

40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Síntesis de análogos de metoprolol con
un centro estereogénico adicional en
la cadena nitrogenada

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
ROBERTO CARLOS MELGAR FERNÁNDEZ

Director de Tesis : M en C. José Ignacio Regla Contreras
Asesor de Tesis : Q.I. Patricia Demare Negrete

MÉXICO, D.F.

ENERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

PAGINACION DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (a) señor (ita):

ROBERTO CARLOS MELGAR FERNÁNDEZ

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Síntesis de análogos de metoprolol con un centro estereogénico adicional en la cadena nitrogenada.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE M. en C. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS
VOCAL Q.I. PATRICIA DEMARE NEGRETE
SECRETARIO Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARÍN
SUPLENTE Q. MARÍA TERESA MENDOZA MATA
SUPLENTE M. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 31 de octubre de 2001.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mis Padres y Hermanos

*A mi Madre, que es el ser mas maravilloso, gracias por tu apoyo moral, cariño
y comprensión.*

*A mi Padre, por ser un hombre grande y maravilloso que siempre he
admirado, gracias por guiar mi camino.*

*A mis Hermanos, como un testimonio de gratitud y correspondencia al esfuerzo
y apoyo recibido.*

Con amor, respeto y admiración.

Roberto Carlos Melgar Fernández

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

A los profesores Patricia Demare e Ignacio Regla: el mas sincero agradecimiento por el inmenso apoyo y confianza que en mi depositaron.

Al Dr. Eusebio Juaristi y al QFB. Omar Muñoz por su ayuda en la realización de los estudios espectroscópicos de este trabajo.

Al Dr. Jaime Escalante por la ayuda en los estudios de difracción de rayos-X.

Al Dr. Enrique Hong y al Dr. Andrés Navarrete por su ayuda en la realización de las pruebas farmacológicas.

A la Mtra. Leticia Cruz y al Dr. Isaías Salgado por sus comentarios y amistad.

Al Ing. Ordiales por el apoyo y amistad.

A mis sinodales por los consejos y comentarios.

A mis compañeras(os) de laboratorio: Galina, Leticia, Leonel, Jair, José Luis y Oscar.

A la FES Zaragoza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis de medicamentos L-329, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del M en C. José Ignacio Regla Contreras y la asesoría de la Q.I. Patricia Demare Negrete.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

*Este trabajo fue presentado en el XXXIV
Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas 21 al 25 Octubre 2001
Manzanillo, Colima. México.*

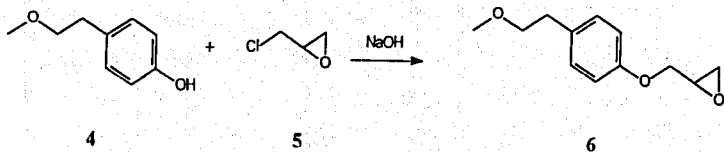
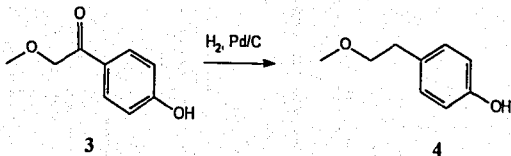
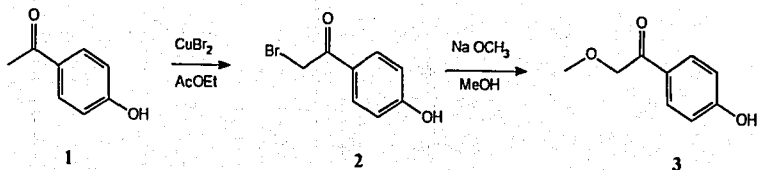
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Índice

Reacciones.	ii
Índice de compuestos.	iv
Abreviaturas.	v
Resumen.	vi
1. Introducción.	1
2. Fundamentación teórica.	4
3. Planteamiento del problema.	21
4. Objetivos.	23
5. Hipótesis.	24
6. Material y método.	25
7. Parte experimental.	31
8. Resultados y discusión.	36
8.1 Parte química.	36
8.2 Parte farmacológica.	52
9. Conclusiones.	61
10. Anexos.	62
11. Referencias.	81

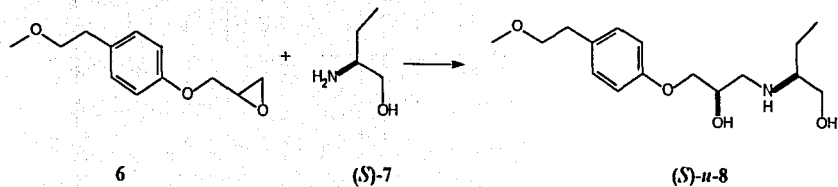
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



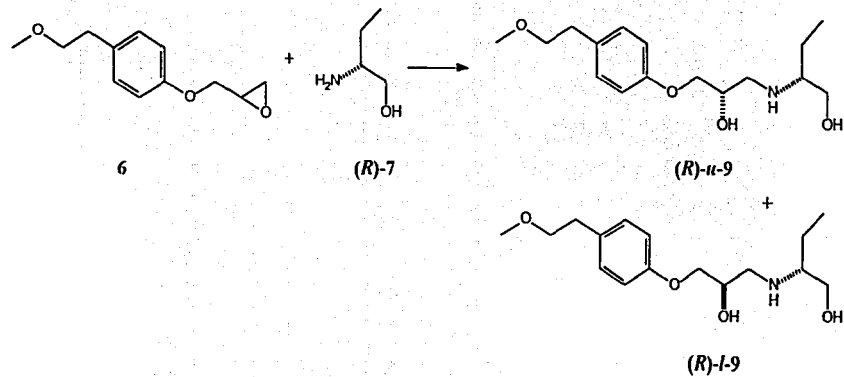
TESIS CON
FALLA DE ORACION

Reacciones

Reacciones



iii



TESIS CON
FALTA DE ORIENTACION



Índice de compuestos

Compuesto	Nombre químico	PM (g/mol)
1	4-hidroxiacetofenona	136.15
2	α -bromo-4-hidroxiacetofenona	215.05
3	α -metoxi-4-hidroxiacetofenona	166.15
4	4-(2-metoxietil)fenol	152.07
5	Epiclorhidrina (3-cloro-1,2-epoxipropano)	92.52
6	2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano	208.25
(S)-7	(S)-2-amino-1-butanol	89.14
(R)-7	(R)-2-amino-1-butanol	89.14
(S)-I-8	(2S)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol	297.39
(S)-II-8	(2S)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol	297.39
(R)-I-9	(2R)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol	297.39
(R)-II-9	(2R)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol	297.39



Abreviaturas

δ	Desplazamiento químico
η	Índice de refracción
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación específica a 20°C con una línea de sodio a 589 nm
(R)	Configuración <i>rectus</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
(S)	Configuración <i>sinister</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
AcOEt	Acetato de etilo
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional homonuclear
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfoxido deuterado
EM(IE)	Espectrometría de masas de impacto electrónico
GR	Grado reactivo
GT	Grado técnico
HETCOR	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional heteronuclear
IR	Espectroscopia de infrarrojo
J	Constante de acoplamiento en Hertz
/	Descriptor like
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
p.e.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹³ C	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TMS	Tetrametilsilano
//	Descriptor unlike
ER	Relación eudismica



Resumen

El presente trabajo, comprende la síntesis de cuatro nuevos compuestos análogos del metoprolol, un fármaco β_1 -bloqueador empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial, es administrado actualmente como mezcla racémica, aunque es conocido que el enantiómero (*S*) es el estereoisómero farmacológicamente activo.

Se preparó el 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano racémico (6), intermediario común en la síntesis de metoprolol a partir de la 4-hidroxiacetofenona, seguido de tratamiento con (*R*) ó con (*S*)-2-amino-1-butanol, separando, en cada caso, la mezcla diastereomérica por cristalización fraccionada, obteniendo cuatro diastereómeros puros, los cuales fueron caracterizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, EM, difracción de rayos-X y fueron evaluados farmacológicamente como antihipertensivos.

Estos nuevos compuestos, donde se incorporó un nuevo centro estereogénico, un grupo metilo y un grupo hidroxilo sobre la cadena nitrogenada de la estructura del metoprolol, presentaron actividad antiarrítmica en diferente grado, aunque no bloqueadora de los receptores adrenérgicos β_1 .

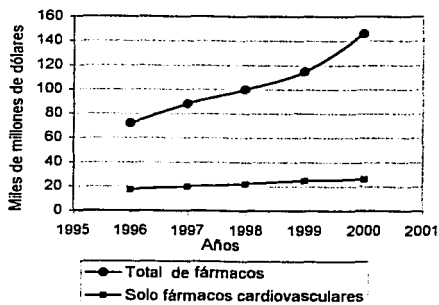
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1. Introducción.

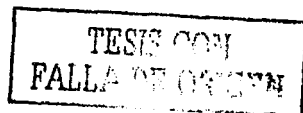
El empleo de un fármaco como mezcla racémica, puede tener como consecuencia no únicamente la necesidad de consumir una dosis mayor de un medicamento, sino que en numerosos casos existen efectos secundarios que son producidos por el enantiómero que no presenta actividad terapéutica (distómero). Sin embargo, actualmente se comercializan muchos fármacos en forma racémica, aún cuando se conoce que uno de los enantiómeros es el que tiene la actividad terapéutica (eutómero).

Ariens y col., realizaron en 1988 un estudio en el que encontró, que sólo el 12% de los fármacos quirales empleados en terapéutica se administraba como enantiómero puro.^[1] Así, de 1675 fármacos, 480 eran quirales sintéticos y sólo 58 eran empleados como un isómero puro. En los últimos cinco años se ha observado un incremento, tanto en el número de fármacos empleados como enantiómero puro, como en el volumen total de ventas. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Venta de fármacos quirales como enantiómero puro.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de Stinson S. (1998-2000).^[2]





Este incremento sobre el empleo de fármacos quirales, ha sido principalmente por la introducción de nuevos fármacos en donde se ha determinado previamente que estereoisómero presenta la actividad biológica, aunque también se han introducido fármacos enantioméricamente puros que tradicionalmente habían sido empleados como racematos, lo que ha dado lugar a nuevos medicamentos terapéuticamente más eficientes. Por ejemplo, la compañía Sepracor, al separar la fluoxetina racémica comercializada por la compañía Ely Lilly como Prozac, encontró que el enantiómero (*R*) es el responsable de la actividad antidepresiva, patentándolo en enero de 1998. Con ésto, Ely Lilly se vio obligada a pagar una cantidad inicial de 20 millones de dólares por el licenciamiento de (*R*)-Prozac, con lo cual lo comercializará muy pronto.^[3]

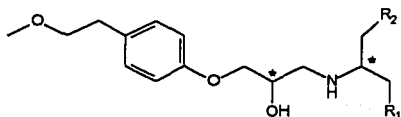
En el presente trabajo, se planteó la síntesis de análogos del metoprolol, el cual es un fármaco β -bloqueador, empleado para el tratamiento de la hipertensión arterial. El metoprolol, es administrado actualmente como mezcla racémica, a pesar de que se ha determinado que el enantiómero (*S*) es el responsable de la actividad antihipertensiva.

En estos análogos, se ha incorporado un nuevo centro estereogénico, un grupo metilo y un grupo hidroxilo sobre la cadena nitrogenada de la estructura del metoprolol, con lo que han resultado cuatro nuevos compuestos con actividad antiarrítmica e hipotensora, pero no bloqueadora de los receptores adrenérgicos β_1 , que es el mecanismo de acción establecido para el metoprolol.

Para la síntesis de esta serie de compuestos se partió de la 4-hidroxiacetofenona (1), la cual, por bromación con bromuro cúprico seguida de desplazamiento con metóxido de sodio y posterior hidrogenación, condujo al 4-(2-metoxietil)fenol (4), éste se trató con hidróxido de sodio y epíclorhidrina para producir el 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano racémico (6) y por último se trató por separado con (*S*)-2-amino-1-butanol (*S*)-7 y (*R*)-2-amino-1-butanol (*R*)-7, produciendo los cuatro análogos. (Figura 1)



Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C , espectros en dos dimensiones (HETCOR y COSY), IR, y EM. Además, Para el compuesto (*R*)-*u*-9 se realizó cristalografía de rayos-X con el objeto de determinar su estereoquímica relativa y poder deducir la estereoquímica de los tres análogos restantes.



COMPUESTO	R ₁	R ₂	CONFIG.
(<i>S</i>)- <i>l</i> -8	-OH	-CH ₃	(<i>S,S</i>)
(<i>S</i>)- <i>u</i> -8	-OH	-CH ₃	(<i>S,R</i>)
(<i>R</i>)- <i>l</i> -9	-OH	-CH ₃	(<i>R,R</i>)
(<i>R</i>)- <i>u</i> -9	-OH	-CH ₃	(<i>R,S</i>)

Figura 1. Estructura de los análogos obtenidos con su configuración relativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2. Fundamentación teórica.

2.1 Historia.

En 1815, el físico francés Jean-Baptiste Biot descubrió el fenómeno de la actividad óptica, que es la habilidad de una sustancia de desviar el plano de la luz polarizada.^[4] Posteriormente, en 1848 Louis Pasteur, siendo estudiante de Biot, realizó un estudio acerca de la estructura de los cristales del ácido tartárico preparando sales de sodio y amonio a partir del ácido tartárico racémico. En esta sal, Pasteur observó y separó manualmente dos tipos de cristales, descubriendo que al disolverlos por separado, no de ellos desviaba la luz polarizada hacia la derecha y el otro lo hacia hacia la izquierda. A partir de estas observaciones, propuso que las moléculas de tartrato tenían la misma constitución, conectividad, pero distinto arreglo espacial. Al paso de los años, en 1874 Van t'Hoff y Le Bell, independientemente, propusieron el modelo tetraédrico para el carbono, con lo que se dio explicación a las observaciones de Pasteur.^[5]

En 1904, se realizó la primera evaluación biológica de sustancias activas con relación a su estereoquímica. El farmacólogo Cushny, encontró la acción farmacológica de la mezcla racémica de atropina y de los enantiómeros (-) y (+), encontrando en su primer experimento que el enantiómero dextrógiro no tenía actividad. Después de años de trabajo, en 1920, realizando nuevos experimentos con ambos enantiómeros, demostró que el enantiómero (-) es más activo en el sistema nervioso periférico y el enantiómero (+) es más potente como estimulante del SNC. A partir de estas investigaciones, la estereoselectividad en la acción de los fármacos en el organismo ha sido tema de numerosos estudios.^[6]



2.2 Estereoquímica.

La química es la disciplina científica que estudia la materia y sus transformaciones como tal. Uno de sus objetivos fundamentales, es el conocer en forma precisa la estructura de las moléculas que forman parte de la materia. Una de las actividades de la química orgánica, se concentra en estudiar a las estructuras en tres dimensiones, a lo cual se le denomina estereoquímica.^[4]

La quiralidad es una propiedad geométrica que presentan algunos compuestos. El término quiral es utilizado cuando un compuesto no es superponible con su imagen especular, la quiralidad en muchas moléculas es el resultado de la presencia de al menos un centro estereogénico.^[5] Estos centros pueden ser átomos con cuatro sustituyentes diferentes cuando el átomo central es carbono con hibridación sp^3 , o cuando es azufre, arsénico, silicio, fósforo y nitrógeno; éste último en algunas sales cuaternarias que forman parte de anillos bicíclicos. En otros casos puede existir quiralidad en ausencia de estos centros estereogénicos, como en el caso de alenos con cuatro sustituyentes diferentes, bifenilos tetrasustituídos en posición 2,6,2',6' o 1,1'-binaftalenos-2,2' disustituídos.^[7] Es necesario definir la relación entre los términos quiral y asimétrico, que no son sinónimos. Todas las moléculas quirales carecen de elementos de simetría: plano de reflexión (σ), punto de simetría (i), ejes de rotación-reflexión (S_n), sin embargo, pueden contener uno o más ejes simples de simetría (C_n). Las moléculas asimétricas también son quirales pero no contienen ningún elemento de simetría.

Los estereoisómeros, son compuestos que poseen igual conectividad entre sus átomos pero diferente arreglo en tres dimensiones. Los isómeros que son imágenes especulares no superponibles se llaman enantiómeros, éstos tienen las mismas propiedades físicas y químicas en ambientes simétricos, pero diferentes propiedades cuando se encuentran en ambientes asimétricos, tales como las enzimas o la luz polarizada, en cuyo caso las velocidades de sus



reacciones son diferentes, así como el poder de desviación de la luz polarizada. A manera de ejemplo, se muestran las imágenes de espejo del ácido láctico. (Figura 2)

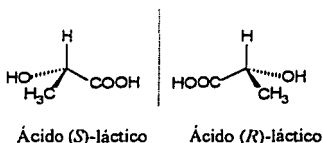


Figura 2. Enantiómeros del ácido láctico.

Los isómeros configuracionales que no son enantiómeros entre sí, se denominan diastereómeros; éstos son estereoisómeros que contienen dos o más centros estereogénicos. El número máximo de estereoisómeros para un compuesto con n centros estereogénicos se puede calcular con la fórmula 2^n . Por ejemplo, si el compuesto tiene 2^2 centros estereogénicos, se tendrá como máximo cuatro estereoisómeros.

Un ejemplo de estas moléculas diastereoméricas (Figura 3), se observa la relación entre la estructura I y III son formas diastereoméricas, lo mismo se observa entre II y III, mientras que I y II entre ellas si son formas enantioméricas, también se puede observar que la estructura III es un compuesto meso debido a que posee un plano de simetría.^[5]

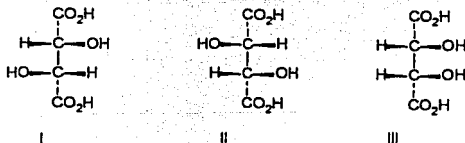
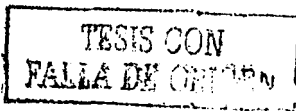


Figura 3. Las estructuras I, II y III son las tres posibles formas del ácido tartárico.





2.3 Descriptores estereoquímicos (*R*), (*S*), *like* y *unlike*.

Los descriptores estereoquímicos, son símbolos que facilitan el señalamiento de la configuración molecular. Dentro de ellos, los símbolos *R* y *S* son los más importantes por su precisión en la notación estereoquímica de la configuración absoluta de cada centro quiral. Esta notación se asigna de la siguiente manera: a) se establecen las prioridades en los cuatro sustituyentes que están alrededor del átomo estereogénico, b) la molécula se observa desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad y se determina en qué dirección decrece la prioridad, de mayor a menor, c) si la prioridad decrece en sentido de las manecillas del reloj, se asigna la configuración (*R*) del latín *rectus* (derecho) y si decrece en dirección opuesta, será configuración (*S*) del latín *sinister* (izquierdo).^[5] (Figura 4)



Figura 4. Notación (*R*) y (*S*) para los enantiómeros del ácido láctico (el hidrógeno no se muestra).

Cuando existen dos o más centros estereogénicos en una molécula, se asigna la configuración absoluta para cada centro. Por ejemplo, el carbono 1 tiene configuración (*S*) y el carbono 2 es (*R*); por lo tanto, la notación es (*1S,2R*). (Figura 5)

Para poder facilitar la notación de algunos compuestos, se han propuesto otros descriptores. En 1982, Seebach y Prelog plantearon el símbolo *l* (para *like*) y *u* (para *unlike*). El descriptor *like* es utilizado para diastereómeros que poseen dos centros estereogénicos con la misma configuración (*R,R*) o (*S,S*) y el *unlike* para el caso en que los centros estereogénicos posean configuración absoluta opuesta (*R,S*) o (*S,R*). Tomando el ejemplo de la figura 5, para el primer compuesto, la notación sería: (*S*)-(1*l*,2*u*), que nos indica que el carbono 1 tiene la



configuración (*S*) y el carbono 2 es (*R*). Simplificando aún más esta notación, los descriptores *like* y *unlike* se utilizan de la siguiente forma: (*S*)-*l*, (*R*)-*l*, (*S*)-*u* y (*R*)-*u*, respectivamente.^[8]

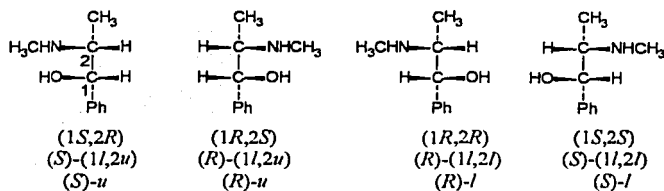


Figura 5. Diferentes formas de expresar la configuración absoluta de diastereómeros con dos centros estereogénicos

La relación que existe entre compuestos enantioméricos y diastereoméricos, se observa a continuación (Figura 6). Recordemos que los compuestos que son enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas entre ellos.

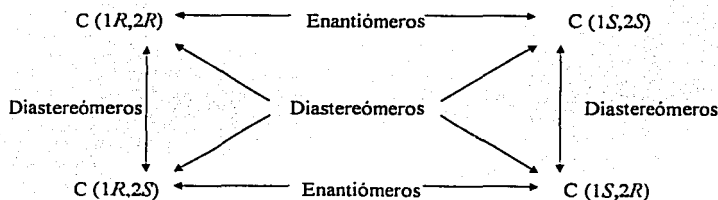


Figura 6. Relación enantiomérica y diastereomérica en compuestos que contienen dos centros estereogénicos.^[8]



2.4 Sistema fármaco-receptor.

Los fármacos son sustancias que, en cantidades relativamente pequeñas, producen una respuesta en organismos vivos. Este efecto resulta de la interacción entre el fármaco y un sitio específico de la célula llamado receptor.^[9] La idea básica del receptor es atribuida a Paul Ehrlich, padre de la quimioterapia, quien estableció que las moléculas receptoras en el cuerpo son proteínas y que exhiben una alta afinidad por ciertos ligandos en la estructura del fármaco que va a actuar en ellos. Los enlaces entre el fármaco y el receptor, activan un mecanismo que se traduce en una respuesta biológica.^[4]

La relación estructura - actividad se estudia en sistemas fármaco - receptor, en donde se observan diferencias en la actividad biológica de los estereoisómeros y se explica en un modelo de tres puntos. (Figura 7)

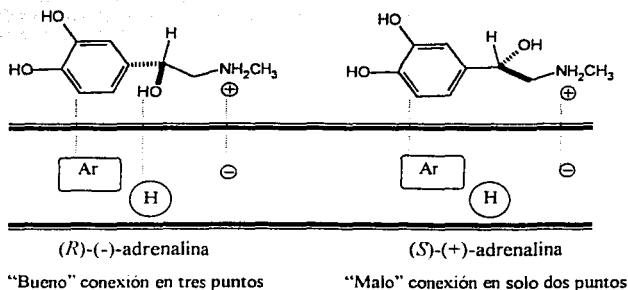


Figura 7. Representación de la relación estructura-actividad de los dos enantiómeros de la adrenalina con el receptor biológico.^[10]

Los enantiómeros y estereoisómeros en general, se consideran diferentes compuestos químicos, en particular en su acción biológica; las mezclas racémicas contienen 50 % del isómero que usualmente es inactivo, el cual resulta, en algunos casos tóxico.



El estereoisómero que posee la actividad se conoce como eutómero y el que no posee actividad o resulta ser dañino es el distómero. La relación de actividades es llamada relación eudística y se define como la relación de actividad del eutómero sobre el distómero para una cierta afinidad en un receptor dado ($ER = \text{aff}_{ca}/\text{aff}_{dis}$). Esta relación indica el grado de estereoselectividad. En algunos casos, se mantiene en uso comercial la mezcla de enantiómeros debido a que el distómero ayuda al eutómero a ser más eficaz.^[11]

En muchos casos, los fármacos quirales son administrados en forma racémica por cuestiones económicas, cuando el distómero no presenta efectos adversos. Como ejemplo, tenemos el caso de varios β -bloqueadores, que son empleados como antihipertensivos, por su acción sobre algunos receptores adrenérgicos. El metoprolol tiene una relación eudística $ER=270$, lo que indica que el enantiómero (*S*) es 270 veces más potente que el (*R*).^[4] Esto lo ha hecho un candidato atractivo para ser empleado como enantiómero puro. Por otro lado, está descrito que el distómero del propranolol, (el (*R*)-propranolol), exhibe propiedades anticonceptivas, sin embargo, su ER es sólo de 50 como antihipertensivo.^[12] (Figura 8)

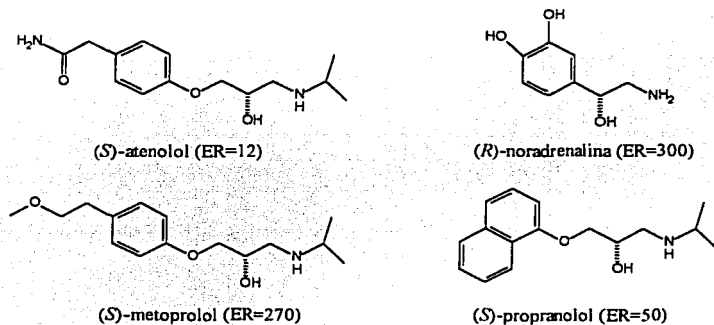


Figura 8. Estructuras de los eutómeros de algunos β -bloqueadores y del estimulante β -adrenérgico, noradrenalina.



2.5 Fármacos que afectan a los receptores adrenérgicos.

La adrenalina, es una hormona que se relaciona con las emociones del organismo lo que comunmente llamamos "stress", donde se provoca un mayor trabajo o un grado alto de excitación consciente. En los años treinta, se descubrieron moléculas neuroefectoras conocidas como catecolaminas, que provocaban contracción creciente en el músculo cardíaco *in vitro*. Un ejemplo, fue el isoproterenol el cual, además, induce la dilatación del músculo bronquial. Esto demostró que el corazón tiene una respuesta fisiológica (contracción) a un agonista adrenérgico (isoproterenol) y por lo tanto el corazón es un órgano regulado por el sistema nervioso adrenérgico.^[13]

Posteriormente, se descubrió que la habilidad de las catecolaminas para estimular la contractilidad del músculo cardíaco, está limitada por una proteína en la superficie del sarcolema (la vaina de las fibras del músculo cardíaco). Estas proteínas, que limitan el circulante agonista, presentan un fenómeno de "cerradura y llave" y fueron denominadas receptores. Ahora se conoce que un agonista actúa sobre la superficie del receptor, provocando la contractilidad cardíaca; un antagonista (o bloqueador) adrenérgico, recíprocamente, bloquea estos procesos (inhibición competitiva). Con el paso del tiempo, se descubrieron varios tipos de receptores adrenérgicos que fueron clasificados como alfa, β_1 y β_2 .

El término alfa de los receptores, identifica a un subconjunto de receptores adrenérgicos que son bloqueados por ciertos agentes, como la fenoxibenzamina (antihipertensivo) y a su vez son activados por agonistas como la adrenalina y metoxamina (antihipotensivo). La respuesta fisiológica de activación incluye la constricción vascular periférica, midriasis y la contracción del músculo pilomotor. Los receptores adrenérgicos beta son bloqueados por sustancias como propranolol y activados con isoproterenol. La respuesta fisiológica a la activación, es el aumento de la velocidad cardíaca, la fuerza de contracción para el caso de los β_1 y la relajación del músculo bronquial y vascular para los receptores β_2 .^[13]



Los receptores β_1 y β_2 , están definidos por sus afinidades a la adrenalina y la noradrenalina; los β_1 tienen afinidad para ambas sustancias, en tanto que los β_2 tienen mayor afinidad por la adrenalina.

Los medicamentos simpaticomiméticos, se caracterizan por contener todos un agrupamiento β -feniletilamina. Este grupo está constituido por un anillo bencénico con una cadena lateral de etilamina. La presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo, origina fármacos conocidos como catecolaminas. También la sustitución del grupo amino influye en la actividad receptora β . Por ejemplo, la introducción de un metilo en la noradrenalina produce adrenalina y mejora la afinidad sobre los receptores β_2 y cuando se introduce un isopropilo, la afinidad β_1 se incrementa aún más (Ej. isoproterenol) (Figura 9). Los agonistas beta requieren un sustituyente de gran tamaño en el grupo amino; cuanto más grande sea el sustituyente, menor será la actividad sobre los receptores alfa.^[14] Análogamente, para los antagonistas beta, si tienen en la terminal del grupo amino un sustituyente de gran tamaño, mejor será su afinidad por los receptores beta y pueden tener selectividad por β_1 ó β_2 .

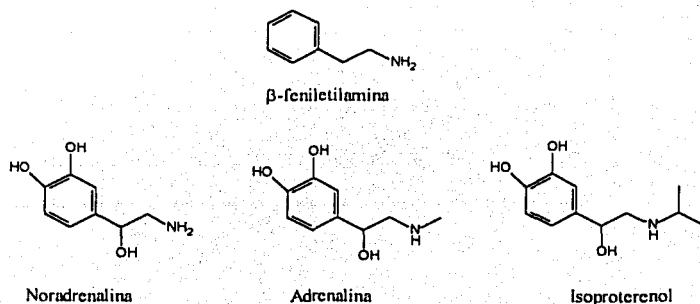


Figura 9. Feniletilamina y algunas catecolaminas importantes.



2.6 Fármacos antihipertensivos.

Se ha encontrado diferentes tipos de agentes antihipertensivos, dependiendo del mecanismo que desencadenen, aunque para muchos pacientes los β -bloqueadores son los fármacos efectivos. (Tabla 1)

1960	Agonistas alfa, β -bloqueadores.
1970	α -bloqueadores, α, β -bloqueadores.
1980	Antagonistas de los canales de calcio
1990	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Tabla 1. Cronología de introducción de antihipertensivos.

Dado que las catecolaminas intervienen en diversas respuestas fisiológicas importantes, los medicamentos que antagonizan a los receptores adrenérgicos tienen aplicaciones farmacológicas obvias. Durante los años 1960's fueron descubiertos los bloqueadores β -adrenérgicos, que fueron empleados en los tratamientos de arritmias cardiacas y años después se empezaron a utilizar contra la hipertensión y otras enfermedades del corazón. Los β -bloqueadores cardioselectivos tienen ventaja sobre los no selectivos. Estas ventajas son importantes para pacientes con arritmia y también para los que padecen hipertensión o angina de pecho. El metoprolol es uno de los fármacos más importantes dentro del campo de la medicina como β -bloqueador selectivo.^[15]

En la actualidad existen muchos fármacos β -bloqueadores, tanto β_1 como β_2 . Ejemplos de β_1 -selectivos son atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, acebutolol (Figura 10). También hay los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como captopril, enalapril, lisinopril y los bloqueadores de los canales de calcio como nifedipina, felodipino, verapamilo entre otros.^[16,17] En nuestro país, la primer causa de mortalidad es por enfermedades del corazón, a su vez, la hipertensión arterial es la enfermedad con el mayor índice en la población (cerca del 10%).^[18]

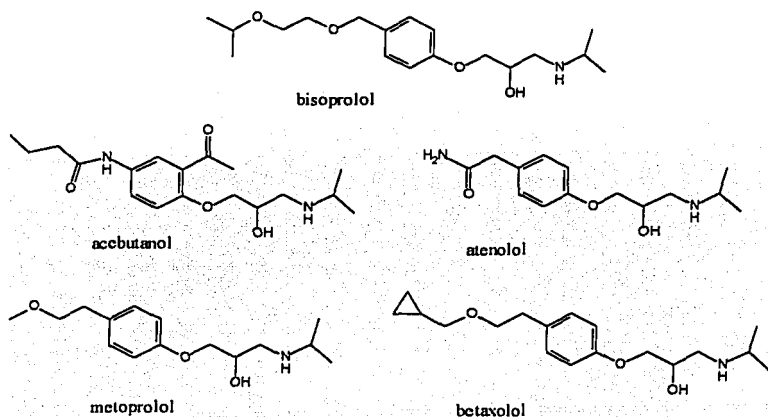


Figura 10. Fármacos bloqueadores adrenérgicos β_1 .

Aunque el mecanismo que siguen estos fármacos para controlar la hipertensión no es conocido con certeza, entre los más aceptados se incluyen: a) la supresión de catecolaminas endógenas en sitios adrenérgicos cardiacos, b) la supresión de la actividad de la renina y c) el bloqueo de los canales de calcio.

2.7 Metoprolol.

El metoprolol es un compuesto lipofílico, cardioselectivo, reconocido como β -bloqueador y prefiere los receptores adrenérgicos β_1 que predominan en el músculo cardiaco, aunque su selectividad no es absoluta: también tiene afinidad con los receptores β_2 localizados en los tejidos bronquial y vascular.



La eficacia del metoprolol en el tratamiento de angina de pecho, está asociada con la reducción de los requerimientos de oxígeno en el corazón durante el esfuerzo. Tal respuesta resulta del bloqueo de las catecolaminas, que son las responsables del incremento en la presión sanguínea y la velocidad contráctil del miocardio.

En un estudio realizado sobre los enantiómeros del metoprolol en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, se encontró que algunos efectos secundarios, como el vértigo y alucinaciones, están asociados con el enantiómero (*R*), mientras que el (*S*)-metoprolol no exhibe estos problemas.^[19] También se encontró que el (*S*)-metoprolol es 270 a 380 veces más potente que su isómero (*R*). Por esta razón, se han realizado intentos de síntesis para producir sólo el enantiómero activo, aunque no se ha desarrollado un proceso económicamente viable, por lo que se comercializa como mezcla racémica.^[20]

Uno de los resultados importantes del estudio antes citado, es que al administrar (*S*)-metoprolol en pacientes con problemas cardiovasculares en forma profiláctica, se reduce la probabilidad de que ocurra un infarto. En cuanto a la dosificación de este fármaco, se redujo al 50% la dosis para el enantiómero puro.

2.8 Estrategias de obtención de β -bloqueadores.

Los fármacos β -bloqueadores tienen en común un mismo esqueleto, conocido como ariloxipropanolamino,^[21] que fue introducido desde 1968 para el propranolol y fue la base para el desarrollo de otros fármacos. La ruta convencional para la obtención de las ariloxipropanolaminas en general, es la que parte de un compuesto fenólico, que se hace reaccionar con epiclohidrina en medio alcalino, para producir un ariloxiepoxiopropano, el cual, finalmente, se somete a una reacción de apertura del epóxido con isopropilamina.^[14,22]

(Figura 11)

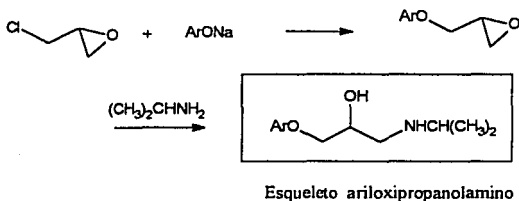


Figura 11. Síntesis racémica para beta-bloqueadores.

Para la síntesis del metoprolol, el componente fenólico es el 4-(2-metoxietil)fenol (4). Entre los métodos descritos para la síntesis de (4) están los siguientes:

Uno de ellos, es la arilación de metil vinil éter catalizada por paladio, seguida de una diazoación.^[23] (Figura 12)

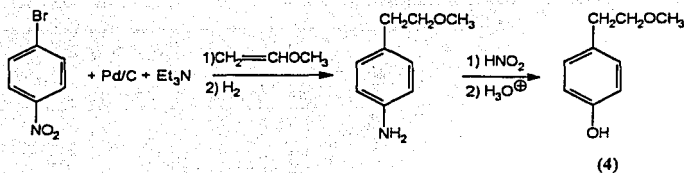


Figura 12. Esquema de síntesis de 4-(2-metoxietil)fenol propuesto por Hallberg en 1985.

Otro método, es partir de 4-hidroxiacetofenona (1). La síntesis implica bromación, seguida de un intercambio del bromo por metóxido, y por último una reducción por medio de una hidrogenación.^[24] (Figura 13)

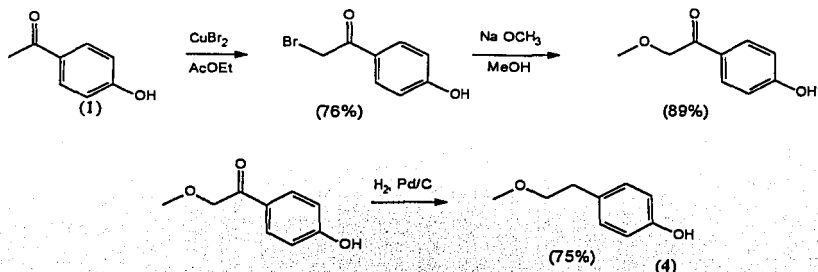


Figura 13. Esquema de síntesis propuesto por Smith en 1991.

Para poder sintetizar los enantiómeros puros, se puede utilizar tanto epiclorhidrina quiral, como el mesitato de glicidol quiral. Sin embargo, el ataque nucleofílico sobre estos compuestos ópticamente puros puede seguir dos caminos: la retención y/o la inversión de la configuración; esto va a depender del mecanismo que sigue la reacción lo cual a su vez depende de la naturaleza del grupo saliente.^[4] (Figura 14)

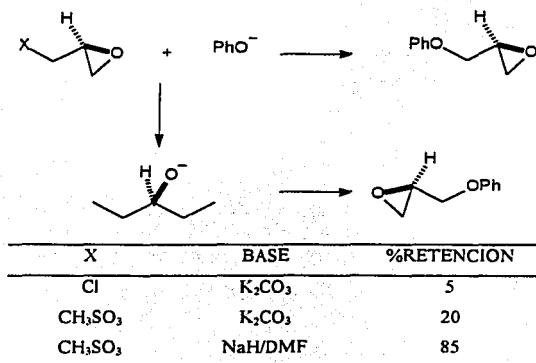


Figura 14. Comparación de la retención e inversión de la configuración de epiclorhidrina y mesitato de glicidol quirales.



Para la síntesis de otros fármacos quirales como los enantiómeros de (*S*)-bisoprolol y (*S*)-oxprenolol, se ha utilizado en lugar de epiclorhidrina quiral el tosilato de glicidol quiral en presencia de hidróxido de potasio (KOH) y su correspondiente componente fenólico, observándose completa retención de la configuración.^[25,26] (Figura 15)

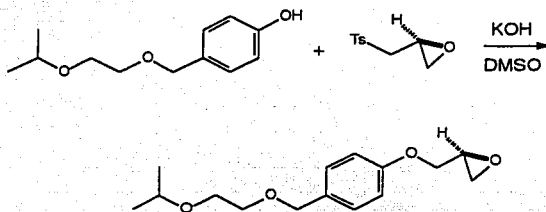


Figura 15. Preparación del (*S*)-bisoprolol quiral mediante la reacción del (*S*)-tosilato de glicidol.

Otros métodos reportados para la preparación de (*S*)-propranolol y (*S*)-atenolol son: resoluciones enzimáticas, hidrogenaciones asimétricas empleando un complejo quiral de un metal,^[27] la epoxidación asimétrica de Sharpless del alcohol alílico,^[28] síntesis asimétrica utilizando una auxiliar quiral externo o por la vía de un sintón quiral.^[29] También se han utilizado las resoluciones cinéticas catalizadas por lipasas.^[30,31]

Algunos β -bloqueadores se han preparado empleando epoxidaciones estereoselectivas, que involucran biotransformaciones en donde se han utilizado *Rhodococcus equi*, *Nocardia corallina*, *Mycobacterium rhodochrous* y *Pseudomonas aeruginosa* entre otros.^[20]



2.9 Determinación de la configuración absoluta de diastereómeros.

La determinación de la estructura de nuevos compuestos orgánicos, es un aspecto muy importante de la química orgánica, debido a que cada vez que se realiza una reacción, es necesario purificar y caracterizar los productos. Actualmente, se dispone de instrumentos muy precisos que facilitan esta labor.^[32]

Una vez determinada la estructura de un compuesto orgánico mediante las diferentes técnicas espectroscópicas disponibles, es necesario establecer la configuración absoluta de sus centros estereogénicos. Para esto se han empleado diferentes métodos:^[33]

- Conversión de un compuesto desconocido a un compuesto de configuración conocida sin afectar el centro estereogénico.
- Reacción sobre el centro estereogénico, si el mecanismo es conocido (como en el caso del mecanismo S_N2 que ocurre con inversión de configuración).
- Métodos bioquímicos
- Comparación óptica. Algunas veces es posible usar el signo y grado de rotación para determinar qué isómero tiene tal configuración, especialmente en series homólogas.
- Empleo de algunos reactivos quirales de desplazamiento (derivatizantes) para el análisis del derivado resultante por espectroscopía de RMN.
- Dispersión rotatoria óptica y dicroísmo circular (Variación de la actividad óptica en función de la longitud de onda de la luz polarizada).^[34]
- Síntesis asimétrica
- Difracción de Rayos-X

El método más infalible y directo actualmente empleado es la cristalografía de rayos-X, la cual, como su nombre lo indica, es aplicable sólo para compuestos sólidos que forman cristales bien definidos.^[35]

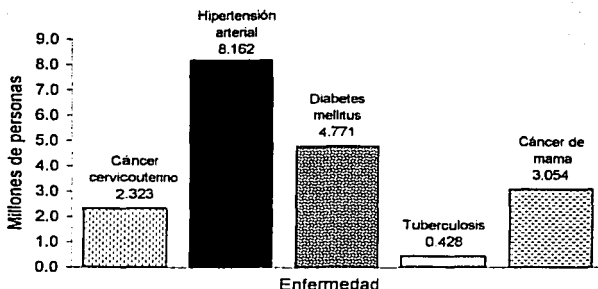


La difracción de rayos-X nos permite establecer la estereoquímica absoluta de un compuesto, así como su conformación, la longitud de los enlaces y los ángulos de torsión entre los átomos presentes. Esta técnica consiste en hacer pasar un haz de rayos-X sobre la muestra de un cristal bien definido; el haz se propaga sobre la muestra en todos los planos, difractándose y produciendo señales que se registran y se decodifican para generar un modelo tridimensional de la molécula.^[36]



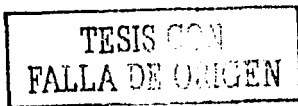
3. Planteamiento del problema.

La hipertensión se define como una elevación de las presiones sanguíneas sistólica y/o diastólica, que lesiona los vasos sanguíneos cardiacos, renales y cerebrales, generando en algunos casos insuficiencia renal. Afecta a más de 8 millones de personas en México; en consecuencia, es la enfermedad cardiovascular más común y la primer causa de mortalidad en el país, además, aproximadamente 90% de los casos se desconocen las causas.^[18] (Gráfica 2)



Gráfica 2. Enfermedades más comunes en México registrados hasta el 2000
Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de salud (www.ssa.gob.mx).

Se ha demostrado, que una reducción farmacológica eficaz de la presión arterial previene estas lesiones a los vasos sanguíneos y disminuye considerablemente la mortalidad. Numerosos medicamentos se comercializan para atender esta enfermedad, que desafortunadamente no se puede curar, sino sólo controlar. Uno de estos medicamentos es el metoprolol racémico, del cual se conoce que el (*S*)-metoprolol es el enantiómero responsable de la actividad antihipertensiva.





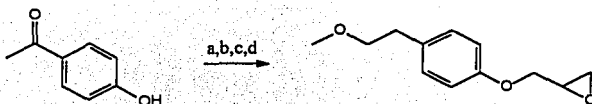
A pesar de esto, el metoprolol se sigue empleando como racemato, probablemente debido a que no se ha demostrado una ventaja terapéutica suficiente, que justifique su empleo como enantiómero puro.

En el presente trabajo, se realizó la síntesis de compuestos análogos al metoprolol, buscando ventajas terapéuticas sobre este fármaco.



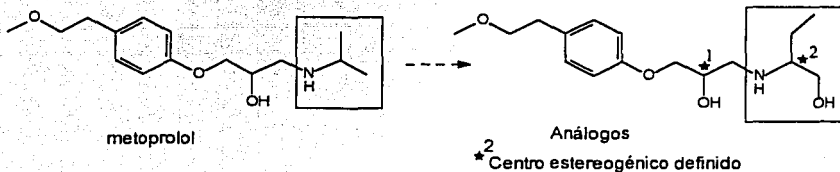
4. Objetivos.

- Sintetizar 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano a partir de 4-hidroxiacetofenona.



a=CuBr₂, AcOEt, b= NaOMe, MeOH, c= H₂ Pd-C, d= Epiclorhidrina

- Preparar cuatro diastereómeros análogos de metoprolol, que incluyan un centro estereogénico definido, sustituyendo la cadena de isopropilamina por 2-amino-1-butanol quiral.



- Caracterizar los compuestos obtenidos.
- Realizar pruebas farmacológicas preliminares de los compuestos obtenidos.



5. Hipótesis de trabajo.

La introducción de un centro estereogénico adicional en el esqueleto básico del metoprolol, producirá compuestos diastereoméricos, de los cuales se anticipa que aquellos en los que la configuración del alcohol secundario sea (*S*), presentarán mayor afinidad sobre los receptores adrenérgicos β_1 .



6. Material y método.

6.1 Material para la parte química.

Sustancias.

(*R*)-2-amino-1-butanol.
(*S*)-2-amino-1-butanol.
4-hidroxiacetofenona.
Ácido acético.
Ácido clorhídrico, grado técnico.
Bromuro cúprico.
Epiclorhidrina racémica.
Hidróxido de sodio, grado técnico.
Paladio sobre carbón.
Sílica 60 GF₂₅₄.
Sodio metálico.
Sulfato de sodio anhidro.
Yodo.

Disolventes grado técnico.*

Acetato de etilo.
Acetona.
Cloruro de metileno.
Hexano.
Metanol.
Tolueno.

Cristalería.

Capilares de vidrio.
Columna de vidrio de diferentes diámetros y longitudes.

* Los disolventes fueron purificados por destilación fraccionada.



Columna Vigreux 24/40.
Embudo Büchner de porcelana.
Embudo Hirsch de porcelana.
Embudos de adición de diferentes capacidades.
Embudos de separación de diferentes capacidades.
Embudos de vidrio tallo corto y largo.
Equipo de microdestilación.
Frascos viales de 10 mL.
Matraces redondos de diferentes capacidades.
Matraces Erlenmeyer de diferentes capacidades.
Matraces kitasato de diferentes capacidades.
Pipetas graduadas de 0.1, 1.0 y 5.0 mL.
Pipetas Pasteur.
Probetas de diferentes capacidades.
Refrigerantes 24/40, 19/22, rectos y de serpiente.
Termómetro de alcohol de -10 a 50°C y Termómetro de mercurio de -10 a 150°C.
Trampas para humedad.
Trampas de hielo seco.
Vasos de precipitados de diferentes capacidades.

Material especial.

Cromatofolios de Silicagel F₂₅₄ (Merck).

Equipo.

Agitador mecánico Cole-Palmer Mod. Stir-Pak 4454-10.
Aparato Fisher Johns IL 684.
Balanza analítica Sartorius 2462.
Balanza semianalítica Mettler PB300.
Bomba de alto vacío.
Canastilla de calentamiento.



Equipo de hidrogenación Parr.
Estufa.
Lámpara de UV 254/366 nm UVGL-58 Mineralight
Manómetros de mercurio.
Placas de calentamiento y agitación.
Recirculador de agua Lauda K2RD.
Refractómetro Atago.
Reóstatos.
Rotavapor Buchi 461.

6.2. Material para las pruebas farmacológicas.

Material biológico.

Ratas machos Wistar (peso promedio 300g).

Sustancias.

Agua destilada.
Atropina.
Heparina.
Isoproterenol.
Pentobarbital sódico.
Metoprolol grado USP.
Solución salina.

Cristalería y metal.

Base de disección.
Equipo de disección y postes.
Fascos viales de 10 mL.
Matraz erlenmeyer de 50 mL.
Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL.



Equipo.

- Jeringas de 1 y 5 mL.
- Lámpara de 60 watts.
- Polígrafo Grass mod. 7D.
- Transductor de presión mod. P23 .

6.3 Método.

6.3.1 Metodología.

Se realizó una revisión bibliográfica de las relaciones estructura-actividad de los fármacos empleados como bloqueadores de receptores β_1 en fuentes secundarias y primarias de la literatura, así como en relación con la síntesis de metoprolol racémico y de (*S*)-metoprolol, recuperando las publicaciones que apoyaran el presente trabajo.

Se analizaron las rutas descritas en la literatura para la síntesis de 4-(2-metoxietil)fenol (**4**) y de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (**6**) y se introdujeron algunas modificaciones que permitieron optimizar la obtención de estos intermediarios.

Se realizaron pruebas para establecer las condiciones de obtención y separación de los diastereoisómeros de (2)-{(2')-hidroxi-3-[4-(2'')-metoxietil]-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (*S*)-**1-8**, (*S*)-**u-8**, (*R*)-**1-9**, (*R*)-**u-9**.

Se caracterizaron los compuestos obtenidos por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como espectrofotometría de infrarrojo, espectrometría de masas y difracción de rayos-X.

Se realizaron pruebas farmacológicas preliminares para conocer la actividad biológica de los productos obtenidos.



6.3.2 Técnicas experimentales.

El material usado para las reacciones que requirieron condiciones anhidras se secó en una estufa a 100°C, durante 12 h previo a su uso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns IL 684, en cubreobjetos y no están corregidos.

Los índices de refracción se determinaron en un equipo Atago.

El curso de las reacciones se siguió por CCF, empleando como fase estacionaria sílica gel y como reveladores radiación ultravioleta y vapores de yodo.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como los espectros de dos dimensiones fueron obtenidos en los espectrómetros JEOL Eclipse+400 a 400 MHz y Bruker Avance DPX-300 a 300 MHz en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN. Se utilizó CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuarteto, (q) quintuple y (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas.

El análisis cristalográfico de rayos-X se realizó en el Centro de Investigaciones Químicas-UAEM, empleando un difractómetro Bruker AXS INC, APEX.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341, utilizando una celda de 1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (20°C). Las rotaciones específicas se informan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de muestra en g/100 mL.



Los espectros de IR fueron obtenidos en un infrarrojo Perkin Elmer 1600 serie FTIR en bromuro de potasio (KBr).

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A, acoplado a un DIP a 70 electronVolts.

Las pruebas farmacológicas fueron realizadas en el Departamento de Farmacología del CINVESTAV-IPN unidad Sur, utilizando un Poligrafo Grass mod. 7D. Se utilizaron ratas machos Wistar no tratadas (peso promedio 300g). El método empleado fue el siguiente: a) Se administró atropina (0.1 mg/Kg) por vía intraperitoneal (I.P.), seguido de pentobarbital sódico (50 mg/Kg) por vía I.P. para anestesiarse, b) Se realizó una traqueotomía para permitir la ventilación, posteriormente se canuló la arteria carótida y la vena femoral, c) La arteria carótida fue conectada al transductor-registro y para evitar la coagulación se administró heparina, d) Las dosis de isoproterenol (0.31 g/Kg) así como de los compuestos de prueba (0.1, 0.31, 1.0, 3.1 mL/Kg de una solución $10^{-2}M$), fueron administradas por la vena femoral. e) El isoproterenol se dejó actuar por 7 minutos, seguido de la dosis del compuesto problema que se dejó actuar por 10 minutos. Después de cada administración se utilizó solución salina para lavar la cánula. Se tomaron dos registros, la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial media (PAM).



7. Parte experimental.

α -bromo-4-hidroxiacetofenona (2). En un matraz redondo de tres bocas de 100 mL se colocaron 16.0 g (0.0716 mol) de bromuro cúprico y 30 mL de acetato de etilo y se calentó hasta completa disolución. Por separado se preparó una solución de 5 g (0.0367 mol) de 4-hidroxiacetofenona (1) en 30 mL de acetato de etilo. Esta solución fue agregada a la solución de bromuro cúprico; la mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 2 h y posteriormente se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por CCF y eluida con un sistema hexano-acetato de etilo (60:40), hasta la completa desaparición de (1). Se observó la formación de un precipitado color café, el cual se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar un residuo sólido que fue recristalizado de benceno para obtener 5.2 g (65 %) de α -bromo-4-hidroxiacetofenona (2) como un polvo color café, p.f. 110-112°C [lit.^[24] p.f. 124-125°C].

α -metoxi-4-hidroxiacetofenona (3). En un matraz redondo de tres bocas de 100 mL se colocaron 37 mL de metanol absoluto y se adicionaron 1.3 g de sodio metálico para producir 3 g (0.055 mol) de metóxido de sodio. Por separado se disolvieron 2.0 g (0.0093 mol) de α -bromo-4-hidroxiacetofenona (2) en 20 mL de metanol absoluto y esta solución fue adicionada a la solución de metóxido de sodio. La reacción se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente y fue monitoreada por CCF y eluida con un sistema hexano-acetato de etilo (70:30) hasta la completa desaparición de (2). Al terminar la reacción, se ajustó el pH a 5 con ácido clorhídrico(HCl) 6N; la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio(Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad al vacío. Se obtuvieron 1.47 g de producto crudo, con un p.f. de 119-121°C. Se recristalizó de tolueno obteniendo 1.14 g (75%) de α -metoxi-4-hidroxiacetofenona (3), como un polvo ligeramente amarillo, p.f. 126-128°C [lit.^[24] p.f.132-133°C].



4-(2-metoxietil)fenol (4). En un frasco de hidrogenación de 250 mL se colocaron 2 g (0.012 mol) de α -metoxi-4-hidroxiacetofenona (3), 50 mL de ácido acético y 0.3 g de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 70 psig de H₂ y a una temperatura de 50°C hasta completo consumo de hidrógeno (aproximadamente 2 h) verificando la terminación de la reacción por CCF y eluida con un sistema hexano-acetato de etilo (70:30). Se filtró el catalizador y se concentró hasta sequedad, para obtener 1.4 g (76%) de 4-(2-metoxietil)fenol (4) como un aceite que al enfriar cristalizó como un polvo color crema con p.f. de 44-46°C [lit.^[24] p.f. 45-46°C].

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.85 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 11 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 11 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ : 35.27, 58.65, 74.17, 115.53, 130.05, 130.45, 154.55.

2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6). En un matraz redondo de una boca de 100 mL, se disolvieron 5 g (0.032 mol) de 4-(2-metoxietil)fenol (4) en 20 mL de metanol; se adicionaron 2 g (0.05 mol) de hidróxido de sodio (NaOH) con agitación y posteriormente 15.17 g (0.16 mol) de epíclorhidrina. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 h, verificando la terminación de la reacción por CCF y eluida con un sistema cloruro de metileno-acetato de etilo (95:5). Se eliminó por filtración al vacío el precipitado cloruro de potasio, se lavó con metanol y el filtrado se destiló a presión reducida a 40°C/30 mmHg, se obtuvo un residuo de 6.6 g de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6) crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna (75 x 3 cm), empacada con 65 g de sílica gel, eluyendo con un sistema cloruro de metileno-acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron, después de eliminar el disolvente en rotavapor, 6.1 g (90%) de (6) como un líquido ligeramente amarillo, $\eta=1.519(25^\circ\text{C})$.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74, 2.89 (dd, J = 5.1, 2H) 3.32 (m, 1H) 3.34 (s, 3H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92, 4.18 (dd, J = 11.2 Hz, 2H) 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H).



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 35.31, 40.74, 50.21, 58.66, 68.80, 73.82, 114.57, 129.83, 131.64, 156.99.

(2S)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2'')-metoxietil]-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (S)-l-8. En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 8.9 g (0.1 mol) de (S)-2-amino-1-butanol (S)-7 y se disolvieron en 8.9 mL de agua. A esta solución se adicionaron 2.7 g (0.013 mol) de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6), y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 24 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF y eluida con un sistema cloruro de metileno-acetato de etilo (95:5), hasta la completa desaparición de (6). Se adicionaron 5 mL de agua y el producto sólido se filtró al vacío, lavando con agua, obteniendo, después de secar a temperatura ambiente, 1.9 g de (2S)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2'')-metoxietil]-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (S)-l-8 crudo, el cual se recrystalizó en 10 mL de acetato de etilo para obtener 1.65 g (43%) de (S)-l-8, polvo blanco con p.f. 109-110°C, $[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$ (c=1, MeOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.41, 1.49 (ddc, J = 7.3, 13.9 Hz, 2H), 2.54 (m, J = 5.4, 12 Hz, 2H), 2.67, 2.93 (dd, J = 12 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.38, 3.64 (dd, J = 5, 11 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (dd, 2H), 4.06 (m, J = 4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 10.44, 24.12, 35.27, 49.26, 58.63, 60.70, 63.02, 69.18, 70.55, 73.83, 114.53, 129.85, 131.45, 157.15.

EM., m/z (%), 298 (M+1, 12), 266 (100), 102 (65.7), 72 (23.7).

IR ν_{max} (KBr), (cm^{-1}) 3349, 2917, 1616, 1514, 1244, 1100, 1044, 822.

(2S)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2'')-metoxietil]-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (S)-u-8. El filtrado de la reacción de (S)-l-8 fue destilado a presión reducida a 35-40°C/4 mmHg para recuperar el exceso de (S)-7. El residuo, de consistencia aceitosa, se disolvió en 10 mL de agua caliente y se enfrió a 5°C, formándose un precipitado que fue filtrado y lavado con agua fría para dar, después de secado al aire, 1.3 g de (2S)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2'')-metoxietil]-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (S)-u-8 crudo, el cual se recrystalizó en 10 mL de acetato de



etilo, obteniendo 0.95 g (25%) de (*S*)-*μ*-8 como un polvo blanco con p.f. 74-75°C, $[\alpha]_D^{20} + 10.3^\circ$ (c=1, MeOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40, 1.48 (ddc, J = 6.9, 17.2 Hz, 2H), 2.54 (m, J = 6.9, 9.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.37, 3.64 (dd, J = 7.4, 11 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (m, J = 5.8, 11 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 10.44, 24.21, 35.27, 49.17, 58.65, 60.60, 63.06, 69.07, 70.58, 73.83, 114.49, 129.82, 131.48, 157.08.

IR ν_{max} (KBr), (cm^{-1}) 3355, 2917, 1611, 1516, 1244, 1100, 1043, 825.

(2*R*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (*R*)-*I*-9. En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 8.9 g (0.1 mol) de (*R*)-2-amino-1-butanol (*R*)-7 y se disolvieron en 8.9 mL de agua. A esta solución se adicionaron 2.7 g (0.013 mol) de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6) y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 24 h, verificando el fin de la reacción por CCF y eluida con un sistema cloruro de metileno-acetato de etilo (95:5). Se adicionaron 5 mL de agua y se calentó para disolver; al enfriar se formó un precipitado, el cual se filtró al vacío, se lavó con agua fría y se secó a temperatura ambiente. Se obtuvieron 1.8 g de (2*R*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (*R*)-*I*-9 crudo, el cual fue recrystalizado en 9 mL de acetato de etilo para obtener 1.6 g (42%) de (*R*)-*I*-9, polvo blanco, p.f. 108-109°C, $[\alpha]_D^{20} - 10.8^\circ$ (c=1, MeOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.41, 1.49 (ddc, J = 7, 11 Hz, 2H), 2.55 (m, J = 7.5, 14.7 Hz, 2H), 2.67, 2.92 (dd, J = 12.1 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.38, 3.64 (dd, J = 7, 11 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, 2H), 4.06 (m, J = 4, 7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 10.44, 24.13, 35.27, 49.25, 58.63, 60.70, 63.07, 69.18, 70.55, 73.83, 114.54, 129.83, 131.45, 157.45.

IR ν_{max} (KBr), (cm^{-1}) 3382, 2928, 1605 1508, 1238, 1092, 1044, 823.



(2*R*)-{(2'*S*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (*R*)-*u*-9. El filtrado de la reacción (*R*)-*l*-9, se destiló a presión reducida a 38-40°C/4 mmHg para recuperar el exceso de (*R*)-7. El residuo oleoso se disolvió por calentamiento con 10 mL de agua y se dejó enfriar, formándose un precipitado que se filtró al vacío y lavó con agua fría, obteniendo, de esta manera, 1.5 g de (2*R*)-{(2'*S*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol (*R*)-*u*-9 crudo, que fue recristalizado en 6 mL de acetato de etilo para dar 1.0 g (26%) de (*R*)-*u*-9 como un polvo blanco con p.f. 74-75°C, $[\alpha]_D^{20} - 10.9^\circ$ (c=1, MeOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40, 1.50 (ddc, J = 6.6, 13.9 Hz, 2H), 2.54 (m, J = 6.5, 9.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.37, 3.65 (dd, J = 6.9, 11 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (m, J = 5, 10.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ: 10.46, 24.24, 35.29, 49.10, 58.68, 60.60, 63.04, 69.11, 70.54, 73.83, 114.47, 129.83, 131.48, 157.06.

IR ν_{\max} (KBr), (cm⁻¹) 3350, 2919, 1614, 1518, 1244, 1098, 1043, 825.



8. Resultados y discusión.

8.1 Parte química.

El primer paso de la síntesis fue la reproducción del trabajo reportado por Smith y col.,^[24] para la preparación del 4-(2-metoxietil)fenol (4), que consistió en la reacción de bromación selectiva sobre el carbono alfa de la 4-hidroxiacetofenona (1) empleando bromuro cúprico como fuente de bromo, esta reacción procedió en un 65%, con posterior desplazamiento del bromo utilizando metóxido de sodio en metanol, obteniendo la α -metoxi-4-hidroxiacetofenona (3) con rendimiento de 75%. (Figura 16)

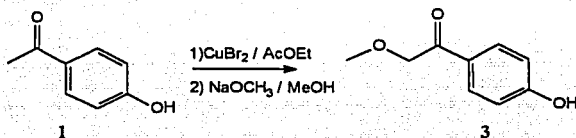


Figura 16. Síntesis de α -metoxi-4-hidroxiacetofenona a partir de 4-hidroxiacetofenona.

La reducción del grupo carbonilo de (3) se logró satisfactoriamente por hidrogenación catalítica, para obtener 4-(2-metoxietil)fenol. (Figura 17)

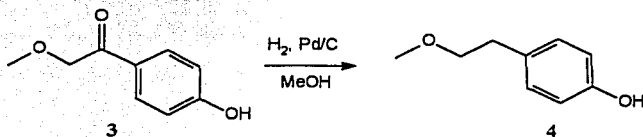


Figura 17. Reducción de α -metoxi-4-hidroxiacetofenona.



El siguiente paso de esta síntesis consistió en el tratamiento del fenol (4) con epiclorhidrina racémica en medio alcalino para producir el 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6), intermediario común para los nuevos análogos. Cabe mencionar, que en este punto se forma aproximadamente un 10% de la clorhidrina correspondiente, esta clorhidrina fué fácilmente separada por cromatografía en columna. (Figura 18)

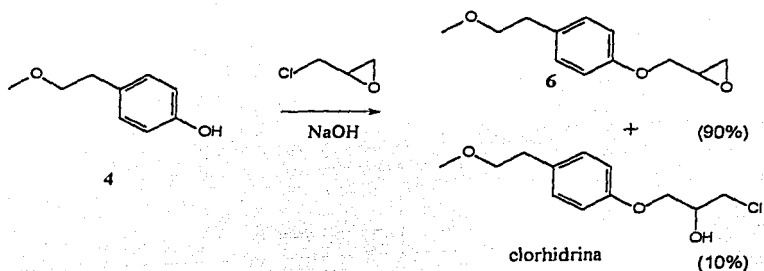


Figura 18. Síntesis de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano.

El tratamiento del epóxido (6) con 7.7 equivalentes del (*S*)-2-amino-1-butanol (*S*)-7, en solución acuosa, produjo los dos compuestos diastereoméricos (*S*)-*l*-8 y (*S*)-*u*-8. Sorprendentemente el diastereómero like (*S*)-*l*-8 cristaliza prácticamente puro de la mezcla de reacción simplemente por dilución con agua, y el diastereómero unlike (*S*)-*u*-8 fue aislado de las aguas madres por destilación del exceso de la amina (*S*)-7 y dilución con agua. (Figura 19)

Esta misma metodología se empleó para la reacción del epóxido (6) con (*R*)-2-amino-1-butanol (*R*)-7, dando resultados prácticamente idénticos a los de la amina (*S*)-7, con lo que se pudieron obtener los diastereómeros (*R*)-*l*-9 y (*R*)-*u*-9.

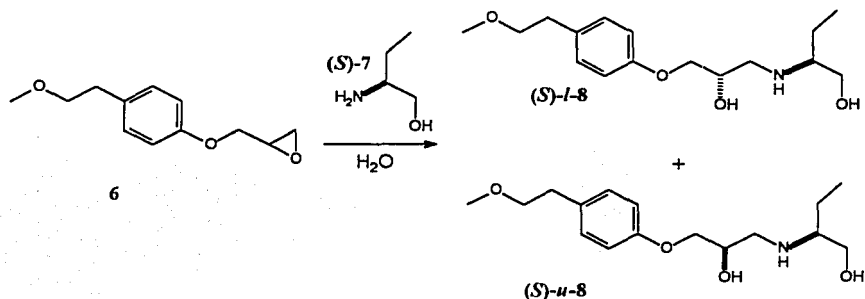


Figura 19. Síntesis de compuestos diastereoméricos (S) a partir de 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano.

Los cuatro compuestos diastereoméricos obtenidos presentan relaciones enantioméricas como se esquematizó en la Figura 6. Los compuestos que son enantiómeros son los pares (S)-l-8, (R)-l-9 y (S)-u-8, (S)-u-9. Los enantiómeros like mostraron el mismo punto de fusión y la misma rotación pero en sentido contrario, y enantiómeros unlike también mostraron el mismo punto de fusión y la misma rotación pero en sentido contrario. Curiosamente, el valor absoluto de rotación de los cuatro diastereómeros es prácticamente el mismo. (Tabla 2)

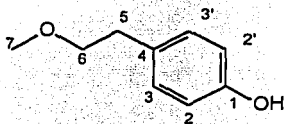
Compuesto	Rendimiento	P. de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (C=1, MeOH)
(S)-l-8	43 %	109-110	+10.3
(S)-u-8	25 %	74-75	+10.3
(R)-l-9	42 %	108-109	-10.8
(R)-u-9	26 %	74-75	-10.9

Tabla 2. Resultados para los cuatro diastereómeros.



Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , además de experimentos tipo HETCOR y COSY con el fin de asignar inequívocamente la estructura; sólo para los cuatro análogos se realizó espectroscopia de infrarrojo, además para el compuesto (*S*)-*u*-8 se realizó cristalografía de rayos X. y para (*S*)-*l*-8, espectrometría de masas. Los espectros correspondientes se muestran en los anexos 10.1 y 10.2.

Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de los compuestos 4 y 6, muestran, para el caso de ^1H las señales características de los protones aromáticos para ambos compuestos con una multiplicidad doble debido a la posición *p*-disustituido, en la zona comprendida entre 6.5 a 7.5 ppm. De la misma manera, los desplazamientos para los protones de la cadena metoxietil son casi los mismos para ambos compuestos. (Tablas 3 a la 6)

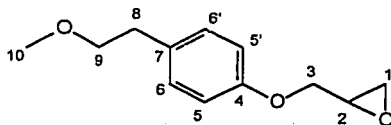


	H-5	H-7	H-6	H-2	H-3
δ	2.85	3.42	3.64	6.75	7.05
	(t)	(s)	(t)	(d)	(d)

Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^1H (ppm) para 4-(2-metoxietil)fenol (4).

	C-5	C-7	C-6	C-2	C-3	C-4	C-1
δ	35.27	58.65	74.17	115.53	130.05	130.45	154.57

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) para 4-(2-metoxietil)fenol (4).



	H-1	H-8	H-2	H-10	H-9	H-3	H-5	H-6
δ	2.74, 2.89	2.82	3.32	3.34	3.56	3.92, 4.18	6.85	7.13
	(dd)	(t)	(m)	(s)	(t)	(dd)	(d)	(d)

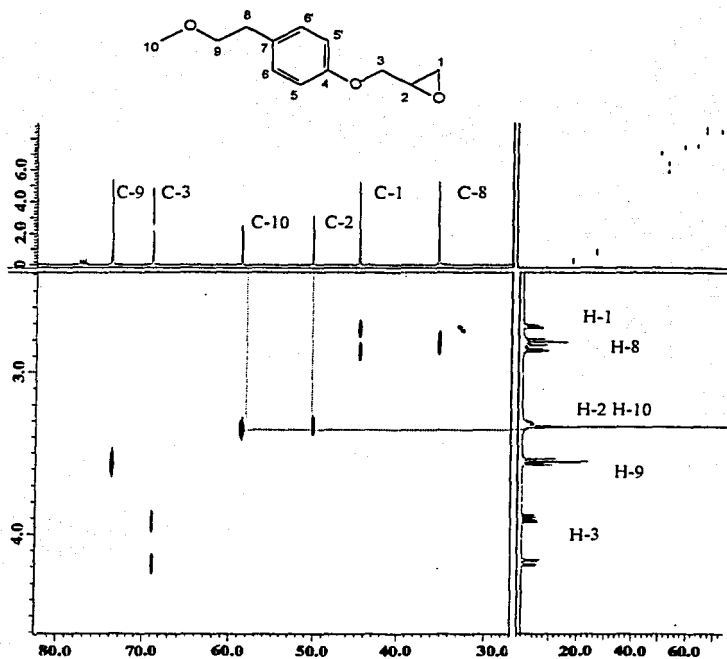
Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H (ppm) para 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoxy]etil-oxirano (6).

	C-8	C-1	C-2	C-10	C-3	C-9	C-5	C-6	C-7	C-4
δ	35.31	44.74	50.21	58.66	68.80	73.82	114.57	129.83	131.64	156.99

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) para 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoxy]etil-oxirano (6).



El espectro de correlación en dos dimensiones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ para el epóxido (6) fue de utilidad para la asignación de los carbonos C-2 y C-10, debido a que las señales de los hidrógenos (H-2 y H-10) para cada carbono se traslaparon. Con este experimento se observó que la señal de 3.32-3.34 ppm correlaciona con dos carbonos diferentes, siendo estos los C-2 y C-10 como lo muestra las líneas punteadas. (Espectro 1)

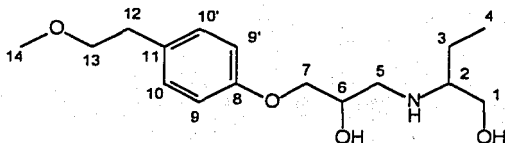


Espectro 1. Espectro de RMN de Correlación heteronuclear HETCOR para el compuesto 6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Se reportan los desplazamientos químicos para ^1H y ^{13}C de los compuestos (*S*)-*l*-8, (*R*)-*l*-9, (*S*)-*u*-8 y (*S*)-*u*-9 (Tablas 7 y 8). Las diferencias más significativas que presentan estos compuestos están en la región de 2.6 a 2.95 ppm. Cuando son *like* los hidrógenos H-1 presentan una señal doble de dobles para cada uno y cuando son *unlike* la señal es triple y se traslapa con los H-12 en 2.80 ppm.

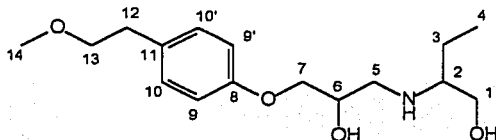


Compuesto	(<i>S</i>)- <i>l</i> -8	(<i>S</i>)- <i>u</i> -8	(<i>R</i>)- <i>l</i> -9	(<i>R</i>)- <i>u</i> -9
H-4 (t)	0.90	0.91	0.90	0.91
H-3 (ddc)	1.41, 1.49	1.40, 1.48	1.41, 1.49	1.40, 1.50
H-2 (m)	2.54	2.54	2.55	2.54
H-1	2.67, 2.93 (dd)	2.80 (t)	2.67, 2.92 (dd)	2.81 (t)
H-12 (t)	2.80	2.80	2.80	2.81
H-14 (s)	3.33	3.33	3.33	3.34
H-13 (t)	3.54	3.54	3.54	3.54
H-5 (dd)	3.38, 3.64	3.37, 3.64	3.38, 3.64	3.37, 3.65
H-7	3.92 (dd)	3.92 (d)	3.93 (dd)	3.92 (d)
H-6 (m)	4.06	4.05	4.06	4.06
H-9 (d)	6.82	6.81	6.82	6.83
H-10 (d)	7.10	7.11	7.10	7.11

Tabla 7. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H para (*S*)-*l*-8, (*R*)-*l*-9, (*S*)-*u*-8 y (*R*)-*u*-9.



En el caso de ^{13}C no hay ninguna diferencia entre los cuatro compuestos, todos los desplazamientos químicos son idénticos.



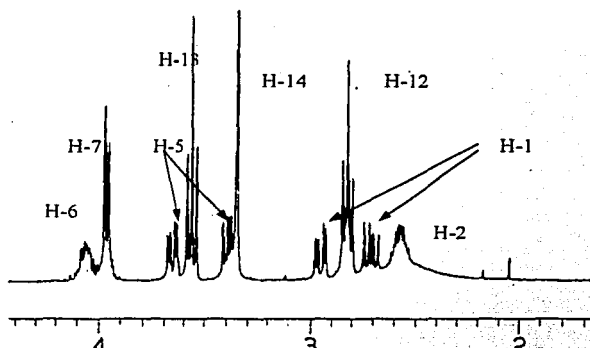
Compuesto	(S)-l-8	(S)-u-8	(R)-l-9	(R)-u-9
C-4	10.44	10.44	10.44	10.46
C-3	24.12	24.21	24.13	24.24
C-12	35.27	35.27	35.27	35.29
C-1	49.26	49.17	49.25	49.10
C-14	58.63	58.65	58.63	58.68
C-2	60.70	60.60	60.70	60.60
C-5	63.02	63.06	63.07	63.04
C-6	69.18	69.07	69.18	69.11
C-7	70.55	70.58	70.55	70.54
C-13	73.83	73.83	73.83	73.83
C-9	114.5	114.4	114.5	114.5
C-10	129.8	129.8	129.8	129.8
C-11	131.4	131.4	131.4	131.4
C-8	157.1	157.0	157.4	157.0

Tabla 8. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C para (S)-l-8, (R)-l-9, (S)-u-8 y (R)-u-9.

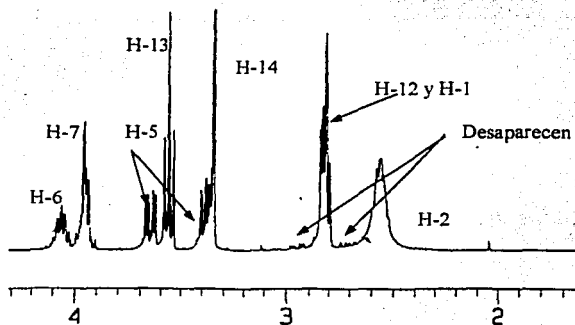
El compuesto like (S)-l-8, que tiene configuración (S) para los dos centros estereogénicos presentan una señal doble de dobles para cada hidrógeno H-1 como se indica con las flechas y una señal triple para los dos hidrógenos H-12 (Espectro 2). El compuesto unlike (S)-u-8, presenta un cambio importante para los hidrógenos H-1, ahora la señal es triple, respecto al compuesto like. Los hidrógenos H-1 además se traslapándose con los hidrógenos H-12



(Espectro 3). Este cambio en los compuestos unlike, se debe a que los H-1 tienen el mismo ambiente magnético de los H-12, las flechas indican el lugar en donde aparecen los H-1 en el compuesto like.



Espectro 2. Toma de 2 a 4 ppm del espectro de RMN ^1H del compuesto (S)-I-8.

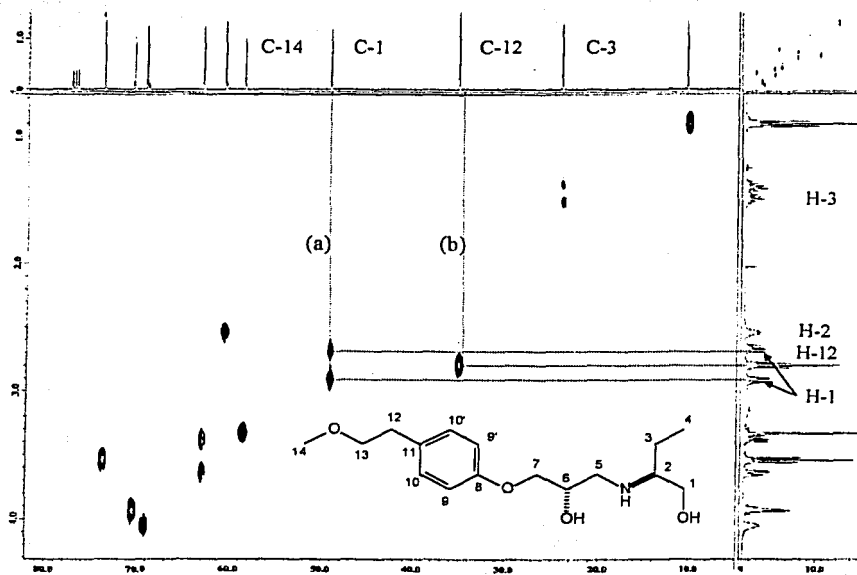


Espectro 3. Toma de 2 a 4 ppm del espectro de RMN ^1H del compuesto (S)-II-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



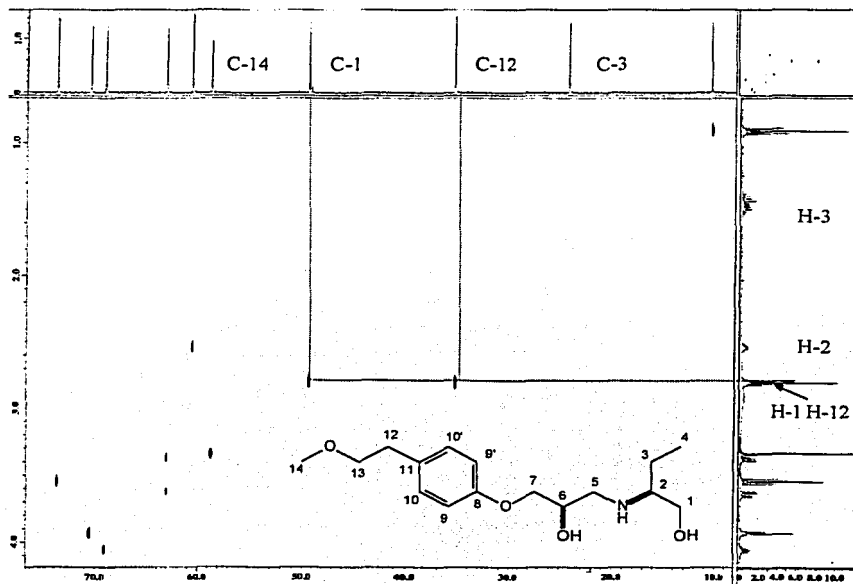
El espectro tipo HETCOR para el compuesto (*S*)-*l*-8 (Espectro 4), muestra la correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. La línea punteada (a) muestra que los hidrógenos H-1 pertenecen al carbono C-1, cada uno de los hidrógenos se desdobra en una señal doble de dobles. Asimismo, los hidrógenos H-12 pertenecen al carbono C-12, como lo muestra la línea (b).



Espectro 4. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HETCOR para el compuesto (*S*)-*l*-8.



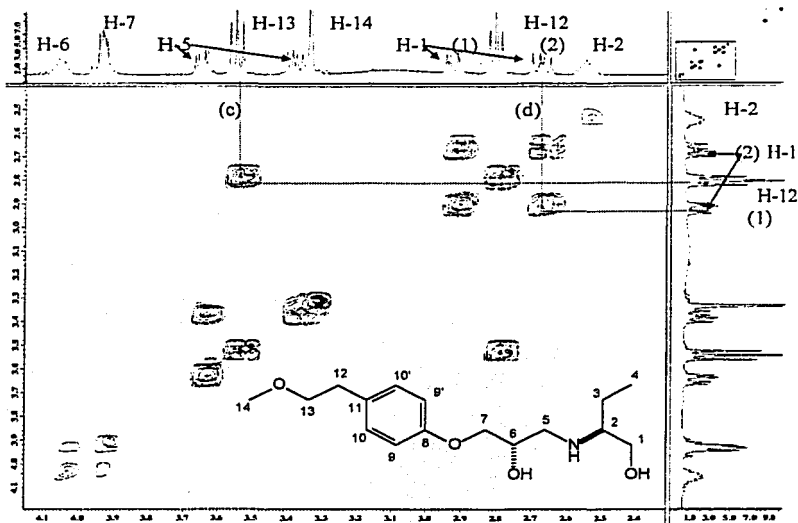
El espectro tipo HETCOR para el compuesto (*S*)-*u*-8 (Espectro 5), muestra la correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Los hidrógenos H-1 en este compuesto tienen el mismo ambiente magnético con los hidrógenos H-12, y sus señales se traslapan, por lo que una línea converge con los carbonos C-1 y C-12.



Espectro 5. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HETCOR para el compuesto (*S*)-*u*-8.



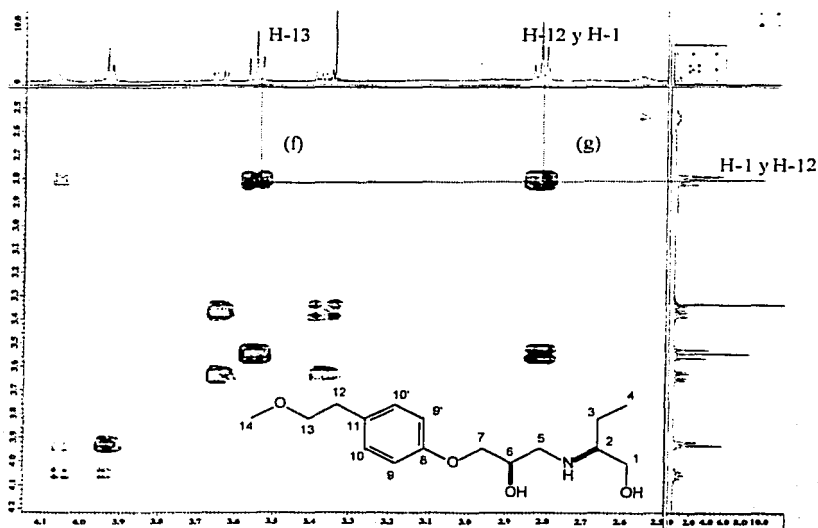
El espectro tipo COSY para el compuesto (*S*)-*l*-8 (Espectro 6), muestra la correlación $^1\text{H}/^1\text{H}$. La línea punteada (c) muestra que los hidrógenos H-13 correlacionan con los H-12, ya que son vecinos a tres enlaces; estos hidrógenos corresponden a los de la cadena metoxietil. La línea (d) indica la correlación entre los dos hidrógenos de H-1, que son diferentes entre sí, ambos son diastereotópicos.



Espectro 6. Espectro de RMN de correlación homonuclear COSY para el compuesto (*S*)-*l*-8.



El espectro tipo COSY para el compuesto (*S*)-**u-8** (Espectro 7), muestra la correlación $^1\text{H}/^1\text{H}$. La línea punteada (f) indica que los hidrógenos H-13 correlacionan sólo con los H-12, como también se observa para el compuesto like, Sin embargo la línea (g) indica que los hidrógenos H-1 correlacionan con ellos mismos. En los espectros tipo COSY se puede observar la correlación entre los hidrógenos vecinos sólo a tres enlaces.



Espectro 7. Espectro de RMN de correlación homonuclear COSY para el compuesto (*S*)-**u-8**.



El estudio de difracción de Rayos X es una prueba confirmatoria importante en la elucidación tridimensional de una estructura. Para el compuesto (*S*)-*I-9* se logró obtener cristales bien formados los cuales se estudiaron por difracción de rayos X, lo cual permitió asignar la estereoquímica de este compuesto. Para este compuesto se conocía que el centro estereogénico (C3) tiene la configuración (*S*), lo cual permitió determinar la configuración del otro centro estereogénico (C8) que para el caso de este compuesto resultó ser (*R*) (Figura 20). Esta información, a su vez, permitió establecer la configuración relativa de los tres diastereoisómeros restantes. En el anexo 10.2 se encuentran los datos cristalográficos correspondientes.

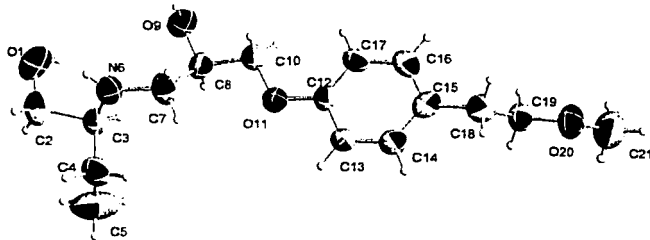


Figura 20. Estructura de rayos X para el compuestos (*S*)-*u-8*.



Los datos de infrarrojo de los compuestos (S)-1-8 , (S)-u-8 , (R)-1-9 y (R)-u-9 nos muestran las señales correspondientes a la vibración de estiramiento para N-H y O-H en la región de 3349 cm^{-1} , además, la vibración de flexión o deformación para el enlace N-H de amina secundaria se observa en 1514 cm^{-1} , también se observaron las bandas del enlace C-O de los dos tipos de alcoholes (-OH), para el primario en 1044 y para el secundario en 1100 cm^{-1} . Existen otras bandas importantes se muestran en la siguiente tabla (Tabla 9). Cabe mencionar que los espectros de IR para los cuatro compuestos son casi idénticos. En el anexo 10.1 se encuentran dos espectros correspondientes a un par de diastereómeros.

cm-1	Grupo
3349	N-H, O-H
2917	C-H sp^2
2863	-OCH ₃
2561	C-H sp^3
1616-2000	p-disustituido
1514	N-H secundaria
1244	=C-O-C aromático
1100	C-O de OH secundario
1044	C-O de OH primario
822	aromático 1,4-disustituido

Tabla 9. Frecuencias en infrarrojo para los compuestos (S)-1-8 , (S)-u-8 , (R)-1-9 y (R)-u-9 en estado sólido (KBr).

Las fragmentaciones más importantes que mostró el compuesto (S)-1-8 al realizar la espectrometría de masas fueron: EM, m/z (%), 298 (M+1, 3), 266 (100), 146 (4), 102 (65.7), 72 (23.7). De las cuales el fragmento de masa m/z 266 corresponde a la pérdida de 31 que es un metileno con un grupo hidroxilo, el siguiente fragmento de masa m/z 102 se produjo por una ruptura alfa al nitrógeno; la misma ruptura presentó el fragmento m/z 146 sólo que este



fue alfa al oxígeno del éter. Las estructuras de algunos fragmentos se muestran a continuación (Figura 21). El espectro de masas se encuentra en el anexo 10.2.

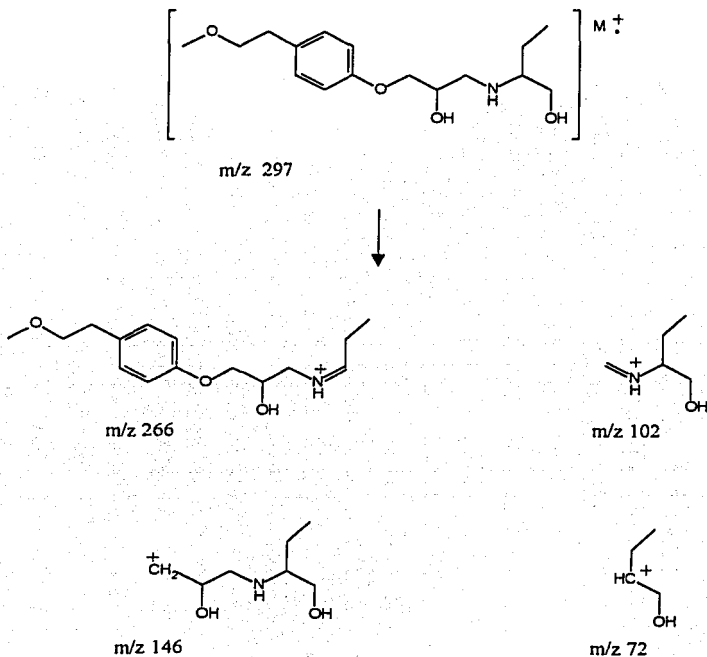


Figura 21. Fragmentos principales para el compuesto (S)-1-8 realizado a 70eV.



8.2 Parte farmacológica.

Todos los análogos obtenidos, fueron evaluados farmacológicamente empleando un modelo para antihipertensivos bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, tipo "invasivo" lo que indica que se invadió la arteria carótida y la vena femoral. Se empleó isoproterenol como agonista de estos receptores, el cual tiene como acción disminuye la presión arterial media (PAM) y eleva la frecuencia cardíaca (FC), cuando se administra en rata.

Los efectos que el metoprolol y el análogo (*R*)-*u*-9 tienen sobre de la presión arterial media, se muestran Figuras 22 y 23 y los efectos de los mismos compuestos sobre la frecuencia cardíaca el Figuras 24 y 25. La información obtenida en estos cardiogramas se transformó a gráficas que se presentan más adelante.

Los cardiogramas de las Figuras 22-25 sólo muestran tres de las cuatro dosis tanto para el metoprolol como para el análogo, mientras que para el isoproterenol sólo cuatro de cinco administraciones; además, en las Figuras 22 y 24 se observa la escala utilizada en el primer recuadro.

Los resultados del mismo estudio realizados para los otros tres análogos se encuentran en el anexo 10.3.

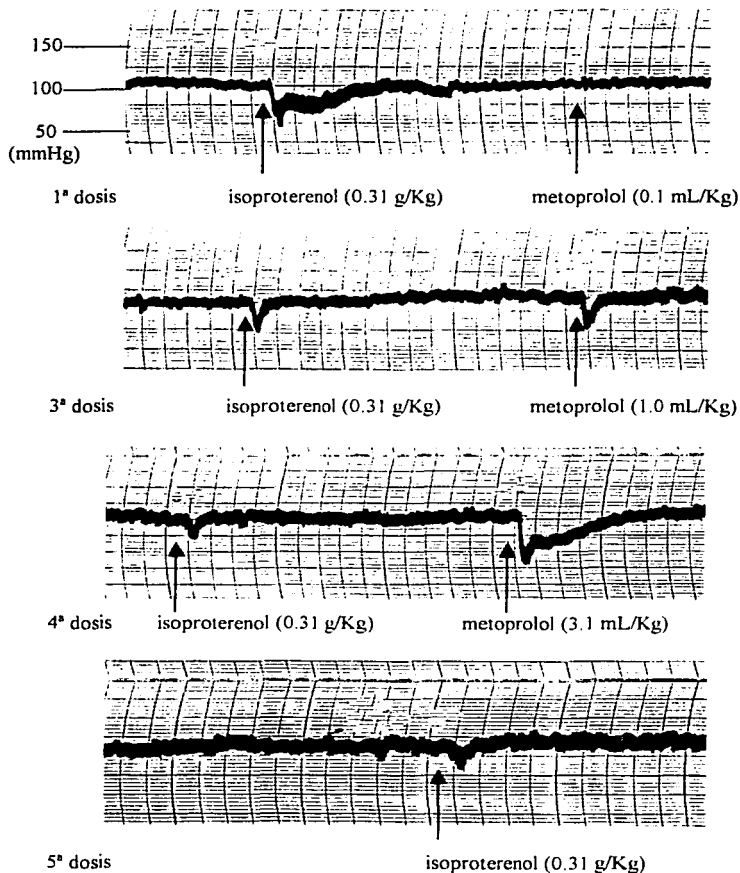
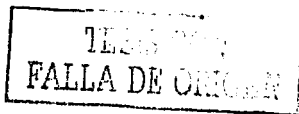


Figura 22. Efecto del isoproterenol (dosis constante) y metoprolol (diferentes dosis) sobre la presión arterial media, administrados por vía intravenosa a una rata anestesiada.



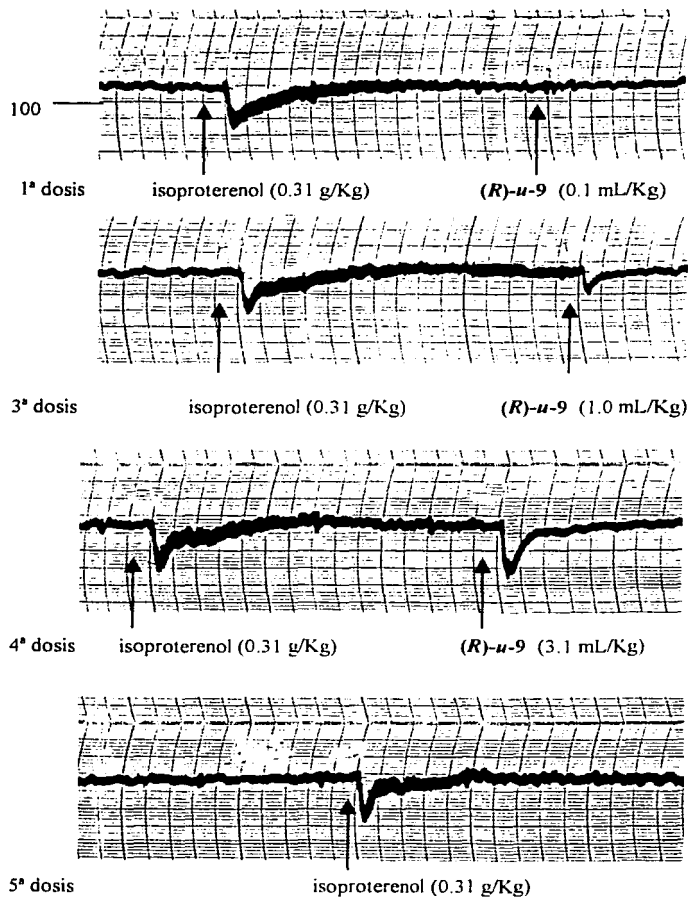


Figura 23. Efecto del isoproterenol (dosis constante) y el compuesto (R)-u-9 (diferentes dosis) sobre la presión arterial media, administrados por vía intravenosa a una rata anestesiada.

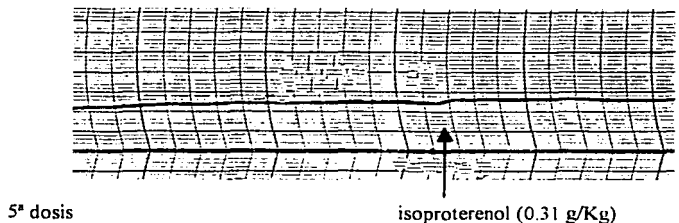
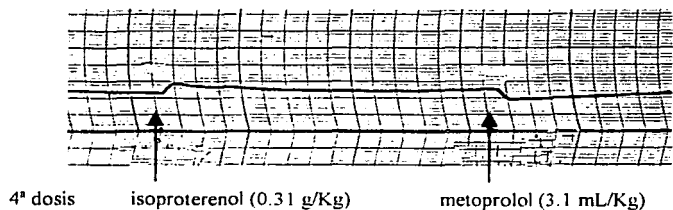
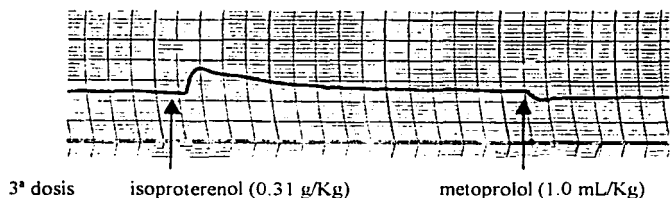


Figura 24. Efecto del isoproterenol (dosis constante) y metoprolol (diferentes dosis) sobre la frecuencia cardiaca, administrados por via intravenosa a una rata anestesiada.



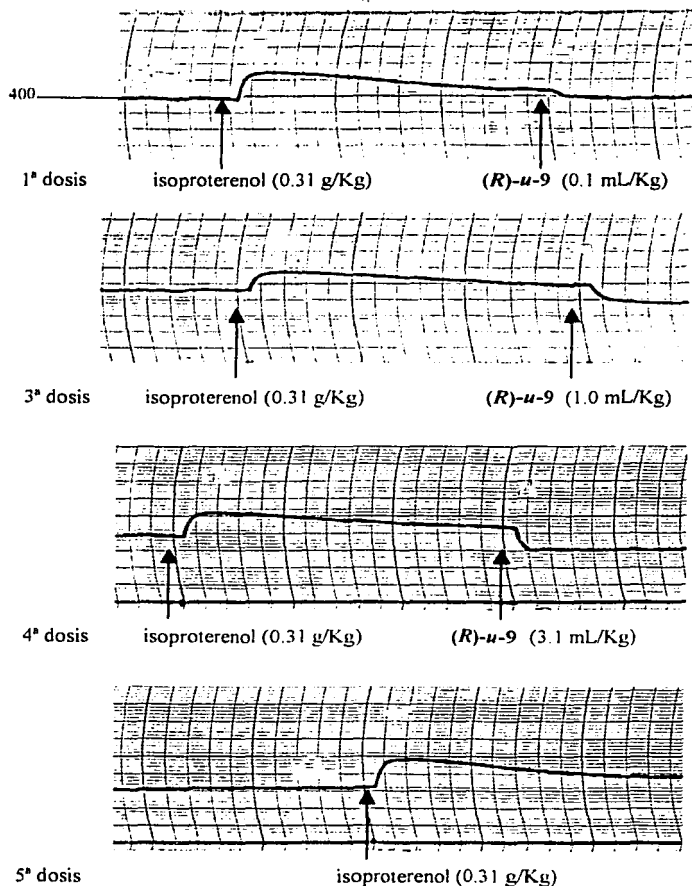
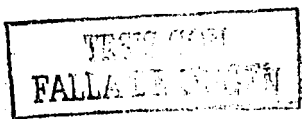
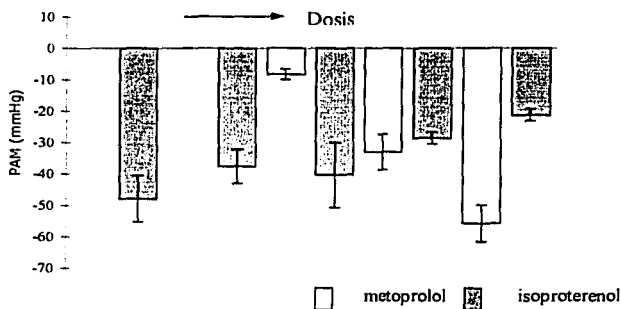


Figura 25. Efecto del isoproterenol (dosis constante) y el compuesto (R)-u-9 (diferentes dosis) sobre la frecuencia cardiaca, administrados por via intravenosa a una rata anestesiada.





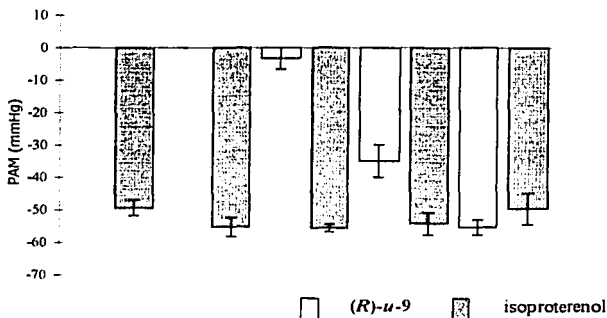
El principal efecto farmacológico que el metoprolol presenta en el organismo es el de disminuir la presión arterial bloqueando los receptores adrenérgicos β_1 (Gráfica 3). En esta gráfica cada administración de metoprolol va precedida por una dosis constante de isoproterenol y se puede observar que, conforme se aumenta la dosis de metoprolol, disminuye la presión arterial media (PAM), modificando la respuesta del isoproterenol, la cual disminuyó considerablemente, indicando que el metoprolol está bloqueando los receptores adrenérgicos β_1 .



Gráfica 3. Dosis respuesta para metoprolol sobre la presión arterial media. Cada barra muestra el promedio $N=3$ y su error estándar.

De igual manera, los cuatro análogos presentaron un efecto hipotensor, aunque en dosis más altas (Gráfica 4). En esta gráfica se muestra la acción del compuesto (*R*)-*u*-9, donde se puede observar una disminución en la PAM, sin embargo mientras que no altera la respuesta del isoproterenol, lo que nos hace suponer que no está actuando sobre los receptores β_1 que se encuentran en el corazón, como lo hace el metoprolol. Esto nos llevó a concluir que los cuatro análogos no presentan un efecto valioso como antihipertensivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

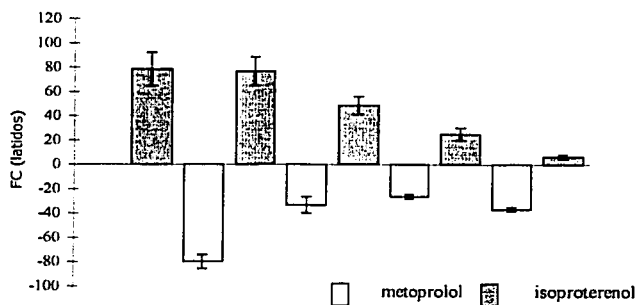


Gráfica 4. Dosis respuesta para (R)-u-9 sobre la presión arterial media. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.

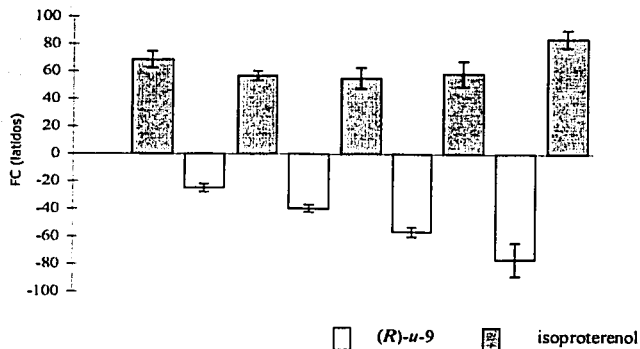
En estos modelos farmacológicos siempre se monitorea paralelamente la frecuencia cardiaca (FC), con lo que se pudo observar que los cuatro nuevos análogos mostraron un potencial efecto antiarrítmico.

Para el caso del metoprolol, en su estudio sobre la respuesta en la FC mostró el efecto bloqueador (Gráfica 5). Se puede ver que en las últimas administraciones de isoproterenol ya no aumenta su respuesta sobre la FC; ésto se debe a que el metoprolol ocupó los receptores donde el isoproterenol actúa. Sin embargo, la limitada utilidad del metoprolol como antiarrítmico se pone de manifiesto en esta gráfica, ya que, como se puede observar, la respuesta no es lineal a la dosis administrada.

Por otro lado, como ya se mencionó, se observó buena actividad antiarrítmica para los cuatro nuevos compuestos (Gráfica 6). Al examinar esta gráfica, correspondiente al compuesto (R)-u-9, se observa claramente una curva dosis-respuesta idónea para el efecto antiarrítmico.



Gráfica 5. Dosis respuesta para metoprolol sobre la frecuencia cardiaca. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.

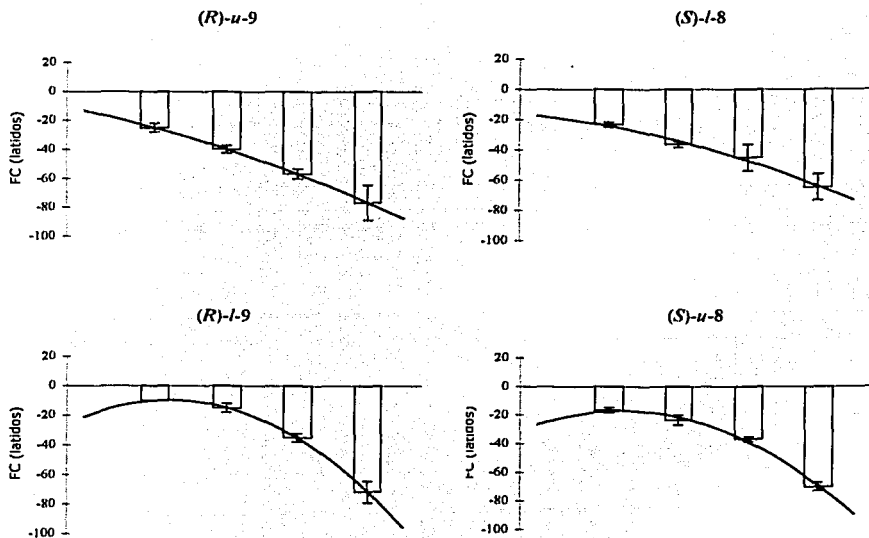


Gráfica 6. Dosis respuesta para (R)-u-9 sobre la frecuencia cardiaca. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.





La respuesta que se obtuvo para los cuatro análogos sobre la frecuencia cardiaca (Gráfica 7), en donde los compuestos (R)-u-9 y (S)-l-8 que tienen la configuración (S) para el alcohol secundario, presentaron un comportamiento lineal dosis - respuesta y para los compuestos (R)-l-9 y (S)-u-8 su comportamiento fue de tipo logarítmico. Sin embargo, ningún análogo tuvo afinidad sobre los receptores adrenérgicos β_1 .



Gráfica 7. Dosis respuesta para los cuatro análogos sobre la frecuencia cardiaca. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



9. Conclusiones.

Se logró la síntesis de cuatro análogos de metoprolol mediante el tratamiento de (*R*)-2-amino-1-butanol y (*S*)-2-amino-1-butanol con 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano (6) el cual se preparó previamente partiendo de 4-hidroxiacetofenona (1).

La determinación de las estructuras de los compuestos obtenidos fue realizada mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C en conjunto con otras técnicas espectroscópicas. Los espectros tipo COSY y HETCOR permitieron asignar inequívocamente estas estructuras, además de que se observaron diferencias importantes en los desplazamientos químicos de algunos hidrógenos, al cambiar la configuración de uno de los centros estereogénicos en los análogos.

La confirmación de la estructura se realizó por difracción de rayos-X, además de que con ello se determinó la configuración relativa del centro formado, partiendo de la configuración absoluta del centro que se introdujo.

A pesar de que se demostró en las pruebas farmacológicas preliminares, que los cuatro nuevos compuestos no son bloqueadores de los receptores β_1 , sin embargo, se observó un efecto hipotensor y un potencialmente efecto antiarrítmico principalmente en los análogos (*S*)-*I*-8 y (*R*)-*II*-9.



10. Anexos

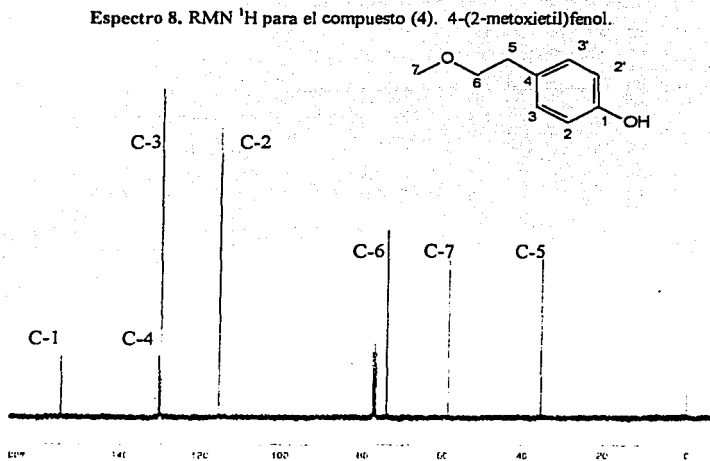
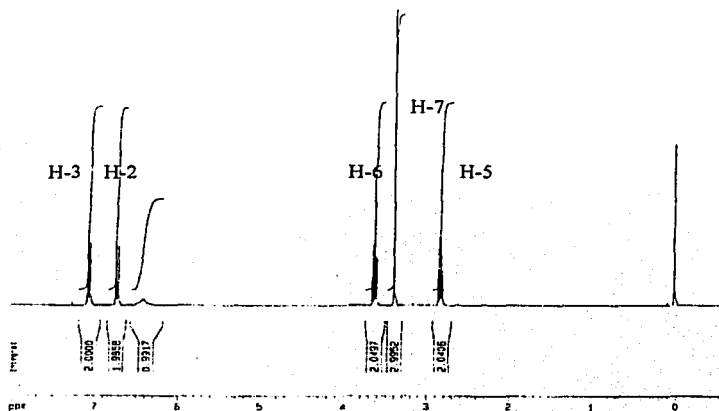
10.1 Espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y masas

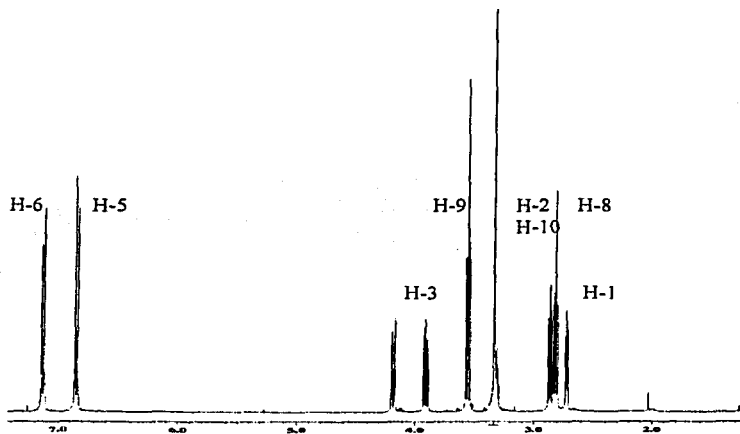
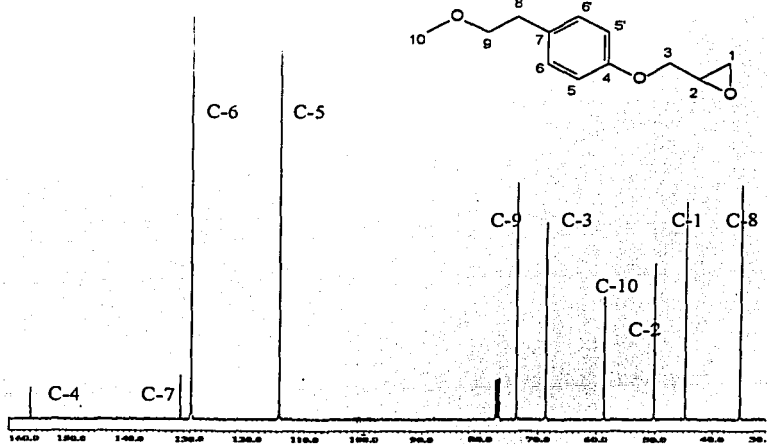
10.2 Datos de rayos-X

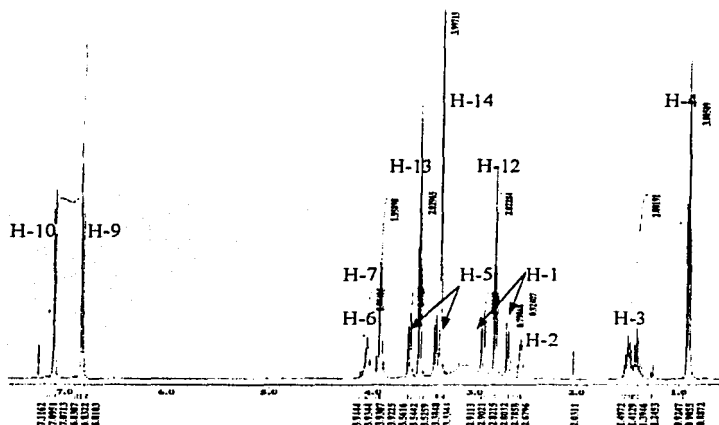
10.3 Datos de pruebas farmacológicas



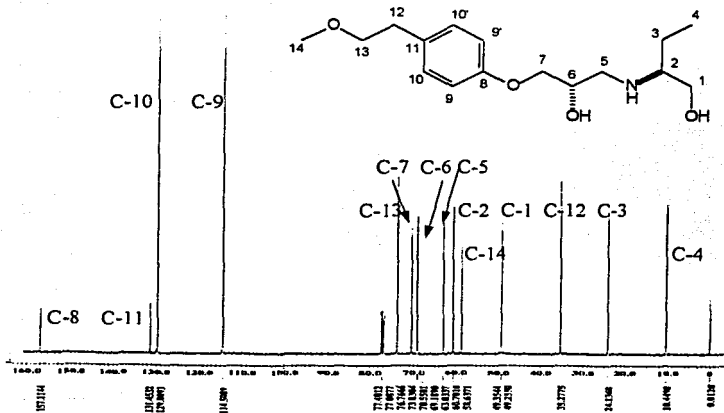
10.1 Espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y masas



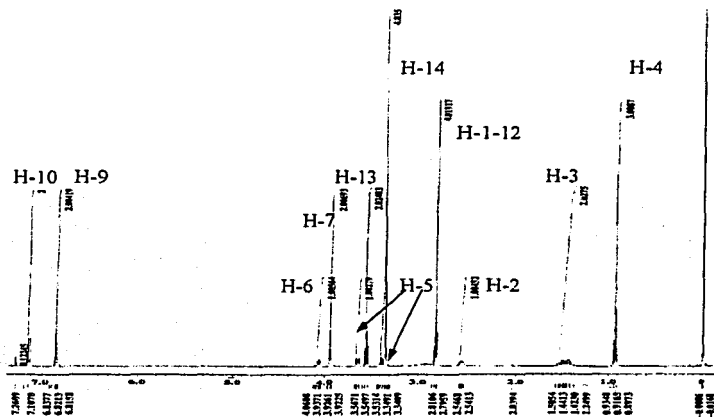
Espectro 10. RMN ¹H para el compuesto (6). 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano.Espectro 11. RMN ¹³C para el compuesto (6). 2-[4-(2'-metoxietil)-fenoximetil]-oxirano.



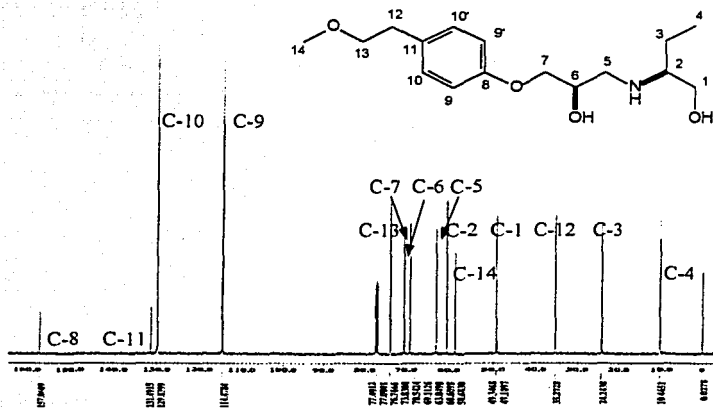
Espectro 12. RMN ^1H para el compuesto (*S*)-1-8. (2*S*)-{(2'*S*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



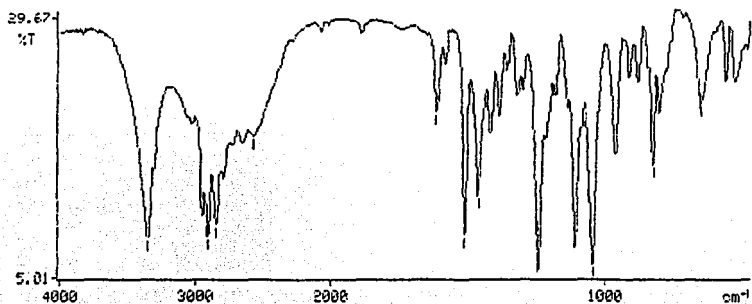
Espectro 13. RMN ^{13}C para el compuesto (*S*)-1-8. (2*S*)-{(2'*S*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



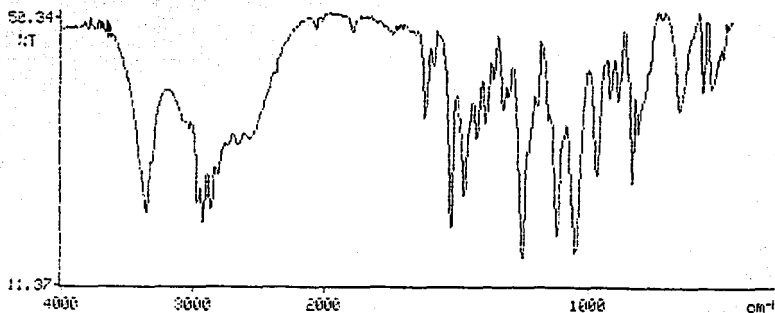
Espectro 14. RMN ^1H para el compuesto (*S*)-*u*-8. (2*S*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



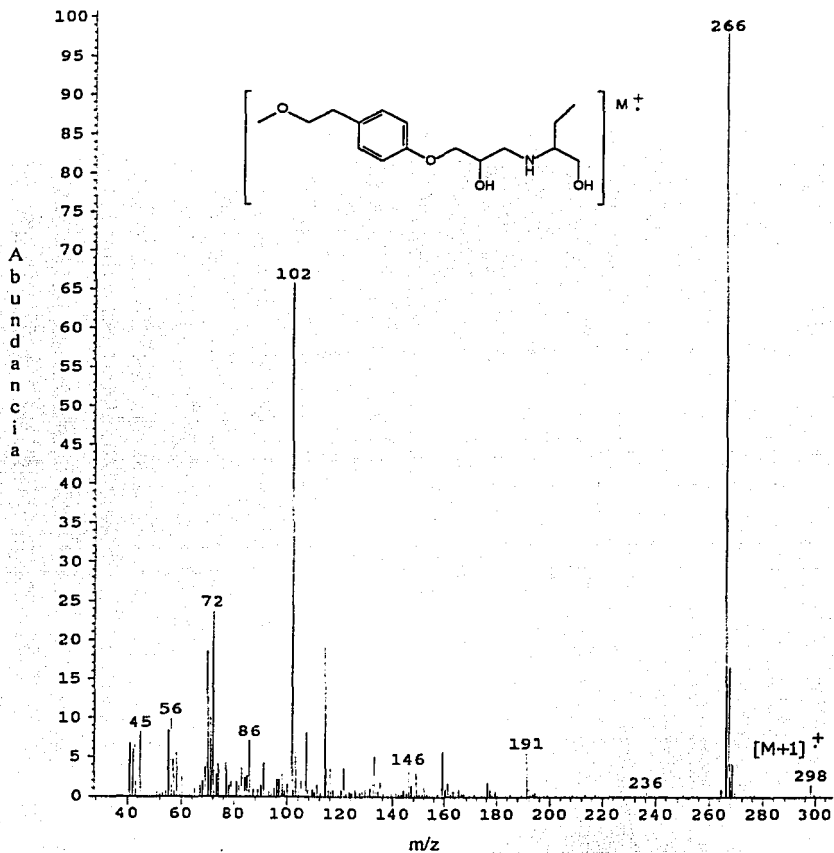
Espectro 15. RMN ^{13}C para el compuesto (*S*)-*u*-8. (2*S*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



Espectro 16. Infrarrojo para el compuesto (S)-1-8. (2S)-((2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino)-1-butanol.



Espectro 17. Infrarrojo para el compuesto (S)-1-8. (2S)-((2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino)-1-butanol.

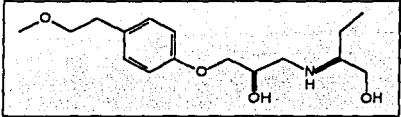


Espectro 18. Masas para el compuesto (S)-1-8. (2S)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



10.2 Datos de rayos-X

Tabla 10. Datos cristalográficos para el compuesto (*S*)-*u*-8 (2*S*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

Fórmula	$C_{16}H_{27}NO_4$	
PM	297.39	
Temperatura	293(2)°K	
Radiación MoK α λ =	0.71073	
Grupo espacial	Monoclínico P2(1)	
Dimensiones de la celda	$a = 9.543(7) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 4.754(4) \text{ \AA}$	$\beta = 92.104(12)^\circ$
	$c = 18.896(14) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$856.7(11) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidad (Calc.) g/cm ³	1.157	
Coefficiente de absorción (μ)	0.082 mm^{-1}	
F(000)	326	
Tamaño del cristal	$0.64 \times 0.12 \times 0.035 \text{ mm}^3$	
Intervalo de θ	2.14 a 25.09°	
No. de reflex. Colec.	8080	
No. de reflex indep.	2986 [R(int) = 0.0814]	
Goodness-of-fit on F ²	0.786	
Final R índices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0558$, $wR_2 = 0.1075$	
R índices (all data)	$R_1 = 0.1714$, $wR_2 = 0.1380$	
Largest diff. peak and hole	0.219 and $-0.151 \text{ e. \AA}^{-3}$	

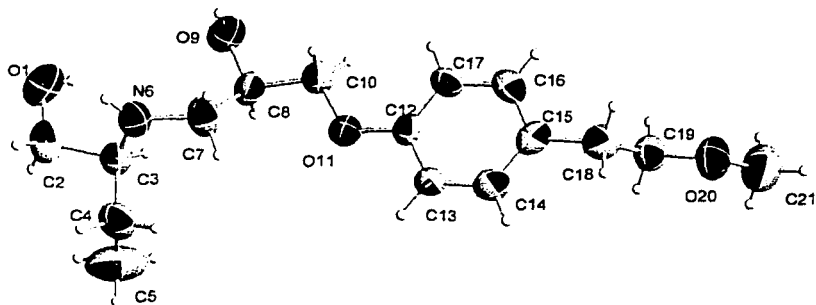


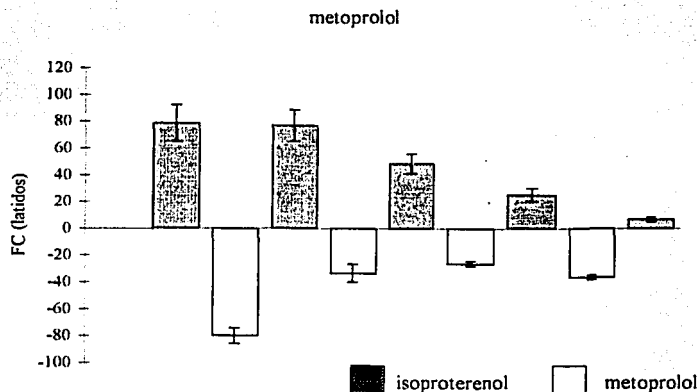
Figura 26. Conformación y estructura de rayos-X para el compuesto (*S*)-*u*-8 (2*S*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



10.3 Datos de pruebas farmacológicas

ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACION STD	ERROR STD
FC INICIAL	340	400	360	366.67		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	70	60	105	78.33	23.63	13.66
Compuesto (0.1 mL/kg)	-80	-70	-90	-80.00	10.00	5.78
Isoproterenol (0.31 g/kg)	65	65	100	76.67	20.21	11.68
Compuesto(0.31 mL/kg)	-20	-40	-40	-33.33	11.55	6.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	35	50	60	48.33	12.58	7.27
Compuesto (1.0 mL/kg)	-30	-24	-25	-26.33	3.21	1.86
Isoproterenol (0.31 g/kg)	20	20	35	25.00	8.66	5.01
Compuesto (3.1 mL/kg)	-35	-40	-35	-36.67	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	5	5	10	6.67	2.89	1.67
FC FINAL	210	300	270	260.00		

Tabla 11. Datos de frecuencia cardiaca individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y metoprolol.

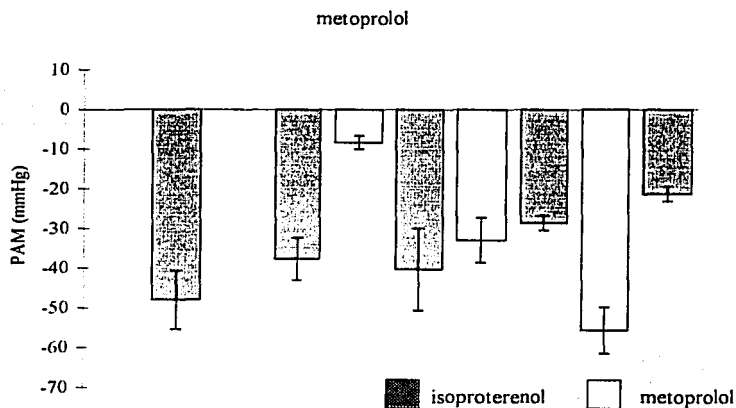


Gráfica 8. Efecto sobre la frecuencia cardiaca al administrar isoproterenol y metoprolol. Cada barra muestra el promedio $N=3$ y su error estándar.



ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACION STD	ERROR STD
PAM INICIAL	110	145	100	118.33		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-37	-62	-45	-48.00	12.77	7.38
Compuesto (0.1 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-35	-48	-30	-37.67	9.29	5.37
Compuesto(0.31 mL/kg)	-10	-5	-10	-8.33	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-30	-61	-30	-40.33	17.90	10.35
Compuesto (1.0 mL/kg)	-25	-44	-30	-33.00	9.85	5.69
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-30	-31	-25	-28.67	3.21	1.86
Compuesto (3.1 mL/kg)	-57	-45	-65	-55.67	10.07	5.82
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-25	-19	-20	-21.33	3.21	1.86
PAM FINAL	155	155	140	150.00		

Tabla 12. Datos de presión arterial media individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y metoprolol.

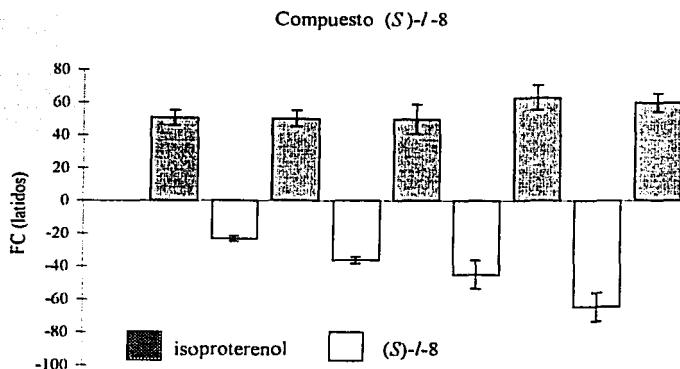


Gráfica 9. Efecto sobre la presión arterial media al administrar isoproterenol y metoprolol. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.

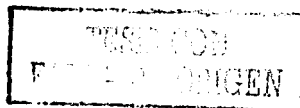


ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACION STD	ERROR STD
FC INICIAL	350	410	440	400.00		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	45	60	47	50.67	8.14	4.71
Compuesto (0.1 mL/kg)	-20	-25	-25	-23.33	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	40	55	55	50.00	8.66	5.01
Compuesto (0.31 mL/kg)	-34	-40	-35	-36.33	3.21	1.86
Isoproterenol (0.31 g/kg)	34	65	50	49.67	15.50	8.96
Compuesto (1.0 mL/kg)	-45	-30	-60	-45.00	15.00	8.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	49	75	65	63.00	13.11	7.58
Compuesto (3.1 mL/kg)	-50	-80	-64	-64.67	15.01	8.68
Isoproterenol (0.31 g/kg)	50	60	69	59.67	9.50	5.49
FC FINAL	320	280	350	316.67		

Tabla 13. Datos de frecuencia cardiaca individuales y promedio del experimento con isoproterenol y el compuesto (S)-I-8 (2S)-((2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino)-1-butanol.



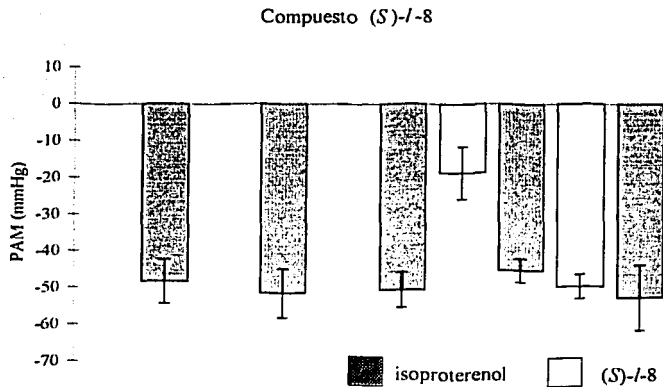
Gráfica 10. Efecto sobre la frecuencia cardiaca al administrar isoproterenol y (S)-I-8. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.





ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	ERROR STD
PAM INICIAL	105	145	110	120.00		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-40	-60	-45	-48.33	10.41	6.02
Compuesto (0.1 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-45	-65	-45	-51.67	11.55	6.67
Compuesto(0.31 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-48	-60	-44	-50.67	8.33	4.81
Compuesto (1.0 mL/kg)	-22	-5	-29	-18.67	12.34	7.13
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-45	-40	-51	-45.33	5.51	3.18
Compuesto (3.1 mL/kg)	-48	-45	-56	-49.67	5.69	3.29
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-62	-35	-61	-52.67	15.31	8.85
PAM FINAL	140	115	130	128.33		

Tabla 14. Datos de presión arterial media individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (S)-I-8 (2S)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2"-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

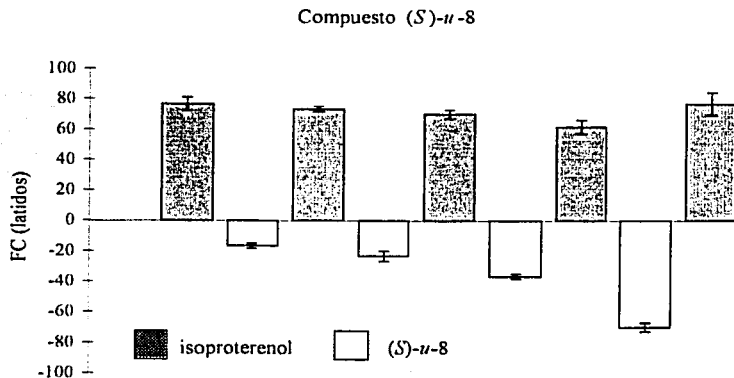


Gráfica 11. Efecto sobre la presión arterial media al administrar isoproterenol y (S)-I-8. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	ERROR STD
FC INICIAL	390	400	410	400.00		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	85	75	70	76.67	7.64	4.41
Compuesto (0.1 mL/kg)	-20	-15	-15	-16.67	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	70	75	75	73.33	2.89	1.67
Compuesto (0.31 mL/kg)	-30	-20	-20	-23.33	5.77	3.34
Isoproterenol (0.31 g/kg)	65	75	70	70.00	5.00	2.89
Compuesto (1.0 mL/kg)	-40	-35	-35	-36.67	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	60	70	55	61.67	7.64	4.41
Compuesto (3.1 mL/kg)	-75	-70	-65	-70.00	5.00	2.89
Isoproterenol (0.31 g/kg)	75	90	65	76.67	12.58	7.27
FC FINAL	360	370	370	366.67		

Tabla 15. Datos de frecuencia cardiaca individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (*S*)-*u*-8 (2*S*)-{(2'*R*)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

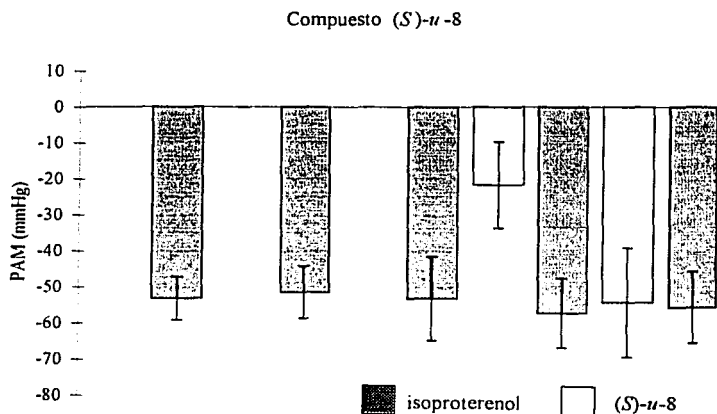


Gráfica 12. Efecto sobre la frecuencia cardiaca al administrar isoproterenol y (*S*)-*u*-8. Cada barra muestra el promedio $N=3$ y su error estándar.

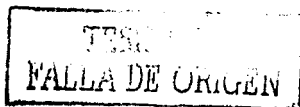


ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	ERROR STD
PAM INICIAL	110	140	105	118.33		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-50	-65	-45	-53.33	10.41	6.02
Compuesto (0.1 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-50	-65	-40	-51.67	12.58	7.27
Compuesto(0.31 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-50	-75	-35	-53.33	20.21	11.68
Compuesto (1.0 mL/kg)	-45	-15	-5	-21.67	20.82	12.03
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-55	-75	-42	-57.33	16.62	9.61
Compuesto (3.1 mL/kg)	-45	-84	-34	-54.33	26.27	15.19
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-50	-75	-42	-55.67	17.21	9.95
PAM FINAL	130	130	115	125.00		

Tabla 16. Datos de presión arterial media individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (S)-u-8 (2S)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxy]-propilamino}-1-butanol.



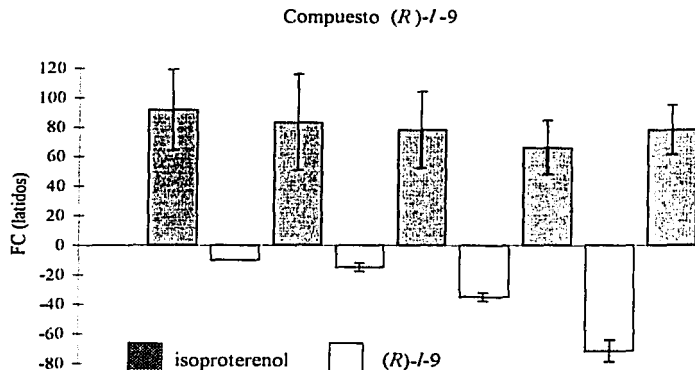
Gráfica 13. Efecto sobre la presión arterial media al administrar isoproterenol y (S)-u-8. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.





ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	ERROR STD
FC INICIAL	330	310	445	361.67		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	90	140	45	91.67	47.52	27.47
Compuesto (0.1 mL/kg)	-10	-10	-10	-10.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	70	145	35	83.33	56.20	32.49
Compuesto(0.31 mL/kg)	-10	-15	-20	-15.00	5.00	2.89
Isoproterenol (0.31 g/kg)	75	125	35	78.33	45.09	26.07
Compuesto (1.0 mL/kg)	-40	-30	-35	-35.00	5.00	2.89
Isoproterenol (0.31 g/kg)	80	89	30	66.33	31.79	18.37
Compuesto (3.1 mL/kg)	-85	-60	-70	-71.67	12.58	7.27
Isoproterenol (0.31 g/kg)	95	95	45	78.33	28.87	16.69
FC FINAL	280	315	390	328.33		

Tabla 17. Datos de frecuencia cardiaca individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (R)-I-9 (2R)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

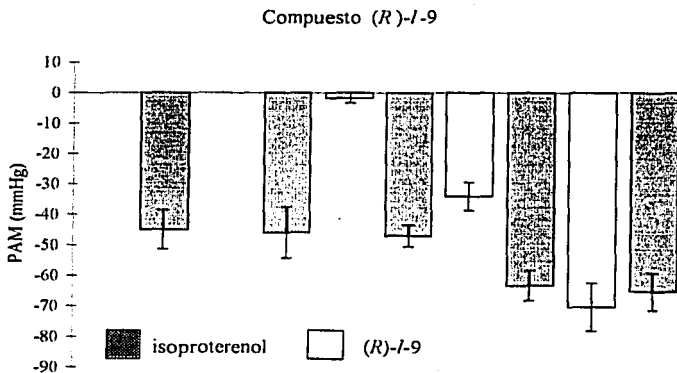


Gráfica 14. Efecto sobre la frecuencia cardiaca al administrar isoproterenol y (R)-I-9. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	ERROR STD
PAM INICIAL	122	80	115	105.67		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-47	-33	-55	-45.00	11.14	6.44
Compuesto (0.1 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-47	-31	-60	-46.00	14.53	8.40
Compuesto (0.31 mL/kg)	0	0	-5	-1.67	2.89	1.67
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-51	-40	-50	-47.00	6.08	3.52
Compuesto (1.0 mL/kg)	-37	-25	-40	-34.00	7.94	4.59
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-57	-73	-60	-63.33	8.50	4.92
Compuesto (3.1 mL/kg)	-68	-58	-85	-70.33	13.65	7.89
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-65	-76	-55	-65.33	10.50	6.07
PAM FINAL	133	145	160	146.00		

Tabla 18. Datos de presión arterial media individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (R)-I-9 (2R)-{(2'R)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

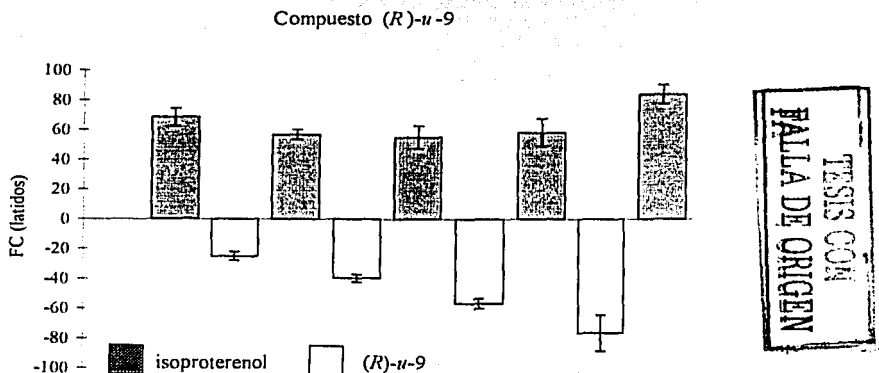


Gráfica 15. Efecto sobre la presión arterial media al administrar isoproterenol y (R)-I-9. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



ADMINISTRACIONES Compuesto / dosis	RATA 1	RATA 2	RATA 3	PROMEDIO	DESVIACION STD	ERROR STD
FC INICIAL	410	390	430	410.00		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	65	80	60	68.33	10.41	6.02
Compuesto (0.1 mL/kg)	-25	-30	-20	-25.00	5.00	2.89
Isoproterenol (0.31 g/kg)	60	60	50	56.67	5.77	3.34
Compuesto (0.31 mL/kg)	-44	-35	-40	-39.67	4.51	2.61
Isoproterenol (0.31 g/kg)	65	60	40	55.00	13.23	7.65
Compuesto (1.0 mL/kg)	-60	-60	-50	-56.67	5.77	3.34
Isoproterenol (0.31 g/kg)	65	70	40	58.33	16.07	9.29
Compuesto (3.1 mL/kg)	-100	-70	-60	-76.67	20.82	12.03
Isoproterenol (0.31 g/kg)	96	80	75	83.67	10.97	6.34
FC FINAL	310	310	360	326.67		

Tabla 19. Datos de frecuencia cardiaca individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (R)-*u*-9 (2R)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.



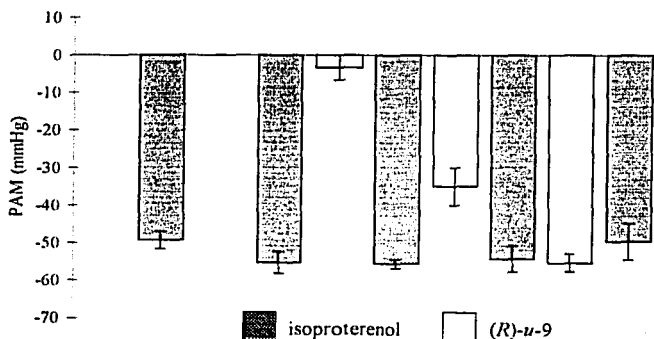
Gráfica 16. Efecto en la frecuencia cardiaca al administrar isoproterenol y (R)-*u*-9. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



ADMINISTRACIONES	RATA	RATA	RATA	PROMEDIO	DESVIACION	ERROR
Compuesto / dosis	1	2	3		STD	STD
PAM INICIAL	145	120	110	125.00		
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-53	-50	-45	-49.33	4.04	2.34
Compuesto (0.1 mL/kg)	0	0	0	0.00	0.00	0.00
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-56	-60	-50	-55.33	5.03	2.91
Compuesto (0.31 mL/kg)	-10	0	0	-3.33	5.77	3.34
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-58	-55	-54	-55.67	2.08	1.20
Compuesto (1.0 mL/kg)	-45	-30	-30	-35.00	8.66	5.01
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-48	-60	-55	-54.33	6.03	3.48
Compuesto (3.1 mL/kg)	-53	-60	-53	-55.33	4.04	2.34
Isoproterenol (0.31 g/kg)	-54	-55	-40	-49.67	8.39	4.85
PAM FINAL	160	145	100	135.00		

Tabla 20. Datos de presión arterial media individuales y promedio del experimento con de isoproterenol y el compuesto (R)-u-9 (2R)-{(2'S)-hidroxi-3-[4-(2''-metoxietil)-fenoxi]-propilamino}-1-butanol.

Compuesto (R)-u-9

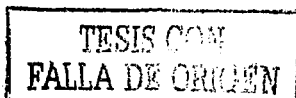


Gráfica 17. Efecto sobre la presión arterial media al administrar isoproterenol y (R)-u-9. Cada barra muestra el promedio N=3 y su error estándar.



11. Referencias.

1. Ariëns E. Wuis E. and Veringa E. "Stereoselectivity of bioactive xenobiotics." *Biochemical Pharmacology*. 1988, 37, 9-18.
2. Stinson S. "Chiral drug interactions." *Chem. Eng. News*. 1998, 76(38), 1-136. 1999, 77(11), 101-120. 2000, 78(43), 55-78.
3. Thayer A. "Eli Lilly Pulls The Plug On Prozac Isomer Drug." *Chem. Eng. News*. 2000, 78(44), 8.
4. Sheldon R. A. *Chirotechnology*. Marcel Dekker, Inc. USA, 1993.
5. Juaristi E. *Introduction to stereochemistry and conformational analysis*. J. Wiley and Sons. USA, 1991.
6. Caldwell J. "Through the looking glass in chiral drug development." *Modern drug discovery*. 1999, 2 (4), 51-60.
7. Ojima Iwao. *Catalytic asymmetric synthesis*. 2^a Ed. John Wiley & Sons. USA, 2000.
8. Eliel E. and Wilen H. *Stereochemistry of organic compounds*. J. Wiley & Sons. USA, 1994.
9. Juaristi E. "Recent advances in the enantioselective synthesis of chiral drug." *Anales de quimica Int.* 1997, 93, 135-142.
10. Silverman Richard. *The organic chemistry of drug design and drug action*. Academic press. USA, 1992.
11. Ariëns E. "Chirality in bioactive agents and its pitfalls." *Trends. Pharmacol. Sci.* 1986, 7, 200-205.
12. Chiralica. *Reagents, catalysts and building blocks for enantioselective synthesis resolving agents*. Merck, 1986.
13. Moser M. "Beta-blockers in the management of cardiovascular disease." <<http://www.medscape.com/medscape/cardiology/treatmentupdet/2000/tv01/public/toc-tv01.html>>, 6 de febrero del 2001.
14. Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 2^a Ed. Manual moderno, México DF. 1986.
15. Johnson G. and Forssman O. *Cardiovascular information, β -blocker and cardiac arrhythmias*. AB Hässle, Sweden, 1981.





16. Brody T. Larner J and Minneman K. *Human pharmacology*. 3ª Ed. Mosby, USA, 1998.
17. The merck index. *An encyclopedia of chemical, drug and biologicals*. 12ª Ed. Merck & Co. USA, 1996.
18. Secretaria de Salud. "Principales causas de mortalidad general en los Estados Unidos Mexicanos, Fuente: INEGI, SSA/DGEI, 1999. Estadísticas del sistema nacional de salud detección de enfermedades. Fuente: Sistema de información en salud para población abierta. DGIED.SSA." <<http://www.ssa.gob.mx>>, 26 de julio del 2001.
19. Young J. and Barberich T. *Composition and method containing optically pure (S)-metoprolol*. EP 0 677 291 A2. 1995.
20. Garenth T. Brian W. and Arthur F. *Process for producing 4-(2-methoxyethyl)-phenylglycidyl ether and/or metoprolol*. US 4 956 284. USA, 1990.
21. Gurjar M. Shreerang V. Sastry B. Rao R. "A new route to (±) metoprolol." *Synthetic Comm*. 1990, 20(22), 3489-3496.
22. Luch J. *Analytical profiles of drug substances-Florey*. USA, 1983, 12, 325-355.
23. Hallberg A. Westfelt L. and Andersson C. "A new route to 4-(2-methoxyethyl)phenol via palladium-catalysed arylation of methyl vinyl ether." *Synthetic Comm*. 1985, 15(13), 1131-1136.
24. Smith L. Mueller W. and Strutz H. *Method for producing 4-(2-methoxyethyl)phenol*. EP 0 449 602 A1. 1991.
25. Nelson W. and Burke T. "Absolute configuration of glycerol derivatives. Oxoprenolol enantiomers." *J. Org. Chem*. 1978, 43(19), 3641-3645.
26. Soloviev D. Matarrese M. Moresco R. Todde S. and Galli M. "Asymmetric synthesis and preliminary evaluation of (R)- and (S)-[¹¹C]bisoprolol, a putative 1-selectivo adrenoceptor radioligand." *Neurochemistry Int*. 2001, 38, 169-180.
27. Subhash V. Prashant N. Manikrao M. "One pot synthesis of (±)/(S)-atenolol and (±)/(S)-propranolol by employing polymer supported reagent." *Synthetic Comm*. 1999, 29(10), 1639-1644.
28. Klunder J. Ko S. and Sharpless K. "Asymmetric epoxidation of allyl alcohol: efficient routes to homochiral Beta-adrenergic blocking agents." *J. Org. Chem*. 1986, 51, 3710-3712.



29. Veloo R. and Koomen G. "Synthesis of enantiomerically pure (*S*)-(-)-propranolol from sorbitol." *Tetrahedron asymm.* **1993**, 4(12), 2401-2404.
30. Bevinakatti H. and Banerji A. "Lipase catalysis in organic solvents, application to the synthesis of (*R*) and (*S*)-atenolol." *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6003-6005.
31. Bevinakatti H. and Banerji A. "Practical chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of propranolol." *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5372-5375.
32. Wainer Irving W. *Drug stereochemistry*. 2^a. Ed. Marcel Dekker, Inc. USA, **1993**.
33. March J. and Smith M. *March's Advanced organic chemistry*. 5^a Ed. J. Wiley & Sons, USA, **2001**.
34. Crabbé P. *Actividad óptica, dispersión rotatoria óptica y dicroísmo circular en química orgánica*. Monografía No. 11 serie de Química-OEA. Washington, D.C. **1974**.
35. Addadi. Top. *Stereochem.* **1986**, 16(1).
36. Giacovazzo C. Monaco H. and Viterbo D. *Fundamentals of crystallography*. Oxford University Press. London, **1995**.

