

INDICE

CAPITULO I. INTRODUCCION	1
1. ENFERMEDADES PARASITARIAS.....	2
2. ENFERMEDAD DE CHAGAS.....	5
2.1 Morfología del <i>Trypanosoma cruzi</i> y Ciclo Biológico.....	8
2.2 Períodos de la enfermedad.....	11
2.3 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas.....	12
2.4 Enfermedad de Chagas en Uruguay.....	13
2.5 Perspectivas.....	15
3. CONSIDERACIONES PREVIAS AL DISEÑO DE UN AGENTE ANTICHAGÁSICO.....	16
3.1 Metabolismo energético del parásito.....	18
3.2 Metabolismo de purinas y pirimidinas.....	18
3.3 Metabolismo de los radicales libres.....	19
4. QUIMIOTERAPIA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS..	26
4.1 Nitrocompuestos: agentes capaces de un metabolismo reductivo.....	28
4.2 Análogos de purinas.....	34
4.3 Inhibidores de Tripanotiona reductasa.....	38
4.3.1 Derivados de nitrofuranos.....	39
4.3.2 Quinonas.....	41
4.3.3 Poliaminas.....	42
4.3.4 Derivados de Fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos.....	43
4.4 Otros agentes.....	45
4.4.1 Violeta cristal.....	45
4.4.2 Naftoquinonas.....	46
4.4.3 Derivados de Tiadiazinas.....	47

4.4.4 Derivados de tiofen-2-carbaldoxima.....	48
4.5 Consideraciones finales.....	49
CAPITULO II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.....	50
1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.....	51
2. OBJETIVOS.....	54
3. PLAN DE TRABAJO.....	56
3.1 Química.....	57
3.2 Biología.....	61
3.3 Estudio de propiedades fisicoquímicas relacionadas con la actividad.....	61
CAPITULO III. QUIMICA.....	62
Abreviaturas.....	63
1. DISEÑO SINTETICO DE LOS DERIVADOS DE LA SERIE I..	64
1.1 Esquema retrosintético para las semicarbazonas de la Serie I.....	65
1.2 Esquema retrosintético para las iminas derivadas de glicina de la Serie I.....	66
2. METODOS Y RESULTADOS SINTETICOS DE LAS SEMICARBAZONAS DE LA SERIE I.....	67
2.1 Síntesis de los carbamatos intermedios.....	68
2.2 Síntesis de las semicarbazidas intermedias.....	70
2.3 Síntesis de las semicarbazonas finales.....	72
3. METODOS Y RESULTADOS SINTETICOS DE LAS IMINAS DE LA SERIE I.....	80

3.1	Secuencia sintética para las iminas derivadas de glicina de la Serie I.....	81
4.	DISEÑO SINTETICO DE LOS DERIVADOS DE LA SERIE II..	99
5.	METODOS Y RESULTADOS SINTETICOS DE LOS PRODUCTOS DE LA SERIE II.....	102
5.1	Síntesis de las semicarbazonas derivadas de <i>N</i> -óxido...	103
5.2	Síntesis de amidas derivadas del sistema <i>N</i> -óxido benzo[1,2- <i>c</i>]1,2,5-oxadiazol.....	114
5.3	Síntesis de los derivados del sistema benzo[1,2- <i>c</i>]1,2,5-oxadiazol con sustituyentes no-electrón atrayentes por efecto resonante.....	119
5.4	Síntesis de productos reducidos (sin la función <i>N</i> -óxido).....	122
6.	DISEÑO SINTETICO DE LOS DERIVADOS DE LA SERIE III.....	128
6.1	Esquema retrosintético para los derivados de la Serie III.....	130
7.	METODOS Y RESULTADOS SINTETICOS DE LOS PRODUCTOS DE LA SERIE III.....	131
7.1	Métodos y resultados sintéticos de los productos de la Serie III.....	132
7.2	Síntesis de las sulfamidas <i>N,N'</i> -dialquilsustituídas.....	132
7.3	Síntesis de 2,6-dialquil-3,4,5,6-tetrahidro-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazin-3,5-diona.....	133
7.4	Síntesis de los nitroariliden derivados.....	134

CAPITULO IV. PARTE EXPERIMENTAL.....138

1. SINTESIS DE LOS PRODUCTOS DE LA SERIE I.....142
2. SINTESIS DE LOS PRODUCTOS DE LA SERIE II.....164
3. SINTESIS DE LOS PRODUCTOS DE LA SERIE III.....176

CAPITULO V. EVALUACION BIOLOGICA PRELIMINAR.....190

1. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS
COMPUESTOS SINTETIZADOS.....191
2. ACTIVIDAD TRIPANOCIDA PARA LOS COMPUESTOS DE
LAS SERIES I y II.....192
 - 2.1 Resultados de actividad de los compuestos
de la Serie I.....195
 - 2.2 Discusión de los resultados de actividad de los
compuestos de la Serie I.....196
 - 2.3 Resultados de actividad de los compuestos
de la Serie II.....198
 - 2.3.1 Resultados de las semicarbazonas de la Serie II.....198
 - 2.3.2 Resultados de actividad de las amidas de la Serie II..200
 - 2.3.3 Resultados de actividad de los productos con
sustituyentes no-electrón atrayentes de la Serie II...201
 - 2.3.4 Resultados de los productos de reducción
(sin la función *N*-óxido) de la Serie II.....202
 - 2.4 Discusión de los resultados de actividad de los
productos de la Serie II.....203

3. ACTIVIDAD TRIPANOCIDA DE LOS COMPUESTOS DE LA SERIE III.....	206
3.1 Resultados de actividad de los productos de la Serie III.....	207
3.1.1 Resultados de actividad de los productos derivados del anillo base de tiadiazina.....	207
3.1.2 Resultados de actividad de los productos derivados de 2,6-dialquil-2,3,5,6-tetrahidro-4(5-nitrofurfuriliden)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadizin-3,5-diona.....	208
3.1.3 Resultados de actividad de los productos derivados de 2,6-dialquil-2,3,5,6-tetrahidro-4(5-nitroteniliden)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadizin-3,5-diona.....	209
3.1.4 Resultados de actividad de los productos derivados de 2,6-dialquil-2,3,5,6-tetrahidro-4(5-nitrobenciliden)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadizin-3,5-diona.....	210
3.2 Discusión de los resultados de actividad de los productos de la Serie III.....	211

CAPITULO VI. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.....	213
1. INTRODUCCION.....	214
2. PARAMETROS FISICOQUIMICOS.....	216
2.1 Estudio de Lipofilia relativa.....	216
2.1.1 Medidas de lipofilia para la Serie I.....	217
2.1.2 Medidas de lipofilia para la Serie II.....	218
2.1.3 Medidas de lipofilia para la Serie III.....	219
2.1.4 Discusión de los valores de R_M medidos.....	220
2.2 Estudios para determinar la capacidad de generación de radicales libres.....	221
2.2.1 Estudios Electroquímicos.....	221
2.2.2 Estudios de espectroscopía de resonancia magnética de espín electrónico (EPR).....	225
CAPITULO VII. CONCLUSIONES.....	229
CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFIA Y NOTAS.....	232