

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

SINTESIS DE ESTERES DEL ACIDO SALICILICO
CON POSIBLE ACCION ANTICOAGULANTE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

GABRIEL RENE GUZMAN MARTINEZ

México, D. F.

1977



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tesis 1977
M-1808 201
ECHA _____
RSC _____
I _____



QUIMICA

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	PROF. MARIA LUISA GARCIA PADILLÁ
VOCAL	PROF. JUAN JOSE MANDOKI W.
SECRETARIO	PROF. JORGE REYES LOPEZ
1 ER. SUPLENTE	PROF. CARMEN RIVERA DE REYES
2 DO. SUPLENTE	PROF. GRISELDA MEJIA LEAL.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

DE LA FACULTAD DE QUIMICA

SUSTENTANTE	GABRIEL RENE GUZMAN MARTINEZ
ASESOR DEL TEMA	DR. JORGE REYES LOPEZ

A MIS PADRES

Con todo mi amor y como
un tributo de gratitud
a sus sacrificios

A MIS HERMANOS Y PRIMOS

A MIS AMIGOS Y
COMPAÑEROS

DR. JORGE REYES L.

Con gratitud y reconocimiento
a sus valores humanos y profesionales
puestos de manifiesto en la realización
del presente trabajo

I N D I C E

	Pág.
I .- INTRODUCCION	1
II .- GENERALIDADES	5
Parte Farmacológica	6
Discusión Química	24
III .- PARTE EXPERIMENTAL	35
IV .- CONCLUSIONES	44
V .- BIBLIOGRAFIA	46

I.- INTRODUCCION

La incidencia cada día más grande de accidentes trombo-embólicos (1,2,3,4) tanto espontáneos como consecutivos de la administración de estrógenos (empleados en anticonceptivos orales y en el tratamiento del cáncer prostático), constituye un estímulo importante en la investigación de fármacos anticoagulantes -- que puedan ser útiles en la prevención de tales accidentes, ya -- que los medicamentos existentes aún presentan inconveniencias --- (5,6,7).

La heparina no es eficaz por vía oral, por lo cual debe --- darse por vía parenteral, molesta para el paciente sobre todo -- en tratamientos largos. Su costo es alto. Es un fármaco de acción corta.

Los anticoagulantes orales, cumarinas e indandiona, presentan el efecto terapéutico por lo menos doce horas después de administrados. Su acción persiste, lo cual representa un gran riesgo en caso de accidentes hemorrágicos. Se requieren determinaciones diarias del " tiempo de protrombina ", las que deben realizarse por un técnico competente, pues se trata de un procedimiento delicado. Una misma dosis puede causar efectos de magnitud muy diferente en distintos pacientes.

Los salicilatos, ácido acetilsalicílico y salicilato de sodio entre ellos, presentan un efecto anticoagulante débil y de corta duración, para el cual se necesitan dosis altas que

involucran, como es obvio, efectos colaterales indeseados.

Así, aún no se ha llegado a obtener el anticoagulante ideal, el cual debe cumplir los siguientes requisitos (8,9):

- 1) Ser efectivo tanto por la vía oral como parenteral.
- 2) Que su efecto terapéutico se presente rápido, preferentemente antes que transcurra una hora de su administración.
- 3) Presente amplio margen de seguridad, libre de efectos colaterales y tóxicos.
- 4) No tenga acción acumulativa, ni origine toxicidad crónica.
- 5) Que exista una relación cuantitativa previsible entre la dosis y el efecto anticoagulante, y uniformidad en la respuesta de un paciente a otro.
- 6) Que la acción tenga larga duración, de tal forma que se pueda mantener fácil y uniformemente el efecto anticoagulante deseado.
- 7) La determinación de la actividad anticoagulante pueda hacerse mediante pruebas sencillas, rápidas y baratas, al alcance del paciente, sin requerir controles de laboratorio.
- 8) El efecto anticoagulante debe cesar tan pronto se suspenda la administración del medicamento o bien cuando se suministre un fármaco antagonista atóxico.
- 9) Bajo costo.

De lo anterior, el objetivo del presente trabajo es:

I.- Obtener compuestos que nos acerquen un poco más a este anticoagulante "ideal".

II.- G E N E R A L I D A D E S .

PARTE FARMACOLOGICA

A) MECANISMO DE LA COAGULACION

La coagulación de la sangre (10), es un importante mecanismo defensivo y constantemente está protegiéndonos contra excesivas hemorragias. Si nosotros tomáramos una muestra de sangre y la colocáramos en un recipiente, rápidamente coagularía y sin embargo, éste proceso sólo ocurre en condiciones anormales en el sistema vascular intacto.

Cuando se desarrolla un coágulo en un vaso sanguíneo el problema de la trombosis se presenta y sin un sistema efectivo que lo elimine, el infarto sobrevendrá, con la subsecuente necrosis de los tejidos no irrigados por la sangre.

Los émbolos pueden alojarse en áreas vitales para el cuerpo. La muerte puede entonces provenir de la trombosis original o de la subsecuente embolia.

La facilidad con la cual un coágulo se disuelve en un vaso sanguíneo no ha sido establecida, aunque podemos observar que si colocamos a uno de ellos en un tubo de ensayo, al cabo de cierto tiempo éste se disolverá. En una situación opuesta, la coagulación de la sangre puede no ocurrir normalmente y un sujeto sangraría excesivamente a la menor lesión.

Un adecuado tratamiento de los desórdenes hemorrágicos o trombóticos involucra la terapia a base de fármacos. El uso racional de ellos, está basado en el conocimiento de los concep

tos fundamentales del mecanismo de la coagulación y la disolución de coágulos sanguíneos.

Los cambios físicos y químicos que dan por resultado la formación del coágulo de sangre han sido objeto de muchas investigaciones y especulaciones por siglos, pero no han sido aún bien entendidos.

Malpighi (1666), fué uno de los primeros en considerar éste problema(11,12), y en el siglo XVIII, Petit, Hewson, Chaptal y Hunter se preocuparon por él. En la siguiente centuria, Buchanan, Lister, Denis y Hammarsten hicieron grandes contribuciones sobre este tema, los cuales en conjunto fortalecieron el concepto propuesto por Alexander Schmidt (1892): La coagulación de la sangre es la consecuencia de una serie de reacciones, que culminan en la conversión de fibrinógeno a fibrina por la acción de un fermento llamado trombina. Se reconoció que esta proteína no se encuentra presente como tal en la sangre, sino como un inactivo precursor, protrombina, la cual es activada por otra substancia, probablemente de naturaleza lipóide.

Posteriormente al admitir que el calcio juega un importante papel en la coagulación, Morawitz (1905), desarrolló la teoría clásica de este mecanismo, el cual explica en base a cuatro componentes: Tromboplastina, calcio, protrombina y fibrinógeno.

En el concepto moderno la coagulación se concibe como un

proceso dinámico, en el cual fuerzas positivas que nos llevan a la coagulación son antagonizadas por fuerzas contrarias negativas. Las segundas incluyen anticoagulantes naturales y agentes que remueven el coágulo formado. Los fundamentos para este concepto (13), fueron desarrollados por Howell (1910).

Se ha puesto en claro que hay más de cuatro factores involucrados en la coagulación; ésta idea fue propuesta en un principio por Nolf (1908), y más tarde respaldada por Bordet (14).

Se han demostrado inequívocamente algunos pasos del proceso de coagulación de la sangre:

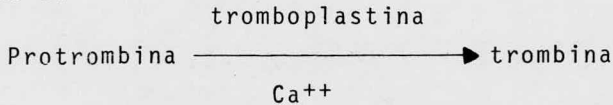
- 1) El paso final es la conversión del fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina, proteína insoluble.
- 2) Esta conversión es catalizada por la trombina, enzima proteolítica que separa un pequeño péptido de la molécula del fibrinógeno y así produce la "fibrina monómera"; los monómeros de ésta se polimerizan y constituyen la fibrina insoluble.
- 3) La trombina se deriva entera y exclusivamente de la protrombina, componente normal del plasma.

Las interacciones que preceden y que son necesarias para la activación de la protrombina en trombina son complicadas y objeto de controversia. Varias teorías se han expuesto para la explicación de estos fenómenos:

a) TEORIA DE MORAWITZ (15).

La clásica teoría de la coagulación de la sangre como Morawitz la propuso en 1905 es todavía aceptable en principio. Esta es representada en la Figura No. 1:

Etapa I.-



Etapa II.-

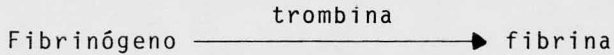


Figura No. 1

Cuando se produce una herida y la sangre se derrama, las plaquetas o los tejidos dañados liberan una enzima (tromboplastina), la que, en presencia de calcio, produce otra enzima en el plasma (trombina), a partir de un precursor (protrombina).

La trombina convierte al fibrinógeno, otra proteína plasmática, en fibrina insoluble, la cual forma la parte medular del coágulo.

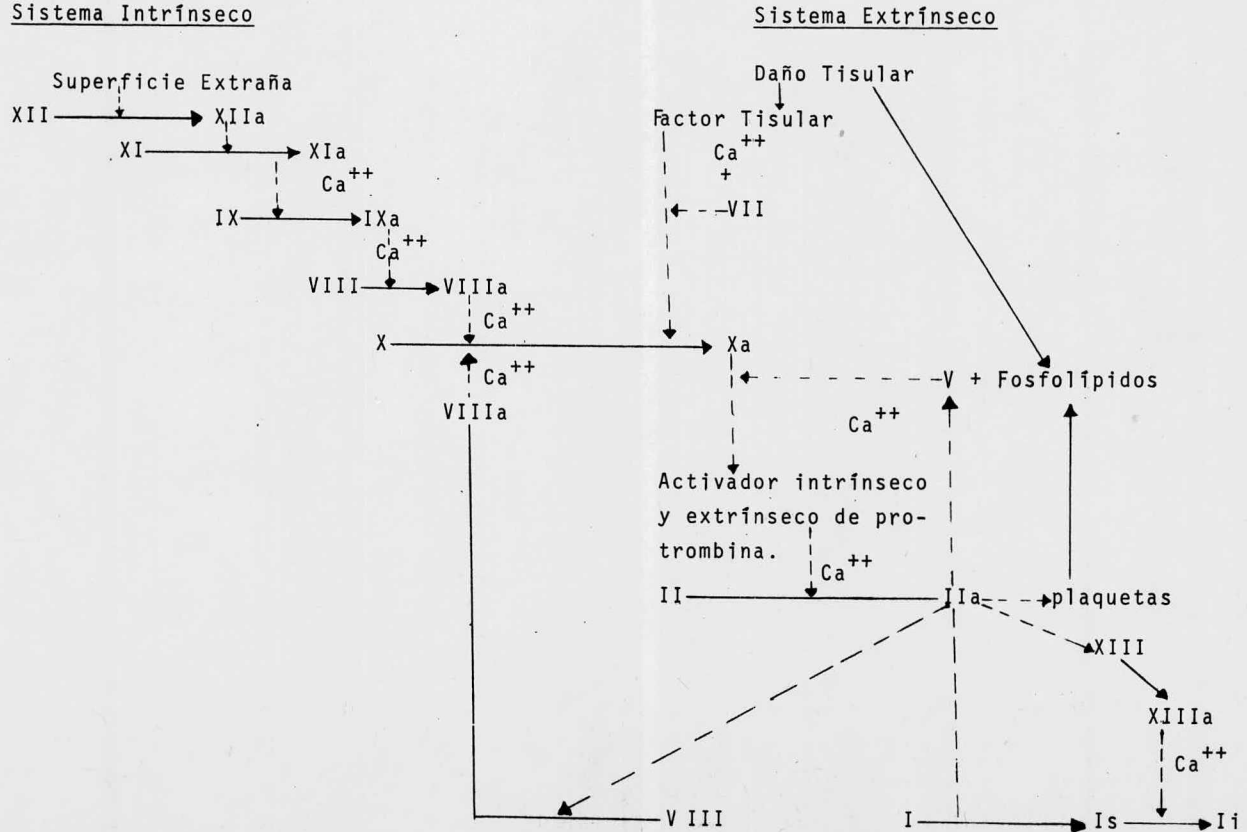
b) TEORIA DE LA CASCADA.

Esta teoría está basada en los esquemas propuestos por -- Biggs y Mac Farlane (16,17,18) y Davie y Ratnoff (19). Las reacciones involucradas están resumidas en la Figura No. 2.

Los investigadores arriba citados distinguieron dos cami-

Figura No. 2

Diagrama que representa el proceso de la coagulación, según la "Teoría de la Cascada" de Macfarlane. La anotación "a" se refiere al producto activado; IIa es la Trombina; Is es la Fibrina soluble; Ii es Fibrina insoluble. Las líneas continuas indican transformación y las líneas interrumpidas acción.



nos en el proceso de la coagulación, el intrínseco y el extrínseco; ambos llevan a la formación del activador de protrombina.

Los compuestos de la sangre, por contacto con una superficie extraña dan lugar al activador intrínseco de protrombina; los tejidos dañados producen el activador extrínseco.

El proceso de la coagulación se inicia cuando la sangre entra en contacto con superficies extrañas (de las cuales el vidrio es una de las más activas, 20) o bien cuando hay rotura de tejidos. En el primer caso, el factor XII es activado, sus moléculas se separan (21), y los grupos activos quedan al descubierto tan pronto como son absorbidos por superficies cargadas negativamente (22). Se cree que este proceso es reversible.

El factor XII activado da lugar, sucesivamente, a la activación de los factores XI y IX. Esto es seguido por la activación del factor VIII, el cual hace lo mismo con el factor X.

Posteriormente, con la intervención de los factores III (de plaquetas), IV, V y X activado se forma el activador intrínseco de protrombina. Este lleva a cabo la conversión de protrombina a trombina (23).

En el sistema extrínseco al ocurrir el daño tisular, las células liberan un compuesto (en el tejido cerebral se ha demostrado que es una lipoproteína, 24), el cual reacciona con los factores VII, IV, X y V, para formar un potente activador de protrombina (25). Este, junto con el calcio plasmático transfor-

man la protrombina en trombina, (23).

En la coagulación del fibrinógeno, siguiente paso, al menos tres fases están involucradas. Primero la trombina rompe enlaces peptídicos del fibrinógeno, liberándose cuatro péptidos, dos A y dos B (26). Esto posiblemente descubre los sitios activos de la fibrina, permitiendo que ellos se unan y formen enlaces. Entonces la segunda fase se inicia.

Por microscopía electrónica se ha demostrado que las moléculas de fibrina se polimerizan (27), alineándose en fibras entrelazadas por débiles puentes de hidrógeno. Esta reacción es reversible. Se produce así un coágulo frágil, soluble en urea, por lo cual se le llama fibrina soluble.

En la tercera fase se logra la estabilización de la fibrina. La trombina participa nuevamente, esta vez catalizando la conversión del factor XIII (28) a su forma activa (factor estabilizante de fibrina, fibrinasa). La acción de éste factor es enzimática (29). La enzima es una transamidasa (28), encargada de formar enlaces peptídicos entre los grupos γ -carboxílico de la glutamina y los grupos amino del éster etílico de la glicina. Esto une a las subunidades del coágulo de fibrina mediante enlaces covalentes, formándose así una gel espesa y firme, insoluble en urea, designándosele por ello como fibrina insoluble.

c) TEORIA DE LAS AUTOPROTROMBINAS.

Esta teoría propuesta por Seegers y colaboradores no varía

demasiado de la mencionada en el inciso b (17). Las diferencias básicas son las siguientes:

Seegers pensó que la activación (30,31) de la protrombina se debía a una degradación proteolítica de la molécula, la cual se realizaba a través de un proceso de autocatálisis regulado por retroalimentación.

El no creía que los factores XII, IX y X existieran en el plasma normal. Consideró que la protrombina era un sistema molecular (32), en el cual estaban contenidos los factores anteriormente mencionados en forma de subunidades y de las que se han descrito tenemos (33,34): autoprotrombina I (factor VII), autoprotrombina II (factor IX) y autoprotrombina C (factor X).

Fuera de esta teoría están los factores XI y XII, considerados en la teoría de la cascada.

La forma en la cual las primeras trazas de trombina se forman, no ha sido bien esclarecida aunque se cree que superficies extrañas y substancias encontradas en plaquetas y tejidos puedan iniciarla.

B) FARMACOS ANTICOAGULANTES. MECANISMO DE ACCION.

Diversos autores han clasificado a los fármacos anticoagulantes en tres clases (7, 15):

- 1) Los que actúan in vitro: citrato, oxalato.
- 2) Los que actúan in vivo cuando se administran al organismo: Las cumarinas e indandionas.

3) Los anticoagulantes que actúan in vitro e in vivo: La heparina.

De las tres clases de anticoagulantes citados, son de mayor importancia la segunda y la tercera, que se utilizan esencialmente para la prevención y tratamiento de las trombosis.

En el presente trabajo también se hará referencia, desde luego, a los salicilatos, a cuyo grupo pertenecen los compuestos por nosotros sintetizados. Estas sustancias, como puede observarse, están fuera de la clasificación anteriormente mencionada.

Heparina

La heparina actúa directamente sobre el proceso de la coagulación; agregada a sangre fresca in vitro alarga el tiempo de coagulación y a la concentración de 1:10,000 la impide totalmente, lo que ha sido aprovechado para efectuar exámenes de laboratorio.

In vivo, inyectada por vía intravenosa, el tiempo de coagulación se alarga y la intensidad y duración del efecto son proporcionales a la dosis, pero en general dicha duración es breve, y así, con una dosis de 10,000 U.I. (unos 100 mg), el efecto comienza a los pocos segundos de la inyección, alcanza el máximo entre los 5 ó 10 minutos y dura 2 a 3 horas; por vía intramuscular o subcutánea (profunda), la duración de acción es mayor.

La heparina interfiere directamente en el proceso de la - coagulación sanguínea en tres formas (7, 35):

- a) Inhibiendo la formación del activador intrínseco de la - protrombina (tromboplastina sanguínea, 16). Esto impide a su vez la conversión de la protrombina en trombina. Trabajos publicados explican que tal inhibición se debe a la acción, también inhibitoria, que sobre los factores V, IX y XI tiene la heparina (36).
- b) La heparina antagoniza la acción de la trombina, impidiendo la transformación del fibrinógeno, a fibrina (37). Para lograr tal efecto la heparina requiere de la acción de una alfa globulina plasmática, conocida como cofactor de la heparina, posiblemente idéntico a la antitrombina plasmática normal. Monkhouse (1959) ha demostrado que la trombina es inhibida por la heparina, pero no es destruída, como lo es por la antitrombina sólo del plasma (38).
- c) La heparina inhibe los cambios que deben realizarse en las plaquetas para que se lleven a cabo sus funciones - en la hemostasia y en la coagulación, es decir, sus propiedades de adherirse, aglutinarse y liberar su factor-III de coagulación (37,39).

Cumarinas e Indandionas.

El análisis de la acción de estos fármacos, utilizando los métodos adecuados, (16,8,40,5), revela que su efecto fundamental

es la disminución del tenor de los factores VII, X y IX, inhibiendo así la formación de los activadores de la protrombina. De esta manera, se interfiere el proceso de la coagulación sanguínea. Estas acciones no se producen cuando se añade el compuesto a la sangre in vitro, sino únicamente luego de su administración in vivo. La forma en la cual la concentración de los factores antes mencionados es reducida aún no es clara.

Se ha dicho que los cumarínicos inhiben la acción de la Vitamina K sobre un precursor común de los factores X, IX, VII y II, impidiendo su conversión a las formas activas. A la luz de este concepto son muy interesantes las pruebas presentadas por Seegers (mencionadas en párrafos anteriores, 41) y por Babbior (42).

Mediante técnicas de fluorescencia de anticuerpos, Barnhart y Anderson (43), demostraron que es en realidad la síntesis y no la liberación de protrombina la que es bloqueada por estos fármacos.

En el mecanismo básico de inhibición interviene la interrupción de la acción de la Vitamina K, necesaria para la síntesis normal de protrombina y de otros factores de la coagulación. La Vitamina K (37), actúa como grupo prostético en el sistema enzimático responsable de la síntesis hepática de los factores antes señalados. Dada la similitud química entre los fármacos "hipoprotrombinémicos" y dicha Vitamina K, aquellos actúan como una antivitamina K por el mecanismo de competición, uniéndose a la apoenzima (por la que tienen mayor afinidad que dicha vitamina)

para originar una enzima inactiva.

Otra teoría sostiene que éstos fármacos, también llamados anticoagulantes orales, afectan el transporte de la Vitamina K a su sitio de acción y no el mecanismo de síntesis de proteínas. En apoyo de éste concepto se tiene:

- a) La warfarina se opone a la liberación del factor VII por la vitamina K en cortes de hígados, en concentraciones que no inhiben la incorporación de aminoácidos en proteínas (44).
- b) Ni la dactinomicina ni la purinomicina, en dosis que inhiben la síntesis de proteínas, afectan la formación de factores de la coagulación en el hígado inducida por la Vitamina K.

Citrato y Oxalato

Si observamos la Figura No. 2 podemos percatarnos que la mayor parte de los pasos que conforman el proceso de la coagulación involucran el ión calcio (factor IV), por lo tanto cualquier substancia que precipite a dicho ión o bien lo mantenga en su forma no ionizada, evitará la coagulación de la sangre.

El citrato de sodio añadido a la sangre a la concentración de 0.2% a 1.0% la mantiene incoagulable; esta acción se debe a que se forma un complejo calcio-citrato de sodio (45), en el que el calcio no está ionizado, además el citrato se combina con la protrombina actuando así como antiprotrombina (37).

El oxalato de sodio precipita al ión calcio como oxalato de calcio insoluble (45), previniendo de esta manera la coagulación de la sangre.

Es obvio decir que ambos compuestos no pueden ser administrados a humanos en cantidades suficientes para prevenir los coágulos intravasculares sin afectar seriamente la excitabilidad de nervios y músculos. El ión oxalato por otra parte es tóxico.

Salicilatos

Los salicilatos presentan variados efectos sobre la hemostasis. Diversos reportes han aparecido señalando que altas dosis de estos fármacos pueden producir "hipoprotrombinemia".

Link y colaboradores demostraron (46), que el ácido salicílico producía en la rata esa anomalía, la cual podían prevenir administrando a los animales Vitamina K.

O.O. Meyer y Howard (47), reportaron en ~~1957~~ que el tiempo de protrombina se prolongaba al usar dosis terapéuticas de salicilato de sodio y ácido acetilsalicílico. Sin embargo, aquel usualmente tendía a normalizarse a pesar de que continuara la administración de estas sustancias (G. C. Owen y Bradford, 48).

No se ha logrado conocer bien el mecanismo de la hipoprotrombinemia producida por los salicilatos. Se ha pensado que estos fármacos, a semejanza de los anticoagulantes orales, inhiben a la Vitamina K por un mecanismo de competición, disminuyen-

do así la formación de los factores II, VII, IX y X de la coagulación (6,7).

L. B. Jacques y Lepp (49), sugirieron que la prolongación del tiempo de protrombina inducida por los salicilatos se debía a que éstos son transformados en derivados de las cumarinas por la acción de bacterias intestinales.

Además del efecto anteriormente mencionado, los salicilatos dan lugar a otros desórdenes en el sistema hemostático.

Quick (50), ha reportado que el ácido acetilsalicílico en dosis relativamente pequeñas (1.3 g), produce un alargamiento en el tiempo de sangrado en muchos sujetos normales.

C.H. Mielke (51) y colaboradores encontraron que el tiempo de sangrado se prolongaba de 5 a 9.5 minutos y en algunos casos hasta los 16, luego de transcurridas dos horas de haber administrado 1 gramo de aspirina a mujeres normales.

Se cree que estos efectos son producidos por los salicilatos al inhibir la liberación del ADP (adenosin difosfato) de -- las plaquetas, prolongando así su tiempo de vida (52,53,54,55 -- 56). Consecuentemente se impide la agregación de las mismas y la formación de los llamados tapones hemostáticos primarios, -- que formarán posteriormente parte del coágulo sanguíneo.

Se ha reportado que los salicilatos actúan también sobre el fibrinógeno disminuyendo su concentración en el plasma en proporción directa a la dosis administrada. La alteración es atri-

buída a la acción de los fármacos directamente sobre el fibrinógeno en el plasma y sobre la función hepática (10,57).

C) FARMACOS ANTICOAGULANTES. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Los fármacos son capaces de modificar las funciones celulares, ya aumentándolas, ya disminuyéndolas, o bien aumentándolas violentamente con producción de lesión anatómica, por irritación.

Estas acciones se producen especialmente por reacciones que dan lugar a enlaces químicos entre los fármacos y ciertos componentes celulares, denominados receptores. No es de extrañar, pues, que existan relaciones estrechas entre la estructura química de los fármacos y su acción farmacológica. Tales relaciones a menudo son muy estrictas y con pequeñas modificaciones en la molécula del fármaco pueden producirse importantes variaciones en sus efectos farmacológicos.

El estudio de la relación entre estructura química y actividad farmacológica ha conducido a la síntesis de muchos agentes terapéuticos útiles. Como las variaciones de la configuración molecular no alteran todas las acciones de un fármaco por igual, a veces es posible producir una sustancia congénere con un índice terapéutico más favorable o con menos efectos secundarios que los del fármaco del que se partió. Se han obtenido además agentes terapéuticos eficaces produciendo sustancias con estructura semejante a fármacos o compuestos endógenos que se sabe son

importantes en una función bioquímica o fisiológica.

A veces las relaciones entre estructura y actividad son muy amplias y compuestos con estructuras muy diferentes tienen efectos farmacológicos similares. Esto no invalida la importancia de la relación entre estructura y actividad, sino simplemente, resalta lo mucho que queda por conocer de los mecanismos de acción de los fármacos.

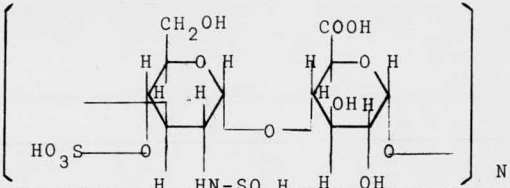
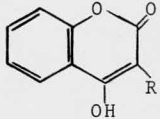
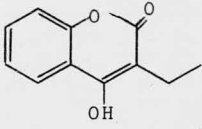
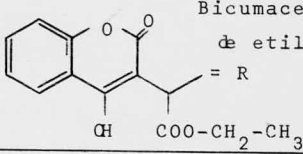
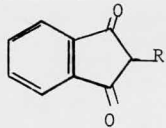


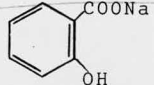
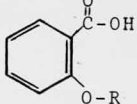

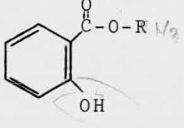

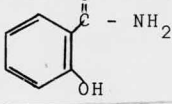
Heparina

La estructura química de la heparina, Figura No. 3, no ha sido completamente dilucidada, (5,8,35), pero se sabe que es un ácido mucoitinpolisulfúrico formado por unidades de un tetrasacárido constituido por ácido glucurónico y glucosamina, esterificados por ácido sulfúrico. Es debido a la presencia de estos grupos de ácido sulfúrico que posee una fuerte carga electronegativa, aniónica, y puede unirse a proteínas, lo que explica la acción anticoagulante de la heparina, pues muchos factores de la coagulación son globulinas (8).

Cumarinas e Indandionas.

Estos fármacos son derivados de la 4-hidroxycumarina o de la indan-1,3-diona. A pesar de la relativa simplicidad de la estructura química de estos dos compuestos (Figura No. 3), ha sido difícil demostrar los caracteres químicos esenciales para que se lleve a cabo la acción anticoagulante, sin embargo, se sabe que (7):

Figura No. 3 Anticoagulantes

Fármaco	Estructura Química
Heparina	
Derivados de la Cumarina	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 555 611 708">  <p>4-hidroxicumarina</p> </div> <div data-bbox="676 478 917 606">  <p>Dicumarol</p> </div> <div data-bbox="676 606 1034 760">  <p>Bicumacetato de etilo</p> </div> </div>
Derivados de la 1,3-indandiona	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 802 593 965">  <p>1,3 -indandiona</p> </div> <div data-bbox="640 785 993 862"> <p>R=  Fenindiona</p> </div> <div data-bbox="640 871 1070 947"> <p>R=  OCH₃ Anisidiona</p> </div> </div>
Salicilatos inorgánicos	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 982 540 1067">  </div> <div data-bbox="640 999 905 1033"> <p>Salicilato de sodio</p> </div> </div>
Esteres Salicílicos	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 1084 523 1187">  </div> <div data-bbox="629 1101 1070 1161"> <p>R=  Acido acetilsalicílico</p> </div> </div>
Alcohol o Aril Esteres del Acido Salicílico	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 1212 570 1340">  </div> <div data-bbox="652 1212 1040 1246"> <p>R= -CH₃ Salicilato de metilo</p> </div> <div data-bbox="676 1263 1093 1340"> <p>R =  Salicilato de fenilo.</p> </div> </div>
Salicilamida	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="388 1357 558 1460">  </div> </div>

- a) La acción anticoagulante depende de la presencia de la estructura de la 4-hidroxicumarina o de la indan-1,3-diona.
- b) El reemplazo a nivel de la posición 3 de la hidroxicumarina o de la posición 2 en la indandiona por grupos alcoholes, arílicos o arilalcohólicos, da lugar a potentes fármacos "hipoprotrombinémicos".
- c) El reemplazo en la posición 3 de la hidroxicumarina por un segundo grupo cumarínico disminuye la potencia anticoagulante en relación a las otras cumarinas.

Salicilatos.

En la Figura No. 3 aparecen las fórmulas estructurales de los salicilatos. Estos fármacos se clasifican en tres grupos:

- a) Salicilatos inorgánicos, sustancias fácilmente ionizables como el salicilato de sodio.
- b) Esteres del ácido salicílico, los cuales podemos dividir en dos clases:
 - I.- Esteres salicílicos formados al reemplazar el hidrógeno del hidroxilo fenólico por un grupo ácido, como en el ácido acetilsalicílico, ácido salicilsalicílico o el ácido succinilsalicílico.
 - II.- Alcohol o arilésteres sintetizados mediante la reacción del halogenuro de acilo con un alcohol (metilsalicilato) o un fenol (fenilsalicilato).

c) Salicilamida

Los fármacos del segundo grupo son hidrolizados activamente

en el organismo (58), a nivel del estómago, intestino, plasma e hígado principalmente, dando origen al ión salicilato. La salicilamida, por otra parte, no es hidrolizada.

La relación estructura-actividad anticoagulante en estos medicamentos aún no ha sido establecida, sin embargo en base a los reportes encontrados en la literatura podemos decir que (6, 7,45,59,60):

- a) La actividad de los derivados del ácido salicílico depende de su transformación a tal compuesto en el organismo.
- b) Para que tengan actividad anticoagulante los salicilatos es necesario que los grupos carboxilo e hidroxilo estén unidos al anillo aromático en posición orto. Los ácidos parahidroxibenzoico y metahidroxibenzoico son inactivos. El ácido acetilsalicílico posee la actividad mencionada anteriormente, dependiendo de su molécula íntegra. La salicilamida no disminuye el nivel de protrombina, sino por lo contrario puede aumentarlo.
- c) Las sustituciones que se hagan en el grupo carboxilo ó hidroxilo sirven sólo para modificar su potencia o toxicidad.

DISCUSION QUIMICA

Los ésteres son uno de los tipos más comunes de derivados de los ácidos carboxílicos. Los procedimientos para sintetizarlos han sido ampliamente estudiados y descritos (61,62). De --

Los más comunes encontramos la esterificación de un ácido con un alcohol y la reacción de un anhídrido o halogenuro de ácido con un alcohol o fenol.

En general éstas reacciones, excepto la mencionada en primer término, esterificación directa, proceden completamente. Sin embargo reacciones colaterales pueden presentarse, particularmente con alcoholes terciarios y compuestos que presenten más de una función susceptible de reaccionar en el mismo proceso, haciendo así inútil la síntesis, a menos que puedan encontrarse condiciones especiales que den rendimientos satisfactorios.

La esterificación directa, conocida como reacción de Fischer-Speier (63,64), consiste en calentar a reflujo un ácido carboxílico con un exceso del alcohol en presencia de un catalizador (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etearato de fluoruro de boro, ácido para toluensulfónico, etc). En ausencia de estos compuestos el alcohol y el ácido carboxílico interaccionan sólo ligeramente, formando una mezcla en equilibrio con el éster, obteniéndose entonces bajos rendimientos en la reacción. La estructura de los reactivos también afecta la facilidad con la cual se lleva a cabo la esterificación: α -substituyentes en los ácidos alifáticos o sobre el carbón carbinólico de los alcoholes pueden dar lugar a impedimentos estéricos y retardar la reacción.

La reacción de Fischer-Speier no da buenos resultados en la esterificación de los fenoles (65), pues la constante de equilibrio es muy desfavorable ($K_{eq. CH_3COOEt}=4.0$; $K_{eq. CH_3COOPh}=\dots$

0.009). En estos casos el empleo de anhídridos o halogenuros de ácido da mejores resultados. La acilación con estos compuestos es posible de realizar efectivamente si se incluyen agentes catalíticos como bases, ácidos de Lewis o ácidos minerales.

El acetato de sodio y la piridina son catalizadores básicos. El fluoruro de boro, un ácido de Lewis, combinado con el éter etílico, forma un adecuado catalizador en reacciones de acetilación.

En algunos casos son más efectivos los ácidos fuertes: ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico, ácido paratoluensulfónico.

Los ésteres salicílicos sintetizados en este trabajo fueron: ácido 3-metilacetilsalicílico (I), ácido 5-metoxiacetilsalicílico (II), 4-(o-benzoiloxifenil)-3-buten-2-ona (III), ácido o-benzoiloxibenzoico (IV), benzoilsalicilaldehído (V).

En la acetilación del ácido 3-metilsalicílico y 5-metoxisalicílico empleamos, para obtener los compuestos I y II respectivamente, el método de la piridina-anhídrido acético (66). Este procedimiento es particularmente útil para compuestos de baja solubilidad, pues la piridina es un poderoso disolvente. Es aplicable para casi todos los alcoholes primarios, secundarios y fenoles, fallando solamente cuando existen fuertes impedimentos estéricos.

La síntesis de la 3-metilaspirina se realizó a temperatura ambiente dando un buen rendimiento (78%). La obtención del acetato del ácido 5-metoxisalicílico, por otra parte, presentó algunos problemas, por lo cual se tuvieron que hacer diversas modificaciones en las condiciones de la reacción:

a) La esterificación no se realiza a temperatura ambiente,

en contraste con la acetilación del ácido 3-metilsalicílico. Es necesario calentar a reflujo la mezcla de reacción.

- b) El tiempo promedio de calentamiento necesario para que se realice aceptablemente la reacción es de dos horas. Al prolongarlo no mejora el rendimiento de la misma.
- c) La reacción entre el ácido 5-metoxisalicílico y el anhídrido acético es mol a mol. Sólo se requiere de la adición de un ligero exceso del anhídrido. El rendimiento de la acetilación no mejora si el exceso es grande (se probó agregando trece y veintidos veces más de anhídrido acético de lo estequiométricamente necesario para llevar a cabo la reacción).
- d) El rendimiento de la reacción no mejora catalizándola con ácido sulfúrico concentrado.
- e) Se obtuvo una mayor cantidad de la 5-metoxiaspirina (80% de rendimiento) cuando en la reacción intervino la sal sódica del ácido 5-metoxisalicílico en lugar del mismo.
- f) En todos los intentos, excepto a temperatura ambiente, el rendimiento fue mayor al 60%. Sobresale la alternativa señalada en el inciso anterior.

Mientras que la acetilación generalmente es llevada a cabo con cloruro de acetilo o anhídrido acético, la reacción de benzoylación usualmente es efectuada con cloruro de benzoilo. Si en ésta interviene hidróxido de sodio en solución diluída, al procedimiento se le denomina reacción de Schotten-Baumann (63,65).

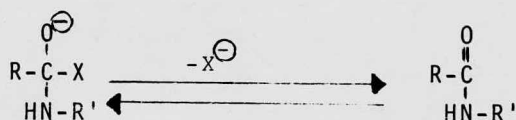
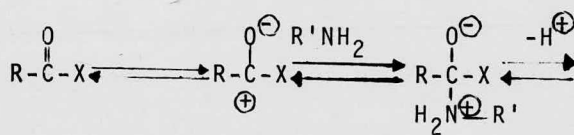
Las condiciones bajo las cuales se realiza son las siguientes: el alcohol o fenol es adicionado a una solución de hidróxido de sodio al 10% seguido por un ligero exceso del halogenuro de ácido. La mezcla es agitada continua y vigorosamente por cerca de 30 minutos, después de lo cual el éster precipita o es ya el principal constituyente de la fase orgánica. Compuestos que posean diversos grupos reactivos requieren para su completa benzilación, del calentamiento de la mezcla.

Deningen y Einhorn usaron piridina en muchas condensaciones en lugar de hidróxido de sodio. En este procedimiento la sustancia por acilar es disuelta en piridina y tratada con un ligero exceso del halogenuro de ácido. La solución es mantenida a temperatura ambiente por más de 10 horas y entonces se le añade ácido sulfúrico diluido. En esta forma el producto generalmente precipita.

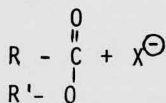
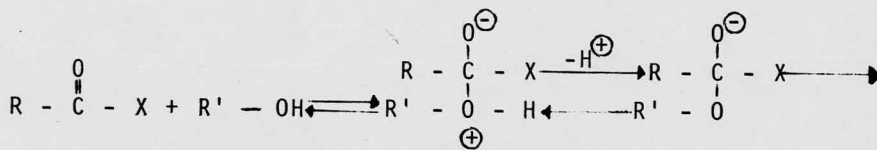
Como la reacción de Schotten-Baumann se lleva a cabo en un sistema heterógeno el mecanismo ha sido difícil de determinarse.

Alexander (67), señaló que debido a la polarización, el grupo carbonilo impide la liberación del halógeno en los halogenuros de ácido, estimulando así el ataque, de iones cargados negativamente, sobre el carbonilo.

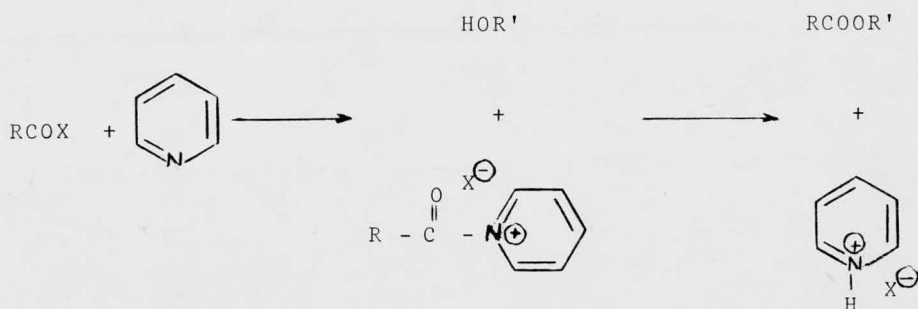
La reacción global ha sido representada así, en el caso de las aminas (68):



La función de la base en la reacción es reconvertir cualquier sal cuaternaria a la amina e hidrolizar el exceso de Cloruro de Benzoilo. Con alcoholes y fenoles el proceso es similar.



La piridina cuando interviene, desplaza al halógeno y a su vez es fácilmente desalojada por los otros reactivos.



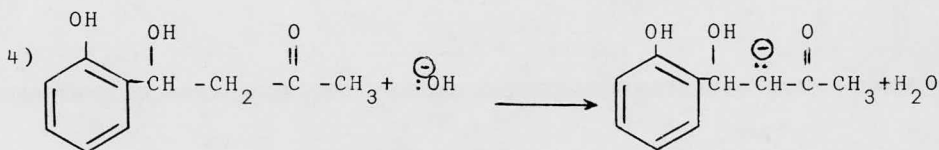
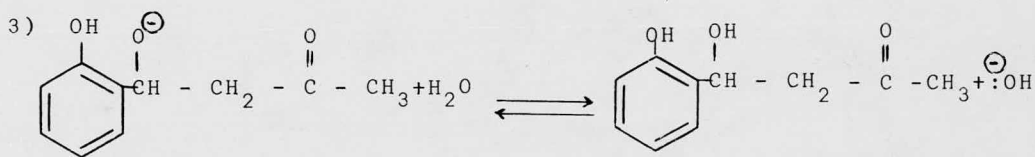
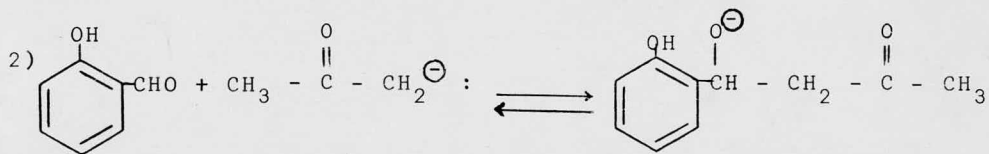
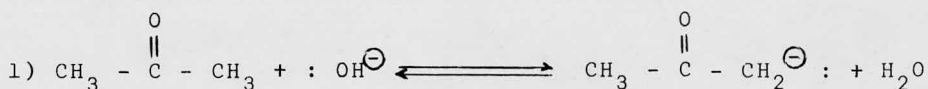
La síntesis del ácido o-benzoiloxibenzoico trató de llevarse a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Alfred Einhorn (69). La reacción se efectúa en un baño de hielo, con ácido salicílico en una mezcla de piridina-éter etílico, y cloruro de --benzoilo. En estas condiciones obtuvimos ácido benzoico y ácido salicílico solamente.

Se intentaron además diversas alternativas siguiendo la técnica de Schotten-Baumann, variando únicamente el tiempo de calentamiento y empleando piridina como disolvente. En todos los casos tuvimos mezclas difíciles de separar por recristalización y aún por cromatografía en capa fina. Al sublimar el producto aislado de la mezcla de reacción, una pasta pegajosa, separamos un compuesto de p.f. = 111°C, en forma de cristales finos y blancos. Posteriormente se le identificó como ácido benzoico. En realidad una gran parte de la mezcla de reacción estaba constituida por este producto y ácido salicílico y cantidades sumamente pequeñas, detectadas por cromatografía en capa fina, de dos compues-

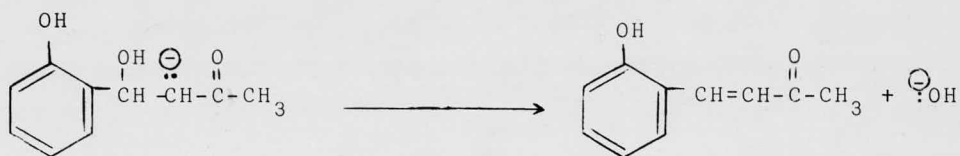
La constitución del dépsido se fijó por la vía seguida en la síntesis y fué confirmada por análisis elemental.

Al emplear el método anterior observamos que la primera parte de la secuencia no daba lugar al éster del aldehído, sino al éster de una cetona, insaturada. Esto se confirmó por datos de espectroscopia I.R. y R.M.N.

La reacción se realiza en dos pasos. Primero la acetona reacciona con el salicilaldehído, de manera similar a la condensación de Claisen-Schmidt:



5)



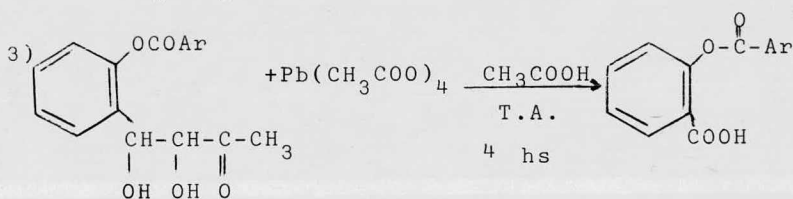
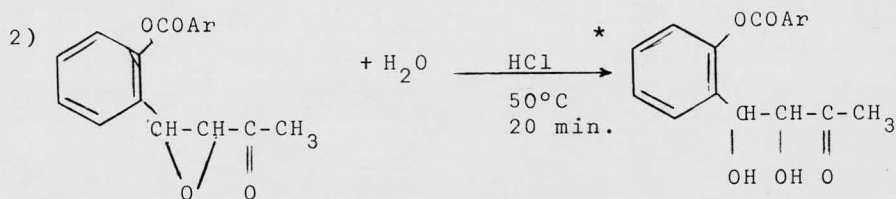
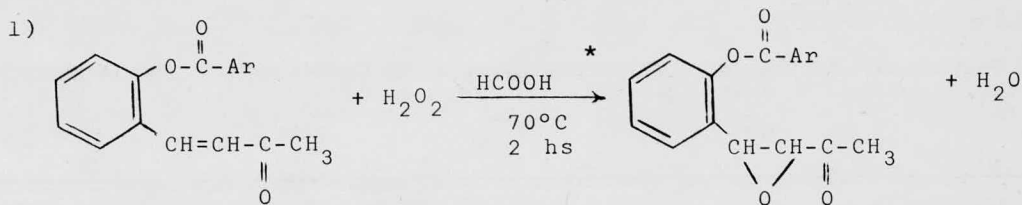
y posteriormente se realiza la benzoilación. La reacción total - se efectúa con excelente limpieza y buen rendimiento.

El producto obtenido, el benzoato de la 4-(o-hidroxifenil)-3-buten-2-ona, fué sometido a un proceso de oxidación para finalmente tener el ácido o-benzoiloxibenzoico.

Se intentó primero la oxidación usando una solución acuosa saturada y neutra de KMnO_4 (70). La reacción dió lugar a una mezcla de productos, con bajo rendimiento para el ácido deseado. En un segundo intento en el que se involucran tres pasos, se obtuvo el ácido benzoilsalicílico con buen resultado.

Primero la cetona α, β insaturada reacciona con peróxido de hidrógeno formando un epóxido, enseguida éste es hidrolizado en un proceso catalizado con ácido clorhídrico dando lugar al glicol y por último mediante una oxidación con $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ en ácido acético glacial, el glicol es transformado al ácido o-benzoiloxibenzoico.

Lo expresado en el párrafo anterior se muestra en el siguiente esquema:



* Los productos intermedios no fueron aislados.

El Benzoilsalicilaldehído también se preparó siguiendo la técnica de Schotten-Baumann modificada, empleando piridina como disolvente y catalizador (71). Habíamos señalado anteriormente que la obtención de este compuesto era importante desde el punto de vista farmacológico, pero además nos permite confirmar nuestra observación concerniente al artículo "A New Method for the Synthesis of Depsides" (70): el compuesto que se obtiene siguiendo la técnica propuesta por Currie y Russell, al reaccionar Cloruro de Benzoilo y Salicilaldehído en acetona, no es benzoilsalicilaldehído.

En la parte experimental de este trabajo se pueden observar y comparar los espectros I.R. y R.M.N. de éste producto y de la 4-(o-benzoiloxifenil)-3-buten-2-ona.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

PUNTOS DE FUSION

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones sin corrección de temperatura.

INFRARROJO

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un Espectro_fotómetro Perkin-Elmer, Modelo 337, en las condiciones que el - espectro indica.

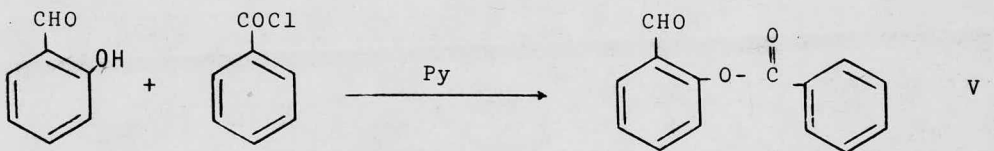
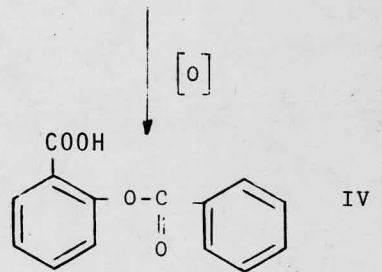
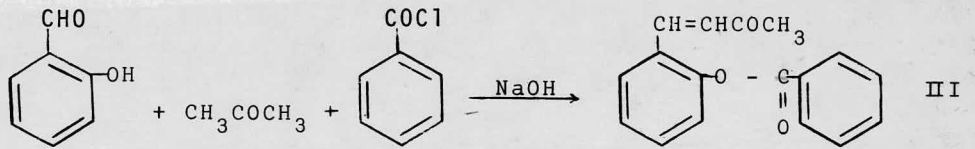
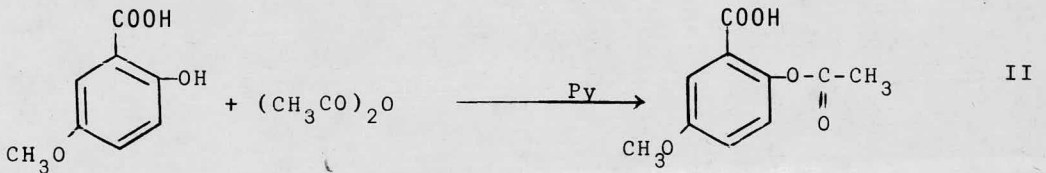
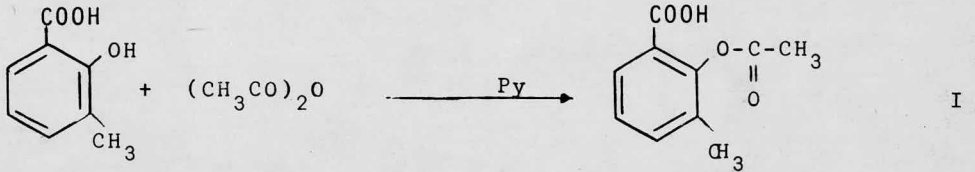
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se determinaron en un aparato Varian, Modelo EM-360, usando tetrametilsilano como referencia.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Para la Cromatografía en Capa Fina se emplearon placas de - vidrio recubiertas de sílica gel GF 254, con un espesor de 0.25 mm.

ESQUEMA DE REACCIONES



Preparación del Acido 3-metilacetilsalicílico (I)

7.5 ml de anhídrido acético fueron agregados lentamente, con agitación a una solución de 10.71 g de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en 7.0 ml de piridina. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción permaneció a temperatura ambiente durante veinticuatro horas con agitación constante.

Transcurrido éste tiempo, la solución fue vertida sobre hielo molido, observándose que en el fondo del recipiente se depositaba un líquido amarillo. La mezcla de reacción se extrajo varias veces empleando acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con una solución de ácido clorhídrico al 10% hasta lograr un pH=3, y después se lavó con agua saturada con cloruro de sodio hasta neutralizar. La fracción con acetato de etilo se secó con sulfato de sodio anhidro y después de filtrada se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose un sólido blanco ligeramente café de punto de fusión de 93-96°C. El sólido fue recristalizado de acetato de etilo-hexano dando un producto cristalino con punto de fusión de 102-103°C y rendimiento de 77.7%.

Datos espectroscópicos:

Infrarrojo: 2900 cm^{-1} (banda asociada del carboxilo), 1775 y 1700 cm^{-1} (C=O), 1625, 1475 y 1445 cm^{-1} (C-C aromático), 1280 cm^{-1} y 1215 cm^{-1} (C-O).

Resonancia Magnética Nuclear: 2.25 ppm (S, 3H, metilo arom) 2.38 ppm (S, 3H, acetilo), 7.55 ppm (m, 3H, arom), 11.65 ppm (S, 1H carboxilo).

Preparación del Acido 5-metoxi acetilsalicílico (II)

0.8 g de ácido 5-metoxi salicílico se disolveron en 5 ml de piridina y se les adicionaron 0.8 ml de anhídrido acético. La solución anterior se calentó a reflujo durante dos horas con agitación vigorosa y a continuación fué vertida sobre hielo molido. A la mezcla resultante se le practicaron varias extracciones con cloroformo y la fase orgánica una vez separada, fué lavada, primero con ácido clorhídrico al 20% hasta dar pH=3 y después con agua destilada saturada de cloruro de sodio hasta neutralización. La fase clorofórmica fué tratada con sulfato de sodio anhidro para eliminar restos de agua, filtrada y destilada a presión reducida, obteniéndose un sólido café. Este se disolvió en la mínima cantidad de cloroformo y fué aplicado en placas preparativas, usando una mezcla benceno-cloroformo-metanol (3:5:2) para desarrollarlas.

Se extrajo el producto que se encontraba en mayor proporción con cloroformo, el que se eliminó por evaporación, quedando un sólido blanco, ligeramente café de punto de fusión de 150-151°C y rendimiento de 68%.

Datos Espectroscópicos:

Infrarrojo: 2920 cm^{-1} (banda asociada del carboxilo), 1590

cm^{-1} , 1500 cm^{-1} y 1470 cm^{-1} (C-C aromático), 1290 cm^{-1} y 1185 cm^{-1} (C-O).

Resonancia Magnética Nuclear: 2.10 ppm (S, 3H, acetilo), -- 3.68ppm (S, 3H, metoxilo), 7.17ppm (m, 3H, arom), 9.45 ppm (S, 1H, carboxilo).

Preparación de 4-(o-benzoiloxifenil)-3-buten-2-ona (III).

1.04 ml de salicilaldehído fueron disueltos, con agitación, en 15ml de acetona. A esta solución se le adicionaron 20 ml de NaOH 1N. La mezcla resultante fué mantenida una hora a temperatura ambiente con agitación. Transcurrido éste tiempo se le agregaron goteando lentamente 1.76ml de cloruro de benzoilo. En éste proceso y durante el resto de la reacción el pH de la solución se mantuvo estrictamente por encima de un valor de 9, mediante la adición de NaOH 1N. La agitación fué sostenida por 24 horas, después de las cuales la mezcla de reacción se diluyó con agua destilada hasta completar un volumen de 200ml. Precipitó entonces un producto amarillo, el cual fué colectado por filtración al vacío, lavado con agua destilada, decolorado con carbón activado y recristalizado de CHCl_3 -hexano. Se obtuvieron así pequeños cristales ligeramente amarillos, con punto de fusión de $79-80^\circ\text{C}$. El rendimiento para esta reacción es de 70%. El curso de la reacción fué seguido en cromatoplacas, empleando un sistema cloroformo-metanol-benceno (6:1:3).

Datos Espectroscópicos:

Infrarrojo: 1725 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} (C=O), 1595 y 1475 cm^{-1} (C-C aromático), 980 cm^{-1} (C-H alqueno).

Resonancia Magnética Nuclear: 2.35 ppm (s, 3H, metilcetona), 7.8 ppm (m, 9H, aromáticos), 8.3 ppm (m, 2H, vinílicos).

Preparación de Acido o-benzoiloxibenzoico (IV).

6.0 ml de una mezcla de agua oxigenada al 30%-ácido fórmico (1:5), fueron agregados lentamente a 116mg de III disueltos en benceno-acetato de etilo. Esta solución se calentó a 70°C durante dos horas, después de las cuales se añadió HCl al 10%. La mezcla resultante se calentó durante 20 minutos a 50°C, se enfrió y la fase orgánica fué extraída con acetato de etilo y posteriormente lavada con agua destilada hasta neutralización. El disolvente se eliminó entonces por medio de destilación a presión reducida, de ésta manera se obtuvieron 110 mg de producto crudo. A éste, disuelto en benceno-acetato de etilo, se le adicionaron 2ml de una solución de $Pb(CH_3COO)_4$ en CH_3COOH y 1 ml del mismo ácido. La mezcla permaneció durante 4 horas a temperatura ambiente y -- con agitación continua. Al cabo de éste tiempo se procedió, mediante extracciones con acetato de etilo, al aislamiento del producto. La fase orgánica se lavó con agua destilada para eliminar el ácido acético y fué secada con sulfato de sodio anhidro. Al eliminar el disolvente, se obtuvieron 84 mg de IV. El punto de fusión de este producto es de 132°C y el rendimiento de la reacción de 79.62%. La identificación del ácido o-benzoiloxibenzoico se realizó por medio de su punto de fusión (reportado anteriormente, 64) y por sus espectros I.R. y R.M.N.

Datos Espectroscópicos:

Infrarrojo: 3050 cm^{-1} (banda asociada del carboxilo), 1735 cm^{-1} y 1720 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} y 1475 cm^{-1} (C-C aromático).

Resonancia Magnética Nuclear: 7.65 ppm (m, 9H, arom), 9.2 ppm (s, 1H, ácido).

Obtención de Benzoilsalicilaldehído (V)

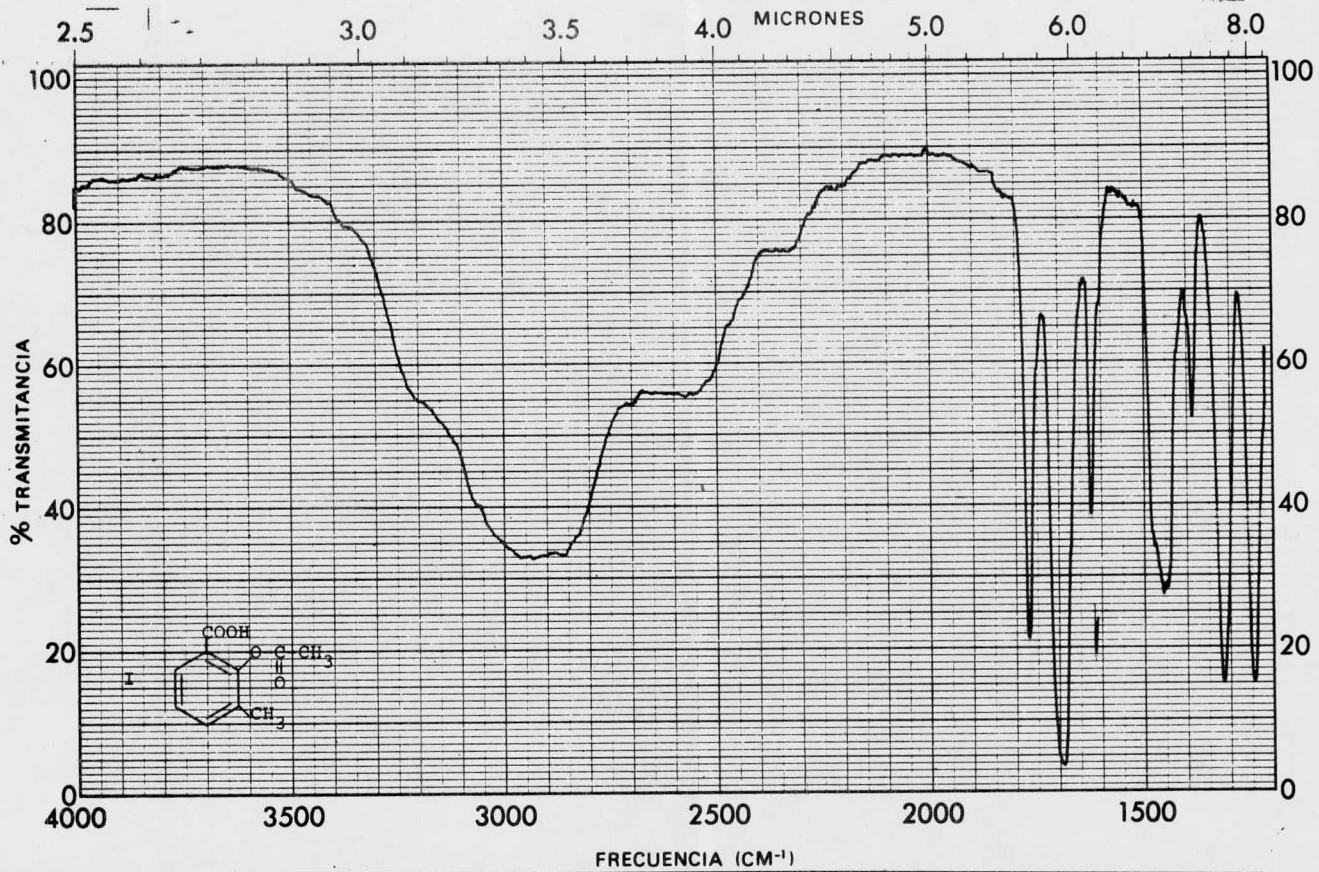
Una solución de 0.4 ml de salicilaldehído y 5ml de piridina fué adicionada a 1 ml de cloruro de benzoilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo, con agitación vigorosa, durante 2 horas. Al término de éste tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo molido y posteriormente fué extraída varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó primero con HCl al 10% hasta $\text{pH}=2$, y después con bicarbonato de sodio en solución al 10% para lograr la neutralización. Enseguida fué secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y destilada a presión reducida, obteniéndose así un producto semisólido, de aspecto gelatinoso. - La purificación de éste se realizó por cromatografía en capa preparativa, empleando el sistema cloroformo-hexano (6:4) para desarrollar la placa. Al revelar ésta con luz UV, se obtuvieron sólo dos productos, uno con R_f similar al del ácido benzoico y otro menos polar. Se extrajo el compuesto que se encontraba en mayor proporción con acetato de etilo, el cual se eliminó por evaporación, quedando nuevamente un producto semisólido, el que se identificó por sus espectros de I.R. y R.M.N. como benzoil-

salicilaldehido.

Datos Espectroscópicos:

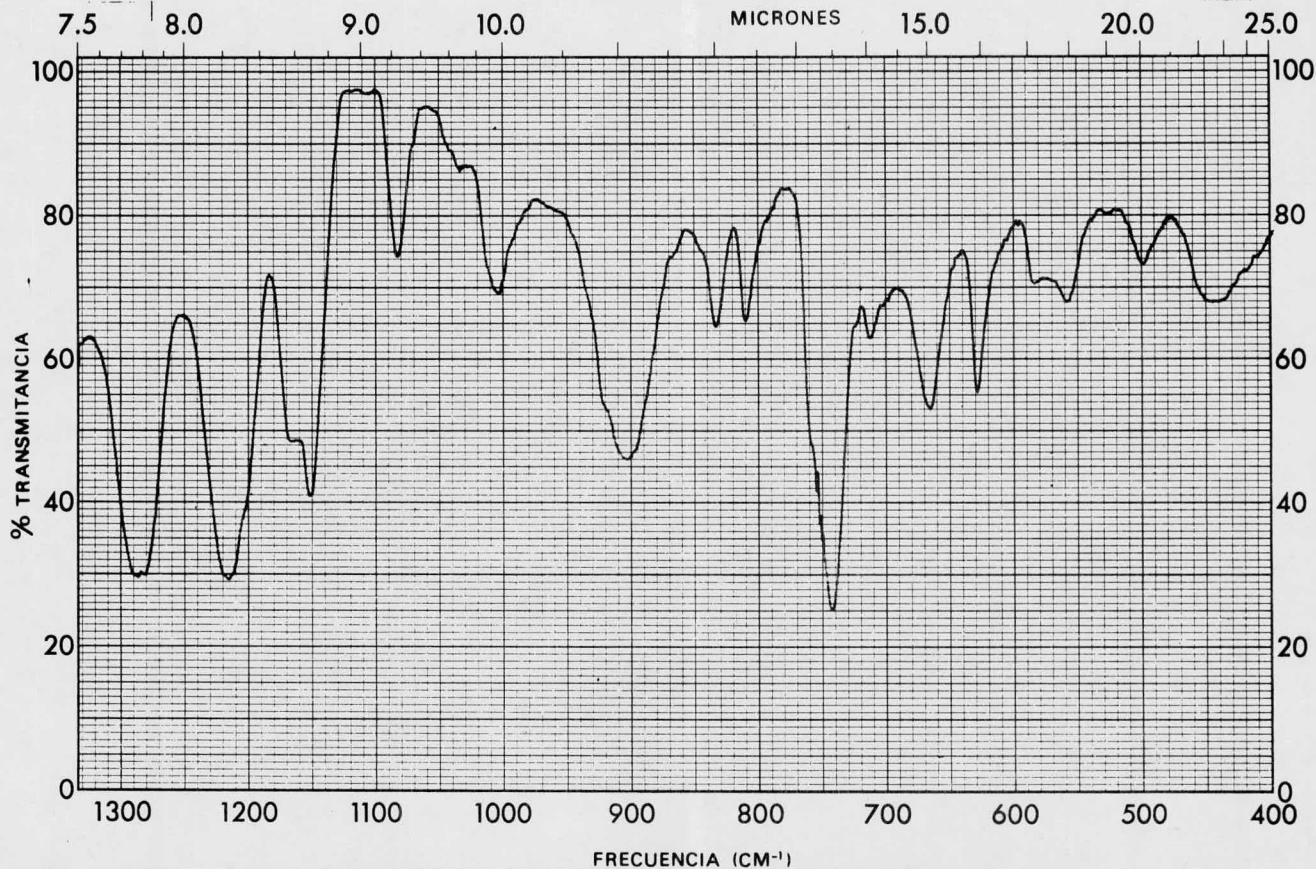
Infrarrojo: 2900 cm^{-1} (C-H), 1750 cm^{-1} y 1700 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} y 1460 cm^{-1} (C-C aromático), 1250 cm^{-1} (C-O).

Resonancia Magnética Nuclear: 10.1 ppm (S, 1H, aldehido), 7.8 ppm (m, 9H, arom).

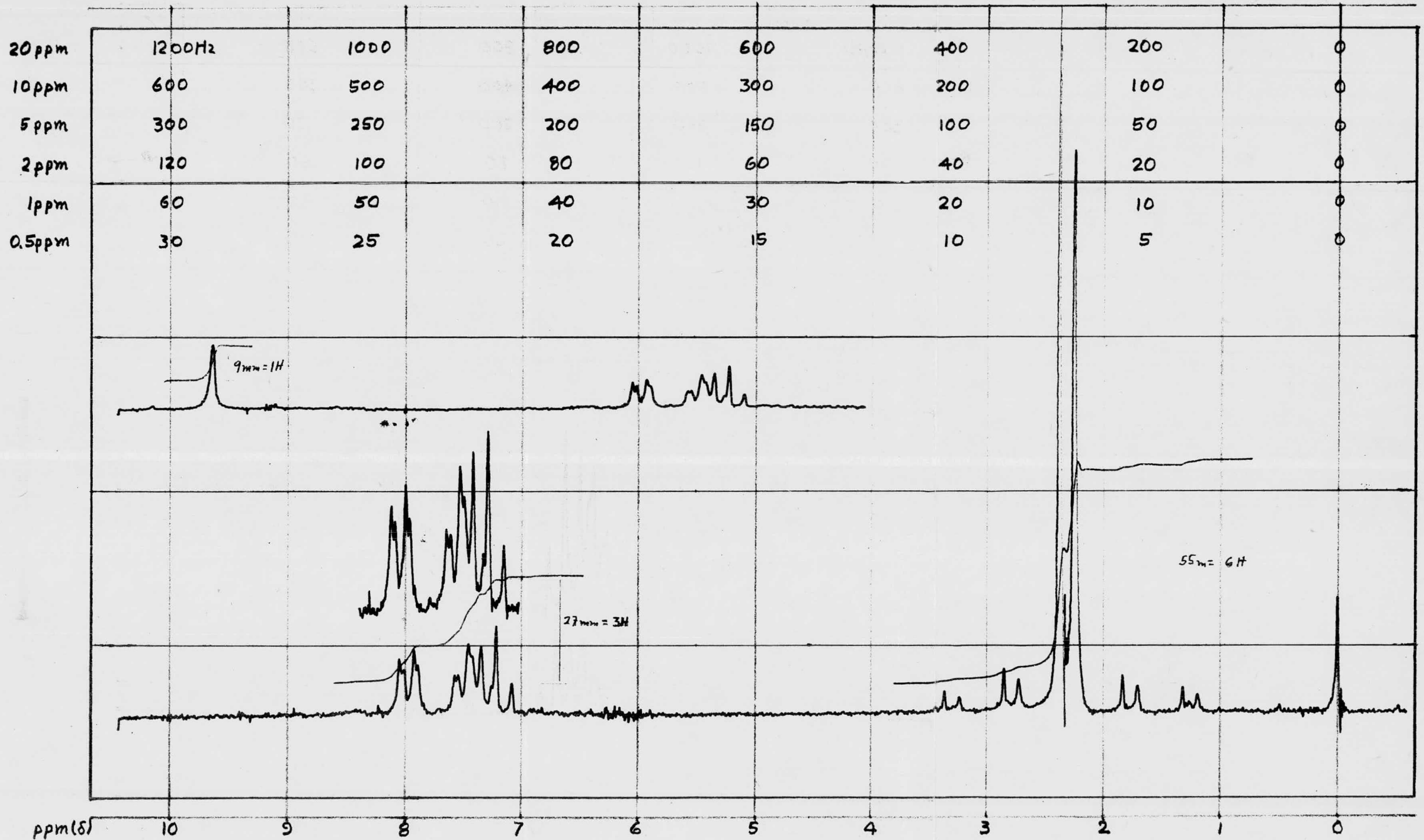


ASE

MUESTRA	<i>aceto</i>	CURVA Nº	<i>19123</i>	VEL. DE BARRIDO	<i> lento</i>	OPERADOR	
ORIGEN	<i>S. Pujos</i>	CONC.	<i>—</i>	RENDIJA	<i>1</i>	FECHA	<i>17-XI-75</i>
SOLVENTE		ESPEJOR DE CELDA	<i>—</i>	COMENTARIOS	<i>posible</i>		
		REFERENCIA	<i>—</i>				



MUESTRA <u>acetato</u>	CURVA N° <u>19123</u>	VEL DE BARRIDO <u>rapid</u>	OPERADOR _____
ORIGEN <u>Dr. Biga</u>	CONC. _____	RENDIJA <u>N</u>	FECHA <u>17-XI-75</u>
SOLVENTE _____	ESPOSOR DE CELDA _____	COMENTARIOS <u>pasilla</u>	
	REFERENCIA <u>dlm</u>		



AMPLITUD 100

TIEMPO DE BARRIDO 5 min

MUESTRA: p

OBSERVACIONES:

OPERADOR Tini

FILTRO 0.1 seg

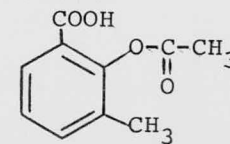
CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz

FECHA 13-1-27

RF 0.7 mG

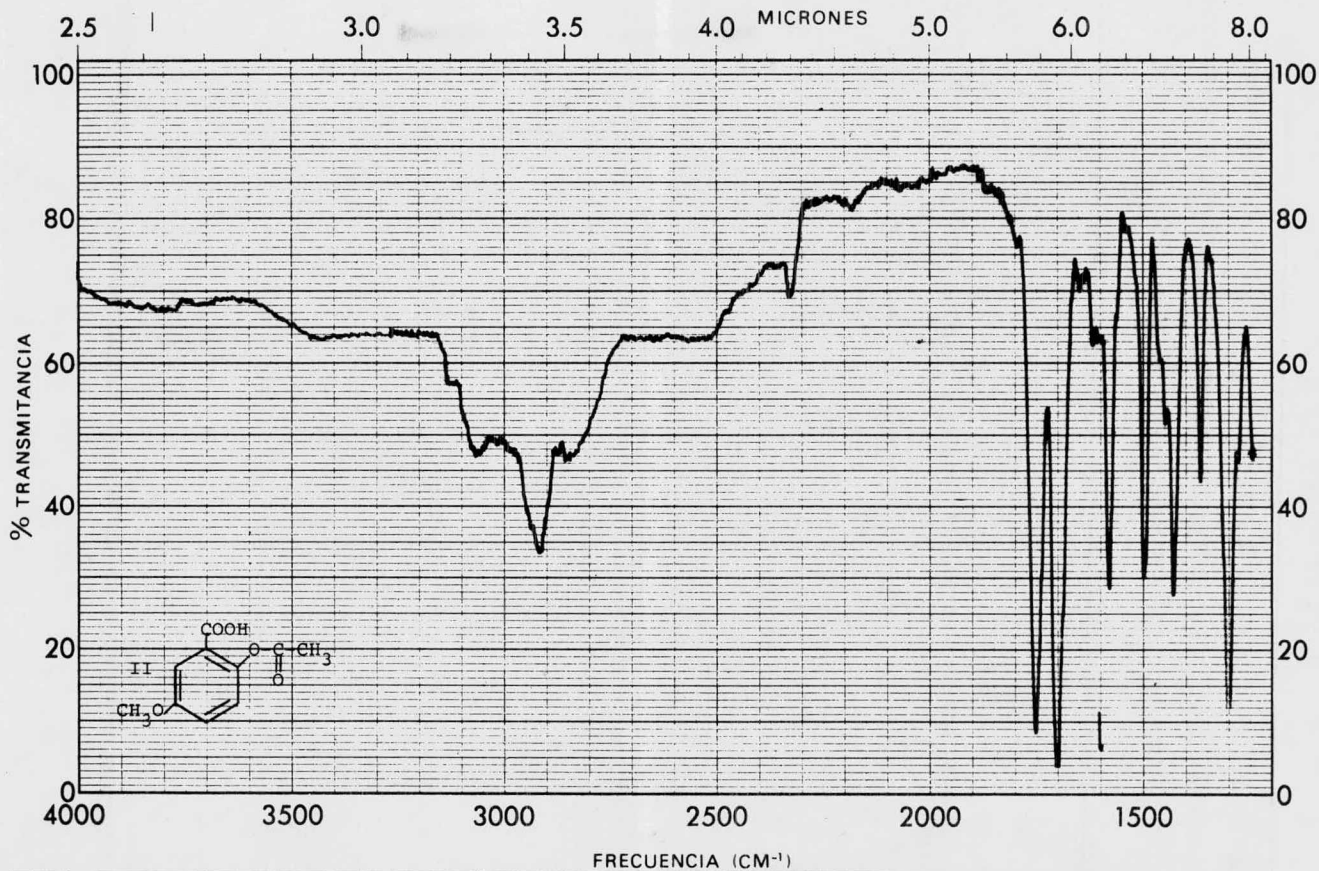
FUERA DE CAMPO 2 ppm/Hz

DISOLVENTE CDCl₃



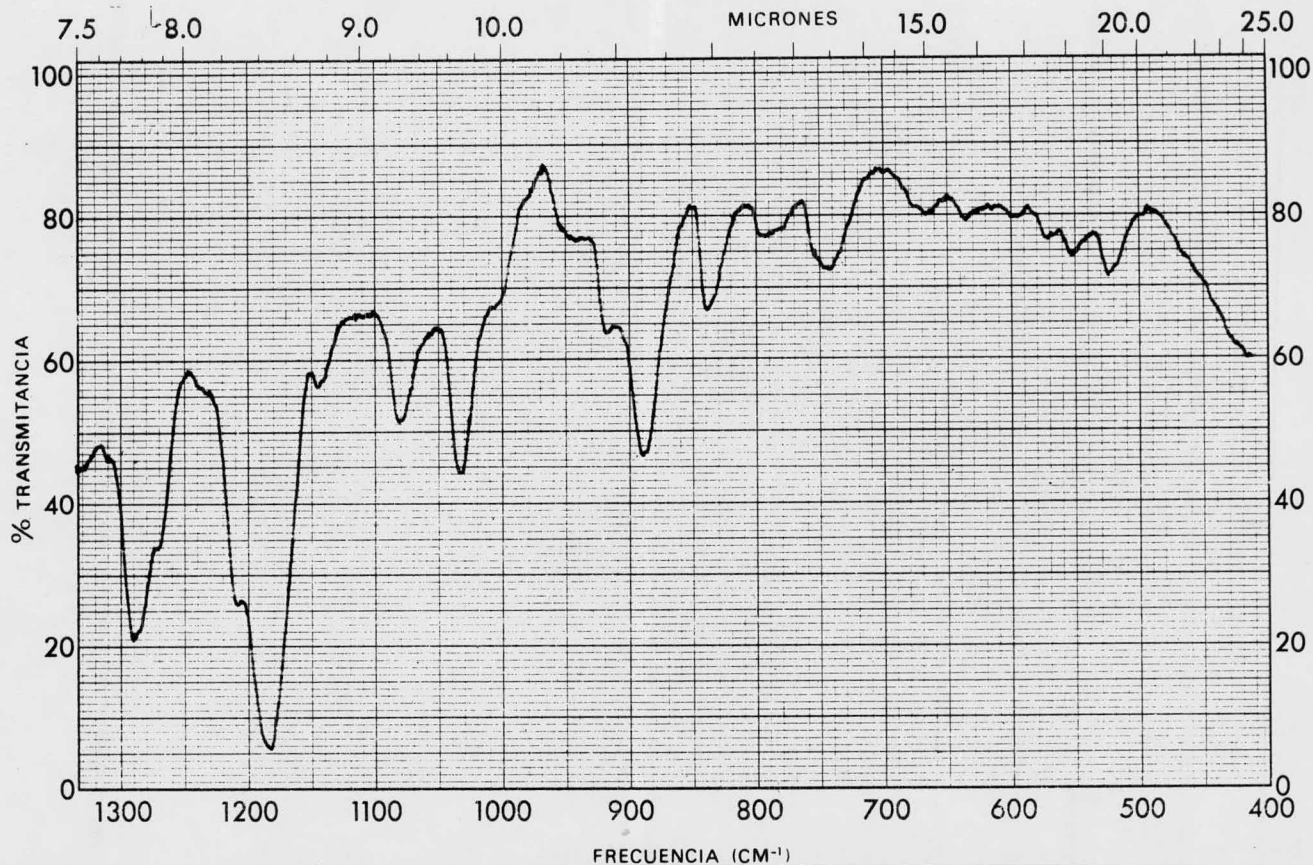
ESPECTRO No. 3289

PROCEDENCIA J. Reynal



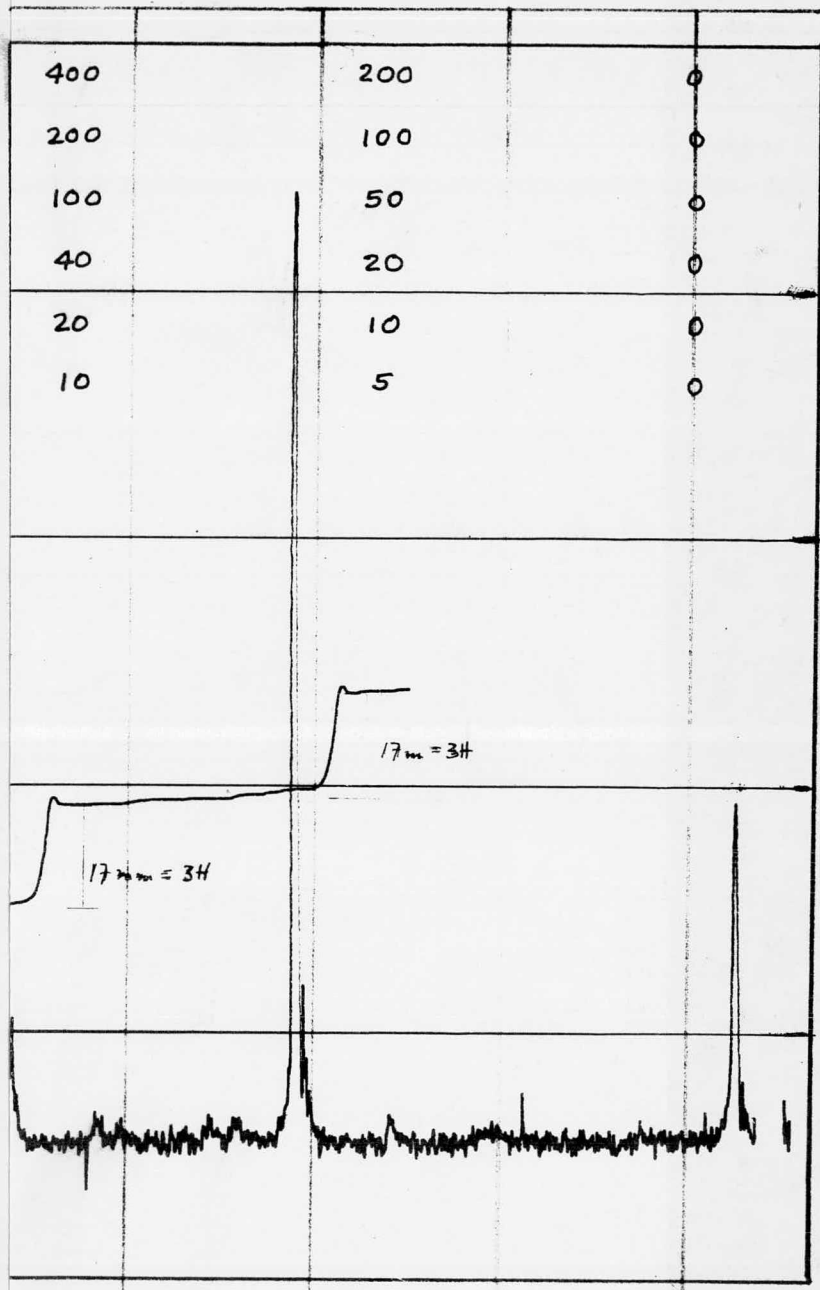
ASE

MUESTRA	<i>Acetato s Na O</i>	CURVA NO	<i>21301</i>	VEL. DE BARRIDO	<i>L</i>	OPERADOR	<i>Ch</i>
ORIGEN	<i>Jorge Reyes</i>	CONC.	<i>-</i>	RENDIJA	<i>N</i>	FECHA	<i>7/IX/76</i>
SOLVENTE	<i>KBr</i>	ESPOSOR DE CELDA	<i>-</i>	COMENTARIOS	<i>partida</i>		
		REFERENCIA					



MUESTRA <u>Acetato S HeO</u>	CURVA N° <u>21301</u>	VEL. DE BARRIDO <u>R</u>	OPERADOR <u>Ch</u>
ORIGEN <u>Faja Reyesad</u>	CONC. <u>-</u>	RENDIJA <u>N</u>	FECHA <u>7/11/76</u>
SOLVENTE <u>R b d</u>	ESPOSOR DE CELDA <u>-</u>	COMENTARIOS <u>pruilla</u>	
	REFERENCIA		

20 ppm
10 ppm
5 ppm
2 ppm
1 ppm
0.5 ppm

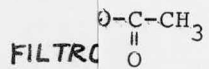


ppm (δ)

3 2 1 0

AMPLI OBSERVACIONES

OPERADOR Olari

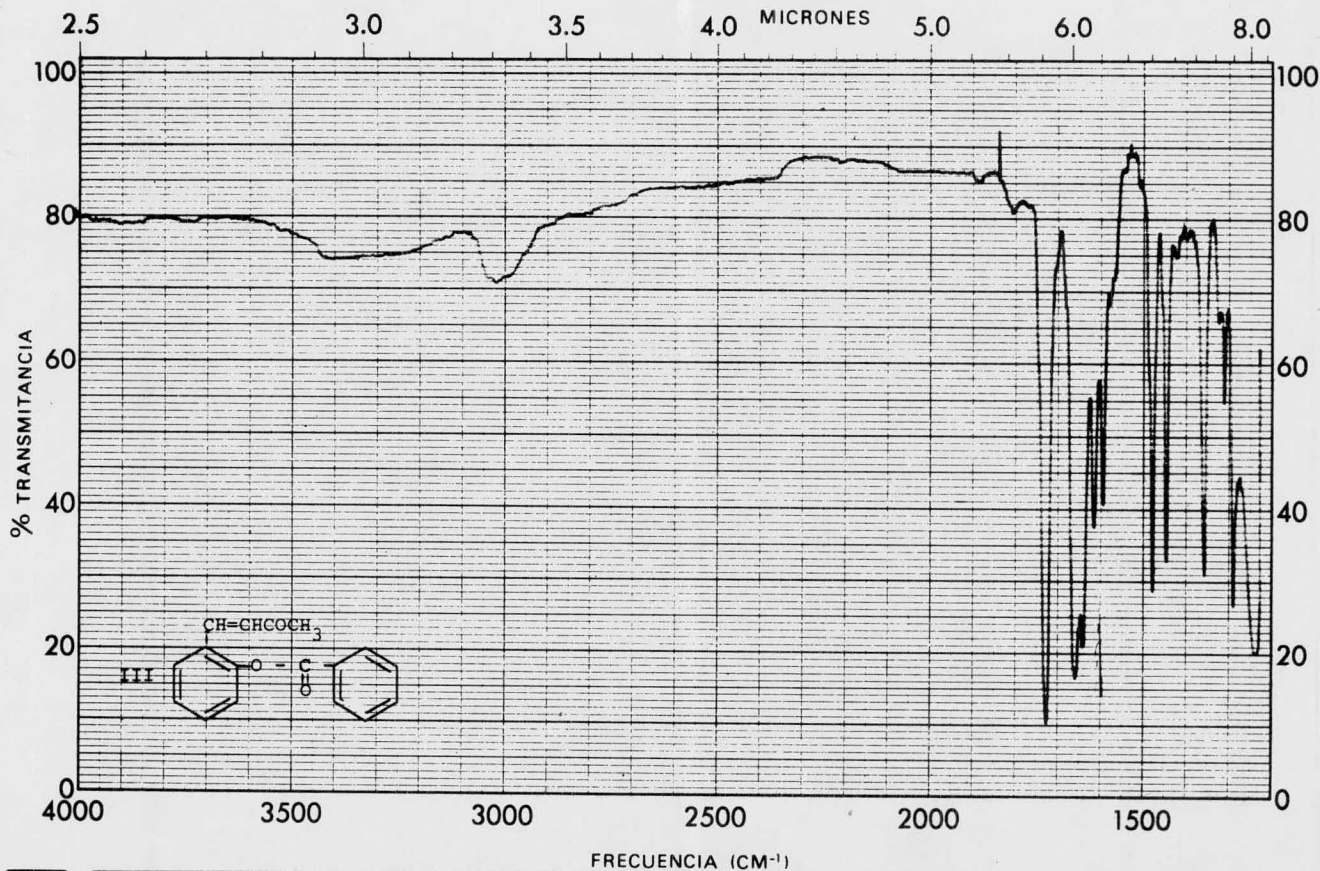


FECHA 11-1-77

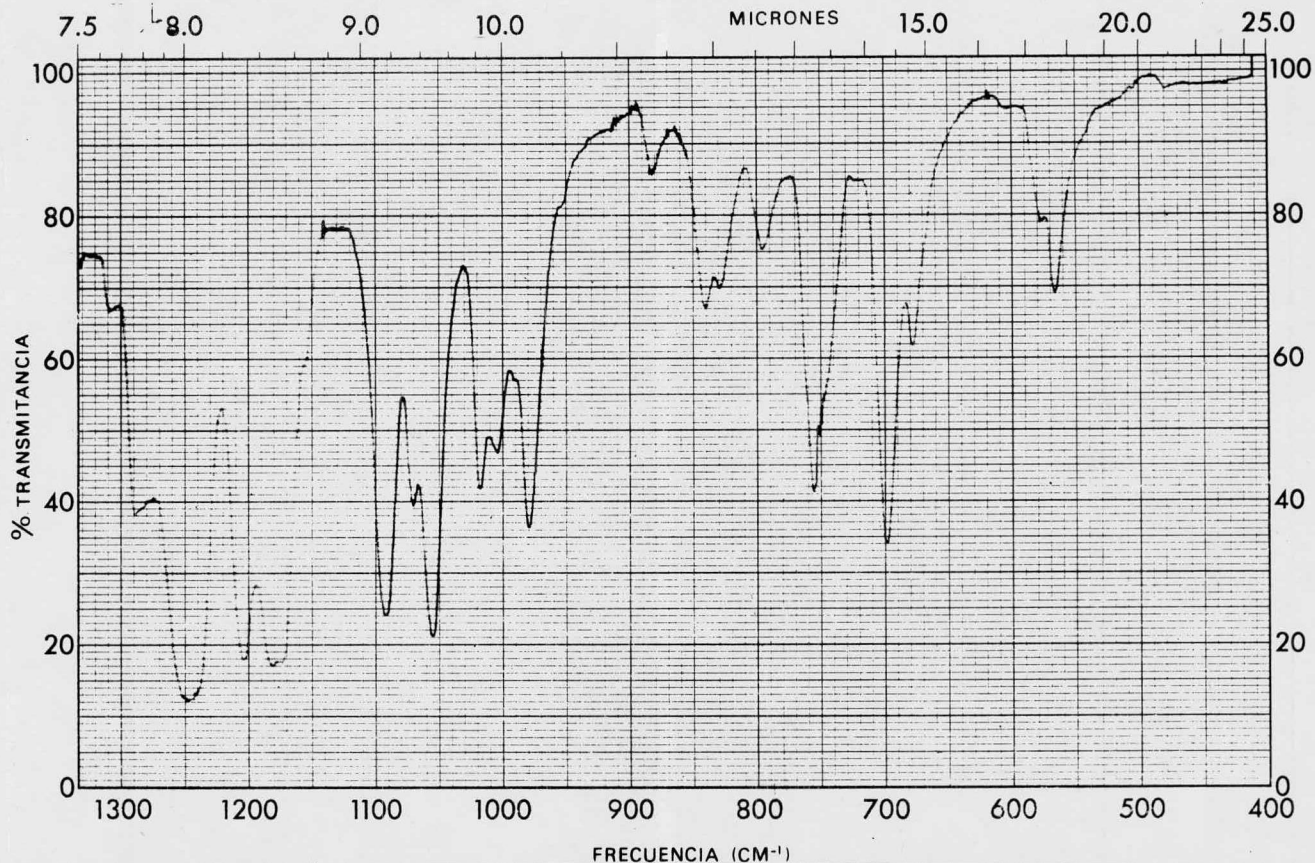
RF x D4N.

ESPECTRO No. 3608

PROCEDENCIA J-Reyes

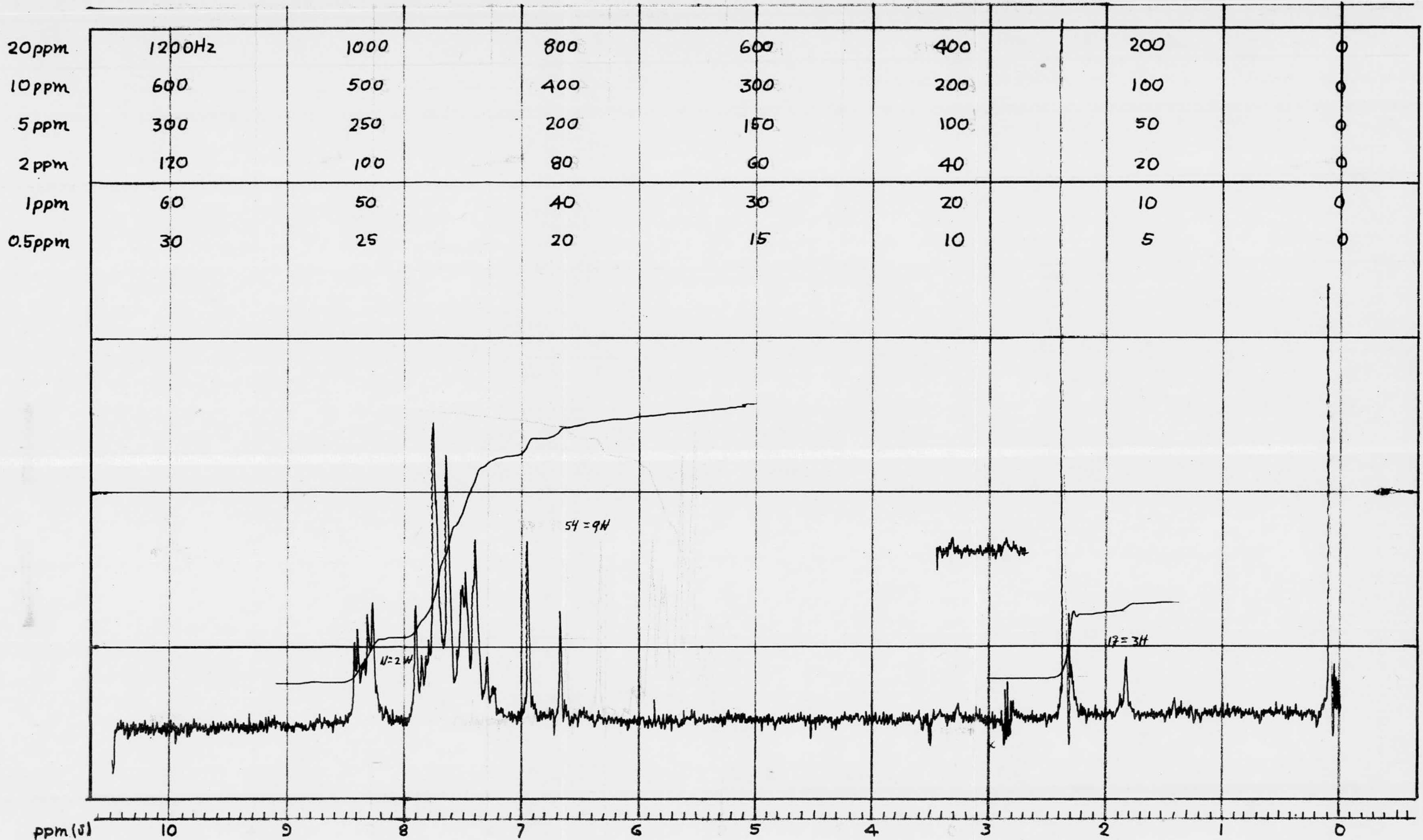


MUESTRA	E-III-2	CURVA N°	20972	VEL. DE BARRIDO	lento	OPERADOR	Ch-S
ORIGEN	S. Ruiz	CONC.	—	RENDIJA	01	FECHA	6-VIII-76
SOLVENTE	—	ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	pastilla		
		REFERENCIA	Clon				



550

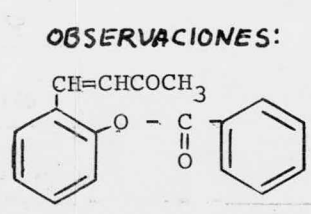
MUESTRA	<u>E-III-2</u>	CURVA Nº	<u>20992</u>	VEL DE BARRIDO	<u>seguete</u>	OPERADOR	<u>Art. del</u>
ORIGEN	<u>D. Puga</u>	CONC.	<u>—</u>	RENDA	<u>11</u>	FECHA	<u>6-VIII-70</u>
SOLVENTE	<u>—</u>	ESPOSOR DE CELDA	<u>—</u>	COMENTARIOS	<u>problema</u>		
		REFERENCIA	<u>am</u>				



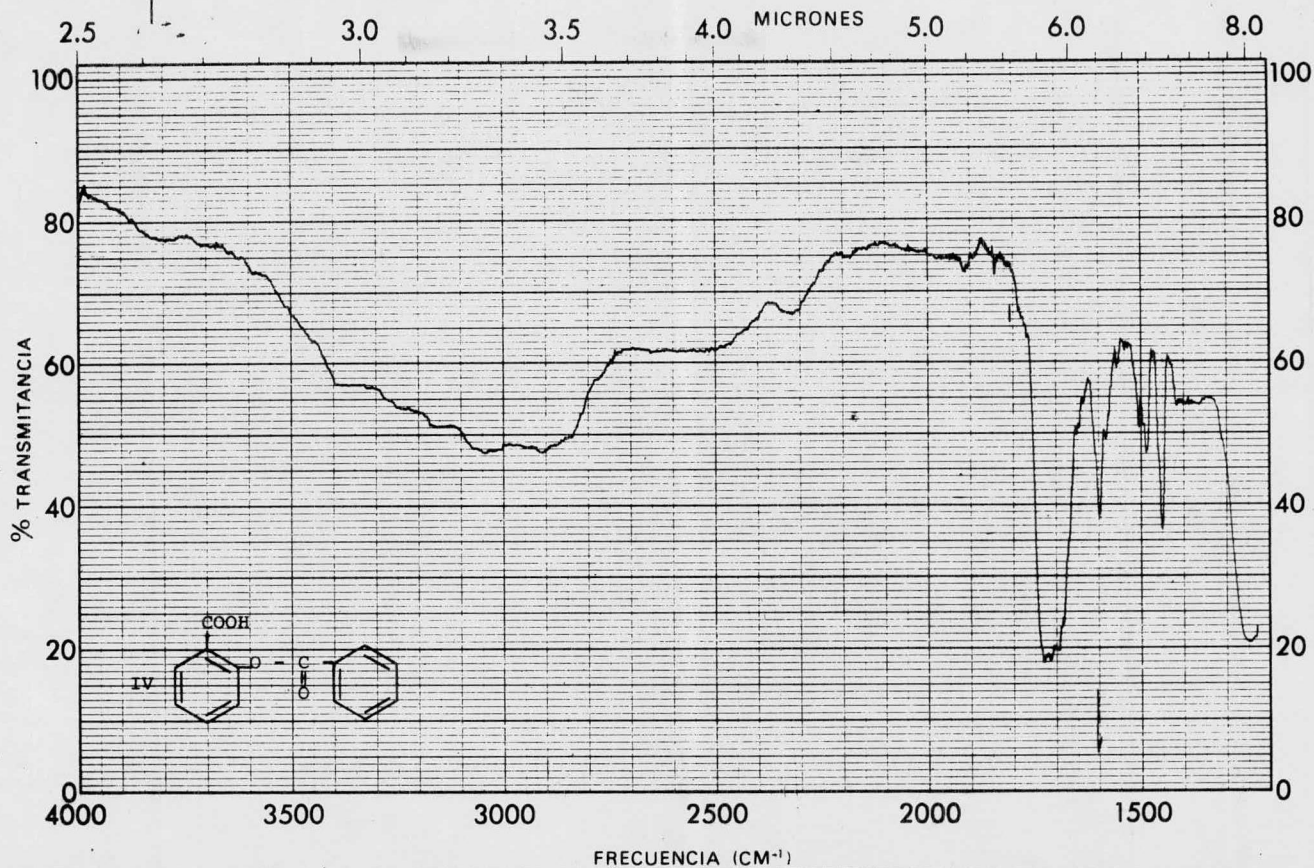
AMPLITUD 900
 FILTRO 0.1 seg
 RF 0.0x mG

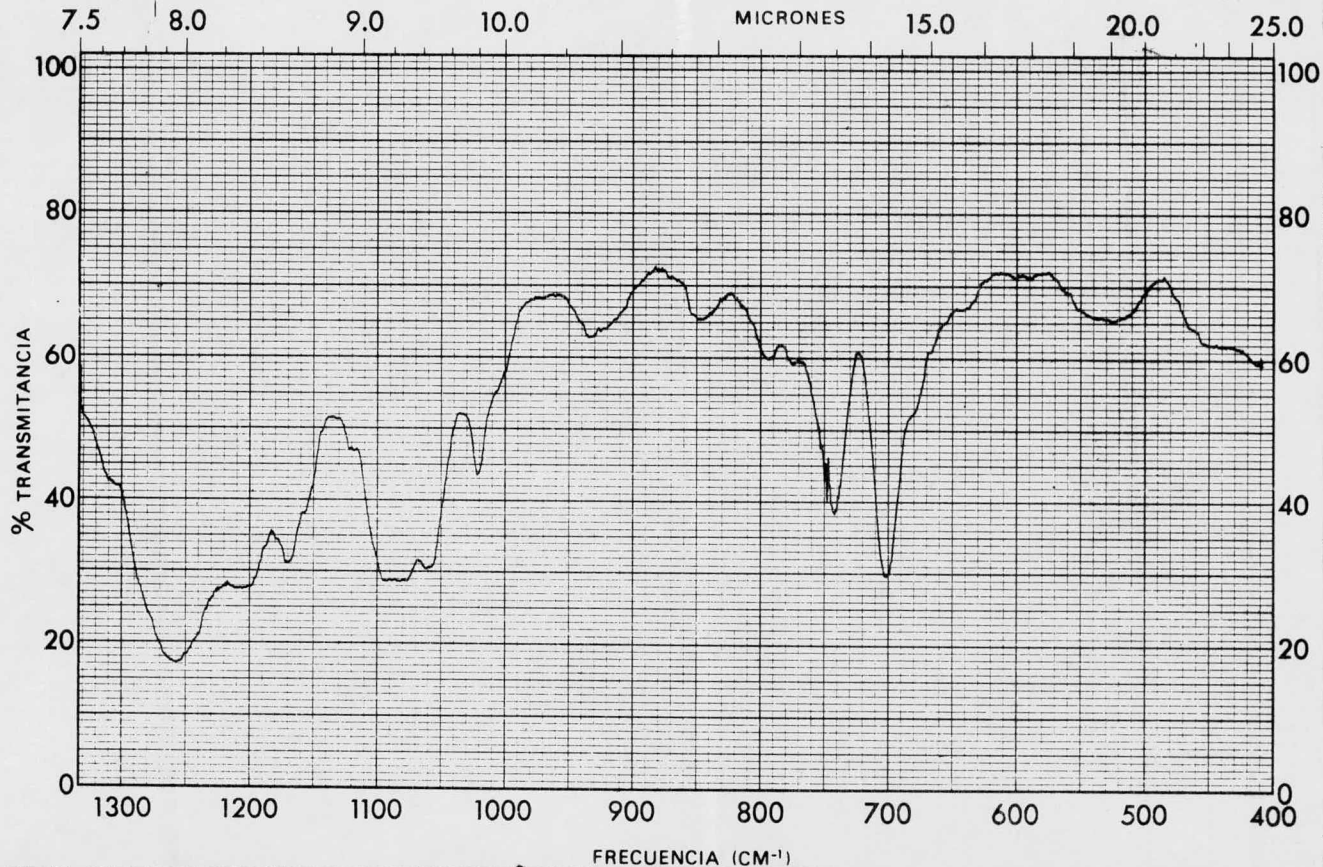
TIEMPO DE BARRIDO 5 min
 CAMPO BARRIDO 10 ppm MHz
 FUERA DE CAMPO - ppm MHz

MUESTRA: o-D
 DISOLVENTE CDCl₃



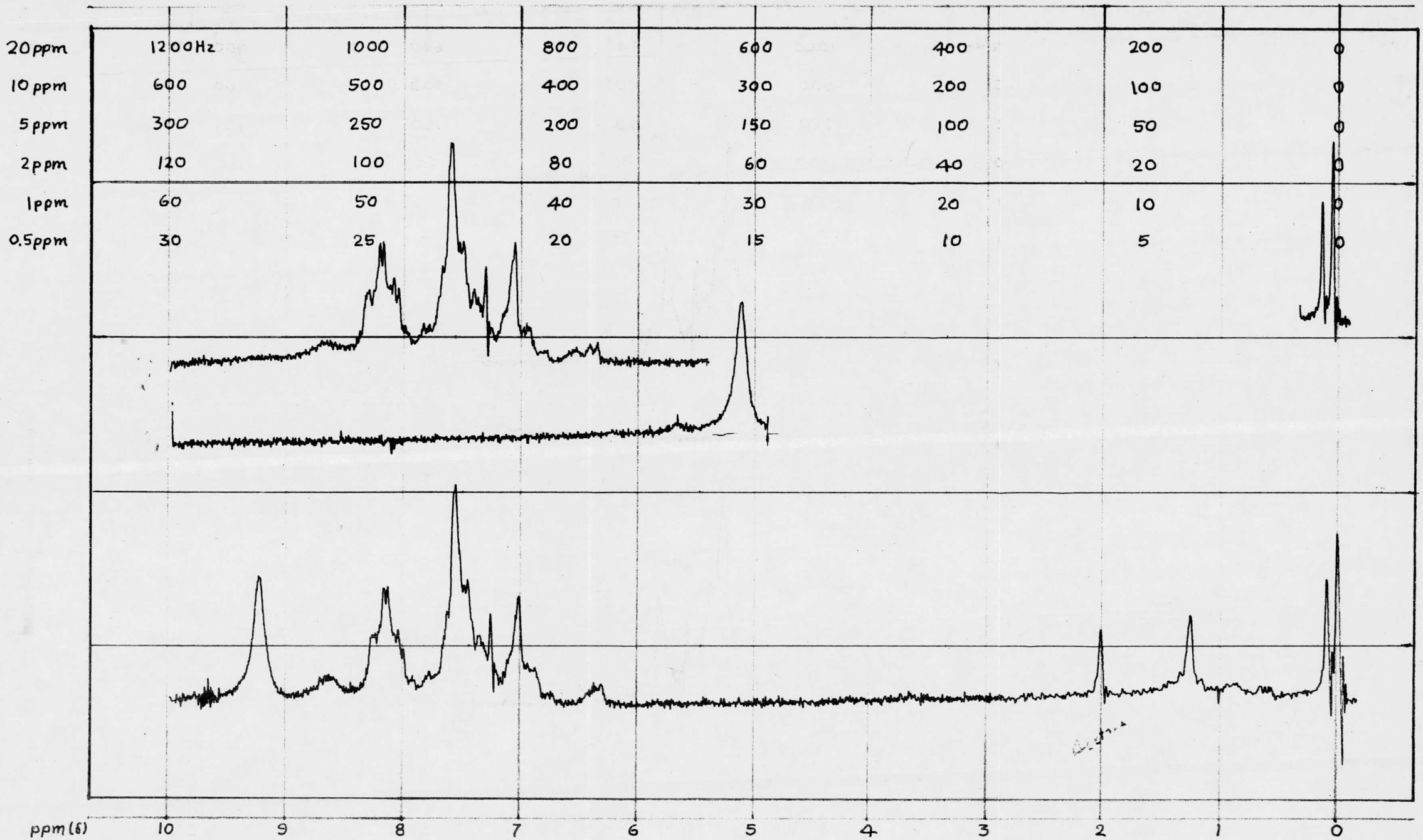
OPERADOR Tina
 FECHA 30-VII-76
 ESPECTRO No. 2672
 PROCEDENCIA D-Reyes





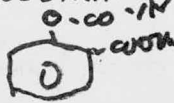
ASE

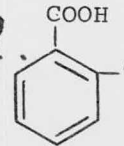
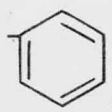
MUESTRA	J-1	CURVA Nº	21418	VEL DE BARRIDO		OPERADOR	Ch S
ORIGEN	Forge Reyes L	CONC.	-	RENDIA		FECHA	22/11/76
SOLVENTE		ESPOSOR DE CELDA	-	COMENTARIOS			
		REFERENCIA	aire				



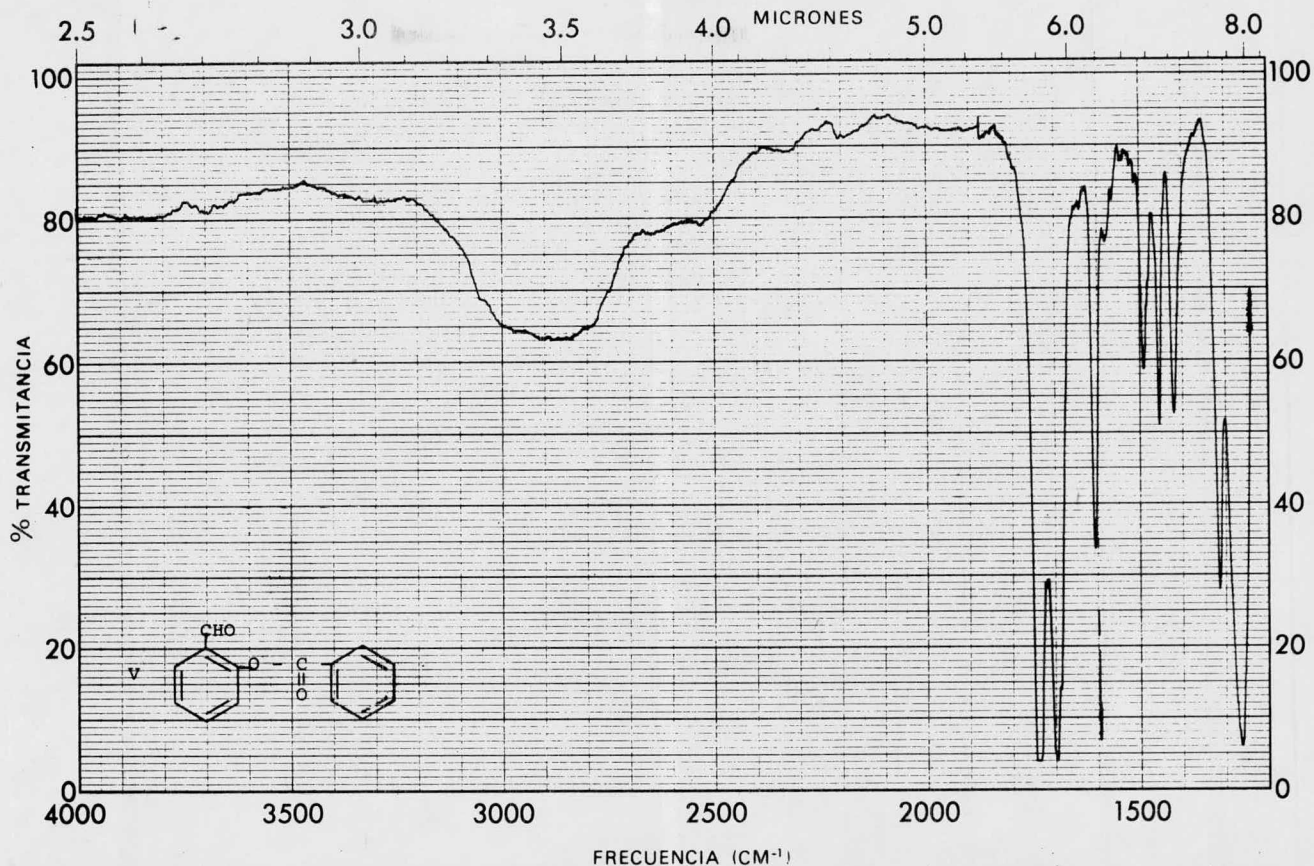
AMPLITUD 300
 FILTRO .02 seg
 RF .08 mG

TIEMPO DE BARRIDO 5 min
 CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz
 FUERA DE CAMPO 4 ppm/Hz

MUESTRA: 
 DISOLVENTE CDCl₃

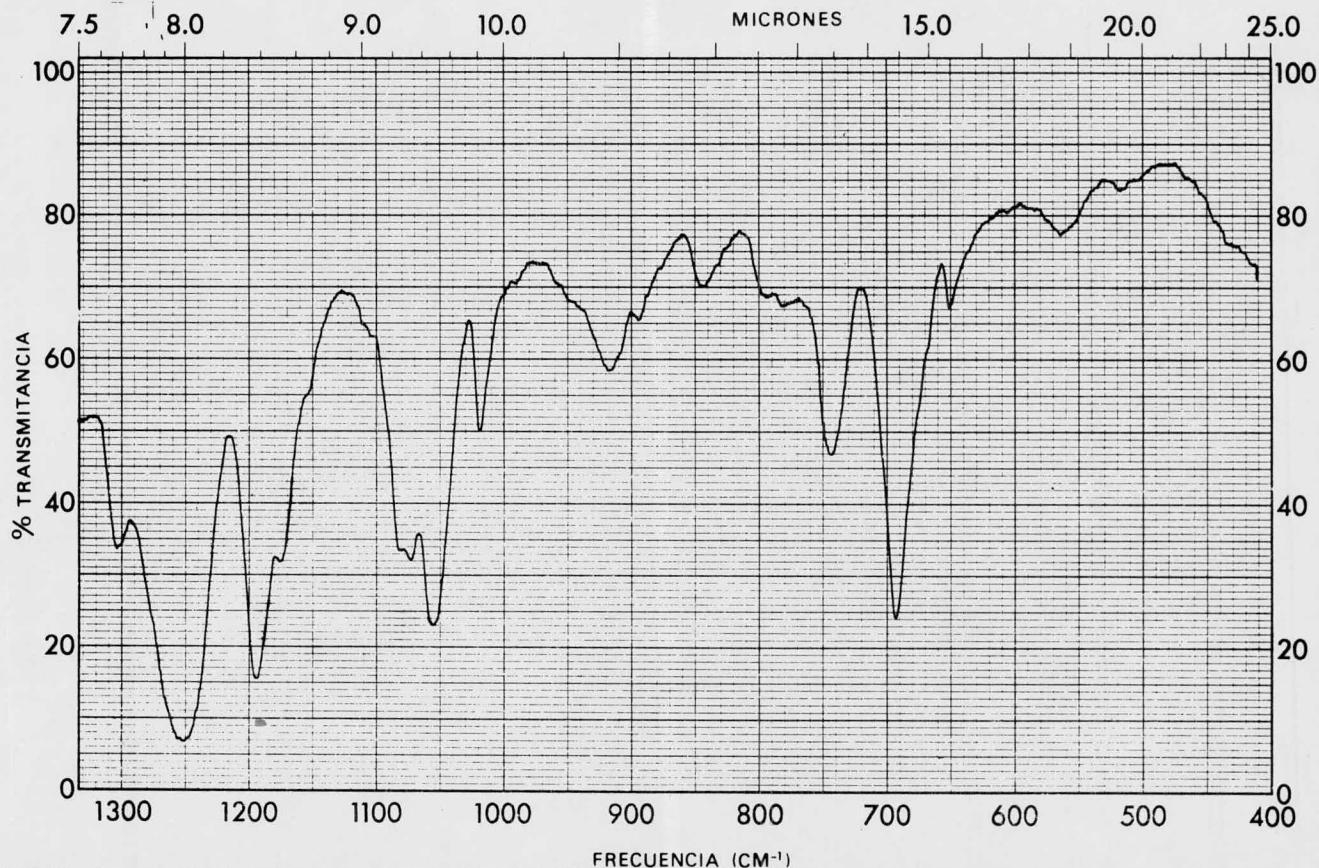
OBSERVACIONES:
 $\bar{H} = +D_{2O}$
 $\bar{I} = \text{offset}$



OPERADOR Rax.
 FECHA 22/IX/76
 ESPECTRO No. 2975
 PROCEDENCIA J. REYES

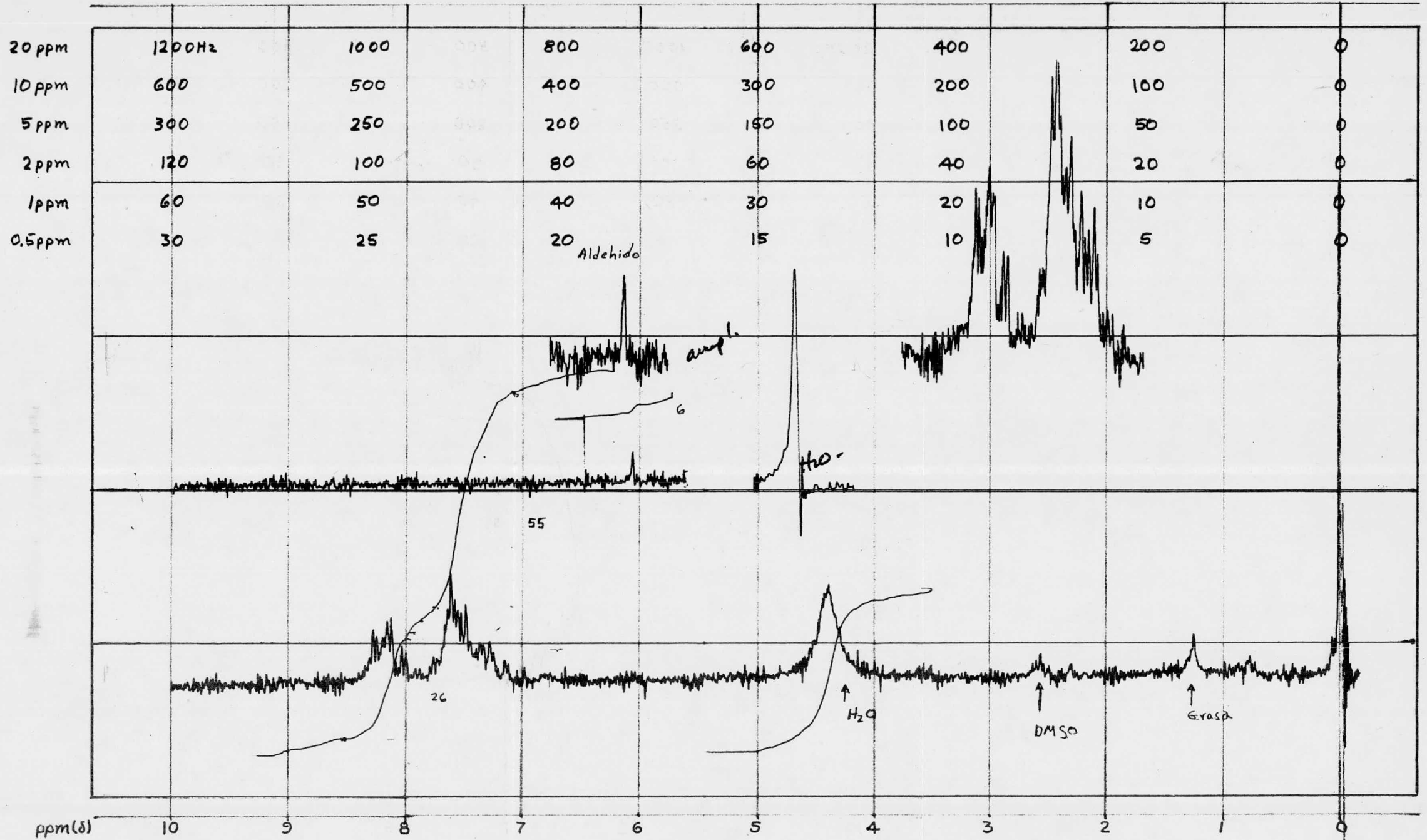


SE

MUESTRA <u>p1-1</u>	CURVA Nº <u>21325</u>	VEL. DE BARRIDO <u>lent</u>	OPERADOR <u>Chs</u>
ORIGEN <u>Jorge Reyes</u>	CONC. <u>—</u>	RENDIJA <u>4</u>	FECHA <u>2/11/76</u>
SOLVENTE <u>—</u>	ESPESOR DE CELDA <u>—</u>	COMENTARIOS <u>Castell</u>	
	REFERENCIA <u>ant</u>		



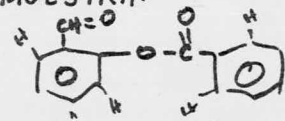
MUESTRA <u>P1-1</u>	CURVA N° <u>21325</u>	VEL. DE BARRIDO <u>24</u>	OPERADOR <u>Ch</u>
ORIGEN <u>Jorge Reyes</u>	CONC. <u>—</u>	RENDIJA <u>2</u>	FECHA <u>9/18/76</u>
SOLVENTE <u>—</u>	ESPESOR DE CELDA <u>—</u>	COMENTARIOS <u>pastilla</u>	
	REFERENCIA <u>air</u>		



AMPLITUD 1000
 FILTRO .05 seg
 RF .05 mG

TIEMPO DE BARRIDO 5 min
 CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz
 FUERA DE CAMPO 4 ppm/Hz

MUESTRA:



DISOLVENTE CDCl₃ + 1 gota DMSO

OBSERVACIONES: 13 mg.

OPERADOR Paul
 FECHA 10/IX/76
 ESPECTRO No. 2953
 PROCEDENCIA Dr. Reyes

IV.- CONCLUSIONES .

A) Tratando de obtener compuestos que reúnan los requisitos del anticoagulante "ideal" fueron sintetizados los siguientes -- productos:

- Acido 3-metil acetilsalicílico (I)
- Acido 5-metoxi acetilsalicílico (II)
- 4-(o-benzoiloxifenil)-3-buten-2-ona* (III)
- Acido o-benzoiloxibenzoico (IV)
- Benzoilsalicilaldehido (V)

* Compuesto nuevo.

Las condiciones óptimas para la obtención de cada uno de los compuestos antes citados son dadas en la parte experimental de este trabajo.

B) Se corrige el artículo publicado por T. Currie y Alfred Russell (65), al encontrar que la primera parte de la secuencia que ellos proponen para la obtención de dépsidos no dá lugar al éster-aldehido (compuesto V), sino a un éster-cetona α, β insaturada (compuesto III). Se incluyen los espectros de ambos.

C) Los compuestos sintetizados se encuentran actualmente en estudio farmacológico.

V.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Blackard, C.E. et al. Incidence of Cardiovascular Disease and Death in Patients Receiving Diethylstilbestrol for Carcinoma of the Prostate. *Cancer*, 26, 249-256, 1976.
- 2.- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically Confirmed Gallbladder Disease, Venous Thromboembolism and Breast Tumors in Relation to Postmenopausal Estrogen Therapy. *New Engl. J. Med.* 290, 15-18, 1974.
- 3.- Yamazaki, H., et al. Platelet Aggregability, Estrogen and Thrombosis. *Platelets, Thrombosis and Inhibitors*. Schattauer Verlag, Stuttgart; New York, 1974.
- 4.- Goldzieher, W. y Dozier, S. Anticonceptivos Orales y Tromboembolismo. *Ginecología y Obstetricia de México*, 41, 246, 273-346, 1977.
- 5.- Vigran, M. *Clinical Anticoagulant Therapy*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1965.
- 6.- Goodman, S.L. y Gilman, A. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Nueva Editorial Interamericana, México, 1974.
- 7.- Litter, M. *Farmacología*. El Ateneo, Buenos Aires, 1969.
- 8.- Douglas, A. S. *Anticoagulant Therapy*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962.
- 9.- Litter, M. *Farmacología Cardiovascular Experimental y Clínica*. El Ateneo, Buenos Aires, 1965.
- 10.- Drill, A. V. *Pharmacology in Medicine*. McGraw Hill Book Company, New York, 1965.
- 11.- Gastón, L.W. and Evanger, A. E. Requirement for Calcium in the Thromboplastin Generation Test. *J. Lab. and Clin. Med.*, 64, 501, 1964.
- 12.- Millstone, J. H. On the Evolution of Blood Clotting Theory, *Medicine*, 31, 411, 1952.
- 13.- Howell, W. H. Theories of Blood Coagulation. *Physiol. Rev.*, 15, 435, 1935.

- 14.- Nolf, P. The Coagulation of the Blood. *Medicine*, 17, 381, 1938.
- 15.- Lewis, J. J. and Crossland, J. *Lewis's Pharmacology*. E. and S. Livingstone, Edimburg and London, 1970.
- 16.- Biggs, Rosemary. *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*. Oxfor, Blackwell, 1976.
- 17.- MacFarlane, R. G. An Enzyme Cascade in Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*, 202, 498, 1964.
- 18.- MacFarlane, R. G., etal. The Interaction of Factors VIII and IX. *Brit. J. Haemat*, 10, 530, 1964.
- 19.- Davie, E. W. and Ratnoff, O. D. Water Fall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*, 145, 1310, 1964.
- 20.- Ratnoff, O. D., Davie, E. W. and Mallet, D. L. Evidence that activated Hageman Factor in Turn Activates Plasma Thromboplastin Antecedent. *J. Clin. Investigation*, 40, 803, 1961.
- 21.- Margolis, J. Hageman Factor and Capillary permeability. *J. Physiol.* 151, 238, 1960.
- 22.- Schoenmakers, J. G. G. et al. Purification of Activated Bovine Hageman Factor. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 9, 546,557, 1963.
- 23.- Breckeridge, R. T. and Ratnoff, O. D. The Role of Proaccelerin in Human Blood Coagulation. *J. Clin. Investigation*, 44, 302, 1965.
- 24.- Deutsch, E., Irsigler, K. and Lomoschitz, H. Study of Thromboplastin. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 12, 12, 1964.
- 25.- Straumb, W. and Duckert, F. The Formation of the Extrinsic Prothrombin Activator. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 5, 402, 1961.
- 26.- Laki, K. and Gladner, J. A. Chemistry and Phisiology of the Fibrinogen-Fibrin Transition. *Physiol. Rev.*, 44, 121, 1964.

- 27.- Porter, K.R. and Hawn, C.V.Z. Sequences in the Formation of Clots from Purified Bovine Fibrinogen and Thrombin. A study with the Electron Microscope. *J. Exper. Med.*, 90, 225, 1949.
- 28.- Loewy, A.G., et. al. Fibrinase *J. Biol. Chem.*, 236, 2625, 2634, 2644, 2648, 1961.
- 29.- Lorand, L. and Konishi, K. Activation of the Fibrin Stabilizing Factor of Plasma by Thrombin. *Arch. Biochem.*, 105, 58, 1964.
- 30.- Landaburn, R.H., et. al. Studies on Autoprothrombin C Thrombin Relationship. *Throm. Diath. Haemorrh.* 14, 176, 1965.
- 31.- Landaburn, R. H. and Seegers, W.H. Activation of Prothrombin *Am. J. Physiol.*, 198, 173, 1960.
- 32.- Seegers, W.H. Enzyme Theory of Blood Clotting. *Science*, 151 841, 1966.
- 33.- Seegers, W.H. And Alkjaersing, N. Comparative Properties of Purified Human and Bovine Prothrombin, *J. Biol. Chem.*, 237, 3074, 1962.
- 34.- Seegers, W.H., et. al. Purification and Some Properties of Autoprothombin C. *Canad. J. Biochem.* 42, 359, 1964.
- 35.- Jorpes, J. E. Heparin in the Treatment of Thrombosis. Oxford University Press, London, 1946.
- 36.- Jaques, L.B. The Pharmacology of Heparin and Heparinoids. *Prog. Med. Chem.*, 5, 139-198, 1967.
- 37.- Quick, A.J. Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. Lea and Fe biger, Philadelphia, 1966.
- 38.- Monkhouse, F.C. Relationship Between Antithrombin and Thrombin levels in Plasma and Serum. *Am. J. Physiol.*, 197, 984-988, 1959.
- 39.- Gurewich, V., Thomas, D. P. and Stuart, R.K.J.A.M.A. 199, 116, 1967.
- 40.- Fremont, R. E. *Angiology*, 15 152, 1964.

- 41.- Seegers, W.H. Blood Clotting Mechanisms: Three Basic reactions. *A. Rev. Physiol.*, 31, 269-288, 1969.
- 42.- Babior, B.M. Role of Vitamin K in Clotting Factor Synthesis. I. Evidence for the Participation of Vitamin K in the Conversion of a Polypeptide Precursor to Factor VII. *Biochim. Biophys. Acta*, 123, 606-610, 1966.
- 43.- Barnhart, M. I., and Anderson, G.F. Cellular Study of Drug Alternation of Prothrombin Synthesis. *Biochem. Pharmacol.*, 9, 23-27, 1962.
- 44.- Lowenthal, J., and Birnbanm, H. Vitamin K and Coumarin Anti coagulante: Dependence of Anticoagulant Effect on Inhibition of Vitamin K Transport. *Science*, 164, 181-183, 1968.
- 45.- Sollman, T. A. A Manual of Pharmacology. W. B. Sannders Co., Philadelphia, 1957.
- 46.- Link, K.P., Overman, R. S. And Sullivan, W. R. Studies on the Hemorrhagic Sweet Clover Disease. XI.- Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. *J. Biol. Chem.* 147, 463-474, 1943.
- 47.- Meyer, O.O. and Howard. Salicylates. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 53, 234, 1943.
- 48.- Owen, G.C. and Bradford. Salicylate. *Ann. Int. Med.*, 25, 97 1946.
- 49.- Jaques, L. B. And Lepp. Salicylate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 66, 178, 1947.
- 50.- Quick, A. J. Salicylates and Bleeding. The aspirin Tolerance test. *Amer. J. Med. Sci.*, 252, 265-269, 1966.
- 51.- Wielke, C.H., et. al. The standarized normal Ivy Bleeding Time and its Prolongation by Aspirin. *Blood*, 34, 204-215 1969.
- 52.- Weiss, H. J. and Aledort, L. M. Impaired Plateled connecti ve tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*

2, 495, 1967.

- 53.- Yamanaka, M. and Isobe, J. Inhibitory Effect of Aspirin on Aggregation of Newly Produced Platelets in Rabbits. Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1974.
- 54.- Maekawa, T., Arni, H. and Kobayashi, N. The Effects of Aspirin on Platelets and Experimental Thrombosis. Ibid., 1974.
- 55.- White, G. Effects of Inhibitors on Platelet Structure and Function. Ibid., 1974.
- 56.- Weiss, H. J., Aledor, L. M. and Kochwa, S. The effect of Salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. J. Clin. Invest., 47, 2169, 1968.
- 57.- Hamburger, F. Salicylates. Am. J. Med. Sci., 211, 346, 1946.
- 58.- Gross, M. and Greenberg, L. A. The Salicylates. Hillhouse Press, New Haven, 1948.
- 59.- Moreno, A. R., Litter, M. y Donin, L. Arch. Argent. Reumatol, 12, 103, 146, 1949.
- 60.- Clark, B. B. and Spitalny. Prothrombin. Fed. Proc., 5, 171, 1946.
- 61.- Harrison, T. and Harrison, S. Compendium of organic synthetic methods. John Wiley and Sons, Inc., 1971.
- 62.- Harrison, T. and Harrison, S. Compendium of organic synthetic methods, Vol. 2. John Wiley and Sons, Inc., 1974.
- 63.- Denney, R. C. Named Organic Reactions. Butterworths, London, 1969.
- 64.- Fieser, F.L. And Fieser, M. Advanced organic chemistry. Reinhold, New York, 1961.
- 65.- Brown, F. R. Organic Chemistry. Wadsworth, California, 1975.
- 66.- Ciampa, G. Ann. Chim. (Rome), 54, 975, 1964.
- 67.- Alexander, E. R. Principles of Ionic Organic Reactions. John Wiley and Sons, Inc., 1950.
- 68.- Roberts, J. D. and Caserio, M. C. Basic Principles of Orga

nic Chemistry. Benjamin, New York, 1965.

- 69.- Einhort, A., Rothlauf, L., and Seuffert, R. Zur Kenntnis acylierter salicylsäuren. Ber., 44, 3309, 1911.
- 70.- Currie, T., and Russell, A. A new Method for the Synthesis of Depsides. J. Chem. Soc., 2263-2265, 1932.
- 71.- Russell, A. and Clark, F. J. Am. Chem. Soc. 61, 2655, 1939.