



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
ZARAGOZA**

**SINTESIS DE ANALOGOS DEL 5-AMINO-3,4'-BIPYRIDIN-6
(1H)-ONA, CON POSIBLE ACTIVIDAD INOTROPICA POSITIVA**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P r e s e n t a



Francisca Robles López



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	pag.
1.- INTRODUCCION	1
2.- FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4.- OBJETIVOS	17
5.- HIPOTESIS	18
6.- MATERIAL Y REACTIVOS	19
6.1 Reactivos	
6.2 Equipo	
6.3 Métodos	
7.- DESARROLLO	23
7.1 Parte Experimental	
8.- DISCUSION	38
9.- CONCLUSIONES	43
10.-PROPUESTAS	44
11.-ANEXO	45
12.-BIBLIOGRAFIA	53

1.- INTRODUCCION^{1,2,3.}

Una de las más serias consecuencias de todos los tipos de enfermedades cardiovasculares comprende el estado fisiopatológico, en el cual el corazón presenta insuficiencia cardíaca -- congestiva.

Los glucósidos digitálicos son los agentes cardiotónicos más comunmente prescritos en el presente, esta medicación se ha limitado debido a que el margen entre la dosis terapéutica y tóxica es pequeño y en la mayoría de los pacientes no hay -- índice confiable de la dosis óptima.

Comunmente las arritmias cardíacas y otros efectos colaterales causados por digoxina y digitoxina estan involucrados -- con los más serios síntomas de toxicidad observados en la --- práctica clínica.

Otros agentes cardiotónicos como las catecolaminas que -- actuan a nivel de miocardio, que es un receptor beta-adrenérgico, tienen un uso limitado en insuficiencias cardíacas crónicas, debido a la carencia de la actividad oral, corta duración de acción y propiedades arritmogénicas.

Como consecuencia se inicio la investigación de un nuevo agente cardiotónico, con una nueva estructura química, oralmente activo, un amplio índice terapéutico y menos efectos tóxicos.

De la amplia variedad de estructuras químicas que se han sintetizado, algunas biperidinonas exhibieron actividades cardíacas con un perfil farmacológico favorable, que justificó un

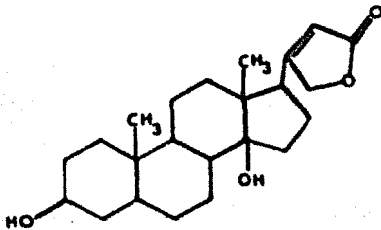
estudio más amplio en experimentos con animales y humanos.

Por tal motivo se inició la síntesis de análogos de la bipiridinona (Amrinona; 5-amino-3,4'-bipiridin-6(1H)-ona), esperando encontrar compuestos con mayor efecto inotrópico positivo, mayor margen de seguridad y menos efectos colaterales.

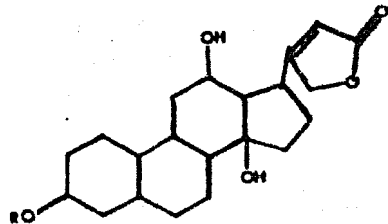
2.- FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Los cardiotónicos son fármacos que aumentan la fuerza con-
tráctil del corazón y ejercen acciones importantes sobre la --
excitabilidad cardiaca, automaticidad, velocidad de conducción
y periodos refractarios, estan indicados principalmente para -
el fallo congestivo del corazón, fibrilación auricular y ta-
quicardia paroxística auricular.⁴

Dentro de este grupo de fármacos, se incluye un grupo de
compuestos conocidos como glucósidos digitálicos, de origen na-
tural aislados comunmente de las plantas del género digitalis
(Digitalis purpúrea ó Digitalis lanata), con una estructura -
química conocida (Fig. 1), formada por una genina esteroidal -
unida a un fragmento de azúcar.²



Digitoxigenina



Digoxina

Fig. I

Los glucósidos cardíacos se han empleado desde la antigüe-
dad, en el Papyrus Ebers ya se menciona la escila (Urginea ma-
rítima ó Indica) y los romanos la emplearon como tónico cardí-
co y diurético.^{1,2.}

En 1785 el botánico y médico William Withering publicó su tratado clásico titulado "Sobre la Digital y su uso en medicina", donde prescribe la digital en el tratamiento de ciertas formas de hidropesía.

En 1799 John Ferriar adjudicó a la digital su acción sobre el corazón.

En 1835 Homolle preparó por primera vez un extracto purificado de hojas de Digitalis purpúrea, y en 1869 Nativelle perfeccionó el procedimiento obteniendo un producto conocido como digitalina Nativelle ó digitalina cristalizada, que se empleó por varias décadas.

En 1872 Frazer adjudicó la naturaleza de los glucósidos a los principios activos de la digital.

En 1875 Schmiedeberg aisló la digitoxina de la digital y demostró que era idéntica a la digitalina cristalizada de Nativelle.

Las investigaciones clásicas independientes de Cloetta, Windaus, Tschesche, Jacobs, Ederfied, Reichstein, Stoll y otros, condujeron a la elucidación de las estructuras químicas de los glucósidos cardíacos. Los estudios de Cuhny, Mackenzie, Lewis Chen y otros aclararon la actividad farmacológica de estos compuestos.²

Los cardiotónicos digitálicos administrados por vía oral ó intravenosa, tienen un efecto inotrópico positivo en el corazón, alteran la relación entre la función ventricular y tamaño de modo que para una presión auricular determinada (presión -

diastólica ventricular), hay una mayor producción de trabajo - por parte del ventrículo. La propiedad más importante de los glucósidos cardíacos consiste en un aumento de la velocidad y tensión máxima desarrollada por el músculo cardíaco sin un incremento proporcional en el consumo de oxígeno. El efecto de los digitales en un corazón normal es relativamente pequeño - comparado con el de un corazón con insuficiencia³.

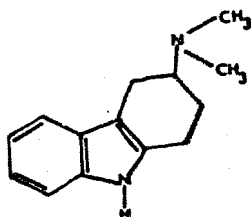
Los glucósidos digitálicos actúan a nivel molecular como inhibidores de la ATP-asa, de este modo inhiben el transporte Na^+ y K^+ a través de la membrana celular del miocardio, incrementando el sodio intracelular y la correspondiente pérdida de potasio, este incremento de sodio intracelular aumenta la cantidad de Ca^{++} disponible, y puesto que el Ca^{++} , como los glucósidos cardíacos, aumenta la fuerza cardíaca contráctil é inhibe también la ATP-asa de la membrana. Según Repke, los fármacos - cardiotónicos tienen un receptor específico localizado sobre - el sistema de "transporte de ATP-asa"³.

El índice terapéutico de los glucósidos cardíacos está entre dos y tres, a pesar de ser uno de los índices más bajos de todos los agentes terapéuticos son los más usados. Son difíciles de evaluar las Estadísticas sobre la frecuencia de reacciones tóxicas y mortalidad.

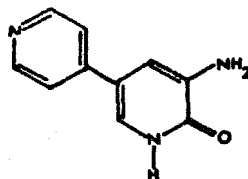
Generalmente las primeras indicaciones de intoxicación - són anorexia, náusea y vómito; además de cefaléa, somnolencia, dolor neurálgico, delirio, convulsiones, confusión y visión borrosa.⁴

La dosis excesiva del digital puede simular todas las irregularidades cardiacas conocidas, algunas se presentan más frecuentemente que otras.

Recientemente se ha encontrado que algunos compuestos derivados del tetrahydrocarbazol y la biperidinona presentan actividad inotrópica positiva (Fig. 2).²



(Tetrahydrocarbazol)



(Biperidinona)
Amrinona

Fig. 2

La Amrinona (5-amino-3,4'-biperidin-6(1H)-ona) es un fármaco no-glucósido, no-adrenérgico que presenta actividad inotrópica positiva, con un amplio índice terapéutico, por lo que es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva al ser administrado por vía oral ó intravenosa con un amplio margen de seguridad.⁶

La propiedad inotrópica positiva de Amrinona fué demostrada en aurícula aislada y músculo papilar de gato y perro, en dosis de 3 a 100 mg/ml; el inicio de la acción fué dentro del primer minuto con un efecto máximo después de 2 minutos y duración de más de una hora.^{7,8}

La respuesta inotrópica se caracterizó por un incremento en la tensión total y velocidad de desarrollo, sin cambios en la duración total del ciclo contráctil,^{4,9} además se observó una amplia separación entre la respuesta inotrópica positiva y la cromotrópica. Dosis repetidas del fármaco no provocaron taquifilaxis.^{10,11}

En perros anestesiados y no anestesiados, la Amrinona administrada por vía intravenosa en dosis desde 0.1 mg/Kg, causó incremento en la dosis-respuesta aumentando la fuerza contráctil y ventricular izquierda dp/dt máxima, el inicio de la acción de la respuesta inotrópica positiva se observó dentro del primer minuto, un efecto máximo en los siguientes 2 a 3 minutos, dependiendo de la dosis. La primera manifestación de efectos colaterales como; disminución significativa en la presión sanguínea e incremento de la velocidad cardiaca, se presentaron con una dosis de 3 mg/Kg en perro anestesiado y de 10 mg/Kg en perro no anestesiado.^{9,12,13}

La administración oral en dosis de 2 a 10 mg/Kg causó un incremento significativo en la fuerza cardíaca contráctil y efectos mínimos en la velocidad cardíaca, presión arterial y ECG, el inicio de la acción de la respuesta inotrópica positiva fué entre los primeros 15 minutos con efecto máximo en una hora y duración mayor de 5 horas.⁶

La relación de dosis intravenosa a dosis oral fué de 1:2 indicando además buena absorción del fármaco desde el tracto intestinal.^{9,14}

En la rata la administración oral de Amrinona ^{14}C en dosis de 50 mg/kg, mostró una vida media de distribución ($\alpha t_{1/2}$) de una hora y la vida media de eliminación ($\beta t_{1/2}$) de 23 horas. La administración intravenosa (I.V.) en dosis de 5 mg/kg mostró una vida media de distribución ($\alpha t_{1/2}$) de una hora y vida media de eliminación ($\beta t_{1/2}$) de 31.2 horas con eliminación completa de la radiactividad en 72 horas.⁹

En la rata la DL_{50} oral de Amrinona fué de 363 mg/Kg, la DL_{50} I.V. fué de 150 mg/Kg.^{9, 15}

Debido a que la Amrinona mostró efecto inotrópico positivo, mayor índice terapéutico y amplio margen de seguridad en la actividad, administrado por vía oral ó I.V., así como la falta de efectos sobre el rendimiento cardiaco en corazón normal (este último es similar a los glucósidos cardiacos), fué uno de los nuevos fármacos con las características cardiotónicas adecuadas para pruebas clínicas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.^{3, 16}

La determinación inicial de la seguridad de Amrinona fué determinada en hombres voluntarios sanos. La Amrinona administrada por vía I.V., causó un incremento ligero pero estadísticamente significativo en la velocidad del corazón (16 latidos/minuto), un decremento en la presión sanguínea diastólica (7mmHg) y un incremento en la presión sanguínea sistólica.¹⁷

El inicio de la acción fué en el lapso de 2 a 15 minutos con una dosis-relativa de vida media de 5 a 30 minutos. No se observó ningún cambio en el perfil sanguíneo, hematológico ó --

bioquímico.²¹

La actividad oral de amrinona fué demostrada en la misma - población de pacientes usados en el estudio intravenoso.

La efectividad de la dosis oral de Amrinona fué cercana a la dosis intravenosa en la mayoría de los pacientes y las respuestas hemodinámicas fueron favorables.²²

El inicio de la actividad oral fué dentro de los 30 a 60 - minutos y el efecto se mantuvo de 4 a 8 horas.¹²

Para evaluar sus efectos inmediatos en el hombre se estudió por cateterización cardiaca las respuestas hemodinámicas a la Amrinona en 8 pacientes. En los pacientes en quienes fué medida la Amrinona produjo un incremento en la potencia cardiaca; el índice cardiaco se incremento en un promedio del 44%.¹¹

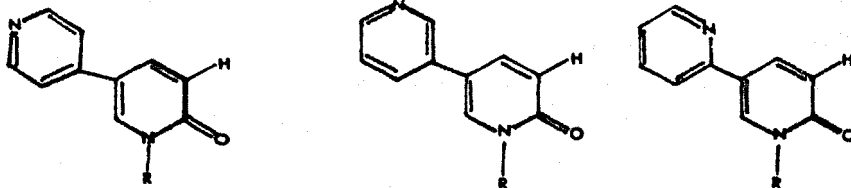
Aún cuando el mecanismo exacto de acción de la Amrinona es todavía desconocido, evidencias experimentales indican lo siguiente.¹⁹

- a) La Amrinona no es un β -agonista, no parece actuar mediante - mecanismo de catecolamina, ya que su efecto inotrópico no es bloqueado por los bloqueadores β -adrenérgicos tales como propranolol ó practolol.
- b) La Amrinona no es un modulador del AMP-cíclico cardíaco ó - PDE que pudieran ser considerados responsables de la respuesta inotrópica de Amrinona.
- c) A diferencia de los glucósidos cardíacos, Amrinona no inhibe la ATP-asa (Na^+ , K^+) en dosis efectivas máximas.
- d) Los potenciales de hipercalcemia é hipocalcemia inhiben la - respuesta inotrópica de Amrinona en músculo papilar de gato.

e) La simulación del receptor histamina no es responsable de la respuesta inotrópica positiva. Los receptores H_1 y H_2 de histamina como agentes inhibidores no ejercen ningún efecto en la respuesta inotrópica de Amrinona.

f) Los antagonistas de calcio Verapamil y nifedipinas causan variación parcial a la derecha en la curva dosis-respuesta de Amrinona del músculo papilar de gato.^{18,20,21}

La literatura nos muestra ^{24,25} que los compuestos sintetizados previos a la Amrinona, deben tener la estructura base de la biperidinona para presentar actividad cardiotónica, esta varia con los diferentes grupos funcionales en diferentes posiciones, así los compuestos de fórmula (fig. 3), mostraron actividad cardiotónica y broncodilatadora.



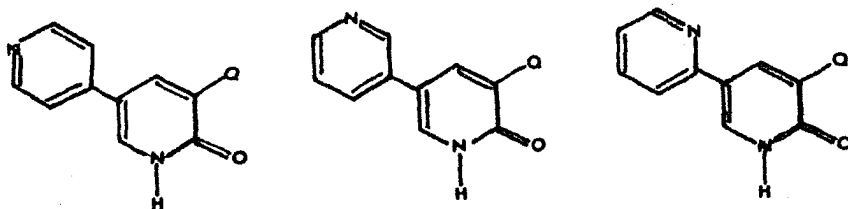
R = H

= Alquil inferior^a

= Hidroxialquil inferior^b

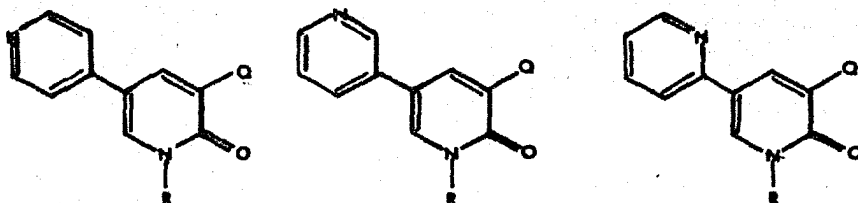
Fig. 3

En cambio, los compuestos que se muestran en la Fig. 4a y 4b mostraron solo actividad cardiotónica.



Q = Amino (Amrinona)
= Alquil amino inferior
= Dialquil amino inferior
= NHAc
= Nitro

Fig. 4a



R = Alquil inferior^a
= Hidroxialquil inferior^b

Q = Amino
= Alquil amino inferior
= Dialquil amino inferior
= NHAc
= Nitrilo
= Nitro

Fig. 4b

Los compuestos se probaron como base libre y/6 como sales de acidos farmacéuticamente aceptables^c

- a = metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, ter-butil, isobutil, n-amil, n-hexil y los equivalentes.
b = 2-hidroxietyl, 2-hidroxi-propil, 3-hidroxi-propil, 2-hidroxi-1, 1-dimetil etil, 4-hidroxi-butil, 5-hidroxi-amil, 6-hidroxi-hexil.
c = acido acético, cítrico, tartárico, estanosulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexilsulfónico, quínico, clorhídrico, sulfámico.

De todos ellos la Amrinona presentó mayor efecto inotrópico positivo, lo que generó estudios preclínicos y clínicos más amplios.

Se decidió sintetizar en el Laboratorio análogos de la Amrinona, en los cuales se mantiene el anillo de la Bipiridinona, variando la posición de la piridina en la piridinona de 3 a 4 y de 3 a 2 (Fig. 5).

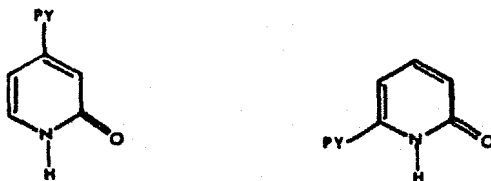


Fig. 5

La posición de unión de la piridina se mantiene en 4' y - 3' (Fig. 6).

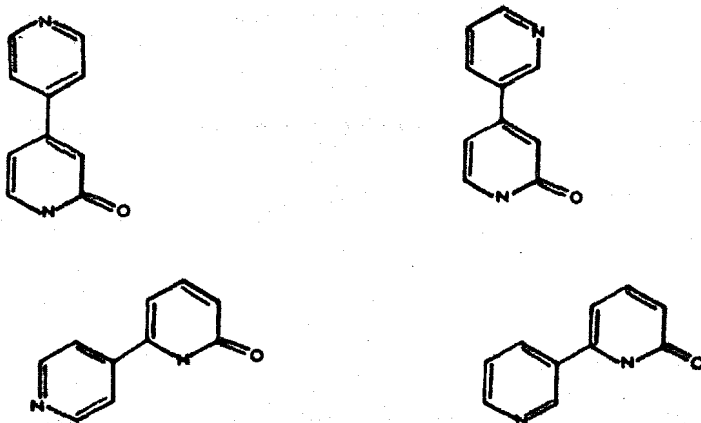
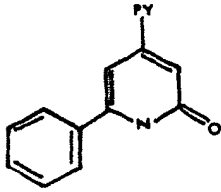
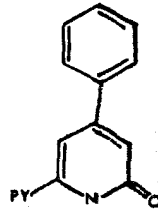


Fig. 6

Se introduce en el anillo de la piridinona sustituyentes aromáticos en posición 2 y 4 alternándolos con la piridina (Figura 7).



Py = 4' y 3'

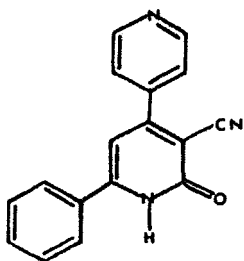


Py = 4' y 3'

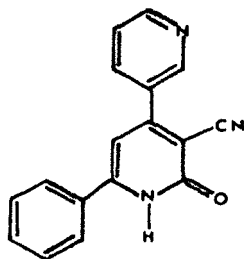
Fig. 7

El nitrilo como sustituyente en posición 5 se decidió -- mantener debido a que otros análogos con este sustituyente en dicha posición^{24,25}, mostraron efecto cardiotónico.

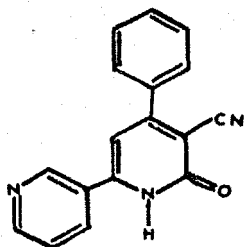
Las inovaciones en los compuestos a sintetizar en el Laboratorio originan análogos de Amrinona no descritos en la literatura, esperando presenten actividad inotrópica positiva. Los compuestos a sintetizar se muestran en la (Fig. 8).



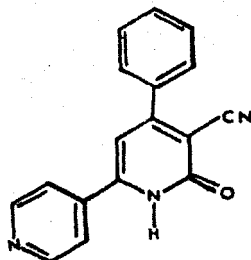
VI



VIII



X



XII

La ruta de síntesis se muestra en el esquema general.

Fig. 8

Las cetonas α, β -insaturadas se obtienen como productos de una condensación aldólica, en donde se emplea un catalizador básico, normalmente no más fuerte que hidróxido ó un anión alcóxido en un disolvente polar. En ocasiones estos productos no pueden ser obtenidos satisfactoriamente en catálisis por estas bases.

En varios trabajos se ha descrito la preparación de cetonas α,β -insaturadas con altos rendimientos, cuando la condensación aldólica cruzada se cataliza por complejos de la primera familia de los metales de transición con estado de oxidación (II)³¹, este tipo de reacción se ve afectada por las clases de ligantes, cuando se usa un ácido carboxílico no procede la condensación, en cambio los ligantes más efectivos resultan -- ser las aminas aromáticas terciarias, tales como 2,2-bipiridina (bip), 1,10-fenantrolina (fen) y piridina, obteniéndose rendimientos de 70-82%, con aminas aromáticas terciarias de mayor tamaño el rendimiento disminuye debido al impedimento estérico.

En estas reacciones cuando se usa el complejo bis(glicinato) de Cu(II), los productos de reacción pueden ser aislados solo extrayendo el ión Cu(II).

Recientemente se ha encontrado que el complejo de Cu(II)-2,2-bipiridina(bip) favorece la reacción de condensación obteniendo bajo condiciones neutras, cetonas α,β -insaturadas sin ningún producto secundario.

El empleo de complejos con Zn(II), proporciona también -- buenos rendimientos.

El anión más favorable que forma parte del complejo, es el acetato, el rendimiento que se obtiene es mayor que con clorato y nitrato.

En este sistema de reacción de catálisis por complejos, el compuesto se forma con buenos rendimientos en disolventes --

apróticos, tales como dimetilformamida (DMF, 100%), y dimetilsulfóxido (DMSO, 88%).

Las reacciones de benzaldehído con cetonas metiladas, tales como acetofenona y acetona dan chalconas y bencilidin acetona en un 81% y 62% respectivamente de rendimiento. De esta manera, las cetonas alifáticas y aromáticas muestran reactividades similares con el benzaldehído.

Las cetonas metílicas acíclicas asimétricas dan productos regioselectivos en estas reacciones de catálisis por complejos.

En general se concluye que las condensaciones aldólicas cruzadas catalizadas por complejos M(II)-bpi bajo condiciones neutras en DMF, da cetonas α, β -insaturadas en buenos rendimientos.

La condensación de las cetonas α, β -insaturadas con compuestos que contienen metilenos activos produce aductos de Michael.

Cuando se usan acetamidas substituidas como la cianoacetamida, el aducto se cicliza espontáneamente produciendo la dihidropiridona correspondiente, que se oxida en el medio de reacción para dar el compuesto aromático más estable, la 1 ó 2 piridinona.

Las condiciones de reacción son básicas, empleando aminas como la piperidina, piridina, tritón B ó bases como hidróxido de potasio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio ó hidruro de sodio en presencia de disolventes próticos (metanol, etanol y ter-butanol).

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aún cuando en las últimas décadas hay una cantidad considerable de trabajos publicados en el campo de los cardiotónicos y del gran número de investigadores que han participado en ellos, no se ha logrado obtener el cardiotónico ideal, sin embargo, en los últimos años se ha sintetizado una substancia no esteroidal; una biperidinona que ha demostrado tener actividad inotrópica positiva in-vitro é in-vivo. Por tal motivo se decidió sintetizar análogos de Amrinona, esperando obtener compuestos que presenten actividad cardiotónica con un gran margen de seguridad y amplio índice terapéutico a una concentración baja.

4.- OBJETIVOS.

Síntesis de compuestos análogos de Amrinona.

Identificación de los compuestos sintetizados.

Realizar pruebas biológicas preliminares in-vitro, para probar su posible actividad inotrópica positiva.

5.- HIPOTESIS.

Se van a sintetizar análogos de Amrinona (5-amino-3,4'-bipiridin-6(1 H)-ona) tales como:

3-ciano-4,6-difenil-1,2-piridinona

5-ciano-4-fenil-2,4'-bipiridin-6(1 H)-ona

5-ciano-4-fenil-2,3'-bipiridin-6(1 H)-ona

5-ciano-2-fenil-4,4'-bipiridin-6(1 H)-ona

5-ciano-2-fenil-4,3'-bipiridin-6(1 H)-ona

Se espera que los compuestos anteriores tengan actividad inotrópica positiva.

6.- MATERIAL Y REACTIVOS.

6.1 REACTIVOS.

Hidróxido de amonio	MERCK
Cianoacetato de etilo	BAKER
Etanol	SIGMA
Cianoacetamida	SINTETIZADA EN EL L-323
Acetilacetona	MERCK
Carbonato de potasio	BAKER
Benceno	PRODUCTOS QUIMICOS MON- TERREY, S. A.
Metanol	SIGMA
Acido sulfúrico	MERCK
Acido p-Toluensulfónico	MERCK
Tolueno	BAKER
Hidróxido de sodio	BAKER
Acetato de Etilo	SIGMA
Acetofenona	MERCK
Benzaldehido	BAKER
Benzalacetofenona	SINTETIZADA EN EL L-323
Tetracloruro de carbono	TECNICA QUIMICA, S. A.
Bromo	MERCK
Metóxido de sodio	SINTETIZADO EN EL L-323
Benzalacetofenona dibromada	SINTETIZADA EN EL L-323
Dibenzoilmetano	SINTETIZADA EN EL L-323
Hexano	SIGMA

Acido clorhídrico	MERCK
1,10-Fenantrolina	SIGMA
4-Piridin carboxaldehido	SIGMA
3-Piridin carboxaldehido	SIGMA
Dimetilformamida	BAKER
Acetato de Zinc	BAKER
Silicagel,60 gránulos (0.2- 0.5 m) (30-70 mesh ASTM)	MERCK
Dietilamina	MERCK
3-Acetilpiridina	SIGMA
4-Acetilpiridina	SIGMA

6.2 EQUIPO

Espectrofotómetro I. R.	PYE UNICAM	SP-1050
Espectrofotómetro R.M.P.	Varian	EML-360
Evaporador rotatorio	Wertheim	4915-102
Bomba de succión	Feli Welch	1050
Parrilla para calenta- miento y agitación me- cánica	Thermolyne	1000
Balanza Granataria	Sartorius	2354
Balanza Analítica	Sartorius	2463
Estufa	MAPSA	HDP-3342
Lámpara de luz U.V.	UVS 11	015553
Recirculador y compresor	MGW/LAMBDA	
Horno de vacio	Precesión Lab.	OVENS

Aparato para determinar punto de fusión	BUCHI	
Refrigerador	IEM	12"
Reóstato	Staco	2 PF 1010
Mantillas de calentamiento	MCH-50,100,250	
Baño de vapor	Precesión Scientific Grup	66731

Material de vidrio de uso común en el laboratorio.

6.3 METODOS.

Para la síntesis de la cianoacetamida y la obtención de los productos (III y VII), se procedió de acuerdo con las técnicas descritas en la literatura para tales compuestos, para los productos V, IX y XI se siguieron métodos similares.^{26, 27}

En la última etapa, para la síntesis de los análogos de Amrinona, se ensayaron las reacciones bajo condiciones similares a las descritas en la literatura,³⁰ para el compuesto 3-ciano-4,6-difenil-1,2-piridinona (IV).

Los análisis efectuados en cada una de las etapas del proyecto de síntesis fueron:

- a) Forma física (forma del cristal, color).
- b) Punto de fusión.
- c) Cromatografía comparativa, en placa fina.
- d) Espectro I.R.
- e) Espectro de R.M.P.
- f) Espectro de masas*.

g) Analisis elemental.**

De las biperidinonas obtenidas como compuestos análogos de Amrinona, se probó su actividad farmacológica in-vitro, se utilizó como soporte del medio una solución de tyrode, agregando a esta diferentes concentraciones en orden creciente de dilución del compuesto a probar, cantidades que van de 10^{-8} - hasta 10^{-5} g/ml cada 20 minutos, midiendo su actividad a diferentes tiempos y concentraciones, el estudio se realizó en -- aurícula izquierda y derecha de cuyo, en el Hospital de Car-- diología por el Dr. Gustavo Pastelín.

* Los espectros de masas se determinaron en un espectrofotómetro Hitachi, en el Instituto de Química, UNAM.

** Los análisis elementales fueron hechos en el Instituto de Investigaciones Eléctricas de Cuernavaca, Morelos. México.

7.- DESARROLLO.

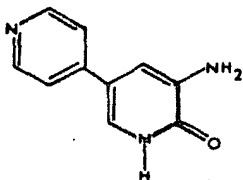
La ruta que se propone para lograr la síntesis de los análogos de la Amrinona, consta de las siguientes reacciones:

- a).- Preparación de la cianoacetamida (I), por el método descrito en la literatura.²⁶
- b).- Condensación de la acetilacetona con cianoacetamida para obtener 3-ciano-4,6-dimetil-1,2-piridinona (II), que servirá como modelo.
- c).- Condensación aldólica del benzaldehído con acetofenona para obtener posteriormente benzalacetofenona (III).
- d).- Condensación tipo Michael de la cianoacetamida con la benzalacetofenona, para obtener 3-ciano-4,6-difenil-1,2-piridinona (IV).
- e).- Condensación aldólica con Zn(II)-1,10-fenantrolina de 4-piridin carboxaldehído con acetofenona para obtener 1-fenil-3(4-piridil)-2-propen-1-ona (V).
- f).- Condensación tipo Michael de la cianoacetamida con 1-fenil-3(4-piridil)-2-propen-1-ona (V), para la obtención de 5-ciano-2-fenil-4,4'-bipiridin-6(1H)-ona (VI).
- g).- Condensación aldólica con Zn(II)-1,10-fenantrolina de 3-piridin carboxaldehído con acetofenona para obtener 1-fenil-3(3-piridil)-2-propen-1-ona (VII).
- h).- Condensación tipo Michael de la cianoacetamida con 1-fenil-3(3-piridil)-2-propen-1-ona (VII), para obtener 5-ciano-2-fenil-4,3'-bipiridin-6(1H)-ona (VIII).
- i).- Condensación aldólica con Zn(II)-1,10-fenantrolina de 3-

acetil piridina con benzaldehido para obtener 3-fenil-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona (IX).

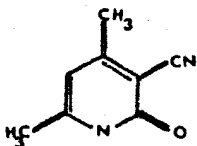
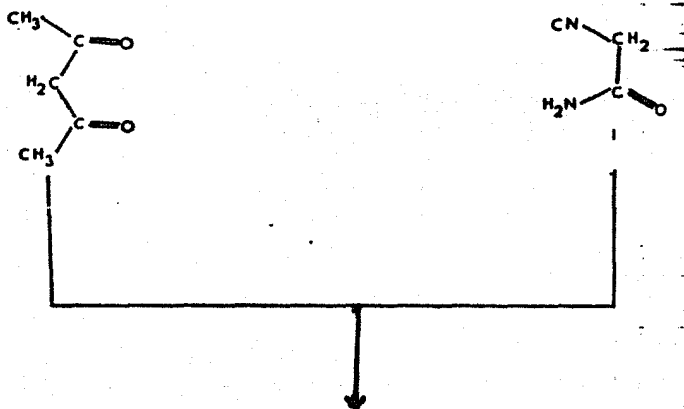
- j).- Condensación tipo Michael de cianoacetamida con 3-fenil-2-(3-piridil)-2-propen-1-ona (IX), para obtener 5-ciano-4-fenil-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona (X).
- k).- Condensación aldólica con Zn(II)-1,10-fenantrolina de -- 4-acetil piridina con benzaldehido para obtener 3-fenil-1(4-piridil)-2-propen-1-ona (XI).
- l).- Condensación tipo Michael de cianoacetamida con 3-fenil-1(4-piridil)-2-propen-1-ona (XI), para obtener 5-ciano-- 4-fenil-2,4'bipiridin-6(1H)-ona (XII).

ESQUEMA GENERAL



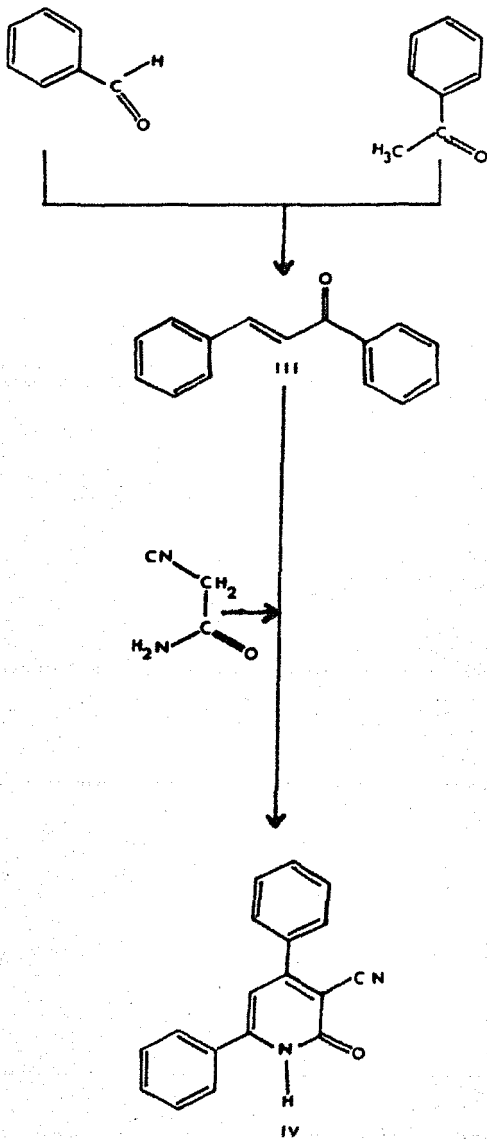
AMRINONA

a)

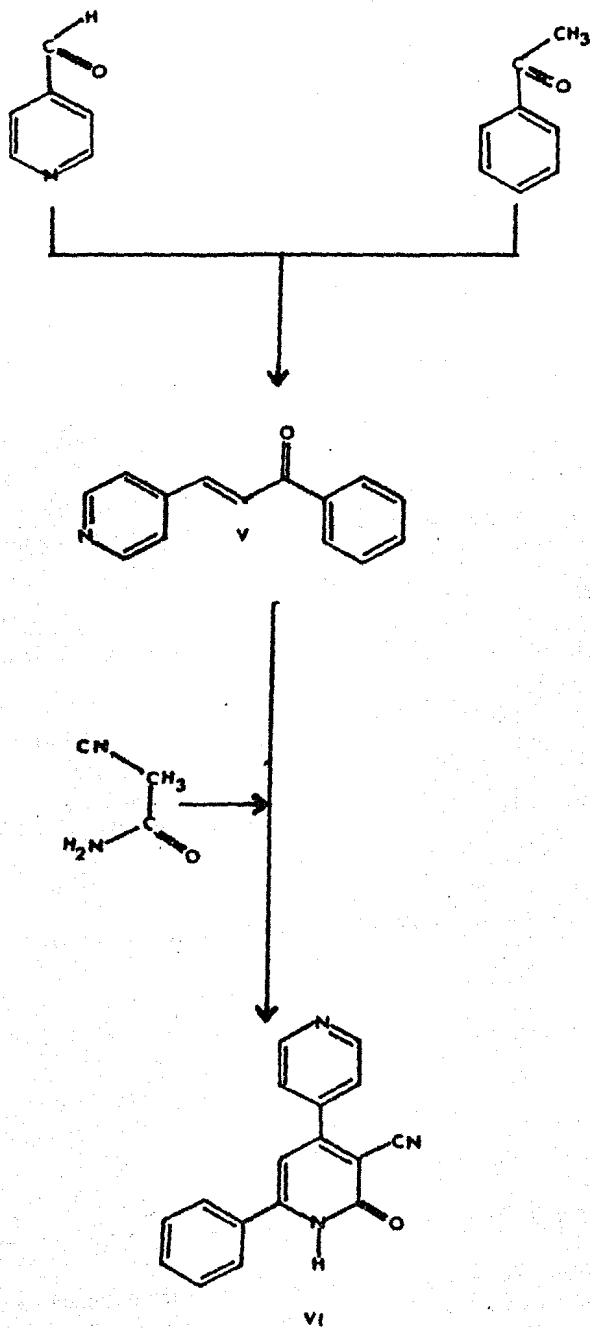


II

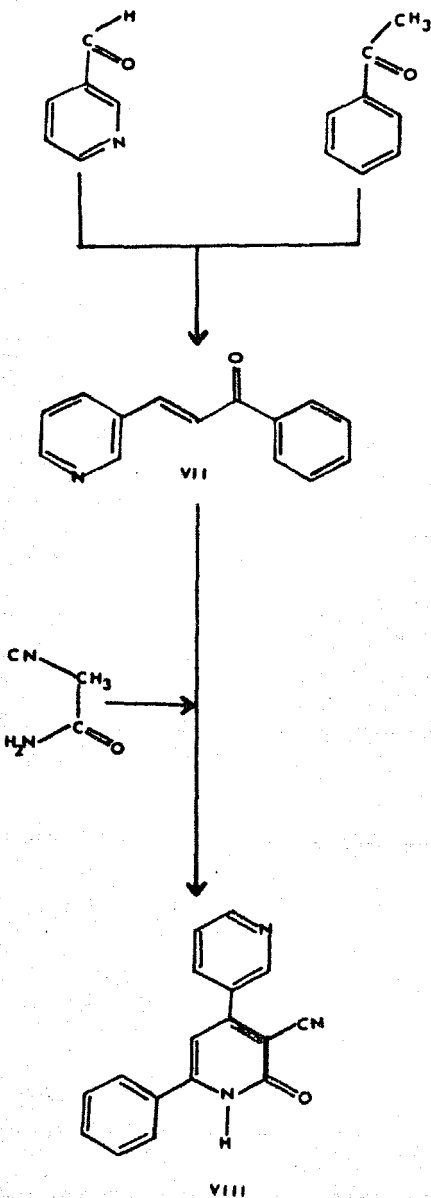
b)



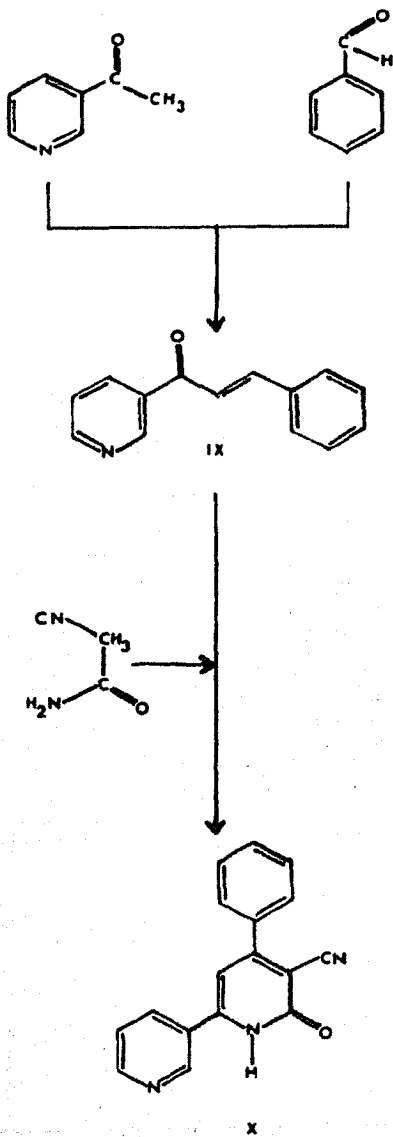
c)



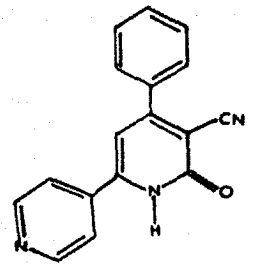
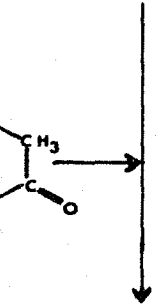
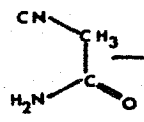
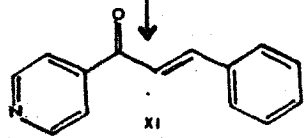
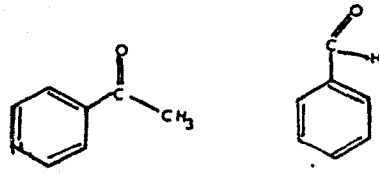
d)



e)



f)



XII

7.1 PARTE EXPERIMENTAL.

Preparación de cianoacetamida (I).²⁶ Se procedió de acuerdo a la técnica descrita en la literatura para tal compuesto. Obteniéndose agujas de color ámbar y transparentes. Rendimiento 74.3%, P.f. 118-120 °C, (P.f. descrito 119-120 °C).

Preparación de 3-ciano-4,6-dimetil-1,2-piridinona (II).²⁸

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó cianoacetamida (5.04 g) y acetilacetona (6.15 ml), se le adiciono metanol (3 ml) y una solución de carbonato de potasio (2.4 g) en agua (40 ml), se tapó el matraz, se dejó reposar la mezcla durante toda la noche, se filtro el producto y se lavó con etanol acuoso al 90% (30 ml), obteniéndose agujas blancas. Rendimiento -- 91%, P.f. 289-291 °C, (P.f. descrito en la literatura 290-292 °C).²⁸ I.R. ν_{max} cm^{-1} 2220 (-CN), 1660 ($>C=O$), 1640 ($>C=C<$), - 1330 ($>CO-N$ de la lactama) y 1375 (-CH₃). (Anexo, Fig. 1)

Preparación de Benzalacetofenona (III).^{26,27} Se procedió de acuerdo a la técnica descrita en la literatura para tal compuesto. Obteniéndose cristales amarillos. Rendimiento 51%, P.f. 55-57 °C (P.f. descrito 56-57 °C).

Preparación de 3-ciano-4,6-difenil-1,2-piridinona (IV).³³

Condensación de benzalacetofenona con cianoacetamida. En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó metanol (10 ml), benzalacetofenona (1 g) y cianoacetamida (0.4 g), se le agregó -- dietilamina (1 ml), la mezcla de reacción se dejó 3 días con -- agitación a una temperatura de 32 a 33 °C, el producto se filtro, a las aguas madres se le agregan unas gotas de dietilami-

na y se continua agitando durante 3 dias más, se filtra, el -- producto se recristaliza de acetato de etilo-dimetil sulf6xi-- do. Obteniendo agujas blancas voluminosas. Rendimiento 35%. - P.f. 310-311 °C (P.f. descrito 310 °C) ²⁸I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$. cm^{-1} 3400 - ($>\text{N-H}$), 2250($-\text{CN}$), 1690($>\text{C=O}$), 1600 y 1490(aromáticos). (Anexo Fig. 1)

Preparación de 1-fenil-3(4-piridil)-2-propen-1-ona (V).

El complejo de Zn(II)-1,10-fenantrolina, fué preparado -- por la adición de 1,10-fenantrolina (0.180 g: 1 mmol) a una so-- lución de acetato de Zn(II) anhidro (0.209 g: 1 mmol) en dimi-- tilformamida (DMF) (5 ml), a esta solución del complejo se le adiconó 4-piridín carboxaldehido (0.669 g; 1.25 mmol) en ace-- tofenona (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 - horas a 80 °C, el disolvente y el exceso de acetofenona se eli-- minaron por destilación a presión reducida, obteniendose un -- aceite, que fué purificado por cromatografía en columna de sí-- lice, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo al 20%. Se obtuvo un producto en forma de cristales color ámbar. Rendi-- miento 31%. P.f. 70-72 °C. (P.f. descrito³¹ 70-71 °C). I.R. - $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$. cm^{-1} 1660($>\text{C=O}$), 1610($>\text{C=C}$), 1660(aromáticos). R.M.P. (CDCl_3), δ p.p.m., 8.75(dd, 2H, H_α $\text{H}_{\alpha'}$, $\text{J}=1.2\text{Hz}$, $\text{J}=4.5\text{Hz}$), -- 8.11(dd, 2H, H_β $\text{H}_{\beta'}$, $\text{J}=1.2\text{Hz}$, $\text{J}=4.5\text{Hz}$), 7.00 a 7.75(m, 7H, - aromáticos y vinílicos). El espectro de masas presentó una M^+ de m/e 209 de acuerdo al peso molecular calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ Análisis elemental encontrado: C 79.23%, H 5.32%, N 6.41%. Cal-- culado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: C 80.36%, H 5.29%, N 6.69% (Anexo Fig. 2).

Preparación de 5-ciano-2-fenil-4,4'-bipiridin-6(1 H)-ona.

(VI).

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó metanol (10 - ml), 1-fenil-3-(4-piridil)-2-propen-1-ona (1 g, 4.7 mmol) y -- cianoacetamida (0.4 g, 4.7 mmol), se le añadió dietilamina (1 ml), se agitó durante 3 días a una temperatura de 32-33 °C, el producto obtenido como cristales brillantes se separó por filtración, a las aguas madres se le agregó dietilamina (1 ml) y se agitó nuevamente por 3 días, el producto es separado por -- filtración y lavado con alcohol y éter. Se purificó por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo. Obteniéndose cristales amarillos. Rendimiento 23%. - P. f. 290 °C desc. I. R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 2200 (>C=N), 1700 (>C=O), - 1600 y 1490 (aromáticos). R.M.P. (CDCl_3 + DMSO), δ p.p.m., 8.78 (de, 2H, $\text{H}_\alpha, \text{H}_{\alpha'}$), 7.52-8.0 (m, 8H, $\text{H}_\beta, \text{H}_{\beta'}$ de la piridina, aromáticos y H_3 de la piridinona), 6.90 (s, 1H, NH de la piridinona). El espectro de masas presentó una M^+ de m/e 273 de acuerdo al peso molecular calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Análisis elemental encontrado: C 74.55%, H 4.3%, N 15.66%. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ C 74.71%, H 4.05%, N 15.37%. (Anexo Fig. 3)

Preparación de 1-fenil-3-(3-piridil)-2-propen-1-ona (VII).

El complejo de Zn(II)-1,10-fenantrolina, fué preparado por la adición de 1,10-fenantrolina (0.9 g, 5 mmol) a una solución de acetato de Zn(II) anhídrido (1.1 g, 5 mmol) en dimetilformamida (25 ml), a esta solución del complejo se le adicionó 3-piridín carboxaldehído (3 ml, 31 mmol) en acetofenona (125 ml). La

mezcla de reacción se agito durante 18 horas a 80 °C, el disolvente y el exceso de acetofenona se eliminaron por destilación a presión reducida, obteniendose un aceite que fué purificado por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente éter-hexano 1:4. Se obtuvo un producto en cristales amorfos amarillo canario. Rendimiento 56%. P.f. 93-95 °C. I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} - 1660 (>C=O), 1610, 1100, 950 (>C=C<), 1600 (aromáticos). R. M. P. (CDCl_3), $\delta_{\text{p.p.m.}}$, 8.88 (d, 1H, H_α de la piridina), 8.67 (dd, 1H, α' de la piridina), 7.97, 8.15 (m, 2H, $\text{H}_\beta, \text{H}_\gamma$), 7.25, 7.95 (m, 7H, aromáticos y vinílicos). El espectro de masas presentó una M^+ de m/e - 209 de acuerdo al peso molecular calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$. Análisis elemental encontrado: C 80.03%, H 5.60%, N 6.73%. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: C 80.36, H 5.29%, N 6.69%. (Anexo Fig. 4)

Preparación de 5-ciano-2-fenil-4,3'-bipiridin-6(I H)-ona (VIII).

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó metanol (20 ml), 1-fenil-3-(3-piridil)-2-propen-1-ona (4 g, 19 mmol) y cianoacetamida (1.6 g, 19 mmol), se le añadió dietilamina (4 ml), se agitó durante 3 días a una temperatura de 32-33 °C, el producto obtenido como cristales brillantes se separó por filtración, a las aguas madres se le agregó dietilamina (2 ml) y se agitó nuevamente durante 3 días, el producto es separado por filtración y lavado con alcohol y éter. Se purificó por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo. Se obtiene un polvo amarillo canario. Rendimiento 57%. P.f. 283 °C desc. I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 2240 (>C=N), 1700 (>C=O), 1600, 1490 (aromáticos).

cos). R.M.P. (DMSO) δ p.p.m., 8.90(d, 1H, Ha de la piridina), 8.72 (dd, 1H, Ha' de la piridina), 7.45-8.28(m, 8H, H β H γ de la piridina, aromáticos y H₃ de la piridinona), 6.94(s, 1H, NH de la piridinona). El espectro de masas presentó una M⁺ de m/e 273 de acuerdo al peso molecular calculado para C₁₇H₁₁N₃O. Análisis elemental encontrado: C 75.55%, H 4.30%, N 15.76%. Calculado para C₁₇H₁₁N₃O C 74.71%, H 4.05%, N 15.37%. (Anexo Fig. 5)

Preparación de 3-fenil-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona (IX).

El complejo de Zn(II)-1,10-fenantrolina, fué preparado por la adición de 1,10-fenantrolina (0.72 g, 3.99 mmol) a una solución de acetato de Zn(II) anhidro (0.8 g, 3.64 mmol) en dimetil formamida (20 ml), a esta solución del complejo se le adicionó 3-acetilpiridina (3.46 g, 31.25 mmol) en benzaldehído (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C, el disolvente y el exceso de benzaldehído se eliminaron por destilación a presión reducida, obteniéndose un aceite que fué purificado por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo al 40%. Se obtuvo un producto en forma de cristales amarillo canario. Rendimiento 32%. P.f. 77--79° C. I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ 1660(>C=O), 1610(>C=C), 1600, 1475(aromáticos). R.M.P. (CDCl₃), δ p.p.m., 8.91(dd, 2H, HaHa'), 7.80-8.25 (m, 2H, H β H β'), 7.3-7.8(m, aromáticos y vinílicos). El espectro de masas presentó una M⁺ de m/e 209 de acuerdo al peso molecular calculado para C₁₄H₁₁NO. Análisis elemental encontrado: C 80.22%, H 4.86, N 6.57. Calculado para C₁₄H₁₁NO: C 80.36%, H 5.29%, N 6.69%. (Anexo Fig. 6)

Preparación de 5-ciano-4-fenil-2,3'-bipiridin-6(1 H)-ona

(X).

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó etanol (10 ml) 3-fenil-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona (1 g, 4.7 mmol) y cianoacetamida (0.4 g, 4.7 mmol) se le añadió dietilamina (1 ml) y se agitó durante 3 días a una temperatura de 32-33 °C, el producto obtenido como cristales brillantes se separó por filtración, a las aguas madres se les agregó dietilamina (1 ml) y se agitó nuevamente por 3 días, el producto es separado por filtración y lavado con alcohol y éter. Se purificó por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo. Obteniendo cristales amarillo paja. Rendimiento 37%. P.f. 285 °C - desc. I.R. ν_{max} ^{KBr} cm⁻¹ 2220 (>C=N), 1710 (>C=O), 1600, 1490 (aromáticos). R.M.P. (DMSO) δ p.p.m., 8.95(d, 1H, H_a de la piridina), 8.8 (dd, 1H, H_{a'} de la piridina), 7.25-8.50 (m, 8H, H_bH_cH_d de la piridina, aromáticos y H₃ de la piridinona), 6.97(s, 1H, NH de la piridinona). El espectro de masas presentó una M⁺ de m/e 273 de acuerdo al peso molecular calculado para C₁₇H₁₁N₃O. Análisis elemental encontrado: C 74.83%, H 4.30%, N 15.56%. Calculado para: C₁₄H₁₁N₃O: C 74.71%, H 4.05%, N 15.37%. (Anexo Fig. 7)

Preparación de 3-fenil-1-(4-piridil)-2-propen-1-ona (XI).

El complejo de Zn(II)-1,10-fenantrolina, fué preparado por la adición de 1,10-fenantrolina (0.72 g, 3.99 mmol) a una solución de acetato de Zn(II) anhidro (0.8 g, 3.64 mmol) en dimetilformamida (20 ml), a esta solución del complejo se le adicionó 4-acetilpiridina (3.82 g, 31.53 mmol) en benzaldehído (100 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C, el disolvente y el exceso de benzaldehído se eliminaron por destilación a presión reducida, obteniéndose un aceite que -- fué purificado por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo al 40%. Se obtuvo un polvo amarillo canario. Rendimiento 49%. P.f. 63-65 °C. I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1660 ($>\text{C}=\text{O}$), 1610 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1600 y 1475 (aromáticos). R.M.P. (CDCl_3) δ p.p.m. 9.3(1H, Ha), 8.83(1H, Ha'), 8.33(dt, 1H, 1H ν , J=2H $_2$, J=8H $_2$), 7.3-8.05(m, 8H, HB', aromáticos y vinílicos). El espectro de masas presentó una M⁺ de m/e 209 de acuerdo al peso molecular calculado para C₁₄H₁₁NO. Análisis elemental encontrado: C 79.28%, H 5.8%, N 6.75%. Calculado para C₁₄H₁₁NO : C 80.36%, H 5.29%, N 6.69%. (Anexo Fig. 8)

Preparación de 5-ciano-4-fenil-2,4'-bipiridin-6(1 H)-ona (XII).

Se realizó la preparación en condiciones similares a (IV), obteniéndose una mezcla compleja difícil de identificar.

8.- DISCUSION.

La preparación de la chalcona (III), se hizo por medio de una condensación aldólica, bajo condiciones descritas²⁷, empleando como medio básico hidróxido de sodio-etanol. El punto de fusión concuerda con el descrito en la literatura.

Cuando se intentó preparar la chalcona (V) en condiciones similares a (III), se obtuvo una mezcla compleja de productos, lo que dificultó su aislamiento e identificación.

La síntesis de las chalconas (V, VII, IX y XI), se hizo empleando acetato de Zn(II)-1,10-fenantrolina en DMF, obteniendo buenos rendimientos.

La cetona α,β -insaturada V en el I. R. mostró una banda a 1660 cm^{-1} asignada a la cetona; 1610 cm^{-1} asignada a la doble ligadura; 1600 cm^{-1} asignada al carbonilo.

El espectro de R.M.P. mostró a 8.75 p.p.m.(dd) una señal que integra para 2 protones, que se asigna a los protones α y α' de la piridina, con $J=1.2\text{ Hz}$ para el acoplamiento α,β' y 4.5 Hz para el acoplamiento α,β . A 8.11 p.p.m. se observa otra señal doble de doble que integra para 2 asignada a los protones β,β' y muestra las mismas constantes de acoplamiento, con $J = 1.2\text{ Hz}$ (α,β') y $J=4.5\text{ Hz}$ (α,β'). Los protones β,β' forman junto con los protones α,α' un sistema a_2x_2 . De 7.00 a 7.75 p.p.m. se presenta una señal múltiple que integra para 7, se asigna a los protones aromáticos y vinílicos*

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula correspondiente $C_{14}H_{11}NO$.

* El análisis de los protones de acoplamiento se complica por la existencia de acoplamientos vinílicos, alílicos y homoalílicos.

La chalcona VII en el I.R. mostró bandas 1660 cm^{-1} asignada a la cetona; $1610, 1100$ y 950 cm^{-1} , corresponden a la doble ligadura 1600 cm^{-1} asignada al anillo aromático.

El espectro de R.M.P. mostró a 8.88 p.p.m. una señal doble que integra para 1, se asigna al protón α de la piridina, 8.67 p.p.m. una señal doble de doble que integra para 1, se asigna al protón α' . De 7.97 a 8.15 se observa un multiplete que integra para 2 y se asigna a los protones β, γ . De 7.25 a 7.95 una señal múltiple que integra para 7 asignada a los protones aromáticos y vinílicos*

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula correspondiente $C_{14}H_{11}NO$.

La chalcona IX en el I.R. mostró bandas 1660 cm^{-1} asignada a la cetona; 1610 cm^{-1} asignada al doble enlace, 1600 y 1475 cm^{-1} asignada a los aromáticos.

El espectro de R.M.P. mostró a 8.91 una señal doble de doble que integra para 2 y que se asigna a los protones α, α' de la piridina, de 7.8 a 8.25 se observa una señal múltiple compleja que integra para 2 y se asigna a los protones β, β' de la piridina. De 7.3 a 7.8 p.p.m. se presenta una señal múltiple que se asigna a los protones aromáticos y vinílicos.

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula correspondiente $C_{14}H_{11}NO$.

La chalcona XI en el I.R. se observan bandas a 1660 cm^{-1} asignada a la cetona; 1610 cm^{-1} a la doble ligadura; 1600 y 1475 cm^{-1} a los aromáticos.

El espectro de R.M.P. mostró a 9.3 p.p.m. una señal que integra para 1 y se asigna al protón α de la piridina, a 8.83 una señal que integra para para 1, se asigna al protón α' , a 8.33 - un triplete doble que integra para 1, se asigna al protón γ $J=2$ Hz. para el acoplamiento α, γ ó α', γ y 8 Hz para el acoplamiento β', γ . De 7.3 a 8.05 una señal múltiple que integra para 8 y se asigna a los protones aromáticos, vinílicos y β' de la piridina.

El espectro de masas y el análisis elemental están de -- acuerdo a la fórmula correspondiente $C_{14}H_{11}NO$.

Las biperidinonas se sintetizaron por medio de una reacción tipo Michael, entre la chalcona correspondiente y cianoacetamida en metanol, empleando dietilamina como catalizador.

Las condiciones de reacción son similares a las descritas para el compuesto IV.

La elevación de temperatura tiene un efecto adverso sobre el rendimiento.

La biperidinona VI mostró en el Espectro de I.R. bandas a 2200 cm^{-1} , asignada al nitrilo, 1700 cm^{-1} a la cetona, 1600 a -- 1490 cm^{-1} a los aromáticos. El espectro de R.M.P. mostró a 8.78 p.p.m. una señal doble de doble que integra para 2 se asigna a los protones α, α' de la piridina. De 7.52 a 8 una señal múltiple compleja que integra para 8, incluye los protones β, β' de la piridina, los aromáticos y el protón de la piridinona. En 6.9 un singulete que integra para 1 y se asigna al protón sobre el N de la piridinona.

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula $C_{17}H_{11}N_3O$.

La biperidinona VIII mostró en el I.R. bandas 2240 cm^{-1} , asignada al nitrilo, 1700 cm^{-1} a la cetona y $1600, 1490\text{ cm}^{-1}$ a los aromáticos. El espectro de R.M.P. mostró en 8.9 un doblete que integra para 1, se asigna al protón α de la piridina. En 8.72 una señal doble de doble que integra para 1, se asigna al protón α' . De 7.45 a 8.28 una señal múltiple compleja* que integra para 8 y se asigna a los protones aromáticos (5), β ' y γ de la piridina(2) y el protón de la biperidinona. En 6.94 p.p.m. un singulete que integra para 1 y se asigna al protón sobre el nitrógeno de la biperidinona.

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula correspondiente a $C_{17}H_{11}N_3O$.

La biperidinona X mostró en el I. R. bandas a 2220 cm^{-1} asignada al nitrilo, 1710 cm^{-1} a la cetona, 1600 y 1490 cm^{-1} a los aromáticos. El espectro de R.M.P. mostró a 8.95 un doblete que integra para 1 se asigna al protón α de la piridina. En 8.8 una señal doble de doble que integra para 1 se asigna al protón α' . De 7.25 a 8.50 una señal múltiple compleja* que integra para 8 y se asigna a los protones aromáticos (5), β ' y γ de la piridina (2) y el protón de la piridinona. En 6.97 p.p.m. un singulete que integra para 1 y se asigna al protón sobre el nitrógeno de la piridinona.

El espectro de masas y el análisis elemental están de acuerdo para la fórmula correspondiente a $C_{17}H_{11}N_3O$.

La biperidinona XII, se obtuvo una mezcla compleja, difícil de identificar.

Los compuestos II y IV se prepararon como modelos, para tratar de estandarizar las condiciones de la reacción de condensación.

Los compuestos II, IV, VI, VIII, y X se probaron farmacológicamente in-vitro, solo el compuesto VI mostró actividad inotrópica positiva a muy alta concentración (10^{-5} g/ml).

Los compuestos VIII y X no se disolvieron en el medio adecuado para probarlos in-vitro por lo que se desconoce su actividad.

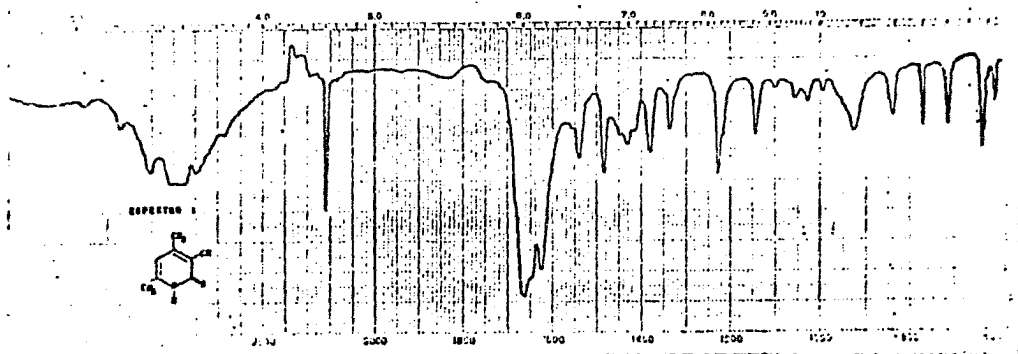
9.- CONCLUSIONES.

- 1.- La condensación aldólica cruzada catalizada por iones complejos favorece el rendimiento de la cetona α,β -insaturada obtenida.
- 2.- Los compuestos II y IV fueron útiles como modelos para determinar las condiciones de reacción en los compuestos análogos a Amrinona.
- 3.- De los ciclos que se sintetizaron sólo 5-ciano-2-fenil-4,4'-bipiridin-6(1 H)-ona, presentó actividad inotrópica positiva, pero a muy altas concentraciones (10^{-5} g/ml).
- 4.- Los compuestos VIII y X presentaron problemas de solubilidad, por lo que no pudieron ser probados en el modelo in-vitro de aurícula izquierda y derecha de cuyo, se desconoce su relación estructura-actividad.

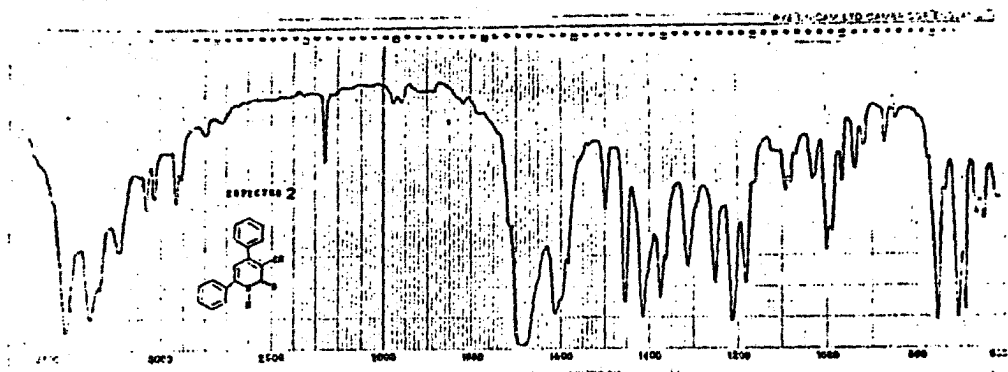
10.- PROPUESTAS.

- Continuar la síntesis de análogos de la Amrinona, teniendo como estructura base la biperidinona, considerando que estos nuevos compuestos ó algún derivado sean solubles en agua.
- Buscar nuevos métodos de síntesis de biperidinonas y obtener el grupo amino como substituyente en el lugar del nitrilo, ya que se sabe que substituyentes básicos como la amina, favorecen la actividad farmacológica.
- Probar la actividad farmacológica in-vitro de los compuestos sintetizados.

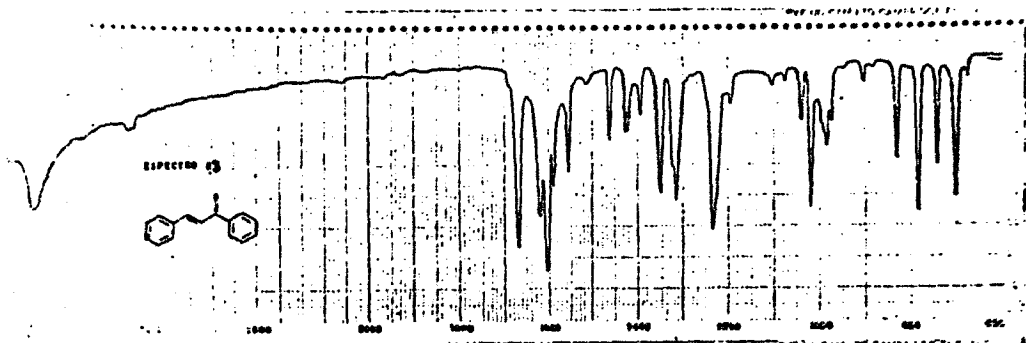
11. - ANEXO.



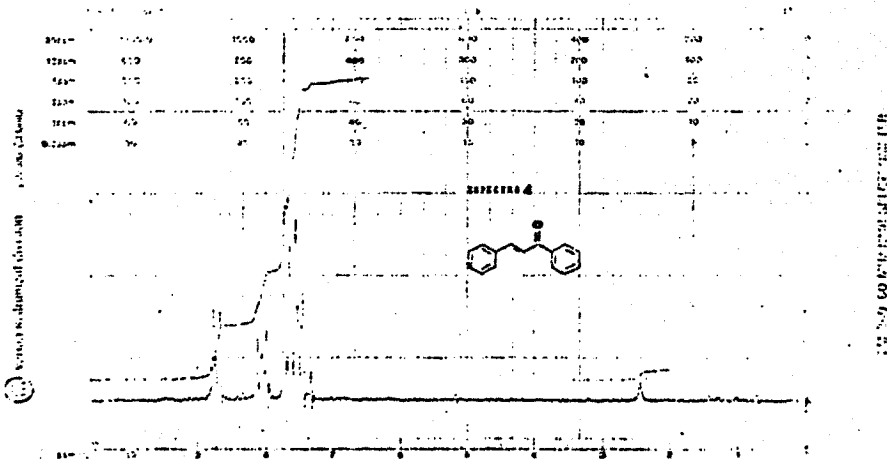
Espectro (II), 3-ciano-4,6-dimetil-1,2-piridinona



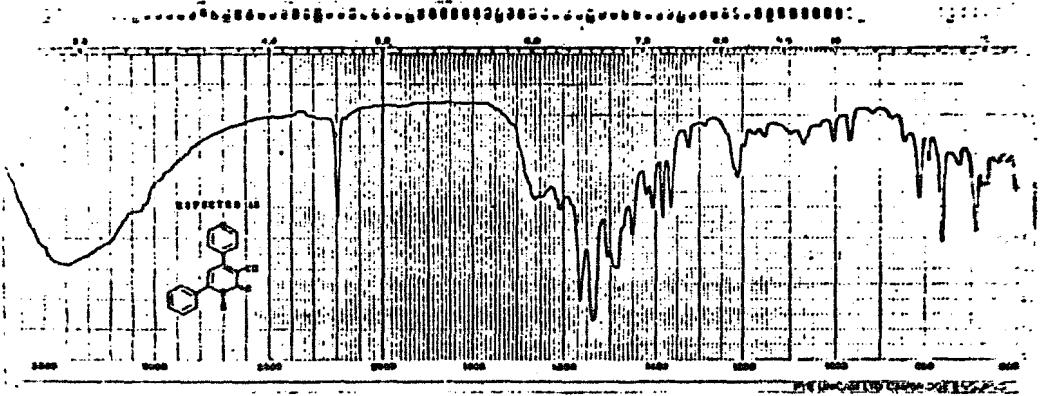
Espectro (VI) 3-ciano-4,6-difenil-1,2-piridinona.



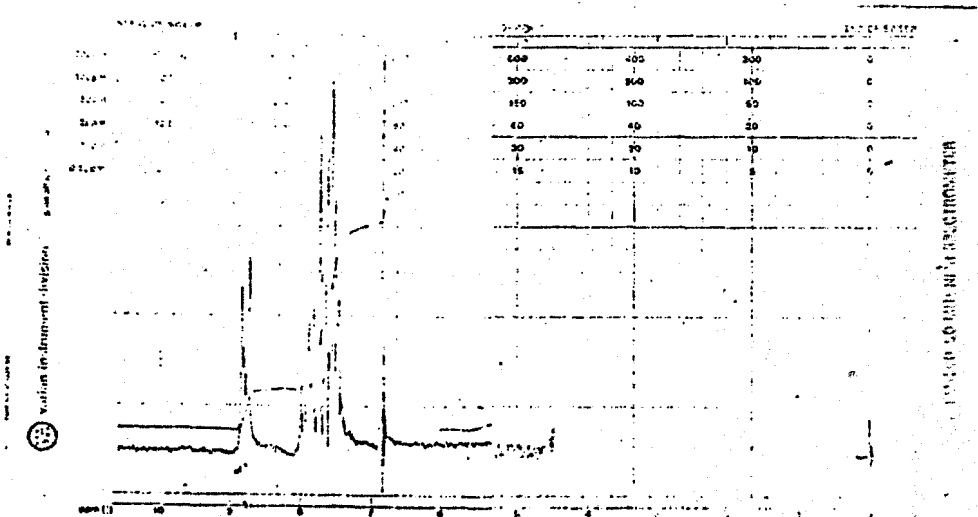
Espectro (V) 1-fenil-3(4-piridil)-2-propan-1-ona.



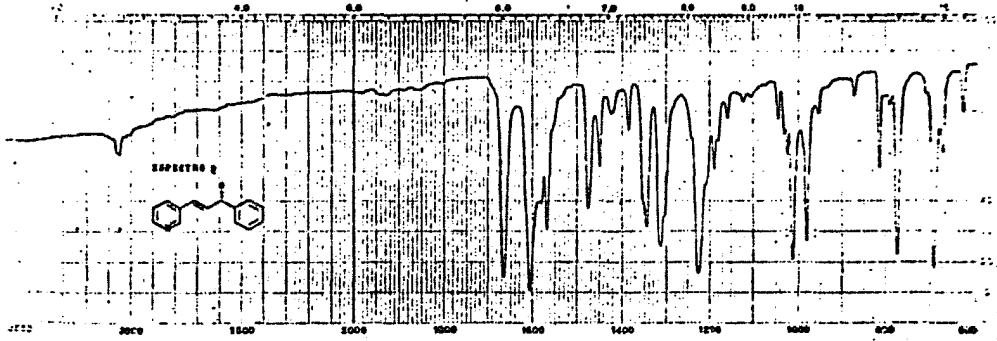
(Fig. 2)



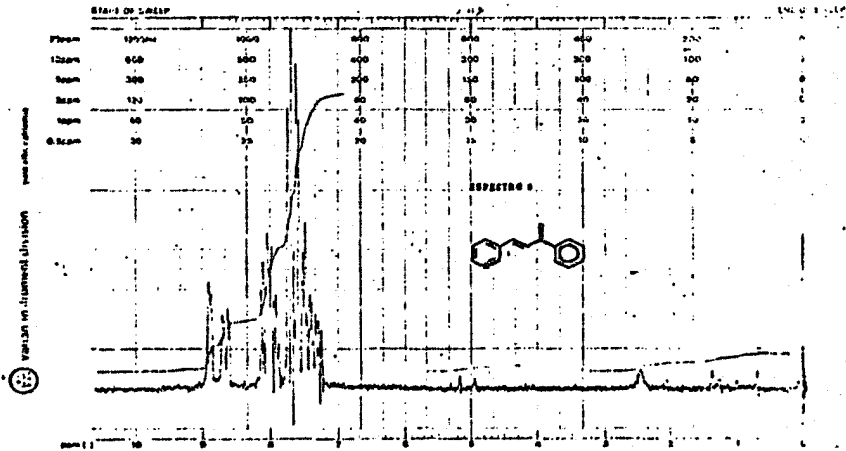
Espectro (VI) 5-ciano-2-fenil-4,4'-bipiridin-6(1H)-ona.



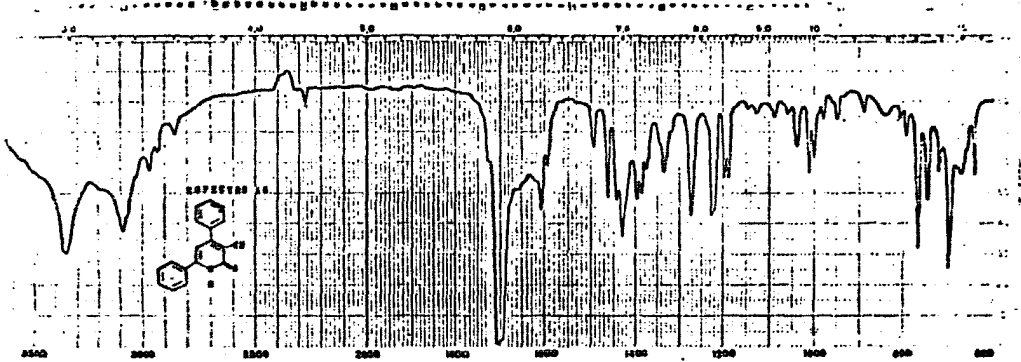
(Fig. 3)



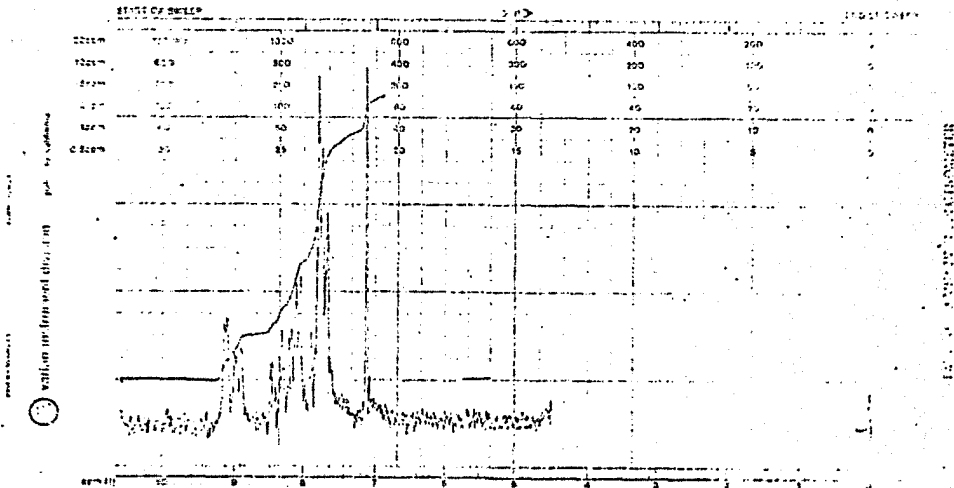
Espectro (VII) 1-fenil-3(3-niridil)-2-propen-1-ona.



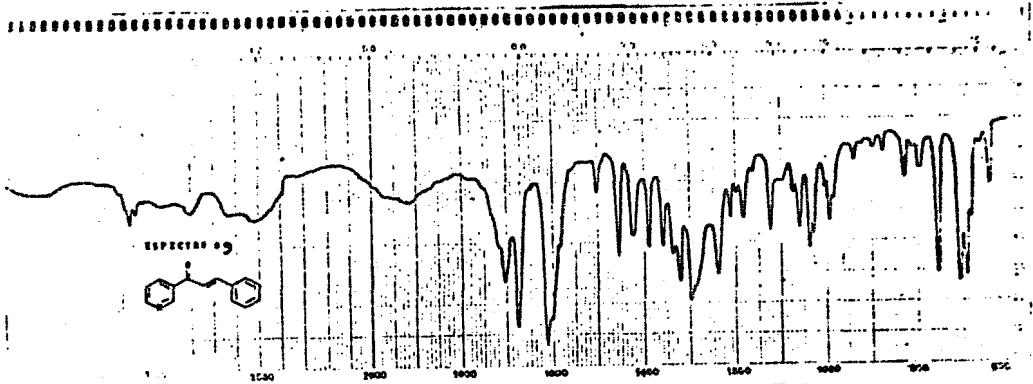
(Fig. 4)



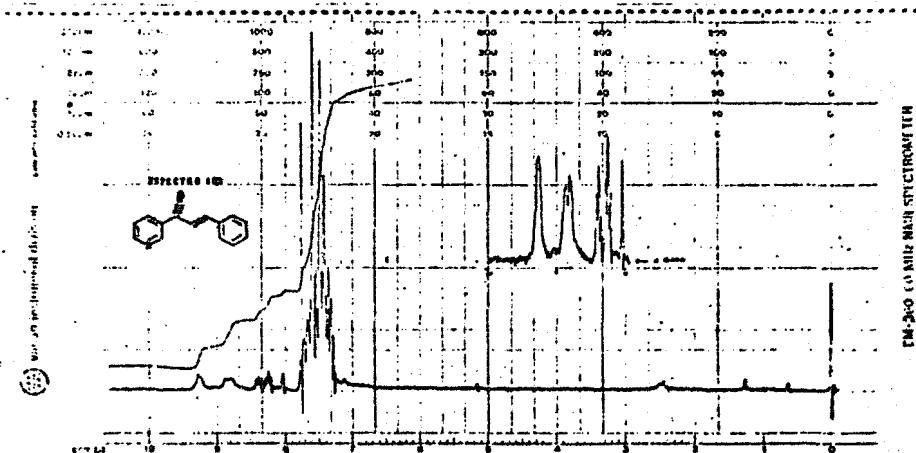
Espectro (VIII) 5-ciano-2-fenil-4,3'-bipiridin-6(1H)-ona



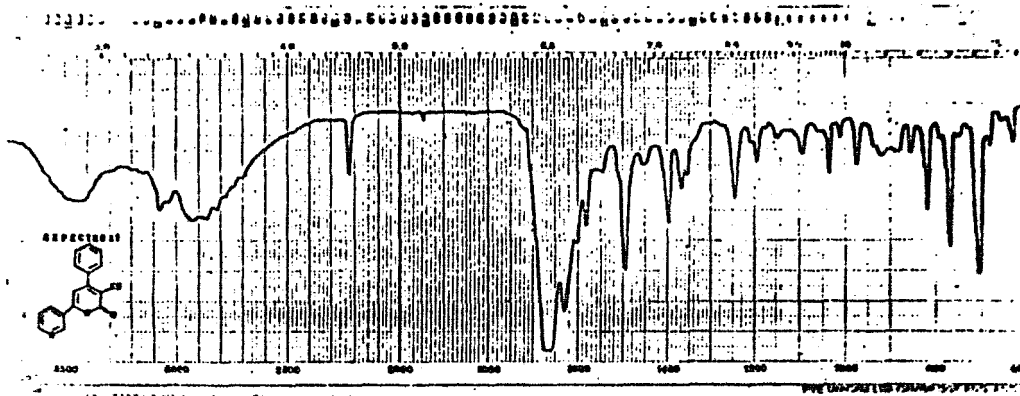
(Fig. 5)



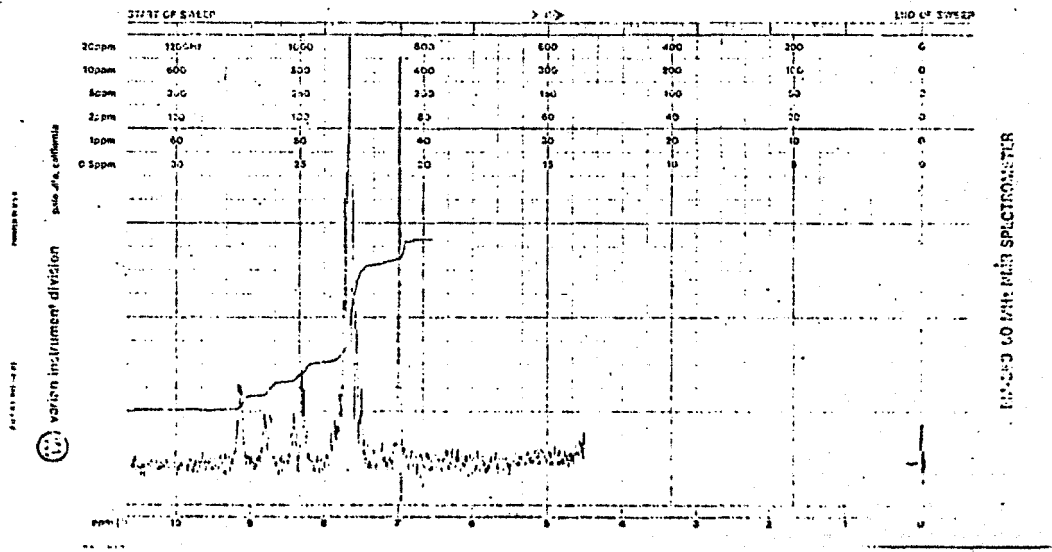
Espectro (IX) 3-fenil-1(3-piridil)-2-propen-1-ona.



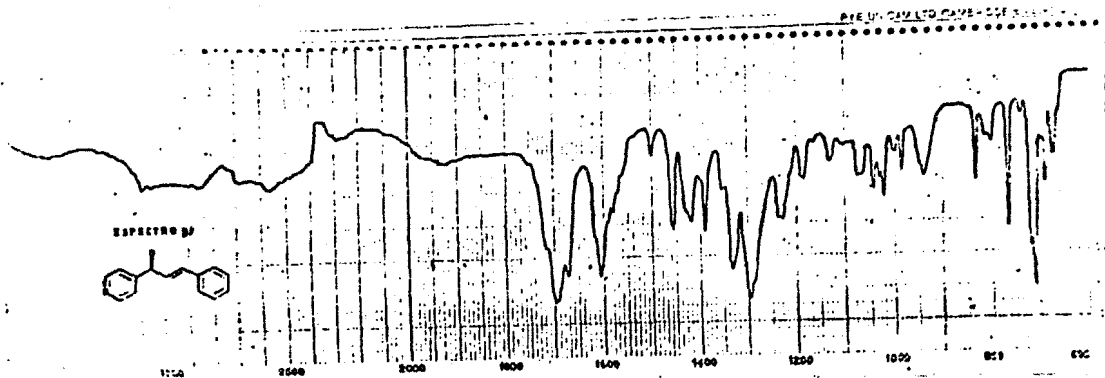
(Fig. 6)



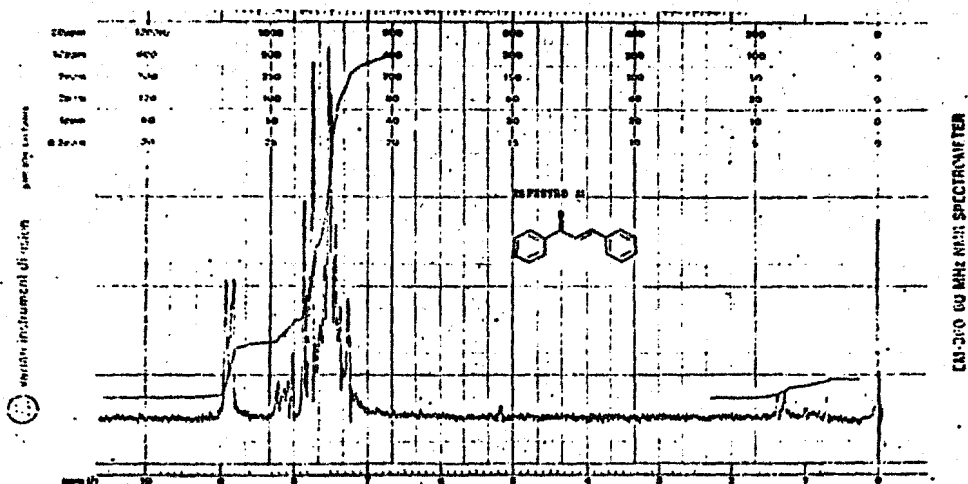
Espectro (X) 5-ciano-4-fenil-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona.



(Fig. 7)



Espectro (XI) 3-fenil-1-(4-piridil)-2-propen-1-ona.



(Fig. 8)

12.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Bevan, J.A., et al. Fundamentos de Farmacología, Introducción a la acción de los fármacos. 260-267. 2da. Edición. HARLA, S. A. de C. V. México, 1978.
- 2.- Korolkovas, A., Burckhalter, J.H. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Reverté S. A., México,
- 3.- Aousi, A. A. y Farah, A. E., Trends in Pharmacological Sciences. (1980), I, 143.
- 4.- Moe, G. K. y Fara, A.E. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5a. Edición. 653. Ed. L.S. Goodman y Gillman - MacMillan Publ. Co. Inc. New York 1975.
- 5.- Farah, A. E. y Alousi, A. A., Life Sciences. (1978), 22, 1139-1148.
- 6.- Benotti, J. R. y Grossman, W. The New England Journal of Medicine. (1978), 299, 1373-1377.
- 7.- Letter, A., N. ENG. J. MED. (1979), 301, 1185.
- 8.- Palmer, R. F., J. MOL. CELL. C. (1979), II, 2.
- 9.- Adawia, A. A. y Farah, A. E., Circulation Research. (1979). 45, 666.
- 10.-Wynne, J., Circulation. (1979), 60, 228.
- 11.-Benotti, J. R., Circulation. (1979), 60, 229.

- 12.- Jentzer, J. H., *Circulation*, (1979), 60, 30.
- 13.- Dorrbecker, B. y Lennon, J. *Journal of Chromatography*, (1980), 187, 264.
- 14.- Lejemtel, T. H., *Clinical Research*, (1979), 27, A-502.
- 15.- Lejemtel, T. H., *Am. Journal Card.* (1980), 27, A-770.
- 16.- Guzmán, N. T. D., *Circulation*, (1978), 58, 183.
- 17.- Lejemtel, T. H. y Keing, E. *Circulation*, (1979), 59, -
1098.
- 18.- Meisher, K.D., *Pharmacologist*, (1979), 45, 213.
- 19.- Alousi, A. A., *Fed. Proc.*, (1978), 37, 914.
- 20.- Harper, J. R., *Clinical Research*, (1979), 26, A-794.
- 21.- Parker, J. C., *Clinical Research*, (1979), 27, A-770.
- 22.- Hayes, S. L., *Clinical Research*, (1979), 27, A-542.
- 23.- Onuagulu, G., *Pharmacolog.*, (1979), 21, 257.
- 24.- U. S. 4, 107,315(CI 424-263; A61k31/44), 15 Aug, 1978.
- 25.- U. S. 0004,012 (CI 424-263; A61K31/395), 18 Jan, 1977.
- 26.- Vogel, I. A., *A text-book, Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, 434,718, 3ra. -
Edición, Logman.

- 27.- Gilman, H., Blatt, A. H., Organic Syntheses, Collective, Vol. 1, 179,205, 2da. Edición, Jhon Wiley and Sons.
- 28.- Fitton, R., y Smalley, R. K., Practical Heterocyclic -- Chemistry, Academic Press London and New York. 73.
- 29.- Calvin, A. B., y Pearsons, D. E., Survey of Organic Syntheses, 904, Wiley-Interscience.
- 30.- Basu, H. J. Indian Chem. Soc., (1930), 7, 815.
- 31.- Kazuo, I. y Den, I., Bull. Chem. Soc. Jpn. (1980), 53, -- 1366-1371.
- 32.- Kohler, A., y Souther, J. A. Chem. Soc., (1922), 44,2903.