

50524
96

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

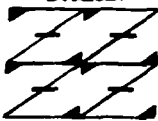


Síntesis de Antiinflamatorios no
Esteroidales Inhibidores Potencia-
les Selectivos de la Ciclooxige-
nasa-2 (COX-2)".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
BLANCA ESTELA / TREJO SANCHEZ

U.N.A.M.

FES
ZARAGOZA



LO HUMANO ES
DE INFINITA SUPERACION

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20023

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**El presente trabajo se realizó en el Laboratorio
1-1 del Instituto de Química de la UNAM; bajo la
dirección del Doctor Ángel Guzmán Sánchez y con el
apoyo de una beca del SNI, con número de expediente
11228.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B

DEDICATORIAS:

Dedico y agradezco la realización de esta tesis principalmente al Dr. Ángel Guzmán Sánchez.

También agradezco a todas las personas que me apoyaron con los espectros de resonancia, infrarrojo, masas, en especial al M. en C. Simón Hernández Ortega por la difracción de rayos X.

Es importante mencionar a esas personas que están detrás de este trabajo, que me apoyaron en todos los sentidos y que confiaron en que lograría culminarlo, por lo que lo dedico: a mis padres (Gregorio y Estela), a mis hermanos (Alberto, Angeles, Carlos, Karina, Mercedes y Gregorio: muy en especial a Meche), a mis sobrinos (Diana, Diego y Carlitos), a mi gran amigo (Jorge) y a mi futuro esposo (Cuauhtémoc).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

Tabla De Contenido.

	<i>No. De Pág.</i>
1.0 Introducción	1
2.0 Antecedentes	3
2.1 Historia de los FAINES	3
2.2 Prostaglandinas	4
2.3 Cox-1 y cox-2	6
2.4 Sitios de unión de cox	8
2.5 FAINES clásicos y selectivos de cox-2	9
2.6 Efectos colaterales de los inhibidores selectivos cox-2	13
3.0 Planteamiento del problema	15
4.0 Objetivo	17
5.0 Hipótesis	19
6.0 Material	21
7.0 Parte experimental	22
7.1 Ruta sintética	24
8.0 Discusión y resultados	37
9.0 Conclusiones	47
Referencias	48

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

INTRODUCCIÓN.

Los fármacos antiinflamatorios de tipo no esteroidal se desarrollaron en los años 60's para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y dolor; su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual cataliza la transformación de ácido araquidónico (AA) a prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxanos.¹ Esta enzima se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano y su inhibición da por resultado la inhibición de la biosíntesis de PGs y con ello la inhibición de los efectos benéficos (protección de la pared estomacal, inhibición de la agregación plaquetaria, etc.) así como los no benéficos (dolor, inflamación, etc.)¹ de estas sustancias.

Recientemente se ha encontrado que existen dos formas de la ciclooxigenasa:^{2,3,4} la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es constitutiva y la segunda es inducible. La COX-1 existe en el estómago, intestinos, riñones, plaquetas, etc., mientras que COX-2 se produce únicamente por estimulación externa en los sitios inflamados y con dolor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con base a estos antecedentes se estableció la hipótesis de que si se sintetizaran compuestos que contengan el anillo de naftaleno, característico del naproxen (inhibidor de COX-1 y COX-2), combinado por un lado, con una parte estructural del celecoxib y por otro con una parte estructural del rofecoxib (inhibidores selectivos de COX-2), se podrían tener a la mano antiinflamatorios que fueran selectivos de la COX-2 con una actividad farmacológica más eficaz comparada con los ya existentes y sin efectos colaterales dañinos a la mucosa gástrica .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES.

HISTORIA DE LOS FAINES.

Los Fármacos Antiinflamatorios no Esteroidales (FAINES) se encuentran entre los más utilizados terapéuticamente para el tratamiento del dolor y la inflamación, producidos principalmente por la artritis.

El primer FAINE sintetizado con buenos efectos terapéuticos fue la aspirina, ésta fue sintetizada en 1897, y es ampliamente utilizada como antipirético y para tratar el dolor en artritis y osteoartritis. Esta sustancia presenta efectos gastrotóxicos, que fueron demostrados por estudios endoscópicos, en los cuales se detectaron lesiones y úlceras en la mucosa gástrica.⁵

En los años 1970's el mecanismo de acción de la aspirina y de otros FAINES se elucidó. Vane, Samuelson y Bergstrom mostraron que estas sustancias bloqueaban la síntesis de PGs, las cuales participan en diversas funciones fisiológicas y fisiopatológicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROSTAGLANDINAS (PGs).

Los eicosanoides son ácidos grasos poliinsaturados (particularmente el ácido araquidónico, AA) que incluyen a las PGs, prostaciclina (PGI_2), tromboxanos (TXs) y leucotrienos. Se encuentran distribuidos en casi todos los tejidos y líquidos corporales, aumentando su producción ante diversos estímulos (físicos, químicos y hormonales). En los seres humanos el AA es el precursor más importante de prostaglandinas y se ingiere como parte de la dieta.

La etapa inicial en la biosíntesis de prostanoïdes es la liberación del AA a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, catalizada por fosfolipasa A_2 . La siguiente etapa es la biotransformación del AA a PGs por la enzima ciclooxigenasa (COX). En una acción bifuncional esta enzima produce endoperóxidos cíclicos. Primeramente oxigena al AA para formar el hidroperóxido-endoperóxido (PGG_2) y éste es reducido al hidroxí-endoperóxido (PGH_2). Los productos finales de esta transformación son las PGs, PGI_2 y TXs^{6,7,8} (Esquema 1).

Las PGs son producidas por muchas células y por lo tanto están presentes en muchos tejidos; lo que implica una respuesta biológica de amplio espectro, además son mediadores de las diferentes respuestas del cuerpo en tejidos dañados y/o inflamados.⁸ Los efectos principales de las PGs incluyen sus propiedades citoprotectivas en el tejido gastrointestinal (GI) y el control de las funciones renales en los riñones. Una de las PGs más importantes es la PGE₂ ya que media los síntomas típicos de la inflamación (eritema, edema y dolor); además, algunas PGs sensibilizan al nervio periférico y a los nociceptores (receptores de dolor) para transmitir la señal de dolor al cerebro y a la médula espinal. La PGI₂ es antitrombótica cuando se libera del endotelio vascular y citoprotectiva cuando es liberada de la mucosa gástrica.

COX-1 Y COX-2.

Needleman y colaboradores postularon la existencia de dos isoformas de la enzima COX: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COX-1 es una enzima constitutiva que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo incluyendo: colon, riñón, bazo, estómago, hígado, pulmón, corazón y cerebro. Esta enzima regula la producción de PGs en la actividad celular normal, incluso la protección de la mucosa gástrica y el mantenimiento de las funciones renales.⁹

COX-2 es la forma inducible² de la COX, se expresa en respuesta a la inflamación y otros estímulos fisiológicos (citocinas, factores de crecimiento, oncógenos, desórdenes en la homeostasis agua-electrolito).^{10,11} Esta isoenzima está involucrada en la producción de PGs mediadoras del dolor y de procesos inflamatorios en los sitios afectados.

Las isoformas COX-1 y COX-2 se derivan de genes diferentes, que son de diferente tamaño y dan lugar a distintas secuencias de RNAm (ácido ribonucleico mensajero). Las estructuras de estas proteínas son muy similares con más de 60% de identidad y 70% de homología. El gen de COX-1 está localizado en el cromosoma 9, tiene un tamaño de 22. Kb (kilobases) y contiene 11 exones y el gen de COX-2 se localiza en el cromosoma 1^{12,13} con 8.3 Kb y sólo 10 exones (fragmentos de RNAm). También el RNAm de cada gen difiere un

poco en tamaño, el de COX-1 es más pequeño con sólo 2.8 Kb y el de COX-2 es de 4 Kb.¹⁴

Ambas isoformas se localizan en la membrana del retículo endoplásmico, pero COX-2 también se localiza en la membrana nuclear,¹⁵ lo que involucra su participación en la mitogénesis normal o en la neoplásica.

SITIOS DE UNION DE COX.

Se ha probado que la lipofilicidad es un importante parámetro fisicoquímico para la eficacia de los FAINES.

Para COX-1 la región activa corresponde a un túnel que contiene un residuo de serina 530 (Ser 530), la cual controla el acceso del sustrato (AA); una arginina 120 (Arg 120), que es el sitio donde se liga el sustrato y un residuo de tirosina 385 (Tir 385), que corresponde al sitio catalítico y es donde se oxida el sustrato. Los sitios de unión para que los ácidos grasos sean oxidados son más amplios en COX-2 que en COX-1.¹⁴

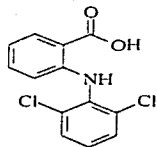
Muchos de los FAINES utilizados tienen el grupo ácido carboxílico que se liga a la Arg 120 para ocupar el sitio activo de la

enzima, evitando el acceso y unión del AA y por lo tanto inhibiéndola. Como los inhibidores selectivos de COX-2 no son ácidos carboxílicos no se ligan a Arg 120, sino que en su mayoría contienen grupos como la sulfona o la sulfonamida. El sitio activo de COX-2 es similar al de COX-1, pero tiene adicionalmente una cavidad lateral en la cual al final se encuentra un residuo catalítico de arginina 513 (Arg 513), el cual es el sitio catalítico que se une selectivamente a esta clase de fármacos (inhibidores selectivos de COX-2).¹⁶

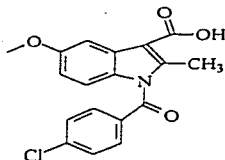
FAINES CLÁSICOS Y SELECTIVOS DE COX-2.

El Esquema 2 muestra algunos de los inhibidores más importantes de la COX, utilizados en nuestros días para la terapia antiirreumática. Estas sustancias se subdividen en las clases: fenac, profen y derivados enólicos de acuerdo a su estructura química. La presencia de una parte ácida en estos fármacos, lleva a la formación de un puente salino entre el grupo ácido carboxílico del antiinflamatorio y la Arg 120 de la isoenzima COX-1, ocasionando su inhibición.

DERIVADOS FENAC.

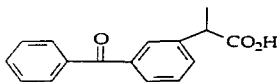


Diclofenaco 1

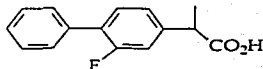


Indometacina 2

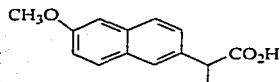
DERIVADOS PROFEN.



Ketoprofen 3



Flurbiprofen 4



Naproxen 5

Esquema 2. Inhibidores de la COX.

Los FAINES clásicos inhiben a COX-1 y a COX-2 en diferente proporción dependiendo de su estructura química, esto se manifiesta como una actividad analgésica y antiinflamatoria, vía inhibición de la biosíntesis de PGs, así como también a efectos colaterales indeseables en el tracto GI.¹⁷

Contrario a los FAINES clásicos, los inhibidores selectivos de COX-2 carecen del grupo ácido carboxílico, así que la afinidad por la

COX-2 debe corresponder a una orientación diferente dentro de la enzima, sin formación de puentes salinos en el canal hidrofóbico.

Los inhibidores selectivos COX-2 pertenecen a diferentes clases estructurales (Esquema 3):

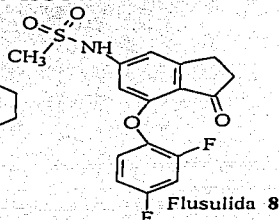
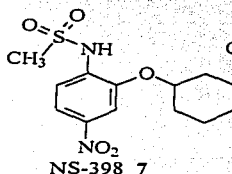
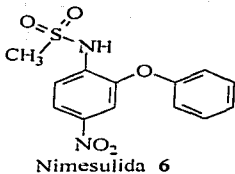
- 1- Esteres diarílicos o aril-heteroarílicos (inhibidores sulfonamida): nimesulida, NS-398, flusulida, L-745537.
- 2- Heterociclos diarílicos vecinos: celecoxib (9), rofecoxib (10), SC-57666, DuP- 697.
- 3- FAINES modificados para mejorar la selectividad COX-2: L-748780, L-761066, metoxicam, etodolac.
- 4- Compuestos antioxidantes.

Los heterociclos diarílicos vecinos se caracterizan por poseer dos partes arílicas vecinas y representan al grupo más importante de inhibidores selectivos COX-2. Se asume que los heterociclos son responsables de la adecuada orientación del anillo en el espacio y de la unión a la enzima. Muchos heterociclos se han usado en la síntesis de inhibidores COX-2, por ejemplo: el pirrol, oxazol, tiazol, furano, imidazol, piridina, isoxazol, pirimidina y tiofeno; pero sólo el pirazol y la

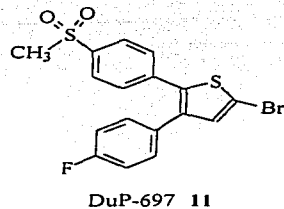
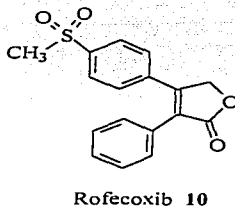
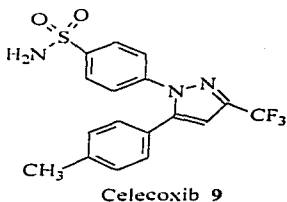
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ciclopentenona parecen tener las características adecuadas de especificidad COX-2. Para tener una óptima actividad de inhibición COX-2, el anillo aromático debe tener un sustituyente metilsulfonílico o sulfonamídico en posición para.¹⁸ Dos representantes de este grupo de compuestos de mucho interés son: el derivado 1,5-diarilpirazol (celecoxib) y el derivado 3,4-diarilfuranona (rofecoxib).

ESTERES DIARILICOS O ARIL-HETEROARILICOS.



HETEROCICLOS ARILICOS VECINOS.



Esquema 3. Inhibidores selectivos de la COX-2.

El celecoxib (Celebrex)¹⁹ fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento de la artritis y osteoartritis crónicas. Tiene una selectividad y actividad potentes *in vitro* con valores de $IC_{50} = 0.04$ μ mol para COX-2 y un $IC_{50} = 13$ μ mol para COX-1. *In vivo* muestra una potente actividad analgésica y antiinflamatoria sin efectos tóxicos en la mucosa gástrica, después de una dosis oral de 100 mg semejante a la producida por una dosis de 500 mg de naproxen, la cual sí produce lesiones gástricas como ulceración.

El rofecoxib (Vioxx)^{9,20,21,22} se aprobó para el tratamiento de la osteoartritis, dolor agudo y dismenorrea primaria. Es un inhibidor potente y selectivo de COX-2. Se probaron diferentes dosis de rofecoxib (0.33, 1.0, 3.3 Mmol) contra una dosis de indometacina. Obteniendo biopsias de la mucosa gástrica, se observó que la síntesis de PGs se redujo sólo 14% en el tratamiento con rofecoxib y en 91% en el tratamiento con indometacina.²³

EFFECTOS COLATERALES DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2.

Ciertamente los inhibidores selectivos COX-2 reducen el riesgo de efectos colaterales GI, pero COX-2 no sólo es una enzima inducible

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

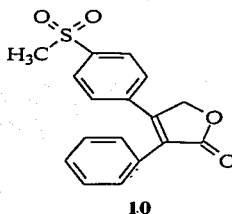
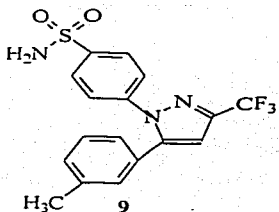
sino que también se encuentra de forma constitutiva en algunos lugares del cuerpo humano.²⁵ Parece ser que está involucrada en el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{25,26} con propiedades vasoactivas y antiaterogénicas. En la inducción hormonal COX-2 es importante para la ovulación y al finalizar el embarazo.^{25,27} Por lo mencionado anteriormente, los efectos colaterales con la terapia de inhibidores selectivos COX-2 en altas dosis son: daño en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca hipertensión o falla renal; efectos nocivos en la ovulación y en el parto. Sin embargo, las dosis recomendadas no causan este tipo de daños y no afectan a la mucosa gástrica ni la agregación plaquetaria.

COX-2 se expresa constitutivamente en el desarrollo fetal en la maduración y función de riñones y cerebro; se encuentra de forma irregular en la restricción de sodio, en la microglia (células que forman parte de la estructura de sostén del Sistema Nervioso Central) de centros cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer.²⁴ Estas características han marcado una nueva ruta en la investigación (en la cual nos basamos para el desarrollo de esta tesis), esperando que este tipo de fármacos sean más seguros y mejor tolerados y puedan ayudar en la prevención y/o tratamiento de estas patologías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los antiinflamatorios de primera generación como el ibuprofen, naproxen, cetoprofen, voltaren, etc., inhiben ambas formas de la enzima COX, bloqueando la biosíntesis de PGs y como consecuencia sus efectos positivos y negativos; no obstante, si se tuvieran sustancias que fueran bloqueadores selectivos de la COX-2 se tendrían a la mano analgésicos antiinflamatorios selectivos que inhibirían únicamente la biosíntesis de prostaglandinas en los sitios donde hay dolor e inflamación, esto quiere decir que habría bloqueo solamente donde hay efectos indeseables de las prostaglandinas.

Recientemente salieron al mercado dos compuestos que tienen una alta selectividad como inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): el celecoxib^{19,28} (9) y el rofecoxib^{9,28} (10).



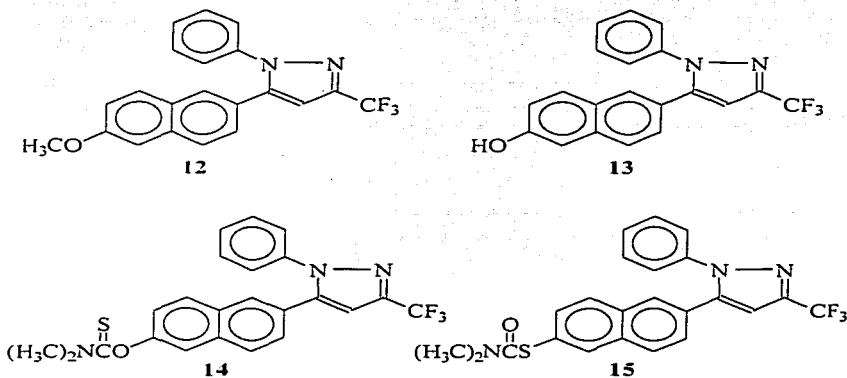
El celecoxib inhibe a la COX-2 *in vitro* con valores de $IC_{50} = 0.040$ μM , mientras que para la inhibición de la COX-1 el $IC_{50} = 13.0$ μM . *In vivo*, el celecoxib muestra una potente actividad inflamatoria después de una dosificación oral de 100 mg, semejante a la producida por el naproxen a dosis de 500 mg; sin embargo con el naproxen se observó toxicidad gástrica como ulceración, lo cual no se observó con el celecoxib.²⁸

El rofecoxib es un inhibidor potente y específico de la COX-2. El efecto del rofecoxib sobre la biosíntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica determinado *in vivo* mostró que se redujo únicamente 14 % a dosis de $33\mu M$, mientras que la disminución de prostaglandinas producidas por la indometacina (inhibidor de COX-1) a la misma concentración fue del 91 %.^{5,14}

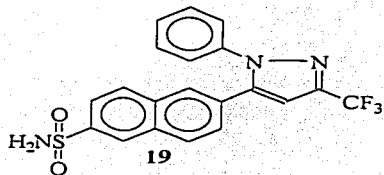
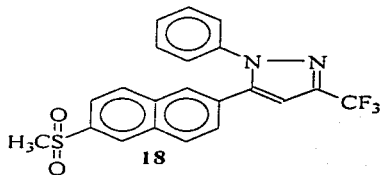
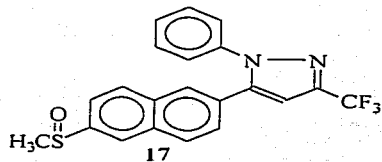
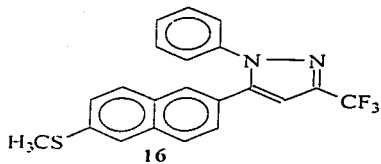
Considerando que tanto el descubrimiento de la COX-2 como de las sustancias inhibitoras selectivas de la misma es reciente, es de mucho interés desarrollar otras estructuras químicas que posean las actividades farmacológicas ya mencionadas.

OBJETIVO.

El objetivo de esta investigación es aceptar o desechar la hipótesis planteada; para esto pensamos sintetizar compuestos que contengan el anillo del naftaleno, característico del naproxen (5), combinando con parte estructural del celecoxib y del rofecoxib. Tomando en cuenta lo antes mencionado se han diseñado las siguientes moléculas para ser sintetizadas (Esquema 4).



Esquema 4. Moléculas para sintetizar.



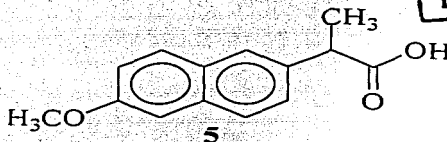
Continuación Esquema 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS.

El naproxen (5) es una molécula cuyo mecanismo de acción corresponde a la inhibición de las ciclooxigenasas: COX-1 y COX-2, sin embargo la inhibición es mayor para COX-1 que para COX-2. Esta sustancia es un excelente fármaco y se encuentra en uso clínico desde hace más de 20 años; la estructura de este compuesto contiene, como la mayoría de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de primera generación, una parte plana, en su caso un anillo de naftaleno con un grupo metoxi en la posición C-6 y el típico fragmento del ácido propiónico en la posición C-2.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Basándonos en sus excelentes propiedades farmacológicas, en su estructura química y en su carácter lipofílico, hemos establecido la hipótesis de que si lo combinamos con una parte estructural del celecoxib (anillo de pirazol y grupo sulfonamida) por un lado y por el otro con parte de la estructura del rofecoxib (grupo sulfónico)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

podremos obtener compuestos que interaccionarán selectivamente con la parte receptora de la COX-2; nuestra hipótesis también establece que la COX-1 y la COX-2 tienen una estructura secundaria muy parecida, pero que la COX-2 no tiene la cavidad receptora del fragmento del ácido propiónico por lo que no hay una buena interacción entre el naproxen y esta proteína, además de que es un fragmento no necesario para la inhibición de COX-2. Por otro lado, la COX-2 debe tener la cavidad necesaria para ligar al sistema aromático y también aquella que acepta algún fragmento estructural de los que contiene el celecoxib.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y EQUIPO.

Material

- Anillos de hierro
- Barras de agitación
- Capilares de vidrio
- Columnas cromatográficas
- Embudos Buchner de porcelana
- Embudos de adición
- Embudos de separación
- Matraces de bola
- Matraces Erlenmeyer
- Matraces Kitazato
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Probetas
- Refrigerantes
- Termómetros
- Trampas de humedad
- Soportes universales
- Vasos de precipitados

Equipo

- Agitador mecánico
- Balanza analítica
- Balanza semi-analítica
- Bomba de alto vacío
- Equipo para determinar punto de Fusión
- Evaporador rotatorio
- Gabinete desecador
- Lámpara de luz UV onda corta y larga
- Manómetro
- Mantilla de calentamiento
- Reostato
- Placas de calentamiento y agitación
- Recirculador de agua

PARTE EXPERIMENTAL.

El progreso de todas las reacciones se siguieron por Cromatografía en Capa Fina (CCF), usando como adsorbente gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0.20 mm de espesor de Merck o Macherey-Nagel. Se utilizó como revelador una lámpara de luz ultravioleta (UV) MODEL ENF-240C.

Las purificaciones de los productos se realizaron por:

- a) Cromatografía en columna, usando gel de sílice "flash" como adsorbente, de 200-400 mallas.
- b) Cromatografía en placa preparativa, usando gel de sílice 60 F₂₅₄ de 20x20x0.2 como adsorbente.
- c) Las cristalizaciones se hicieron con los disolventes indicados en la parte experimental.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN-¹H) se determinaron en un espectro Varian Unity 300. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) ó δ. Como estándar interno se utilizó tetrametilsilano (TMS) y el disolvente usado fue cloroformo deuterado (CDCl₃). La terminología

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

utilizada es la siguiente: señal simple (s), señal doble (d) y señal múltiple (m).

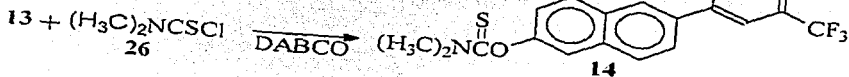
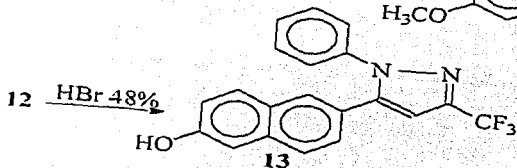
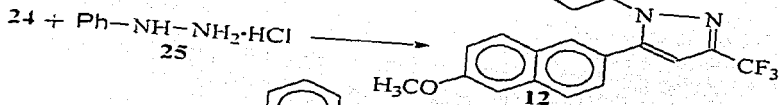
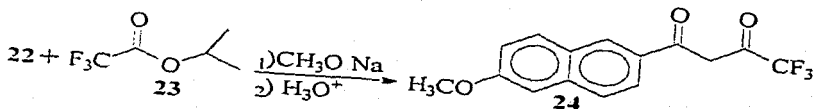
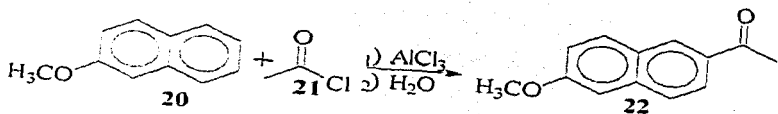
Los espectros de masas por Impacto Electrónico (IE) se determinaron a 70 eV y se realizaron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA. El valor del ion molecular se da como $M^+(m/z)$.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna-750, técnica de pastilla de KBr, utilizando poliestireno para calibración.

La estructura tridimensional se obtuvo por difracción de rayos-X en un equipo Bruker SMART AXS.

Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento BÜCHI 510 y no están corregidos.

ruta sintética.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1-(6-Metoxi-2-naftalenil)-1-etanona²⁹. (22)

En un matraz seco de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL, provisto de agitador magnético, termómetro, septum de hule, tubo con drierita y corriente de argón, se colocaron 21.5 g (0.16 mol) de tricloruro de aluminio y 100 mL de nitrobenzono anhidro. A esta solución se le agregaron 20 g (0.12 mol) de (20). La mezcla se enfrió a 5°C en baño de hielo, enseguida se adicionaron lentamente 11.5 mL (12.69 g, 0.16 mol) de cloruro de acetilo (21) recién destilado. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas en baño de hielo (13°-15°C) y posteriormente a temperatura ambiente por 16 horas. Se vertió lentamente en un embudo de adición de 2 L que contenía 100 g de hielo, se agregaron 50 mL de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 mL). Los extractos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice obteniéndose 12.01 g (47 %) de (22) como un sólido blanco, p.f. 103°C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.4.4-Trifluoro-1-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,3-butanodiona. (24)

En un matraz seco de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitador magnético y tubo con drierita, se colocaron 80 mL de metanol anhidro y 3.2 g (0.13 mol) de sodio metálico, la mezcla se agitó hasta que el sodio se disolvió completamente; el exceso de metanol se evaporó en condiciones anhidras, obteniéndose un sólido blanco al que se le agregaron 28.7 g (0.14 mol) de (22) disueltos previamente en 133 mL de dimetoxietano anhidro. A la mezcla anterior se le adicionaron 33.6 mL (37.22 g, 0.23 mol) de trifluoroacetato de isopropilo (23) y se calentó a reflujo durante 16 horas; posteriormente se agregaron 50 mL de agua, se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cristalización con cloruro de metileno-hexano obteniéndose 23.57 g (55 %) de (24) como un sólido amarillo, p.f. 85°-87°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 3.96 (s, 3H, OCH₃); 6.68 (s, 2H, dicétonicos); 7.25, 7.90 (2m, 5H, naftalénicos); 8.44 (s, 1H, naftalénico).

IR (Pastilla, KBr): 1620, 1483, 1276, 1194 cm^{-1} . EM (IE): m/z (%) 296 (M^+ , 100), 227 (52), 159 (20).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-metoxi-2-naftalenil)-pirazol. (12)

En un matraz de fondo redondo de 1 L, equipado con agitador magnético, se colocaron 27 g (0.091 mol) de (24) y 200 mL de etanol; enseguida se adicionaron 20 g (0.138 mol) de clorhidrato de fenilhidrazina (25) disuelto previamente en 110 mL de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cristalización con cloruro de metileno-hexano obteniéndose 30.72 g (91 %) de (12) como un sólido café, p.f. 96°-98°C.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300): δ 3.92 (s, 3H, OCH_3); 6.82 (s, 1H, pirazólico); 7.25 (m, 5H, fenílicos); 7.15, 7.60 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 1629, 1601, 1493, 1259, 1237 cm^{-1}

EM (IE): m/z (%) 368 (M^+ , 100), 325 (10), 18 (19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-hidroxi-2-naftalenil)-pirazolo. (13)

En un matraz de fondo redondo de 1 L, equipado con agitador magnético, se colocaron 30.72 g (0.083 mol) de (12) disueltos en 200 mL de ácido acético, se adicionaron 300 mL de ácido bromhídrico al 48% y se calentó a reflujo durante 24 horas. El exceso de ácido acético se evaporó, al residuo obtenido se le agregaron 150 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice obteniéndose 28.67 g (97%) de (13) como un sólido blanquecino, p.f. 158°-159°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 5.12 (s, 1H, OH); 6.82 (s, H, pirazólico); 7.34 (m, 5H, fenílicos); 7.20, 7.60 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 3317, 1631, 1608, 1496, 1163 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 354 (M⁺,100), 353 (25), 333 (10).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-O-dimetiltionocarbamato-2-naftalenil)-
pirazol. (14)

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron 28.67 g (0.080 mol) de (13) y 220 mL de dimetilformamida (DMF); enseguida se adicionaron 17.96 g (0.160 mol) de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) y 14.83 g (0.080 mol) de cloruro de dimetiltiocarbamilo (26). La mezcla se calentó de 30°-35°C durante 30 minutos y posteriormente a 75°C por 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua fría y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 200 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cristalización de metanol obteniéndose 30.3 g (85 %) de (14) como un polvo café, p.f. 118°-120°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 3.40, 3.48 (2s, 6H, 2CH₃); 6.85 (s, 1H, pirazólico); 7.35 (m, 5H, fenílicos); 7.20, 7.70 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 1539, 1487, 1236 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 441 (M⁺, 90), 88 (100), 72 (96).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-S-dimetiltionocarbamato-2-naftalenil)-pirazol. (15)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, equipado con agitador magnético, se colocaron 30.3 g (0.068 mol) del compuesto (14) y se calentaron en baño de aceite a 270°-280°C por 1.5 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice obteniéndose 22 g (73%) de (15) como un polvo café, p.f. 83°-84°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 3.06, 3.11 (2s, 6H, 2CH₃); 6.86 (s, 1H, pirazólico); 7.25 (m, 5H, fenílicos); 7.20, 7.80 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 1662, 1362, 1237 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 441 (M⁺,38), 369 (10), 72 (100).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-mercapto-2-naftalenil)-pirazol. (27)

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto con agitador magnético, se colocaron 22 g (0.049 mol) de (15) y 8 g (0.2 mol) de hidróxido de sodio disueltos en 80 mL de metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. Se vertió en 80 mL de agua, se acidificó con ácido clorhídrico al 10% a pH=1 y se extrajo con cloruro

de metileno (3 x 150 mL). Los extractos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se decoloró con carbón activado obteniéndose 16.61 g (90%) de (27) como un sólido café.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 2.90 (s, 1H, SH); 6.84 (s, 1H, pirazólico); 7.33 (m, 5H, fenílicos); 7.20, 7.60 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 2568, 1596, 1489, 1239 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 370 (M⁺, 100), 369 (20), 336 (10).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-metilmercapto-2-naftalenil)-pirazol. (16)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto con agitador magnético, se colocaron 8.613 g (0.0232 mol) de (27) disueltos en 200 mL de DMF. A esta solución se le adicionaron 2.9 mL (0.0464 mol) de yoduro de metilo y 3.2 g (0.0116 mol) de carbonato de potasio. La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos. Se evaporó el exceso de DMF (dimetilformamida), el residuo se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de sílice obteniéndose 6.9 g (77 %) de (16) como un sólido blanco, p.f. 65°-67°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 2.57 (s, 3H, SCH₃); 6.84 (s, 1H, pirazólico); 7.35 (m, 5H, fenílicos); 7.20, 7.60 (2m, 6H, naftalénicos).

IR (Pastilla, KBr): 1595, 1485, 1237, 1134 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 384 (M⁺; 100), 369 (17), 369 (9).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-metilsulfinil-2-naftalenil)-pirazol. (17)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto con agitador magnético, se colocó 1 g (2.6 mmol) de (16) disuelto en 20 mL de metanol; posteriormente se adicionaron 725 mg (3.4 mmol) de peryodato de sodio disuelto en 1.5 mL de agua. La mezcla se dejó en agitación por 3 días a temperatura ambiente. Se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por placa preparativa obteniéndose 970 mg (93 %) de (17) como un sólido blanco, p.f. 111°-112°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 2.80 (s, 3H, SOCH₃); 6.89 (s, 1H, pirazólico); 7.36 (m, 5H, fenílicos); 7.26, 7.85 (2m, 5H, naftalénicos); 8.21 (s, 1H, naftalénico).

IR (Pastilla, KBr): 1597, 1490, 1238, 1135, 1105 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 400 (M⁺, 33), 385 (100), 353 (10).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-metilsulfonil-2-naftalenil)-pirazol. (18)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto con agitador magnético, se colocaron 3 g (0.0078 mol) de **(16)** disueltos con 50 mL de cloruro de metileno, y se le adicionaron 3.8 g (0.022mol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA). La reacción se dejó agitando por 24 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con 50 mL de cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice obteniéndose 2.9 g (89 %) de **(18)** como un sólido blanco, p.f. 138°-139°C.

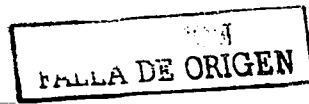
RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 3.12 (s, 3H, SO₂CH₃); 6.92 (s, 1H, pirazólico); 7.26 (m, 5H, fenílicos); 7.35, 7.93 (2m, 5H, naftalénicos); 8.50 (s, 1H naftalénico).

IR (Pastilla, KBr): 1597, 1497, 1301, 1131 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 416 (M⁺, 100), 337 (27), 241 (13).

1-Fenil-3-trifluorometil-5-(6-sulfamoil-2-naftalenil)-pirazol. (19)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto con agitador magnético, se colocaron 740 mg (2 mmol) de (27) disueltos en 20 mL de cloruro de metileno. La mezcla se enfrió a 0°C, enseguida se adicionaron 0.2 mL (4 mmol) de peróxido de hidrógeno al 50 % y se burbujeó gas cloro por 3 minutos. La mezcla se vertió en 14 mL de hidróxido de amonio al 28 % y se dejó agitando por 10 minutos a la misma temperatura. (0°C) Se diluyó con 20 mL de cloruro de metileno, se lavó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de



silíce obteniéndose 439.1 mg (53 %) de (19) como un sólido blanco, p.f 158°-160°C.

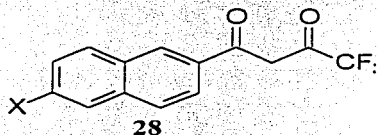
RMN-¹H (CDCl₃, 300): δ 4.99 (s, 2H, SO₂NH₂); 6.90 (s, 1H, pirazólico); 7.25 (m, 5H, fenílicos); 7.35, 7.76 (2m, 5H, naftalénicos); 8.45 (s, 1H, naftalénico).

IR (Pastilla, KBr): 1597, 1491, 1335, 1238, 1158 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 417 (M⁺, 100), 416 (25), 337 (18).

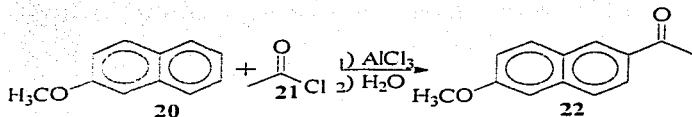
DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

En vista de que los compuestos del objetivo se pueden representar por la sulfona **18**, y ya que los pirazoles se pueden preparar a partir de dicetonas 1,3 pensamos que un compuesto del tipo de la dicetona **28** sería de utilidad, sobre todo si el sustituyente X tiene la versatilidad suficiente como para poderlo transformar en los grupos correspondientes de los compuestos a sintetizar. (ver ruta sintética).



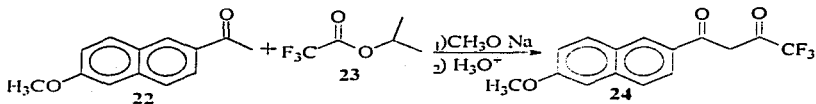
El precursor lógico de la dicetona 1,3 sería el 2-metoxinaftaleno (**20**), ya que está descrito en la literatura que esta sustancia sufre la reacción de Friedel-Crafts^{30,31} con cloruro de acetilo en la posición C-6 y así el compuesto **22** obtenido, fácilmente se podría transformar en la dicetona requerida, por medio de una condensación de Claisen. Con estos antecedentes, iniciamos la síntesis de los compuestos deseados, tratando el 2-metoxinaftaleno (**20**) con cloruro de acetilo (**21**) en presencia de cloruro de aluminio anhidro, con lo cual se obtuvo la cetona **22** (Esquema 5). Esta reacción se realizó en condiciones anhidras debido a que el cloruro

de acetilo es muy reactivo, y fue necesario destilarlo al momento de utilizarlo para eliminar los productos de descomposición, y así obtener buenos rendimientos del compuesto **22** (47.49%); además, también fue muy importante mantener la temperatura entre 5°C y 15°C para evitar la sustitución del grupo acetilo en otras posiciones del anillo naftalénico.



Esquema 5. Reacción de Friedel-Crafts.

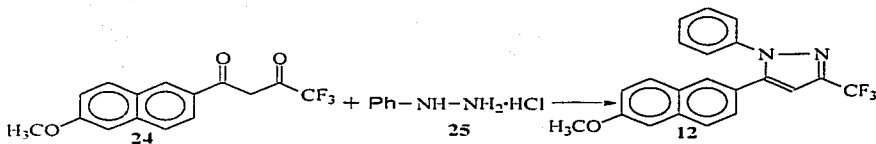
El compuesto **22** se hizo reaccionar con el éster **23** (condensación cruzada de Claisen)^{30,31} utilizando como disolvente dimetoxietano anhidro y calentando a reflujo, obteniéndose el compuesto **24** (Esquema 6).



Esquema 6. Condensación de Claisen.

En RMN-¹H **24** muestra un singulete en 6.68 ppm que integra para los dos hidrógenos presentes en la dicetona obtenida, y en IR se observa una banda de intensidad fuerte en 1620 cm⁻¹ correspondiente a los carbonilos dicetónicos.

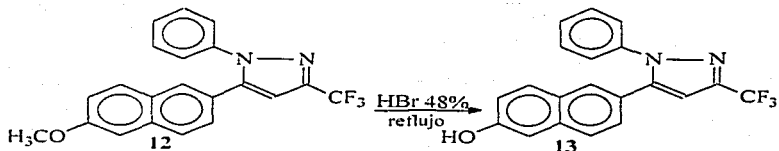
24 así formado, se disolvió en etanol y se hizo reaccionar con clorhidrato de fenilhidrazina (25) calentando a reflujo, para obtener el pirazol³² 12 (Esquema 7).



Esquema 7. Formación del pirazol.

En RMN-¹H 12 mostró un singulete en 6.82 ppm que integra para el hidrógeno localizado en posición C-4 en el anillo de pirazol. En IR se muestran dos bandas de intensidad media en 1621 y en 1601 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de anillo pirazólico.

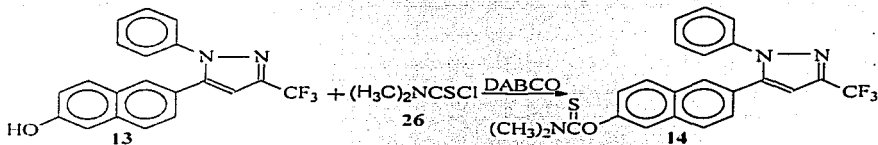
El compuesto 12, se disolvió en ácido acético y se trató con ácido bromhídrico al 48%, calentando a reflujo para efectuar la ruptura del éter^{30,31} en posición C-6 del anillo de naftaleno, obteniendo el compuesto 13 (Esquema 8). Es importante que el ácido bromhídrico tenga la concentración mencionada ya que de no ser así la ruptura del éter es muy difícil y tardada.



Esquema 8. Ruptura del éter.

En RMN-¹H **13** muestra un singlete en 5.12 ppm, que integra para el protón del fenol así formado, y en IR se observa una banda muy ancha en 3317 cm⁻¹ correspondiente al oxhidrilo fenólico.

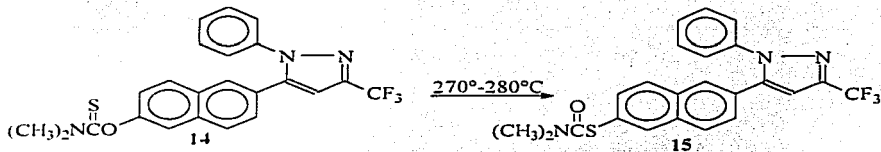
El compuesto **13** se disolvió en DMF y se hizo reaccionar con cloruro de dimetilcarbamoilo (**26**), calentando primeramente de 30°-35°C y enseguida a 75°C por 1 hora, para lograr la sustitución en **26** y así obtener el dimetilcarbomato O-arílico³³ (**14**) (Esquema 9).



Esquema 9. Formación del dimetilcarbomato O-arílico.

En RMN-¹H el compuesto **14** muestra dos singletes en 3.40 y en 3.48 ppm que integran para los 6 hidrógenos del dimetilcarbomato formado.

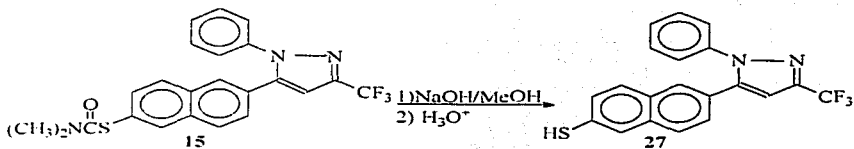
El compuesto **14** se sometió a un calentamiento (270°-280°C) para realizar la transposición³³ del azufre por el oxígeno, mediante un ataque nucleofílico del azufre al carbono C-6 al cual está unido el oxígeno, para formar el compuesto **15** (Esquema 10).



Esquema 10. Formación del dimetiltiocarbamato S-árflico.

En RMN-¹H **15** muestra dos singuletes en 3.06 y en 3.11 ppm que integran para los 6 hidrógenos del dimetilcarbamato. En IR aparece una banda en 1662 cm⁻¹ de intensidad fuerte debida al carbamato presente en el compuesto formado.

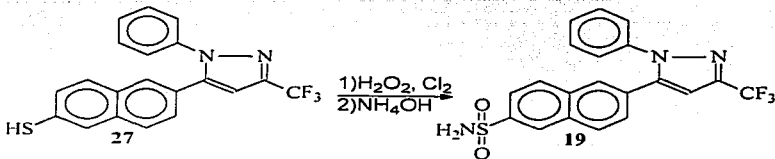
El producto **15** obtenido de la transposición se sometió a una hidrólisis alcalina^{30,31,33} para obtener el compuesto **27** (Esquema 11), el cual no pudo purificarse por columna cromatográfica ya que rápidamente se descompone, lo mismo sucedió cuando se intentó recristalizarlo, por lo que únicamente se le decoloró con carbón activado. Aún así se le determinaron las constantes espectroscópicas.



Esquema 11. Hidrólisis alcalina de **15**.

En RMN-¹H **27** muestra un singulete en 2.90 ppm que integra para el protón del tiofenol formado; en IR se muestra una banda en 2568.30 cm⁻¹ que corresponde al mercaptano.

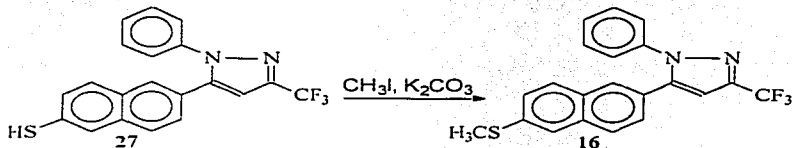
El compuesto **27** así formado, se sometió a una oxidación^{30,31,34} con peróxido de hidrógeno y cloro a 0°C, formándose el cloruro de sulfonilo correspondiente, el cual se vertió en hidróxido de amonio para formar la sulfonamida **19** (Esquema 12). La oxidación con peróxido de hidrógeno y cloro hace que la materia prima sufra descomposición si no se mantiene la temperatura de 0°C.



Esquema 12. Oxidación de **27**.

En RMN-¹H, **19** muestra un singulete en 4.99 ppm que integra para los dos protones unidos al nitrógeno de la sulfonamida formada. En IR se observa una banda en 1335 cm⁻¹ de la sulfonamida.

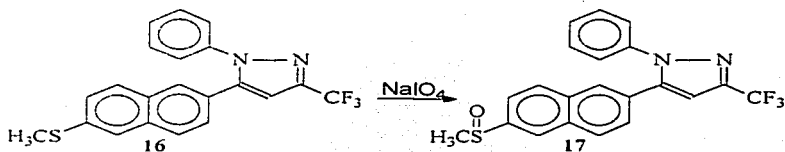
La metilación^{30,31} del compuesto **27** se efectuó al hacerlo reaccionar con yoduro de metilo en presencia de carbonato de sodio, obteniéndose el compuesto **16** (Esquema 13).



Esquema 13. Metilación de **27**.

16 muestra un singulete en 2.57 ppm en el espectro de resonancia, que integra para los tres hidrógenos del metilo unido al azufre.

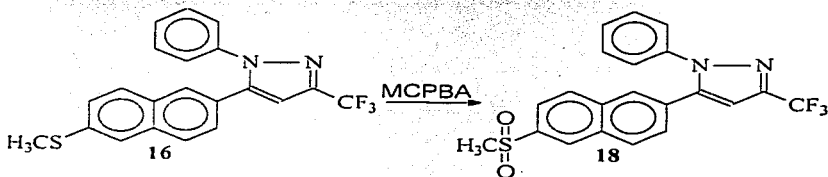
La reacción de oxidación del compuesto **16** con peryodato^{30,31,34} de sodio produjo el sulfóxido **17** (Esquema 14).



Esquema 14. Oxidación de **16**.

En RMN-¹H, el compuesto **17** muestra un singlete en 2.80 ppm que integra para los tres protones unidos al sulfóxido, y en IR una banda en 1105 cm⁻¹ correspondiente a este mismo grupo funcional.

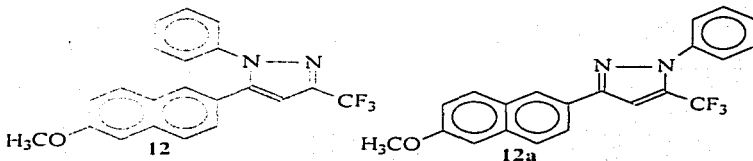
El compuesto **16** se sometió a oxidación con MCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico)³⁴ para obtener la sulfona **18** (Esquema 15).



Esquema 15. Oxidación de **16**.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **18** mostró un singlete en 3.12 ppm que integra para los tres protones del metilo unido a la sulfona, y en IR una banda en 1301 cm⁻¹ correspondiente a la sulfona.

En la reacción en que se forma el pirazol a partir de la dicetona **24**, existen dos posibilidades regioquímicas, que se forme el compuesto **12** o **12a**.



Otros ejemplos reportados en la literatura, indican que el compuesto que debería formarse es **12**, sin embargo, con el objeto de dejar establecida correctamente la ubicación del grupo fenilo, la sulfona **18** se sometió a difracción de rayos-X. Los datos obtenidos en esta determinación se encuentran en la tabla 1 y en la figura A.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 1. Datos del cristal y refinamiento de estructura para BETS24-AGuzmán.

Identification code	BETS24	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S	
Formula weight	416.41	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 8.1776(19) Å	α = 90°.
	b = 12.442(3) Å	β = 100.981(6)°.
	c = 19.783(5) Å	γ = 90°.
Volume	1976.0(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.400 g/cm ³	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Absorption coefficient	0.211 mm ⁻¹
F(000)	856
Crystal size / shape / color	0.42 x 0.12 x 0.11 mm / Prism/ Colorless
Theta range for data collection	1.94 to 24.99°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 14, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	15895
Independent reflections	3480 [R(int) = 0.0629]
Completeness to theta = 24.99°	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3480 / 0 / 290
Goodness-of-fit on F ²	0.823
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0509, wR2 = 0.0901
R indices (all data)	R1 = 0.1302, wR2 = 0.1063
Largest diff. peak and hole	0.312 and -0.208 e.Å ⁻³
Solved by	Simón Hernández-Ortega

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

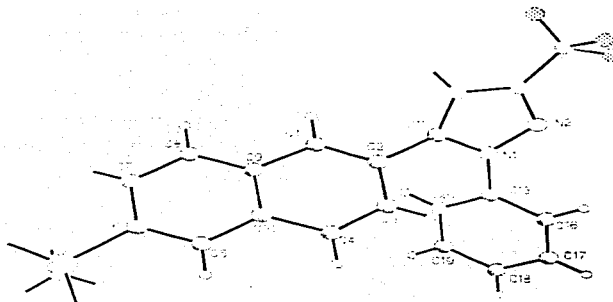


Figura A. Estructura tridimensional de la sulfona 17

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES.

Con base a lo establecido en la hipótesis en la cual se planteo la obtención de nuevos compuestos con posible actividad inhibitoria de COX-2 utilizando como molécula base el anillo de naftaleno, característico del naproxen, al que se le adicionaría el anillo de pirazol y el grupo sulfonamida del celecoxib por un lado y por el otro el grupo sulfónico presente en el rofecoxib; puede concluirse que se logró el objetivo ya que se sintetizaron los compuestos **12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19** con las características estructurales deseadas.

Las pruebas biológicas no se han efectuado, por lo que no se puede concluir acerca de la actividad farmacológica de estos compuestos; sin embargo este es tema de otro trabajo de investigación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS.

- 1- Silvetre J.; Leeson P.A.; Castañer J. Drugs Fut. **1998**, *23*: 598-601.
- 2- Botting J. H. *Nonsteroidal antiinflammatory agents. Innovative Therapies for Rheumatoid Arthritis* [internet conference] June 15-Sep-30, 1998. Telesymposium Proceedings®, <http://www.prous.com/ts>.
- 3- Hemler M.; Lands W. E.M.; Smith W. L. J. Biol. Chem. **1976**, *251*: 5575-5579.
- 4- Kujubu D. A. and Herschmann H. R. J. Biol. Chem. **1992**, *267*: 7991-4.
- 5- Dannhart G.; Kiefer W. Eur. J. Med. Chem. **2001**, *36*, 109-126.
- 6- Vane J. R.; Botting R. M. *Aspirin and other salicylates*, Chapman & Hall Medical, London, 1992, pp. 3-16.
- 7- Vane J. R. Nature, **1971**, *231*: 232-235.
- 8- Smith W.L.; Willis A.L. Nature, **1971**, *231*: 235-239.
- 9- Sorbera L. A.; Leeson P. A.; Castañer J. Drug. Fut. **1998**, *23*: 1287-1296.

- 10- Needleman P.; Isakson P. C. J. Rheumatol. **1997**, *1*: 129-131.
- 11- Ristimaki A.; Garfinkel S.; Wessendorf J.; Maciag T.; Hla T. J. Biol. Chem. **1994**, *269*: 11769-75.
- 12- Tay A.; Squire J. A.; Golberg H.; Skorecki K. Genomics, **1994**, *23*: 718-719.
- 13- Tazawa R.; Xu X. M.; WU K. K.; Wang L. H. Biochem. Biophys. Res. Commun. **1994**, *203*: 190-199.
- 14- Bakhle Y. S. Drugs of Today, *35*, No. 4-5, 1999, 237-250.
<http://www.prous.com>
- 15- Lipsky P. E. J. Rheumatol. **1999**, *26*: 25-30.
- 16- Palomer A.; Pérez J. J.; Navea S.; Llorens O.; Jaume P.; García L.; Mauléon D. J. Med. Chem. **2000**, *43*: 2280-2284.
- 17- Carabaza A.; Cabré F.; Rotllan E.; Gómez M.; Gutiérrez M.; García L.; Mauléon D. J. Clin. Pharmacol. **1996**, *36*: 505-512.
- 18- Gaus K. R.; Galbraith W.; Roman R. J.; Haber S. D.; Kerr J. S.; Schmidt W. K.; Smith C.; Hewew W. E.; Ackerman N. R. J. Pharmacol. Exp. Ther. **1990**, *254*: 180-187.
- 19- Graul A.; Martel A. M.; Castañer J. Celecoxib. Drug. Fut. **1997**, *22*: 711-714.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 20- Vioxx (rofecoxib) for everyday victories.
http://www.merk.com/product/usa/vioxx/product_info/full_pi_description.htm
- 21- Rofecoxib_Rx List Monographs.
http://www.rxlist.com/cgi/generic/rofecox_wep.htm
- 22- Rx List Monographs.
http://www.rxlist.com/cgi/generic/rofecox_ad.htm
- 23- Cryer B.; Gottesdiener K.; Gertz B.; Hsieh P.; Dallob A.; Feldman M. Am. J. Gastroenterol. **1996**, 91(9): Abst. 104.
- 24- Lipsky P. E. Am. J. Med. **1999**, 5B: 515-75.
- 25- Morham S. G.; Langenbach R.; Loftin C. D.; Tiano H. F.; Voulomanos N.; Jennette J. C.; Mahler J. F.; Kluckman K. D.; Ledford A.; Lee C. A. Cell. **1995**, 83: 473-482.
- 26- Harris R. C.; McKanna J. A.; Akai Y.; Jacobson H. R.; Dubois R. N.; Breyer M. D. J. Clin. Invest. **1994**, 93: 2504-2510.
- 27- Chakraborty I.; Das S. K.; Wang J.; Dey S. K. J. Mol. Endocrinol. **1996**, 16: 107-122.
- 28- Hawkey C.J. *COX-2 inhibitors. (New Drugs Classes).* Lancet, Jan 23, 1999. <http://www.findarticles.com>
- 29- Bros A. Org. Syntheses. **1973**, 53: 5-8.

- 30- Wade L. G. Química Orgánica, 2da. Edición, Ed. Pearson Educación, México 1993.
- 31- Fieser and Fieser. Organic Chemistry, Third edition, New York, 1957.
- 32- Wiley R. H. "Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings", vol. 22 of Heterocyclic Compounds (UNEOPRINT, Ed.), Wiley (interscience), USA, 1967.
- 33- Newman and Karnes. J. Org. Chem. **1966**, *31*: 3980-84.
- 34- Hudlicky M. Oxidations in Organic Chemistry, Ed. ACS Monograph 186, USA 1990.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN