



32  
29

# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE IMIDAZO (4,5-c) PIRIDINAS, INHIBIDORES  
POTENCIALES DE LA ENZIMA (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa"

T E S I S

Que para obtener el Título de  
Q U I M I C O  
p r e s e n t a

BEATRIZ QUIROZ GARCIA

1989

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

## INDICE.

	Página.
I. INTRODUCCION.	1
II. GENERALIDADES.	2
III. DISCUSION.	28
IV. PARTE EXPERIMENTAL.	42
V. CONCLUSIONES.	67
VI. BIBLIOGRAFIA.	68

## INTRODUCCION.

Esta tesis forma parte de un amplio programa de investigación cuyo objetivo es sintetizar compuestos heterocíclicos que sean inhibidores reversibles de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. La enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa es en parte responsable de la producción de ácido gástrico, y como es sabido, la producción de un exceso de ácido en el tracto gastrointestinal produce una corrosión de la pared estomacal que puede dar lugar a lo que se conoce como úlcera péptica. Por lo tanto sería de gran importancia si se pudiera tener a la mano una sustancia que inhibiera eficientemente a esta enzima y que no exhibiera efectos secundarios, lo cual implicaría que esta sustancia se convirtiera automáticamente en un fármaco eficiente para curar o prevenir las úlceras gástricas o duodenales.

A la fecha se conocen varios compuestos en estudio, que presentan actividad biológica como inhibidores de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa gástrica, sin embargo en ellos se han observado diversas reacciones laterales. En este momento, la investigación está encaminada a la síntesis de compuestos de diversas estructuras químicas, para así poder evaluar posteriormente su actividad biológica como posibles inhibidores de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa gástrica y por lo tanto de la secreción de ácido gástrico.

El objeto del presente trabajo fué el de efectuar la síntesis de compuestos del grupo de las imidazo[4,5-c]piridinas para su posterior evaluación como posibles inhibidores de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa. Se piensa que en el futuro estas sustancias puedan funcionar como potentes y eficientes agentes antiúlcera.

## **GENERALIDADES.**

## ULCERA PEPTICA Y SECRESION GASTRICA.

El término úlcera péptica se utiliza para agrupar dos tipos de lesiones del tracto gastrointestinal: la úlcera gástrica y la úlcera duodenal, ambas son erosiones localizadas en la pared del estómago y del duodeno provocadas por un desbalance entre la secreción del ácido gástrico y la resistencia del tejido a la corrosión. El estómago se puede dividir en tres partes: a) la superior o fundus que está compuesta principalmente por células productoras de moco; b) la media o cuerpo gástrico cuyo componente celular es principalmente de células productoras de ácido clorhídrico y pepsina; y c) el antro gástrico cuya mucosa produce moco y la hormona conocida con el nombre de gastrina. El duodeno también está compuesto por glándulas que secretan moco alcalino resistente a la presencia del ácido clorhídrico y pepsina<sup>1</sup>.

La secreción normal de ácido gástrico por las células parietales de la pared estomacal es un proceso digestivo simple que involucra una continua interrelación entre estímulos nerviosos y hormonales. Frecuentemente, en situaciones patológicas, se altera alguno de estos mecanismos y así se tiene por ejemplo casos de hipersecreción, de origen nervioso como se observa en los enfermos con úlcera duodenal o casos en los que se ha observado alguna alteración hormonal en pacientes con úlcera gástrica. Sin embargo, existen otros factores que promueven la secreción gástrica como son: el consumo de alimentos ásperos o difíciles de digerir, la utilización de algunos medicamentos, o la insuficiencia de órganos como el riñón o el hígado<sup>1</sup>.

La innervación del estómago y duodeno está compuesta por los nervios simpáticos y parasimpáticos. La innervación simpática se encarga de la percepción del dolor visceral, mientras que los nervios parasimpáticos son de vital importancia para la secreción gástrica; a éstos últimos se les conoce también como nervios vagos<sup>1</sup>.

El jugo gástrico contiene una mezcla de agua, iones inorgánicos, mucosidad, ácido clorhídrico, pepsinógenos que por la acidéz gástrica se convierten en pepsina, la cual es una enzima proteolítica, varios polipéptidos y hormona gástrica de la que en la actualidad se conocen cuando menos seis formas dependiendo de los aminoácidos que las componen<sup>1,2</sup>.

Desde hace tiempo la secreción de ácido gástrico se ha dividido convencionalmente en tres fases:

- a) La fase nerviosa o vagal.
- b) La fase gástrica, antral u hormonal.
- c) La fase intestinal.

Cada fase se nombra para denotar la región en la cual el estímulo actúa para inducir la secreción gástrica.

La fase nerviosa o vagal se origina en el sistema nervioso central, que responde a los estímulos provenientes de la hostilidad, excitación, depresión, ansiedad, tensión emocional, y del recuerdo, la vista, el olor o el gusto de los alimentos. Estos estímulos actúan sobre el hipotálamo el cual a su vez estimula los nervios vagos que segregan el neurotransmisor Acetil-colina, la cual hace que se inicie la secreción gástrica<sup>1,2</sup>.

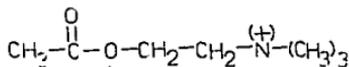
El estómago humano normal secreta entre 0.5 a 1.5 miliequivalentes de ácido clorhídrico por hora, en cambio, por otro lado los pacientes con tensión emocional tienen cifras de secreción superiores a los 4.0 ó 5.0 miliequivalentes durante una hora<sup>1-2</sup>.

La llamada fase gástrica hormonal, e inicia copiosamente tan pronto como la comida entra al estómago estimulando la secreción de la hormona gastrina, la cual pasa al torrente sanguíneo y es transportada a las células parietales donde actúa promoviendo la secreción del jugo gástrico con una alta concentración de ácido clorhídrico y pepsinógenos<sup>1-3</sup>.

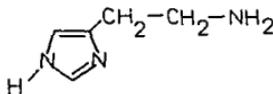
La fase intestinal comienza cuando el quimo (material semilíquido producido por la digestión gástrica de la comida) pasa del estómago al intestino. El agente responsable de la estimulación para la secreción gástrica en la fase intestinal aún se desconoce, sin embargo la hormona gastrina desprendida del intestino delgado puede estar involucrada. Un aspecto importante de esta fase, es la presencia de enterogastrones, hormonas que inhiben la secreción gástrica, originados en el intestino delgado. Los enterogastrones se localizan en la mucosa del yeyuno o duodeno de donde son liberados por la presencia de grasa, ácido o soluciones hipertónicas del intestino delgado, inhibiendo así la secreción gástrica<sup>1-3</sup>.

### MEDIADORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA.

Además de la Acetil-colina [1] y la gastrina, otro mediador importante que estimula la secreción gástrica es la Histamina [2].



Acetil-colina [1]



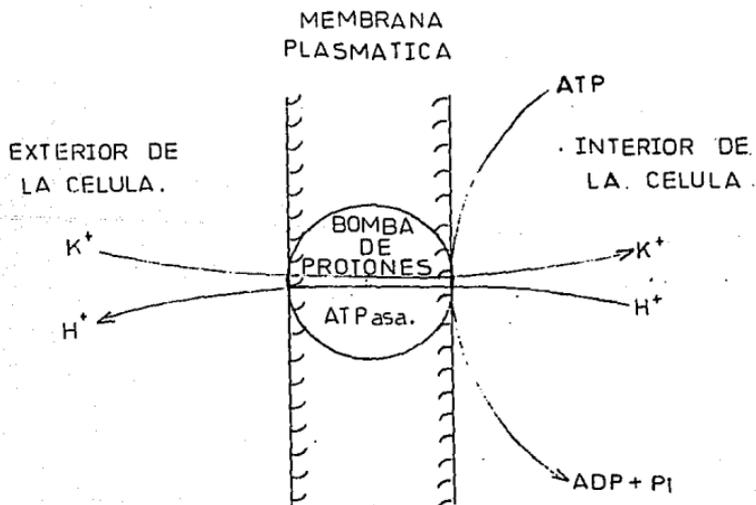
Histamina [2]

Se sabe que estas sustancias actúan sobre sitios específicos que se encuentran en la membrana celular y que se conocen como receptores.

La célula parietal tiene en su superficie: Los receptores H-2 de Histamina, los receptores M-1 de Acetil-colina o muscarínicos y los receptores G de gastrina.

Los receptores H-2 de la histamina reciben el estímulo de la propia histamina, activando la adenil-ciclase, la cual a su vez actúa sobre el AMP cíclico, acción que es favorecida por ATP y ADP. El AMP proteínaquinasa cíclico estimula la proteínaquinasa, también activada por el fósforo de ciertas proteínas, y finalmente la proteínaquinasa activa la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa la cual, actuando como bomba de protones, da lugar a la producción y salida de iones hidrógeno y a la entrada de iones potasio. Por otra parte, el cloruro estimulado también a nivel de la membrana celular por la proteínaquinasa se une a los iones hidrógeno liberados para formar el ácido clorhídrico<sup>1</sup>. (Esquema 1).

ESQUEMA 1.



Además de lo anterior, la acción neurocrina de la acetil-colina estimula los receptores muscarínicos a nivel de la membrana y permite el paso del calcio al interior de la célula. El calcio uniéndose a una proteína constituye la calmodulina, que a su vez estimula a la bomba de protones para la producción de iones hidrógeno. Con un mecanismo semejante los receptores de gastrina de la célula parietal, son estimulados por la gastrina, favoreciendo también la entrada de calcio, que estimula finalmente la bomba de protones para producir iones hidrógeno<sup>1</sup>.

### TRATAMIENTO MEDICO DE LA ULCERA PEPTICA.

Durante muchos años el principal tratamiento para la úlcera péptica estaba basado en el uso de antiácidos. Existen diversos preparados antiácidos; los más utilizados y que menores trastornos gastrointestinales producen son los que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Se emplea esta combinación para tratar de evitar la constipación producida por el aluminio o la diarrea causada por el magnesio. Estos antiácidos neutralizan el ácido clorhídrico, elevan el pH gástrico, impiden la activación de pepsinógenos, captan los ácidos biliares, aumentan la liberación de gastrina y alteran la motilidad gástrica. Dentro de estos medicamentos se encuentran el trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Todos ellos tienen reacciones laterales y producen malestar estomacal<sup>1</sup>.

En los últimos años la investigación en esta área se ha enfocado a la búsqueda de sustancias que bloqueen el efecto estimulante de la acetil-colina, gastrina y de la histamina sobre la secreción gástrica. De esta manera se diseñan nuevas drogas que compiten con las substancias naturales por los receptores de la membrana celular y por tanto bloqueen su acción.

También estas nuevas drogas pueden deber su efectividad a que inhiban algún sistema enzimático que desencadene algún estado patológico.

Hasta ahora las áreas en que más intensamente se ha investigado en todo el mundo con el objeto de encontrar nuevos fármacos antiúlcera, son las siguientes:

- a) **Protectores de la mucosa gástrica.**
  - b) **Prostaglandinas.**
  - c) **Anticolinérgicos (antagonistas de la acetil-colina).**
  - d) **Antagonistas H-2 de la histamina.**
  - e) **Inhibidores de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa.**
- a) **PROTECTORES DE LA MUCOSA GASTRICA.**

El concepto de citoprotección o mucocitoprotección es un concepto básico que permite comprender por que el estómago, un órgano que contiene un ácido a concentración tal que pueda disolver metales como el zinc, no digiere la mucosa gástrica en condiciones normales y no permite su destrucción.

Dentro de la célula parietal existe anhidrasa carbónica que estimulada por la proleínquiasa da lugar a la formación de bicarbonato, un ión que protege la mucosa gástrica al neutralizar el ácido clorhídrico que logra pasar la barrera de moco, por presión hidrostática. Por otro lado existen distribuidas en toda la mucosa gástrica células productoras de moco, los prostaglandinas actúan dentro de estas células a nivel de la adenil-ciclase que a su vez actua sobre el AMP cíclico y la proleínquiasa estimulando a los precursores de las glucoproteínas que constituyen el elemento

esencial del moco, hacen que se sintetice el mismo y por este mecanismo dan lugar a la citoprotección.

Dentro de la citoprotección se considera la citoprotección directa, o sea, la que se obtiene con la administración de prostaglandinas exógenas; y la citoprotección adaptativa, por medio de la cual después de la agresión moderada de irritantes ligeros a la mucosa, se provoca la producción endógena de prostaglandinas. Entre los medicamentos protectores de la mucosa gástrica y duodenal se encuentran:

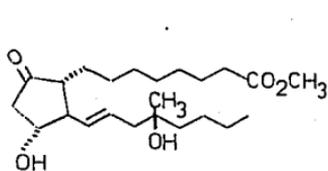
1) El Sucralfato. - contiene en su molécula sucrosa y aluminio. El gel que se forma cuando el sucralfato es expuesto al ácido gástrico, se considera que es un componente importante que protege adecuadamente a la mucosa y a la lesión ulcerosa. Su efecto colateral es la constipación<sup>1</sup>.

2) Subcitrate de bismuto. - su mecanismo de acción es similar al del sucralfato. En medio ácido el bismuto se precipita, rompiéndose las uniones entre el bismuto y el citrato para formar compuestos insolubles que se unen a las proteínas en el lecho de la úlcera, constituyendo una cubierta protectora contra los elementos agresivos. Su inconveniente es que produce pigmentación de las mucosas<sup>1,4,5</sup>.

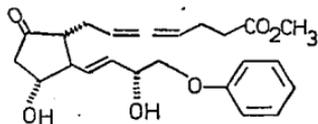
#### **b) PROSTAGLANDINAS.**

Son productos derivados del ácido araquidónico y se encuentran distribuidos a lo largo del tubo digestivo. Algunos fármacos, tales como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos, bloquean la síntesis de prostaglandinas, produciendo daño en la mucosa y finalmente el desarrollo de la lesión ulcerosa. La administración de derivados sintéticos de las prostaglandinas especialmente del tipo E, previenen la aparición de éste tipo de lesión e inducen su cicatrización. Muchos análogos de la prostaglandina E-2 se han sintetizado; algunos de ellos son inhibidores de la secreción gástrica

a dosis extremadamente bajas. Entre los compuestos más prometedores y más efectivos están el Misoprostol [3] y el Enprostil [4]. Sin embargo, ambos compuestos producen efectos laterales como diarrea, náusea, vómito y dolores abdominales.

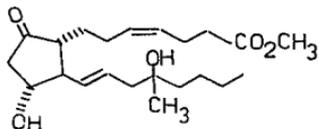


Misoprostol [3]

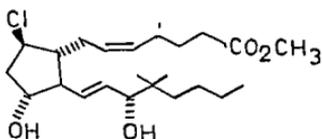


Enprostil [4]

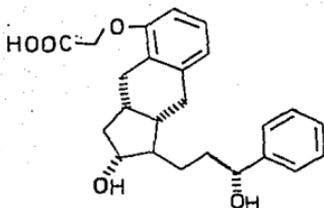
El Enisoprost [5] es otro compuesto potente y menos diarreagénico que Misoprostol (en ratas). Nacloprost [6] es otro compuesto activo que produce menos reacciones laterales y es más estable. El compuesto [7] es altamente activo, no produce diarrea, pero baja la presión sanguínea<sup>1,4,5</sup>.



Enisoprost [5]



Nacloprost [6]



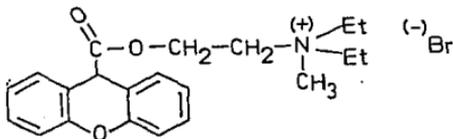
[7]

### c) ANTICOLINERGICOS.

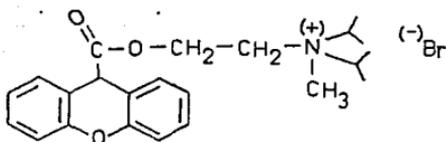
Los anticolinérgicos antagonizan a la acetil-colina en los receptores muscarínicos y nicotínicos localizados en las terminaciones nerviosas parasimpáticas post-ganglionares que se localizan en el tubo digestivo, glándulas salivales, músculos lisos y en el músculo cardíaco, principalmente.

Los principales efectos en el tubo digestivo son antisecretorios y espasmolíticos. A dosis terapéuticas, generalmente producen visión borrosa, sequedad de boca, taquicardia, inhibición de la contractilidad de la vejiga urinaria, retardando el vaciamiento gástrico, lo que limita su empleo en el tratamiento de la úlcera péptica<sup>1</sup>.

Dos sustancias anticolinérgicas que desde hace bastante tiempo se usan terapéuticamente para aliviar las úlceras son el Bentine [8] y el Probutine [9].

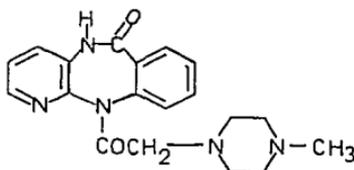


Bentine [8]



Probanline [9]

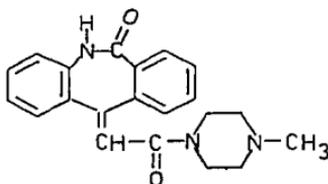
Entre los compuestos que se encuentran todavía en investigación está la Pirenzepina [10], un anticolinérgico selectivo.



Pirenzepina [10]

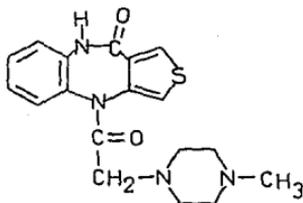
Como se sabe, existen al menos dos subtipos de receptores muscarínicos (M-1 y M-2); la Pirenzepina antagoniza preferencialmente a la acetil-colina en su acción sobre los receptores M-1, que como se dijo anteriormente se localizan en las células secretoras de ácido en el estómago, por lo que reduce considerablemente la secreción de ácido a dosis que prácticamente no tienen efecto sobre el corazón, músculo liso del ojo, intestino y vejiga<sup>1,4,5</sup>.

La Darenzepina [11] es más potente que la Pirenzepina y con menos efectos laterales.



Darenzepina [11]

La Telenzepina [12] es más selectiva que las anteriores y cinco veces más potente que la Pirenzepina<sup>4,5</sup>.



Telenzepina [12]

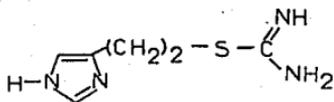
#### d) ANTAGONISTAS H-2 DE LA HISTAMINA.

Para la histamina se han descubierto dos receptores importantes; los H-1, los cuales desencadenan la dilatación de los capilares, hacen que aumente la permeabilidad y la exudación (mediadores de reacciones alérgicas), y los receptores H-2, que desencadenan la secreción gástrica. Los antagonistas H-2 de la histamina inhiben efectivamente la secreción de ácido al bloquear el sitio receptor H-2 de la histamina que se encuentra en la superficie de las células parietales<sup>2,3</sup>.

Sin embargo, los pacientes tratados con bloqueadores H-2 de la histamina frecuentemente experimentan una recurrencia de ulceración o alivio incompleto, además de presentar efectos secundarios asociados al sistema nervioso central<sup>6</sup>.

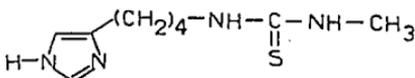
El punto de partida para el diseño de estos bloqueadores fué la misma histamina [2].

El primer compuesto activo fué la Isoiourea [13].

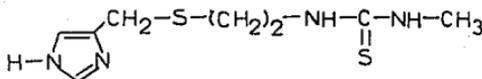


Isotourea [13]

A partir de ésto se consideró la necesidad de los grupos funcionales presentes, las distancias entre estos grupos funcionales, la lipofiliidad, etc., de esta manera se sintetizó el compuesto [14] que se llamó Burinamida, el cual resultó un buen antagonista competitivo de la histamina. Esta sustancia es altamente selectiva para los receptores H-2, no obstante la actividad oral es baja. El siguiente compuesto descubierto y que tuvo mayor actividad que la Burinamida fué la Tioburinamida [15].



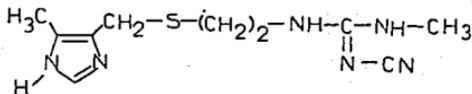
Burinamida [14]



Tioburinamida [15]

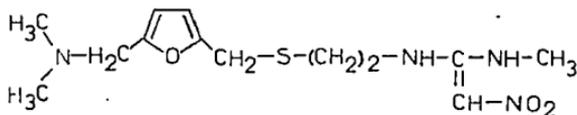
Finalmente se descubrió la Cimetidina [16], un antagonista competitivo específico de los receptores H-2 de la histamina. Es una sustancia activa por vía oral y a dosis de 5.0 mg/Kg produce

una inhibición media de la secreción gástrica del 90% (en perros). En humanos la Cimetidina es segura y eficaz (1.0- 1.2 g/día).

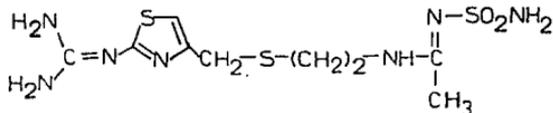


Cimetidina [16]

La investigación sobre sustancias con esta acción farmacológica ha continuado y se han descubierto otros antagonistas importantes de los receptores H-2 de la histamina. Un ejemplo de éstos son la Ranitidina [17] y la Famotidina [18], sustancias más efectivas que la Cimetidina<sup>4,5</sup>.



Ranitidina [17]



Famotidina [18]  
(en investigación)

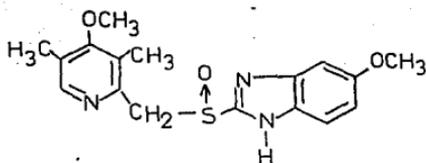
### e) INHIBIDORES DE LA ENZIMA (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa.

Un gran avance en la terapéutica de las enfermedades de úlcera péptica involucra la inhibición farmacológica de la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa que se encuentra en la membrana secretora de las células parietales del estómago. La ventaja de esta nueva terapia incluye: a) una completa neutralización del ácido gástrico sin importar que el estímulo sea histaminérgico, gastrinérgico o vagal, ya que la secreción del ácido es bloqueada al final del proceso, donde actúa la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica; y b) una marcada selectividad del tejido<sup>7,8</sup>.

Los canaliculos secretores de las células parietales, en los cuales el ácido es secretado por efecto de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica, tienen un pH aproximadamente de 1.0 y, por lo tanto, pueden acumularse en ellos compuestos como bases débiles con pKa mayor o igual a 4.0, lo que marca la selectividad de las células parietales por estas sustancias<sup>7</sup>.

Dada su acumulación en regiones ácidas una propiedad deseable en un compuesto con mira a ser utilizado para inhibir la enzima ATPasa gástrica sería el ser una base débil y poder atravesar la membrana celular fácilmente, inhibiendo a la enzima de manera reversible es decir, que el complejo droga-enzima que se forma sea capaz de provocar la recuperación de la enzima en su estado original<sup>9</sup>.

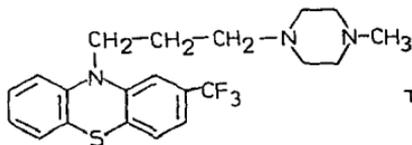
El Omeprazol [19], un benzimidazol sustituido, es uno de los primeros compuestos activos en esta área; actúa como un inhibidor irreversible de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica, al acumularse selectivamente en las células parietales y ataquilar la enzima bajo condiciones ácidas, actuando así como un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico<sup>7,10</sup>.



Omeprazol [19]

Estudios comparativos en pacientes con úlcera duodenal han demostrado que el Omeprazol (30 mg/día) reduce la acidez intragástrica más efectivamente que la Cimetidina (1.0 g/día en 4 dosis)<sup>11</sup>. Sin embargo, se ha encontrado que este fármaco al actuar irreversiblemente por un período largo, suprime profunda y prolongadamente la secreción del ácido, elevando el pH del jugo gástrico y asociándose con ello un potencial crecimiento bacteriano y una mayor formación de la nitroso sintetasa, lo cual ocasiona una elevación en la concentración de compuestos nitrito y nitroso intragástricos, lo que puede dar origen a tumores cancerosos, ya que como es sabido los nitroso compuestos son cancerígenos<sup>4,511</sup>.

Una estrategia alterna la presentan los compuestos como la Trifluoperazina [20], que actúan como inhibidores reversibles de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica al acumularse como bases débiles en los canalículos secretores de las células parietales y competir con el potasio por el sitio de alta afinidad-K<sup>+</sup> de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa.



Trifluoperazina [20]

Estudios hechos con análogos de la Trifluoperazina [20] y otros fármacos con aminas lipofílicas, muestran una inhibición de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa así como de la acumulación de ácido gástrico, concluyéndose que las aminas terciarias lipofílicas son el único grupo funcional común a estos compuestos siendo responsables de interactuar bajo protonación con el sitio de alta afinidad- $K^+$  al substituir  $NH_4^+$  a  $K^+$  en la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa gástrica<sup>9</sup>.

Por lo tanto, un perfil ideal para un buen agente terapéutico de las enfermedades de úlcera sería:

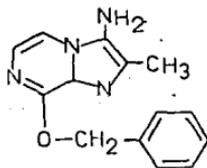
- 1) Acumulación y activación del fármaco en los canaliculos secretores de las células parietales.
- 2) Inhibición potente y reversible de la actividad enzimática.
- 3) Actividad oral.
- 4) Acción prolongada sin presentar efectos secundarios.

Recientemente varios investigadores han reportado compuestos que presentan actividad como inhibidores de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa gástrica<sup>4,5,8,9,12-15</sup>. (Esquema II).

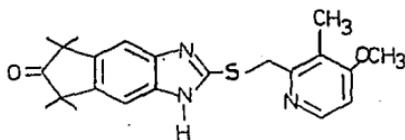
Sin embargo, al no existir una relación estructural entre estas substancias, la investigación se ha dirigido hacia la síntesis de compuestos de diversas estructuras, aunque estos tengan poca similitud con los compuestos activos ya conocidos, para así poder evaluar posteriormente su actividad biológica como inhibidores reversibles de la enzima ( $H^+/K^+$ ) ATPasa gástrica y por lo tanto de la secreción de ácido gástrico.

## ESQUEMA II.

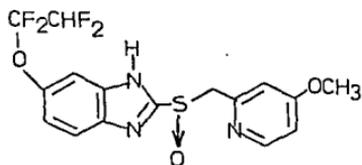
Algunos inhibidores de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica.



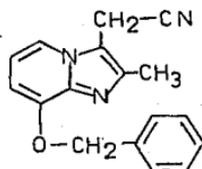
SCH - 32851<sup>12</sup>



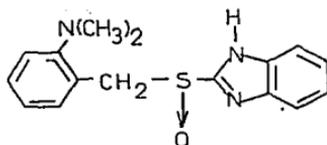
RO 18 - 5362<sup>5</sup>



B 831 - 56<sup>5</sup>



SCH - 28080<sup>9</sup>

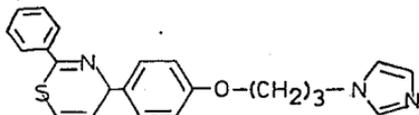


NC - 1300<sup>13</sup>

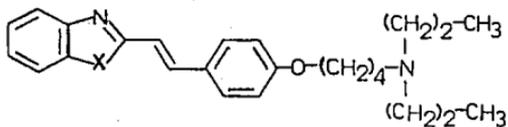
## ESQUEMA II.

(continuación)

Sanfilippo, P. J.; et al.<sup>8</sup>, reportan activos los compuestos "A" y "B".

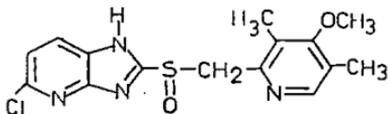


"A"

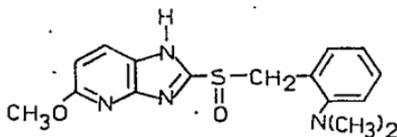


"B"

Matsuishi, N.; et al.<sup>14,15</sup>, reportan activos los compuestos "C" y "D".



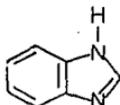
"C"



"D"

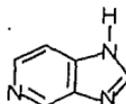
En este trabajo se reporta la síntesis de compuestos imidazo[4,5-c]piridinas, un sistema heterocíclico análogo al de los benzimidazoles sustituidos encontrados con actividad biológica (Omeprazol, NC-1300, RO 18-5362, B 831-56). (Esquema III).

ESQUEMA III.



**Benzimidazol**

(Sistema base de los compuestos activos:  
Omeprazol, NC-1300, RO 18-5362, B 831-56).



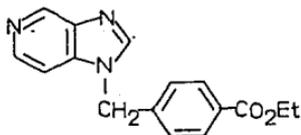
**Imidazo[4,5-c]piridina**

(Sistema base de los compuestos  
aquí reportados).

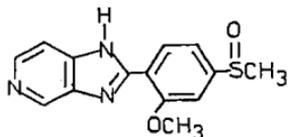
En principio las imidazo[4,5-c]piridinas presentan un gran potencial farmacológico. Actualmente se conocen compuestos derivados de este sistema heterocíclico que han mostrado tener una variada actividad biológica, y aún aplicación industrial. Así se conocen agentes cardiovasculares, cardiotónicos, inotrópicos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antivirales, tuberculoestáticos, vasodilatadores y broncodilatadores; además existen otros derivados que han tenido aplicación como fungiestáticos<sup>16-39</sup>. (Esquema IV).

#### ESQUEMA IV.

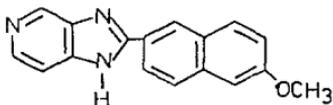
Uso de algunos compuestos derivados de imidazo[4,5-c]piridinas.



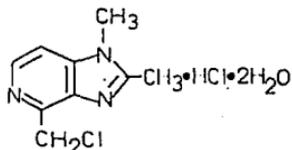
cardiovascular<sup>39</sup>, antiinflamatorio<sup>39</sup>.



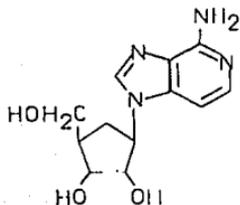
inotrópico<sup>24</sup>, cardiovascular<sup>35</sup>.



cardiolítico<sup>26</sup>.



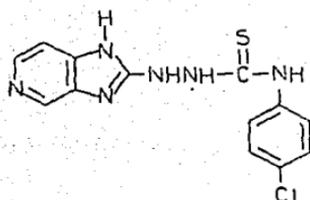
fungiestático<sup>32</sup>.



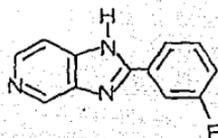
antiviral<sup>20</sup>.

ESQUEMA IV.

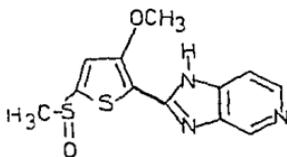
(continuación).



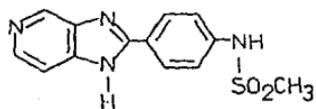
tuberculoestático<sup>21</sup>.



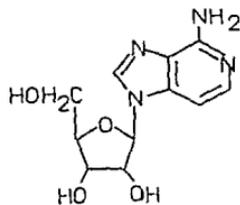
inotrópico<sup>23</sup>.



cardiovascular<sup>24</sup>.



cardiovascular<sup>28</sup>.



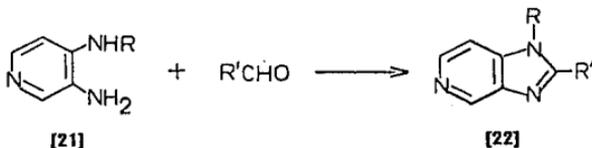
antiviral<sup>18</sup>, antiinflamatorio<sup>27</sup>.

## MÉTODOS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS IMIDAZO[4,5-c]PIRIDINAS.

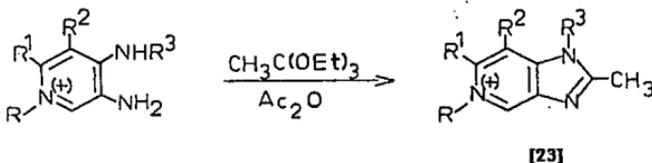
Los compuestos del tipo imidazo[4,5-c]piridinas reportados en la literatura, se han sintetizado a partir de uno de los heterocíclidos componentes adecuadamente funcionalizado para formar el sistema heterocíclico fusionado. Es decir, partiendo de una 3,4-diaminopiridina o bien de un imidazol sustituido adecuadamente.

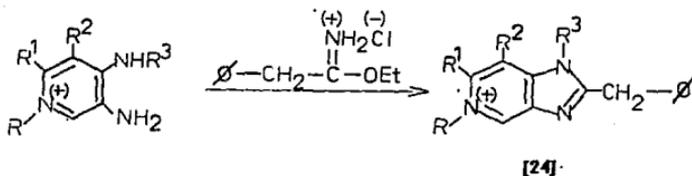
### I. SÍNTESIS A PARTIR DE UNA 3,4-DIAMINOPIRIDINA.

Los compuestos imidazo[4,5-c]piridinas [22; R=R'=H] y sus derivados 2-sustituídos y 1,2-sustituídos se han preparado en moderados a buenos rendimientos por reacción de 3,4-diaminopiridinas [21] con aldehídos alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos en solución alcohólica-acuosa en presencia de un exceso de acetato de cobre (II) a 130-150°C<sup>40,41</sup>; o utilizando bisulfito de sodio<sup>39</sup> o azufre con mesileno como disolvente a reflujo<sup>42,43</sup>.

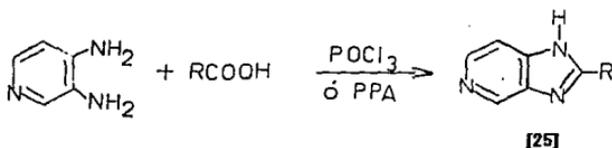


El uso de ortoacetato de trietilo con anhídrido acético<sup>44</sup>, o de iminoésteres<sup>45,46</sup>, dió origen a 2-metil [23] y 2-bencil [24] imidazo[4,5-c]piridinas respectivamente.

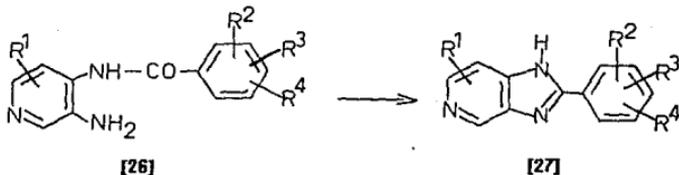




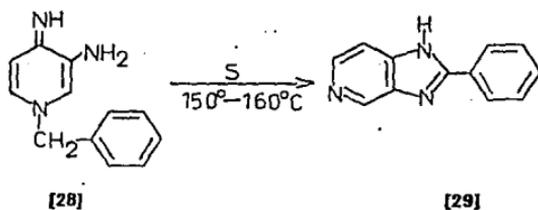
La síntesis de compuestos 2-aryl-imidazo[4,5-c]piridina [25] se ha hecho a partir de 3,4-diaminopiridina y ácidos carboxílicos aromáticos o heteroaromáticos en presencia de oxiclorigo de fósforo o de ácido polifosfórico bajo reflujo<sup>23-26,28,34,47</sup>.



También se han obtenido 2-aryl-imidazo[4,5-c]piridinas [27] a partir de 3-amino-4-(N-benzoil)aminopiridinas [26] en presencia de agua oxigenada en ácido acético<sup>38</sup>; o por termólisis de [26] en etilén glicol y catálisis con ácido clorhídrico concentrado<sup>48</sup>.



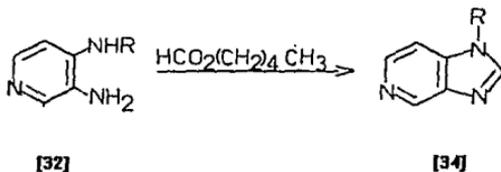
Yutilov, Y.M., et al., reportan la formación poco usual de 2-fenil-imidazo[4,5-c]piridinas [29] por medio del calentamiento de [28] con azufre (en razón de 1:2) a 150-160°C (12 hrs.); o por medio del calentamiento de su sal a 250-260°C (6 hrs.)<sup>49</sup>.

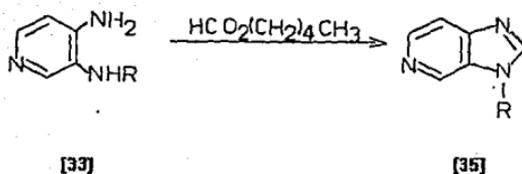


La preparación de imidazo[4,5-c]piridinas con sustituyentes en las posiciones 6- ó 7- y 4,6- [31], a partir de 3,4- diaminopiridinas 5- ó 6-sustituidas y 2,6-disustituidas [30], se ha realizado utilizando como agentes ciclizantes: 1) ortoformato de trietilo y anhídrido acético<sup>50-52</sup>; 2) acetato de dietiloximetilo<sup>53,54</sup>; 3) ácido fórmico<sup>39,55</sup>; 4) ortoformato de trietilo y ácido clorhídrico concentrado en dimetil-acetamida<sup>18</sup>; 5) anhídrido acético-ácido fórmico<sup>56</sup> y 6) cloruro de N,N-dimetilclorotamio (reactivo de Vilsmeier)<sup>57</sup>.

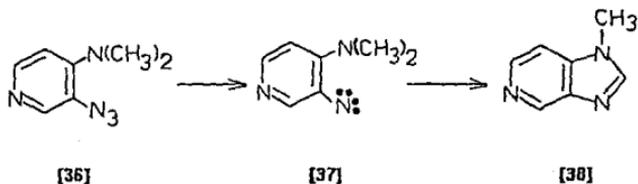


Compuestos imidazo[4,5-c]piridina sustituidos en las posiciones 1- [34] ó 3- [35], se prepararon a partir de las aminopiridinas [32] ó [33] respectivamente, utilizando como agente ciclizante formato de amilo<sup>58,59</sup>.



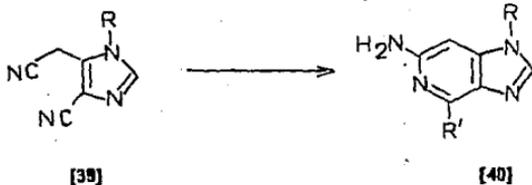


Además de 3,4-diaminopiridinas se han utilizado azidas como materias primas. Así la pirólisis de 3-azido-4-dialquilaminopiridina [36] por calentamiento en nitrobenzono genera, en bajo rendimiento, un intermediario nitreno [37] que se cicliza dando lugar a una imidazo[4,5-c]piridina [38]<sup>60</sup>.



## II. SINTESIS A PARTIR DE UN IMIDAZOL SUSTITUIDO.

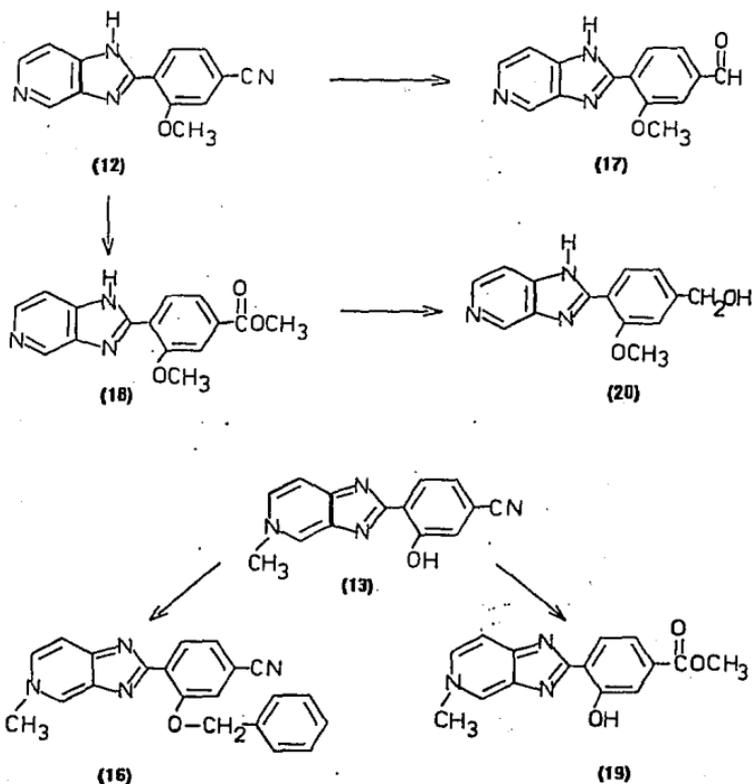
El tratamiento de 4-acetonitrilo-5-claonimidazol [39; R=H] en éter con ácido bromhídrico anhídrido dió el producto ciclizado 6-amino-4-bromoimidazo[4,5-c]piridina [40; R=H, R'=Br]<sup>61</sup>. Además el derivado [39; R=tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosa] por el mismo tratamiento dió [40; R=tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosa, R'=Br], mientras que el tratamiento con amoníaco líquido o con ácido sulfhídrico y trietilamina dió los correspondientes 4-amino y 4-tio compuestos [40; R'=-NH<sub>2</sub>, -SH]<sup>62</sup>.



## DISCUSSION.

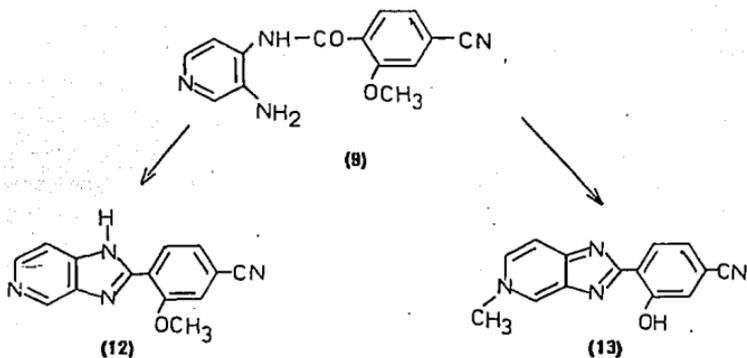
El presente trabajo se orientó a la síntesis de 2-fenil-imidazo[4,5-c]piridinas, para lo cual se prepararon inicialmente los compuestos (12) y (13), a partir de los cuales variando los sustituyentes del anillo benzénico se obtuvieron los derivados (16), (17), (18), (19) y (20). (Esquema No. 1).

ESQUEMA No. 1



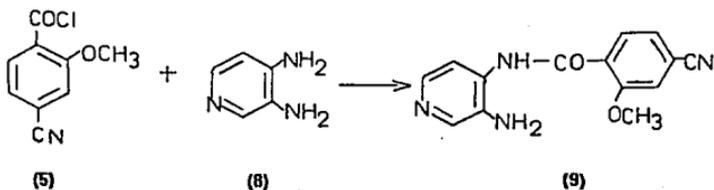
Los compuestos (12) y (13) se prepararon por termólisis de la amida (9) de acuerdo con lo descrito por Barracough, P., et al.<sup>68</sup>. (Esquema No. 2).

ESQUEMA No. 2



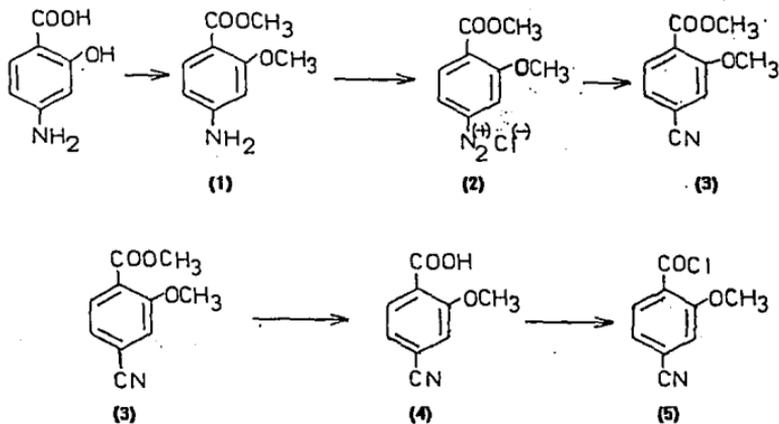
Las materias primas necesarias para preparar el compuesto (9) fueron el cloruro de ácido (5) y la diaminopiridina (8). (Esquema No. 3). De esta manera inicialmente se prepararon estos dos compuestos.

ESQUEMA No. 3



La síntesis del cloruro de ácido (5) se inició partiendo del ácido p-aminosalicílico, materia prima accesible y de bajo costo. (Esquema No. 4). El ácido p-aminosalicílico se metiló usando sulfato de dimetilo en medio básico utilizando con algunas modificaciones, básicamente el procedimiento descrito por Murakami, et al.<sup>63</sup> (ver parte experimental). Se obtuvo el compuesto metilado (1) con un rendimiento del 55%.

#### ESQUEMA No. 4



Para la preparación del nitrilo (3) se preparó la sal de diazonio (2) por tratamiento de (1) con nitrito de sodio en medio ácido. La sal de diazonio no se aisló y se utilizó inmediatamente en una reacción de Sandmeyer con cianuro cuproso para obtener el nitrilo (3) con un rendimiento del 71%. El espectro de infrarrojo (I.R.) del compuesto (3) presentó bandas de absorción en: 2230 cm<sup>-1</sup> característica del grupo ciano, en 1730 cm<sup>-1</sup> característica del grupo carbonilo de éster, en 1255 cm<sup>-1</sup> una banda intensa que corresponde al grupo éter. El espectro de resonancia magnética nuclear de

protones (R.M.N.) mostró señales en: 3.95 ppm un singlete que integra para seis protones correspondientes a los dos metilos, el del éster y el del éter, en 7.20-7.40 ppm un múltiplete que integra para dos protones correspondientes a los hidrógenos orto al nitrilo, el hidrógeno en la posición C-6 del anillo bencénico al estar orto al grupo éster se ve desplazado a bajo campo apareciendo en 7.85 ppm un doblete con una constante de acoplamiento orto  $J=8.0$  Hz y que integra para un protón. El espectro de masas del producto (3) presentó un ión molecular en  $m/z$  131 correspondiente al peso molecular del nitrilo (3).

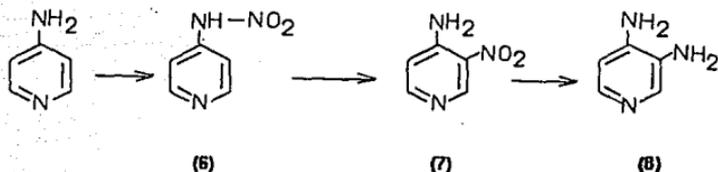
La preparación del ácido carboxílico (4) se hizo por hidrólisis del éster (3) en medio básico, obteniéndose el compuesto (4) con un rendimiento del 85%. El espectro de I.R. del compuesto (4) mostró en  $3200-2300$   $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha característica de los ácidos carboxílicos, además aparecen en las mismas posiciones las bandas características del grupo ciano y del éter, mientras que la banda correspondiente al grupo carbonilo se ve recorrida a  $1705$   $\text{cm}^{-1}$  absorción característica de un carbonilo de ácido carboxílico aromático. El espectro de R.M.N. del mismo compuesto mostró un singlete en 3.95 ppm que integra solo para tres protones correspondientes al metilo del éter, el hidrógeno orto al grupo carboxilo se ve desplazado a más bajo campo (7.92 ppm) que cuando estaba orto al grupo éster, en 8.00-8.25 ppm se observa una banda ancha que desaparece al adicionar agua deuterada. En el espectro de masas de (4) el ión molecular aparece en  $m/z$  177 que corresponde con el peso molecular del ácido carboxílico (4).

El cloruro de ácido (5) se preparó a partir del ácido carboxílico (4), por tratamiento con cloruro de tionilo a reflujo. El compuesto (5) por ser sensible a la humedad, no se purificó. El espectro de I.R. del producto crudo de la reacción presentó en  $1785$   $\text{cm}^{-1}$  una banda intensa característica del carbonilo de un cloruro de ácido.

Habiendo preparado uno de los compuestos necesarios para la síntesis del producto (9), el siguiente paso fué la obtención de la diaminopiridina (8), la cual es un producto comercial, sin

embargo, su costo es bastante alto por lo que se decidió prepararla a partir de la 4-aminopiridina producto accesible. (Esquema No. 5).

#### ESQUEMA No. 5

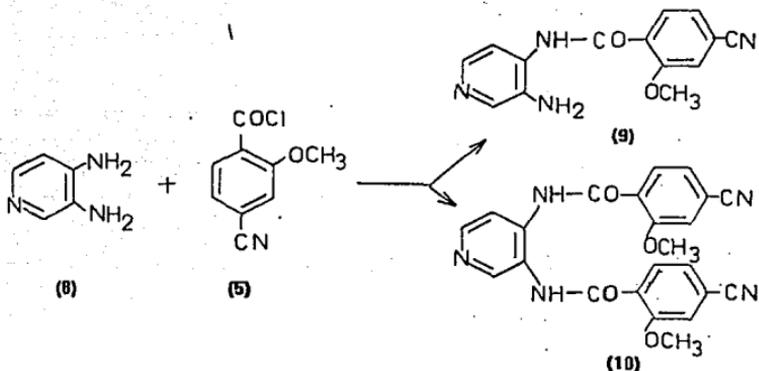


La piridina (7) se preparó a partir de la 4-aminopiridina vía isomerización de la N-nitroaminopiridina (6), de acuerdo al procedimiento descrito por Harris y Stewart<sup>64</sup>; el producto (7) se obtuvo en un rendimiento bajo (20%), debido a que la síntesis implica de hecho dos pasos de reacción. La hidrogenación catalítica del compuesto (7) en presencia de paladio sobre carbono al 10% conforme a lo descrito por Albert y Barin<sup>65</sup>, produjo la diaminopiridina (8) con un rendimiento del 66%.

Habiendo preparado el cloruro de ácido (5) y la diaminopiridina (8) se procedió a su condensación utilizando 4-dimetilaminopiridina como catalizador<sup>66</sup>, obteniéndose dos productos, el más abundante fué la amida deseada (9) (Esquema No. 2), con un rendimiento del 46% y el otro la diamida (10) con un rendimiento del 10%. (Esquema No. 6).

El espectro de I.R. del compuesto (9) mostró en 2230  $\text{cm}^{-1}$  una banda aguda característica del grupo nitrilo, además en 1670  $\text{cm}^{-1}$  y 1515  $\text{cm}^{-1}$  se observan dos bandas de absorción intensas características del grupo amida.

ESQUEMA No. 6



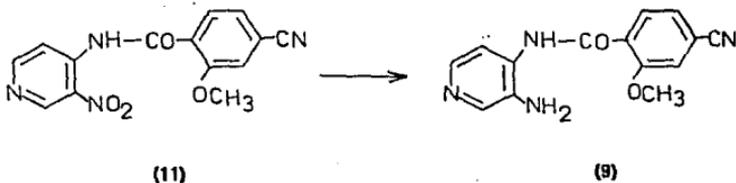
El espectro de R.M.N. del producto (9) presentó las siguientes señales: en 3.95 ppm un singulete que integra para tres protones correspondientes al metilo del éter, en 7.55 ppm un doblete con una constante de acoplamiento orto  $J=8.0$  Hz que integra para un protón perteneciente al hidrógeno C-5 del anillo bencénico, en 7.64-8.00 ppm un multiplete que integra para cuatro protones que corresponden a los hidrógenos C-3, C-6 bencénicos y C-5, C-6 piridínicos, en 8.12 ppm un singulete que integra para un protón que corresponde al hidrógeno C-2 piridínico, además en 4.50-5.50 ppm y 9.80-10.00 ppm dos bandas anchas que desaparecen al adicionar agua deuterada. El espectro de masas del producto (9) presenta un ión molecular en  $m/z$  260 correspondiente con el peso molecular de la amida deseada (9).

Por otro lado el espectro de I.R. del producto (10) presentó las mismas bandas de absorción características de los grupos nitrilo y amida; mientras que el espectro de R.M.N. mostró en 2.80-3.85 ppm una banda ancha que desaparece al adicionar agua deuterada, en 3.76 y 3.90 ppm dos singuletes que integran cada uno para tres protones correspondientes a los metilos de los dos

grupos metoxilo, en 7.62 ppm un doblete con una constante de acoplamiento  $J=8.0$  Hz que integra para dos protones que corresponden a los hidrógenos C-5 y C-5' bencénicos, en 7.75 ppm un singlete que integra para dos protones y que corresponde a los hidrógenos orto a los grupos nitrilo y metoxilo de los anillos bencénicos, en 7.93-8.20 ppm aparecen tres dobletes integrando cada uno para un protón, dos de ellos tienen una constante de acoplamiento orto  $J=8.0$  Hz correspondiendo a los hidrógenos C-6 y C-6' bencénicos, el tercer doblete tiene una constante de acoplamiento orto  $J=5.5$  Hz característica de protones en una piridina, que corresponde al hidrógeno C-5 piridínico, en 8.50 ppm aparece otro doblete con la misma constante de acoplamiento  $J=5.5$  Hz y que corresponde al hidrógeno C-6 piridínico, en 8.72 ppm aparece un singlete que integra para un protón, el hidrógeno C-2 piridínico. El espectro de masas del mismo compuesto presenta un ión molecular en  $m/z$  427 que corresponde con el peso molecular de la diamida (10). (Esquema No. 6).

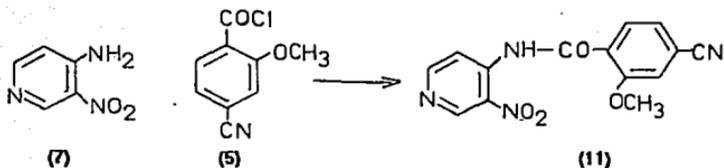
Como se mencionó la amida que se deseaba (9) se obtuvo con un rendimiento aceptable, sin embargo la separación de los dos productos obtenidos (9) y (10) no fué fácil por lo que se decidió preparar la amida (11), para posteriormente reducirla a la amida deseada (9) evitando así la formación de la diamida no deseada. (Esquema No. 7).

#### ESQUEMA No. 7



De esta manera, se preparó la amida (11) por condensación del cloruro de ácido (5) y la piridina (7), catalizando con 4-dimetilaminopiridina. (Esquema No. 8).

### ESQUEMA No. 8



El compuesto **(11)** se obtuvo con un rendimiento del 81%. El espectro de I.R. de este compuesto presentó en  $2220\text{ cm}^{-1}$  una banda aguda característica del grupo nitrilo, en  $1700\text{ cm}^{-1}$  y  $1570\text{ cm}^{-1}$  dos bandas características del grupo amida, en  $1495\text{ cm}^{-1}$  y  $1350\text{ cm}^{-1}$  dos bandas intensas características del grupo nitro.

Debido a la insolubilidad del producto **(11)** fué necesario hacer el espectro de R.M.N. en ácido trifluoroacético mostrando las siguientes señales: en 4.35 ppm un singulete que integra para tres protones, los correspondientes al metilo del grupo metoxilo, en 7.56-7.75 ppm un multiplete que integra para dos protones que corresponden a los hidrógenos C-3 y C-5 bencénicos, en 8.50 ppm un doblete con una constante de acoplamiento orto  $J=8.5\text{ Hz}$  que integra para un protón perteneciente al hidrógeno C-6 bencénico, en 8.92 ppm otro doblete con una constante de acoplamiento  $J=7.5\text{ Hz}$  que corresponde al hidrógeno C-5 piridínico y en 9.75- 9.93 ppm un multiplete que integra para dos protones correspondientes a los hidrógenos C-6 y C-2 piridínicos. El ión molecular  $m/z$  298 que presenta el espectro de masas concuerda con el peso molecular de la nitroamida **(11)**.

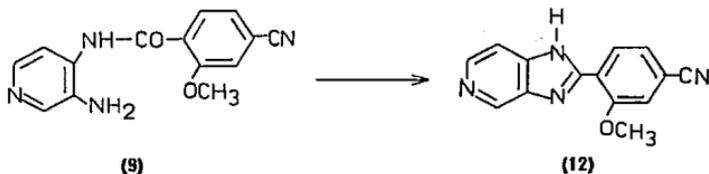
El siguiente paso fué la reducción del grupo nitro del compuesto **(11)** para así obtener la amina **(9)**, lo cual se intentó hacer por hidrogenación catalítica utilizando Pd(C) tanto al 5% como al 10% . así como  $\text{PtO}_2$  ; o por reducción química con  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  o  $\text{Sn}^0/\text{HCl}$ , sin embargo todos estos experimentos fueron infructuosos, no así el realizado con hierro en polvo<sup>67</sup> donde se obtuvo

principalmente un producto de reacción con rendimiento del 83% y cuyos espectros de I.R. y R.M.N. concuerdan con los correspondientes espectros de la amida que se deseaba (9) preparada anteriormente por condensación de los compuestos (5) y (8). (Esquema No. 6).

Una vez que se obtuvo la amida (9) se procedió a su ciclización para la obtención de las 2-fenil-imidazo[4,5-c]piridinas (12) y (13). (Esquema No. 2).

El compuesto (12) se preparó por calentamiento de la amida (9) en etilén glicol y catálisis ácida<sup>48</sup> (Esquema No. 9), obteniéndose el producto (12) con un rendimiento del 80%.

#### ESQUEMA No. 9

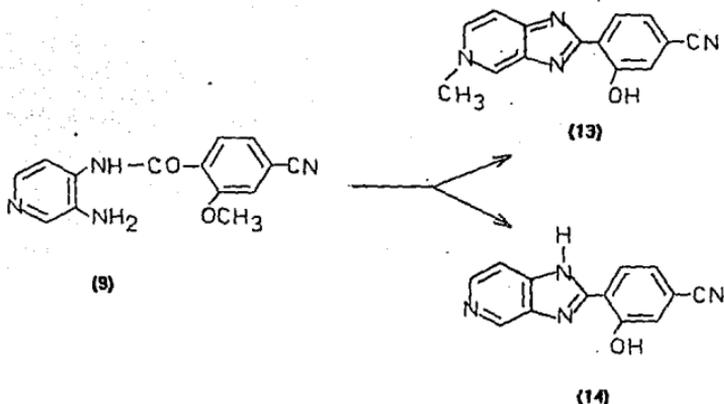


Por otro lado la termólisis, sin disolvente, de la amida (9) a 205°C, dió como productos principales la imidazo[4,5-c]piridina esperada (13)<sup>48</sup> y el compuesto (14) con rendimientos del 75% y 12% respectivamente. (Esquema No. 10).

Las constantes espectroscópicas de (12) y (13) corresponden con las ya reportadas<sup>48</sup>.

El espectro de I.R. del compuesto (14) mostró en 2220 cm<sup>-1</sup> una banda característica del grupo nitrilo, mientras que ya no aparece en 1670 cm<sup>-1</sup> la banda de absorción intensa característica del carbonilo de amida.

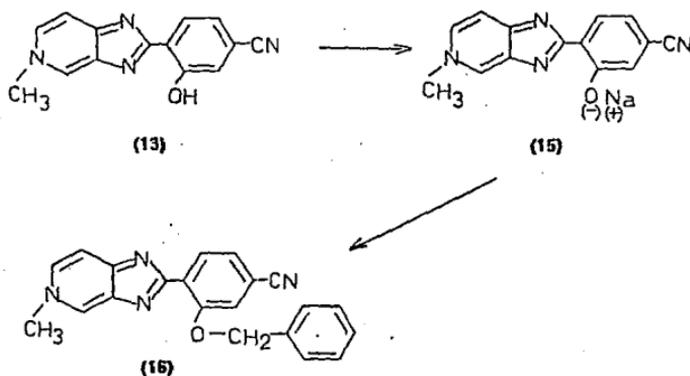
ESQUEMA No. 10



El espectro de R.M.N. del compuesto (14) presentó las siguientes señales: en 3.00-7.20 ppm una banda ancha que desaparece al adicionar agua deuterada, en 7.30-7.56 ppm un múltiplete que integra para dos protones correspondientes a los hidrógenos orto al grupo nitrilo en el anillo bencénico, en 7.85 ppm un doblete que integra para un protón y que presenta una constante de acoplamiento  $J=7.0$  Hz característica de los protones orto en una piridina correspondiendo al hidrógeno C-7 heterocíclico, en 8.38 ppm aparece un doble doblete que integra para dos protones uno de ellos con una constante de acoplamiento  $J=7.0$  Hz que corresponde al hidrógeno C-6 heterocíclico y el otro con una constante de acoplamiento  $J=8.0$  Hz correspondiente al hidrógeno C-6 bencénico, en 9.11 ppm presentó un singlete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno C-4 del sistema heterocíclico. El espectro de masas presentó un ión molecular en  $m/z$  236 que corresponde con el peso molecular de la imidazo[4,5-c]piridina (14).

Tratamiento del compuesto (13) con solución de hidróxido de sodio 0.5 N a 65°C dió la correspondiente sal (15), la cual se sometió a una reacción de Williamson con bromuro de bencilo para obtener el éter (16) con un rendimiento del 71%. (Esquema No. 11).

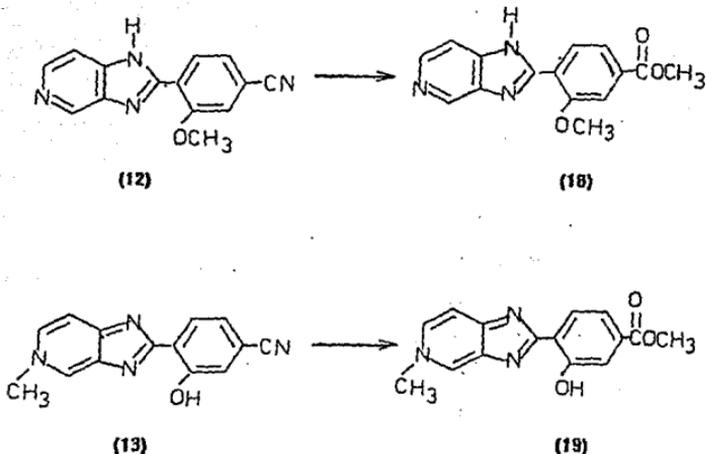
ESQUEMA No. 11



El espectro de I.R. del compuesto (16) mostró en  $2230\text{ cm}^{-1}$  una banda aguda característica del grupo nitrilo, en  $1280\text{ cm}^{-1}$  y  $1080\text{ cm}^{-1}$  dos bandas características del grupo éter bencilo. El espectro de R.M.N. aparte de mostrar el singulete correspondiente al N-metilo presenta un singulete en 5.33 ppm que integra para dos protones que corresponden al metileno del bencilo y además en 7.15-7.85 ppm se observa un múltiplete que integra para ocho protones dos de ellos correspondientes a los hidrógenos C-3 y C-6 bencénicos, otro al hidrógeno C-7 heterocíclico y los cinco restantes pertenecientes al anillo bencilo. El espectro de masas del mismo compuesto presenta un ión molecular en  $m/z$  340 correspondiendo con el peso molecular del éter (16); el



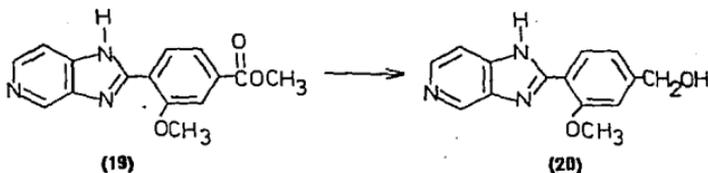
ESQUEMA No. 13



El espectro de R.M.N. del producto (18) mostró dos singuletes integrando cada uno para tres protones, uno en 3.95 ppm que corresponde al metilo del éster y el otro en 4.15 ppm que pertenece al metilo del éter. El espectro de masas del mismo compuesto presenta un ión molecular en  $m/z$  283 que corresponde con el peso molecular del éster (18). Por otro lado el espectro de R.M.N. del compuesto (19) mostró también dos singuletes cada uno integra para tres protones, uno en 3.92 ppm correspondiente al metilo del éster y el otro en 4.32 ppm que pertenece al metilo unido al nitrógeno de la piridina. El espectro de masas del éster (19) presenta el mismo ión molecular que el del compuesto (18) ya que se trata de su isómero.

Finalmente el alcohol (20) se preparó por reducción del éster (18) con hidruro doble de litio y aluminio, obteniéndose el producto (20) con un 56% de rendimiento. (Esquema No. 14).

ESQUEMA No. 14



En el espectro de I.R. del compuesto (20) ya no aparece la banda intensa en  $1715\text{ cm}^{-1}$  característica del carbonilo de éster. El espectro de R.M.N. del producto (20) mostró en 4.05 ppm un singlete que integra para tres protones correspondientes al metilo del éter, en 4.60 ppm un singlete que integra para dos protones que pertenecen al metileno unido al grupo alcohol, en 5.25-5.70 ppm una señal ancha que desaparece al adicionar agua deuterada, en 7.13 ppm un doblete con una constante de acoplamiento orto  $J=8.5\text{ Hz}$  que integra para un protón que corresponde al hidrógeno en la posición C-5 del anillo bencénico, en 7.26 ppm un singlete que integra para un protón correspondiente al hidrógeno C-3 bencénico, en 7.63 ppm un doblete con una constante de acoplamiento orto  $J=6.0\text{ Hz}$  característica del anillo piridínico y que corresponde al hidrógeno en la posición C-7 del heterociclo, en 8.35 ppm aparece un doblete que integra para dos protones uno de ellos con una constante de acoplamiento  $J=6.0\text{ Hz}$  que pertenece al hidrógeno C-6 del anillo heterocíclico y el otro con una  $J=8.5\text{ Hz}$  que corresponde al hidrógeno C-6 bencénico, en 9.00 ppm aparece un singlete que integra para un protón el correspondiente al hidrógeno en C-4 heterocíclico y en 12.00-13.00 ppm una señal ancha que desaparece al adicionar agua deuterada.

El espectro de masas del compuesto (20) presenta un ión molecular en  $m/z\ 255$  que corresponde con el peso molecular del alcohol (20).

## PARTE EXPERIMENTAL.

## MÉTODOS GENERALES.

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Mel-Temp y están dados en grados centígrados. Los espectros de ultravioleta (U.V.) se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 ultravioleta-visible, usando metanol, etanol o dioxano como disolvente, según se indique. Los espectros de infrarrojo (I.R.) se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1420 y Perkin-Elmer 197, usando poliestireno para la calibración del aparato; los espectros se determinaron en pastilla (KBr) o cloroformo. La intensidad de las bandas se asigna como sigue: d, débil; m, media; i, intensa.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de hidrógeno se determinaron en un espectrofotómetro analítico Varian E.M.-390 a 90 Hz. El desplazamiento químico está expresado en ppm utilizando el parámetro  $\delta$  y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, utilizando la terminología siguiente: s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; td, triple doblete; m, multiplete o señal compleja. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Los disolventes utilizados fueron: cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y sulfóxido de dimetilo deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ), según se indique en cada caso en particular. Los espectros de masas (E.M.) de baja resolución por impacto electrónico a 70 eV., fueron realizados en el Departamento Analítico de Syntex Research, en Palo Alto, California U.S.A.. Se da el valor del ión molecular  $M^+$  (m/z) y su intensidad relativa (%).

Los análisis elementales se efectuaron en Midwest-Microlab 7212 N Shadeland Ave. Indianapolis, In. 46250, U.S.A..

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.), usando como adsorbente sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck, conteniendo 0.2% de Fadelin Phosphor, como

reveladores se usarón: radiación U.V., vapores de iodo y solución reveladora de permanganato de potasio.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía preparativa en capa fina en placas de 90 x 20 cm. con gel de sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck por cromatografía en columna (c.c.) en gel de sílice de 230-400 mallas o bien, de 70-230 mallas de Merck y por recristalización según fué el caso.

4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (1).

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de un litro, perfectamente seco, provisto de termómetro y embudo de adición, se colocaron 10 g (0.065 mol) de ácido p-aminosalicílico disueltos en 200 ml de acetona anhidra. La solución se enfrió a 10°C y se le agregó, agitando vigorosamente, 9.2 g (0.164 mol) de hidróxido de potasio; cuando se disolvió éste, formándose un precipitado blanco, se adicionó lentamente y manteniendo la agitación vigorosa 14.6 ml (0.155 mol) de sulfato de dimetilo, sin dejar subir la temperatura a más de 18°C. Terminada la adición se dejó agitando durante 3 hrs. más. Se evaporó el disolvente al vacío; al residuo sólido resultante se le agregaron 150 ml de agua y el material insoluble se separó por filtración. El sólido se disolvió en AcOEt, la solución se lavó con bicarbonato de sodio al 5% y agua sucesivamente y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de AcOEt-hexano. Se obtuvieron 6.5 g (55%) del compuesto metilado (1), sólido blanco de p.f.=155-157°C. (lit<sup>63</sup> 135-156°C.).

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda$  max 233.5, 278.5, 301.5 nm ( $\epsilon = 10908, 15361, 16690$ ).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3480, aguda, m, 3390, aguda, m, 3270, d, 2970, d, 2860, d, 1690, m, 1640, m, 1620, m, 1575, d, 1520, d, 1480, d, 1440, m, 1350, m, 1265, l, 1230, m, 1190, d, 1150, d, 1100, m, 1035, d, 950, d, 835, d, 780, d.

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.83 (s, 6H,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.10-4.50 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}_2$ ), 6.15-6.30 (m, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_4$ ), 7.72 (d, 1H,  $\text{J}=9.0$  Hz,  $\text{H}_2$ )

E.M. m/z (%)  $\text{M}^+$  181 (35%).

### 4-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (3).

#### I. Preparación de la solución de cianuro cuproso.

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 2 litros, provisto con termómetro, se colocaron 34 g (0.6938 mol) de cianuro de sodio disueltos en 168 ml de agua y se les agregó agitando 24.75 g (0.2765 mol) de cianuro cuproso. La mezcla se calentó a una temperatura de 65-70°C.

#### II. Preparación de la sal de diazonio (2).

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de un litro, provisto con termómetro, se colocaron 25 g (0.1381 mol) de 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (1), 35 ml de agua y 35 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfrió a 0°C y se le adicionó poco a poco (por medio de una pipeta Pasteur) y agitando, una solución de 10.2 g (0.1478 mol) de nitrito de sodio en 47.5 ml de agua, sin dejar subir la temperatura a más de 5°C. Terminada la adición, la mezcla se dejó agitando durante 5 min más y se neutralizó agregando poco a poco carbonato de sodio, manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C. La solución neutra se agregó en pequeñas porciones y agitando vigorosamente, a la solución de cianuro cuproso, controlando la temperatura entre 65° y 70°C. Terminada la adición la mezcla se dejó agitando 30 min más y 15 min en un baño de vapor de agua. La mezcla se enfrió y filtró lavando el sólido con agua fría. El filtrado se extrajo con AcOEt, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se juntó con el sólido formado durante la reacción y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5); obteniéndose 18.8 g (71%) del nitrito (3), sólido blanco en forma de finas agujas de p.f. = 104-106°C.

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  243, 307, 316 nm ( $\epsilon = 11111, 3850, 3391$ ).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3010, m, 2950, d, 2230, aguda, d, 1730, ancha, i, 1610, m, 1565, m, 1500, m, 1460, m, 1435, m, 1405, m, 1295, d, 1285, d, 1275, d, 1255, i, 1190, d, 1165, d, 1140, d, 1090, m, 1030, m, 925, d, 855, m, 835, d, 815, d, 715, d, 660, d, 630, d.

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (s, 6H,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), 7.20-7.40 (m, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ ), 7.85 (d, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J=9.0 \text{ Hz}$ ).

E.M.  $m/z$  (%)  $\text{M}^+$  191 (25%).

Acido-4-ciano-2-metoxibenzoico (4).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se suspendieron 5 g (0.02618 mol) de 4-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (3) en una solución de 2.65 g (0.06625 mol) de hidróxido de sodio en 30 ml de agua y 90 ml de metanol. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs.. Se evaporó el disolvente al vacío; el residuo resultante se disolvió en 300 ml de agua, se aciduló a pH=0-1 con solución saturada de ácido oxálico y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se recristalizó de cloruro de metileno-hexano, clareando con carbón activado. Se obtuvieron 3.922 g (85%) del ácido (4), sólido blanco con p.f. = 177-180°C.

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  245, 300 nm ( $\epsilon_{\text{m}}$  = 10253, 3915).

I.R. ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$  3200-2300, banda ancha, m, 2230, aguda, m, 1705, ancha, i, 1605, m, 1560, m, 1495, m, 1470, m, 1440, m, 1405, m, 1310, m, 1295, m, 1255, i, 1170, m, 1160, m, 1150, d, 1085, m, 1030, m, 935, m, 875, m, 840, d, 780, m, 710, m, 695, d.

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7.23-7.40 (m, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$ ), 7.92 (d, 1H,  $\text{H}_1$ ,  $J=8.5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 8.00-8.25 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{COOH}$ ).

E.M. m/z (%)  $\text{M}^+$  177 (59%).

**Cloruro del ácido-4-ciano-2-metoxibenzoico (5).**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocarán, bajo condiciones anhidras, 1 g (5.6497 mmoles) del ácido-4-ciano-2- metoxibenzoico (4) y 10 ml de cloruro de tionilo previamente destilado de fosfito de trienilo. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 hrs.. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo. Al sólido resultante se le aplicó vacío durante 0.5 hr. y se protegió de la humedad. Se obtuvieron 1.1 g del cloruro de ácido (5) como producto crudo.

I.R. (CCl<sub>4</sub>) cm<sup>-1</sup> 3110, d, 3080, d, 3050, d, 3010, d, 2970, d, 2940, d, 2905, d, 2860, d, 2840, d, 2230, aguda, m, 1785, ancha, i, 1605, i, 1560, i, 1490, i, 1460, i, 1400, i, 1280, i, 1185, i, 1160, m, 1130, i, 1030, i, 940, i, 855, m, 835, i, 825, i, 705, i, 655, m, 635, d.

#### 4-Amino-3-nitropiridina. (7).

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 500 ml, provisto de embudo de adición y termómetro, se colocaron 200 ml de  $H_2SO_4$  concentrado y se les agregó poco a poco y agitando 50 g (0.5312 mol) de 4-aminopiridina. La suspensión se enfrió a  $0^\circ C$  y se le adicionaron lentamente y agitando 23.3 ml de ácido nítrico fumante, sin dejar subir la temperatura a más de  $10^\circ C$ . Terminada la adición se dejó subir la temperatura a la ambiente y se dejó agitando durante 12 hrs.. La solución se vertió sobre hielo (500 ml). Después de refrigerar durante 16 hrs. se filtró, el filtrado se alcalinizó con hidróxido de amonio concentrado; el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con alcohol isopropílico frío. Se obtuvieron 63.0 g de 4-nitraminopiridina (6) sin purificar, sólido de color amarillo de p.f.= $228-230^\circ C$  (lit<sup>6</sup>  $235^\circ C$  desc.).

Los 63.0 g del producto obtenido se agregaron poco a poco a 315 ml de  $H_2SO_4$  concentrado agitando vigorosamente; la solución de color rojo oscuro se calentó a  $90^\circ C$  durante 4 hrs., se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposando durante 16 hrs.. La mezcla se vertió sobre hielo (200 ml), se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado y se dejó reposar a  $0^\circ C$ , precipitando un sólido de color café oscuro que se separó por filtración y se lavó con agua fría. El sólido obtenido se recrystalizó primero de etanol al 80% y después de agua. Se obtuvieron 15 g (20%) de la nitropiridina (7), sólido de color verde limón de p.f.= $202-203^\circ C$  (lit<sup>6</sup>  $203-204.5^\circ C$ ).

#### **4-Nitraminopiridina (6).**

I.R. (KBr)  $cm^{-1}$  3500-2200, banda ancha, m, 1635, i, 1610, i, 1550, d, 1510, m, 1485, i, 1450, i, 1390, i, 1285, i, 1270, i, 1235, i, 1180, i, 1100, m, 1040, m, 1010, m, 925, d, 885, m, 825, i, 770, m.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.80-5.50 (banda ancha, intercambia con  $D_2O$ , -NH), 7.26-7.40 (m, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ ), 8.20-8.40 (m, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ ).

**4-Amino-3-nitropiridina (7).**

U.V. ( $CH_3OH$ )  $\lambda$  max 230, 268 h, 354 nm ( $\epsilon$ = 19501, 2952, 4381).

I.R. (KBr)  $cm^{-1}$  3390, m, 3300, m, 3200, m, 1635, i, 1615, i, 1555, i, 1500, m, 1465, m, 1420, d, 1355, i, 1250, ancha, i, 1195, m, 1130, d, 1065, d, 1000, m, 885, d, 840, d, 775, d, 700, d, 640, d.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.92 (d, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $H_5$ ), 7.70-8.10 (banda ancha, intercambia con  $D_2O$ , - $NH_2$ ), 8.15 (d, ancho, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $H_6$ ), 9.02 (s, ancho, 1H,  $H_2$ ).

E.M. m/z (%)  $M^+139$  (100%).

### 3,4-Diaminopiridina (8).

En un matraz de hidrogenación de un litro se prehidrogenaron 0.5 g de Pd/C al 10% en 100 ml de metanol; después de 0.5 hr. se agregaron 5 g (0.03597 mol) de 4-amino-3-nitropiridina (7) disueltos en 400 ml de metanol. La mezcla se dejó agitando hasta que ya no se consumió hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó al vacío; el sólido resultante se recristalizó dos veces de agua. El producto obtenido se secó al vacío calentando en un baño de aceite a 70-80°C. Se obtuvieron 2.6 g (66%) de la diaminopiridina (8), sólido cristalino blanco de p.L.=214-216°C (lit<sup>65</sup> 215°C).

U.V. (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max 212 h, 252, 292 nm ( $\epsilon$  = 20135, 5034, 5097).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3390, m, 3270, d, 3180, m, 1670, i, 1625, i, 1590, ancha, i, 1515, i, 1440, l, 1335, i, 1290, m, 1260, i, 1200, m, 1080, d, 1045, d, 945, d, 900, d, 875, m, 830, m, 820, m.

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  4.00-4.80 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>), 5.00-5.60 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>), 6.44 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>5</sub>), 7.52 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>6</sub>), 7.68 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>109 (100%).

**3-Amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9).**

**Por condensación de 3,4-diaminopiridina (8) y el cloruro del ácido-4-ciano-2-metoxibenzoico (5).**

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 250 ml perfectamente seco, provisto de termómetro y refrigerante, se colocaron 0.680 g (6.22 mmoles) de 3,4-diaminopiridina (8) disueltos en 60 ml de piridina anhidra. Enseguida se le agregó lentamente y con agitación una mezcla del cloruro de ácido (5) [ formado a partir de 1 g (5.6497 mmoles) del ácido (4) ] y 0.690 g (5.6557 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina disueltos en 40 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 2 hrs.; se dejó enfriar, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se secó por arrastre azeotrópico con tolueno anhidro.

El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-mezcla básica [cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio (60:20:1)] (90:10). Se separaron dos productos, uno menos polar de p.f.= 226-228°C y otro más polar de p.f.=182-184°C (desc.). Por espectroscopía se encontró que el compuesto más polar corresponde al producto deseado 3-amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9); mientras que el compuesto menos polar se caracterizó como 3,4-[N,N'-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-diaminopiridina (10). Obteniéndose 0.770 g de (9) y 0.273 g de (10), con rendimientos del 46% y del 10% respectivamente.

**3-Amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9).**

U.V. (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{\text{max}}$  212.5, 243, 312, 315.5 h, nm ( $\epsilon = 41996, 21411, 10312, 10235$ ).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3600-2700, ancha, d, 3390, d, 3300, m, 2230, aguda, m, 1670, i, 1590, i, 1515, i, 1485, m, 1465, m, 1430, d, 1410, m, 1315, d, 1305, d, 1285, d, 1260, d, 1235, d, 1165, d, 1135, d, 1085, d, 1055, d, 1025, m, 935, d, 875, d, 835, d, 800, d, 765, d, 740, d, 710, d, 675, d.

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.50-5.50 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>), 7.55 (d, 1H, J=8.0 Hz, H<sub>5</sub> bencénico), 7.64-8.00 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub> bencénicos y H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> piridínicos), 8.12 (s, 1H, H<sub>2</sub> piridínico), 9.80-10.00 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup> 268 (86%).

**3,4-[N,N'-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-diaminopiridina (10).**

U.V. (Dioxano)  $\lambda$  max 214, 247.5, 296.5 nm ( $\epsilon = 56818.5, 26859.7, 12052$ ).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3320, d, 3280, d, 2230, d, 1670, i, 1590, i, 1560, d, 1520, d, 1475, i, 1440, d, 1420, m, 1405, m, 1385, d, 1315, d, 1295, d, 1285, m, 1255, d, 1230, d, 1165, d, 1135, d, 1015, m, 935, d, 880, d, 855, m, 830, d, 800, d, 770, d, 675, d, 640, d.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.80-3.65 (banda ancha, intercambia con  $D_2O$ , los dos grupos -NH), 3.76 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 3.90 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 7.62 (d, ancho, 2H,  $J=8.0$  Hz,  $H_5$  y  $H_6$ , bencénicos), 7.75 (s, ancho, 2H,  $H_3$  y  $H_4$ , bencénicos), 7.93-8.20 (td, 3H,  $J_1, J_2 = 8.0$  Hz,  $H_5$  y  $H_6$ , bencénicos,  $J_3 = 5.5$  Hz,  $H_5$  piridínico), 8.50 (d, 1H,  $J=5.5$  Hz,  $H_6$  piridínico), 8.72 (s, ancho, 1H,  $H_2$  piridínico).

E.M. m/z (%)  $M^+427$  (19%).

**3-Nitro-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (11).**

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 250 ml perfectamente seco, provisto de termómetro y refrigerante, se colocaron 0.782 g (5.6259 mmoles) de 4-amino-3-nitropiridina (7), disueltos en 35 ml de piridina anhidra. A esta solución se le agregó lentamente y con agitación una mezcla de el cloruro de ácido (5) [formado a partir de 1 g (5.6497 mmoles) del ácido (4)] y 0.6864 g (5.6262 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina disueltos en 50 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se calentó a 50°C durante 3.5 hrs.; se dejó enfriar, se separó por decantación el sólido formado, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se secó por arrastre azeotrópico con tolueno anhidro. El sólido formado durante la reacción se recrystalizó de acetonitrilo obteniéndose 0.930 g de finas agujas. El residuo resultante de evaporar el disolvente se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno- hexano (1:1). Se obtuvieron 0.10 g más del sólido en forma de finas agujas y se recuperaron 0.188 g de 4-amino-3-nitropiridina (7). En total se obtuvo 1.03 g (81%) del producto esperado (11) de p.f.=244-246°C.

U.V. (Dioxano)  $\lambda_{max}$  214.5, 257, 314.5, 319 nm ( $\epsilon = 22002, 18799, 8494, 836.9$ ).

I.R. (KBr)  $cm^{-1}$  3240, m, 3120, d, 3070, d, 2220, aguda, m, 1700, i, 1600, i, 1570, i, 1530, m, 1495, i, 1470, d, 1440, i, 1410, m, 1350, i, 1310, d, 1285, m, 1230, m, 1185, d, 1130, m, 1070, d, 1050, m, 1020, m, 930, d, 870, m, 840, m, 760, m, 750, m, 680, m, 610, d.

R.M.N. (CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  4.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 7.56-7.75 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> bencénicos), 8.50 (d, 1H, J=8.5 Hz, H<sub>6</sub> bencénico), 8.92 (d, 1H, J=7.5 Hz, H<sub>2</sub> piridínico), 9.75-9.93 (m, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>5</sub> piridínicos).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup> 298 (4.3%).

**3Amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9).**

**Por reducción de 3-nitro-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (11).**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 1 g (3.3557 mmoles) de 3-nitro-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (11) . 0.05 g (0.8547 mmol) de cloruro de sodio, 0.2 g (3.5810 mmoles) de hierro en polvo y se suspendieron en una mezcla de 50 ml de etanol y 50 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo con agitación en un baño de aceite a 100°C. Se hicieron 4 adiciones más de 0.2 g de hierro en polvo, en intervalos de 0.5 hr.. La mezcla se reflujo durante 2 hrs. más; se filtró en caliente a través de algodón y el filtro se lavó con acetonitrilo caliente. El filtrado se evaporó al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-mezcla básica [cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio (60:20:1)] (90:10). Se obtuvieron 745 mg (83%) de la amina (9) , sólido de p.f.=183-186°C (desc.).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3600-2500, ancha, d, 3460, d, 3290, m, 3180-3080, ancha, d, 2230, aguda, m, 1670, i, 1630, d, 1580, i, 1515, i, 1485, m, 1465, m, 1440, d, 1420, d, 1410, m, 1315, m, 1305, m, 1285, m, 1265, m, 1235, m, 1170, d, 1135, d, 1085, d, 1055, d, 1025, m, 940, d, 915, d, 880, m, 835, m, 800, d, 760, d, 740, d, 680, m.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 5.00-5.25 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}_2$ ), 7.60 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $\text{H}_5$  bencénico), 7.68-7.98 (m, 4H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$  bencénico y  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  piridínico), 8.15 (s, 1H,  $\text{H}_2$  piridínico), 9.80-9.93 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}$ ).

**2-(4-Ciano-2-metoxifenil)-1H-imidazo(4,5-c)piridina (12)**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocaron 1 g (3.7313 mmoles) de 3-amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9), 10 ml de etilén glicol destilado y 0.5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó con agitación en un baño de aceite a 200°C, durante 10 min. Se dejó enfriar, se alcalinizó con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron al vacío; el residuo se secó por arrastre azeotrópico con tolueno anhidro. El producto crudo obtenido, se disolvió en 50 ml de metanol y se le agregó 50 ml de solución saturada de bisulfito de sodio, formándose una suspensión que se agitó durante 6 hrs.. Se evaporó el disolvente al vacío; el residuo se disolvió en la mínima cantidad de agua, se alcalinizó con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a pH=11-12 y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron al vacío. El sólido resultante se recristalizó de AcOEt-hexano, obteniéndose 750 mg (80%) del producto (12), sólido blanco de p.f.=189-192°C (desc).

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  246.5, 292, 301, 325, 337 h, nm ( $\epsilon = 12435, 14591, 14349, 17137.5, 13749$ ).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3700-2500, ancha, m. 2230, aguda, m. 1620, m. 1570, m. 1525, d. 1465, m, 1445, m, 1420, i, 1300, m, 1280, i, 1255, m, 1235, d, 1215, d, 1115, m, 1075, m, 1025, m, 915, m, 870, d, 815, m, 745, d, 715, d, 690, d, 625, d, 605, d.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-5.00 (banda ancha, intercambia con  $D_2O$ , -NH), 4.10 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7.63 (dd, 2H,  $J_1=8.5$  Hz, H<sub>5</sub> bencénico,  $J_2=5.5$  Hz, H<sub>7</sub> heterocíclico), 7.78 (s, ancho, 1H, H<sub>3</sub> bencénico), 8.37 (d, ancho, 1H,  $J=5.5$  Hz, H<sub>6</sub> heterocíclico), 8.52 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, H<sub>5</sub> bencénico), 9.05 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclico).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>250 (100%).

**2-(4-Ciano-2-hidroxifenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (13).**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocaron 150 mg (0.5597 mmol) de 3-amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzoil)]-aminopiridina (9) , y se calentaron en un baño de aceite a 210°C durante 8 min. Se enfrió, el producto crudo se disolvió en 40 ml de mezcla básica [cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio (60:20:1)] y se separó en 4 placas preparativas eluyendo dos veces con una mezcla de cloruro de metileno-mezcla básica (80:20). Se separaron dos productos principales, uno que revela de color anaranjado y el otro azul claro a la luz ultra-violeta. Por espectroscopía se encontró que el compuesto que revela de color anaranjado, corresponde al producto esperado (13) ; mientras que el compuesto que revela de color azul claro, se caracterizó como 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (14) . Obteniéndose de (13) 105 mg (75%) con p.f.=284-286°C y de (14) 15.5 mg (12%) con p.f.=327-330°C (desc.).

**2-(4-Ciano-2-hidroxifenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (13).**

U.V. (Etanol)  $\lambda_{max}$  227, 250, 259 h, 269 h, 292.5 h, 302, 336, 340 nm ( $\epsilon = 32396.6, 16471, 16062, 12543, 15876, 20103, 19153, 19524.7$ ).

I.R. (KBr)  $cm^{-1}$  3700-3300, ancha, d, 3050, d, 2230, aguda, m, 1640, m, 1505, d, 1460, d, 1430, m, 1380, m, 1325, m, 1290, m, 1260, m, 1160, d, 1135, d, 1080, d, 965, d, 945, d, 905, d, 855, m, 845, m, 820, m, 770, d, 720, d, 705, d, 630, d, 615, d.

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.75-4.00 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -OH), 4.28 (s, ancho, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 7.30-7.50 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> bencénicos), 7.92 (d, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>7</sub> heterocíclico), 8.23 (d, ancho, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>6</sub> heterocíclico), 8.48 (d, 1H, J=8.0 Hz, H<sub>8</sub> bencénico), 9.16 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclico).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>250 (100%).

**2-(4-Ciano-2-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (14).**

U.V. (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max 218.5, 229 h, 250.5 h, 290, 298, 332, 343.5, 370 h, 381 h, nm ( $\epsilon$  = 26977.6, 24860, 13989, 17299, 18187, 13900, 14203, 20395, 3098).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3650-2300, ancha, m, 3500, d, 2220, aguda, m, 1630, m, 1570, m, 1530, d, 1440, m, 1370, m, 1320, m, 1290, m, 1260, m, 1140, d, 1075, d, 1025, d, 945, d, 810, m, 770, d, 720, d, 690, d.

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.00-7.20 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH), 7.30-7.56 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> bencénicos), 7.85 (d, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>7</sub> heterocíclico), 8.38 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=7.0 Hz, H<sub>6</sub> heterocíclico, J<sub>2</sub>=8.0 Hz, H<sub>8</sub> bencénico), 9.11 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclico).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>236 (100%).

**2-(2-Benciloxi-4-cianofenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (16).**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron 200 mg (0.80 mmol) de 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (13) y 20 ml de etanol. La mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite a 65°C durante 10 min. Se le agregaron 2.4 ml (1.5 eq.) de una solución acuosa de NaOH 0.5 M y se dejó agitando durante 2 hrs. en el baño de aceite a 65°C. Se evaporó el disolvente al vacío; la sal formada (15) se disolvió en 15 ml de dimetilformamida anhidra y se le adicionaron a temperatura ambiente y con agitación 0.1 ml (1.1 eq.) de bromuro de bencilo. Se dejó agitando durante 1 hr.. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó a pH=7.0 con solución de HCl al 10% . Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se secó por arrastre azeotrópico con tolueno anhidro. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-mezcla básica [cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio, (60:20:1)] (90:10). Se obtuvieron 50 mg del compuesto (13) (materia prima) y 145 mg (71%) del producto bencilado (16) , sólido blanco de p.f.=218-220°C.

U.V. (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{max}$  221.5, 247.5, 302.5, 314 nm ( $\epsilon$  = 37375, 16194, 13499, 26454.5).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3500-2600, ancha, d, 3040, d, 2910, d, 2850, d, 2220, aguda, m, 1630, i, 1555, d, 1500, m, 1460, m, 1430, i, 1400, i, 1375, d, 1345, d, 1325, i, 1280, i, 1260, m, 1235, d, 1165, d, 1145, d, 1080, m, 1030, i, 895, d, 850, m, 820, m, 770, d, 745, m, 700, d, 625, d.

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.23 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 5.33 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 7.15-7.85 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> bencénicos, H<sub>7</sub> heterocíclico y los 5 hidrógenos del anillo bencílico), 8.05 (d, ancho, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>6</sub> heterocíclico), 8.25 (d, 1H, J=8.5 Hz, H<sub>6</sub> bencénico), 9.02 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclico).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>340 (2.5%).

Análisis Elemental:

% Calculado: C, 74.10 %, H, 4.74 %, N, 16.46 %.

% Encontrado: C, 73.87 %, H, 4.89 %, N, 16.23 %.

**2-(4-formil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (17).**

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 100 ml, provisto con termómetro y embudo de adición, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 10 ml de tetrahidroturano (THF) anhidro y 50 mg (1.316 mmoles) de hidruro doble de litio y aluminio. A esta suspensión se adicionaron a temperatura ambiente (20-22°C) y agitando, 50 mg (0.2 mmol) de 2-(4-ciano-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (12) disueltos en 50 ml de THF anhidro; sin dejar subir la temperatura hasta la ambiente y se dejó agitando durante 1 hr., al cabo de lo cual la reacción había terminado. Se agregó solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , hasta que cesó la efervescencia y se formó un precipitado; se filtró y el sólido se lavó con THF destilado; el filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó en placa preparativa, eluyendo tres veces con cloruro de metileno-mezcla básica (cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio (60:20:1)) (80:20). Se obtuvieron 20 mg (40%) del compuesto (17), sólido con p.f.=170-173°C.

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda$  max 246.5, 293, 312, 315.5, 326.5 h, nm ( $\epsilon$  = 9297, 13255, 14428, 14355, 12785.6).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3600-2800, ancha, m, 2850, d, 2915, d, 1685, m, 1575, d, 1525, d, 1500-1350, ancha, m, 1280, d, 1160, d, 1070, d, 1025, d, 825, d, 780, d.

R.M.N. ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.00-4.35 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , -NH), 4.18 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 7.67-7.87 (m, 3H,  $\text{H}_7$  heterocíclico,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$  bencénicos), 8.45 (d, ancho, 1H,  $\text{J}=6.0$  Hz,  $\text{H}_6$  heterocíclico), 8.63 (d, 1H,  $\text{J}=8.5$  Hz,  $\text{H}_6$  bencénico), 9.12 (s, ancho, 1H,  $\text{H}_4$  heterocíclico), 10.16 (s, 1H, -CO-H).

E.M. m/z (%)  $\text{M}^+$ 253 (100%).

**2-(4-Carboximetoxi-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (18).**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml perfectamente seco, se colocaron 400 mg (1.6 mmoles) de 2-(4-ciano-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (12). Se disolvieron en 60 ml de metanol absoluto y se saturó la solución con ácido clorhídrico gas. Terminada la saturación se calentó a reflujo, durante 4 hrs.. La reacción se siguió por espectroscopía en el infrarrojo (ya que tanto la materia prima como el producto presentan el mismo Rf.). Se evaporó el metanol al vacío; el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó a pH=12 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se recristalizó de AcOEt-hexano, obteniéndose 275 mg (61%) del producto (18), sólido blanco de p.f.=203-205°C.

U.V. (CH<sub>3</sub>OH) λ max 247 h, 251.5 h, 292.5, 303, 326.5, 338 h, nm (ε = 13333, 12592, 16090.5, 15605, 16495, 13535).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3500-3000, ancha, m, 3430, d, 2950, d, 1715, i, 1615, m, 1585, m, 1525, d, 1460, m, 1425, i, 1350, d, 1290, i, 1235, i, 1185, d, 1120, m, 1070, m, 1030, i, 990, m, 920, m, 890, m, 850, d, 810, m, 790, m, 775, m, 750, i.

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.95 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 4.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 7.63-7.86 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> bencénicos y H<sub>7</sub> heterocíclica), 8.40 (d, 1H, J=6.0 Hz, H<sub>6</sub> heterocíclica), 8.55 (d, 1H, J=9.0 Hz, H<sub>6</sub> bencénico), 9.05 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclica), 12.00-13.00 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>283 (100%).

**2-(4-Carbometoxi-2-hidroxifenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (13).**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml perfectamente seco, se colocaron 500 mg (2.0 mmoles) de 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)-5-metilimidazo[4,5-c]piridina (13), disueltos en 50 ml de metanol absoluto. La solución se saturó con ácido clorhídrico gas y se calentó a reflujo durante 8 hrs.. Se enfrió, se evaporó el disolvente al vacío, se agregaron 50 ml de metanol absoluto, se saturó nuevamente con ácido clorhídrico gas y se volvió a calentar a reflujo durante 8 hrs. más, al cabo de lo cual la reacción había terminado. Se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó a pH=10-11 con solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5 % y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se recristalizó de metanol, obteniéndose 305 mg (54%) del producto (19), sólido en forma de finas agujas de color verde limón con p.f.=262-264°C (desc.).

U.V. (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max 226.5, 250, 259.5, 270, h, 295 h, 305, 343 nm ( $\epsilon$  = 32235, 17965.7, 15867, 13961, 18645, 21821, 18601.6).

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3020, d, 2950, d, 1715, i, 1630, i, 1580, i, 1510, i, 1430, i, 1390, i, 1310, i, 1210, i, 1160, i, 1125, i, 1110, i, 985, i, 890, m, 850, i, 820, i, 795, i, 780, i, 755, i.

R.M.N. (DMSO-d<sub>2</sub>)  $\delta$  3.35 (banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -OH), 3.92 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 4.32 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 7.50-7.66 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> bencénicos), 7.93 (d, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>7</sub> heterocíclico), 8.25 (d, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>6</sub> heterocíclico), 8.48 (d, 1H, J=9.0 Hz, H<sub>2</sub> bencénico), 9.15 (s, ancho, 1H, H<sub>4</sub> heterocíclico).

E.M. m/z (%) M<sup>+</sup>283 (100%).

**2-(4-hidroximetilfenil)-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (20).**

En un matraz de fondo redondo 3 bocas de 100 ml, provisto con termómetro y embudo de adición, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 10 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro y 110 mg (2.895 mmoles) de hidruro doble de litio y aluminio. La mezcla se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se le adicionaron lentamente y agitando 200 mg (0.709 mmol) de 2-(4-carbometoxi-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (18) disueltos en 50 ml de THF anhidro sin dejar subir la temperatura a más de  $0^{\circ}\text{C}$ . Terminada la adición se dejó subir la temperatura a la ambiente y se dejó agitando durante 1.5 hrs., al cabo de lo cual la reacción había terminado. Se agregó solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hasta que cesó la efervescencia y se formó un precipitado; se filtró y el sólido se lavó con THF destilado. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se recristalizó de AcOEt-hexano. Se obtuvieron 100 mg (56%) del producto (20), sólido blanco de p.f. =  $118-120^{\circ}\text{C}$  (desc.).

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  212, 240.5, 246 h, 282.5, 290, 311.5, 324.5 h, nm ( $\epsilon = 36402, 16168, 14950.7, 15300, 17351, 20049, 14335$ ).

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3500-3000, ancha, m, 1620, m, 1595, d, 1580, d, 1540, d, 1460, m, 1425, m, 1350, d, 1285, m, 1260, m, 1235, d, 1165, d, 1085, d, 1070, m, 1030, m, 920, d, 810, m, 695, d.

R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.05 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.60 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.25-5.70 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz,  $\text{H}_2$  bencénico), 7.28 (s, ancho, 1H,  $\text{H}_3$  bencénico), 7.63 (d, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $\text{H}_7$  heterocíclico), 8.35 (dd, 2H,  $J_1=6.0$  Hz,  $\text{H}_6$  heterocíclico,  $J_2=8.5$  Hz,  $\text{H}_5$  bencénico), 9.00 (s, ancho, 1H,  $\text{H}_4$  heterocíclico), 12.00-13.00 (banda ancha, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}$ ).

E.M. m/z (%)  $M^+255$  (100%).

## CONCLUSIONES.

Se prepararon ocho compuestos con la estructura de 2-fenil-imidazo[4,5-c]piridina, de los cuales seis de ellos no han sido reportados hasta ahora en la literatura.

Las imidazo[4,5-c]piridinas obtenidas se sintetizaron utilizando el intermediario común 3-amino-4-[N-(4-ciano-2-metoxibenzil)]aminopiridina (9). Se hicieron mejoras a la preparación de esta sustancia al reducir el nitrocompuesto correspondiente y no como marca la literatura<sup>48</sup> condensando la 3,4-diaminopiridina y el cloruro de ácido (5).

Las imidazo[4,5-c]piridinas sintetizadas se someterán a las correspondientes pruebas biológicas para conocer su actividad como inhibidores de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa gástrica y consecuentemente saber si pueden funcionar como compuestos potencialmente antiúlcera.

## BIBLIOGRAFIA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 . **Gastroenterología 85.** Semana Nacional del Cincuentenario. Asociación Mexicana de Gastroenterología, (1985), p. 21-39.
- 2 . Wolff, M. E.; **Buger's Medical Chemistry**, Ed. Manfred E. Wolff, 4th ed., V. 3, p. 361, John Wiley and Sons, New York (1980).
- 3 . Ivey, K. J.; **Am. J. Med.**, V. 58, p. 389-97, (1975).
- 4 . Bailey, D. M.; **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, V. 20, p. 93-105, Academic Press, E.U.A. (1985).
- 5 . *ibid.*, V. 22, p. 191-200, (1987).
- 6 . Sanfilippo, P. J., et al.; **J. Med. Chem.**, V. 31, p. 1778-85, (1988).
- 7 . Sachs, G.; **N. Eng. J. Med.**, V. 310, p. 785-86 (1984).
- 8 . Kaminski, J. J., et al.; **J. Med. Chem.**, V. 28, p. 876, (1985).
- 9 . Im, W. B., et al.; **Biochim. Biophys. Acta.**, V. 770, p. 65-72, (1984).
- 10 . **J. Med. Chem.**, V. 29, p. 8, (1986).
- 11 . Lauritsen, K., et al.; **N. Eng. J. Med.**, V. 312, p. 958-61, (1985).

12. *Drugs. Fut.*, V. 10, No. 6, p. 474-75, (1985).
13. *Ibid.*, V. 12, No. 1, p. 34-36, (1987).
14. Matsuishi, N., et al.; *Pat. JP 62,145,084.*, Junio 29, (1987). [C.A. 108: 186738 y].
15. Matsuishi, N., et al.; *Pat. JP 63,146,883.*, Junio 18, (1988). [C.A. 109: 170436 h].
16. Malsubara, S., et al.; *Physiol. Plant.*, V. 42, No. 1, p. 114-18, (1978). [C.A. 88: 84482 m].
17. Foks, H.; Janowiec, M.; *Acta. Pol. Pharm.*, V. 35, No. 3, p. 281-8, (1978). [C.A. 90: 168536 m].
18. Montgomery, J. A., et al.; *J. Med. Chem.*, V. 25, No. 6, p. 626-9, (1982).
19. Czarnocka-Janowicz, A., et al.; *Acta. Pol. Pharm.*, V. 40, No. 1, p. 21-31, (1983). [C.A. 99: 158326 q].
20. Cantoni, G. L.; Montgomery, J. A.; *Pat. U.S. 4,386,093.*, Mayo 31, (1983). [C.A. 99: 64294 a].
21. Czarnocka-Janowicz, A.; Janowiec, M.; *Acta. Pol. Pharm.*, V. 40, No. 1, p. 7-14, (1983). [C.A. 99: 175662 p].
22. De Clercq, E.; Montgomery, J. A.; *Antiviral Res.*, V. 3, No. 1, p. 17-24, (1983). [C.A. 99: 218 w].
23. Robertson, D. W.; Hayes, J. S.; *Pat. Brit. G.B. 2,119,377.*, Nov. 16, (1983). [C.A. 100: 103347 f].

24. King, W.R.; *Pat. Eur. EP 79,063.*, Mayo 18, (1983). [C.A. 100:22681 b].
25. Robertson, D.W., et al.; *J. Med. Chem.*, V. 28, No. 5, p. 717-27, (1985).
26. Robertson, D.W.; *Pat. Brit. G.B. 2,146,329.*, Abril 17, (1985). [C.A. 103:141957 z].
27. Krenitsky, T. A., et al.; *J. Med. Chem.*, V. 29, No. 1, p. 138-43, (1986).
28. Robertson, D.W.; *Pat. Eur. EP 155,094.*, Sep. 18, (1985). [C.A. 104:68863 e].
29. Uchida, M., et al.; *Pat. Jpn. JP. 61,145,182.*, Jul. 2, (1986), [C.A. 105:208888 q].
30. Robertson, D. W., et al.; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, V.21, No. 3, p. 223-29, (1986).  
[C.A. 105:90806 f].
31. Marquez, V.; *Pat. U.S. US 867,583.*, Agosto 29, (1986). [C.A. 106:176812 n].
32. Yutlov, Y. M., et al.; *Pat. U.S.S.R. SU 1,648,743.*, Dec. 23, (1986). [C.A. 106:156470 w].
33. Temple, C., Jr., et al.; *J. Med. Chem.*, V. 30, No. 10, p. 1746-51, (1987).
34. Binder, D.; Rovenszky, F.; *Pat. Eur. EP. 219,747.*, Abril 29, (1987). [C.A. 107:77801 x].
35. Allan, G., et al.; *Br. J. Pharmacol.*, V.93, No. 2, p. 387-98, (1988). [C.A. 108:143081 m].
36. Hasobe, M., et al.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, V. 31, No. 11, p. 1849-51, (1987).  
[C.A. 108:31319 p].

37. Ozden, S., et al.; *FABAD Farm. Bilimler Derg.*, V. 13, No. 1, p. 299-309, (1988). [C.A. 109: 16591 y].
38. Goedde, J. A.; Greene, J. M.; *Pat. U.S. US 4,740,599.*, Abril 26, (1988). [C.A. 109: 93012 n].
39. Manley, P. W.; Porter, R. A.; *Pat. Eur. EP. 260,613.*, Marzo 23, (1988). [C.A. 109: 73438 c].
40. Weidenhagen, R.; Weeden, U.; *Ber.*, V. 71 B, p. 2347, (1938).
41. *Ibid.*, V. 75, p. 1936, (1942).
42. Yutilov, Y. M.; Kovaleva, L. I.; *Pat. U.S.S.R. 566,842.*, Julio 30, (1977). [C.A. 88: 22904 s].
43. Yutilov, Y. M.; Shcherbina, L. I.; *Khim. Geterotsiki. Soedin.*, V. 5, p. 639-45, (1987). [C.A. 108: 112331 p].
44. Stetsenko, A. V.; Miroshnichenko, N. S.; *Ukr. Khim. Zh.*, (Russ. Ed.), V. 39, p. 703, (1973). [C.A. 79: 105515 f].
45. Chatterjee, S. K., et al.; *Indian J. Chem.*, V. 3, p. 138, (1965). [C.A. 63: 5628 f].
46. Berner, H., et al.; *J. Med. Chem.*, V. 16, p. 1296, (1973).
47. Middleton, R. W.; Wibberley, D. G.; *J. Heterocycl. Chem.*, V. 17, No. 8, p. 1757-60, (1980).
48. Barraclough, P., et al.; *Tetrahedron Lett.*, V. 27, No. 49, p. 5997-6000, (1986).

49. Yut'lov, Y. M.; Shcherbina, L. I.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, V. 12, p. 1695, (1981). [C.A. 96: 85470 h].
50. Rousseau, R. J.; Robins, R. K.; *J. Heterocycl. Chem.*, V. 2, p. 196, (1965).
51. Barlin, G. B.; *J. Chem. Soc.*, V. (B), p. 285, (1966).
52. Miroshnichenko, N. S.; et al.; *Ukr. Khim. Zh.* (Russ Ed.), V. 39, p. 350, (1973). [C.A. 79: 32233aj].
53. Montgomery, J. A.; Hewson, K.; *J. Med. Chem.*, V. 8, p. 708, (1965).
54. *Ibid.*, V. 9, p. 105, (1966).
55. Vohra, M. M.; et al.; *J. Med. Chem.*, V. 8, p. 296, (1965).
56. Imscher, K.; et al.; *Pat. Eur. EP. 82,369.*, Junio 29, (1983). [C.A. 100: 6509 c].
57. Stanovnik, B.; et al.; *Heterocycles.*, V. 22, No. 7, p. 1545-54, (1984). [C.A. 101: 191833 k].
58. Yut'lov, Y. M.; et al.; *Pat. U.S.S.R. 717,055.*, Feb. 25, (1980). [C.A. 93: 204646 v].
59. Ignatenko, A. G.; et al.; *Deposited Doc. VINITI*, p. 296, (1980). [C.A. 94: 156825 z].
60. Smalley, R. K.; *J. Chem. Soc.*, V. (C), p. 80, (1966).
61. Rousseau, R. T.; et al.; *J. Heterocycl. Chem.*, V. 11, p. 233, (1974).

62. Cook, P. D.; Robins, R. K.; **J. Org. Chem.**, V. 43, p. 289, (1978).
63. Murakami, M., et al.; **Chem. Pharm. Bull.**, V. 19, No. 8, p. 1696-9, (1971).
64. Harris, M. G.; Stewart R.; **Can. J. Chem.**, V.55, p. 3800-3806, (1977).
65. Albert, A.; Barlin, G. B.; **J. Chem. Soc.**, p. 5156-5166, (1963).
66. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; **"Advanced Organic Chemistry"**, 2a. Ed., Plenum Press, New York (1983). p. 118-20.
67. Hudlicky, M.; **"Reductions in Organic Chemistry"**, Ellis Horwood (1984).