizar para desarrollar nuevas formulaciones, mediante un proceso ecológico y de bajo costo (Alshemari et al., 2020).

Los residuos farmacéuticos, además de ser peligrosos para la salud y el medio ambiente, con su acumulación y falta de tratamiento, podrían conducir a la aparición de microbios resistentes a los antibióticos (ARM) y a la propagación de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) (Okeke et al., 2022). La aparición de los ARM no es un problema reciente; de hecho, desde el inicio del descubrimiento de los antibióticos, las bacterias resistentes se volvieron comunes en el ámbito clínico (Aghamohammad & Rohani, 2023). Sin embargo, el problema actual es el crecimiento acelerado de estas bacterias resistentes y la ausencia de nuevos tipos de antimicrobianos (Rai et al., 2013).

Estas problemáticas plantean un desafío para los científicos encargados del desarrollo de métodos prácticos, eficientes y sostenibles de fabricación de productos farmacéuticos, implicando la disminución (hasta la eliminación) de desechos tóxicos, el uso de reactivos provenientes de fuentes renovables y la reducción del uso de disolventes convencionales.

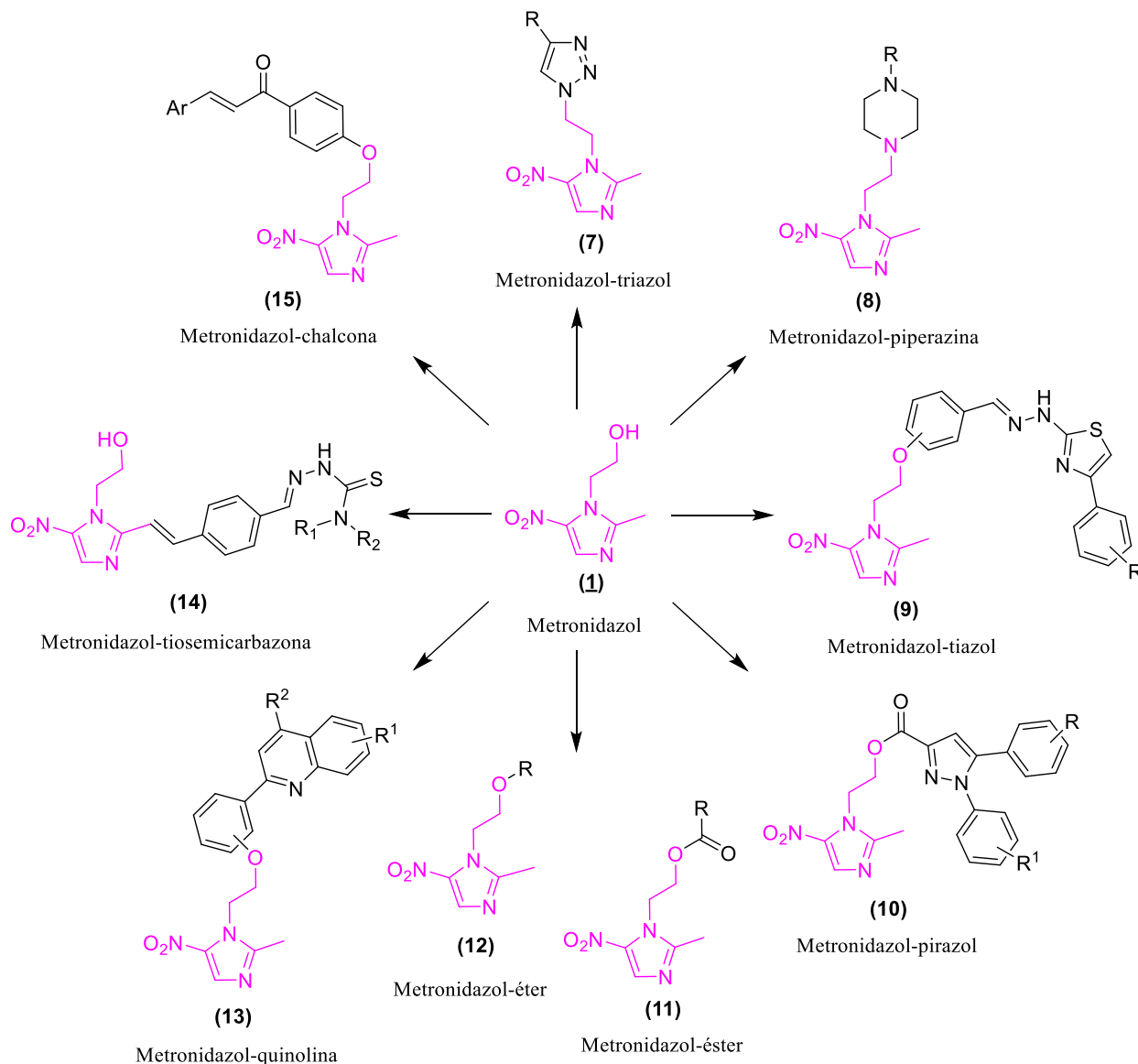
En consonancia con lo anterior, y continuando con el estudio de uno de los compuestos heterociclos más importantes de la química orgánica, los nitroimidazoles, se desarrolló esta investigación. Los nitroimidazoles pertenecen al conjunto de heterociclos más versátiles empleados en la medicina, gracias a su amplio espectro de actividad contra parásitos y bacterias. Esto se evidencia en la gran cantidad de compuestos aprobados y empleados para combatir enfermedades infecciosas (Figura 2); entre ellos se destacan los compuestos conocidos como metronidazol (**1**), secnidazol (**2**), tinidazol (**3**), ornidazol (**4**), satranidazol (**5**), benznidazol (**6**), entre otros (Kannigadu & N'Da, 2020; Nepali et al., 2019).

Figura 2*Medicamentos derivados de nitroimidazol*

El metronidazol (MTZ) es un medicamento que ha sido empleado durante más de 58 años como antibiótico y antiparasitario, contra la enfermedad de Crohn, la rosácea, tricomoniasis, amebiasis y giardiasis (Bendesky & Menéndez, 2001). La actividad química y biológica del metronidazol y sus derivados sigue siendo un tema de gran interés en el área de la química medicinal, y es por esto que se continúan investigando sus conjugados (Kannigadu & N'Da, 2020; Patel et al., 2021). Los sistemas conjugados metronidazol-triazol (7), metronidazol-piperazina (8), metronidazol-tiazol (9), metronidazol-pirazol (10), metronidazol-éster (11), metronidazol-éter (12), metronidazol-quinolina (13), metronidazol-tiosemicarbazona (14), y metronidazol-chalcona (15), son unos de los tantos conjugados sintetizados y estudiados en los últimos años, con potencial actividad anti-microbiana y anti-parasitaria, entre otros tipos de actividad (Esquema 1) (Patel et al., 2021). Estos sistemas se refieren a nuevas entidades químicas diseñadas mediante la combinación

Esquema 1

Algunos sistemas conjugados de metronidazol



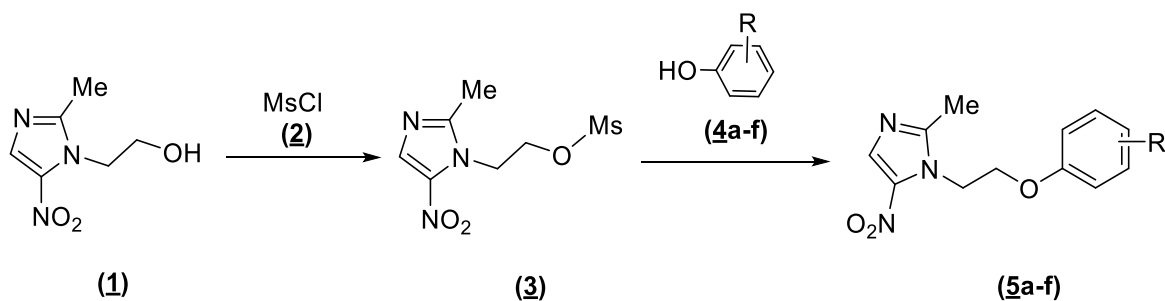
(7) $R = -CH_2-OR^1$; $R = R^2$; $R = CH_2-NH-R^3$. $R^1 = Ph$, $R^1 = 4-MeC_6H_4$, $R^1 = 4-i-PrC_6H_4$, $R^1 = 4-t-BuC_6H_4$, $R^1 = 4-CHOC_6H_4$, $R^1 = 2-ClC_6H_4$, $R^1 = 4-NO_2C_6H_4$, $R^1 = 2,3-diMeC_6H_3$; $R^2 = CH_2Br$, $R^2 = 4-FC_6H_4$, $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $R^2 = Bn$, $R^2 = 3-tiofeno$, $R^2 = Ph$; $R^3 = Ph$, $R^3 = 4-MeC_6H_4$, $R^3 = 4-FC_6H_4$, $R^3 = 4-ClC_6H_4$, $R^3 = 4-BrC_6H_4$. (8) $R = -CH(C_6H_4)_2$, $R = 4-OMe-C_6H_4$, $R = 2-Cl-C_6H_4$, $R = CH(4-Cl-C_6H_4)C_6H_4$, $R = 2-OMe-C_6H_4$. (9) $R = 2-Br$; $R = H$; $R = 4-OMe$; $R = 4-CF_3$. (10) $R = 4-OMe$, $R^1 = H$; $R = 4-OMe$; $R^1 = 4-Cl$. (11) y (12) $R = -mentol$; $R = -timol$; $R = -carvacrol$; $R = -eugenol$. (13) $R^1 = H$, $R^2 = Ph$; $R^1 = H$, $R^2 = Me$; $R^1 = 6-Cl$, $R^2 = Ph$; $R^1 = 6-Br$, $R^2 = Ph$; $R^1 = 7,8-diCl$, $R^2 = Ph$; $R^1 = 7-F$, $8-Cl$, $R^2 = Ph$; $R^1 = 6-NO_2$, $R^2 = Ph$. (14) $R = ciclohexilamina$; $R = ciclooctilamina$; $R = 2-toluidine$; $R = 4-toluidine$; $R = N-metilbenzilamina$; $R = pirrolidina$; $R = hexametilenimina$; $R = 4-metilpiperidina$; $R = N-fenilpiperidina$; $R = 2-clorobenzilamina$; $R = 1,2,3,4-tetrahydroquinolina$. (15) $Ar = 3,5-diF-C_6H_4$; $Ar = 3-Cl-C_6H_4$; $Ar = 3-Br-C_6H_4$.

de dos o más fragmentos bioactivos en una sola molécula, de tal manera que cada uno aporta características y propiedades específicas, logrando así efectos terapéuticos mejorados, una mayor selectividad, actividad frente a múltiples dianas biológicas e incluso una reducción de la toxicidad o efectos adversos.

Con el propósito de contribuir a la química medicinal en el desarrollo de nuevos antibióticos y la lucha contra la resistencia microbiana y genética (ARM/ARG), de la mano con los principios de la química verde (para mitigar la problemática ambiental), este trabajo exploró la preparación de conjugados del tipo ariloxi-metronidazol (Esquema 2), con posible actividad antibacteriana, empleando y cuantificando condiciones verdes, donde se destaca la reutilización de pastillas vencidas de metronidazol, el uso de disolventes alternativos y la optimización del proceso de síntesis.

Esquema 2

Ruta de síntesis para conjugados ariloxi-metronidazol



COMPUESTO	5a	5b	5c	5d	5e	5f
R	2-Cl	2-NO ₂	4-SMe	2,3-diMe	2,5-diMe	2,6-di- <i>t</i> Bu-4-Me

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Demostrar la utilidad práctica del principio activo, 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etanol, proveniente de pastillas de metronidazol vencidas, en la obtención de nuevos híbridos nitroimidazólicos tipo *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles con posible actividad biológica.

1.2 Objetivos Específicos

Aislar el principio activo de pastillas vencidas de metronidazol, 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etanol (**1**).

Realizar los estudios *in silico* de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los compuestos a sintetizar.

Estudiar y cuantificar las condiciones apropiadas (más verdes) de las reacciones a realizar, incluyendo parámetros como disolvente, temperatura, cantidad y tiempos de reacción.

Realizar la síntesis de los híbridos *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles (**5**) a partir del metanosulfonato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo (**3**) y diferentes fenoles (**4**).

Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos (FT-IR, RMN ¹H y ¹³C) y espectrométricos (GC-MS).

Preparar las muestras de los compuestos finales para posterior estudio de actividad biológica.

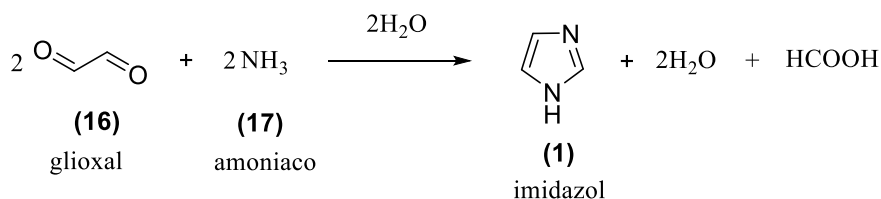
2. Marco teórico

2.1 Sistema heterocíclico del imidazol: generalidades y aspectos biológicos

Entre los compuestos heterocíclicos basados en nitrógeno, el imidazol (**1**) desempeña un papel muy importante en los seres humanos (Tolomeu & Fraga, 2023). Se sintetizó por primera vez en 1858 por Debus (Debus, 1858), a partir de la condensación de glioxal (**16**) y amoniacio (**17**) (Esquema 3) (Agarwal, 2022; Ji Ram et al., 2019) y desde entonces, se han desarrollado numerosos compuestos basados en imidazol, tanto que este heterociclo aún es considerado fundamental en investigación debido a su alto potencial en la síntesis de fármacos medicinales, agroquímicos, materiales sintéticos, aceptores de electrones artificiales, ligandos supramoleculares, catalizadores biomiméticos, entre otros (L. Zhang et al., 2014). Este amplio campo de aplicaciones resulta de las características estructurales y las propiedades fisicoquímicas propias del imidazol.

Esquema 3

Síntesis del imidazol: Reacción de Debus

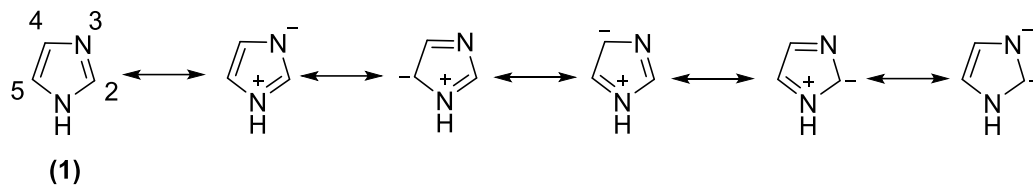


El imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$) o 1,3-diazol según la nomenclatura IUPAC, es un heterociclo de 5 miembros, constituido por 3 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno en la primera y la tercera posición; es altamente polar a causa de estos átomos de nitrógeno (que otorgan un momento dipolar), es un compuesto aromático debido a la presencia de 6 electrones π en el sistema (sus enlaces dobles conjugados facilitan la deslocalización de estos electrones a lo largo de todo el

anillo generando así diferentes estructuras en resonancia), con una geometría plana, lo que permite mantener una conjugación continua y estable (Bhatnagar et al., 2011; Joule & Mills, 2010).

Esquema 4

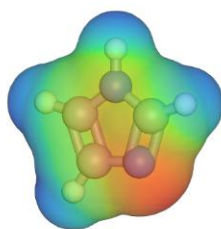
Estructuras de resonancia del imidazol



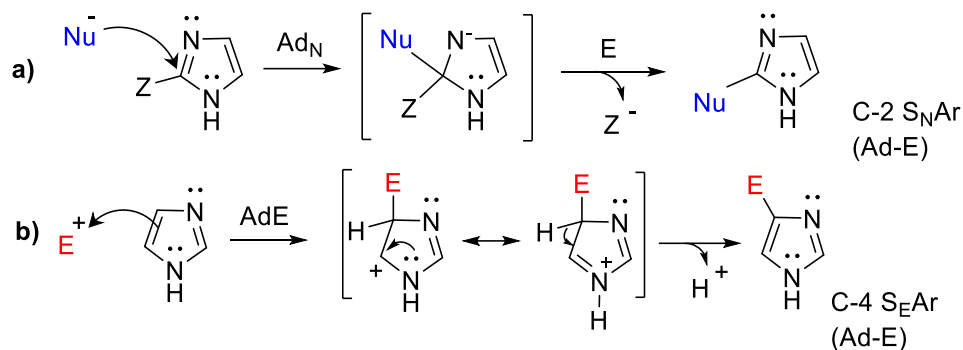
Gracias a la deslocalización por resonancia se aumenta la basicidad de los átomos de nitrógeno; el imidazol puede actuar como ácido y como base, haciendo posibles los ataques de electrófilos y nucleófilos (Agarwal, 2022). El N-3 acepta una interacción de hidrógeno, mientras que el N-1, al ser relativamente ácido, dona su hidrógeno a una interacción (Tolomeu & Fraga, 2023).

Figura 3

Mapa del potencial electrostático del imidazol



Como se observa en la Figura 3, la densidad electrónica en C-4 y C-5 es igual (1,056), y es mayor que en C-2 (0,884), por lo tanto, es lógico que la sustitución electrofílica se presente en los carbonos C-4 o C-5 donde la densidad electrónica es mayor (Esquema 5a), mientras que en el carbono C-2, es más probable la sustitución nucleofílica por su carácter electrofílico (Esquema 5b) (Ji Ram et al., 2019; Tlahuext Aca, 2014).

Esquema 5*Reactividad del imidazol hacia nucleófilos y electrófilos*

Una característica adicional que se evidencia en los imidazoles mono-sustituídos es la presencia de dos formas tautoméricas, ya que el átomo de hidrógeno puede estar ubicado en cualquiera de los dos átomos de nitrógeno presentes en el anillo. Su rápido equilibrio dificulta el aislamiento de las dos especies; sin embargo, según el tipo de sustituyente, el equilibrio puede desplazarse hacia una de las formas (Alvarez-Builla et al., 2011). Según la aplicación del imidazol, es importante tener en cuenta este efecto, ya que puede afectar la estabilidad, la reactividad y sus interacciones.

La existencia de tautómeros y la capacidad de actuar tanto como ácido y como base, permite al imidazol participar en múltiples reacciones químicas y establecer diversos tipos de enlaces, tales como enlaces de hidrógeno y de coordinación, interacciones ion-dipolo, catión- π , apilamiento π - π , efectos hidrofóbicos, dipolo-dipolo o fuerzas de van der Waals, logrando así diferentes interacciones en los seres vivos y en diferentes áreas.

En el campo biológico, el imidazol está presente en algunas proteínas y ácidos nucleicos; también puede unirse a varias enzimas y receptores en sistemas biológicos, modulando su actividad y participando en procesos metabólicos, siendo así un componente clave para el

mecanismo de acción de sus derivados farmacéuticos (Agarwal, 2022; Tolomeu & Fraga, 2023; L. Zhang et al., 2014).

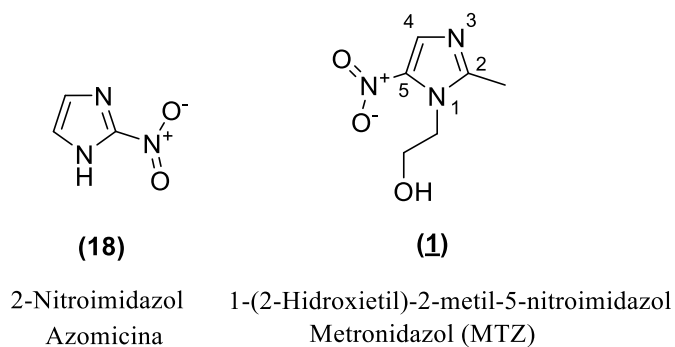
2.2 Metronidazol

2.2.1 Historia, origen e importancia

Desde el descubrimiento de la actividad de los nitroimidazoles como antibióticos, la estructura heterocíclica y el grupo nitro se han destacado como puntos clave para estudiar esta actividad. El primer antibiótico con el sistema heterocíclico del imidazol y el grupo nitro se obtuvo en 1953, cuando Maeda y colaboradores aislaron, a partir del cultivo de bacterias *Streptomyces eurocidicus*, una sustancia antibiótica (bacterioestática) llamada azomicina (Maeda et al., 1953). Dos años después, en 1955, se confirmó su estructura mediante un estudio espectral realizado por Nakamura, estableciendo la azomicina como el 2-nitroimidazol (Nakamura, 1955).

Figura 4

Estructura de los antibióticos azomicina y metronidazol



La azomicina mostró tener actividad microbicida contra el protozoo patógeno *Trichomonas vaginalis* (agente causante de la tricomoniasis); sin embargo, resultó ser demasiado tóxica para uso clínico, lo que inspiró el diseño y la síntesis de análogos efectivos y más seguros (Nicolaou & Rigol, 2018). Uno de estos análogos importantes, con alta potencia y baja toxicidad, es el

metronidazol, sintetizado a finales de la década de los 50 por Cosar y Julou (Bendesky & Menéndez, 2001).

El campo de acción del metronidazol (MTZ, C₆H₉N₃O₃) es bastante extenso gracias a los estudios realizados a lo largo de los años. Inicialmente se desarrolló con el propósito de combatir la tricomoniasis; sin embargo, en 1962 se descubrió, por casualidad, su actividad para tratar también la gingivitis ulcerosa (Dingsdag & Hunter, 2018). Posteriormente, su uso se amplió al demostrar efectividad para combatir infecciones provocadas por otros protozoarios, como la *Entamoeba histolytica* y la *Giardia lamblia*, causantes de la amebiasis y la giardiasis respectivamente (Ang et al., 2017), e infecciones por bacterias anaerobias, tanto gram-negativas como gram -positivas, incluyendo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* y *Helicobacter pylori* (responsables de afecciones intraabdominales y de tejidos blandos) (Ang et al., 2017; Patel et al., 2021). Otras aplicaciones del metronidazol incluyen el tratamiento de la enfermedad de Crohn, diversas afecciones dérmicas como la rosácea, el acné vulgar y la dermatitis perioral, entre otras, algunas aún en evaluación (Bendesky & Menéndez, 2001).

2.2.2 Transformaciones químicas

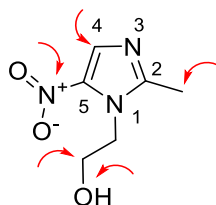
La estructura privilegiada del metronidazol le permite experimentar varias transformaciones químicas que son cruciales para su mecanismo de acción y están directamente relacionadas con su diversa actividad. Así mismo, estas transformaciones facilitan el desarrollo de nuevos análogos derivados de MTZ sobre nuevas dianas biológicas.

El metronidazol tiene diferentes centros reactivos alrededor de toda su estructura, tal como se observa en la Figura 5. De estos, el grupo nitro (-NO₂) destaca debido a su alta polaridad y a su capacidad de actuar bajo ciertas condiciones como electrófilo; cabe recalcar que la base de la

derivatización del metronidazol radica en las transformaciones del grupo nitro, específicamente en la reducción, siendo esta la más destacada. Además de la reducción, un nitrocompuesto puede modificarse y facilita otras reacciones como las de alquilación, sustitución nucleofílica, halogenación, hidrólisis, eliminación, reacción de Michael, reacción de Henry, entre otras (Ono, 2001). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el grupo nitro es necesario para la actividad biológica del metronidazol, por lo cual no es conveniente modificarlo.

Figura 5

Centros de reactividad del metronidazol



Otro centro de reactividad importante es la cadena de hidroxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), la cual posee hidrógenos α y un alcohol primario que confieren a la molécula la reactividad característica de estos grupos. El fragmento del hidroxilo ($-\text{OH}$) presenta gran variedad de reacciones como deshidratación (eliminación), oxidación, esterificación (acilación), sulfonación y formación de éteres por síntesis de Williamson. En los hidrógenos α unidos al carbono adyacente al hidroxilo pueden ocurrir reacciones de alquilación y halogenación (Carey & Giuliano, 2014). Esta diversidad de transformaciones permite formar diferentes compuestos híbridos o derivados de metronidazol con potencial interés biológico.

Por último, el metronidazol tiene otros puntos de transformación debido a la presencia de los átomos de nitrógeno (posiciones 1 y 3) y los átomos de hidrógeno sustituibles del metilo sobre el carbono 2 y el átomo de hidrógeno de C-4. Las modificaciones más comunes sobre su estructura

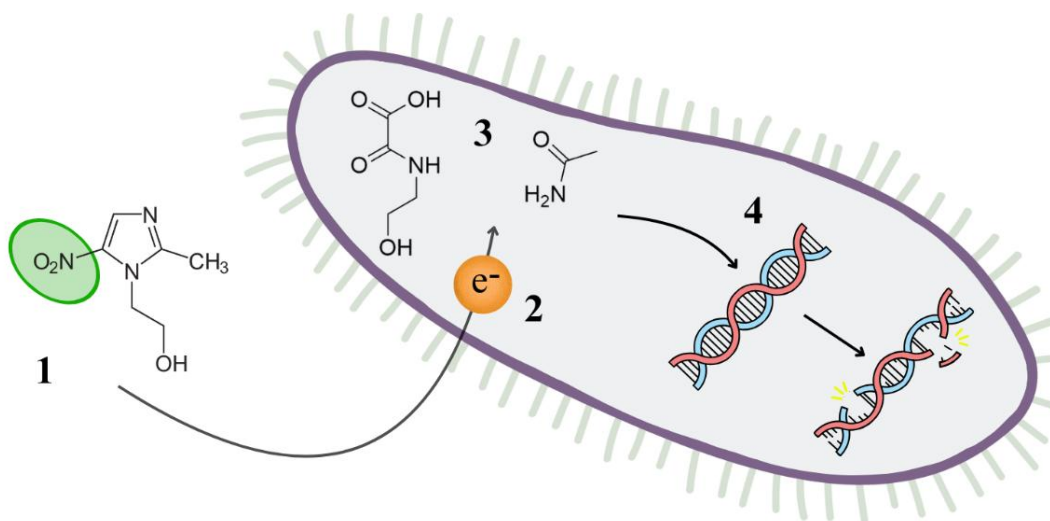
corresponden al N-3 y el hidrógeno del C-4 mediante reacciones de protonación, coordinación con metales, sustitución nucleofílica y electrofílica, metalación y ataque de radicales (Joule & Mills, 2010).

El grupo metilo (-CH₃) en la posición C-2 del anillo imidazólico, aunque se muestra en la Figura 5 como centro de reactividad, no es tan reactivo como los demás centros. Las reacciones que pueden ocurrir incluyen oxidación y halogenación; sin embargo, estas transformaciones requieren ciertas condiciones energéticas debido a la baja acidez de sus hidrógenos y a la desactivación del anillo por el grupo nitro en C-5, lo que limita la síntesis de nuevos derivados (Joule & Mills, 2010; Smith & March, 2006).

En este proyecto, la formación de los derivados de metronidazol se realizó a partir de la transformación del grupo -OH en un buen grupo saliente (mesilato) mediante *O*-sulfonación, para finalmente obtener los *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles por sustitución nucleofílica. De esta manera, se conservó el andamio molecular del metronidazol y se confía que esta transformación mejore sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica.

2.2.3 Mecanismo de acción

La actividad del metronidazol se reporta generalmente en 4 fases (Esquema 6): el componente activo del fármaco entra por difusión pasiva a la célula bacteriana, donde inicialmente ocurre la reducción del grupo nitro; allí se forman los subproductos citotóxicos que atacan el ADN del objetivo, para generar así los productos finales inactivos (Lamp et al., 1999).

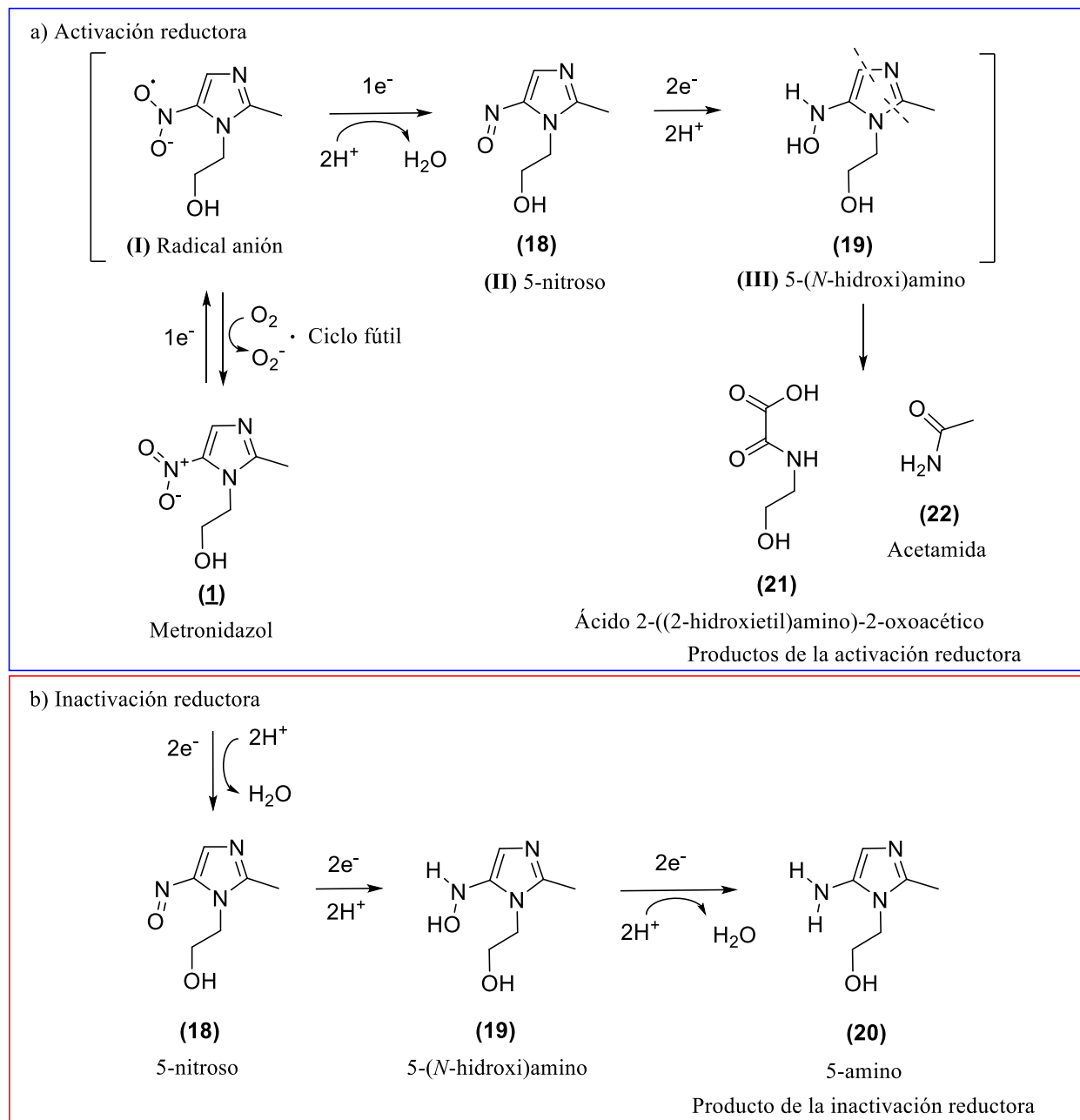
Esquema 6*Mecanismo de acción del metronidazol*

El metronidazol actúa como profármaco, ya que permanece inactivo hasta que se absorbe y se reduce; esta reducción, la cual se da mediante un proceso de transferencia de electrones, puede ocurrir de dos formas: la primera, denominada activación reductora (Esquema 7 (a)), transfiere un total de 4 electrones en 2 pasos para llegar a los subproductos citotóxicos (Esquema 7 (a): **(21)**, **(22)**). Un proceso alterno, donde se transfieren 6 electrones en total, conduce a la segunda forma de reducción denominada inactivación reductora (Esquema 7 (b)). Así mismo, también puede ocurrir la re-oxidación del metronidazol en presencia de oxígeno, conduciendo así a la formación del fármaco inactivo (ciclo fútil). De esta manera, el tipo de reducción determina la eficiencia del medicamento o la resistencia al mismo (Dingsdag & Hunter, 2018).

En ambos casos, la transferencia de electrones necesaria para la reducción se obtiene a partir del metabolismo propio de las bacterias anaeróbicas y los protozoos. En el citoplasma de estos organismos, enzimas específicas, como la piruvato ferredoxina oxidoreductasa (PFOR), actúan como donantes de electrones; la PFOR cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato,

Esquema 7

Rutas de reducción del metronidazol



Nota. Tomado de “Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms”, por S.A. Dingsdag, N. Hunter, 2018, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, 265–279.

donde se genera acetil-CoA, y CO₂ y además se liberan electrones, que son transferidos a la ferroxidina (Fd) reducida, la cual dona sus electrones al NAD⁺. Sin embargo, el metronidazol también compite como aceptor alternativo de electrones, activándose en el proceso con la reducción del grupo nitro (-NO₂) (Dingsdag & Hunter, 2018; Kenakin, 2022). La forma reducida del metronidazol se une principalmente al ADN, provocando daño oxidativo, ruptura de la hélice doble e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Este daño genómico irreversible conduce finalmente a la muerte celular del microorganismo (efecto bactericida y protozoacida) (Leitsch, 2019).

2.3 Híbridos moleculares, análogos y derivados

Ante los crecientes desafíos médicos derivados de diversos tipos de enfermedades, la industria farmacéutica ha implementado múltiples estrategias para impulsar el desarrollo de nuevos fármacos de manera rentable y eficiente. El método más empleado involucra la síntesis de análogos de moléculas activas existentes: *“The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug”* – James Black (Raju, 2000). En la investigación farmacéutica, no se suelen buscar nuevos fármacos desde cero (*de novo*), debido a que son procesos de alto costo, alto riesgo financiero y que toman tiempo (Pillaiyar et al., 2020). Así, el objetivo de esta conocida estrategia de modificación estructural, parte de un “compuesto líder” (el cual es un principio activo ya conocido y con actividad biológica demostrada), para obtener nuevas moléculas a través de diversas transformaciones; muchos de los nuevos compuestos se caracterizan por tener un mejor perfil de actividad, mejores propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción), mayor seguridad clínica o una formulación más eficaz (Wermuth et al., 2015).

Estas transformaciones estructurales se fundamentan en los enfoques clásicos de la relación Estructura-Actividad (Structure-Activity Relationship, SAR), en el que se realizan inicialmente modificaciones sistemáticas del compuesto líder, como la variación de sustituyentes, la simplificación molecular (donde se eliminan partes no esenciales de la molécula) o la rigidificación, donde se “congelan” enlaces rotables y se fija la conformación activa de la molécula, todo esto con el propósito de estudiar y evaluar cómo los cambios en la estructura afectan a la actividad.

Se han desarrollado varias técnicas en síntesis orgánica para llevar a cabo la modificación estructural con base en los estudios de la relación estructura-actividad (SAR). Entre las más destacadas se encuentra la **modificación de última etapa (Last-Stage Functionalization, LSF)**, que permite diversificar selectivamente las moléculas en fases avanzadas de la síntesis mediante el cambio de grupos funcionales, para optimizar interacciones y propiedades (Huo et al., 2024; Wu et al., 2019). Por otro lado, una técnica más audaz es la **hibridación molecular**, la cual fusiona, conjuga o une a través de un vínculo molecular a dos o más farmacóforos en una sola entidad más compleja, con el propósito de lograr mecanismos de acción sinérgicos o duales, superar la resistencia y explorar nuevas dianas biológicas. Estas estrategias han permitido la identificación y la creación de colecciones (librerías) de moléculas con alta diversidad estructural (Pawelczyk et al., 2018; Viegas-Junior et al., 2007).

2.3.1 Híbridos moleculares, análogos y derivados de metronidazol

Gracias a su estructura y a su diversa actividad biológica, el anillo de imidazol (que constituye el metronidazol, abreviado como MTZ) es uno de los farmacóforos más activos y ampliamente estudiados en las últimas décadas. Por ello, siguiendo las estrategias de modificación

estructural mencionadas anteriormente, se han desarrollado numerosos compuestos derivados e híbridos del MTZ para optimizar sus propiedades fisicoquímicas, superar efectos secundarios, disminuir la resistencia clínica y así mismo mejorar su potencia y su espectro de acción (Patel et al., 2021).

Siguiendo la destacada línea de actividad del metronidazol en el campo antibacteriano, varios investigadores han sintetizado nuevos agentes contra patógenos problemáticos como *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* o *Clostridium difficile*, donde estudiaron híbridos de MTZ con triazol (Beena et al., 2009), bases de Schiff (Makawana et al., 2013; Saadeh et al., 2012; X. Zhang et al., 2014), flavonoides (Li et al., 2007), derivados con ácido salicílico (Guo et al., 2015; Mao et al., 2009), derivados con funciones éster y éter (Bkhaitan et al., 2018), entre otros, mostrando incluso mejor actividad que los antibióticos clásicos empleados y logrando incluso combatir bacterias resistentes.

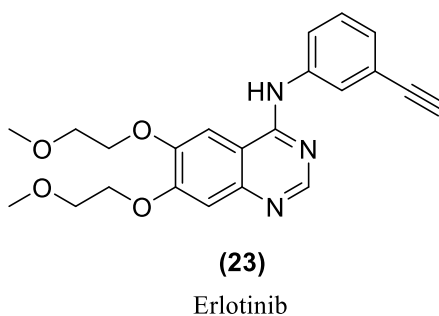
Asimismo, en el campo antiparasitario, se han sintetizado nuevos compuestos contra *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Leishmania spp*, para los cuales se estudiaron híbridos de MTZ con quinolinas (Upadhyay et al., 2019), triazol (Jarrad et al., 2015), tiosalicilato (Salahuddin et al., 2012), derivados con sulfanil/sulfonilo (Rodríguez et al., 2020), tiosemicarbazonas (Abid et al., 2008), triazol-tiol (Saadeh et al., 2010), ditiocarbamatos (Kumar et al., 2012; Mandalapu et al., 2016), ésteres de aminoácidos (Al-Masri et al., 2012), chalconas (Anthwal et al., 2014), etc., mostrando en todos los casos una eficacia superior a la del metronidazol, junto con una toxicidad muy baja.

Por otro lado, se han encontrado diversos híbridos de metronidazol con potente actividad anticancerígena, especialmente contra las líneas celulares EGFR, HER-2, HepG2, A549 y HeLa. Entre estos compuestos se incluyen derivados con ésteres de ácido cinámico (Qian et al., 2010),

aril sulfonamidas (Luo et al., 2011), bases de Schiff (Makawana et al., 2013), benzodioxanos (Duan et al., 2014), 1,3,4-oxadiazoles (Du et al., 2013), etc., mostrando mejor actividad que medicamentos especializados como el erlotinib (**23**) (Figura 6).

Figura 6

Estructura del fármaco erlotinib, utilizado para tratar ciertos cánceres de pulmón.



Además de los estudios mencionados anteriormente, son muchos más los que se han desarrollado en busca del mismo objetivo; entre ellos, es importante destacar un trabajo adicional estrechamente relacionado con el trabajo que aquí se presenta: la investigación de Faghieh-Mirzaei y colaboradores (Faghieh-Mirzaei et al., 2019), quienes sintetizaron una serie de nuevos conjugados MTZ-*O*-aril y *O*-carbonil por medio de *O*-sulfonación seguido de sustitución, y evaluaron la actividad citotóxica de estos nuevos híbridos en diferentes líneas celulares cancerosas. Algunos de los compuestos sintetizados mostraron una potente actividad citotóxica con valores de IC₅₀ inferiores a 100 µg/mL en las líneas celulares evaluadas, así como la capacidad para inducir apoptosis. Los hallazgos de esta investigación demuestran que la modificación estructural del metronidazol, en este caso, mediante la incorporación de grupos ariloxilo, carboxilo y azol es una buena estrategia para generar nuevos agentes anticancerígenos prometedores.

Tabla 1*Resumen de híbridos de metronidazol*

Campo de acción	Diana	Híbridos/Derivados
Antibacteriano, antifúngico	<i>Helicobacter pylori, Escherichia coli, Clostridium difficile, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus (MRSA), Bacillus subtilis, Micrococcus luteus, Proteus vulgaris, Shigella dysenteriae, Candida albicans, Aspergillus flavus, Mycoderma aceti, Candida utilis</i>	Triazol, Bases de Schiff, flavonoides, derivados de ácido salicílico, berberina, piperazina, ésteres y éteres, desoxibenzoína, 1,2,4-triazol-3-tiol, acetohidrazidas, 1,3,4-oxadiazol, tiazol, estirilo, quinolona, pirazol, naftalimida, sulfonamida, aminoácidos
Antiparasitario	<i>Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Leishmania donovani, Leishmania braziliensis, Leishmania mexicana</i>	Quinolinas, derivados de sulfanilo/sulfonilo, hidrazonas, triazoles, carbamatos, chalconas, derivados de isatina, tiosalicilato, tiazolidinonas, tiosemicarbazonas, 1,2,4-triazol-3-tiol, ditiocarbamatos, ésteres de aminoácidos
Anticancerígeno, Radio-sensibilizador	Células de cáncer (HepG2, A549, HeLa, MCF-7), células tumorales hipóxicas	Bases de Schiff, quinolinas, sulfonamidas, ésteres de ácido cinámico, 1,3,4-oxadiazol, indol-3-carboxilato, 1,4-benzodioxano, pirazol, ariloxilos, carboxilos, azol, benzamida triazoles
Otros (Anti-VIH, Antidiabético, antiinflamatorio)	<i>HIV-1, Enzimas (α-amylasa, β-glucuronidasa)</i>	Diarilmetanos, derivados de aril éteres, aril carboxilatos, derivados de mesalazina

Nota. Extraído de “Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective”, por O.P.S. Patel, O.J. Jesumoroti, L.J. Legoabe, R.M. Beteck, 2020, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112994.

2.4 Grupo ariloxilo en diversas moléculas con actividad biológica

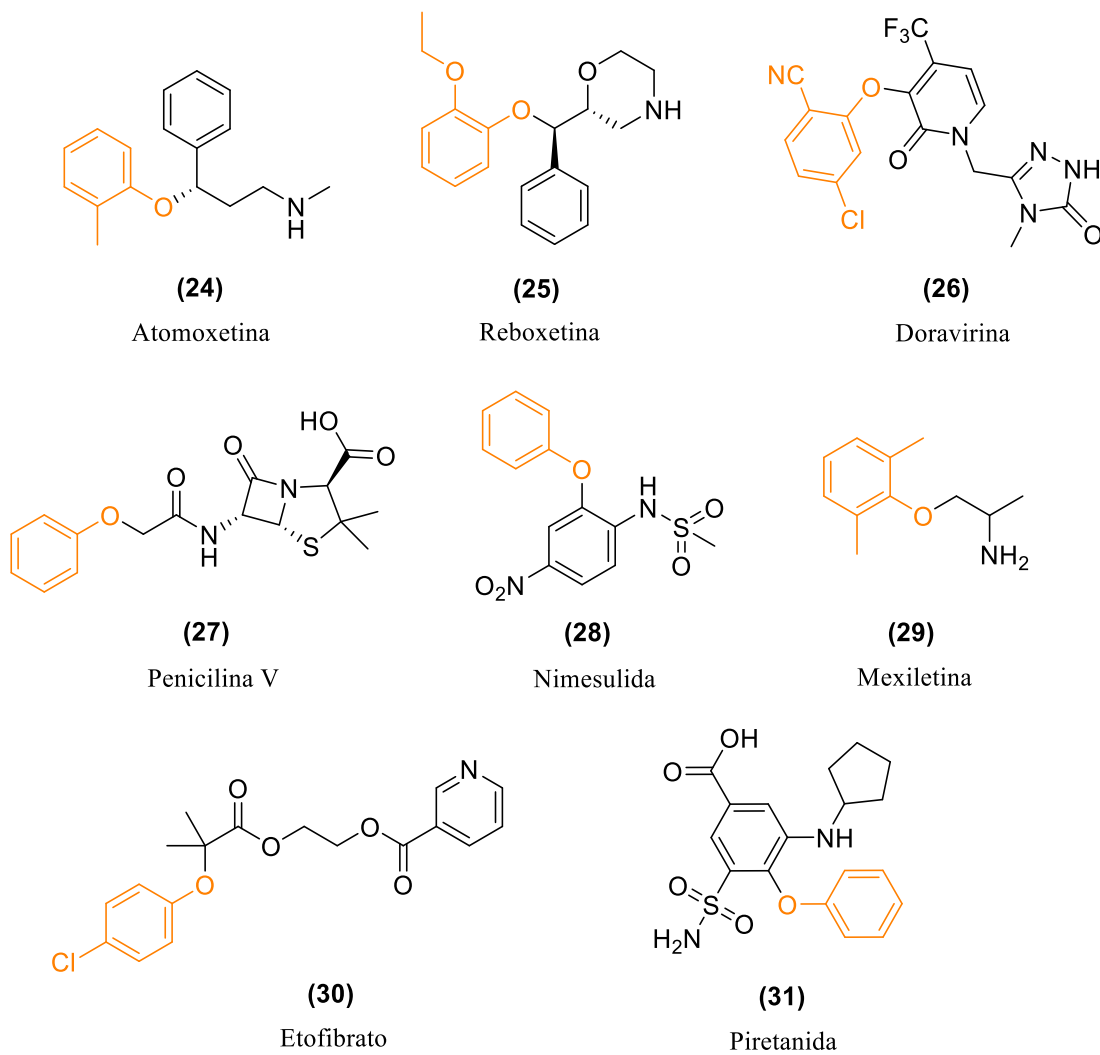
El fragmento ariloxilo (Ar-O-) es considerado una estructura privilegiada (privileged scaffold) en química medicinal debido a su diversa actividad biológica y a sus aplicaciones en el desarrollo de fármacos. Este grupo le confiere a la molécula propiedades fisicoquímicas cruciales como una mayor solubilidad o la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, los cuales facilitan la interacción molecular con receptores biológicos; también aporta a la estabilidad de las moléculas y además permite expandir la diversidad estructural mediante modificaciones en el anillo (Kozyra & Pitucha, 2022).

Este grupo ariloxilo está presente en una amplia variedad de fármacos aprobados por la FDA (Figura 7), empleados en la actualidad contra una diversa gama de afecciones, las cuales incluyen trastornos neurológicos, cardiopatías, dolor, infecciones virales y bacterianas, hipercolesterolemia, leucemias, hipertensión, trastornos renales, entre otros (Kozyra & Pitucha, 2022; Matiichuk et al., 2025).

La combinación de su probado éxito clínico, su versatilidad estructural y su impacto favorable en las propiedades farmacocinéticas, destaca al fragmento ariloxilo como una unidad estructural indispensable en el diseño racional de medicamentos, con un potencial continuo para generar nuevas terapias en el futuro (Kozyra & Pitucha, 2022).

Figura 7

Algunos fármacos aprobados por la FDA con el fragmento ariloxilo terminal



2.5 Química verde: principios, síntesis y DOZN™, su software de evaluación

El origen de la química verde o química sostenible derivó de la necesidad (principalmente en la industria) de controlar los riesgos ambientales y la contaminación en los procesos de la síntesis tradicional. Dicha tendencia se consolidó con la introducción de los 12 principios de la

química verde (Figura 8) propuestos por Anastas y Warner en 1998 (Anastas & Eghbali, 2010; Kar et al., 2022).

Figura 8

12 principios de la química verde



La química verde no se limita solo a la etapa de producción de una sustancia; esta se aplica durante todo el ciclo de vida, incluyendo desde su diseño y fabricación, hasta su uso y disposición final. En los últimos años, la industria farmacéutica ha adoptado progresivamente esta idea en el diseño ecológico y en la síntesis verde de principios activos, lo que ha permitido reducir significativamente la cantidad de residuos químicos en el medio ambiente. Sin embargo, a pesar de estos avances, esta industria sigue siendo una de las mayores generadoras de residuos y subproductos, en comparación con industrias de otros sectores. La síntesis de materias primas, productos intermediarios y de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) genera subproductos

residuales en forma de disolventes, reactivos y gases, que usualmente son altamente tóxicos y peligrosos para el medio ambiente (Kar et al., 2022).

Las alternativas empleadas en la investigación y el desarrollo de productos químicos siguiendo los principios de la química verde incluyen el uso de disolventes ecológicos o reacciones sin disolventes, biocatálisis, obtener mayores rendimientos y generar menos residuos, así como emplear rutas sintéticas alternas, además de abordar la selección, recuperación, reciclaje y eliminación segura de sustancias, lo cual es fundamental para controlar los riesgos ambientales y reducir la toxicidad en el medio (Valavanidis & Vlachogianni, 2012).

Para transitar hacia una química “más verde”, es importante poder cuantificarla. Para ello, se han diseñado diversas herramientas que permiten evaluar y comparar la sostenibilidad (*Greenness*) de cada proceso. Una de estas es DOZNTM 3.0, una herramienta web de libre acceso desarrollada por Merck que evalúa cuantitativamente los procesos y productos según los principios de la química verde. DOZN asigna una puntuación de 0 a 100 a cada principio, donde 0 corresponde al valor más verde, permitiendo así comparar diferentes rutas sintéticas utilizando información del proceso, así como datos de seguridad (SDS) y del Sistema Globalmente Armonizado (GHS) para elegir la opción más sostenible (O’Neil et al., 2021; Sharma et al., 2022).

Asimismo, existen otras herramientas que se emplean en la academia y pueden escalar a nivel industrial para analizar métricas específicas fundamentales en la aplicación de la química verde. Además de los indicadores clásicos —como la intensidad de masa del proceso (PMI), el factor ambiental (Factor E), el rendimiento, o Eco-Scale—, se encuentran también herramientas (software) como *ACS GCIPR toolbox* (Diorazio et al., 2021), *CHEM21 Toolkit* (Summerton et al., 2016) y *Chemotion* (Tremouilhac et al., 2017) para la evaluación general y el diseño y selección de rutas sintéticas sostenibles, así como *Sustainable Solvents Selection and Substitution Software*

(SUSSOL) (Sels et al., 2020) para la selección de solventes y *Yield-prediction software* (Haywood et al., 2022; Jiang et al., 2021; Schwaller et al., 2021) para las etapas de predicción y optimización de reacciones, o también plataformas de inteligencia artificial como *ASKCOS* (Struble et al., 2020), *AiZynthFinder* (Genheden et al., 2020), *SynthI* (Zabolotna et al., 2022), *RetroXpert* (Yan et al., 2020) y *LillyMol* (Watson et al., 2019). Finalmente, en sectores particulares como el analítico y el farmacéutico, se emplean también índices como GAPI (*Green Analytical Procedure Index*), AGREE (*Analytical Greenness calculator metric*), iGAL (*innovation Green Aspiration Level*), AMGS (*Analytical Method Greenness Score*) y las eco-etiquetas (*eco-label*) (Derbenev et al., 2022).

2.6 Determinación de propiedades fisicoquímicas *in silico*

La evaluación *in silico* de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y toxicológicas es una etapa crucial en las primeras fases del descubrimiento de fármacos. Estos estudios computacionales proporcionan información importante sobre el comportamiento biológico de los compuestos cuando se administran como fármacos, lo que permite anticipar su comportamiento y su potencial terapéutico. Esto no solo acelera el proceso de optimización de un “compuesto líder” (leads), sino que también reduce significativamente los costos y los fracasos en etapas posteriores.

Un elemento clave en este contexto es la Regla de los cinco de Lipinski, la cual establece ciertos criterios que debe cumplir una molécula para tener una adecuada absorción oral. Esta regla proporciona una guía inicial para predecir compuestos con potencial a fármacos, pero no garantiza el desempeño como fármaco en el cuerpo, ni otros factores. Es por esto que se estudia también los parámetros ADMET, los cuales determinan el comportamiento del compuesto en sistemas

biológicos, incluyendo otros tipos de absorción, la capacidad de atravesar barreras, el metabolismo mediado por enzimas, la eliminación y los posibles efectos tóxicos.

Gracias al avance de la informática y la aplicación de la química teórica, existen herramientas computacionales como *PreADMET* (Lee et al., 2002), *SWISSADME* (Daina et al., 2017) y *OSIRIS PROPERTY EXPLORER* (Sander et al., 2009), que integran estos parámetros en modelos predictivos, facilitando así el estudio previo de nuevos compuestos y la selección de los perfiles más seguros y eficaces.

3. Metodología

3.1 Generalidades

Los reactivos empleados en cada etapa fueron del grado de síntesis de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional. Los disolventes utilizados fueron de la marca Merck y J. T. Baker y se destilaron previamente.

El control del avance de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) empleando cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ de la marca Merck, los cuales se visualizaron en una cámara UV-VIS Spectroline a una longitud de onda (λ) de 254 nm. El compuesto intermediario y los productos finales obtenidos fueron aislados por filtración empleando un embudo con placa filtrante de grado de porosidad G3 (15 a 50 μm) con filtro de membrana de nylon de 0,22 μm .

Los compuestos aislados fueron recrystalizados en metanol o en mezclas de acetonitrilo:acetato de etilo. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria, y mezclas isocráticas de isooctano:acetato de etilo de diferente proporción como fase móvil, según la naturaleza del compuesto.

Los puntos de fusión no corregidos (pf) se determinaron en un fusiómetro Fisher-Johns; el valor reportado corresponde al promedio de 3 mediciones consecutivas.

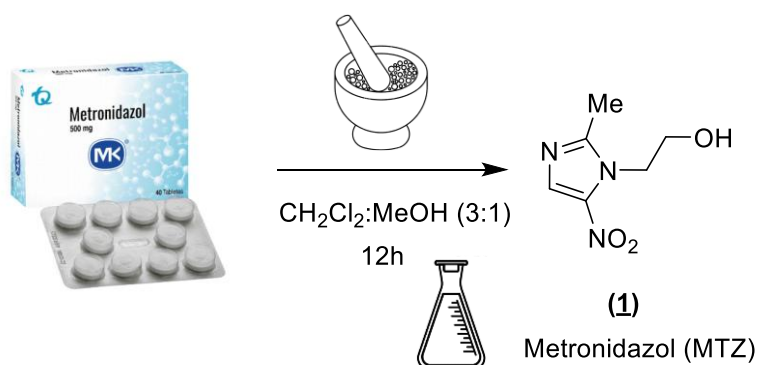
Los espectros de FT-IR fueron tomados en un espectrofotómetro Jasco modelo 4X con módulo de platino ATR, del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la Escuela de Química-UIS.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como disolvente y estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) de los átomos de hidrógeno y carbono se reportan en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Las multiplicidades de las señales para los átomos de hidrógeno se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete y m = multiplete. El equipo de resonancia magnética nuclear se encuentra en el Laboratorio de RMN de la sede PTG-UIS (Guatiguará).

3.1 Aislamiento del principio activo (**1**) del fármaco metronidazol

Esquema 8

*Aislamiento del principio activo del metronidazol (**1**)*



Se trituraron 10 pastillas vencidas de metronidazol en un mortero, y se pasaron a un matraz de Erlenmeyer, al cual se le adicionaron 200 mL de una mezcla de diclorometano:metanol en una proporción 3:1 y se dejó durante 12 horas en agitación constante. Pasadas las 12 horas se filtró 2

veces con papel filtro para separar los excipientes. El filtrado se rotoevaporó para eliminar el disolvente y se secó el sólido en condiciones de vacío.

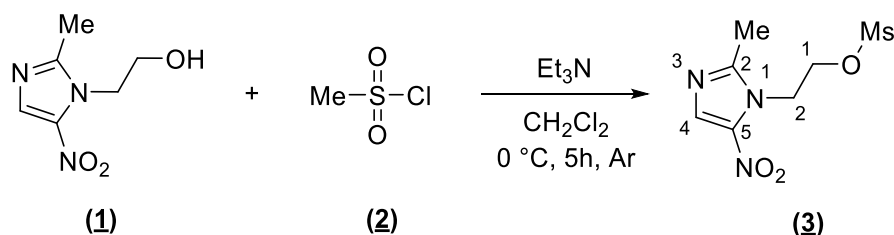
Nota: El diclorometano rotoevaporado se recuperó y se empleó nuevamente para aislar más metronidazol.

3.2 Síntesis del precursor principal 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetansulfonato

(3)

Esquema 9

Síntesis del precursor principal (3)



En un balón de 3 bocas de 100 mL, se pesaron 1,00 g (5,84 mmol) del metronidazol (principio activo extraído previamente, completamente seco) y se añadieron 25 mL de diclorometano para formar una micro dispersión. Se colocó el sistema en un baño de hielo, con agitación constante y bajo atmósfera inerte con argón, conectado a burbujeador. Posteriormente se añadieron 1,30 mL (9,34 mmol) de trietilamina con una jeringa. En otro balón aparte y bajo atmósfera de argón se preparó una solución de 0,59 mL (7,59 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 5 mL de diclorometano. Esta solución se añadió gota a gota mediante una jeringa a través de una septa de goma al balón principal, cuidando que la temperatura se mantuviera entre 0 - 5 °C. Finalizada la adición se dejó bajo agitación entre 3-5 horas.

Una vez corroborada la formación del producto y el consumo total del metronidazol (control por CCF), se añadió una solución de bicarbonato de sodio (10%) para tratar la solución y se eliminó cuidadosamente el diclorometano con ayuda de vacío; posteriormente se filtró el sólido resultante en un embudo de placa filtrante de poro G3 y el precipitado formado se lavó 3 veces con agua fría; finalmente el producto sólido se secó bajo condiciones de vacío.

3.3 Evaluación cuantitativa de la sostenibilidad (“*verdor/verdocidad*”) para la reacción de sustitución nucleofílica en la síntesis de los derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f**)**

La evaluación cuantitativa de química verde para la síntesis de los derivados (**5a-f**) comparando diferentes condiciones de reacción se realizó mediante la herramienta online DOZNTM (Sharma et al., 2022), disponible actualmente en su versión 3.0 en <https://bioinfo.merckgroup.com/dozn/faces/login.xhtml>.

Para esto, se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos de SciFinder, con el fin de identificar las metodologías reportadas para la alquilación de un alcohol con un éster sulfónico. A partir de los protocolos seleccionados (31-010-CAS-3207214; 31-010-CAS-23320567; 31-010-CAS-6430592; 31-010-CAS-13855584; 31-010-CAS-20130346), se recopilaron las cantidades empleadas de reactivos y disolventes, así como las condiciones de cada reacción y se ingresaron en la herramienta DOZNTM, la cual permitió evaluar el desempeño de cada protocolo bajo los principios de la química verde. A partir de la comparación de los puntajes obtenidos, se eligió el procedimiento con el mejor balance entre viabilidad y sostenibilidad, el cual fue posteriormente aplicado en la síntesis de los derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (**5a-f**).

3.4 Predicción del perfil ADMET de los 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (**5a-f**)

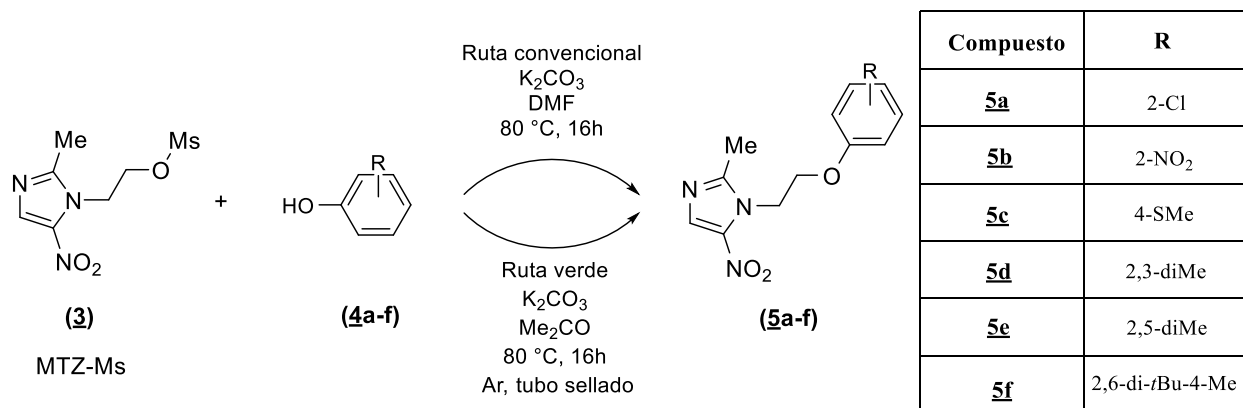
El cálculo de las propiedades ADMET se hizo mediante las herramientas en línea SwissADME (Daina et al., 2017), accesible en <https://www.swissadme.ch/>, y PreADMET (Lee et al., 2002), disponible en <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>. Para ello, se introdujo la estructura de cada compuesto, a partir de la cual se obtuvieron los parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos, toxicológicos y de drug-likeness, incluyendo predicciones de absorción, permeabilidad y biodisponibilidad.

Adicionalmente, la evaluación de la toxicidad (T) se complementó mediante la herramienta OSIRIS PROPERTY EXPLORER (Sander et al., 2009), disponible en https://www.cheminfo.org/flavor/cheminformatics/Utility/Property_explorer/index.html, donde igualmente solo fue necesario ingresar la estructura del compuesto.

3.5 Síntesis de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a-f**)

Esquema 10

*Síntesis de los 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazoles (**5a-f**)*



En sendos balones de 25 mL de 2 bocas conectados a un condensador seguido de burbujeador y con agitación constante, se agregaron 0,500 g (2,00 mmol) del precursor principal MTZ-Ms (**3**) y se disolvieron parcialmente en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida; se agregaron 2,00 mmol de los fenoles seleccionados (**4a-f**) y 0,553 g (4,00 mmol) de carbonato de potasio y se calentó a 80 °C durante 12-16 horas (Ruta convencional Esquema 10). Se corroboró mediante CCF el consumo total del mesilato (**3**) y se detuvo el calentamiento. Se esperó que la solución se enfriara y se pasó a un vaso de precipitado con agua destilada fría; posteriormente se filtró con un embudo de placa filtrante, sobre el cual se colocó una membrana de nylon (0,22 µm), y se lavó 3 veces con más agua. El producto precipitado sólido se secó completamente al vacío. El agua recogida del filtrado, en los casos de (**5d**), (**5e**) y (**5f**) se extrajo con diclorometano en un extractor continuo líquido-líquido para recuperar los restos del producto. Pasadas 12-24 horas de extracción, se añadió sulfato de sodio anhidro al balón con la fase orgánica para eliminar restos de humedad, y se filtró en una micro columna (altura 1 cm) con sílica gel 60 (60-120 mesh); el diclorometano obtenido se rotoevaporó y se secó al vacío para obtener finalmente el producto sólido.

3.6 Síntesis verde de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a-f**)

Para la comparación de la síntesis verde, se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente, pero se empleó un tubo de Schlenk de alta presión y se usó acetona (en vez de *N,N*-dimetilformamida) como disolvente de reacción, empleando las mismas cantidades, temperatura de calentamiento y tiempo. (Ruta verde Esquema 10).

4. Resultados y Discusión

4.1 Aislamiento del principio activo (1) del fármaco metronidazol

Aislar el principio activo de una tableta de algún fármaco es un procedimiento clásico para separar el compuesto de interés de las impurezas. Este proceso se basa en la diferencia de solubilidad. En este caso, los excipientes presentes en las pastillas usualmente no son solubles en disolventes orgánicos, mientras que el metronidazol es soluble en disolventes polares próticos como metanol y etanol (Yu et al., 2025)

Los resultados del aislamiento del principio activo de las tabletas de metronidazol se presentan en la siguiente tabla.

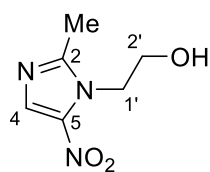
Tabla 2

Aislamiento de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (1).

Número de pastillas	Pastillas (g)	Principio activo reportado* (g)	Principio activo obtenido (g)	Excipientes (g)	% Recuperación
10	7,533	5,0	4,862	2,518	97,24
10	7,546	5,0	4,876	2,577	97,53
10	7,542	5,0	4,844	2,465	96,88
Promedio de recuperación					97,22

*Valor registrado en la información del medicamento (marca MK).

Para esta etapa no fue necesaria la purificación, pues se comprobó mediante CCF la presencia de un solo compuesto y además se verificó la pureza comparando los datos fisicoquímicos (punto de fusión) (Agafonova et al., 2014) y espectroscópicos (FT-IR/RMN ¹H, ¹³C) (Vijaya Chamundeeswari et al., 2011) obtenidos con los reportados en la literatura.

2-(2-Metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (1).

Fórmula empírica: C₆H₉N₃O₃. **Peso molecular:** 171.15 g/mol. **Punto de**

fusión experimental: 158–159 °C. **Punto de fusión teórico:** 159–162 °C.

Polvo blanco, cristales transparentes. **%Recup:** 97%. **Rr:** 0,25 (1:4 Isooctano-

Acetato de etilo). **FT-IR (ATR, $\bar{\nu}$ máx):** 3209 (OH), 3099 (=C-H), 2957 (CH₂), 1535 (NO₂), 1367

(NO₂), 1264 (C-N), 1185 (C-N), 1073 (C-O) cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm):** 8.02

(s, 4-H, 1H), 5.00 (t, *J* = 5.5 Hz, O-H, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.3 Hz, 1'-H, 2H), 3.68 (q, *J* = 5.3 Hz, 2'-

H, 2H), 2.46 (s, 2-CH₃, 3H).

4.2 Síntesis del precursor principal: 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetanosulfonato**(3)**

La síntesis del precursor principal Ms-MTZ, descrita anteriormente por Aspatwar y colaboradores (2020)(Aspatwar et al., 2020), se llevó a cabo de manera exitosa, sin necesidad de catalizadores como DMAP.

Tabla 3

*Síntesis del 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetanosulfonato (3)*

Exp.	MTZ (mmol)	CH ₃ SO ₂ Cl (mmol)	Et ₃ N (mmol)	Relación	Tratamiento	% Rendimiento
1	5,84	9,34	12,85	1:1,6:2,2	Ext. Manual*	86,9
2	5,84	9,34	12,85	1:1,6:2,2	Ext. Continua**	89,2
3	5,84	9,34	12,85	1:1,6:2,2	Ext. continua + Filtrado	91,7
4	5,84	9,34	12,85	1:1,6:2,2	Filtrado	90,4
5	5,84	7,59	10,51	1:1,3:1,8	Filtrado	83,9
6	5,84	7,59	9,34	1:1,3:1,6	Filtrado	94,7

7	5,84	6,42	8,76	1:1,1:1,5	Filtrado	71,4
8	5,84	5,84	5,84	1:1:1	Filtrado	53,1

*Extracción líquido-líquido empleando H₂O/AcOEt

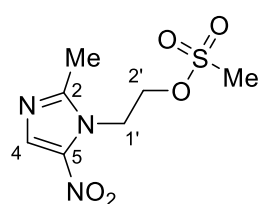
**Extracción continua líquido-líquido empleando H₂O/CH₂Cl₂

A partir de los datos reportados por Aspatwar y colaboradores, se probaron diferentes proporciones de los reactivos con el fin de obtener la mejor eficiencia del proceso. Para ello, también se estudiaron diferentes tratamientos de los crudos de reacción, donde se encontró que evaporar el disolvente, añadir agua y posteriormente filtrar, era el mejor tratamiento para obtener el producto puro.

N.B.: También se observó que para esta reacción es conveniente emplear una atmósfera inerte, pues el producto obtenido Ms-MTZ (**3**) puede oxidarse fácilmente (cambio notable que puede observarse desde el blanco al verde en su coloración).

La formación del Ms-MTZ se comprobó por CCF observando una única “mancha” y, a su vez, comparando sus propiedades (punto de fusión/espectro FT-IR/RMN ¹H y ¹³C). Sus datos espectroscópicos ya se encuentran reportados en la literatura, por lo que no se discuten en este trabajo.

2-(2-Metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetsulfonato (**3**)



Fórmula empírica: C₇H₁₁N₃O₅S. **Peso molecular:** 249,24 g/mol. **Punto**

de fusión: 149-150 °C **Punto de fusión teórico:** 152-153 °C. Polvo blanco,

crisales transparentes. **%Rend:** 95 %. **R_f:** 0,38 (1:4 Isooctano-Acetato de

etilo). **FT-IR (ATR, $\bar{\nu}$ máx):** 3124 (=C-H), 2984 (CH₂), 1522 (NO₂), 1367 (NO₂), 1342 (R-SO₂-OR), 1260 (C-N), 1177 (C-N), 1151 (R-SO₂-OR), 1030 (S=O=), 958 (C-O-S), 808 (S-O), 605 (C-S) cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 8.06 (s, 4-H, 1H), 4.66 (t, *J* = 4.9 Hz, 1'CH₂, 2H),

4.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 2'-CH₂, 2H), 3.15 (s, SO₂CH₃, 3H), 2.46 (s, 2-CH₃, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151.70 (2-C), 138.41 (5-C), 133.06 (4-C), 68.40 (2'-CH₂), 45.04 (1'-CH₂), 36.72 (SO₂CH₃), 13.98 (2-CH₃).

4.3 Evaluación de la “*verdocidad*” (*greenness*) para la síntesis de los nuevos 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol sustituidos (5a-f)

DOZNTM es una herramienta web desarrollada por Merck para evaluar la sostenibilidad de productos y procesos químicos. Está basada en los 12 principios de la química verde y proporciona una puntuación cuantitativa para determinar la “*verdocidad*” relativa, permitiendo comparar diferentes rutas de síntesis y elegir la opción más sostenible ecológicamente (Sharma et al., 2022).

En la Tabla 4 se presenta la comparación de diferentes condiciones de reacción reportadas previamente, tomadas desde la plataforma SciFinder para una sustitución nucleofílica con similitud a la del trabajo aquí planteado.

En términos generales, se observa una mejora progresiva en los puntajes promedios, pasando de 19 a valores entre 4 y 2, a medida que se optimizaron las condiciones de reacción, especialmente la reducción en la cantidad del uso de disolventes, el ajuste de la estequiometría y la disminución del consumo energético. Los valores de “*Aggregate Score*” (calculados por DOZN) indican que las metodologías identificadas como 7 y 8 presentan los mejores puntajes (valor de 2), seguidas de las metodologías 5 y 6 (valor de 3), destacando en los grupos (conjuntos de principios de química verde) 1 y 3. Sin embargo, aunque estas metodologías son las mejores desde el punto de vista del análisis de cumplimiento de los principios de la química verde, no necesariamente garantizan una formación eficiente del producto bajo tales condiciones. Es por esto que se adaptaron las mejores condiciones (metodología 9) con una mejor viabilidad en la síntesis. Aunque el puntaje promedio

Tabla 4

Comparación de condiciones para la reacción de desplazamiento nucleofílico según lo reportado en la literatura usando DOZN.

Principio	1	2	3	4	5	6	7	8	9
#1 Prevención de residuos	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
#2 Economía atómica	35.40	9.41	20.18	12.47	4.48	4.25	3.78	3.79	7.75
#3 Metodologías que generen productos poco tóxicos	39.07	11.71	22.21	13.60	4.99	4.92	4.40	4.41	8.81
#4 Uso de productos eficaces no tóxicos	0.80	0.84	0.79	0.77	0.74	0.76	0.76	0.76	0.78
#5 Reducir el uso de sustancias auxiliares	35.65	7.09	20.01	11.02	3.12	3.12	2.60	2.61	6.52
#6 Disminuir el consumo energético	45.71	14.58	20.84	12.88	6.94	6.59	5.86	5.88	8.00
#7 Uso de materias primas renovables	35.40	9.41	20.18	12.47	4.48	4.25	3.78	3.79	7.75
#8 Reducir la derivatización	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
#9 Catálisis	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
#10 Generar productos biodegradables	1.17	1.08	1.17	0.97	1.27	1.36	1.23	1.23	1.21
#11. Desarrollar metodologías analíticas en tiempo real	0.56	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
#12 Minimizar el potencial de accidentes químicos	37.39	8.68	21.34	16.30	4.18	5.35	5.82	5.84	11.21
Grupos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
#1 Uso mejorado de recursos (1, 2, 7, 8, 9, 11)	11.98	3.32	6.91	4.34	1.68	1.60	1.44	1.45	2.77
#2 Aumento de la eficiencia energética (6)	45.71	14.58	20.84	12.88	6.94	6.59	5.86	5.88	8.00
#3 Reducción de peligros ambientales y humanos (3, 4, 5, 10, 12)	22.82	5.88	13.10	8.53	2.86	3.10	2.96	2.97	5.71
Aggregate Score	19	5	11	7	3	3	2	2	4

1. 31-010-CAS-3207214 (72%) Ts-MTZ (12.1 mmol), 4-Hidroxibenzaldehído (15.7 mmol), K₂CO₃ (58 mmol), DMF (150 mL), 20 h 80 °C, **2.** 31-010-CAS-23320567 (73%) Ts-MTZ (2 mmol), 4-Hidroxibenzaldehído (2 mmol), Cs₂CO₃ (4 mmol), DMF (5 mL), 12 h 90 °C, **3.** 31-010-CAS-6430592 (69%) Ts-MTZ (3 mmol), 4-Hidroxibenzaldehído (3 mmol), K₂CO₃ (6 mmol), DMF (20 mL), 16 h 80 °C, **4.** 31-010-CAS-13855584 (63%) Ts-MTZ (17.44 mmol), 4-Hidroxibenzaldehído (17.44 mmol), K₂CO₃ (43.60 mmol), Acetonitrilo (70 mL), 16 h 70 °C, **5.** 31-010-CAS-20130346 (74%) Ts-MTZ (10 mmol), fenol (10 mmol), K₂CO₃ (10 mmol), DMF (10 mL), 24 h 80 °C, **6.** (74%) Ms-MTZ (10 mmol), fenol (10 mmol), K₂CO₃ (10 mmol), DMF (10 mL), 24 h 80 °C, **7.** (74%) Ms-MTZ (10 mmol), fenol (10 mmol), K₂CO₃ (10 mmol), Acetonitrilo (10 mL), 24 h 80 °C, **8.** (74%) Ms-MTZ (10 mmol), fenol (10 mmol), K₂CO₃ (10 mmol), Acetona (10 mL), 24 h 80 °C, **9.** (74%) Ms-MTZ (2 mmol), fenol (2 mmol), K₂CO₃ (4 mmol), Acetona (5 mL), 16 h 80 °C.

registrado es un poco más alto que las metodologías mencionadas anteriormente, mantiene (de igual manera) valores bajos en los tres grupos de principios. Este aumento en el puntaje se atribuye al cambio en la relación de los reactivos (1:1:2), así como la disminución de la concentración de la masa de reacción (1→0.4M), los cuales incrementaron ligeramente el consumo energético. Por otro lado, se disminuyó el tiempo de reacción (24→16h), y se mantuvo la temperatura en 80 °C. Estas condiciones, desde el punto de vista experimental, favorecen la cinética del proceso, reducen el volumen de disolvente empleado y promueven una desprotonación más eficiente y completa del nucleófilo, facilitando la formación del producto esperado y mejorando la reproducibilidad, sin dejar de ser una síntesis “verde”.

También se observa que emplear una sustancia altamente tóxica y corrosiva (como el fenol (entradas 5-9)) o una menos tóxica (4-hidroxibenzaldehído (entradas 1-4)) no repercute en gran medida en el puntaje del principio #4 (uso de productos eficaces no tóxicos).

Se realizó también la comparación particular para cada derivado (**5a-f**) con base en las condiciones elegidas previamente (metodología 9), estimando un rendimiento del 70% (Ver Tabla 5).

El análisis de sostenibilidad para la serie de derivados (**5a-f**) muestra una mejora en la puntuación al cambiar el disolvente (*N,N*-Dimetilformamida→Acetona), tal como se esperaba. En general, todas las rutas sintéticas evaluadas presentan condiciones equivalentes, ausencia de subproductos y rendimientos comparables. En este contexto, el derivado (**5f**) presenta el menor puntaje, seguido por (**5b**), (**5c**) y (**5e**), mientras que (**5a**) y (**5d**) presentan los valores más altos. Este resultado sugiere a simple vista, que el derivado (**5f**) tiene un mejor desempeño en términos de sostenibilidad. La comparación resulta más sencilla al comparar los resultados por grupos para cada condición y producto. No obstante, haciendo un análisis detallado de los datos de entrada en

Tabla 5*Cuantificación empleando DOZN para la reacción de desplazamiento nucleofílico (Esquema 10)*

Principio	5a[‡]	5a[*]	5b[‡]	5b[*]	5c[‡]	5c[*]	5d[‡]	5d[*]	5e[‡]	5e[*]	5f[‡]	5f[*]
#1 Prevención de residuos	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
#2 Economía atómica	8.34	7.28	8.09	7.04	8.07	7.04	8.50	7.41	8.50	7.41	6.48	5.68
#3 Metodologías que generen productos poco tóxicos	9.43	8.25	9.18	8.01	8.71	7.57	9.58	8.38	9.58	8.38	7.54	6.65
#4 Uso de productos eficaces no tóxicos	0.78	0.78	0.78	0.78	0.75	0.75	0.78	0.78	0.78	0.78	0.79	0.79
#5 Reducir el uso de sustancias auxiliares	7.22	6.04	6.99	5.82	6.96	5.82	7.37	6.17	7.37	6.17	5.44	4.55
#6 Disminuir el consumo energético	8.62	7.52	8.36	7.27	8.34	7.27	8.78	7.65	8.78	7.65	6.69	5.87
#7 Uso de materias primas renovables	8.34	7.28	8.09	7.04	8.07	7.04	8.50	7.41	8.50	7.41	6.48	5.68
#8 Reducir la derivatización	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
#9 Catálisis	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
#10 Generar productos biodegradables	1.33	1.17	1.54	1.38	1.12	0.96	1.33	1.17	1.33	1.17	1.54	1.39
#11. Desarrollar metodologías analíticas en tiempo real	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
#12 Minimizar el potencial de accidentes químicos	9.49	10.48	9.21	10.13	9.18	10.13	9,67	10.67	9.67	10.67	7.36	8.13
Grupos	5a[‡]	5a[*]	5b[‡]	5b[*]	5c[‡]	5c[*]	5d[‡]	5d[*]	5e[‡]	5e[*]	5f[‡]	5f[*]
#1 Uso mejorado de recursos (1, 2, 7, 8, 9, 11)	2.96	2.61	2.88	2.53	2.87	2.53	3.02	2.65	3.02	2.65	2.34	2.08
#2 Aumento de la eficiencia energética (6)	8.62	7.52	8.36	7.27	8.34	7.27	8.78	7.65	8.78	7.65	6.69	5.87
#3 Reducción de peligros ambientales y humanos (3, 4, 5, 10, 12)	5.65	5.34	5.54	5.22	5.34	5.05	5.75	5.43	5.75	5.43	4.53	4.30
Aggregate Score	5	4	4	4	4	4	5	4	5	4	4	3

‡ = Ruta convencional con *N,N*-Dimetilformamida, * = Ruta verde con Acetona

la plataforma DOZN, se puede observar que este derivado (**5f**) presenta un B score de 4, correspondiente a una clasificación de toxicidad acuática aguda y crónica de categoría 1, lo que indica un mayor riesgo ambiental, y además una contradicción con el puntaje promedio, lo que muestra, una vez más, que el valor de toxicidad (aparentemente) está subvalorado en el cálculo de sostenibilidad. Sin embargo, es importante destacar que la evaluación de sostenibilidad de la herramienta DOZN™, está diseñada principalmente para evaluar procesos de síntesis y comparar con otros métodos, más que para la caracterización de la peligrosidad de los compuestos individuales. Por ello, se sugiere complementar este tipo de análisis con herramientas adicionales, que permitan una valoración integral del impacto ambiental, así como la identificación de otras alternativas verdes, tanto para los reactivos como para las condiciones y los disolventes.

4.4 Estudio *in silico* de los derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f**)**

En la etapa inicial del desarrollo de nuevos derivados/conjugados/híbridos, la evaluación *in silico* de sus propiedades fisicoquímicas constituye una herramienta fundamental para predecir su potencial como candidatos a fármacos. Para ello, se han definido varios parámetros importantes que reflejan las interacciones de determinado compuesto con diferentes dianas biológicas. Estos parámetros, que incluyen la masa molecular (MW), la lipofilia (LogP), el número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno (HBD, HBA), se combinan en la regla de Lipinski, la cual define las condiciones mínimas para que un compuesto se considere "*drugable*" (Barret, 2018) (Ver Tabla 6).

Una molécula con potencial biológico debe cumplir estos criterios para ser un posible candidato a fármaco mediante administración oral (debe recalarse que estas reglas aplican

solamente al perfil de absorción oral, sin tener en cuenta otras vías de administración). Los compuestos que violan al menos dos de estos criterios pueden presentar principalmente problemas relacionados con la absorción.

Tabla 6

Valores para el cumplimiento de los parámetros de Lipinski (Barret, 2018)

Parámetro	
Masa molecular (MW)	≤ 500 Da
Lipofilia (MlogP)	≤ 4.15
Solubilidad en H ₂ O (LogS)	<6
Donadores de enlaces de hidrógeno (HBD)	≤ 5
Aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA)	≤ 10
Enlaces rotables (nRB)	<9
Área polar total superficial (TPSA)	20 – 130 Å ²

Con el objetivo de estudiar si los compuestos (**5a-f**) presentan perfiles prometedores o aptos para ser fármacos (calidades “*drug-like*”), se realizaron los cálculos de los criterios descritos anteriormente por medio del programa de libre acceso SwissADME (disponible en línea en <https://www.swissadme.ch/>). *N.B.*: Por su naturaleza reactiva frente a nucleófilos no se consideró evaluar al mesilderivado del metronidazol (**3**).

No obstante, aunque las reglas de Lipinski proporcionan una aproximación crucial, no garantizan la eficacia terapéutica ni la seguridad del compuesto. Por ello, el análisis complementario de los parámetros ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) permite una evaluación complementaria del comportamiento biológico esperado,

incluyendo el porcentaje de enlazamiento a proteínas plasmáticas transportadoras (PPB), la afinidad a glicoproteínas transmembrana (Pg-p), el cociente de distribución de concentraciones [cerebro]/[sangre] para la barrera hematoencefálica (BBB), la permeabilidad en células Caco-2, la absorción intestinal humana (HIA), la posible interacción con enzimas metabólicas (como el citocromo P450), el Test AMES para mutagenicidad y el Test de carcinogenicidad sobre los modelos de ratón y de rata. Estos descriptores se calcularon para las sustancias que competen a este trabajo por medio del programa de libre acceso PreADMET (disponible en línea en <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) y se presentan en conjunto en la Tabla 7.

En el ámbito de la química medicinal, *“Un compuesto no puede considerarse un fármaco, por muy potente o selectivo que sea, si no presenta un equilibrio adecuado entre absorción, distribución, metabolismo y excreción, junto con un perfil toxicológico aceptable. En otras palabras, debe poseer la capacidad de absorberse eficazmente (A), distribuirse hacia los tejidos diana (D), metabolizarse sin perder de forma inmediata su actividad biológica (M) y eliminarse de manera que no produzca acumulación ni efectos adversos (E)”* (Hodgson, 2001).

De acuerdo con los datos presentados en la Tabla 7, ninguno de los compuestos infringe alguna regla, por lo que (una vez demuestren su potencial terapéutico) es posible que puedan ser administrados exitosamente de manera oral.

Ahora bien, ampliando un poco más la descripción de los resultados obtenidos en cada parámetro de la Tabla 7, se discute en primer lugar los descriptores asociados a la absorción (A). Este parámetro evalúa la capacidad de un compuesto para atravesar las membranas biológicas y desplazarse desde su lugar de administración hacia el compartimiento central (Buxton, 2022) y depende en gran medida de sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 7

*Parámetros de la Regla de los 5 de Lipinski y ADMET calculados para los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (**5a-f**) y su comparación con su precursor (**1**)*

Comp.	MW (g/mol)	MlogP	LogS	HBD	HBA	nRB	TPSA (Å ²)	Violaciones Lipinski	LogK _p (cm/s)	P _{Caco-2} (nm/s)	PPB (%)	BBB	HIA (%)	AMES	Carc. ratón	Carc. rata
1	171.15	-0.78	-1.00	1	4	3	83.87	0	-7.36	15.77	10.12	0.17	65.46	M	-	+
5a	281.69	1.65	-3.47	0	4	5	72.87	0	-6.01	6.97	87.1	1.15	97.88	M	-	+
5b	292.25	0.22	-2.93	0	6	6	118.69	0	-6.63	1.14	89.46	0.19	68.31	M	-	+
5c	293.34	1.25	-3.38	0	4	6	98.17	0	-6.16	20.91	91.18	0.09	95.89	M	-	+
5d	275.30	1.65	-3.48	0	4	5	72.87	0	-5.89	6.69	85.78	0,59	96.47	M	-	+
5e	275.30	1.65	-3.48	0	4	5	72.87	0	-5.89	6.69	85.06	0.61	96.47	M	-	+
5f	373.49	3.32	-5.72	0	4	7	72.87	0	-4.38	37.39	93.37	0.06	98.84	NM	-	+

M = mutagénico, NM = no mutagénico, + = carcinogénico, - = no carcinogénico

El peso molecular es uno de los parámetros más relevantes para la absorción oral, ya que las moléculas con menor tamaño (<500 Da) presentan mayor facilidad para difundirse a través de las membranas biológicas, es por esto que constituye una de las reglas propuestas por Lipinski (Pollastri, 2010). En el caso de los compuestos sintetizados (**5a-f**), los valores obtenidos se encuentran dentro de este rango, lo que sugiere que su tamaño molecular no representa una limitación significativa para su absorción gastrointestinal.

La lipofilidad, expresada generalmente como LogP, describe la afinidad de una molécula por un entorno lipofílico, y se suele medir en sistemas bifásicos como el coeficiente de partición octanol/agua. Este parámetro desempeña un papel importante en la absorción de fármacos, ya que moléculas lipofílicas pueden atravesar con mayor facilidad la membrana celular y el citoplasma, permitiendo alcanzar el torrente sanguíneo y su diana. No obstante, valores elevados de LogP pueden contribuir a la inmovilización del compuesto, favoreciendo su acumulación y limitando su biodisponibilidad. Por el contrario, valores muy bajos de LogP pueden dificultar el paso a través de las membranas celulares, resultando en una absorción deficiente (Rutkowska et al., 2013). Valores mayores a 1 indican que el compuesto es de naturaleza lipofílica, mientras que valores menores a 1 son propios de compuestos hidrofílicos (Taylor & Aulton, 2022). Según la Tabla 7, los compuestos (**5a**) y (**5c-f**) son hidrofóbicos, siendo (**5f**) el más lipofílico, mientras que el compuesto (**5b**) al igual que (**1**) son hidrofílicos.

Otro parámetro relevante en la absorción es el área superficial polar topológica (TPSA), definida como la suma de las superficies de los átomos polares en una molécula (átomos de nitrógeno y oxígeno, y los hidrógenos polares unidos a estos heteroátomos) (Ertl et al., 2000). Los fármacos administrados por vía oral con grandes superficies moleculares polares (>120 Å²) apenas se absorben por vía transcelular pasiva, mientras que los fármacos con una pequeña superficie

molecular polar ($<60 \text{ \AA}^2$) se absorben casi por completo (Kelder et al., 1999). En particular, los derivados (**5a**), y (**5d-f**) presentan un área superficial baja (72.87 \AA^2), lo que sugiere una buena absorción. Por otro lado, los derivados (**5b**) y (**5c**) muestran valores más elevados (118,69 y $98,17 \text{ \AA}^2$ respectivamente), reflejándose en una ligera disminución de la absorción. Aun así, todos los compuestos permanecen por debajo del umbral típico de 130 \AA^2 (Ver Tabla 7).

La solubilidad acuosa (LogS) es un parámetro clave para la disolución de compuestos tras la administración oral, aunque también puede complicar otras vías de administración. El primer paso en el proceso de absorción de un fármaco es la desintegración del comprimido, seguida de la disolución del principio activo, por lo que una baja solubilidad perjudica una absorción oral adecuada y completa (van de Waterbeemd & Gifford, 2003). Generalmente, un fármaco con alta solubilidad y permeabilidad se considera exento de problemas de biodisponibilidad (Wang & Hou, 2011). El coeficiente de solubilidad registrado en la Tabla 7 fue estimado mediante el método ESOL que clasifica a las sustancias de la siguiente manera: Insoluble $< -10 < \text{Pobre} < -6 < \text{Moderada} < -4 < \text{Soluble} < -2 < \text{Muy soluble} < 0 < \text{Altamente soluble}$. De acuerdo con este criterio, los compuestos (**5a-e**) se consideran solubles, mientras que el derivado (**5f**) presenta una solubilidad moderada. Esta disminución en la solubilidad, en comparación con el precursor (**1**) (muy soluble), se atribuye a que los híbridos (**5a-f**) poseen un grupo aromático adicional; además, la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo también alteran la solubilidad, pues son grupos polares o apolares, que sobre el anillo son grupos donadores o aceptores de electrones, que en conjunto alteran la polaridad de la molécula y su capacidad de formar interacciones con el disolvente.

Después de la administración oral de un fármaco, uno de los procesos clave que determina su biodisponibilidad es su absorción a través del intestino delgado. La absorción intestinal humana

(HIA) estima la fracción de un compuesto que puede ser absorbido en el intestino; se define como la relación entre la cantidad de sustancia en la sangre y la cantidad de sustancia suministrada (Radchenko et al., 2016). Se considera que un HIA menor al 30% indica baja absorción; entre 30-70%, moderada; y entre 70-100%, alta absorción (Subramanian & Kitchen, 2006). Los valores calculados para los compuestos (**5a-f**) están entre el 68.31% y el 98.84% (ver Tabla 7), lo que los clasifica como agentes con alta absorción, incluso mayor a (**1**), que tiene un HIA de 65.46%.

Los modelos *in vitro* basados en el transporte químico a través de monocapa de Caco-2 son unos de los procedimientos más frecuentes y más utilizados para estudiar la permeabilidad intestinal en humanos. Las células Caco-2 son una línea celular de cáncer epitelial de colon humano, que cuando son cultivadas como monocapa, imitan funciones y propiedades morfológicas del epitelio intestinal humano, dando una buena correlación con la fracción de fármaco absorbido en humanos y permitiendo estimar el transporte transcelular de los compuestos (Angelis & Turco, 2011; van Breemen & Li, 2005). La evaluación de la permeabilidad en células Caco-2 se realiza considerando condiciones fisiológicas de pH 7.4, similares a las del entorno *in vivo*. En este modelo, el coeficiente de permeabilidad oral (P) se expresa en nm/s y clasifica los compuestos en tres categorías: permeabilidad baja ($P < 4$), media ($4 < P < 70$) y alta ($P > 70$) (Castillo-Garit et al., 2008).

Según los valores de P presentados en la Tabla 7, se aprecia que casi todos los compuestos exhiben permeabilidad media. En comparación con el precursor metronidazol (**1**) (15.77 nm/s), los derivados (**5a**), (**5d**), (**5e**) tienen menor permeabilidad en células Caco-2 con valores de 6.97, 6.69 y 6.69 nm/s respectivamente, mientras que los derivados (**5c**) (20.91 nm/s) y (**5f**) (37.39 nm/s) tienen mayor permeabilidad. Sin embargo, el derivado (**5b**) tiene permeabilidad baja con un valor de 1.14 nm/s, esto debido al efecto del grupo nitro, que disminuye la permeabilidad. En general,

estos resultados sugieren que los *O*-arilderivados de MTZ presentan un perfil de permeabilidad intestinal variable (entre menor y mayor al precursor), por lo que la modificación estructural con el fragmento -ariloxilo sustituido parece disminuir o en algunos casos mejorar la absorción, dependiendo claramente de la naturaleza del sustituyente. Sin embargo, los resultados obtenidos en la prueba de absorción intestinal (HIA) y la prueba de permeabilidad a las células intestinales humanas ($P_{\text{caco-2}}$) muestran para **(5a)**, **(5d)**, **(5e)** tendencias opuestas. Esto puede explicarse debido a que el parámetro HIA es una predicción general de la absorción intestinal basada en las propiedades fisicoquímicas, mientras que el ensayo con células Caco-2 simula el epitelio intestinal, incluyendo proteínas transportadoras de membrana y mecanismos de eflujo (Artursson & Karlsson, 1991), lo que no permite comparar directamente las tendencias de estos valores.

Finalmente, una vía de administración alterna que también se evaluó fue la permeabilidad cutánea, expresada como LogKp . Este parámetro indica la capacidad de un compuesto para atravesar la piel. A medida que el valor de LogKp se vuelve más negativo, menos permeable a la piel será el compuesto (Daina et al., 2017). Según lo descrito en la Tabla 7, los compuestos sintetizados presentan valores entre -4,38 y -6,63 cm/s, lo que indica una baja permeabilidad a la piel (aunque mayor que el metronidazol precursor **(1)** (-7.36 cm/s)), descartando la vía transdérmica para el ingreso al organismo.

Tras la absorción del fármaco y su llegada al torrente sanguíneo, su posterior distribución (D) constituye un proceso clave que influye en cómo un compuesto se transporta por el organismo hacia los distintos tejidos y órganos, así como en su eficacia terapéutica y en la aparición de posibles efectos adversos (Buxton, 2022). Este proceso depende de las propiedades fisicoquímicas del compuesto, su capacidad para atravesar los capilares y su afinidad para unirse o interactuar con la diana (van de Waterbeemd & Gifford, 2003). Para evaluar el comportamiento de distribución

de los compuestos sintetizados, se analizaron parámetros como la unión a proteínas plasmáticas (Plasma Protein Binding, PPB) y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (Blood-Brain Barrier, BBB).

La afinidad por proteínas plasmáticas (%PPB) es un parámetro que afecta significativamente la distribución y el comportamiento farmacocinético de los fármacos (eficacia y toxicidad). Se refiere al porcentaje en que los fármacos se unen a las proteínas plasmáticas, como la albúmina o la α -1-glicoproteína ácida (AAG), en la sangre. La fracción no ligada de un fármaco se considera como la porción farmacológicamente activa que puede ejercer efectos terapéuticos o por el contrario causar toxicidad (Zhivkova, 2017).

Para los compuestos sintetizados, los valores de PPB superaron el 85% (Tabla 7). Esto indica interacciones fuertes con las proteínas plasmáticas, restringiendo la difusión y transporte hacia las dianas biológicas; además, sólo entre un 6 y un 15% estarían disponibles para su potencial acción terapéutica.

Por otro lado, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) también es un parámetro crucial en la distribución de fármacos, específicamente hacia el sistema nervioso central (SNC). La barrera hematoencefálica es una interfaz altamente selectiva que protege al cerebro de sustancias potencialmente dañinas, y que a la vez facilita el aporte de nutrientes y la eliminación de desechos metabólicos. Está formada por células endoteliales rodeadas por pericitos, astrocitos y otras células gliales que recubren los capilares cerebrales y aíslan el SNC del resto del organismo (Pediaditakis et al., 2026). La permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica depende de las propiedades fisicoquímicas como la lipofilidad (LogP), el tamaño molecular (MW), y la interacción con transportadores de membrana (Pgp). Generalmente las moléculas pequeñas con un peso molecular <400 Da y capaces de formar <8 enlaces de hidrógeno pueden permear la barrera

hematoencefálica (Pardridge, 2012). Se estima que valores de BBB > 2.0 unidades corresponde a una permeabilidad alta, entre 0.1 y 2.0 una permeabilidad media y < 0.1 unidades una permeabilidad baja (Ma et al., 2005).

Como se muestra en la Tabla 7, los compuestos (**5a**), (**5b**), (**5d**) y (**5e**) presentaron permeabilidades medias con valores entre 0.19 y 1.15, al igual que el metronidazol (**1**) con un valor de 0.17, mientras que los compuestos (**5c**) y (**5f**) presentaron permeabilidades bajas con valores 0.09 y 0.06 unidades, respectivamente.

Una vez el fármaco se distribuye en el organismo, puede sufrir procesos de metabolismo (M). El metabolismo de los fármacos y otros xenobióticos es esencial para su eliminación renal del cuerpo, así como para la terminación de su actividad biológica y farmacológica (Buxton, 2022). En este, se estudia cómo se biotransforma el fármaco, generalmente mediante enzimas hepáticas como el citocromo P450 (CYP). Estas transformaciones convierten los compuestos lipofílicos en metabolitos más polares, facilitando su excreción, caso contrario a los compuestos hidrófobos, que son más difíciles de eliminar y, por ende, se acumulan en grasas y en la bicapa de fosfolípidos de la célula. Siendo así, es de vital importancia predecir si un compuesto actúa como sustrato o inhibidor de estas enzimas, ya que estas interacciones pueden provocar efectos farmacológicas o un aumento de la toxicidad (Gonzalez & Coughtrie, 2022). Varias moléculas son sustrato del citocromo P450, especialmente de las isoformas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4; por ende, su inhibición por parte de otros fármacos conduce a la ralentización del metabolismo de las moléculas sustrato, aumentando su concentración en el torrente sanguíneo, desencadenando efectos tóxicos (Di, 2014).

En la Tabla 8 se puede observar que se predice una inhibición de CYP1A2 y CYP2C19 por parte de todos los compuestos (excepto (**5f**) que no inhibe CYP1A2). Esto indica que todos los

compuestos poseen potencial para efectuar cambios en el metabolismo de compuestos que sean sustrato de estas enzimas, por lo que se deberá tener precaución en este factor para evitar interacciones farmacológicas y efectos tóxicos.

Tabla 8

Predicción de la inhibición de isoenzimas del citocromo P450

Compuesto	Inhibe CYP1A2	Inhibe CYP2C19	Inhibe CYP2C9	Inhibe CYP2D6	Inhibe CYP3A4
<u>1</u>	No	No	No	No	No
<u>5a</u>	Si	Si	No	No	No
<u>5b</u>	Si	Si	No	No	No
<u>5c</u>	Si	Si	No	No	No
<u>5d</u>	Si	Si	No	No	No
<u>5e</u>	Si	Si	No	No	No
<u>5f</u>	No	Si	No	No	Si

Los fármacos y sus metabolitos deben ser eliminados del organismo mediante el proceso de excreción (E). Este proceso implica el tiempo que permanece activo un fármaco en el cuerpo y su posterior ruta de eliminación (renal o hepática) (Buxton, 2022). Algunos parámetros que predicen este criterio son la vida media plasmática ($T_{1/2}$) y el aclaramiento (CL); sin embargo, no se consideraron para estudio en este trabajo.

Por último, para finalizar el estudio del perfil ADMET, se evaluó también la toxicidad (T), criterio presente en cada una de las etapas anteriores, la cual permite predecir los posibles efectos adversos que puedan comprometer la seguridad y la eficiencia de los potenciales candidatos a fármacos (Buxton, 2022). Los parámetros estudiados incluyen mutagenicidad (AMES) y carcinogenicidad (modelos en ratas y ratón).

La mutagenicidad estima la capacidad de una sustancia para inducir mutaciones en el material genético. Uno de los métodos más utilizados para evaluar este riesgo es la prueba de AMES, un ensayo microbiológico que emplea cepas de *Salmonella typhimurium* para detectar compuestos capaces de causar mutaciones específicas en el ADN (Mortelmans & Zeiger, 2000). Los resultados positivos usando la plataforma SwissADME en esta prueba indican un mayor riesgo de efectos genotóxicos y potencial carcinogénico. Por ello, se tuvieron precauciones exhaustivas al iniciar las etapas de síntesis.

Así mismo, la carcinogenicidad evalúa la capacidad de una sustancia para inducir la formación de tumores malignos tras exposiciones prolongadas. Los métodos más utilizados para estudiar este efecto son bioensayos en modelos animales, específicamente en ratas y ratones, los cuales permiten observar la aparición de tumores en diferentes órganos a lo largo del tiempo.

Como se observa en la Tabla 7, todos los compuestos evaluados usando SwissADME, excepto el derivado (**5f**), manifestaron potencial mutagénico. En cuanto a carcinogenicidad, para el modelo de rata, todos los compuestos mostraron potencial carcinogénico, mientras que en el modelo de ratón todos los derivados resultaron no carcinogénicos, según la herramienta empleada (ver Tabla 7).

Para complementar la evaluación del perfil toxicológico de los compuestos y conocer de antemano para garantizar la seguridad de los compuestos sintetizados, se empleó la herramienta OSIRIS Property Explorer (disponible en línea en https://www.cheminfo.org/flavor/cheminformatics/Utility/Property_explorer/index.html) para predecir posibles riesgos toxicológicos a partir de la estructura molecular. Este programa emplea los fragmentos estructurales obtenidos de una base de datos de compuestos ya conocidos y comercializados, para predecir parámetros como mutagenicidad, carcinogenicidad, irritación y

toxicidad reproductiva, además de proporcionar índices relevantes para los medicamentos como la semejanza con otros fármacos (*drug-likeness*) y la puntuación del fármaco (*drug score*). De esta manera, es posible identificar posibles alertas toxicológicas en etapas tempranas, contribuyendo a la selección de compuestos con perfiles de seguridad favorables y reduciendo el riesgo de fallos en fases avanzadas del diseño de fármacos (Sander et al., 2009).

Tabla 9

Riesgos de toxicidad y drug-likeness score calculados con OSIRIS Property Explorer para los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (5a-f)

Comp.	Mutagénico	Tumorigeno	Irritante	Efectos reproductivos	Drug-likeness	Drug Score (%)
1	Verde	Verde	Verde	Rojo	0,97	51
5a	Verde	Verde	Amarillo	Verde	1,54	69
5b	Verde	Verde	Verde	Verde	-0,64	64
5c	Verde	Verde	Verde	Verde	1,70	88
5d	Amarillo	Verde	Rojo	Verde	1,46	41
5e	Verde	Verde	Verde	Verde	-2,24	52
5f	Rojo	Verde	Rojo	Verde	-3,04	14

Verde: nulo o bajo riesgo; Amarillo: riesgo medio; Rojo: alto riesgo.

De acuerdo con los valores presentados en la Tabla 9, la evaluación del riesgo de toxicidad reveló que los compuestos (**5b**), (**5c**) y (**5e**) son seguros en todos los aspectos evaluados, pues tienen poco o nulo riesgo de toxicidad; por otro lado, el compuesto (**5a**) puede ser medianamente irritante, pero seguro en aspectos como mutagenicidad, tumorigenicidad y efectos reproductivos; y los derivados (**5d**) y (**5f**), son un poco más tóxicos, pues tienen alto riesgo de ser irritantes y medio y alto riesgo de ser mutagénicos.

De igual manera, como se ilustra en Tabla 9, los compuestos (**5a**), (**5c**) y (**5d**) mostraron un *drug-likeness* positivo con valores de 1.54, 1.70 y 1.46, respectivamente (el 80% de los

medicamentos comercializados, tienen valores positivos de *drug-likenes*, mientras que otros compuestos diferentes a medicamentos, tienen valores negativos (Sander et al., 2009)). Además, los posibles valores de puntuación de fármacos de los compuestos **(5a)** y **(5c)** fueron significativamente mayores (69 y 88%, respectivamente) que los demás derivados, que presentaron valores inferiores al 64%. A partir de esta información, se puede inferir que los compuestos más prometedores para desarrollarse como potenciales fármacos son los derivados **(5a)** y **(5c)**.

Así pues, el estudio **predictivo** de los parámetros ADMET, especialmente aquellos relacionados con la **toxicidad**, permiten a partir del conocimiento previo reducir los riesgos en la manipulación de sustancias; y en el desarrollo de nuevos fármacos, además de reducir tiempos y costos, optimizar el uso de recursos y favorecer el diseño de compuestos seguros. Asimismo, contribuye al cumplimiento de normativas de seguridad y la adopción de prácticas sostenibles y responsables en la investigación científica.

Ahora bien, para visualizar la relación y similitud de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados con las características promedio de infinidad de fármacos registrados en las bases de datos de SwissADME, se presenta el radar de biodisponibilidad para todos los compuestos. El radar consiste en un hexágono delimitado con un área ideal donde cada vértice representa una propiedad clave de un perfil apto para fármaco “*drug-like*”: lipofilidad, tamaño molecular, polaridad (TPSA), solubilidad, saturación y flexibilidad (ver Tabla 10).

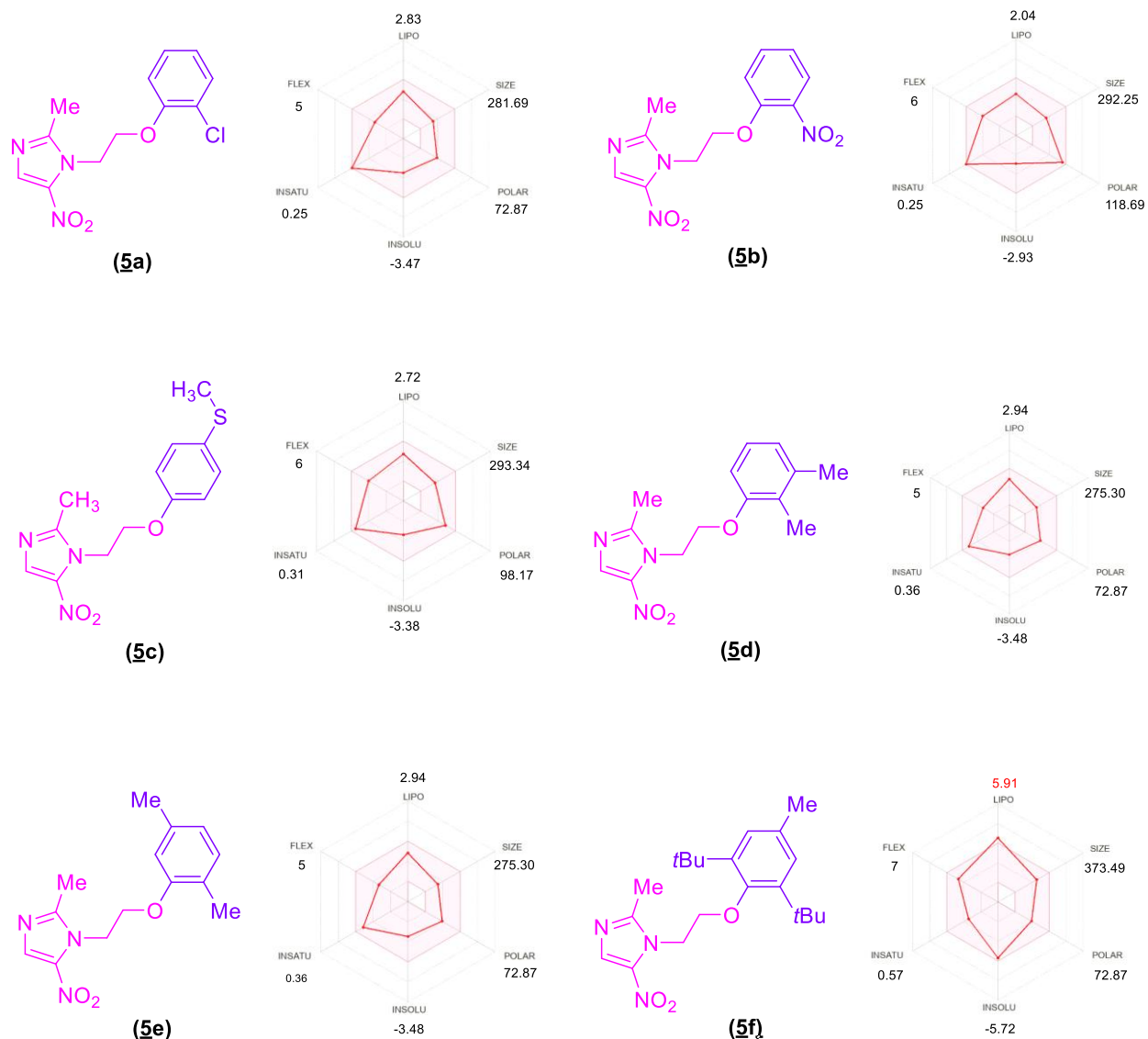
Tabla 10*Rangos de la región “Drug-like”*

Parámetros	
LIPO (lipofilicidad)	$MlogP \leq 4,15$
SIZE (masa molecular)	$150 \text{ Da} < MM < 500 \text{ Da}$
POLAR (polaridad)	$20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$
INSOLU (insolubilidad)	$-6 < LogS < 0$
INSATU (insaturación)	$0,25 < \text{Fracción } sp^3 < 1$
FLEX (flexibilidad)	$0 < \text{Núm. Enlaces rotables} < 9$

En la Figura 9 se presentan los radares de biodisponibilidad para los compuestos (**5a-f**). Los radares muestran que todos los compuestos exhiben propiedades adecuadas en cuanto a lipofilicidad, masa molecular, polaridad, solubilidad, saturación y flexibilidad, a excepción del compuesto (**5f**) que supera el valor establecido de lipofilicidad.

Figura 9

Radares de biodisponibilidad determinados en SwissADME para los derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (**5a-f**)



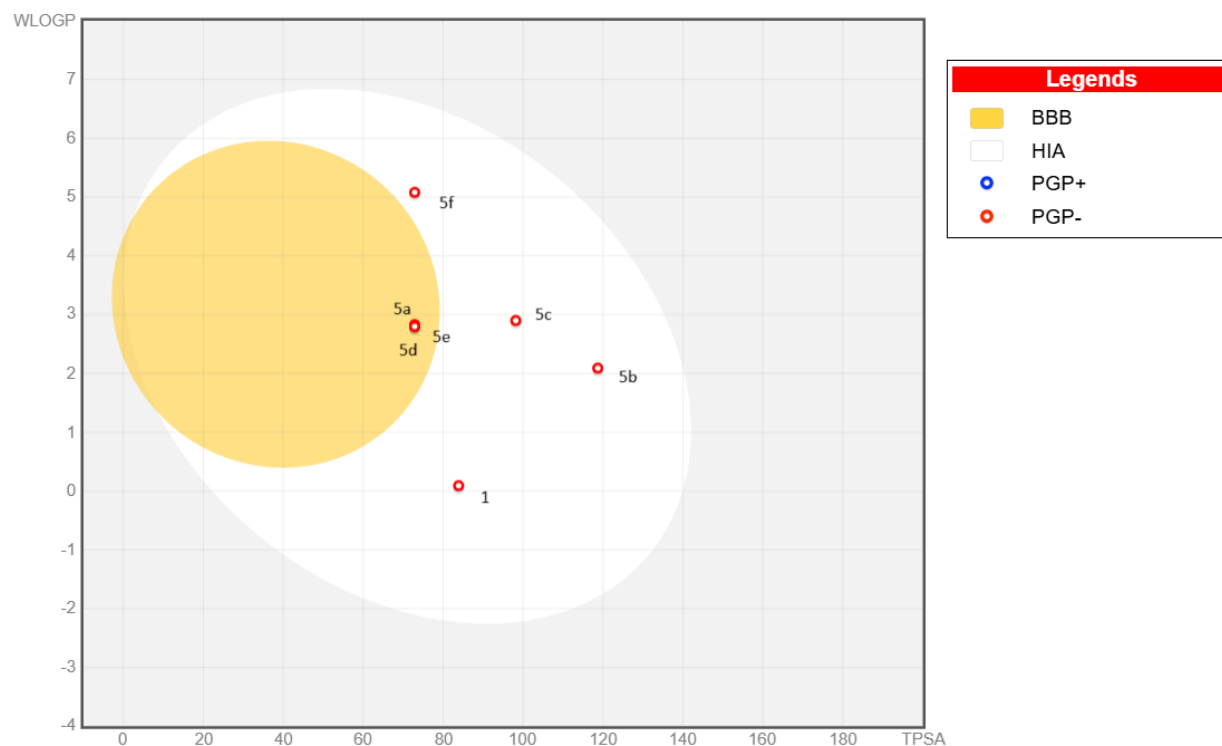
Por otra parte, para visualizar mejor el análisis de farmacocinética, Daina & Zoete reportaron el método predictivo conocido como el diagrama de huevo hervido o por sus siglas en inglés BOILED-Egg (Brain Or IntestinaL Estimated permeation predictive model). Este

diagrama, construido a partir del descriptor de lipofilicidad (WLogP) y el área superficial topológica (TPSA), combina las áreas demarcadas para predecir si una molécula pasa tanto por el tracto intestinal (HIA) (“clara”) como por la barrera hematoencefálica (BBB) (“yema”) exclusivamente por transporte pasivo (Daina et al., 2017). De esta manera, si una molécula permea la barrera sangre- cerebro, puede también tener buena absorción por la barrera gastrointestinal. No obstante, atravesar el tracto intestinal no garantiza la permeación hematoencefálica. Así mismo, muestra si dicha molécula es sustrato o no de la glicoproteína P (P-gp), una proteína transportadora que se expresa en diversos tejidos, como el intestino, el hígado, el riñón y el sistema inmunitario, la barrera hematoencefálica, la placenta, entre otros, y que se encarga de expulsar compuestos xenobióticos como fármacos fuera de las células (Fromm, 2003; Tandon et al., 2006). Por lo tanto, si una molécula es sustrato de P-gp implica que esta bomba de eflujo la reconoce y la transporta activamente fuera del organismo.

En la Figura 10 se observa el diagrama de “huevo hervido” para los compuestos (**5a-f**) y su comparación con (**1**). Según lo descrito previamente, los compuestos (**5a**), (**5d**) y (**5e**) tienen una buena absorción gastrointestinal y además permean la barrera hematoencefálica por su ubicación en la zona de la “yema de huevo”. Sin embargo, los compuestos (**5b**), (**5c**), (**5f**) e incluso el precursor MTZ (**1**) atraviesan únicamente por el tracto gastrointestinal, lo que indica que todos los compuestos sintetizados pueden ser bien absorbidos y cumplir su función como fármacos. Adicionalmente, los compuestos (**5a**), (**5d**), y (**5e**) pueden ser clasificados como agentes terapéuticos para afecciones cerebrales como Alzheimer, Parkinson, gliomas, epilepsia, entre otros (Diao et al., 2023). Finalmente, como ningún compuesto es sustrato de P-gp (puntos rojos), pueden permanecer más tiempo dentro de las células y tener mayor biodisponibilidad, lo que conduce potencialmente a un mejor perfil terapéutico y más estable.

Figura 10

Diagrama de “huevo hervido” para el conjunto de moléculas (**1**) y (**5a-f**)



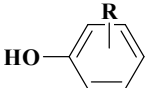
BBB: Área de permeación de la barrera hematoencefálica; HIA: Área de permeación del tracto intestinal; P-gp+ = sustrato de glicoproteína P; P-gp- = No es sustrato de glicoproteína P.

4.5 Síntesis de los nuevos 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol sustituidos (**5a-f**)

La síntesis de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol sustituidos (**5a-f**), se llevó a cabo de manera exitosa, empleando el mesilato de MTZ en lugar del tosilato, como lo describe Faghih-Mirzaei y colaboradores (2018). Los rendimientos obtenidos variaron según el sustituyente del grupo arilo.

Tabla 11

Síntesis de los derivados 2-metil-5-nitro-1H-imidazol 1-(2-ariloxietil) sustituidos (**5a-f**)

Entrada		Relación reactivos*	Solvente	Tiempo de reacción (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	2-Cl	1:1:2	DMF	16	80	60
2	2-Cl	1:1:2	Acetona	16	80	60
3	2-NO ₂	1:1:2	DMF	16	80	74
4	2-NO ₂	1:1:2	Acetona	16	80	71
5	4-MeS	1:1:2	DMF	16	80	49
6	4-MeS	1:1:2	Acetona	16	80	48
7	2,3-diMe	1:1:2	DMF	16	80	22
8	2,3-diMe	1:1:2	Acetona	16	80	21
9	2,3-diMe	1:1:2	DMF	36	55	59
10	2,3-diMe	1:1:2	Acetona	36	55	59
11	2,5-diMe	1:1:2	DMF	16	80	23
12	2,5-diMe	1:1:2	Acetona	16	80	23
13	2,5-diMe	1:1:2	DMF	36	55	58
14	2,5-diMe	1:1:2	Acetona	36	55	57
15	2,6-di <i>t</i> Bu-4-Me	1:1:2	DMF	16	80	Trazas
16	2,6-di <i>t</i> Bu-4-Me	1:1:2	Acetona	16	80	Trazas

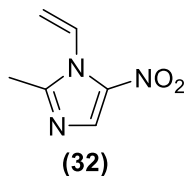
*Relación de los reactivos empleados Ms-MTZ (**3**) : Fenol (**4a-f**) : K₂CO₃

Los rendimientos obtenidos en la síntesis de los derivados 1-(2-ariloxietil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol sustituidos (**5a-f**) evidenciaron la dependencia de la naturaleza de los fenoles empleados, donde tanto los efectos electrónicos como el impedimento estérico determinaron la eficiencia de la sustitución nucleofílica. En particular, los fenoles con sustituyentes electroattractores, como el 2-nitrofenol (**3b**), favorecieron la formación del producto de sustitución deseado (**5b**), atribuible a la formación de fenolatos menos básicos ($pK_a = 7.23$; $pK_b = 6.77$). En contraste, los fenoles con grupos donadores de electrones, especialmente los dimetilfenoles (**3d**) y (**3e**), incrementaron la basicidad del fenolato ($pK_a = 10.54$ y 10.41 que corresponde a $pK_b = 3.46$ y 3.59 , respectivamente) y aumentaron la velocidad de la eliminación, generando el subproducto de eliminación (**32**) (**Rr**: 0,4 (2:3 Isooctano-Acetato de etilo).) (se comprobó mediante los espectros $^1\text{H-RMN}$ y FT-IR, los cuales se presentan en los anexos).

Si bien una mayor basicidad suele asociarse con una mayor nucleofilicidad, en sistemas donde hay hidrógenos β disponibles las bases más fuertes promueven preferentemente las vías de eliminación. De hecho, los mecanismos S_N2 y E2 se desarrollan simultáneamente y compiten entre sí; su resultado depende de las condiciones de reacción, como la temperatura, la solvatación, la estructura del sustrato y la fuerza de la base (Hamlin et al., 2018). Las temperaturas más altas favorecen en algunos casos la eliminación, desplazando así la vía de reacción hacia E2 incluso en presencia de buenos nucleófilos (Eyet et al., 2015).

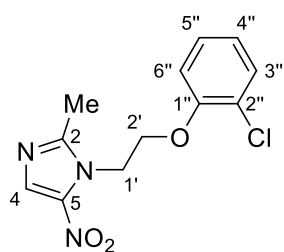
Figura 11

Producto de eliminación 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (32)



Este comportamiento se reflejó no solo en los rendimientos, sino también en la naturaleza física de los productos obtenidos en la reacción; mientras que los derivados más polares (**5b**) > (**5c**) > (**5a**), según su desplazamiento en CCF, tendieron a precipitar directamente del medio de reacción, aquellos menos polares y generados en mezclas complejas permanecieron en solución (**5d**) y (**5e**), requiriendo etapas de extracción y purificación cromatográfica. Es por esto que se realizaron ajustes en las condiciones de reacción (extensión en los tiempos de reacción y disminución en las temperaturas de calentamiento, ver Tabla 11) para los derivados (**5d**) y (**5e**), los cuales permitieron favorecer la formación del producto de sustitución (pasando de 23 a 59% de rendimiento) sobre el subproducto de eliminación, e incluso mejorar la naturaleza física del producto en la reacción (se obtuvo precipitado y no fueron necesarias etapas de extracción). Por otro lado, fenoles con gran impedimento estérico como (**3f**), inhiben completamente la reacción, dando como resultado poco o nulo rendimiento (Fang et al., 2021; Rochester & Rossall, 1967).

1-(2-(2-Clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a**)



Fórmula empírica: C₁₂H₁₂ClN₃O₃. **Peso molecular:** 281,70 g/mol.

Punto de fusión: 125-127 °C. Polvo naranja, cristales naranjas. **%Rend:**

60%. **Rf:** 0,55 (2:3 Isooctano-Acetato de etilo). **IR (ATR, $\bar{\nu}$ máx):** 3123

(=C-H), 2981 (CH₂), 1591 (C=C), 1517 (NO₂), 1366 (NO₂), 1243 (C-N),

1281 (C-O-Ar), 1191 (C-N), 1065 (C-O-Ar), 822 (=C-H_{ar}), 746 (=C-H_{arom} 1,2 disust), 692 (C-Cl).

cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 7.98 (s, 4-H, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 3''-H,

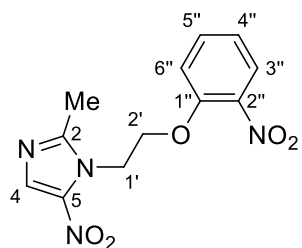
1H), 7.22 – 7.15 (m, 5''-H, 1H), 6.91 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 6''-H, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3,

1.4 Hz, 4''-H, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 1'-CH₂, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2'-CH₂, 2H), 2.72 (s, 2-CH₃, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153.60 (1''-C), 152.48 (2-C), 138.45 (5-C), 133.73

(4-C), 130.67 (3''-C), 128.00 (5''-C), 122.87 (2''-C), 122.57 (4''-C), 113.34 (6''-C), 67.88 (2'-C), 46.15 (1'-C), 14.90 (2-CH₃).

2-Metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1*H*-imidazol (**5b**)



Fórmula empírica: C₁₂H₁₂N₄O₅. **Peso molecular:** 292,25 g/mol. **Punto**

de fusión: 107-109 °C. Polvo amarillo-naranja, cristales amarillos-naranjas. **%Rend:** 74%. **Rr:** 0,4 (2:3 Isooctano-Acetato de etilo). **IR**

(ATR, $\bar{\nu}$ máx): 3112 (=C-H), 1608 (C=C), 1524 (NO₂), 1469 (C=C),

1362 (NO₂), 1287 (C-O-Ar), 1253 (C-N), 1191 (C-N), 1047 (C-O-Ar), 826 (=C-H_{ar}), 741

(=C-H_{arom} 1,2 disust) cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 7.98 (s, 4-H, 1H), 7.81

(dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 3''-H, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 5''-H, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 6''-H/4''-H, 2H), 4.76

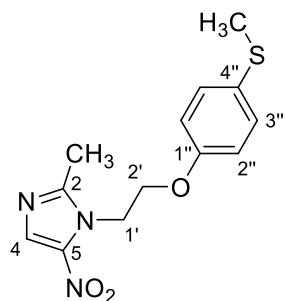
(t, J = 4.7 Hz, 1'-CH₂, 2H), 4.47 (t, J = 4.7 Hz, 2'-CH₂, 2H), 2.62 (s, 2-CH₃, 3H). **¹³C RMN**

(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.56 (1''-C), 151.35 (2-C), 141.60 (5-C), 140.83 (2''-C), 134.48

(5''-C), 134.00 (4-C), 126.01 (3''-C), 121.79 (4''-C), 114.70 (6''-C), 68.68 (2'-C), 45.97 (1'-C),

14.59 (2-CH₃).

2-Metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1*H*-imidazol (**5c**)



Fórmula empírica: C₁₃H₁₅N₃O₃S. **Peso molecular:** 293,34 g/mol.

Punto de fusión: 116-118 °C. Polvo naranja, cristales naranjas. **%Rend:**

48%. **Rr:** 0,42 (2:3 Isooctano:Acetato de etilo). **IR (ATR, $\bar{\nu}$ máx):** 3130

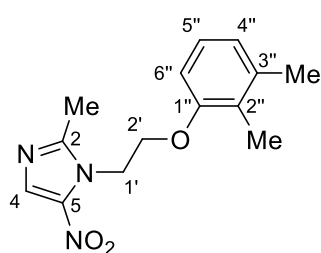
(=C-H), 2926 (CH₂), 1523 (NO₂), 1467 (C=C), 1359 (NO₂), 1260 (C-N),

1239 (C-O-Ar), 1184 (C-N), 1065 (C-O-Ar), 818 (=C-H_{ar}), 742 (C-H_{arom} 1,4-disust), 662 (C-S)

cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 7.96 (s, 4-H, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 3''/5''-H, 2H), 6.77

– 6.72 (m, 2''/6''-H, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 1'-CH₂, 2H), 4.32 – 4.26 (m, 2'-CH₂, 2H), 2.61 (s, 2-CH₃, 3H), 2.42 (s, S-CH₃, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.28 (1''-C), 151.86 (2-C), 138.49 (5-C), 133.39 (4-C), 130.40 (4''-C), 129.93 (3''-C), 115.06 (2''-C), 66.92 (2'-C), 46.10 (1'-C), 17.76 (2-CH₃), 14.79 (S-CH₃)

1-(2-(2,3-Dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5d**)



Fórmula empírica: C₁₄H₁₇N₃O₃. **Peso molecular:** 275,31 g/mol.

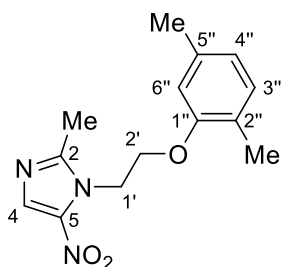
Punto de fusión: 167-168 °C. Polvo naranja claro, cristales naranjas.

%Rend: 59 %. **R_r:** 0,53 (2:3 Isooctano-Acetato de etilo). **IR (ATR, $\bar{\nu}$**

máx): 3128 (=C-H), 1580 (C=C), 1534 (NO₂), 1462 (C=C), 1362

(NO₂), 1262 (C-N), 1248 (C-O-Ar), 1187 (C-N), 1045 (C-O-Ar), 823 (=C-H_{ar}), 777 (C-H_{arom} 1,2,3-trisust), 707 cm⁻¹ (C-H_{arom} 1,2,3-trisust). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97 (s, 4-H, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 5''-H, 1H), 6.80 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 4''-H, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 6''-H, 1H), 4.75 (t, *J* = 4.9 Hz, 1'-CH₂, 2H), 4.29 (t, *J* = 4.8 Hz, 2'-CH₂, 2H), 2.62 (s, 2-CH₃, 3H), 2.24 (s, 3''-CH₃, 3H), 2.00 (s, 2''-CH₃, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.97 (1''-C), 151.70 (2-C), 138,53 (5-C), 138.42 (3''-C), 133.53 (4-C), 126.10 (5''-C), 125.11 (2''-C), 123.49 (4''-C), 109.04 (6''-C), 66.96 (2'-C), 46.22 (1'-C), 20.18 (3''-CH₃), 14.76 (2-CH₃), 11.88 (2''-CH₃).

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5e**)



Fórmula empírica: C₁₄H₁₇N₃O₃. **Peso molecular:** 275,31 g/mol.

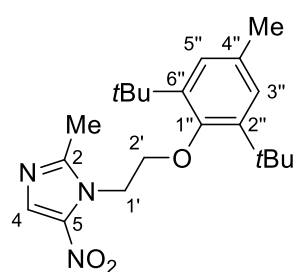
Punto de fusión: 132-134 °C. Polvo amarillo claro, cristales amarillos.

%Rend: 57 %. **R_r:** 0,53 (2:3 Isooctano-Acetato de etilo). **IR (ATR, $\bar{\nu}$**

máx): 3121 (=C-H), 2926 (CH₂), 1581 (C=C), 1528 (NO₂), 1470

(C=C), 1356 (NO₂), 1290 (C-N), 1254 (C-O-Ar), 1186 (C-N), 1070 (C-O-Ar), 860 (C-H_{arom} 1,2,5-trisust), 810 cm⁻¹ (C-H_{arom} 1,2,5-trisust). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97 (s, 4-H, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 3''-H, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 4''-H, 1H), 6.57 (s, 6''-H, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1'-CH₂, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 2'-CH₂, 2H), 2.63 (s, 2-CH₃, 3H), 2.29 (s, 5''-CH₃, 3H), 2.04 (s, 2''-CH₃, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.00 (1''-C), 151.80 (2-C), 138.52 (5-C), 137.01 (5''-C), 133.55 (4-C), 130.87 (3''-C), 123.30 (2''-C), 122.04 (4''-C), 111.99 (6''-C), 66.66 (2'-C), 46.22 (1'-C), 21.43 (5''-CH₃), 16.20 (2''-CH₃), 14.75 (2-CH₃).

1-(2-(2,6-Di-*terc*-butil-4-metilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5f**)



Fórmula empírica: C₂₁H₃₁N₃O₃. **Peso molecular:** 373.49 g/mol.

%Rend: Trazas.

Como se mencionó inicialmente, la caracterización estructural del metronidazol (**1**) (John Wiley & Sons, Inc., 2026) y el precursor intermediario (**3**) (Kumar et al., 2010) ya fueron reportados por otros investigadores, por lo que no se abordan en detalle en este apartado. Lo mismo aplica para los derivados (**5a**) y (**5b**) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las reportadas por Faghieh-Mirzaei y colaboradores (Faghieh-Mirzaei et al., 2019), aunque en este trabajo se aportan datos complementarios.

Este apartado, entonces, centra la atención en la caracterización molecular de los compuestos (**5c-e**). Estos fueron analizados mediante técnicas instrumentales de elucidación

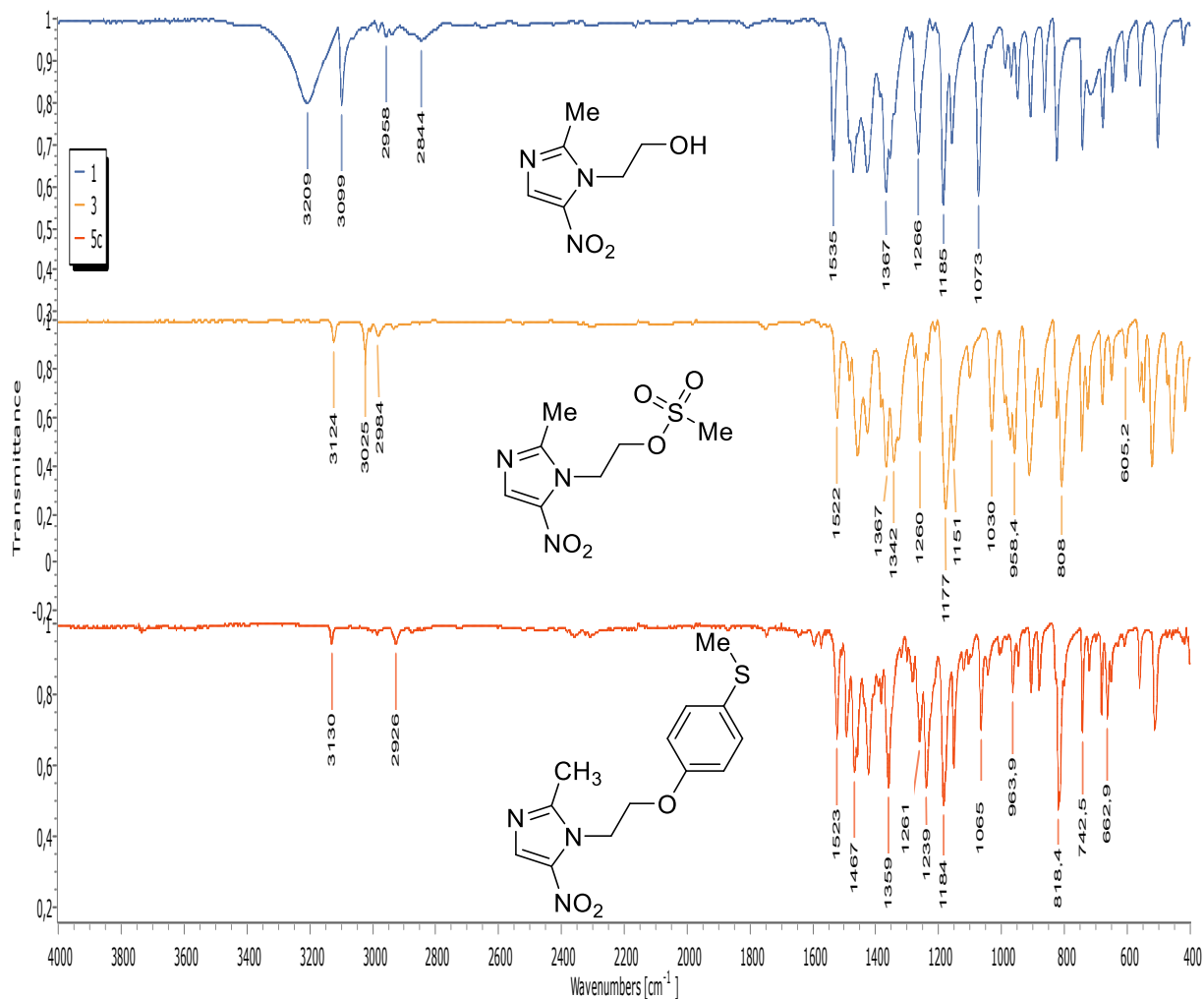
molecular como Espectroscopía Infrarroja (FT-IR), Resonancia Magnética Nuclear unidimensional (^1H RMN y ^{13}C RMN), bidimensional (COSY, HMBC y HSQC).

En los espectros IR de (**5c-e**), al compararlos con el de su precursor de partida (**1**) y el precursor intermediario (**3**), se observó que las señales características del fragmento nitroimidazol, tales como las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo $-\text{NO}_2$, entre $1615\text{-}1540\text{ cm}^{-1}$ y 1390 y 1320 cm^{-1} , respectivamente, y las vibraciones de estiramiento C-N en anillos aromáticos, entre $1360\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ y $1280\text{-}1180\text{ cm}^{-1}$, se mantienen sin mayor cambio, tanto en el precursor intermediario (**3**) como en los derivados (**5c-e**). Se observa también la desaparición de la banda de estiramiento del grupo OH de (**1**) alrededor de 3209 cm^{-1} . Para la vibración de estiramiento C-O, la cual se presenta generalmente alrededor de 1050 cm^{-1} , se muestran cambios significativos entre los precursores y los derivados; mientras que para (**1**) se muestra una señal intensa en 1073 cm^{-1} propia de alcoholes primarios, en (**3**) se observa un corrimiento a 958 cm^{-1} proveniente del éster sulfónico. En el caso de los derivados (**5c-b**) se presentan dos bandas características del estiramiento C-O-Ar correspondientes a las vibraciones asimétricas entre $1275\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ y las vibraciones simétricas entre $1075\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$. Particularmente, para (**5c**) estas señales aparecen en 1239 y 1065 cm^{-1} , en el caso de (**5d**) en 1248 y 1045 cm^{-1} y para (**5e**) en 1254 y 1070 cm^{-1} . Otras bandas características de (**3**) son las vibraciones S-O, que confirman la formación del mesilato. Los grupos sulfonatos tipo $\text{R-SO}_2\text{-OR}$ presentan dos bandas correspondientes al estiramiento asimétrico y simétrico entre $1420\text{-}1330\text{ cm}^{-1}$ y $1200\text{-}1145\text{ cm}^{-1}$; estas señales se registraron precisamente en 1342 cm^{-1} y 1151 cm^{-1} . De igual manera, una señal débil del estiramiento C-S entre 700 y 590 cm^{-1} que se observó en 605 cm^{-1} , y las señales intensas de estiramiento S-O y S=O entre $900\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ y $1080\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ respectivamente (que se observan en el espectro en 808 y 1030 cm^{-1}). En el caso de los derivados (**5c-e**) se observan las señales del grupo ariloxilo aromático

correspondientes al estiramiento =C-H en la región entre 3000 y 3100 cm^{-1} , junto con las bandas de vibración C=C entre 1650 y 1450 cm^{-1} (para **(5c)** 3130 y 1467 cm^{-1} , para **(5d)** 3128 y 1462 cm^{-1} y para **(5e)** 3121 y 1470 cm^{-1}). Además, se observaron las vibraciones de flexión =C-H fuera del plano por debajo de 850 cm^{-1} , que permitieron identificar el tipo de sustitución sobre el anillo. Para un benceno 1,4-disustituido se observa una señal entre 833 y 810 cm^{-1} ; la señal para **(5c)** se observa en 818 cm^{-1} . En el caso los bencenos trisustituidos en las posiciones 1,2,3 se observan dos señales entre 780-760 cm^{-1} y 745-705 cm^{-1} ; para **(5d)** las señales se observan en 777 y 707 cm^{-1} . Finalmente, los bencenos trisustituidos en las posiciones 1,2,4 (para **(5e)** es 1,2,5) presentan dos señales entre 825-805 cm^{-1} y 885-870 cm^{-1} ; el compuesto **(5e)** presenta las señales en 810 y 860 cm^{-1} (Calderón Gómez, 1985).

Como ejemplo representativo, en la Figura 12 se muestra la comparación del espectro FT-IR de los precursores **(1)** y **(3)** y el derivado **(5c)** con las señales debidamente indicadas (para la asignación de las señales principales ver la parte experimental).

Figura 12

Espectros (comparativo) de los IR de los compuestos (**1**), (**3**) y (**5c**)

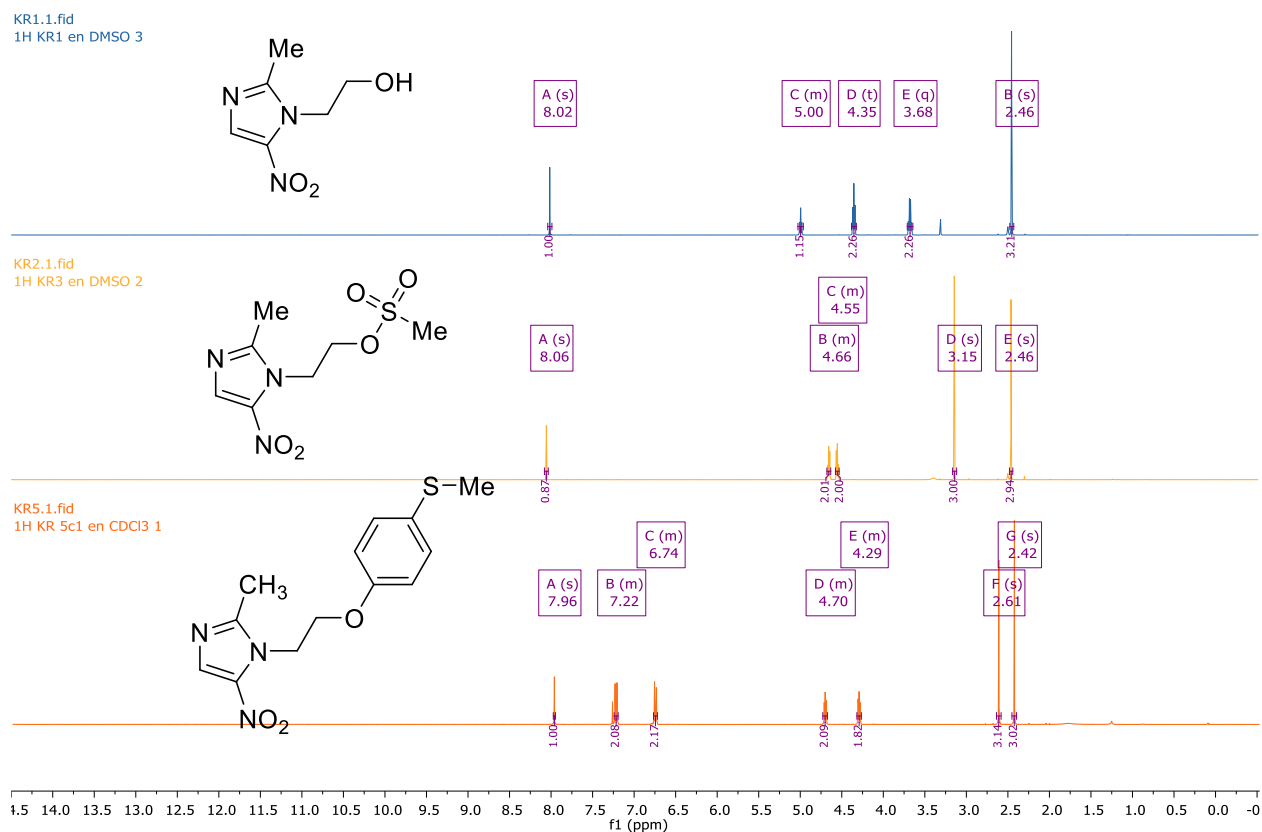
El análisis minucioso de los espectros monodimensionales (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) junto con los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) permitió una elucidación molecular inequívoca de los compuestos (**5c**), (**5d**) y (**5e**). La primera evidencia que confirmó la formación de los derivados fue la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo OH del precursor (**1**), que aparecía en 5.00 ppm, y la aparición de nuevas señales entre 6.50 y 8.00 ppm asignadas a los hidrógenos del nuevo anillo aromático (Silverstein et al., 2015). En particular,

en el caso de (**5c**), al ser un anillo aromático 1,4-disustituido, se observan dos señales con forma de multiplete; específicamente, el multiplete localizado entre 7.24-7.19 ppm fue asignado a los 3''-H/5''-H por el efecto atractor del átomo de azufre que causa este desplazamiento, mientras que el multiplete entre 6.76-6.72 ppm correspondió a 2''-H/6''-H. Para (**5d**) se observaron dos señales de tipo doblete: para 4''-H (6.80 ppm) con constante $^3J = 7.6$ Hz y para 6''-H (6.63 ppm) con constante $^3J = 8.2$ Hz; y aparece triplete aparente (derivado de un doble doblete) para 5''-H (7.02 ppm) con constante $^3J = 7.9$ Hz, siendo este triplete el de mayor corrimiento por el efecto del oxígeno en *meta* como único grupo electro-tractor. En el derivado (**5e**), por la distribución de los metilos sustituyentes, se observan tres señales: dos dobletes para 3''-H (6.98 ppm) y 4''-H (6.69 ppm) con constantes $^3J = 7.4$ y 7.7 Hz, respectivamente, y un singulete para 6''-H en 6.57 ppm. Ahora bien, para los sustituyentes metílicos de los derivados (**5c-e**), al estar unidos a un anillo aromático, sus señales de tipo singulete aparecen en la región entre 2.00 y 3.00 ppm, donde efectivamente ya se esperaban (también se compara las señales con las del precursor)(Silverstein et al., 2015). En particular, para (**5c**) se observa una sola señal en 2.42 ppm para S-CH₃, mientras que para (**5d**) y (**5e**) se observan dos señales en ~2.00 ppm y ~2.25 ppm correspondientes a 2''-CH₃ y 3''-CH₃ en el caso de (**5d**) y a 2''-CH₃ y 5''-CH₃ para (**5e**).

Como ejemplo representativo, en la Figura 13 se muestra la comparación del espectro de ¹H-RMN de los precursores (**1**) y (**3**) y el derivado (**5c**) con todas las señales debidamente asignadas.

Figura 13

Espectros (comparativo) de los ^1H RMN (400 MHz) de los compuestos **(1)**, **(3)** y **(5c)**

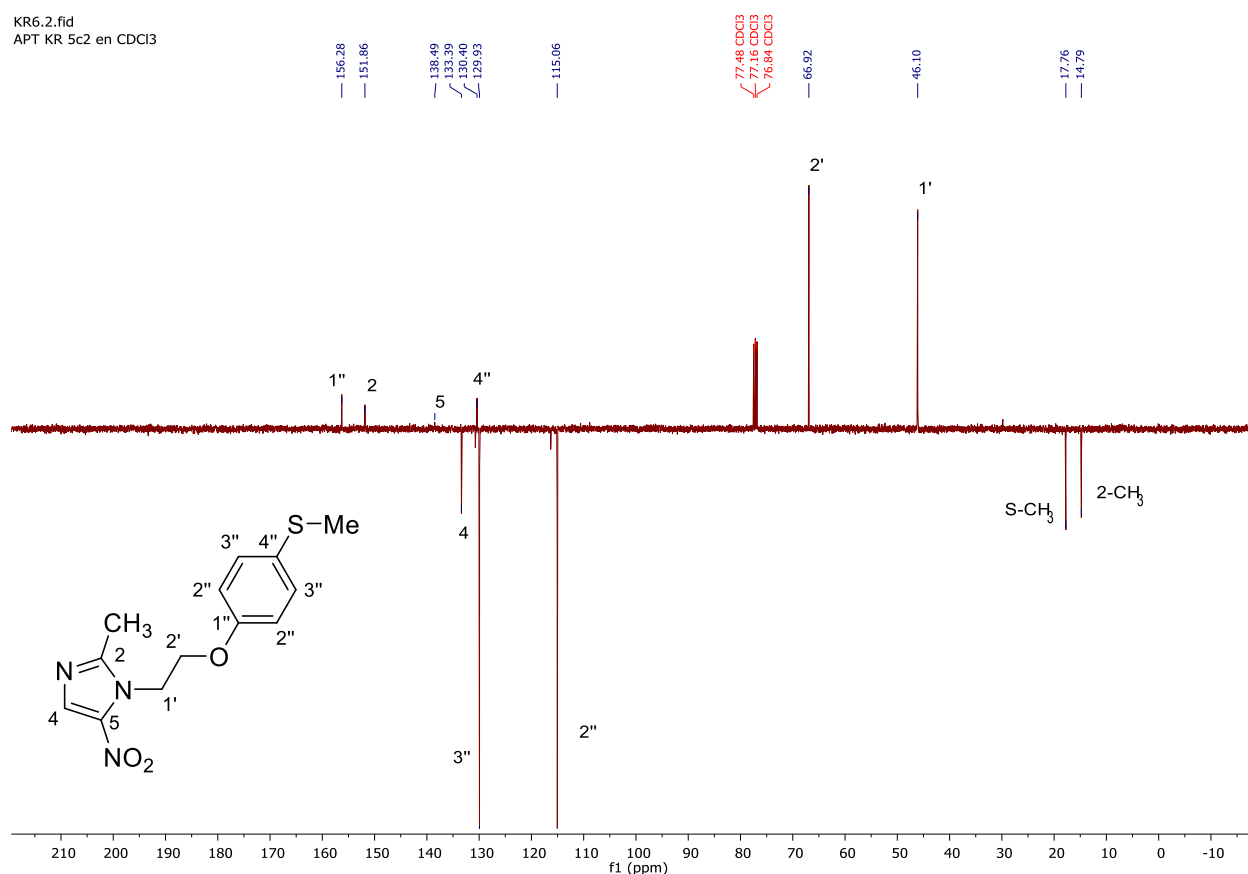


El análisis detallado de los espectros de ^{13}C RMN confirmó de manera inequívoca la formación de los derivados (**5c-e**). Las señales correspondientes a los carbonos del nuevo fragmento arilo se asignaron de la siguiente manera: el carbono con enlace C-O correspondiente al 1''-C y el carbono con el sustituyente tiometilo correspondiente al 4''-C, debido a su alta densidad electrónica, resonaron a campo bajo, registrándose en 156 ppm y 130 ppm respectivamente, mientras que los carbonos 3''-C y 2''-C se observaron en 129 ppm y 115 ppm, respectivamente. Los carbonos del fragmento etilo identificados como 1'-C y 2'-C, no mostraron mayor cambio con respecto al precursor (**1**), ya que sus señales se registraron en 66 ppm y 46 ppm. Igualmente, los carbonos del anillo del imidazol 2-C, 4-C y 5-C, permanecieron casi con los

mismos corrimientos químicos, en 151, 133 y 138 ppm, respectivamente. Todas estas asignaciones, tanto para los protones como para los carbonos, fueron corroboradas inequívocamente mediante correlaciones cruzadas HMBC y HSQC que relacionaron protones específicos con sus carbonos correspondientes.

Figura 14

Espectro ^{13}C APT RMN (100 MHz, CDCl_3) del derivado (5c).



La Figura 14 muestra el espectro ^{13}C (APT) RMN del derivado (5c) con todas las señales debidamente asignadas. Además, las Figuras 15-18 reproducen los espectros completos COSY, HMBC y HSQC (junto con sus expansiones) correspondientes a la zona aromática del derivado (5c). Y como evidencia adicional, en los anexos se reproducen los espectros completos para los precursores (1), (3) y los derivados (5a-e).

Figura 15

Espectro COSY del derivado (**5c**).

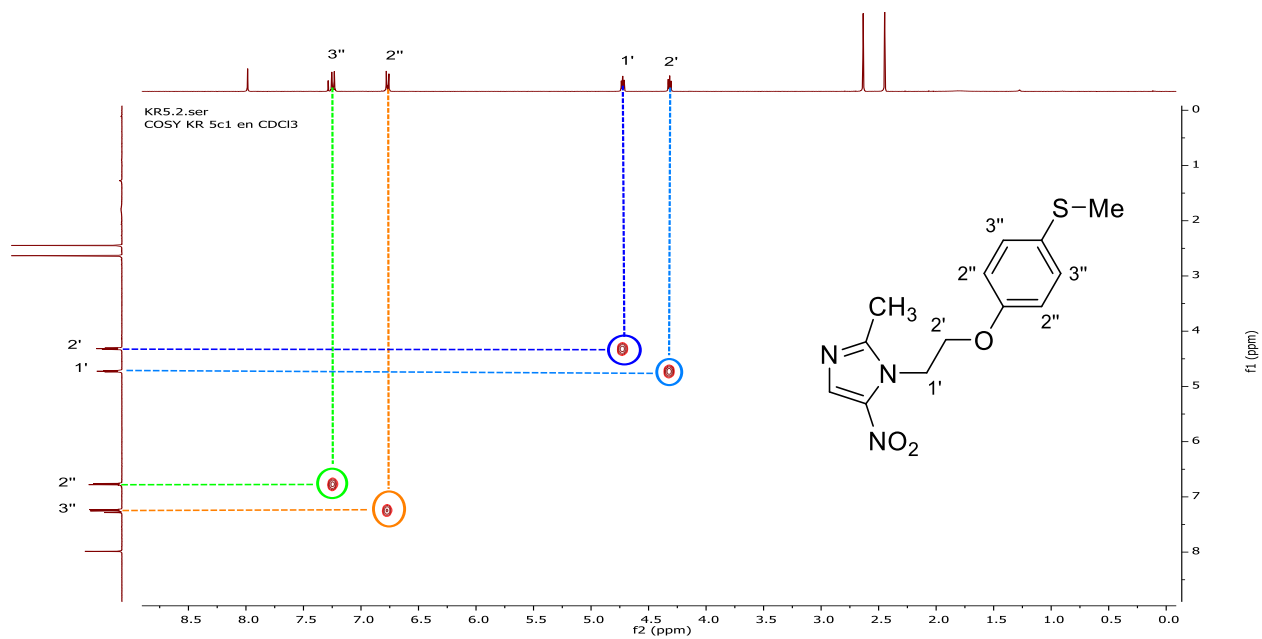
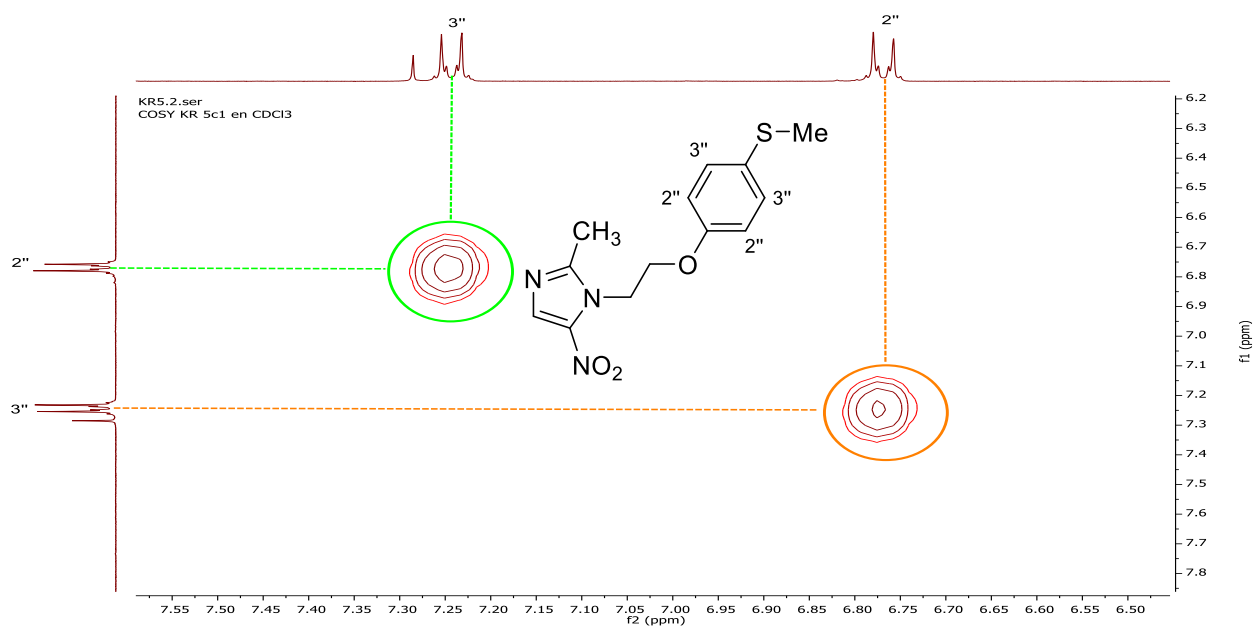


Figura 16

Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (**5c**).



El espectro COSY del derivado (**5c**) (Figura 15) permitió establecer las correlaciones de los protones vicinales a través de las interacciones a tres enlaces ($^3J_{H-H}$). En particular, se observa una clara correlación entre los protones 1'-H y 2'-H del fragmento etilo, así como la correlación de los protones 2''-H y 3''-H del fragmento arilo, lo que evidencia su acoplamiento vicinal.

Por otro lado, el análisis de correlación heteronuclear HMBC permitió establecer la conectividad del nuevo fragmento arilo con el fragmento MTZ mediante correlaciones a dos y tres enlaces entre los átomos de hidrógeno y carbono. Dado que ambos fragmentos están unidos a través de un átomo de oxígeno, la correlación entre 2'-H y 1''-C resulta muy débil, siendo observable únicamente tras la ampliación del espectro, lo cual es consistente con la disminución de la intensidad del acoplamiento a través de heteroátomos y las interacciones de largo alcance. Como evidencia adicional de la formación de los derivados, no se observaron correlaciones entre los carbonos 1''-C y 2''-C y el protón del grupo OH del fenol ni entre los carbonos 2'-C y 1'-C y el protón del grupo OH de la cadena hidroxietilo. En la Figura 17 se presentan las correlaciones HMBC del derivado (**5c**), donde el protón 3''-H muestra correlaciones a dos enlaces con 2''-C y 4''-C y a tres enlaces con 1''-C y 3''-C (correspondiente con la simetría del fragmento arilo). Asimismo, se observan las correlaciones del protón 2''-H a dos enlaces con los carbonos 1''-C y 3''-C y las correlaciones a tres enlaces con 4''-C y 2''-C (ver expansión en la Figura 18). Para la señal correspondiente a los protones del grupo metilo en S-CH₃, se observa la correlación a tres enlaces con el carbono 4''-C y; además, se observa una señal duplicada para la correlación a un enlace con el carbono S-CH₃. Este comportamiento se atribuye a efectos de acoplamiento fuerte, los cuales se presentan cuando la diferencia de frecuencia entre núcleos acoplados ($\Delta\nu$) es del mismo orden de magnitud que la constante de acoplamiento (J). Bajo estas condiciones, los espines dejan de comportarse de manera independiente y se produce una mezcla de estados de espín, lo

que da lugar a sistemas de segundo orden, generando transferencias de coherencia no deseadas y a una supresión incompleta de los acoplamientos a un enlace en el experimento HMBC (Claridge, 2016; Würtz et al., 2008). Por otro lado, las señales correspondientes al fragmento imidazol (4-H con 4-C) y (2-CH₃), permanecen sin cambios significativos con respecto al MTZ.

N.B: Para los protones del grupo metilo en 2-CH₃, se presenta el mismo efecto que en S-CH₃.

Figura 17

Espectro HMBC del derivado (5c).

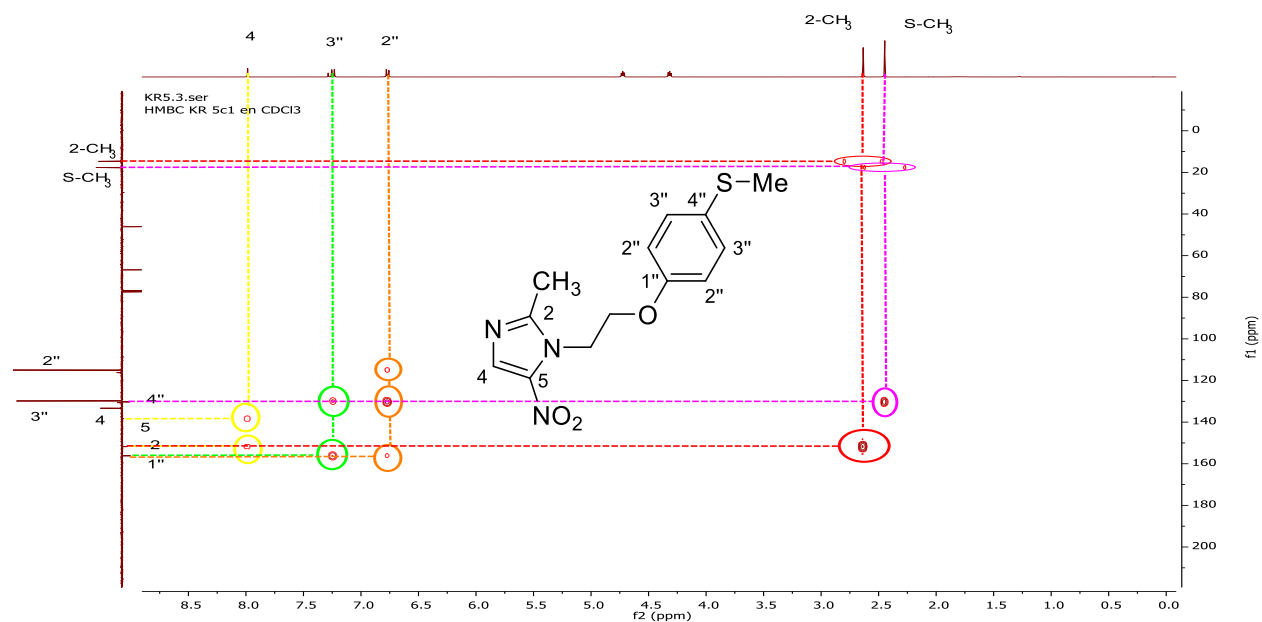
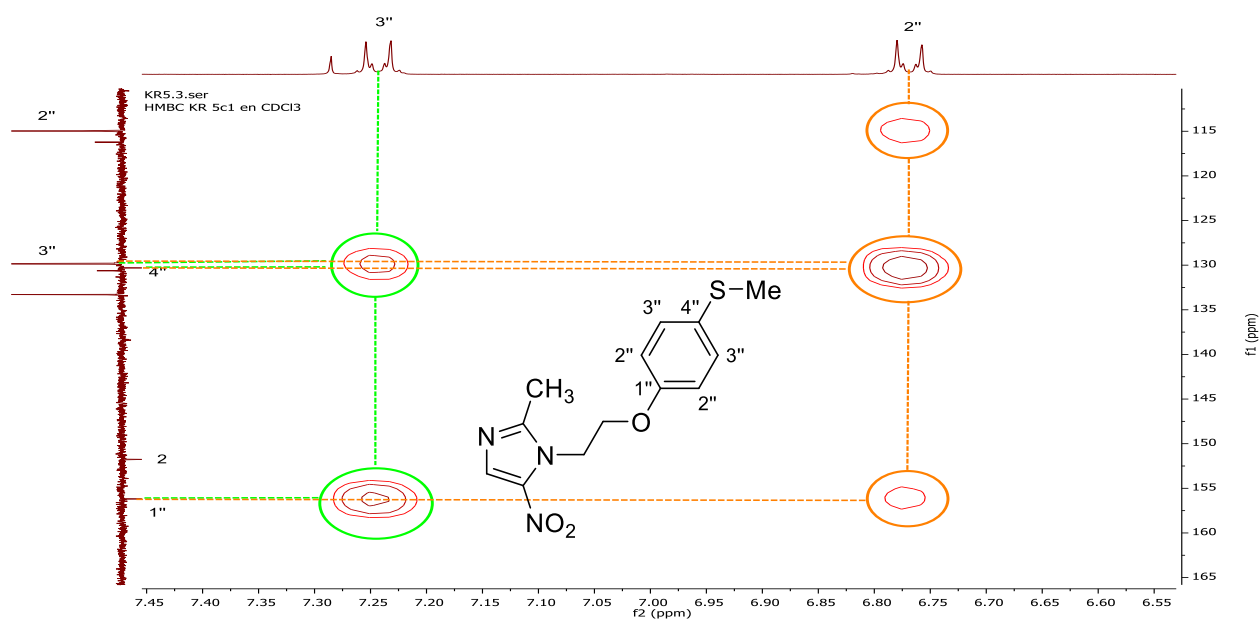


Figura 18

Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (**5c**).



Finalmente, la Figura 19 reproduce el espectro de correlación heteronuclear HSQC del derivado (**5c**), donde se confirman las asignaciones de los hidrógenos con sus respectivos carbonos por el análisis de correlación a un enlace. En particular, se observan las correlaciones de los protones $2''\text{-H}$ y $3''\text{-H}$ con sus carbonos $2''\text{-C}$ y $3''\text{-C}$, respectivamente, en la región aromática (Figura 20). Asimismo, los protones 4-H , $1'\text{-2H}$ y $2'\text{-2H}$ del fragmento MTZ muestran correlaciones directas con sus carbonos 4-C , $1'\text{-C}$ y $2'\text{-C}$, al igual que los protones de los grupos metilo 2-CH_3 en el MTZ y S-CH_3 en el arilo, con sus correspondientes carbonos. En conjunto, estos resultados respaldan la correcta asignación de las señales en los espectros RMN ^1H Y ^{13}C y son consistentes con la estructura del derivado (**5c**).

Figura 19

Espectro HSQC del derivado (**5c**).

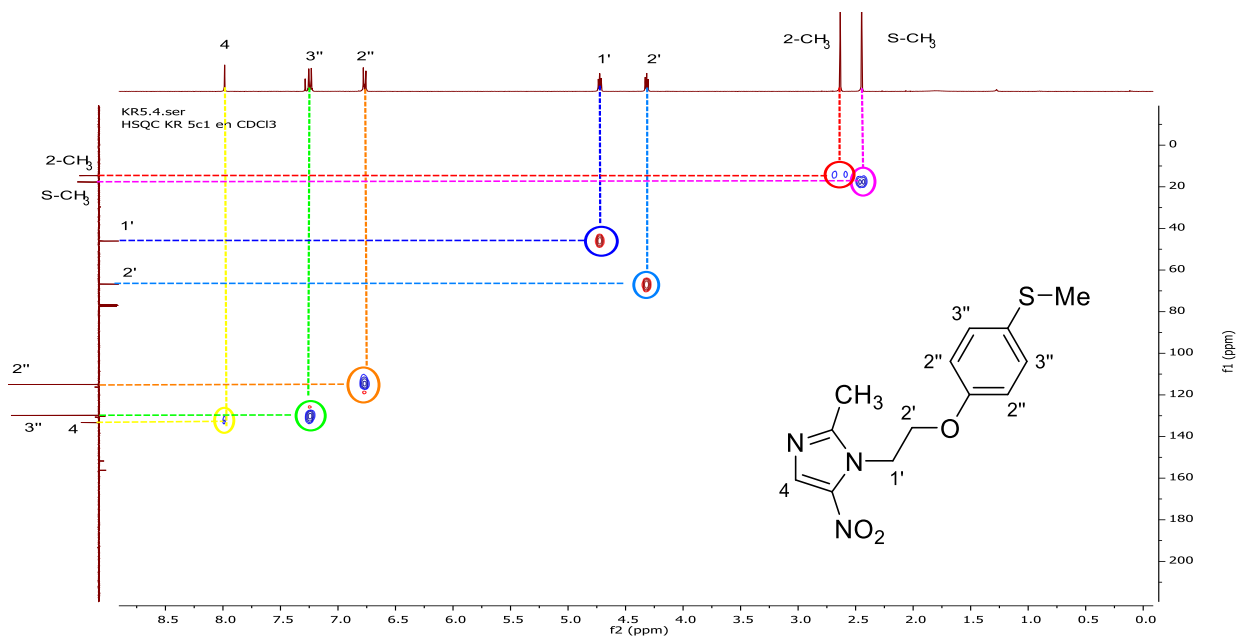
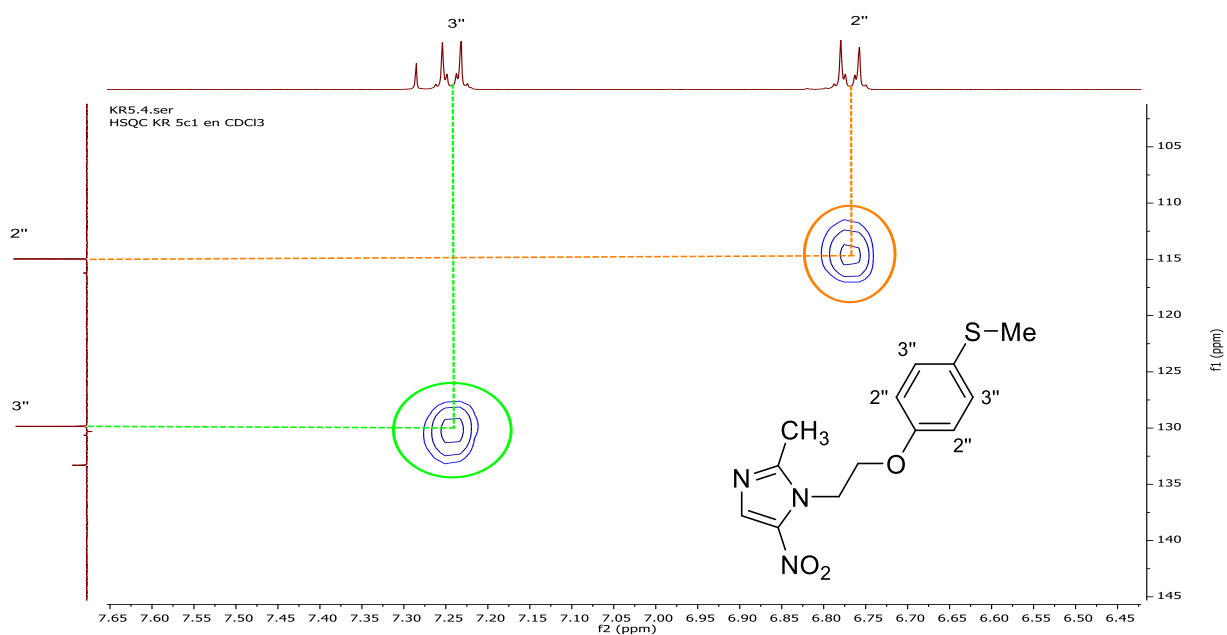


Figura 20

Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (**5c**).



5. Conclusiones

Se desarrolló una ruta de síntesis verde para la obtención de derivados mediante reacción de sustitución nucleofílica (S_N2) tipo *O*-arilación, la cual se evaluó cuantitativamente empleando la herramienta DOZNTM con base en los 12 principios de la química verde. La comparación con metodologías convencionales evidenció mejoras en la puntuación de los principios, particularmente en el uso de disolventes más seguros y condiciones de reacción más eficientes, lo que respalda la adopción de este enfoque.

La selección de seis fenoles con distinta naturaleza electrónica y con diferente grado de impedimento estérico, permitió explorar el alcance de la metodología. Así pues, se observó que la reactividad en la reacción S_N2 estuvo influenciada por estos factores, presentándose mejores rendimientos en fenoles menos impedidos y con sustituyentes donadores de electrones, mientras que sistemas más impedidos o con efectos electrónicos desfavorables mostraron una disminución en la eficiencia de reacción, atribuida a la competencia de la vía de eliminación ($E2$), favorecida a altas temperaturas, dando lugar a bajos rendimientos. En estos casos, la variación de las condiciones de reacción (disminución de la temperatura de 80 a 50 °C y aumento del tiempo de reacción de 16 a 36 h) permitió mejorar la selectividad del proceso hacia la sustitución, incrementando así los rendimientos.

Adicionalmente, se demostró la utilidad de comprimidos vencidos como materia prima, constituyendo una estrategia sostenible para el aprovechamiento de residuos farmacéuticos en la obtención de compuestos de interés. A partir de las pastillas vencidas de metronidazol, se sintetizaron exitosamente los derivados 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-(2-ariloxietil) sustituidos, confirmando la eficiencia de la metodología propuesta.

El análisis *in silico* de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas reveló perfiles favorables en los compuestos obtenidos, lo que anticipó los potenciales riesgos y sugiere su potencial estudio como candidatos para futuras evaluaciones biológicas.

6. Recomendaciones

Con el fin de ampliar la creación de librerías de compuestos y la identificación de posibles estructuras “lead” para el desarrollo de nuevos fármacos, se recomienda continuar la síntesis de derivados de metronidazol mediante reacciones de *O*-arilación, incorporando diversidad de fenoles con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica.

A partir de los resultados obtenidos en el análisis *in silico* de propiedades ADMET, se propone avanzar hacia la evaluación experimental mediante ensayos *in vitro*, enfocados en determinar la actividad biológica de los compuestos sintetizados, particularmente en modelos antimicrobianos o antiparasitarios.

En términos de sostenibilidad, se sugiere continuar la optimización de la metodología sintética mediante la exploración de condiciones más verdes, tales como el uso de disolventes alternativos, reducción del consumo energético empleando un reactor de microondas o implementación de metodologías catalíticas, así como la comparación cuantitativa con rutas convencionales y otros sistemas (software) de diagnóstico para mejorar la evaluación de la sostenibilidad del proceso.

Referencias Bibliográficas

- Abid, M., Agarwal, S. M., & Azam, A. (2008). Synthesis and antiamebic activity of metronidazole thiosemicarbazone analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 2035-2039. DOI:10.1016/j.ejmech.2007.12.007
- Agafonova, E. V., Moshchenskiy, Y. V., & Tkachenko, M. L. (2014). DSC study and calculation of metronidazole and clarithromycin thermodynamic melting parameters for individual substances and for eutectic mixture. *Thermochimica Acta*, 580, 1-6. DOI:10.1016/j.tca.2014.01.018
- Agarwal, S. (2022). *Imidazole-based drug discovery*. Elsevier. DOI:10.1016/C2020-0-02414-X
- Aghamohammad, S., & Rohani, M. (2023). Antibiotic resistance and the alternatives to conventional antibiotics: The role of probiotics and microbiota in combating antimicrobial resistance. *Microbiological Research*, 267, 127275. DOI:10.1016/j.micres.2022.127275
- Al-Masri, A. T., Saadeh, H. A., Mosleh, I. M., & Mubarak, M. S. (2012). Synthesis of new compounds derived from metronidazole and amino acids and their esters as antiparasitic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21(8), 1700-1707. DOI:10.1007/s00044-011-9689-y
- Alnahas, F., Yeboah, P., Flidel, L., Abdin, A. Y., & Alhareth, K. (2020). Expired Medication: Societal, Regulatory and Ethical Aspects of a Wasted Opportunity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 787. DOI:10.3390/ijerph17030787
- Alshemari, A., Breen, L., Quinn, G., & Sivarajah, U. (2020). Can We Create a Circular Pharmaceutical Supply Chain (CPSC) to Reduce Medicines Waste? *Pharmacy*, 8(4), 221. DOI:10.3390/pharmacy8040221

- Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., & Barluenga, J. (Eds.). (2011). *Modern Heterocyclic Chemistry*. Wiley. DOI:10.1002/9783527637737
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39(1), 301-312. DOI:10.1039/B918763B
- Ang, C. W., Jarrad, A. M., Cooper, M. A., & Blaskovich, M. A. T. (2017). Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(18), 7636-7657. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00143
- Angelis, I. D., & Turco, L. (2011). Caco-2 Cells as a Model for Intestinal Absorption. *Current Protocols in Toxicology*, 47(1), 20.6.1-20.6.15. DOI:10.1002/0471140856.tx2006s47
- Anthwal, A., Rajesh, U. C., Rawat, M. S. M., Kushwaha, B., Maikhuri, J. P., Sharma, V. L., Gupta, G., & Rawat, D. S. (2014). Novel metronidazole–chalcone conjugates with potential to counter drug resistance in *Trichomonas vaginalis*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 89-94. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.03.076
- Artursson, P., & Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 175(3), 880-885. DOI:10.1016/0006-291X(91)91647-U
- Aspatwar, A., Parvathaneni, N. K., Barker, H., Anduran, E., Supuran, C. T., Dubois, L., Lambin, P., Parkkila, S., & Winum, J.-Y. (2020). Design, synthesis, *in vitro* inhibition and toxicological evaluation of human carbonic anhydrases I, II and IX inhibitors in 5-nitroimidazole series. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 109-117. DOI:10.1080/14756366.2019.1685510

- Barret, R. (2018). Lipinski's Rule of Five. En *Therapeutical Chemistry* (pp. 97-100). Elsevier.
DOI:10.1016/B978-1-78548-288-5.50006-8
- Beena, Kumar, N., Rohilla, R. K., Roy, N., & Rawat, D. S. (2009). Synthesis and antibacterial activity evaluation of metronidazole-triazole conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(5), 1396-1398. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.01.037
- Bendesky, A., & Menéndez, D. (2001). Metronidazol: Una visión integral. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 44(6), 255-259.
- Bhatnagar, A., Sharma, P. K., & Kumar, N. (2011). A Review on "Imidazoles": Their Chemistry and Pharmacological Potentials. *International journal of PharmTech Research*, 3(1), 268-282.
- Bkhaitan, M. M., Alarjah, M., Mirza, A. Z., Abdalla, A. N., El-Said, H. M., & Faidah, H. S. (2018). Preparation and biological evaluation of metronidazole derivatives with monoterpenes and eugenol. *Chemical Biology & Drug Design*, 92(6), 1954-1962. DOI:10.1111/cbdd.13366
- Buxton, I. L. O. (2022). Farmacocinética: La dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. En L. L. Brunton & B. C. Knollman (Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e* (Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1200342235
- Calderón Gómez, C. E. (1985). *Manual para la interpretación de espectros infrarrojos*. EDITORA GUADALUPE LTDA.
- Carey, F., & Giuliano, R. (2014). *Organic Chemistry* (9.^a ed.). McGraw-Hill Education.
- Castillo-Garit, J. A., Marrero-Ponce, Y., Torrens, F., & García-Domenech, R. (2008). Estimation of ADME Properties in Drug Discovery: Predicting Caco-2 Cell Permeability Using Atom-

- Based Stochastic and Non-stochastic Linear Indices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(5), 1946-1976. DOI:10.1002/jps.21122
- Chen, Z., Lian, J. Z., Zhu, H., Zhang, J., Zhang, Y., Xiang, X., Huang, D., Tjokro, K., Barbarossa, V., Cucurachi, S., & Dong, B. (2024). Application of Life Cycle Assessment in the pharmaceutical industry: A critical review. *Journal of Cleaner Production*, 459, 142550. DOI:10.1016/j.jclepro.2024.142550
- Claridge, T. D. W. (2016). *High-resolution NMR techniques in organic chemistry* (Third edition). Elsevier.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. DOI:10.1038/srep42717
- Debus, H. (1858). Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 107(2), 199-208. DOI:10.1002/jlac.18581070209
- Derbenev, I. N., Dowden, J., Twycross, J., & Hirst, J. D. (2022). Software tools for green and sustainable chemistry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 35, 100623. DOI:10.1016/j.cogsc.2022.100623
- Di, L. (2014). The role of drug metabolizing enzymes in clearance. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3), 379-393. DOI:10.1517/17425255.2014.876006
- Dingsdag, S. A., & Hunter, N. (2018). Metronidazole: An update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(2), 265-279. DOI:10.1093/jac/dkx351
- Diorazio, L. J., Richardson, P., Sneddon, H. F., Moores, A., Briddell, C., & Martinez, I. (2021). Making Sustainability Assessment Accessible: Tools Developed by the ACS Green

- Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(50), 16862-16864. DOI:10.1021/acssuschemeng.1c07651
- Du, Q.-R., Li, D.-D., Pi, Y.-Z., Li, J.-R., Sun, J., Fang, F., Zhong, W.-Q., Gong, H.-B., & Zhu, H.-L. (2013). Novel 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives targeting thymidylate synthase as dual anticancer/antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(8), 2286-2297. DOI:10.1016/j.bmc.2013.02.008
- Duan, Y.-T., Yao, Y.-F., Huang, W., Makawana, J. A., Teraiya, S. B., Thumar, N. J., Tang, D.-J., Tao, X.-X., Wang, Z.-C., Jiang, A.-Q., & Zhu, H.-L. (2014). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 2-styryl-5-nitroimidazole derivatives containing 1,4-benzodioxan moiety as FAK inhibitors with anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(11), 2947-2954. DOI:10.1016/j.bmc.2014.04.005
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20), 3714-3717. DOI:10.1021/jm000942e
- Eyet, N., Melko, J. J., Ard, S. G., & Viggiano, A. A. (2015). Effect of higher order solvation and temperature on SN2 and E2 reactivity. *International Journal of Mass Spectrometry*, 378, 54-58. DOI:10.1016/j.ijms.2014.07.011
- Faghieh-Mirzaei, E., Sabouri, S., Zeidabadinejad, L., AbdollahRamazani, S., Abaszadeh, M., Khodadadi, A., Shamsadinipour, M., Jafari, M., & Pirhadi, S. (2019). Metronidazole aryloxy, carboxy and azole derivatives: Synthesis, anti-tumor activity, QSAR, molecular docking and dynamics studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(2), 305-314. DOI:10.1016/j.bmc.2018.12.003

- Fang Y., Li W., Lin J., & Li X. (2021). Different Bonds Cleavage of Arenesulfonates: Access to Diverse Aryl Ethers. *Acta Chimica Sinica*, 79(7), 908. DOI:10.6023/A21050211
- Fromm, M. F. (2003). Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(s2), 6-9. DOI:10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x
- Genheden, S., Thakkar, A., Chadimová, V., Reymond, J.-L., Engkvist, O., & Bjerrum, E. (2020). AiZynthFinder: A fast, robust and flexible open-source software for retrosynthetic planning. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 70. DOI:10.1186/s13321-020-00472-1
- Gonzalez, F. J., & Coughtrie, M. (2022). Metabolismo de los fármacos. En L. L. Brunton & B. C. Knollman (Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e* (Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1200341473
- Guo, Z.-H., Yin, Y., Wang, C., Wang, P.-F., Zhang, X.-T., Wang, Z.-C., & Zhu, H.-L. (2015). Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(18), 6148-6156. DOI:10.1016/j.bmc.2015.07.075
- Hamlin, T. A., Swart, M., & Bickelhaupt, F. M. (2018). Nucleophilic Substitution (S_N 2): Dependence on Nucleophile, Leaving Group, Central Atom, Substituents, and Solvent. *ChemPhysChem*, 19(11), 1315-1330. DOI:10.1002/cphc.201701363
- Haywood, A. L., Redshaw, J., Hanson-Heine, M. W. D., Taylor, A., Brown, A., Mason, A. M., Gärtner, T., & Hirst, J. D. (2022). Kernel Methods for Predicting Yields of Chemical Reactions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(9), 2077-2092. DOI:10.1021/acs.jcim.1c00699

- Hodgson, J. (2001). ADMET—turning chemicals into drugs. *Nature Biotechnology*, 19(8), 722-726. DOI:10.1038/90761
- Huo, T., Zhao, X., Cheng, Z., Wei, J., Zhu, M., Dou, X., & Jiao, N. (2024). Late-stage modification of bioactive compounds: Improving druggability through efficient molecular editing. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(3), 1030-1076. DOI:10.1016/j.apsb.2023.11.021
- Jarrad, A. M., Karoli, T., Debnath, A., Tay, C. Y., Huang, J. X., Kaeslin, G., Elliott, A. G., Miyamoto, Y., Ramu, S., Kavanagh, A. M., Zuegg, J., Eckmann, L., Blaskovich, M. A. T., & Cooper, M. A. (2015). Metronidazole-triazole conjugates: Activity against *Clostridium difficile* and parasites. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 96-102. DOI:10.1016/j.ejmech.2015.06.019
- Ji Ram, V., Sethi, A., Nath, M., & Pratap, R. (2019). Five-Membered Heterocycles. En *The Chemistry of Heterocycles* (pp. 149-478). Elsevier. DOI:10.1016/B978-0-08-101033-4.00005-X
- Jiang, S., Zhang, Z., Zhao, H., Li, J., Yang, Y., Lu, B.-L., & Xia, N. (2021). When SMILES Smiles, Practicality Judgment and Yield Prediction of Chemical Reaction via Deep Chemical Language Processing. *IEEE Access*, 9, 85071-85083. DOI:10.1109/ACCESS.2021.3083838
- John Wiley & Sons, Inc. (2026). *SpectraBase* (No. JFkJwk2sULC) [Dataset]. <https://spectrabase.com/>
- Joule, J. A., & Mills, K. (2010). *Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition* (5.^a ed.). Wiley.
- Kalsar, R. (2024). The Role and Impact of Organic Chemistry in Life, Industry and Sustainability. *Modern Chemistry & Applications*, 12(3), 470. DOI:10.35248/2157-7560.24.12.470

- Kannigadu, C., & N'Da, David. D. (2020). Recent Advances in the Synthesis and Development of Nitroaromatics as Anti-Infective Drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 26(36), 4658-4674. DOI:10.2174/1381612826666200331091853
- Kar, S., Sanderson, H., Roy, K., Benfenati, E., & Leszczynski, J. (2022). Green Chemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.*, 122(3), 3637-3710. DOI:10.1021/acs.chemrev.1c00631
- Kelder, J., Grootenhuis, P. D. J., Bayada, D. M., Delbressine, L. P. C., & Ploemen, J.-P. (1999). Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs. *Pharmaceutical Research*, 16(10), 1514-1519. DOI:10.1023/A:1015040217741
- Kenakin, T. P. (Ed.). (2022). *Comprehensive Pharmacology*. Elsevier.
- Kirch, W. (2008). *Encyclopedia of Public Health*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg Springer e-books. DOI:https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7
- Kozyra, P., & Pitucha, M. (2022). Terminal Phenoxy Group as a Privileged Moiety of the Drug Scaffold—A Short Review of Most Recent Studies 2013–2022. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8874. DOI:10.3390/ijms23168874
- Kumar, L., Jain, A., Lal, N., Sarswat, A., Jangir, S., Kumar, L., Singh, V., Shah, P., Jain, S. K., Maikhuri, J. P., Siddiqi, M. I., Gupta, G., & Sharma, V. L. (2012). Potentiating Metronidazole Scaffold against Resistant *Trichomonas*: Design, Synthesis, Biology and 3D-QSAR Analysis. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 3(2), 83-87. DOI:10.1021/ml200161t
- Kumar, L., Sarswat, A., Lal, N., Sharma, V. L., Jain, A., Kumar, R., Verma, V., Maikhuri, J. P., Kumar, A., Shukla, P. K., & Gupta, G. (2010). Imidazole derivatives as possible

- microbicides with dual protection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 817-824. DOI:10.1016/j.ejmech.2009.10.021
- Lamp, K. C., Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lacy, M. K. (1999). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials: *Clinical Pharmacokinetics*, 36(5), 353-373. DOI:10.2165/00003088-199936050-00004
- Lee, S., Lee, I. H., Kim, H. J., Chang, G. S., Chung, J. E., & No, K. T. (2002). The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *euro QSAR 2002 - Designing Drugs and Crop Protectants: Processes Problems and Solutions*, 418-420.
- Leitsch, D. (2019). A review on metronidazole: An old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology*, 146(9), 1167-1178. DOI:10.1017/S0031182017002025
- Li, H., Xu, C., Li, H., Xiao, Z., Shi, L., & Zhu, H. (2007). Metronidazole–Flavonoid Derivatives as Anti- *Helicobacter pylori* Agents with Potent Inhibitory Activity against HPE-Induced Interleukin-8 Production by AGS Cells. *ChemMedChem*, 2(9), 1361-1369. DOI:10.1002/cmdc.200700097
- Luo, Y., Li, Y., Qiu, K.-M., Lu, X., Fu, J., & Zhu, H.-L. (2011). Metronidazole acid acyl sulfonamide: A novel class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(20), 6069-6076. DOI:10.1016/j.bmc.2011.08.038
- Ma, X., Chen, C., & Yang, J. (2005). Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(4), 500-512. DOI:10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x

- Maeda, K., Osato, T., & Umezawa, H. (1953). A new antibiotic, azomycin. *The Journal of Antibiotics*, 6(4), 182.
- Makawana, J. A., Sun, J., & Zhu, H.-L. (2013). Schiff's base derivatives bearing nitroimidazole moiety: New class of antibacterial, anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(23), 6264-6268. DOI:10.1016/j.bmcl.2013.09.086
- Mandalapu, D., Kushwaha, B., Gupta, S., Singh, N., Shukla, M., Kumar, J., Tanpula, D. K., Sankhwar, S. N., Maikhuri, J. P., Siddiqi, M. I., Lal, J., Gupta, G., & Sharma, V. L. (2016). 2-Methyl-4/5-nitroimidazole derivatives potentiated against sexually transmitted Trichomonas: Design, synthesis, biology and 3D-QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 820-839. DOI:10.1016/j.ejmech.2016.09.006
- Mao, W.-J., Lv, P.-C., Shi, L., Li, H.-Q., & Zhu, H.-L. (2009). Synthesis, molecular docking and biological evaluation of metronidazole derivatives as potent Helicobacter pylori urease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(21), 7531-7536. DOI:10.1016/j.bmc.2009.09.018
- Matiichuk, Y., Chemerys, O., Zimer, B., Drapak, I., & Matiychuk, V. (2025). Synthesis and Anticancer Activity of Aminothiazole-Terminal Phenoxycompounds Hybrids and Their Analogs: A Short Review. *Chemistry & Chemical Technology*, 19(1), 61-78. DOI:10.23939/chcht19.01.061
- Mishra, M., Sharma, M., Dubey, R., Kumari, P., Ranjan, V., & Pandey, J. (2021). Green synthesis interventions of pharmaceutical industries for sustainable development. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4, 100174. DOI:10.1016/j.crgsc.2021.100174

- Mortelmans, K., & Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 29-60. DOI:10.1016/S0027-5107(00)00064-6
- Nakamura, S. (1955). Structure of azomycin, a new antibiotic. *Pharmaceutical Bulletin*, 3(5), 379-383. DOI:10.1248/cpb1953.3.379
- Nepali, K., Lee, H.-Y., & Liou, J.-P. (2019). Nitro-Group-Containing Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(6), 2851-2893. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00147
- Nicolaou, K. C., & Rigol, S. (2018). A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *The Journal of Antibiotics*, 71(2), 153-184. DOI:10.1038/ja.2017.62
- Okeke, E. S., Ezeorba, T. P. C., Okoye, C. O., Chen, Y., Mao, G., Feng, W., & Wu, X. (2022). Environmental and health impact of unrecovered API from pharmaceutical manufacturing wastes: A review of contemporary treatment, recycling and management strategies. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30, 100865. DOI:10.1016/j.scp.2022.100865
- O'Neil, N. J., Scott, S., Relph, R., & Ponnusamy, E. (2021). Approaches to Incorporating Green Chemistry and Safety into Laboratory Culture. *Journal of Chemical Education*, 98(1), 84-91. DOI:10.1021/acs.jchemed.0c00134
- Ono, N. (2001). *The nitro group in organic synthesis*. Wiley-VCH. DOI:10.1002/0471224480
- Pardridge, W. M. (2012). Drug Transport across the Blood–Brain Barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(11), 1959-1972. DOI:10.1038/jcbfm.2012.126
- Patel, O. P. S., Jesumoroti, O. J., Legoabe, L. J., & Beteck, R. M. (2021). Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112994. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112994

- Pawelczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(4), 1104. DOI:10.3390/ijms19041104
- Pediaditakis, I., Tsakali, S., Lemieux, M. R., Brennan, M., Robinson, W. H., Papapetropoulos, S., & Papapetropoulos, A. (2026). Pharmacological modulation of the blood-brain barrier: Mechanisms, therapeutic strategies, and emerging technologies. *Pharmacological Reviews*, *78*(2), 100118. DOI:10.1016/j.pharmr.2026.100118
- Pillaiyar, T., Meenakshisundaram, S., Manickam, M., & Sankaranarayanan, M. (2020). A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *195*, 112275. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112275
- Pollastri, M. P. (2010). Overview on the Rule of Five. *Current Protocols in Pharmacology*, *49*(1). DOI:10.1002/0471141755.ph0912s49
- Qian, Y., Zhang, H.-J., Zhang, H., Xu, C., Zhao, J., & Zhu, H.-L. (2010). Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of cinnamic acid metronidazole ester derivatives as novel anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*(14), 4991-4996. DOI:10.1016/j.bmc.2010.06.003
- Radchenko, E. V., Dyabina, A. S., Palyulin, V. A., & Zefirov, N. S. (2016). Prediction of human intestinal absorption of drug compounds. *Russian Chemical Bulletin*, *65*(2), 576-580. DOI:10.1007/s11172-016-1340-0
- Rai, J., Randhawa, G., & Kaur, M. (2013). Recent advances in antibacterial drugs. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, *3*(1), 3-10. DOI:10.4103/2229-516X.112229

- Raju, T. N. (2000). The Nobel Chronicles. *The Lancet*, 355(9208), 1022. DOI:10.1016/S0140-6736(05)74775-9
- Riikonen, S., Timonen, J., & Sikanen, T. (2024). Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views regarding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 196, 106743. DOI:10.1016/j.ejps.2024.106743
- Rochester, C. H., & Rossall, B. (1967). Steric hindrance and acidity. Part I. The effect of 2,6-di-*t*-butyl substitution on the acidity of phenols in methanol. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, 743. DOI:10.1039/j29670000743
- Rodríguez, M., Gutiérrez, J., Domínguez, J., Peixoto, P. A., Fernández, A., Rodríguez, N., Deffieux, D., Rojas, L., Quideau, S., Pouységu, L., & Charris, J. (2020). Synthesis and leishmanicidal evaluation of sulfanyl- and sulfonyl-tethered functionalized benzoate derivatives featuring a nitroimidazole moiety. *Archiv Der Pharmazie*, 353(5), e2000002. DOI:10.1002/ardp.202000002
- Rutkowska, E., Pajak, K., & Józwiak, K. (2013). Lipophilicity—Methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 70(1), 3-18.
- Saadeh, H. A., Mosleh, I. M., Al-Bakri, A. G., & Mubarak, M. S. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 141(4), 471-478. DOI:10.1007/s00706-010-0281-9
- Saadeh, H. A., Shaireh, E. A. A., Mosleh, I. M., Al-Bakri, A. G., & Mubarak, M. S. (2012). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases derived from metronidazole. *Medicinal Chemistry Research*, 21(10), 2969-2974. DOI:10.1007/s00044-011-9830-y

- Salahuddin, A., Agarwal, S. M., Avecilla, F., & Azam, A. (2012). Metronidazole thiosalicylate conjugates: Synthesis, crystal structure, docking studies and antiamebic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(17), 5694-5699. DOI:10.1016/j.bmcl.2012.06.083
- Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., Reich, J. R., & Rufener, C. (2009). OSIRIS, an Entirely in-House Developed Drug Discovery Informatics System. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(2), 232-246. DOI:10.1021/ci800305f
- Sapkota, B., & Pariatamby, A. (2023). Pharmaceutical waste management system – Are the current techniques sustainable, eco-friendly and circular? A review. *Waste Management*, 168, 83-97. DOI:10.1016/j.wasman.2023.05.052
- Scherer, F. M. (2000). Chapter 25 The pharmaceutical industry. En *Handbook of Health Economics* (Vol. 1, pp. 1297-1336). Elsevier. DOI:10.1016/S1574-0064(00)80038-4
- Schwaller, P., Vaucher, A. C., Laino, T., & Reymond, J.-L. (2021). Prediction of chemical reaction yields using deep learning. *Machine Learning: Science and Technology*, 2(1), 015016. DOI:10.1088/2632-2153/abc81d
- Sels, H., De Smet, H., & Geuens, J. (2020). SUSSOL—Using Artificial Intelligence for Greener Solvent Selection and Substitution. *Molecules*, 25(13), 3037. DOI:10.3390/molecules25133037
- Sharma, P., Ponnusamy, E., Ghorai, S., & Colacot, T. J. (2022). DOZNTM 2.0: A quantitative green chemistry evaluator for a sustainable future. *Journal of Organometallic Chemistry*, 970-971, 122367. DOI:10.1016/j.jorganchem.2022.122367
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., & Bryce, D. L. (2015). *Spectrometric identification of organic compounds* (Eighth edition). Wiley.

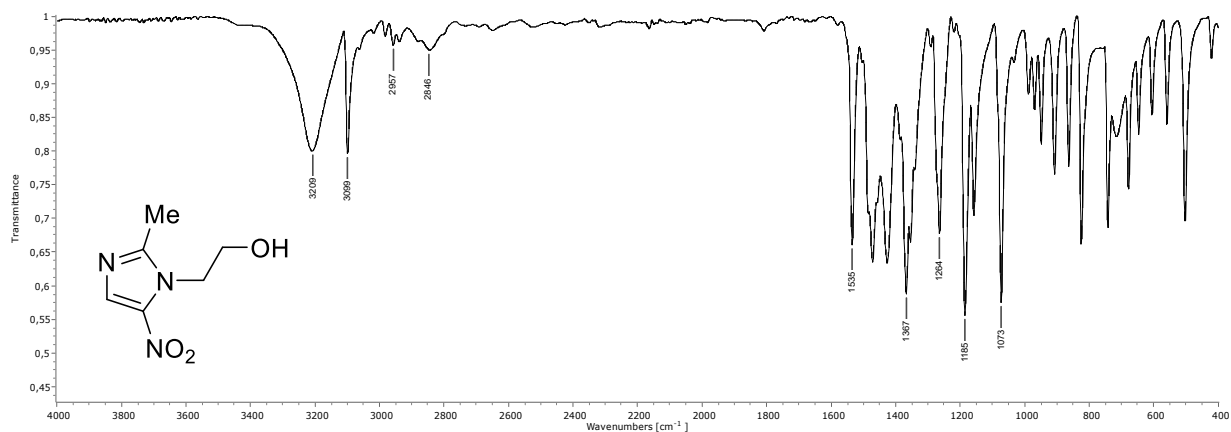
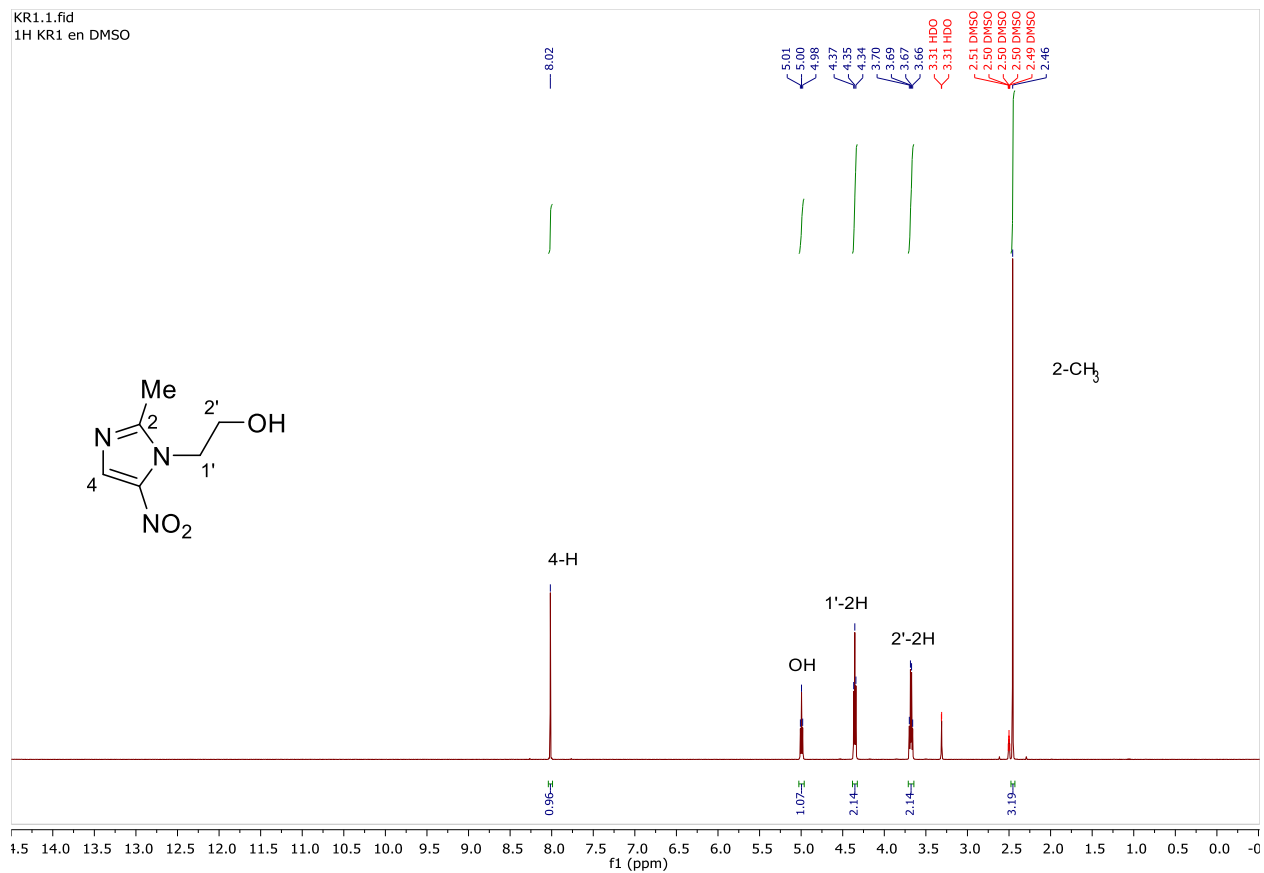
- Smith, M. B., & March, J. (2006). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (1.^a ed.). Wiley. DOI:10.1002/0470084960
- Struble, T. J., Alvarez, J. C., Brown, S. P., Chytil, M., Cisar, J., DesJarlais, R. L., Engkvist, O., Frank, S. A., Greve, D. R., Griffin, D. J., Hou, X., Johannes, J. W., Kretsoulas, C., Lahue, B., Mathea, M., Mogk, G., Nicolaou, C. A., Palmer, A. D., Price, D. J., ... Jensen, K. F. (2020). Current and Future Roles of Artificial Intelligence in Medicinal Chemistry Synthesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(16), 8667-8682. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b02120
- Subramanian, G., & Kitchen, D. B. (2006). Computational approaches for modeling human intestinal absorption and permeability. *Journal of Molecular Modeling*, 12(5), 577-589. DOI:10.1007/s00894-005-0065-z
- Summerton, L., Taylor, R. J., & Clark, J. H. (2016). Promoting the uptake of green and sustainable methodologies in pharmaceutical synthesis: CHEM21 education and training initiatives. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 4, 67-76. DOI:10.1016/j.scp.2016.09.003
- Tandon, V., Kapoor, B., Bano, G., Gupta, S., Gillani, Z., Gupta, S., & Kour, D. (2006). P-glycoprotein: Pharmacological relevance. *Indian Journal of Pharmacology*, 38(1), 13-24. DOI:10.4103/0253-7613.19847
- Taylor, K., & Aulton, M. E. (Eds.). (2022). *Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines* (Sixth edition). Elsevier Health Sciences.
- Tlahuext Aca, Q. A. (2014). *Síntesis de imidazoles e imidazolinas tetrasustituídos a partir de iminas aromáticas catalizadas por especies de Ni(0)* [Maestría en Ciencias Químicas]. Universidad Nacional Autónoma de México.

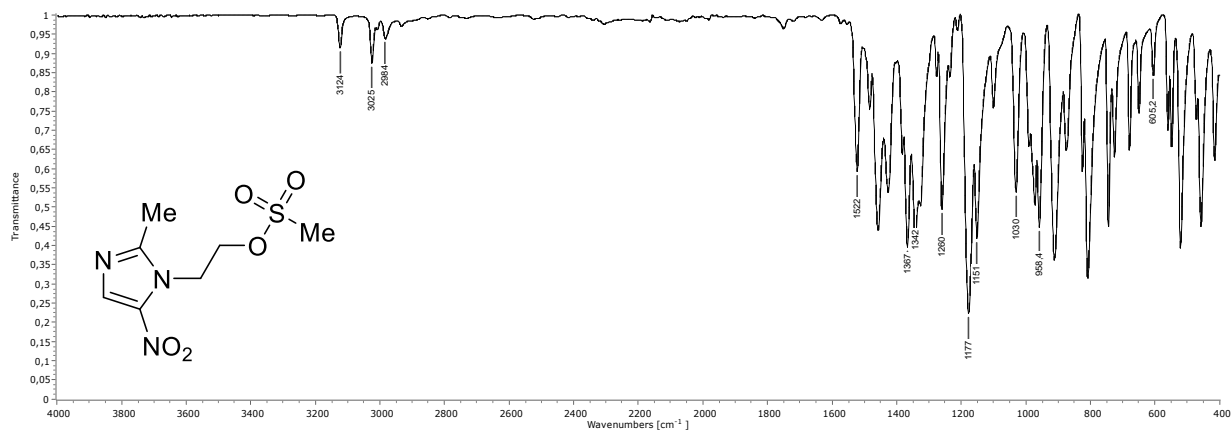
- Tolomeu, H. V., & Fraga, C. A. M. (2023). Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Molecules*, 28(2), 838. DOI:10.3390/molecules28020838
- Tremouilhac, P., Nguyen, A., Huang, Y.-C., Kotov, S., Lütjohann, D. S., Hübsch, F., Jung, N., & Bräse, S. (2017). Chemotion ELN: An Open Source electronic lab notebook for chemists in academia. *Journal of Cheminformatics*, 9(1), 54. DOI:10.1186/s13321-017-0240-0
- Upadhyay, A., Chandrakar, P., Gupta, S., Parmar, N., Singh, S. K., Rashid, M., Kushwaha, P., Wahajuddin, M., Sashidhara, K. V., & Kar, S. (2019). Synthesis, Biological Evaluation, Structure–Activity Relationship, and Mechanism of Action Studies of Quinoline–Metronidazole Derivatives Against Experimental Visceral Leishmaniasis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(11), 5655-5671. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00628
- Valavanidis, A., & Vlachogianni, T. (2012). Pharmaceutical industry and green chemistry: New developments in the application of green principles and sustainability. *Pharmakeftiki*, 24(3), 44-56. Scopus.
- van Breemen, R. B., & Li, Y. (2005). Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1(2), 175-185. DOI:10.1517/17425255.1.2.175
- van de Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling: Towards prediction paradise? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(3), 192-204. DOI:10.1038/nrd1032
- Viegas, C. V., Bond, A., Pedrozo, E. Á., & Da Silva, T. N. (2022). A review of medicines reuse: Thematic analysis and metaphors of return economies. *Journal of Cleaner Production*, 381, 135185. DOI:10.1016/j.jclepro.2022.135185

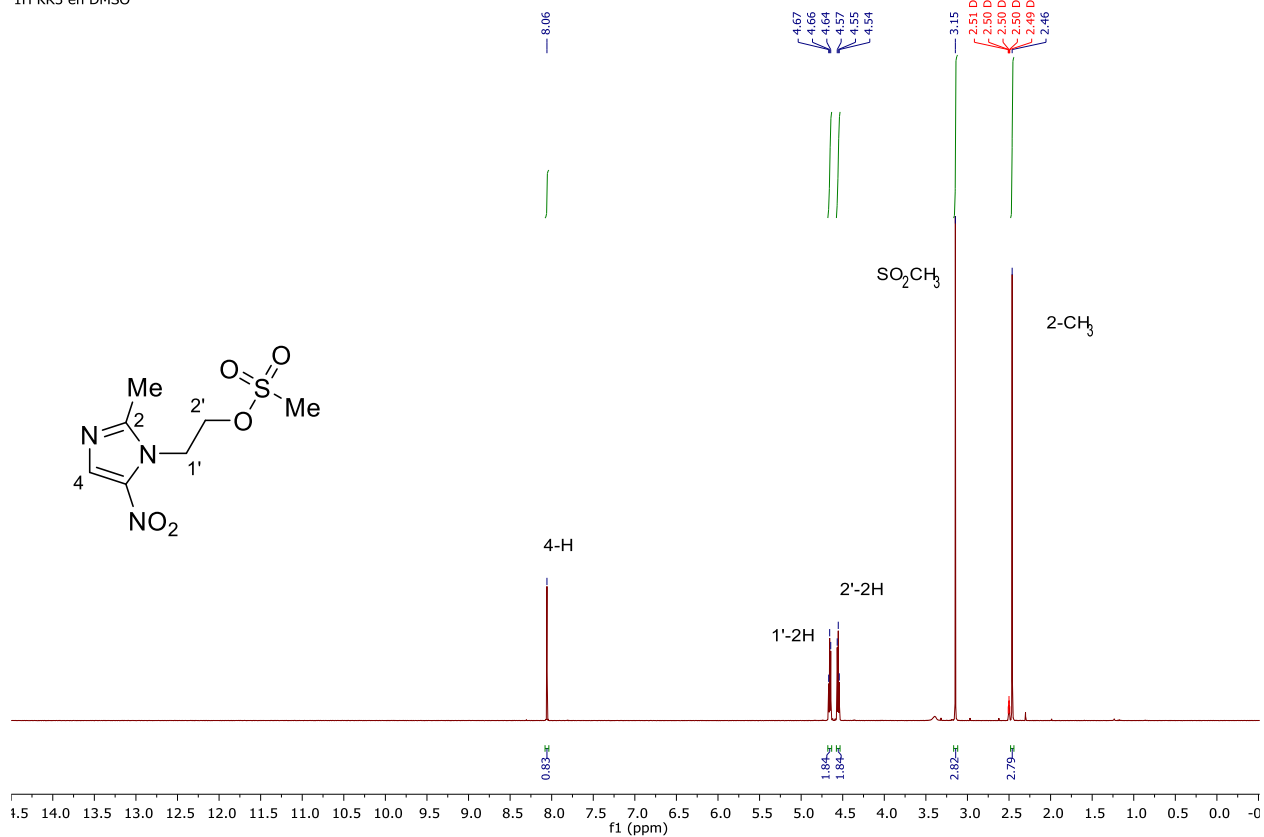
- Viegas-Junior, C., Barreiro, E. J., & ManssourFraga, C. A. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17), 1829-1852. DOI:10.2174/092986707781058805
- Vijaya Chamundeeswari, S. P., Jebaseelan Samuel, E. R. J., & Sundaraganesan, N. (2011). Theoretical and experimental studies on 2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethanol. *European Journal of Chemistry*, 2(2), 136-145. DOI:10.5155/eurjchem.2.2.136-145.169
- Wang, J., & Hou, T. (2011). Recent Advances on Aqueous Solubility Prediction. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 14(5), 328-338. DOI:10.2174/138620711795508331
- Watson, I. A., Wang, J., & Nicolaou, C. A. (2019). A retrosynthetic analysis algorithm implementation. *Journal of Cheminformatics*, 11(1), 1. DOI:10.1186/s13321-018-0323-6
- Wermuth, C. G., Villoutreix, B., Grisoni, S., Olivier, A., & Rocher, J.-P. (2015). Strategies in the Search for New Lead Compounds or Original Working Hypotheses. En *The Practice of Medicinal Chemistry* (pp. 73-99). Elsevier. DOI:10.1016/B978-0-12-417205-0.00004-3
- Wu, G., Zhao, T., Kang, D., Zhang, J., Song, Y., Namasivayam, V., Kongsted, J., Pannecouque, C., De Clercq, E., Poongavanam, V., Liu, X., & Zhan, P. (2019). Overview of Recent Strategic Advances in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(21), 9375-9414. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00359
- Würtz, P., Permi, P., Nielsen, N. Chr., & Sørensen, O. W. (2008). Clean HMBC: Suppression of strong-coupling induced artifacts in HMBC spectra. *Journal of Magnetic Resonance*, 194(1), 89-98. DOI:10.1016/j.jmr.2008.06.002

- Yan, C., Ding, Q., Zhao, P., Zheng, S., Yang, J., Yu, Y., & Huang, J. (2020). *RetroXpert: Decompose Retrosynthesis Prediction like a Chemist* (arXiv:2011.02893). arXiv. DOI:10.48550/arXiv.2011.02893
- Yu, G., Chen, C., Xie, Y., Yuan, W., Zhang, Y., & Chen, J. (2025). Solubility measurement, correlation, thermodynamic properties, and solvent effect of metronidazole in seven pure solvents and two binary solvent systems. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 203, 107430. DOI:10.1016/j.jct.2024.107430
- Zabolotna, Y., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V., Gavrylenko, K., Horvath, D., Klimchuk, O., Oksiuta, O., Marcou, G., & Varnek, A. (2022). SynthI: A New Open-Source Tool for Synthon-Based Library Design. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(9), 2151-2163. DOI:10.1021/acs.jcim.1c00754
- Zhang, L., Peng, X.-M., Damu, G. L. V., Geng, R.-X., & Zhou, C.-H. (2014). Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Medicinal Research Reviews*, 34(2), 340-437. DOI:10.1002/med.21290
- Zhang, X., Sangani, C. B., Jia, L.-X., Gong, P.-X., Wang, F., Wang, J.-F., & Zhu, H.-L. (2014). Synthesis and antibacterial evaluation of novel Schiff's base derivatives of nitroimidazole nuclei as potent E. coli FabH inhibitors. *RSC Adv.*, 4(97), 54217-54225. DOI:10.1039/C4RA08567A
- Zhivkova, Z. D. (2017). Quantitative Structure – Pharmacokinetics Relationships for Plasma Protein Binding of Basic Drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 349. DOI:10.18433/J33633

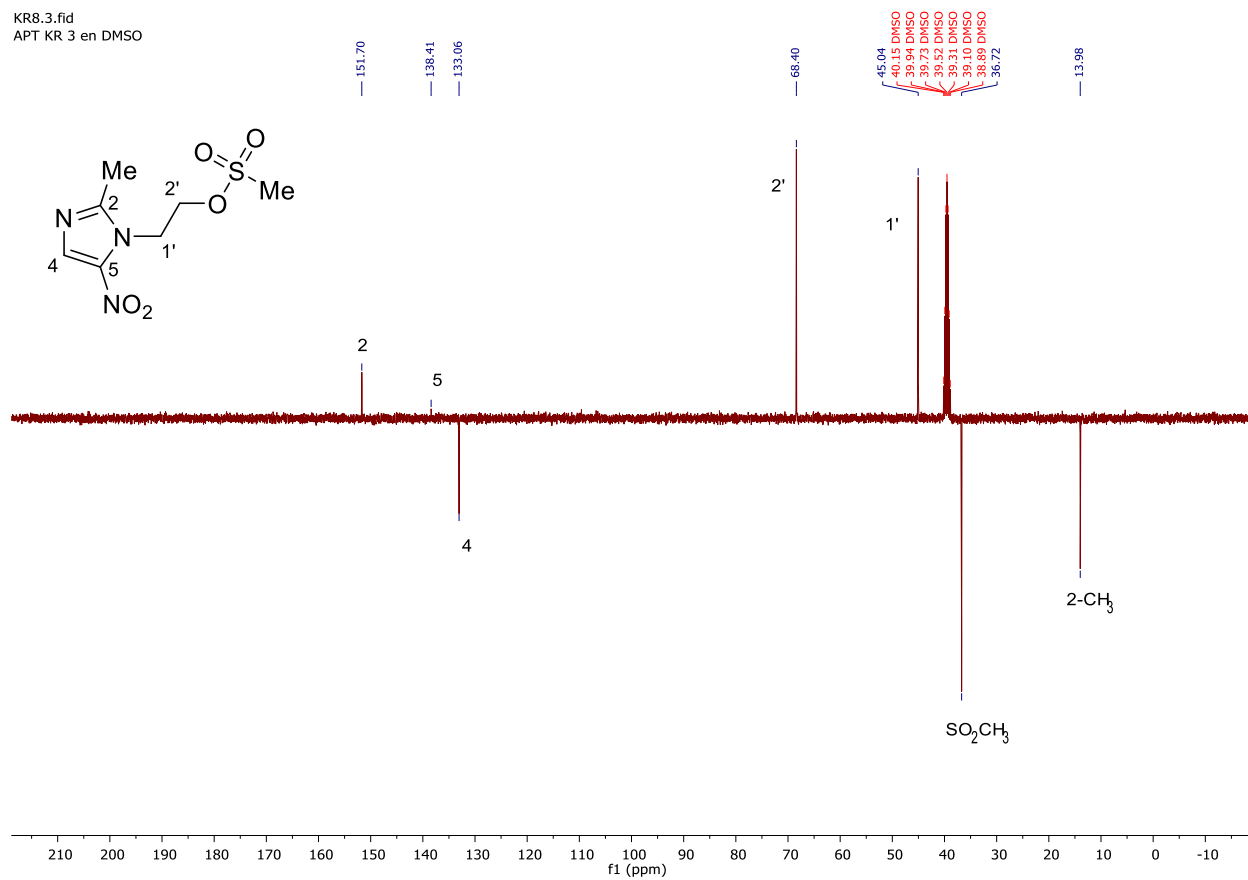
Apéndices

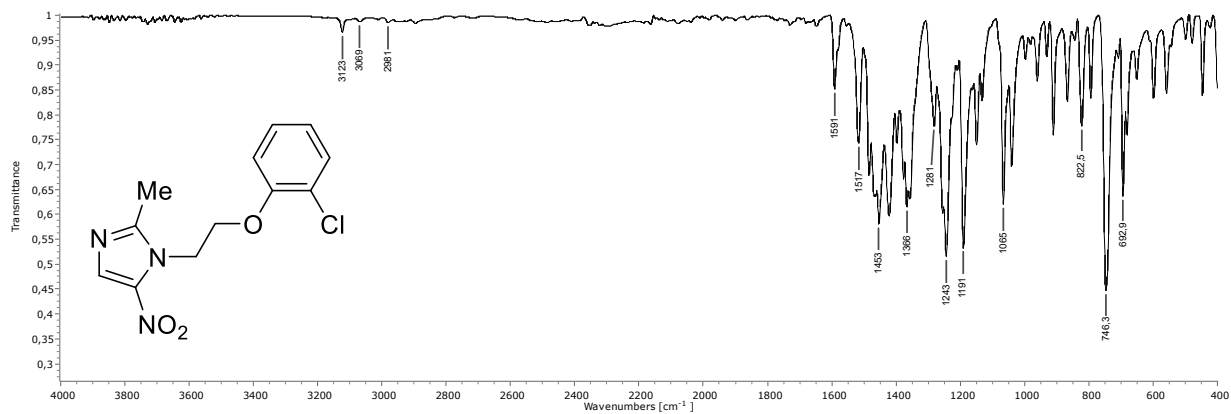
Apéndice 1. Espectro FT-IR del 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol (**1**)Apéndice 2. Espectro ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) del 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol**(1)**

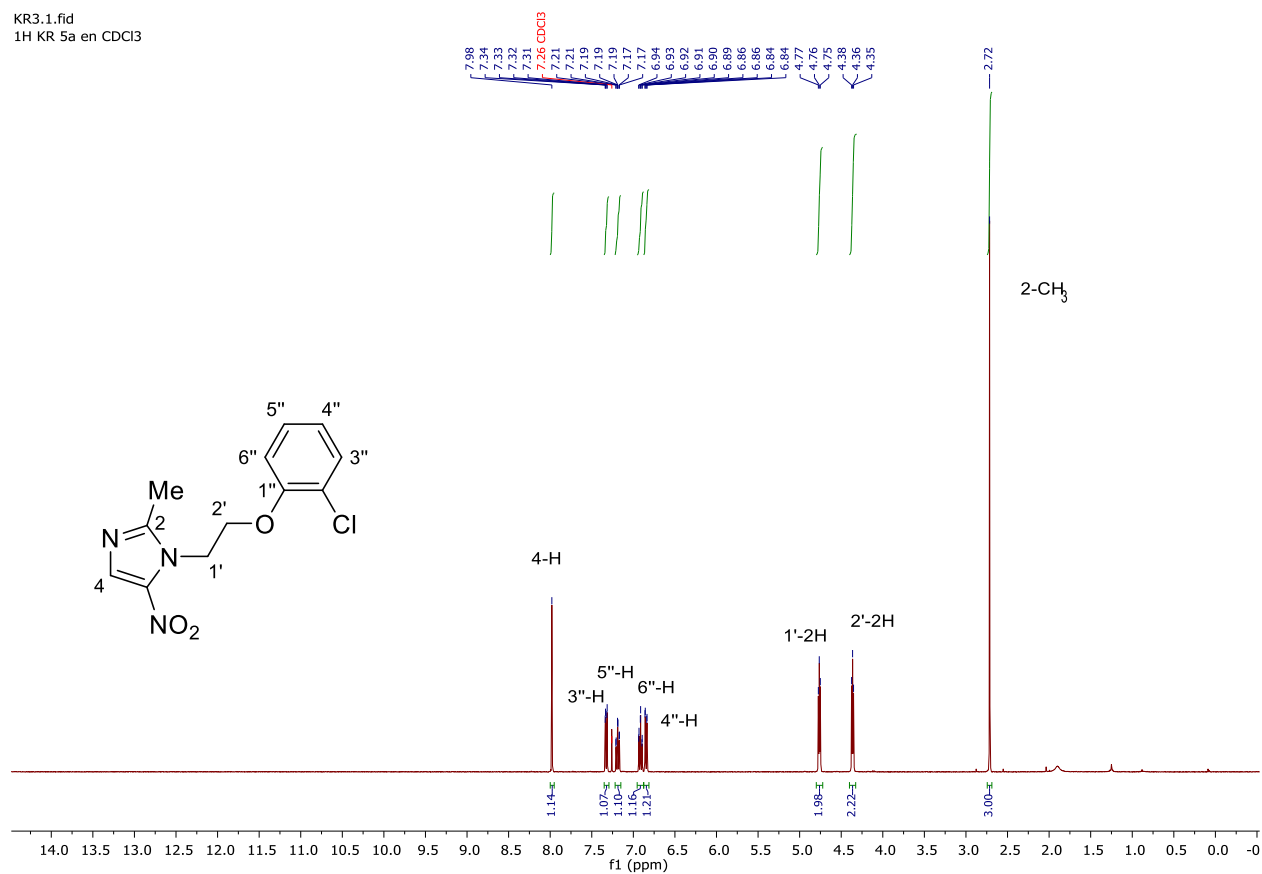
Apéndice 3. Espectro FT-IR del 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetansulfonato (**3**)

Apéndice 4. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) del 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetansulfonato (**3**)

 KR2.1.fid
 1H KR3 en DMSO


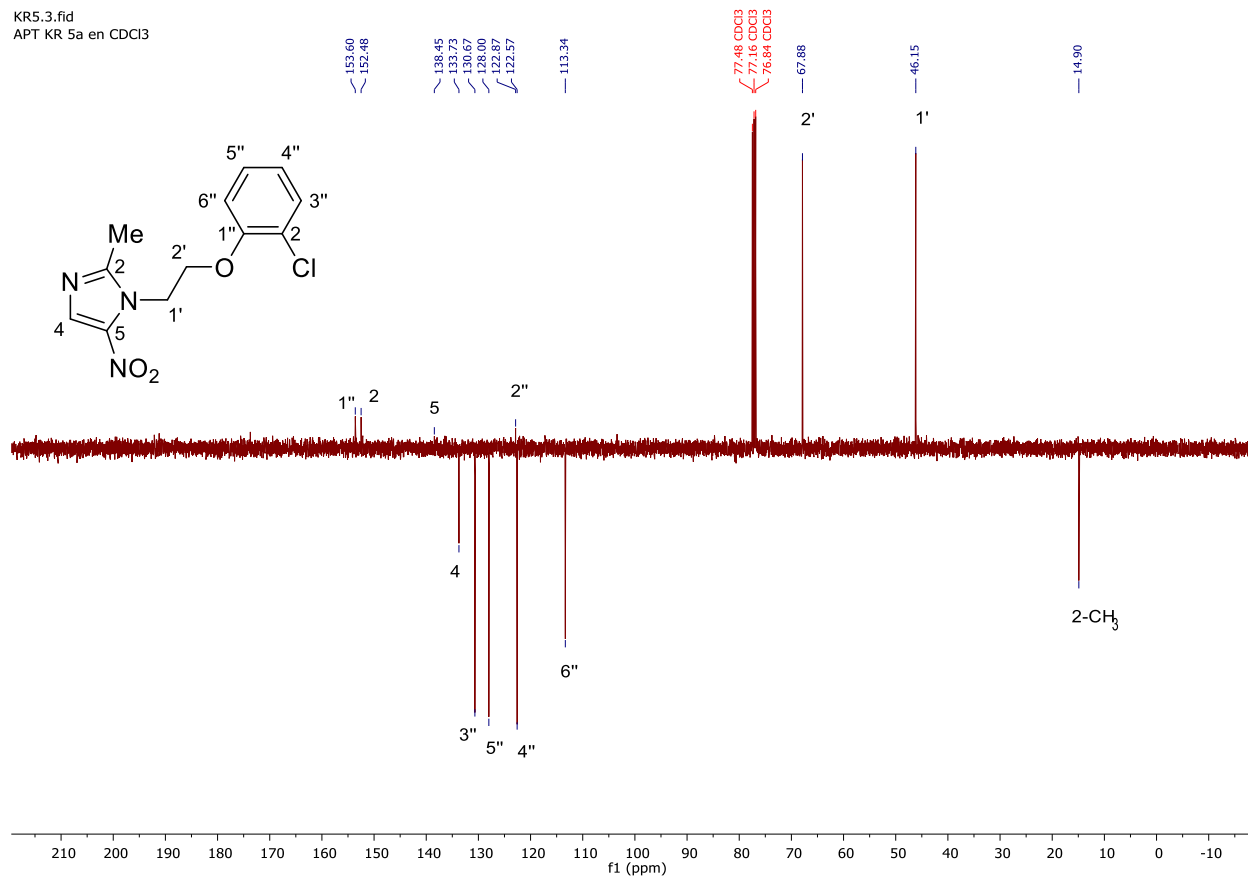
Apéndice 5 Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, DMSO- d_6) del 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilmetsulfonato (**3**)

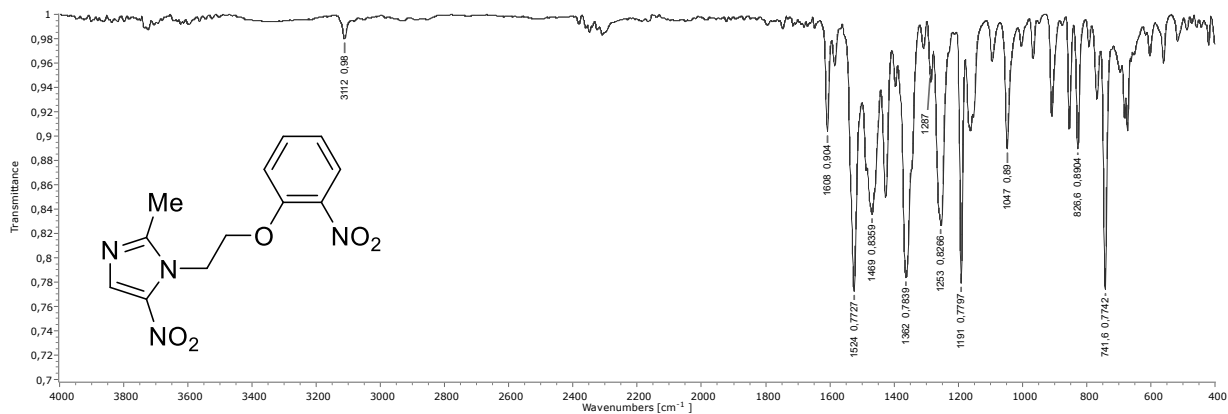


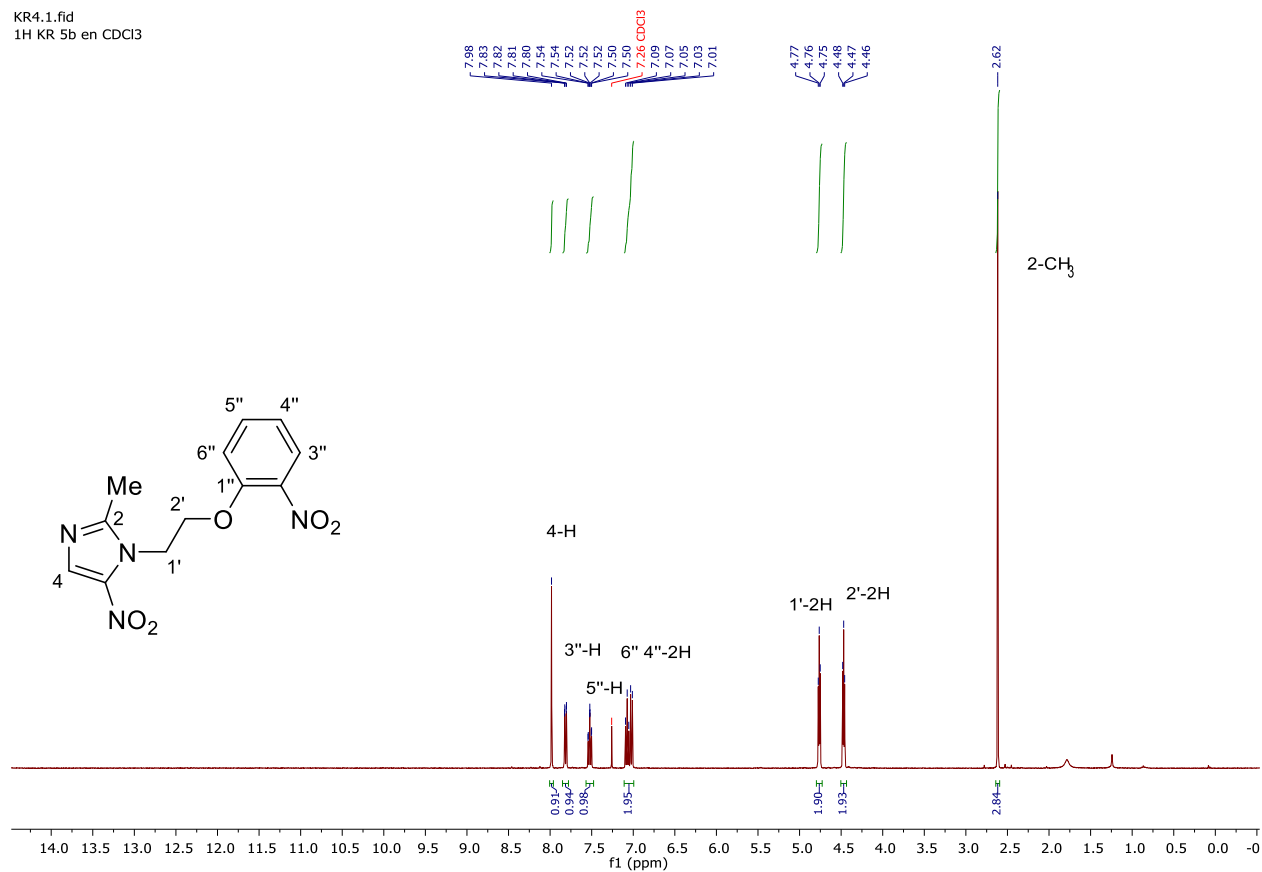
Apéndice 6. Espectro FT-IR del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a**)

Apéndice 7. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a**)

 KR3.1.fid
 1H KR 5a en CDCl3


Apéndice 8 Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, CDCl_3) del 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5a**)

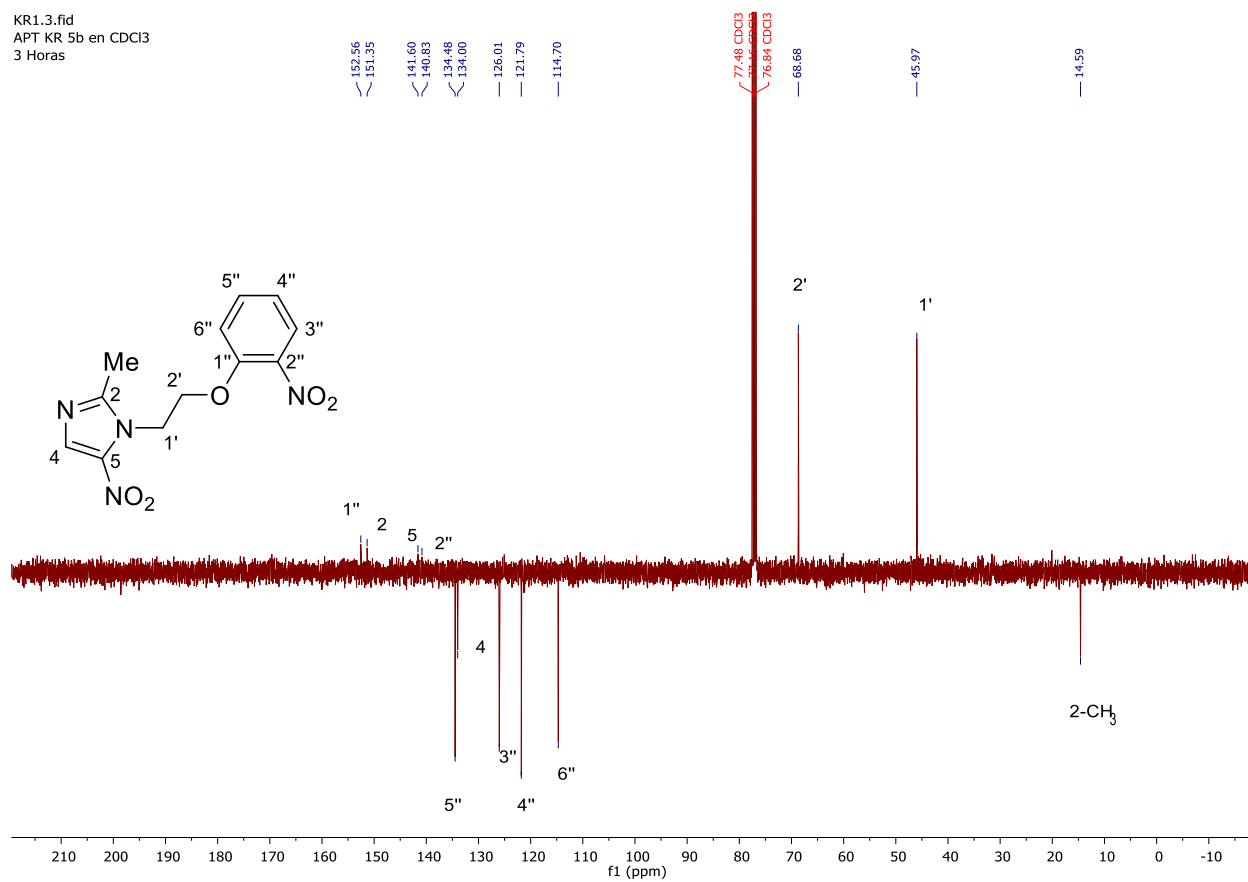


Apéndice 9. Espectro de FT-IR del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1*H*-imidazol (**5b**)

Apéndice 10. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1*H*-imidazol (**5b**)

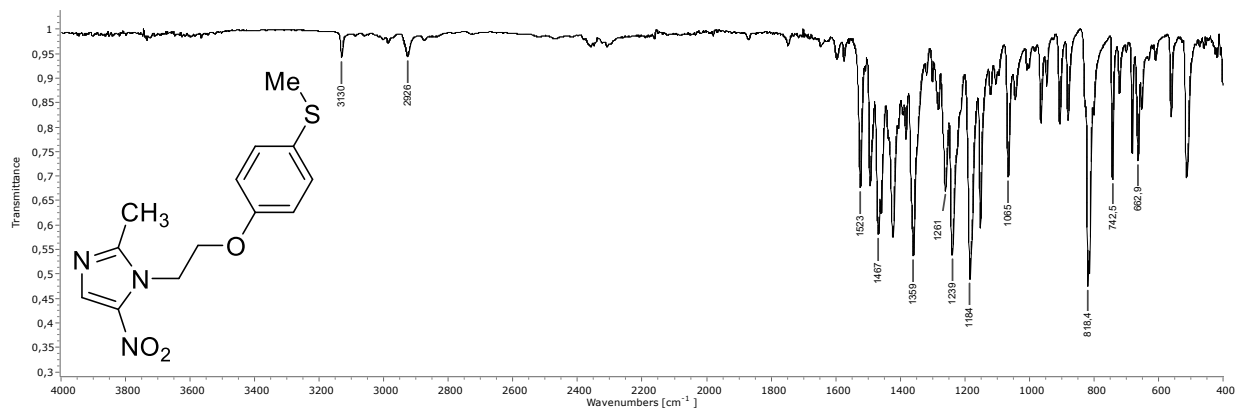
 KR4.1.fid
 1H KR 5b en CDCl3


Apéndice 11 Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, CDCl_3) del 2-metil-5-nitro-1-(2-(2-nitrofenoxi)etil)-1*H*-imidazol (**5b**)

KR1.3.fid
APT KR 5b en CDCl_3
3 Horas

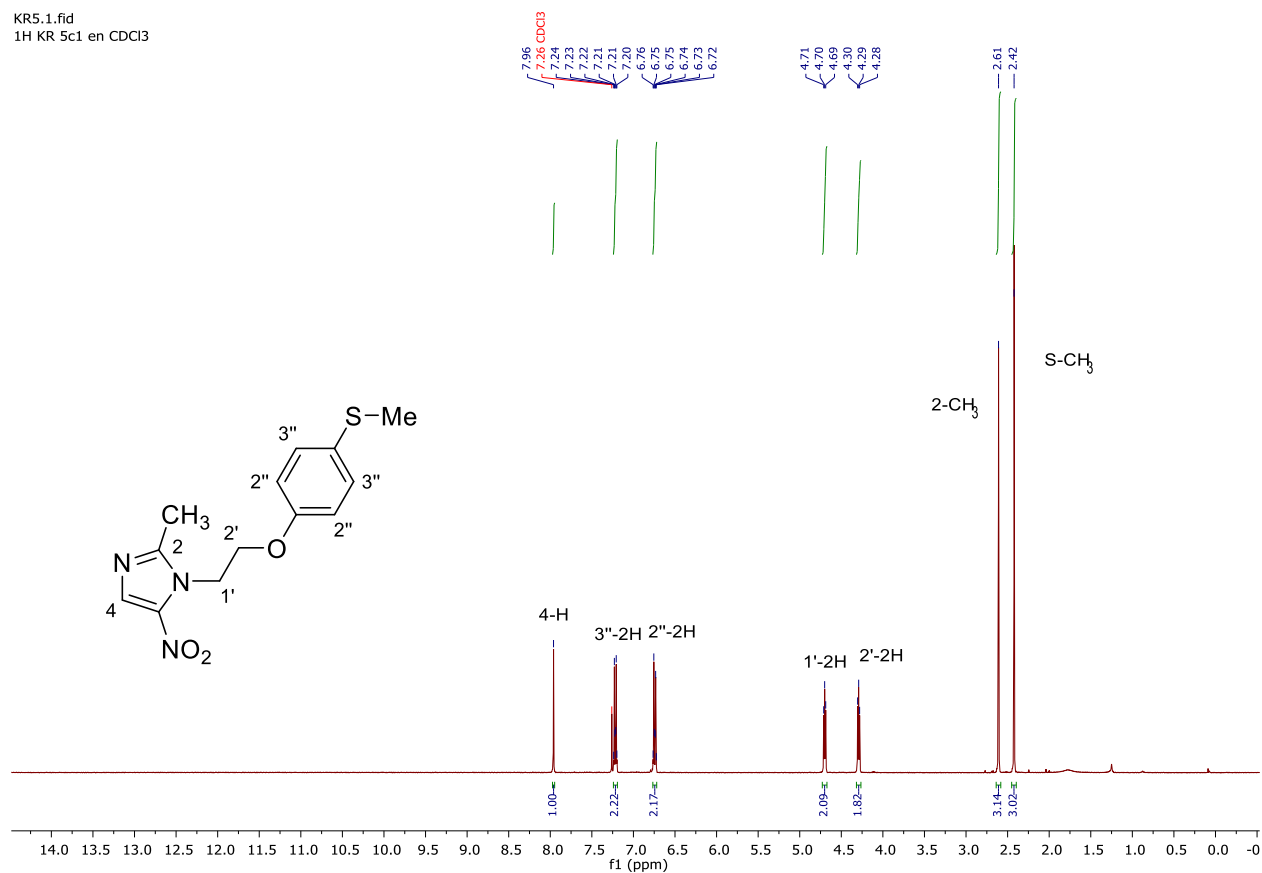


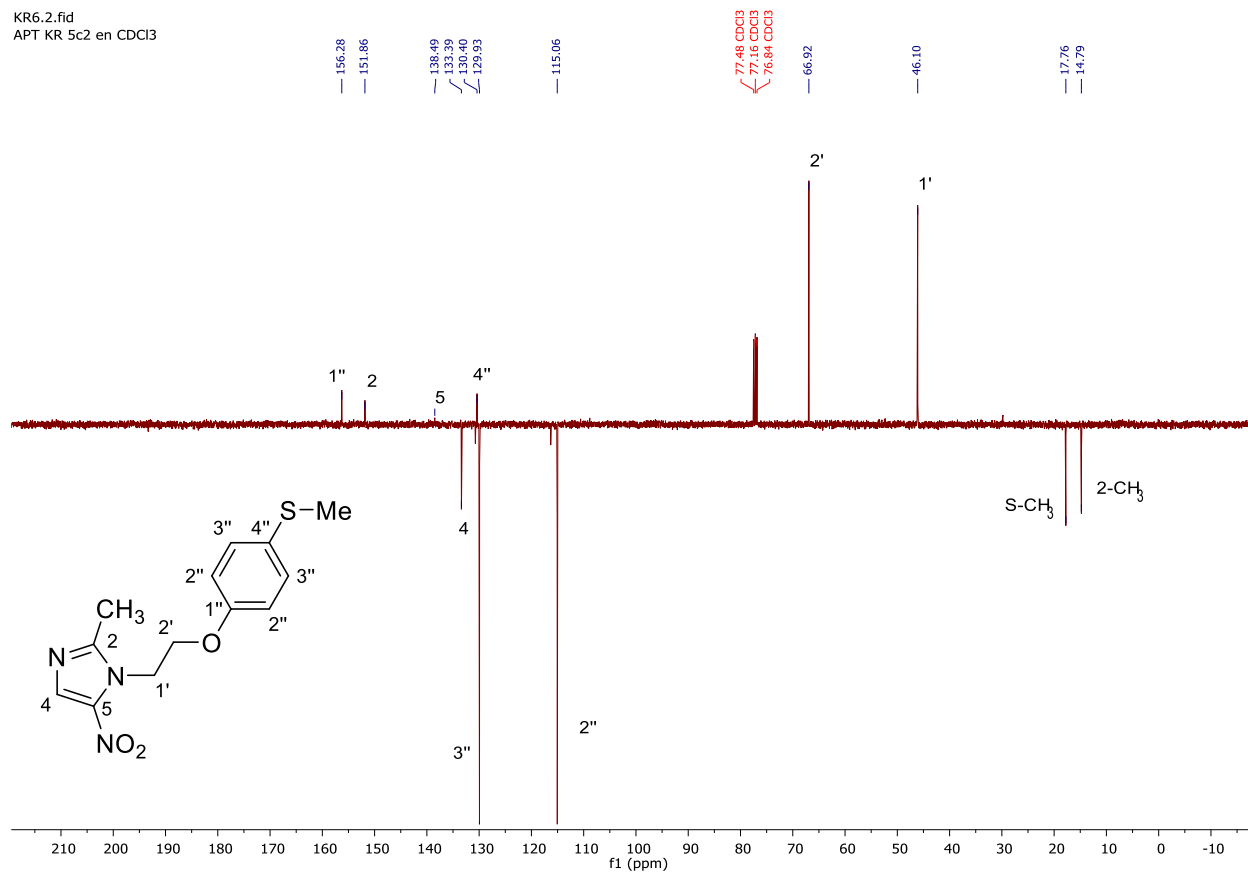
Apéndice 12. Espectro de FT-IR del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1*H*-imidazol (**5c**)



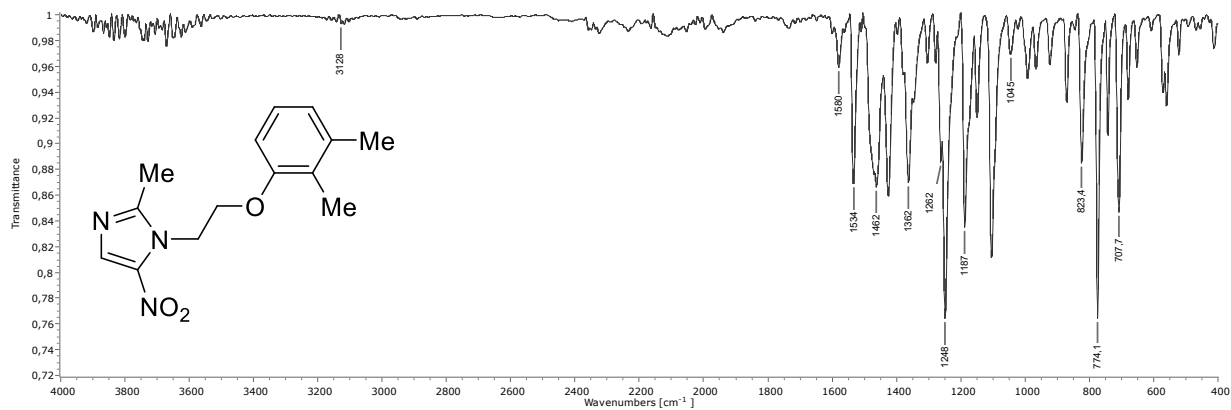
Apéndice 13. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1*H*-imidazol (**5c**)

KR5.1.fid
1H KR 5c1 en CDCl3



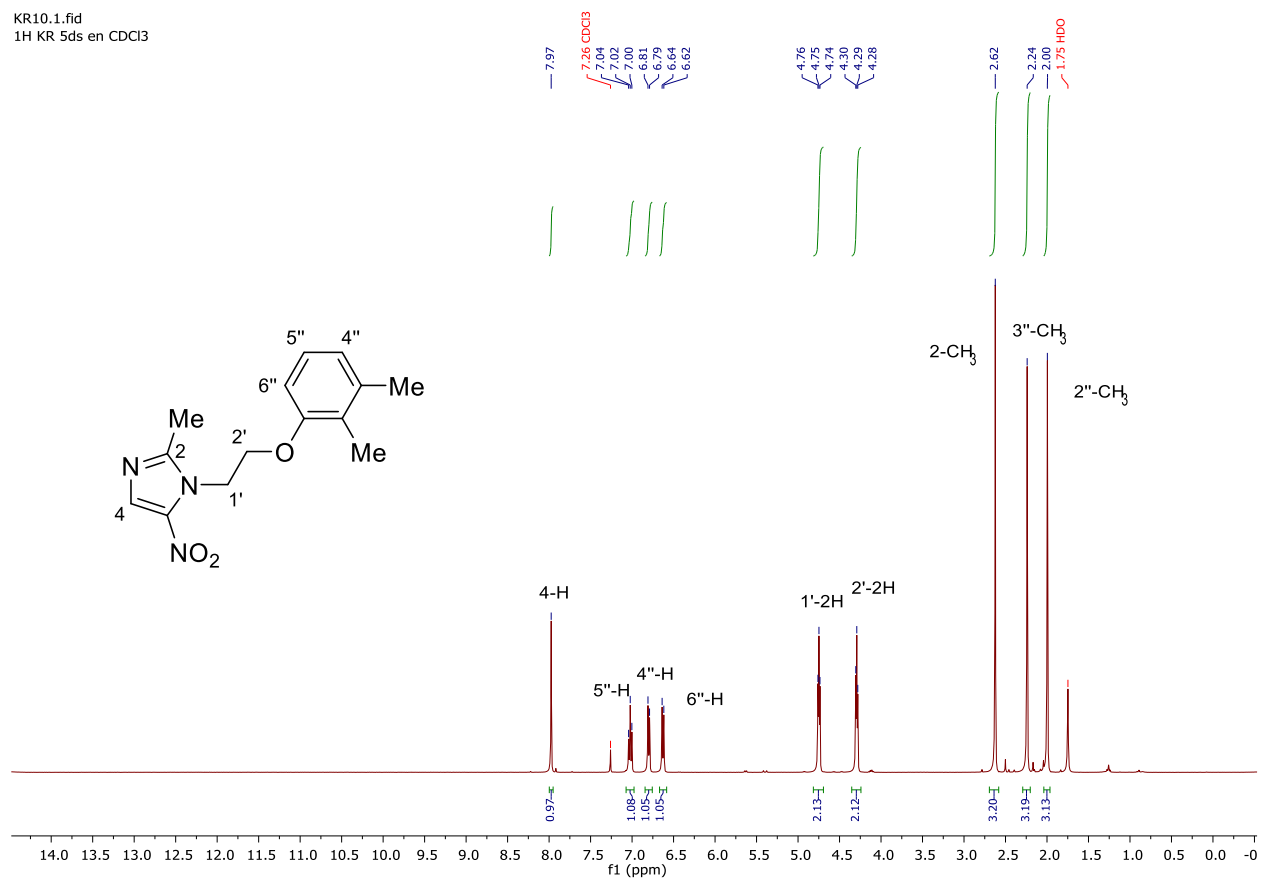
Apéndice 14. Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, CDCl_3) del 2-metil-1-(2-(4-(metiltio)fenoxi)etil)-5-nitro-1*H*-imidazol (**5c**)KR6.2.fid
APT KR 5c2 en CDCl_3 

Apéndice 15. Espectro de FT-IR del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5d**)

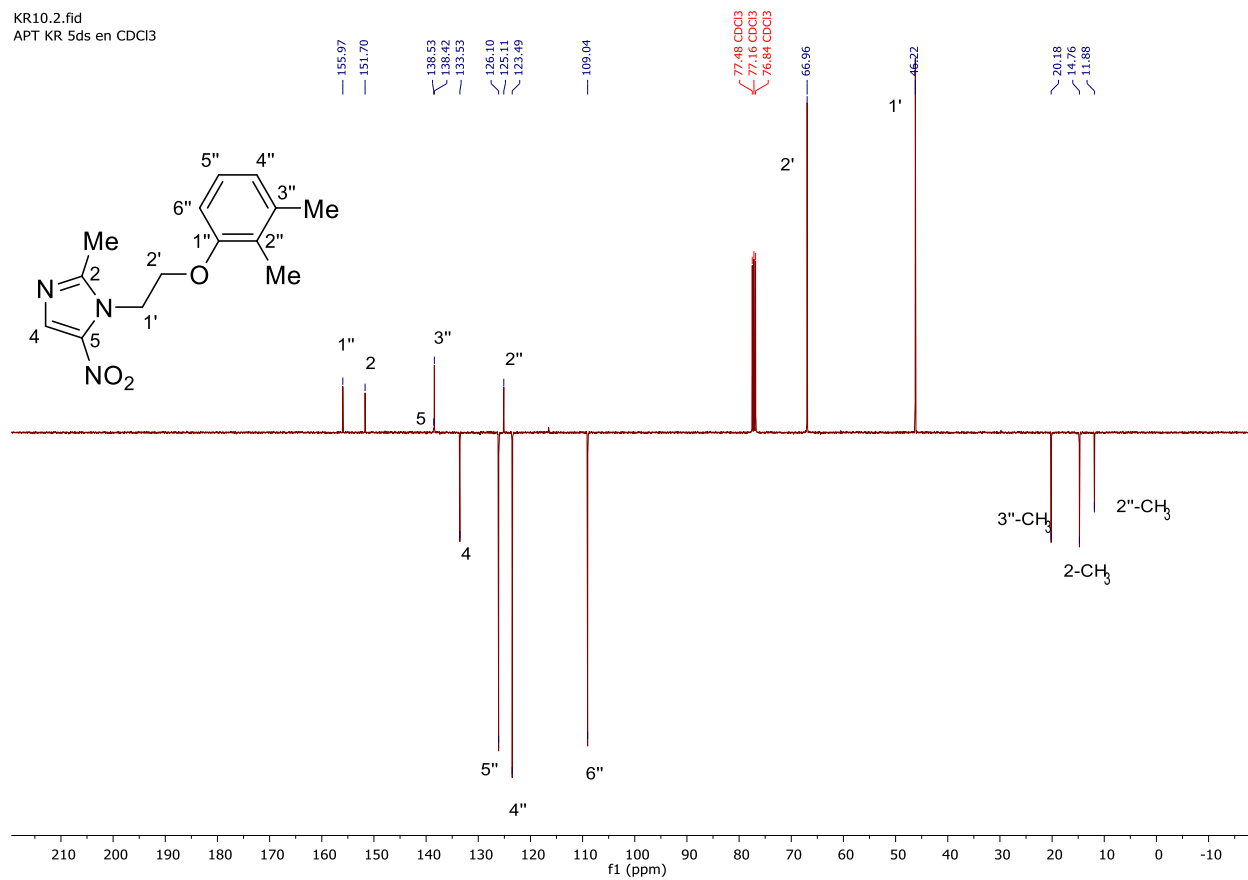


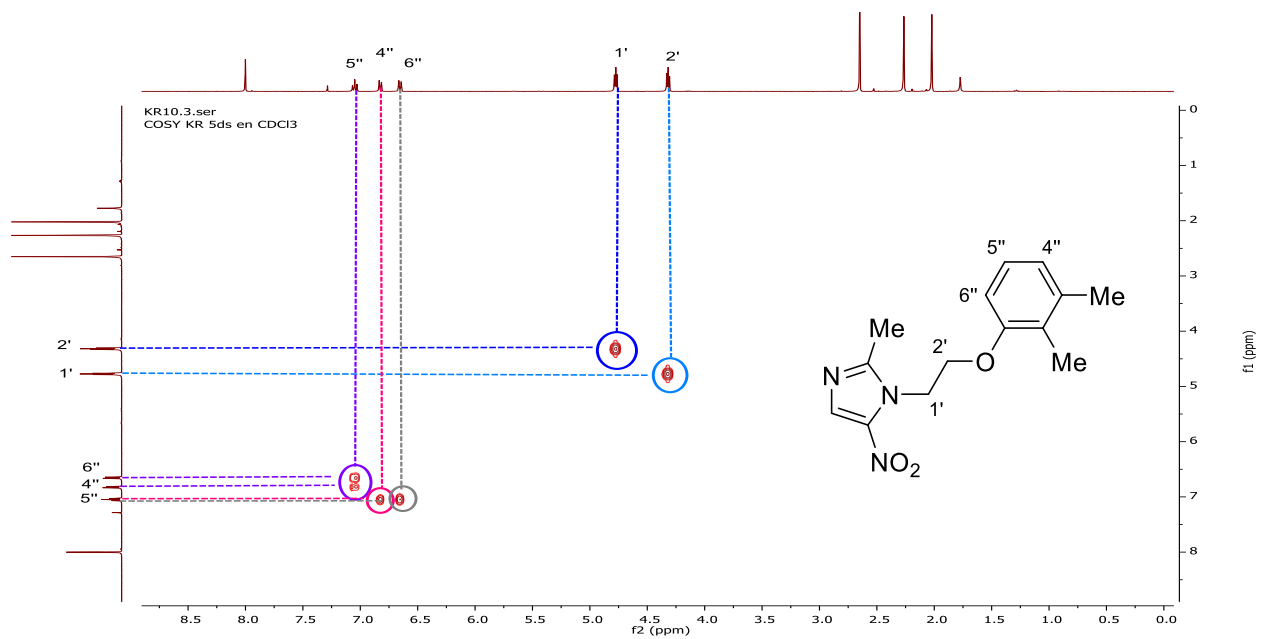
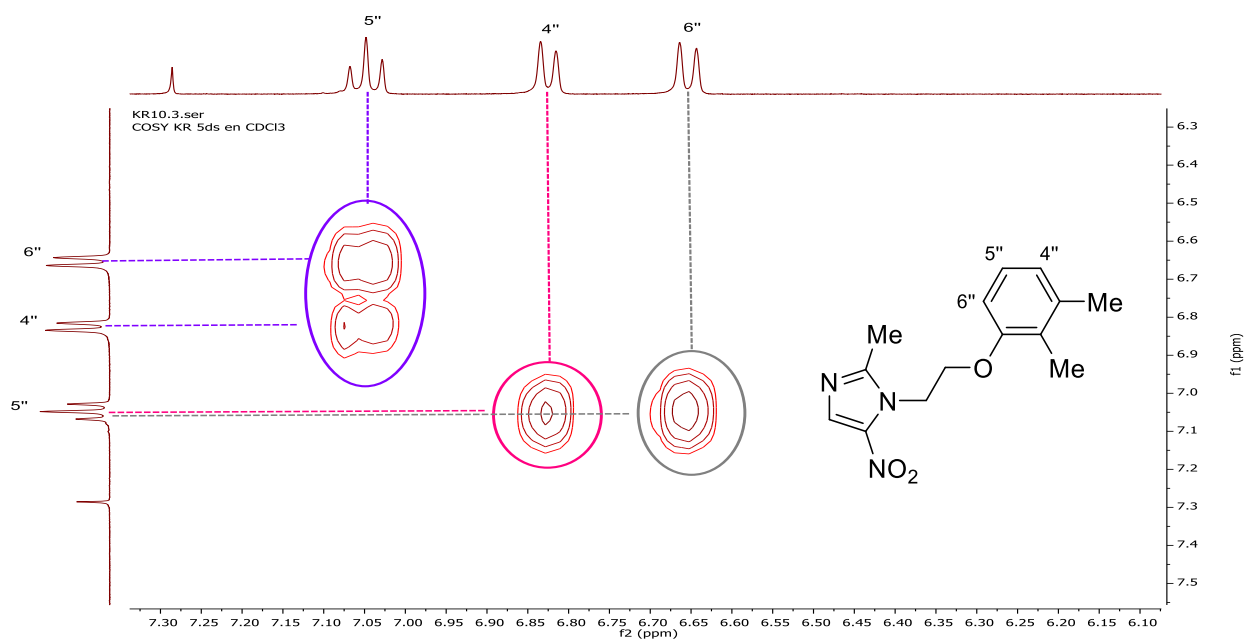
Apéndice 16. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5d**)

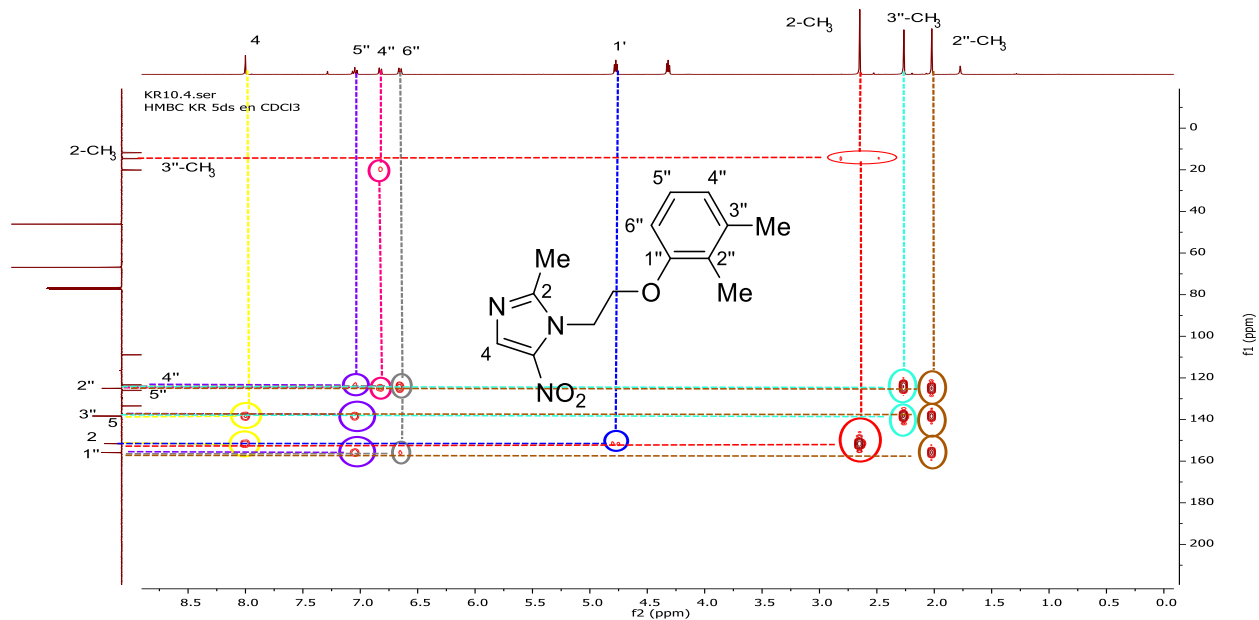
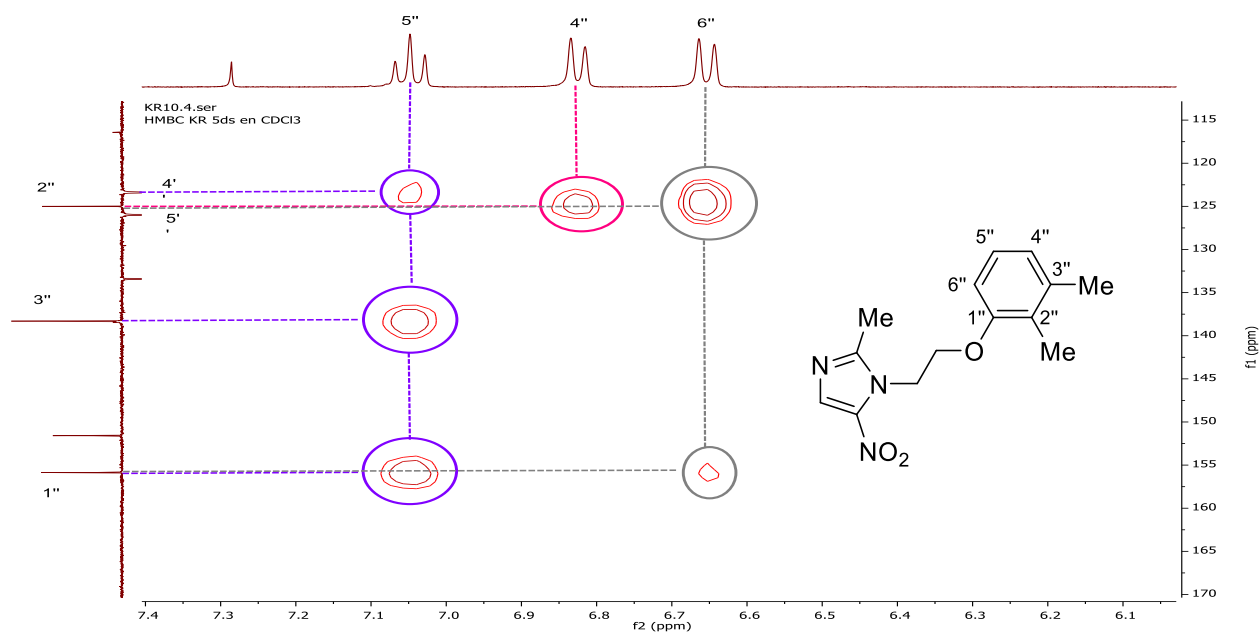
KR10.1.fid
1H KR 5ds en CDCl₃

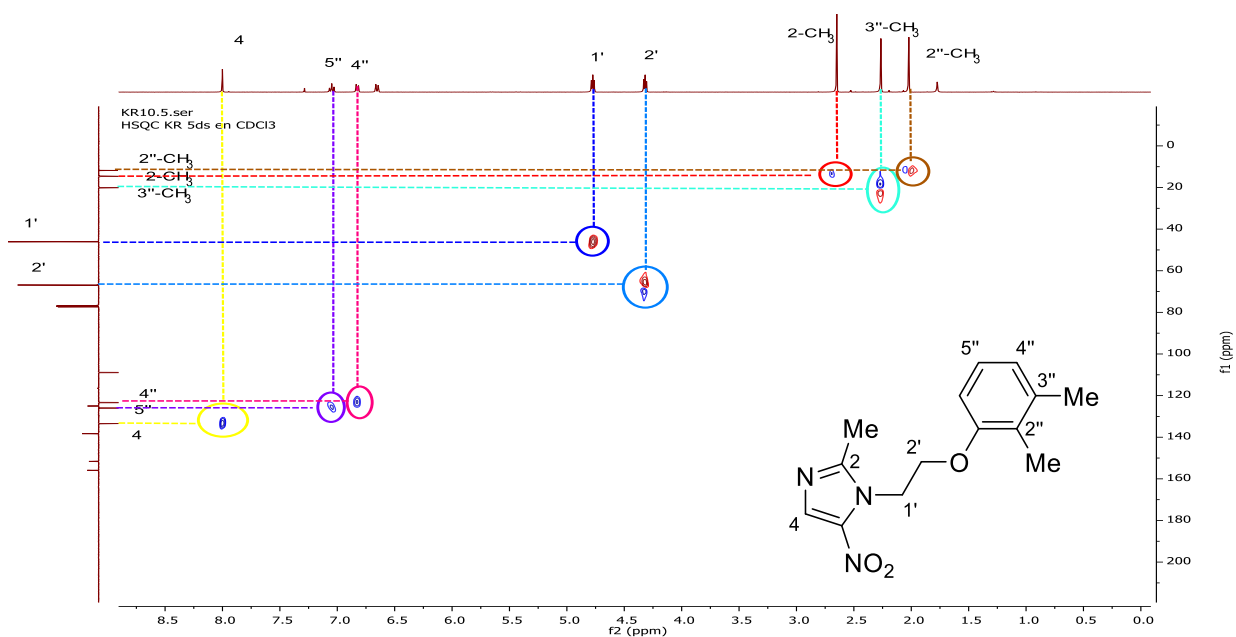
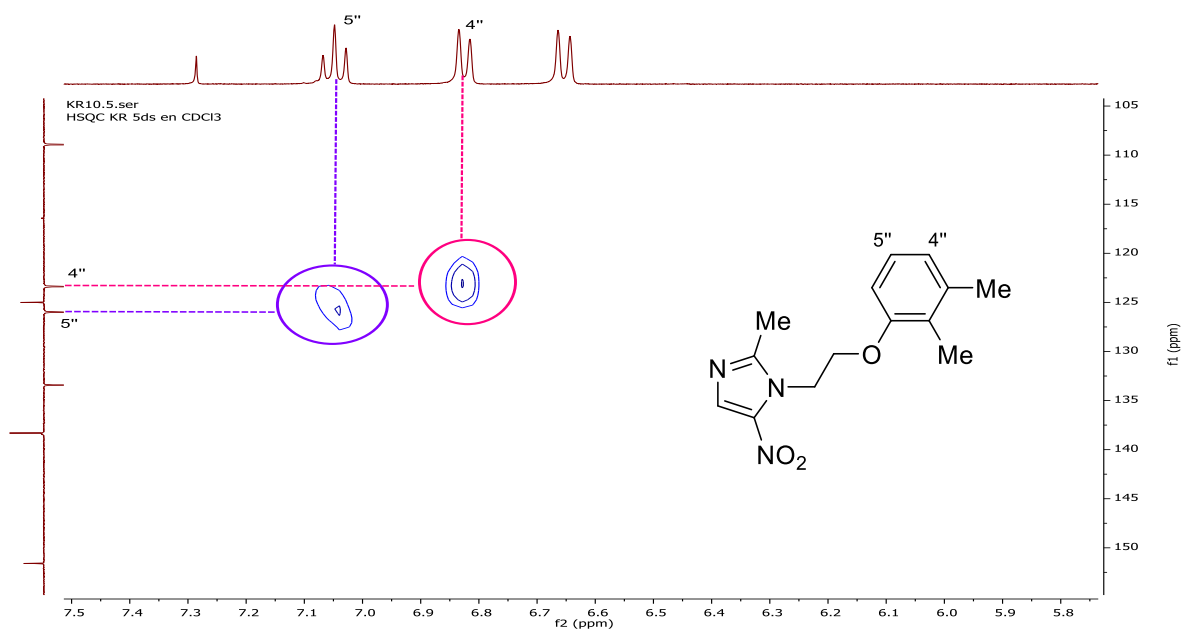


Apéndice 17. Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, CDCl_3) del 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5d**)



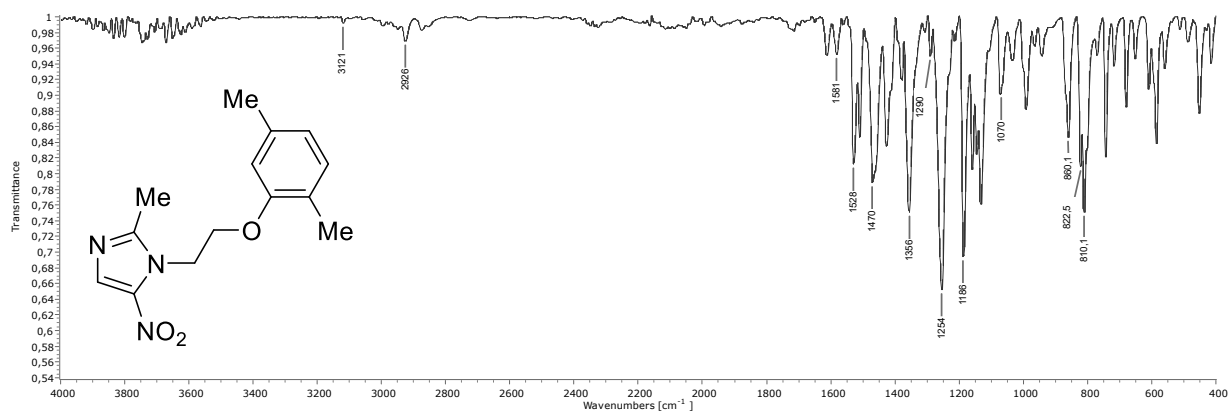
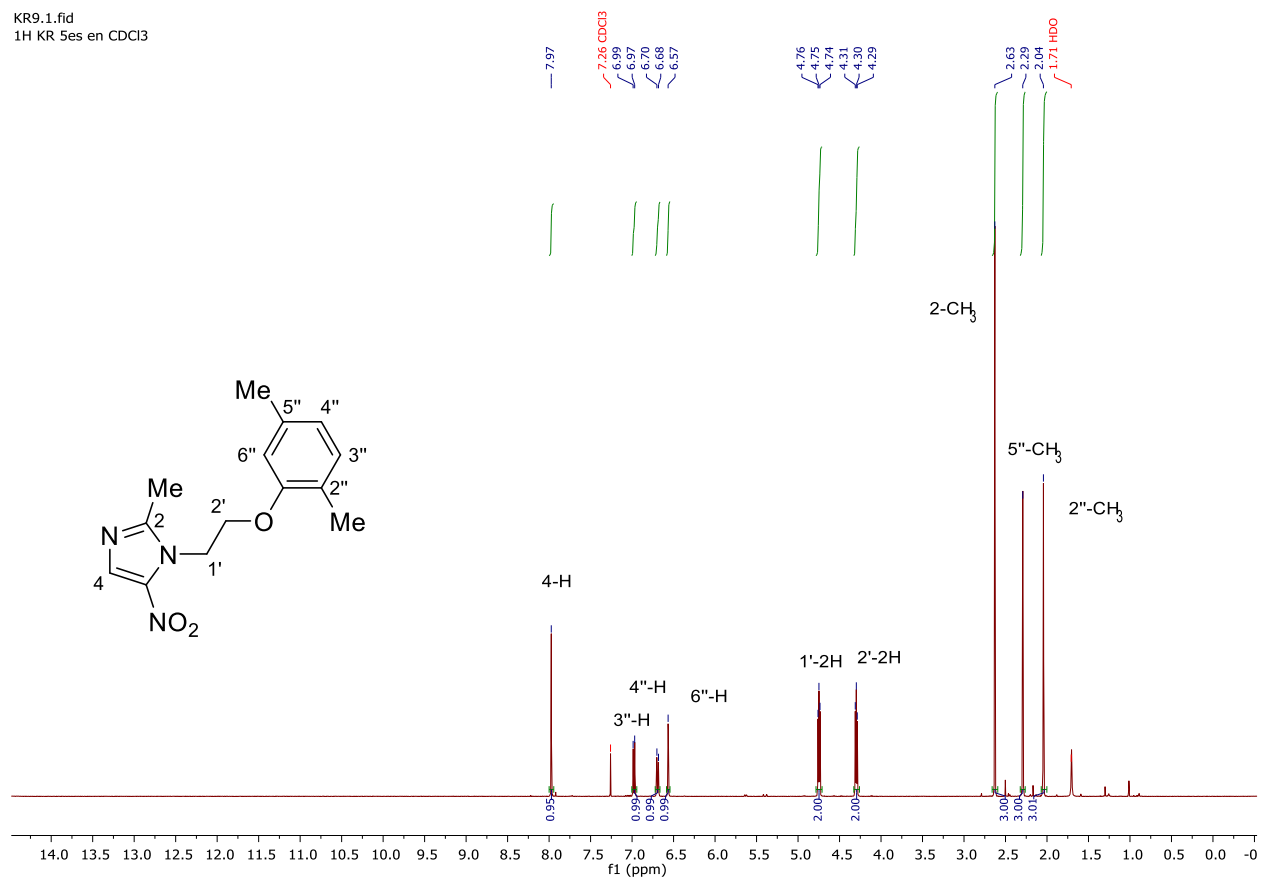
Apéndice 18 Espectro COSY del derivado (**5d**).Apéndice 19 Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (**5d**).

Apéndice 20 Espectro HMBC del derivado (**5d**).Apéndice 21 Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (**5d**).

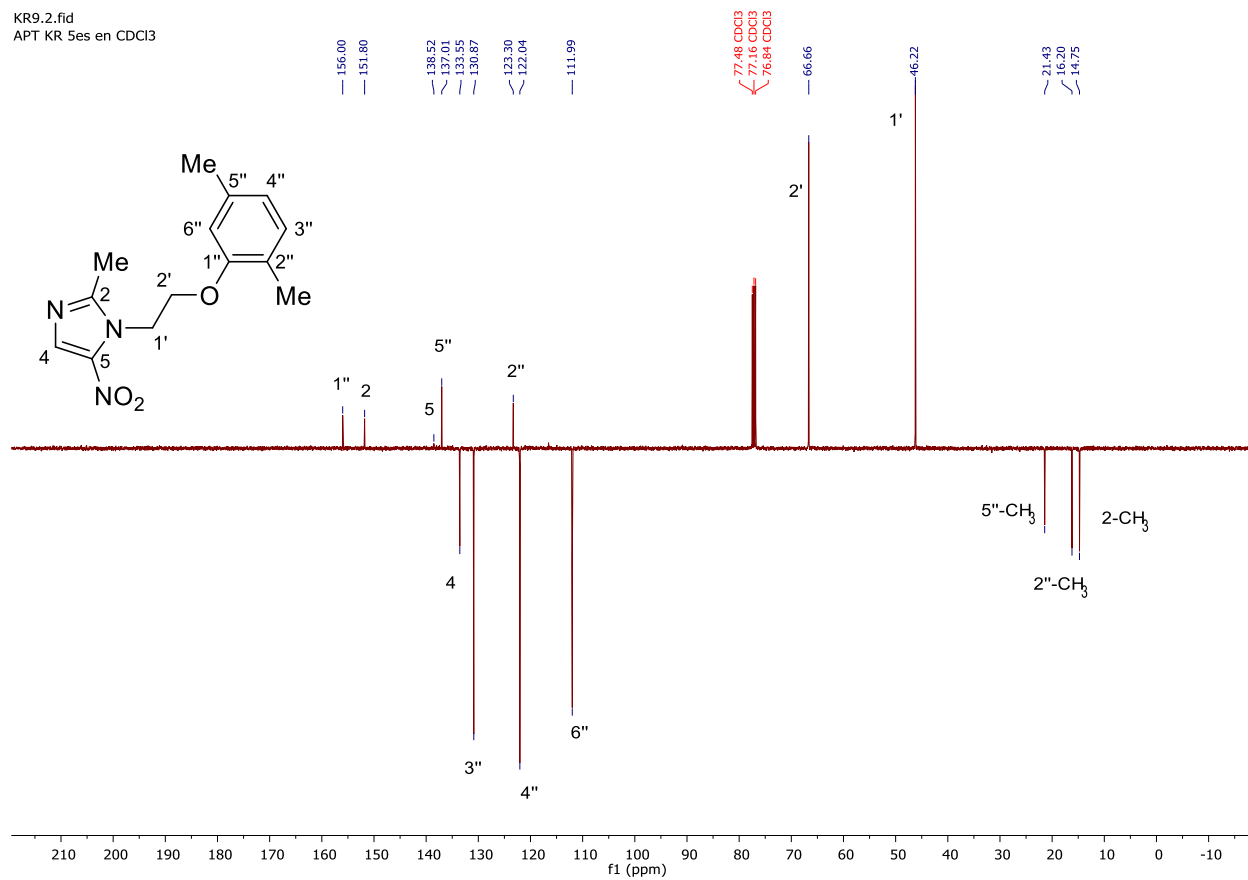
Apéndice 22 Espectro HSQC del derivado (**5d**).Apéndice 23 Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (**5d**).

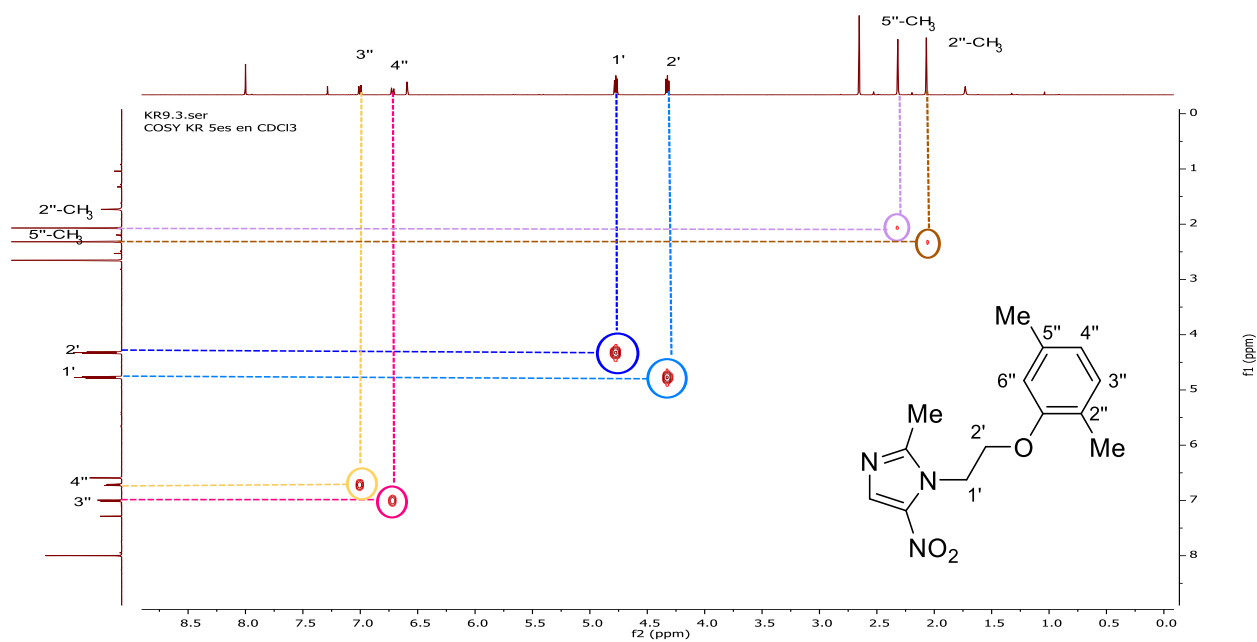
Apéndice 24. Espectro de FT-IR del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol

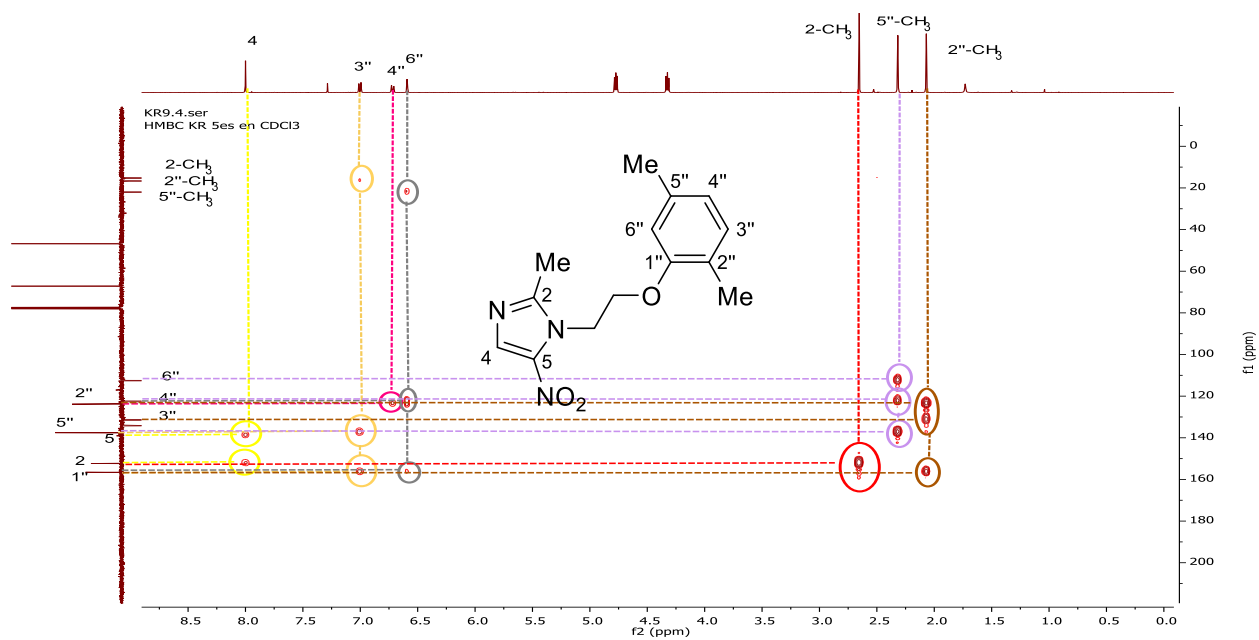
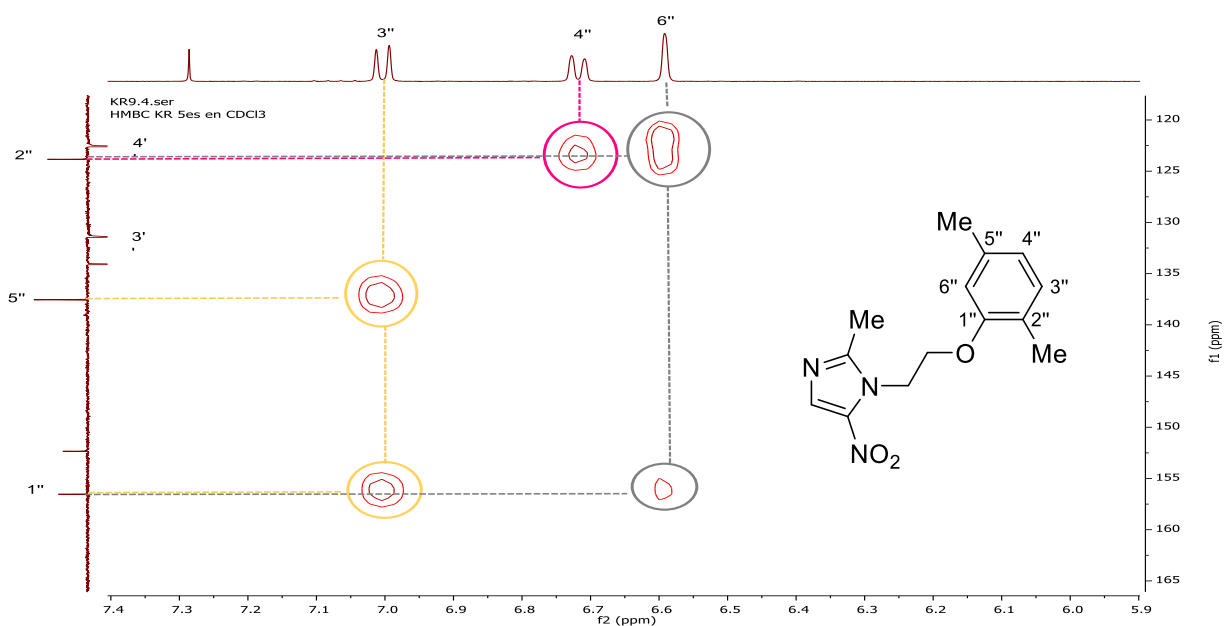
(5e)

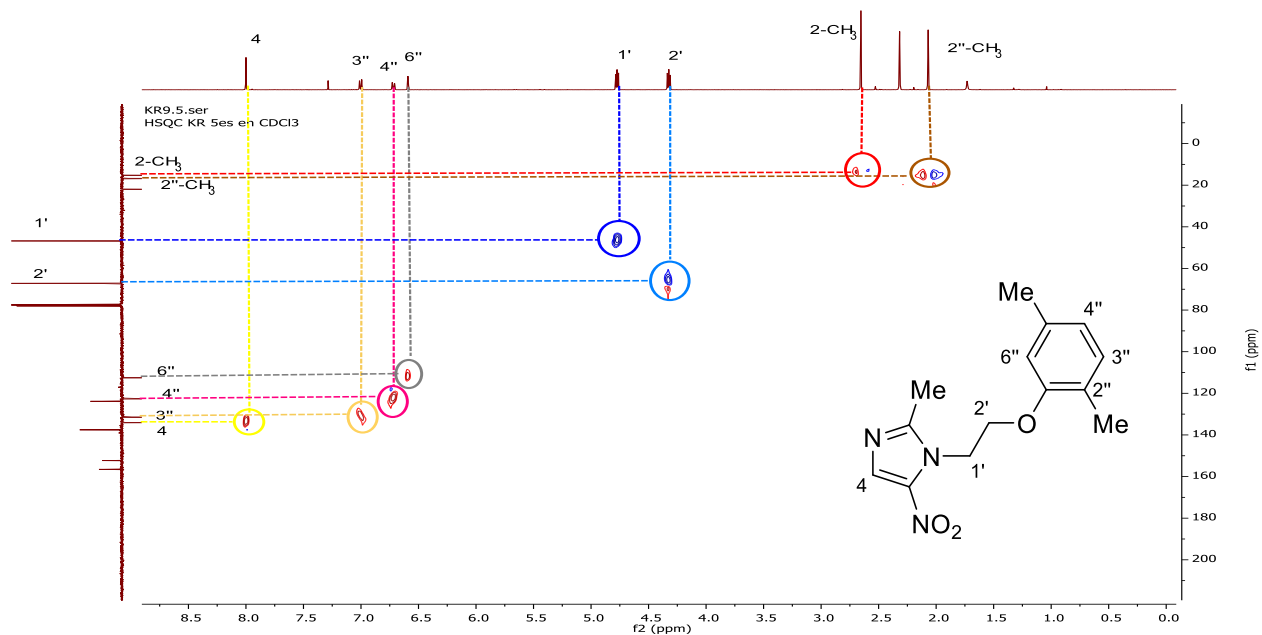
Apéndice 25. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (5e)KR9.1.fid
1H KR 5es en CDCl₃

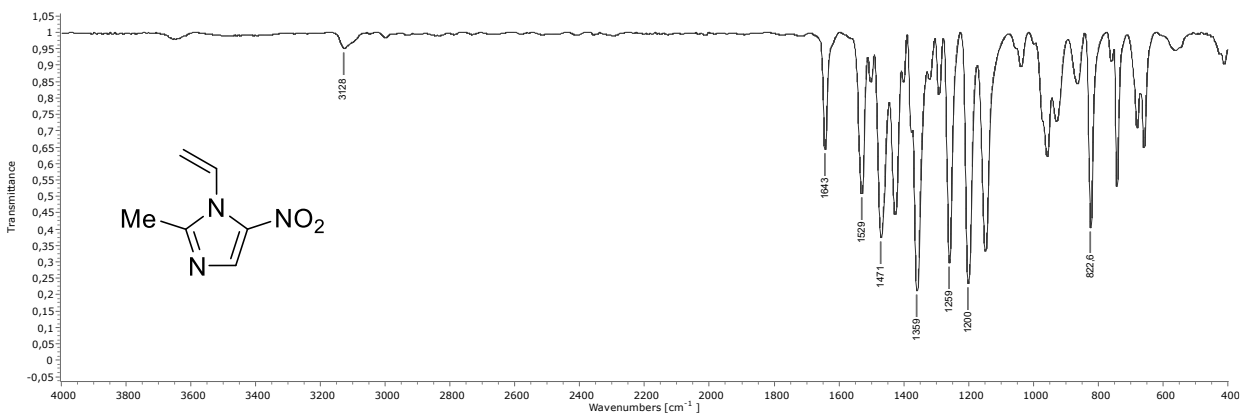
Apéndice 26. Espectro ^{13}C (APT) RMN (100 MHz, CDCl_3) del 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol (**5e**)



Apéndice 27 Espectro COSY del derivado (**5e**).Apéndice 28 Expansión de la zona aromática del espectro COSY del derivado (**5e**).

Apéndice 29 Espectro HMBC del derivado (**5e**).Apéndice 30 Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado (**5e**).

Apéndice 31 Espectro HSQC del derivado (**5e**).Apéndice 32 Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del derivado (**5e**).

Apéndice 33 Espectro de FT-IR del 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (**32**)Apéndice 34 Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del 2-metil-5-nitro-1-vinil-1H-imidazol (**32**)

KR9.1.fid
1H KR 5d2 en CDCl₃

