



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

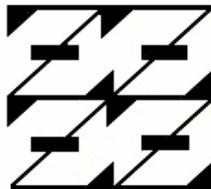
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

" S Í N T E S I S D E C O M P U E S T O S A N Á L O G O S D E P I R A C E T A M "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A N :
S A N D R A C A S T I L L O G A R C Í A
A L F O N S O A L E J A N D R O M E D I N A O R D O Ñ E Z

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXIÓN

DIRECTOR DE TESIS: Dr. ADELFO REYES RAMÍREZ
ASESORA DE TESIS: QFB. LETICIA HUERTA FLORES

MÉXICO, D.F.,

2005



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 trabajo de investigación “Síntesis de Compuestos Análogos de Piracetam” que se presenta para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo, fue realizado gracias al apoyo financiero otorgado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (DGAPA, Proyecto PAPIIT IN-209805).

Agradecimientos

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a todos nuestros profesores por nuestra formación profesional.

Al Dr. Adelfo Reyes Ramírez por su apoyo, enseñanzas y el tiempo que nos dedico para la realización de esta tesis.

A la QFB. Leticia Huerta Flores por su apoyo, consejos y amistad.

A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios, sugerencias y correcciones que nos ayudaron a enriquecer este trabajo.

A la QFB. Idalia Flores Gómez por su apoyo, confianza y amistad.

A el QFB. Jorge L. Sánchez Morales por su apoyo y calidad humana.

A nuestros amigos:

Lorena Desachy
Jorge Guevara
Ma. Luisa Castellanos
Ulises Sánchez
Valeria

Por su apoyo, confianza, amistad y a los invaluable momentos que han compartido con nosotros.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| I. ANTECEDENTES | 2 |
| A. Nootrópicos | 2 |
| 1. Síntesis Orgánica de Nootrópicos | 4 |
| 2. Relación Estructura Química-Actividad Farmacológica | 6 |
| B. Piracetam | 8 |
| 1. Actividad Clínica | 8 |
| 2. Farmacocinética | 9 |
| 3. Farmacodinamia | 9 |
| 4. Mecanismo de Acción | 10 |
| C. Alzheimer | 11 |
| 1. Etiopatogenia | 11 |
| 2. Cuadro Clínico | 12 |
| 3. Curso Clínico | 12 |
| 4. Tratamiento | 13 |
| 5. Consideraciones Terapéuticas | 14 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| III. OBJETIVOS | 16 |
| IV. HIPÓTESIS | 17 |
| V. DESARROLLO EXPERIMENTAL | 18 |
| A. Información General | 18 |
| B. Materiales | 19 |
| C. Equipo | 20 |
| D. Reactivos | 21 |
| E. Procedimiento Experimental | 22 |

| | |
|--|----|
| 1. Rutas generales de síntesis | 22 |
| Esquema 1. Síntesis de (\pm)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida, [(\pm)- 3]. | 22 |
| Esquema 2. Síntesis de (<i>R,R</i>) y (<i>R,S</i>)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)- <i>N</i> -(1-feniletil) propanamida [(<i>R,R</i>)- y (<i>R,S</i>)- 4] | 22 |
| Esquema 3. Síntesis de (\pm)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il) propanamida, [(\pm)- 9] | 23 |
| Esquema 4. Síntesis de (<i>R,R</i>)- y (<i>R,S</i>)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)- <i>N</i> -[1-eniletil]propanamida, [(<i>R,R</i>)- 10 y (<i>R,S</i>)- 10]. | 23 |
| Esquema 5. Síntesis de (1 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bs</i> *)-3-(aminocarbonil)-9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1-]isoindol-1-carboxilato de etilo, [(1 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bs</i> *)- 12]. | 24 |
| 2. Preparación de Compuestos | 25 |
| A. Síntesis de (\pm)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanoato de metilo, [(\pm)- 2] . | 25 |
| B. Síntesis de (\pm)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida, [(\pm)- 3]. | 26 |
| C. Síntesis de (<i>R,R</i>)- y (<i>R,S</i>)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)- <i>N</i> -(1-feniletil) propanamida, [(<i>R,R</i>)- 4 y (<i>R,S</i>)- 4] | 27 |
| D. Síntesis de ácido (\pm)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il) propanoico, [(\pm)- 6] | 28 |
| E. Síntesis de (\pm)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il) propanoato de metilo, [(\pm)- 7] | 29 |
| F. Síntesis de (\pm)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)propanoato de metilo, [(\pm)- 8] | 30 |
| G. Síntesis de (\pm)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)propanamida, [(\pm)- 9]. | 31 |
| H. Síntesis de (<i>R,R</i>)- y (<i>R,S</i>)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)- <i>N</i> -(1-feniletil)propanamida, [(<i>R,R</i>)- 10 y (<i>R,S</i>)- 10] | 32 |
| I. Síntesis de (1 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bs</i> *)-3-metil 9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de etilo, [(1 <i>S</i> *, 3 <i>S</i> *, 9 <i>bs</i> *)- 11]. | 33 |
| J. Síntesis de (1 <i>S</i> *, 3 <i>S</i> *, 9 <i>bs</i> *)-3-(aminocarbonil)-9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1-carboxilato de etilo,[(1 <i>S</i> *, 3 <i>S</i> *, 9 <i>bs</i> *)- 12] | 35 |

| | |
|--|-----------|
| VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS. | 36 |
| VII. CONCLUSIONES | 48 |
| VIII. SUGERENCIAS. | 50 |
| IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 51 |
| ANEXO. | 55 |



INTRODUCCIÓN

El déficit cognitivo y pérdida de memoria son frecuentemente asociados con la edad, demencia senil y demencia degenerativa primaria (enfermedad de Alzheimer). Debido a los cambios demográficos y al incremento significativo de las expectativas de vida humana en los países en desarrollo, la incidencia de desórdenes cognitivos y enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central, en la población igualmente han crecido. Por esta razón, el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas en el tratamiento de desórdenes cognitivos es una realidad, lo cual se convierte en un problema urgente hoy en día, la necesidad de encontrar fármacos que ayuden en la terapia de las personas para que éstas recuperen sus capacidad y su autonomía para poder garantizarles una mejor calidad y esperanza de vida.

El Piracetam es el fármaco que más actividad ha demostrado tener frente a estas enfermedades, por lo que con ayuda de la información disponible, en cuanto a los requerimientos estructurales, y propiedades conformacionales, se ha diseñado la obtención de nuevos compuestos con una mayor probabilidad de uso como agentes nootrópicos, los cuales poseen el anillo de la pirrolidona como el fragmento principal del Piracetam, (2-oxopirrolidinilacetamida), conocido genéricamente con el nombre de racetam, y que a su vez han propuesto un posible modelo farmacofórico.

En el presente proyecto, se contempla sintetizar una serie de análogos del Piracetam que tengan el núcleo racetam como grupo farmacóforo; ya que éste es el que presenta la actividad nootrópica.



I. ANTECEDENTES

A. Nootrónicos.

El término de Nootrónico proviene de dos raíces griegas que son Noos (memoria) y tropos (encender); fue acuñado por Giurgea en la década de los setenta para designar fármacos cuyas acciones experimentales no encajaban dentro de los patrones de acción de los psicofármacos conocidos hasta entonces. Son fármacos que parecen actuar sobre las funciones cerebrales más evolucionadas: la *memoria* y el *aprendizaje*, como bases de la actividad inteligente y la sociabilidad, es decir, aquellas funciones que mejor parecen definir la calidad de vida de un ser humano (Florez, 1994).

La mayor parte de los farmacólogos considera nootropo a un fármaco que reúna las siguientes características:

1. Mejora el aprendizaje y la memoria.
2. Presenta muy escasos efectos secundarios, aun a dosis altas.
3. Facilita el flujo de información entre los hemisferios del cerebro.
4. Mejora la resistencia a daños químicos y físicos.
5. Ausencia de actividad cardiovascular general presente en psicofármacos.

Se supone que un nootropo debe servir para mejorar o facilitar la adquisición de la información, para incrementar la capacidad de retención y de evocación de dicha información y para facilitar la transferencia de la información, entre ambos hemisferios (interhemisférica), así como entre las diversas áreas corticales implicadas en dicha transferencia.



En la actualidad, los Nootrónicos son sustancias artificiales (medicamentos como piracetam, hidergina, citicolina, fosfatidilserina, vinpocetina, etc.) o naturales (suplementos nutricionales, vitaminas, aminoácidos, hormonas, hierbas, etc. como vitaminas B, piroglutamato, ginkgo biloba, fenilalanina, pregnenolona, etc.) que se utilizan para mejorar la capacidad cognitiva (memoria, atención, etc.) en personas con trastornos (Berciano, 1999).

Las razones para desarrollar nuevos fármacos con mayor eficiencia terapéutica son varias:

- a) Una vez que la terapéutica ha conseguido prolongar las expectativas medias de vida en los países desarrollados a más de 70 años, se aprecia la necesidad de contrarrestar las consecuencias del envejecimiento fisiológico y de la degeneración patológica del cerebro, que tanto inciden sobre la forma de vida de una persona.
- b) El incontrolado descenso de la natalidad, ha contribuido a gravar el desequilibrio ecológico natural de la población, inicialmente alterado por la intervención terapéutica, imponiendo así sobre una escasa población laboral el cuidado de una cada vez más numerosa población mermada en sus facultades.
- c) La capacidad de salvar y mantener las funciones vitales después de traumatismos, trombosis, hemorragias e infecciones que afectan el cerebro, no se acompaña de una recuperación completa de su función.
- d) La deficiencia mental congénita o adquirida sigue esperando una acción terapéutica que mejore el funcionamiento cerebral (Florez, 1994).



1. Síntesis Orgánica de Nootrópicos. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes síntesis de productos que buscan encontrar mejores alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades, los productos que tienen actividad como nootrópicos no son la excepción.

Pinza y Farina sintetizaron una serie de dihidro-1-pirrolo(1,2-a)imidazol-2,5(3H,6H)-dionas, como una nueva clase de compuestos con propiedades potentes para mejorar las propiedades cognitivas. Los derivados que contienen los núcleos de 2-pirrolidona y 4-imidazolidinona (Figura 1), provocaron efectos antiamnésicos (Pinza y Farina, 1993).

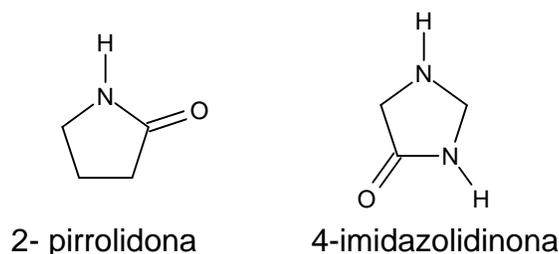


Figura 1. Núcleos que frecuentemente se asocian con la actividad antiamnésica.

En otros estudios relacionados con compuestos anticonvulsivos se sintetizaron compuestos derivados de ácido valproico, melatonina, piracetam y amantadita (Figura 2), en donde fueron probados biológicamente buscando que estos compuestos fueran más efectivos y menos tóxicos que las amidas, se encontró que efectivamente fueron menos tóxicos con propiedades anticonvulsivantes incluyendo un retraso en la presencia de ataques (Nithiananda, *et. al.*, 2001).



Se sintetizaron también compuestos 4-sustituidos de 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-9-ona, como son cebracetam, nebracetam, oxiracetam entre otros, los cuales presentan actividad nootrópica parecida a la del Piracetam (Manneti, *et. al.*, 2000). También, se obtuvieron amino ácidos enantiopuros de 7-(3-azidopropil)indolizidin-2-ona, a partir de las cadenas funcionales del dipéptido de alanina y lisina (Feng, *et. al.*, 2001).

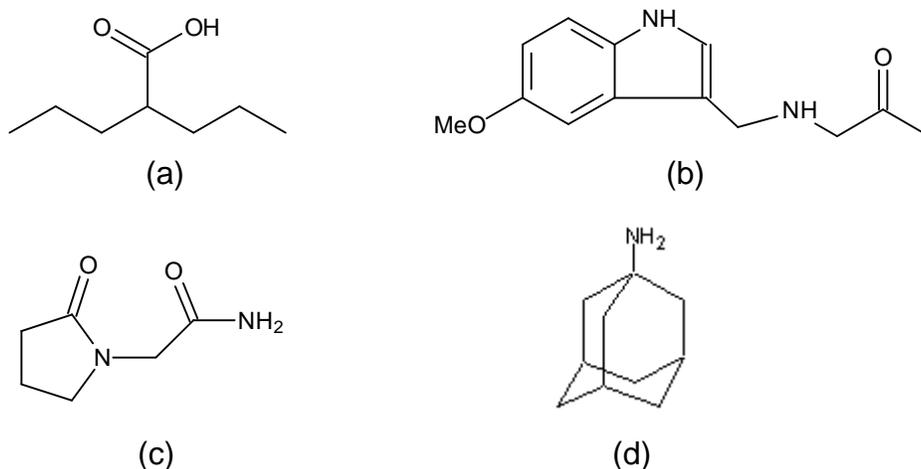


Figura 2. Compuestos sintéticos con actividad anticonvulsivante; (a) ácido valproico, (b) melatonina, (c) piracetam, (d) amantadita.

Altomare en 1995 encuentra que existe una relación entre la rigidez y flexibilidad de compuestos tipo Piracetam con la actividad farmacológica, el análisis cristalográfico muestra que existe rigidez del biciclo de las dilactamas de algunos compuestos como el rolziracetam, la cual provee diferencias entre la geometría de los grupos amida de la forma *cis* (Altomare, *et. al.*, 1995).



A partir de la síntesis del Piracetam, se han desarrollado diferentes compuestos buscando mejorar la actividad nootrópica de éste como los que se muestran en la Figura 3 (Couliaved, *et. al.*, 1994).

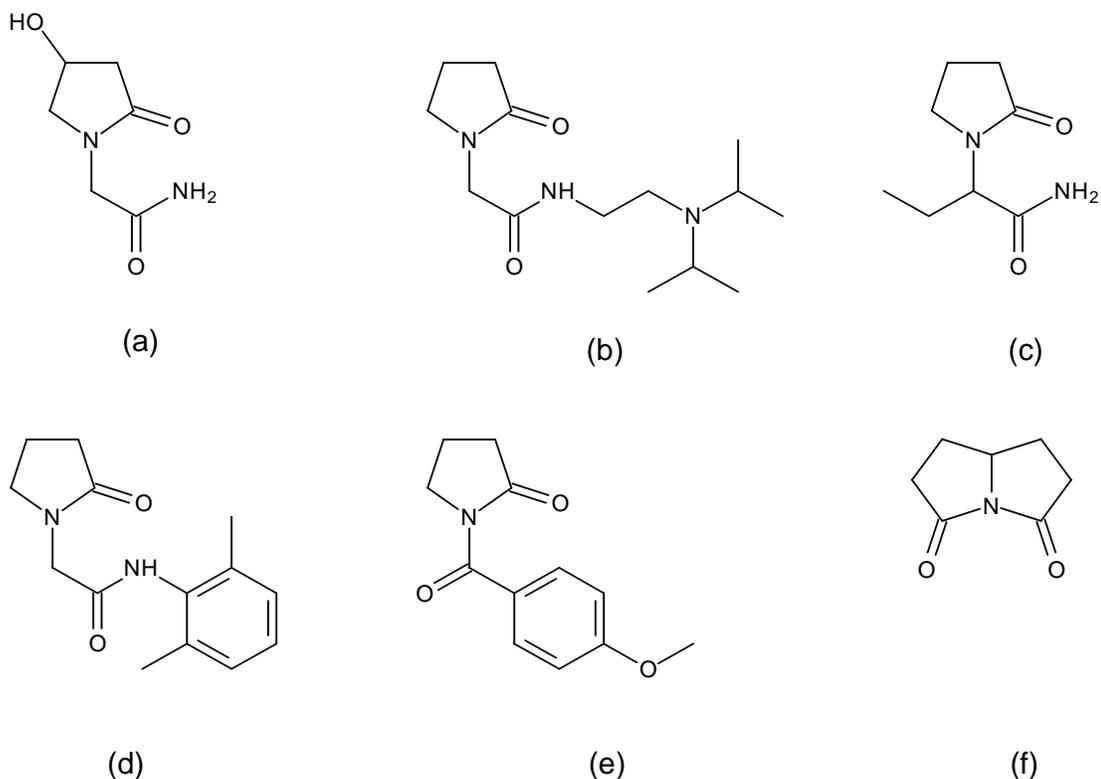


Figura 3. Compuestos con actividad nootrópica: (a) oxiracetam, (b) pramiracetam, (c) etiracetam, (d) nefiracetam, (e) aniracetam y (f) rolziracetam.

2. Relación Estructura Química–Actividad Farmacológica. Con la ayuda de la información disponible en cuanto a los requerimientos estructurales, se ha diseñado la obtención de nuevos compuestos con una mayor probabilidad de uso como agentes nootrópicos, algunos estudios publicados han examinado la estructura y propiedades conformacionales de compuestos que revierten los



efectos de amnesia los cuales poseen el anillo de la pirrolidona como un fragmento principal del Piracetam, con lo cual se ha propuesto un posible modelo farmacofórico (Mondori, *et. al.*, 1984; Bandoli, *et. al.*, 1989; Amato, *et. al.* 1991).

Recientemente, se han reportado los resultados de un estudio detallado sobre las estructuras en tres dimensiones obtenidas por cristalografía de Rayos X, espectroscopia de RMN, y modelado molecular, en éste, la movilidad conformacional, el coeficiente de reparto, así como las posibles interacciones polares, entre otras, fueron utilizadas como variables que podrían determinar los requisitos estructurales necesarios para que un compuesto presente actividad nootrópica. Los resultados, basados en la selección de las distancias farmacofóricas entre los oxígenos carbonílicos, de los conformeros de mínima energía, observaron una relación entre estas distancias y la actividad nootrópica, siendo mayor el efecto al disminuir la distancia entre los oxígenos carbonílicos (Figura 4). En este contexto, la distancia entre carbonilos puede ser un parámetro utilizado en el diseño de nuevos fármacos análogos del Piracetam con la probabilidad de que éstos presenten la actividad nootrópica (Consentido, *et. al.*, 1989).

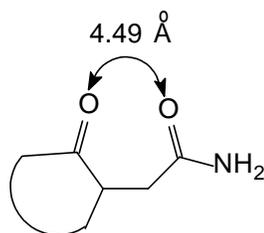


Figura 4. Distancia entre oxígenos carbonílicos en los compuestos tipo racetam.



B. Piracetam

El Piracetam es un polvo blanco inodoro de sabor amargo, soluble en agua y metanol (Velasco, *et. al.*, 2003); cuyo nombre químico es 2-(2-oxo-pirrolidinil)acetamida, y su estructura es el núcleo conocido genéricamente como racetam, que se relaciona con la actividad farmacológica de nootrópico (Figura 5). Su fórmula molecular es $C_6H_{10}N_2O_2$. Tiene una masa molecular de 142.15 g/mol. Punto de fusión de 148 -150 °C (Giurgea, *et. al.*, 1972).

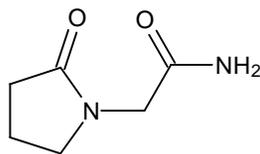


Figura 5. Fórmula estructural de Piracetam.

1. Actividad Clínica. En general el Piracetam es efectivo en pacientes con síntomas de demencia moderada (Hermann, *et. al.*, 1991), se ha demostrado que puede ser efectivo en pacientes que sufren de Alzheimer (Pierlovisi, *et. al.*, 1991). Intensifica el efecto anticonvulsivante de antiepilépticos, además se ha observado que es efectivo en el tratamiento del mal de Parkinson y en estados sicóticos de esquizofrenia (Hawkins, *et. al.*, 1986; Mondadori, *et. al.*, 1986; Paulus, *et. al.*, 1991). Los tratamientos con Piracetam mejoran la dislexia (Tacconi, *et. al.*, 1996).



2. Farmacocinética. El Piracetam se absorbe rápido y casi en su totalidad después de su administración oral, logrando niveles plasmáticos máximos entre 45 y 60 minutos después de su administración y después de 2 a 8 horas en el líquido cefalorraquídeo. Su biodisponibilidad es de aproximadamente 100%. Es prácticamente excretado por orina y eliminado completamente después de 30 horas. El tiempo de vida media promedio es de 4 - 5 horas (Calliauw, *et. al.*, 1975).

Su volumen de distribución es de aproximadamente 0.6 L/Kg Es muy soluble en agua, no tiene fijación a proteínas plasmáticas y no se metaboliza; se distribuye excelentemente a todos los tejidos del organismo, teniendo preferencia hacia el tejido cerebral, es decir, tiene tropismo selectivo. El Piracetam se concentra en la corteza cerebral (lóbulos frontal, parietal y occipital), la corteza del cerebelo y en los ganglios basales (Nithiananda, *et. al.*, 2001).

3. Farmacodinamia. El Piracetam pertenece al grupo de medicamentos nootrópicos, caracterizados por facilitar los procesos cognitivos como el aprendizaje, la atención, la concentración y la memoria, sin desarrollar efectos sedantes o psicoestimulantes.

- Efecto a nivel neuronal
 1. Modula la neurotransmisión, aumenta el número de receptores.
 2. Incrementa la producción de ATP y la captación de oxígeno.
 3. Mejora la comunicación enterhemisférica.



- Efecto a nivel vascular (hemorreológico):
 1. Mejora la microcirculación cerebral.
 2. Reduce la hiperagregabilidad plaquetaria.
 3. Aumenta la plasticidad eritrocitaria y disminuye la adhesión a las células endoteliales.
 4. Restaura el diámetro normal cuando hay vasospasmo, sin causar vasodilatación.

4. Mecanismo de Acción. El Piracetam es un derivado cíclico del GABA (ácido gamma aminobutírico), sin embargo, a pesar de su similitud carece de efectos GABA miméticos (Velasco, *et. al.*, 2003).

En estudios neuroquímicos se ha observado que los derivados racetam pueden favorecer la síntesis de fosfolípidos de membrana previamente deprimida por la edad o por lesiones cerebrovasculares. También, estos compuestos estimulan la captación de colina de alta afinidad dependiente de Na^+ existente en las terminaciones colinérgicas. Estos datos indicarían que su acción se debe a una activación indirecta de sistemas colinérgicos centrales.

Numerosos trabajos experimentales han sugerido que los sistemas colinérgicos centrales, entre otros, contribuyen a mantener o a desarrollar los procesos de adquisición y retención de la información. De cuantos déficit neuroquímicos se describen en la enfermedad de Alzheimer, es el colinérgico el que siempre destaca (Florez, 1994).



C. Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez por Alois Alzheimer, neuropatólogo alemán, en el año de 1907; sin embargo, no fue sino hasta 1986 cuando se reconoció la enfermedad como un problema mayor de salud mundial.

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer afecta a 10% de los adultos mayores, por lo que se estima que para el año 2025 existan 80 millones de personas con demencia en África, Asia y Latinoamérica (Evans, 1990).

La EA es la causa más frecuente de deterioro mental tanto en el período presenil (convencionalmente hasta los 65 años) como en el senil. EUA, entre el 1 y el 6% de las personas mayores de 65 años padecen la enfermedad, y esta prevalencia tiende a incrementarse con la edad (Berciano, 1999).

1. Etiopatogenia. La etiología de la enfermedad es desconocida, aunque limitados al hipocampo y parahipocampo. Los hallazgos anatomopatológicos de esta enfermedad pueden observarse en el anciano sin demencia. En torno al 10% de los casos, la enfermedad es hereditaria con una transmisión autosómica dominante y genéticamente heterogénea. Actualmente, se conocen factores asociados a la enfermedad como son la edad, el antecedente hereditario y el síndrome de Down; todos ellos considerados como factores de riesgo y para los cuales va orientado lo que se puede hacer, hoy en día, en materia de prevención (Berciano, 1999).



2. Cuadro clínico. La enfermedad empieza usualmente entre los 40 y los 90 años. Los síntomas iniciales suelen ser una pérdida de la memoria reciente y falta de concentración, a la que imperceptiblemente se suman progresivas dificultades para la expresión y comprensión del lenguaje, y trastornos práxicos y visuospaciales. El paciente, consciente de su menoscabo, puede mostrarse ansioso y deprimido. No son raros los rasgos sicóticos y los trastornos de la personalidad, sobre todo en las etapas intermedias de la enfermedad. En un pequeño porcentaje de casos hay alteraciones del sistema motor en forma de mioclonías y rigidez extrapiramidal. Suele conservarse el control de esfínteres durante gran parte del curso clínico. El camino de la enfermedad es hacia una amencia. Al final, el paciente pierde su capacidad de percepción, de hablar y de moverse, quedando en lo que se conoce como estado vegetativo (Berciano, 1999).

3. Curso Clínico. La enfermedad es inexorablemente progresiva. En su evolución se distinguen tres estadios sucesivos.

En el **estadio I**, el enfermo sufre olvidos, está sujeto a bruscos cambios de humor y puede tener problemas en la utilización del lenguaje, pero todavía es capaz de desarrollar su actividad cotidiana habitual.

En el **estadio II** hay una notable alteración de la memoria reciente, el lenguaje se empobrece y la comunicación con los demás se ve progresivamente reducida; el comportamiento está sometido a reacciones desmesuradas, el paciente tiene dificultades en la manipulación de los objetos y ya no es capaz de enfrentarse solo a la vida diaria.



En el **estadio III** el paciente puede conservar la memoria emocional, pero su humor es imprevisible y se limita a balbucear palabras sin comprender lo que se le dice; pierde el control de los esfínteres, le cuesta tragar y su actividad cotidiana habitual ha desaparecido completamente. La muerte sobreviene, por lo general, como consecuencia de las complicaciones (p. ej., neumonía por aspiración), a los 4-10 años del inicio (Berciano, 1999).

4. Tratamiento. Los múltiples ensayos terapéuticos (fármacos colinérgicos, L-DOPA, vasodilatadores o vitaminas) no han brindado resultados suficientemente concluyentes para recomendar su uso en la práctica clínica diaria. En un reciente ensayo terapéutico multicéntrico con tacrina (fármaco inhibidor de la colinesterasa) los pacientes experimentaron cierta mejoría de su menoscabo cognitivo, de acuerdo con los resultados de una escala que valora las actividades cotidianas del paciente, aunque dicha mejoría no se confirmó objetivamente en las pruebas neuropsicológicas. La esperanza terapéutica, se cifra en la investigación de fármacos que alteren el metabolismo de la Proteína Precursora de Amiloide (PPA), previniendo el depósito de fibrillas amiloides. La depresión puede ser tratada con fluoxetina (10-20 mg/día), que además, mejora la ansiedad y la agitación; los antidepresivos tricíclicos pueden empeorar el deterioro cognitivo del paciente, por lo que deben ser usados con cautela. La ansiedad se trata con lorazepam (0,5-1 mg/día), alprazolam (0,25-0,5 mg/8 h) u oxazepam (10 mg/12 h). Para la agitación se recomienda tioridazina (10-20 mg/día) o haloperidol (0,5-2 mg/12 h). Se aconseja que los familiares y personas allegadas del paciente lean una guía práctica de la enfermedad como la de Selmes. Son de enorme ayuda las



asociaciones de enfermos en las que éstos hallan soporte educacional y psicológico (Berciano, 1999).

5. Consideraciones Terapéuticas. Para su tratamiento, la ciencia médica aún no tiene la capacidad para cambiar el curso natural del padecimiento, si bien actualmente se les puede ofrecer una mejor calidad de vida al tratar sintomatológicamente el padecimiento. Existe optimismo en cuanto a la investigación farmacológica y a modelos estratégicos para el manejo de la enfermedad. Los múltiples ensayos terapéuticos (fármacos colinérgicos, L-DOPA, vasodilatadores o vitaminas) no han brindado resultados suficientemente concluyentes para recomendar su uso en la práctica clínica diaria. En la actualidad, existen medicamentos de uso específico para la EA en sus etapas iniciales o tempranas. Algunos de ellos, ya fueron retirados del mercado por sus efectos secundarios indeseables, tal es el caso de la tacrina, en cambio otros han dado buenos resultados y se ha logrado retrasar la evolución de la EA, en esta situación están el donepecilo, la rivastigmina y recientemente la galantamina. Estos medicamentos tienen en común su acción anticolinesterásica, por lo que inhiben la inactivación de la acetilcolina en las neuronas correspondientes hipocampales, además incrementan la producción de acetilcolina en las propias células colinérgicas, sin embargo, los tratamientos con estos fármacos son muy costosos y en nuestro concepto inciden en el padecimiento en etapas ya relativamente avanzadas e irreversibles. La esperanza terapéutica se cifra en la investigación de fármacos que alteren el metabolismo de la PPA previniendo el depósito de fibrillas amiloides (Giurgea, *et. al.*, 1972).



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que cada vez más personas padecen en el mundo enfermedades degenerativas con pérdida de memoria y funciones cognitivas como es la enfermedad de Alzheimer, se hace urgente la necesidad de encontrar fármacos que ayuden en la terapia a las personas en recuperar sus capacidades y autonomía para garantizarles una mejor calidad y esperanza de vida.

El Piracetam, es el fármaco que ha demostrado actividad frente a esta enfermedad, debido a esto se ha intentado sintetizar moléculas que superen este tratamiento en cuanto a seguridad y eficacia.

En el presente trabajo, se sintetizarán compuestos análogos de Piracetam que tengan el anillo farmacóforo que es el 2-oxopirrolidinilacetamida, conocido genéricamente con el nombre de racetam mediante síntesis orgánica, con el propósito de encontrar nuevos agentes con propiedades nootrópicas.



III. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Desarrollar la síntesis de los análogos de Piracetam que contengan en su estructura el núcleo racetam para obtener compuestos con posible actividad farmacológica.

B. Objetivos Específicos

1. Obtener los compuestos análogos de Piracetam que contengan en su estructura el grupo farmacóforo, racetam.
2. Determinar las condiciones de reacción óptimas para la obtención del mayor rendimiento.
3. Realizar la caracterización de los productos obtenidos mediante métodos físicos (p.f. y R.f.), técnicas espectroscópicas (IR, RMN ^1H y ^{13}C) y técnicas espectrométricas (EM).
4. Realizar el escalamiento a 3 g de producto puro para la realización posterior de las pruebas biológicas.



IV. HIPÓTESIS

Los compuestos que mantienen una relación estructural con el núcleo racetam como estructura base; presentan actividad nootrópica, por lo que al sintetizar compuestos con mayor rigidez estructural por la introducción de grupos o formación de ciclos, permitirá obtener compuestos con posible actividad farmacológica.



V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Información General

El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (CCF), usando placas comerciales de sílica gel 60 F₂₅₄ de Merck. Empleando como reveladores: radiaciones UV y vapores de yodo.

Los disolventes empleados en las reacciones se destilaron antes de ser utilizados.

El tetrahidrofurano (THF) se secó sobre sodio con benzofenona como indicador.

Todo el material de vidrio utilizado en las reacciones se secó en la estufa por lo menos 2 horas a 150 °C antes de ser usados cuando se requerían condiciones controladas de humedad.



B. Materiales

El de uso común en el laboratorio de química orgánica.

Anillo de fierro

Barras magnéticas

Columnas cromatográficas

Embudo buchner

Embudo de filtración talle corto

Embudo de separación diferentes capacidades

Equipo de destilación fraccionada

Jeringas de vidrio 5 y 10 mL

Matraces bola diferentes capacidades

Matraces erlenmeyer diferentes capacidades

Matraces kitazato diferentes capacidades

Pinzas de tres dedos con nuez

Pipetas graduadas diferentes capacidades

Probetas diferentes capacidades

Septum

Soporte universal

Termómetros

Trampa de humedad

Trampa para gases

Vasos de precipitados de diferentes capacidades



C. Equipo

| | |
|---|-----------------------|
| Aparato para determinar temperatura de fusión | Fisher Johns |
| Balanza analítica | Mettler H80 |
| Bomba de vacío | Feli Welch 1400 |
| Campana de extracción | Clase 2510 |
| Espectrofotómetro de IR | Perkin-Elmer FT 605 |
| Espectrofotómetro de RMN | Varian Unity Plus 500 |
| Estufa | Mapsa HDP-334 |
| Lámpara de luz UV | Ultraviolet UVS-11 |
| Parrilla de agitación | Termolyne 1000 |
| Parrilla de agitación y calentamiento | Corning |
| Recirculador | Pequeño Gigante |
| Reostato | Staco Energy |
| Rotavapor | Büchi |



D. Reactivos

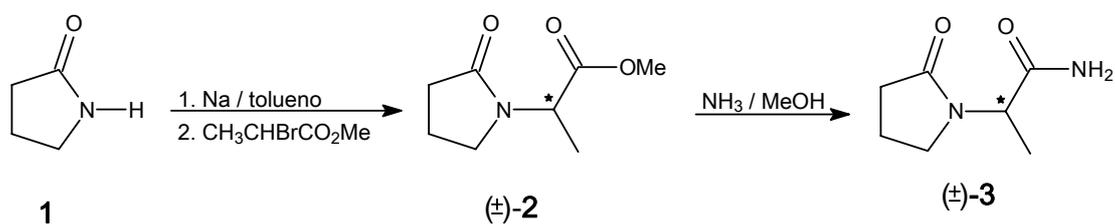
| | |
|--|-------------|
| Acetato de etilo | Adydsa |
| Ácido clorhídrico | J. T. Baker |
| Ácido sulfúrico | J. T. Baker |
| (±)-Alanina | J. T. Baker |
| Anhídrido ftálico | J. T. Baker |
| (±)- α -Bromopropionato de metilo | Aldrich |
| Carbón activado | J. T. Baker |
| Cloroformo | J. T. Baker |
| Cloruro de sodio | ----- |
| Diclorometano | Alyt |
| Éter etílico | Drotasa |
| (R)-FEA | Aldrich |
| Hexano | Adydsa |
| Hidróxido de amonio | J. T. Baker |
| Hidróxido de sodio | Laitz |
| LHMDS (sol. 1M en THF) | Aldrich |
| Metanol | Adydsa |
| Placas comerciales para CCF (Sílica gel 60) | Merck |
| Piridina | Aldrich |
| 2-Pirrolidona | Merck |
| Sílica gel 60 para columna | Merck |
| Sodio metálico | Aldrich |
| Sulfato de sodio anhidro | Merck |
| THF | Aldrich |
| Tolueno | J. T. Baker |



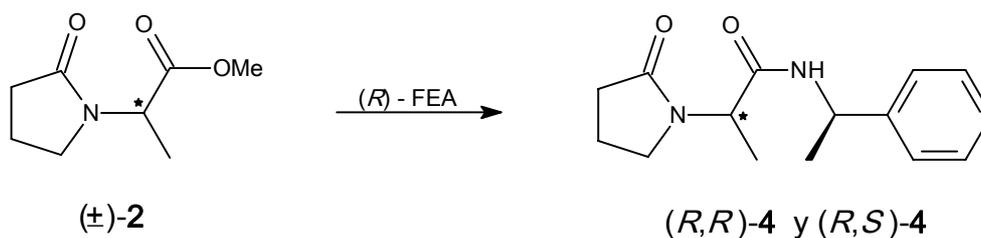
E. Procedimiento Experimental

1. Rutas Generales de Síntesis.

Esquema 1. Síntesis de (\pm) -2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida, $[(\pm)$ -3].

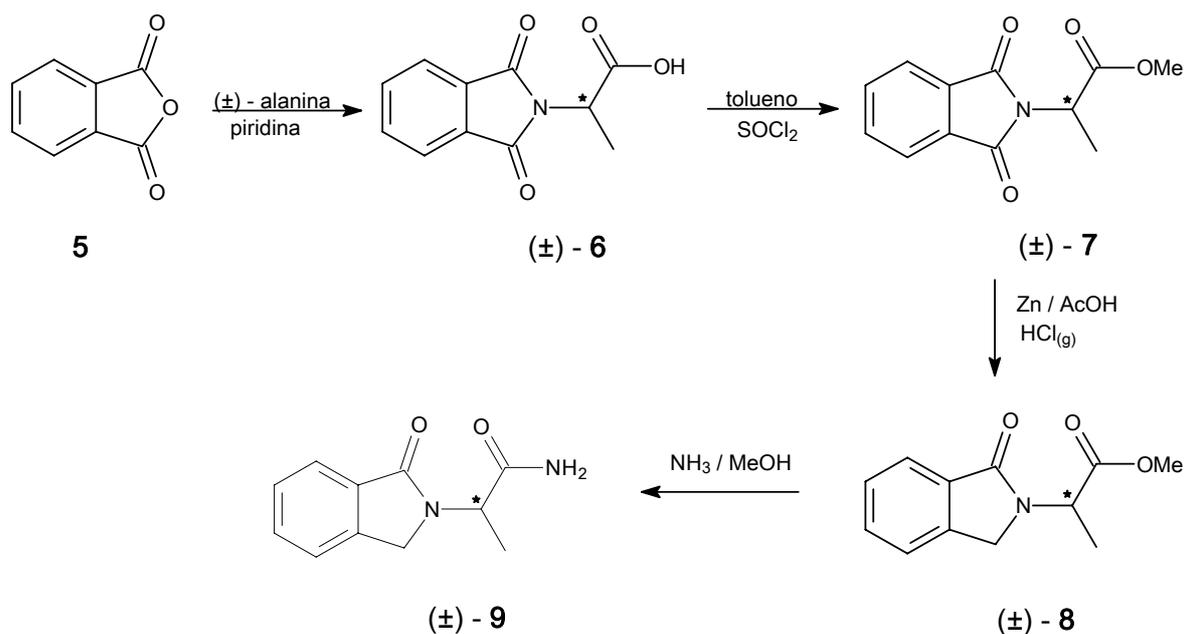


Esquema 2. Síntesis de (R,R) y (R,S) -2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-*N*-(1-feniletíl)propanamida $[(R,R)$ - y (R,S) -4].

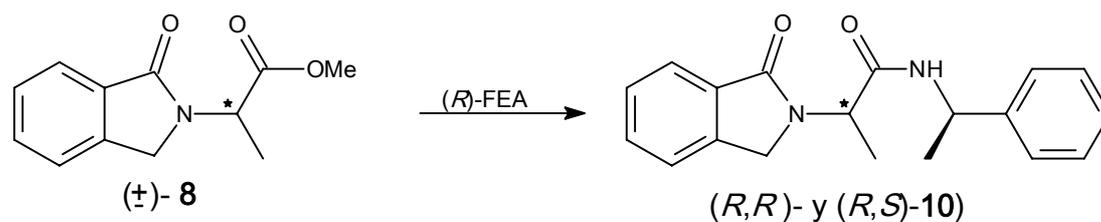




Esquema 3. Síntesis de (\pm) -2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanamida, [(\pm)-9].

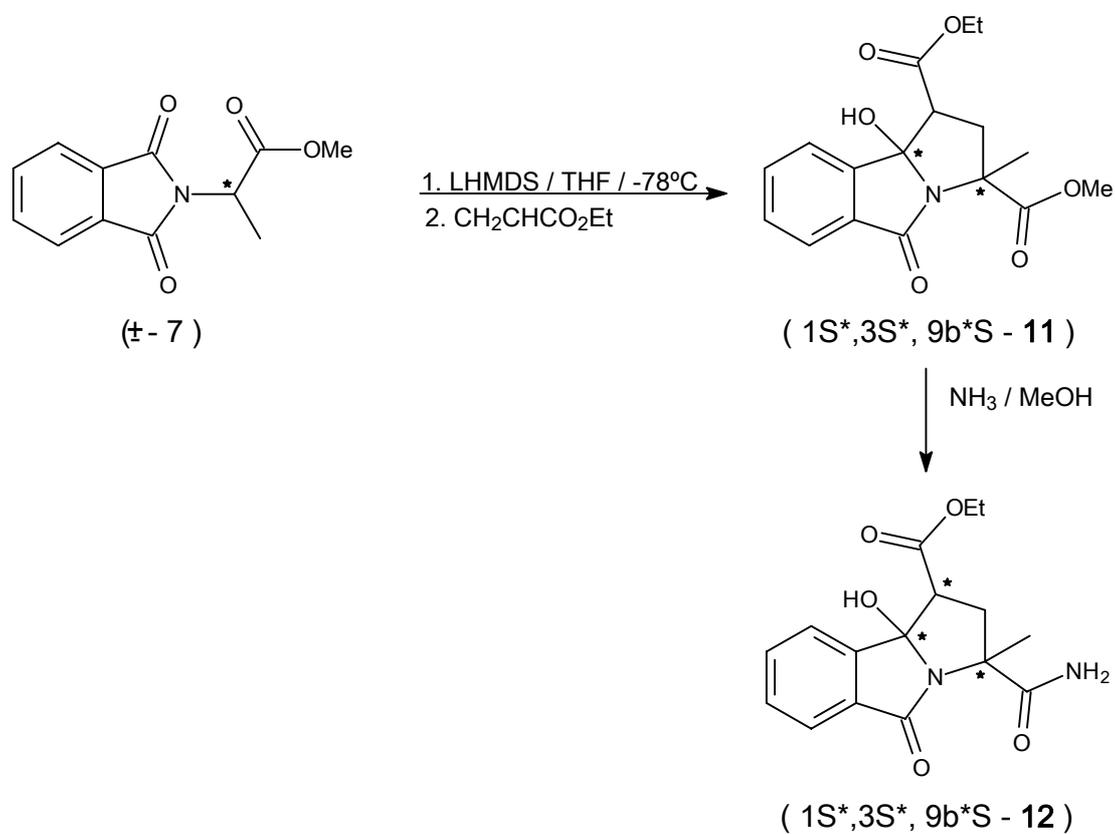


Esquema 4. Síntesis de (R,R) - y (R,S) -2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-*N*-[1-eniletil]propanamida, [(R,R)-10 y (R,S)-10].





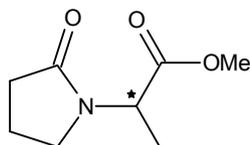
Esquema 5. Síntesis de (1S*, 3S*, 9bS*)-3-(aminocarbonil)-9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1-carboxilato de etilo, (1S*, 3S*, 9bS*- 12).





2. Preparación de Compuestos

A. Síntesis de (±)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanoato de metilo, [(±)-2].



(±) - 2

En un matraz bola de 250 mL provisto de agitación magnética, refrigerante y trampa para gases, se colocaron 50 mL de tolueno y 3.75 g (163 mmol) de sodio metálico, seguido de la adición lenta de 16.25 g (194 mmol) de 2-pirrolidona. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Posteriormente se adicionaron lentamente 19.6 mL (172 mmol) de α -bromopropionato de metilo, terminada la adición se agitó a la misma temperatura durante 8 horas más. La mezcla de reacción se filtró en caliente para separar las sales formadas, las cuales se lavaron con tolueno (3 x 15 mL). El disolvente se evaporó con vacío. Después de eliminar el disolvente se destiló a presión reducida, colectándose 30.1 g (92%) del producto como un líquido incoloro entre 105 y 107 °C a 2 mm de Hg, con un R_f de 0.37 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

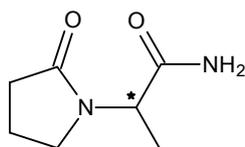
Datos Espectroscópicos

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.4 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.4 (dt, $J_1 = 6.3$ y $J_2 = 9.1$ Hz, 2H), 3.5 (dt, $J_1 = 6.3$ y $J_2 = 9.1$ 2H), 3.7 (s, 3H), 4.9 (c, $J = 7.5$ Hz, 1H) (ver Figura 6 en el Anexo).



RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.5, 17.7, 30.5, 43.2, 48.9, 51.9, 171.6, 175.1
(ver Figura 7 en el Anexo).

B. Síntesis de (\pm)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida, [(\pm)-**3**].



(\pm) - **3**

En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética y septum, se colocaron 3 g (17.5 mmol) de (\pm)-**2** y 60 mL de una solución saturada de amoníaco en metanol, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se burbujó amoníaco y se continuó con la agitación durante 8 horas más a la misma temperatura. El disolvente se evaporó con vacío y al residuo orgánico se le adicionaron 5 mL de una mezcla de acetato de etilo/éter (2:1) en baño de hielo, el precipitado se filtró con vacío de donde se obtuvieron 2.53 g (92.5 %) de un polvo blanco: p.f. = 123-124 °C; *R_f* de 0.30 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

Datos Espectroscópicos

EM (70 eV) m/z: 156 (**M +**), 112 (PB) (ver Figura 8 en el Anexo).

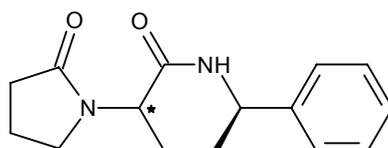
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3300, 3136, 1695, 1665 (ver Figura 9 en el Anexo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.3 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H) 3.5 (dt, $J_1 = 1.5$ y $J_2 = 6.9$ Hz, 2H), 4.7 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.3 (s, ancha, 1H), 6.7 (s, ancha, 1H) (ver Figura 10 en el Anexo).



RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.8, 17.8, 30.9, 43.5, 49.6, 173.2, 175.5 (ver Figura 11 en el Anexo).

C. Síntesis de (*R,R*)- y (*R,S*)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-*N*-(1-feniletil)propanamida, [(*R,R*)-4 y (*R,S*)-4].



(*R,R*) - 4 y (*R,S*) - 4

En un matraz bola de 50 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 3 g (17.5 mmol) de (\pm)-2 y 4.25 g (35.12 mmol) de *R*-feniletilamina (*R*-FEA). La reacción se calentó a 160 °C durante 8 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y a la mezcla de reacción se adicionaron 15 mL de ácido clorhídrico al 10 %. El producto fue recuperado por extracción con acetato de etilo (5 x 20 mL), los extractos orgánicos se mezclaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron con vacío. El producto obtenido se cristalizó en metanol, obteniendo 3.22 g (70.5 %) de una mezcla diastereoisomérica (no separable por los métodos de cristalización y cromatografía) en forma de cristales blancos: p.f. = 143-144 °C; *R_f* = 0.32 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

Datos espectroscópicos

EM (70 eV) m/z: 260 (M⁺), 113 (PB) (ver Figura 12 en el Anexo).

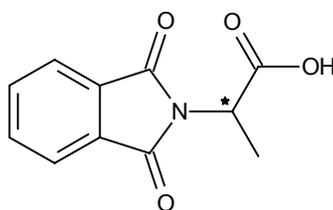
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3246, 1659 (ver Figura 13 en el Anexo).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.3 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.4 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (c, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 6.8 (d, ancha, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H) (ver Figura 14 en el Anexo).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ ppm: 13.8, 18.1, 22.0, 31.1, 43.8, 48.8, 50.3, 126.0, 127.2, 128.5, 143.1, 169.7, 175.6 (ver Figura 15 en el Anexo).

D. Síntesis de ácido (\pm)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanóico, [(\pm)-**6**].



(\pm) - **6**

En la preparación de este compuesto se siguió el procedimiento descrito por Reyes en 1999. En un matraz bola de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 37.0 g (250 mmol) de anhídrido ftálico, 26.7 g (300 mmol) de (\pm)-alanina y 50 mL de piridina. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó ácido clorhídrico concentrado hasta neutralización de la piridina. El producto se extrajo de la mezcla con acetato de etilo (5 x 25 mL). Los extractos orgánicos se mezclaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente en el rotavapor se obtuvieron 53.6 g (98 %) del producto como un polvo blanco: p.f. = 167-168 °C; $R_f = 0.44$ (AcOEt/Hexano/, 1:1). (lit. p.f. = 167-168 °C).

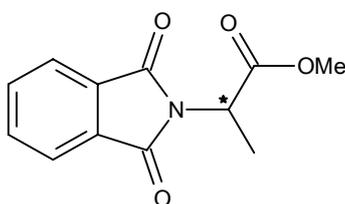


Datos espectroscópicos

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.7 (d, 3H), 5.0 (c, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 10.9-11.0 (s, ancha, 1H).

RMN ¹³C (67.8 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15.0, 47.3, 123.6, 131.8, 134.3, 167.4, 175.6.

E. Síntesis de (±)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanoato de metilo, [(±)-7]



(±) - 7

En un matraz bola de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 18.24 g (83.3 mmol) del ácido (±)-6 en 25 mL de tolueno. La suspensión resultante se colocó en un baño de agua y se adicionaron lentamente 3 mL (176.38 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora más, el disolvente se eliminó en el rotavapor, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 20 mL de metanol lentamente, continuando con la agitación durante 30 minutos más. La mezcla se trató con carbón activado y el disolvente se eliminó con vacío obteniendo 14.1 g (72%) de producto en forma de cristales blancos: p. f. = 66-67 °C; *R_f* = 0.56 (AcOEt/Hexano, 1:1). (Reyes, 1999; p.f. = 66-67 °C).

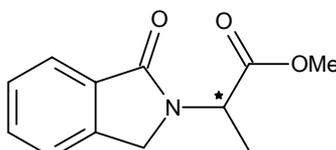


Datos espectroscópicos

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.7 (d, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.9 (q, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H).

RMN ¹³C (67.8 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15.3, 47.4, 52.8, 123.5, 131.9, 134.2, 167.4, 170.2.

F. Síntesis de (±)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanoato de metilo, [(±)-**8**]



(±) - **8**

Este compuesto fue obtenido por modificación del método descrito por Brewster en 1963. En un matraz bola de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 13.1 g (56.13 mmol) de (±)-**7**, 24.0 g (367 mmol) de zinc en polvo y 175 mL de ácido acético glacial. A la mezcla anterior, se le trató con una corriente de cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a temperatura de reflujo durante 25 horas. La mezcla se filtró para eliminar el zinc y el disolvente fue eliminado por destilación con vacío obteniendo 11.8 g (96%) de producto como un aceite translúcido incoloro; *R_f* 0.37 (AcOEt/Hexano, 1:1).

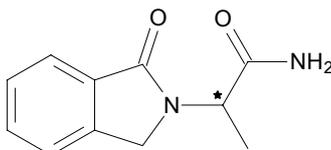
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.5 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.6 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.2 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H) (ver Figura 16 en el Anexo).



RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15.4, 46.5, 48.8, 52.2, 126.0, 127.6, 131.3, 131.9, 133.9, 169.9, 170.2 (ver Figura 17 en el Anexo).

G. Síntesis de (±)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanamida, [(±)-**9**].



(±) - **9**

En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética y septum, se colocaron 3 g (13.7 mmol) de (±)-**8** y 60 mL de una solución saturada de amoníaco en metanol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción fue expuesta a una corriente de amoníaco y se continuó con la agitación por 8 horas más a la misma temperatura. El disolvente se eliminó con vacío obteniendo 3.0 g (99.8 %) de de producto como un aceite color ámbar: *R_f* = 0.32 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

Datos espectroscópicos

EM (70 eV) m/z: 204 (M⁺), 160 (PB) (ver Figura 18 en el Anexo).

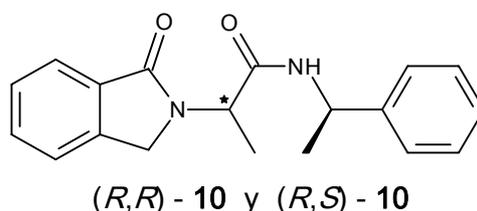
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3320, 3168, 1693, 1658. (ver Figura 19 en el Anexo).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.5 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.5 (s, 2H), 5.0 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.4 (s, ancha, 1H), 6.4 (s, ancha, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 1H) (ver Figura 20 en el Anexo).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.4, 47.0, 49.9, 123.0, 123.8, 128.2, 131.8, 131.9, 141.5, 169.1, 172.7 (ver Figura 21 en el Anexo).



H. Síntesis de (*R,R*)- y (*R,S*)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-*N*-(1-feniletil)propanamida, [(*R,R*)-**10** y (*R,S*)-**10**].



En un matraz bola de 50 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 6.57 g (30 mmol) de (\pm)-**8** y 3.63 g (30 mmol) de (*R*)-feniletilamina. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 8 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El residuo aceitoso así obtenido, fue disuelto en la mínima cantidad de acetato de etilo que después de refrigerar por toda la noche, por filtración se obtuvieron 2.0 g (21.64% de rendimiento) de uno de los diastereoisómeros en forma cristalina de p. f. 143-144 °C y un *R_f* de 0.47 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4). Del filtrado se recuperaron, después de eliminar el disolvente, 2.25 g (24.35%) de un aceite viscoso color amarillo translúcido: *R_f* 0.47 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

Datos para el compuesto sólido

EM (70 eV) m/z: 308 (M⁺) , 160 (PB) (ver Figura 22 en el Anexo).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3322.5, 1686, 1658 (ver Figura 23 en el Anexo).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.4 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.5 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.5 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.6 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.9-5.1 (m, 2H), 6.9 (d, ancha, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.8 (dd, *J*₁ = 7.8, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H). (ver Figura 24 en el Anexo).



RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.8, 22.0, 47.1, 49.0, 50.5, 122.9, 123.7, 126.0, 127.3, 128.0, 128.6, 131.7, 132.0, 141.7, 143.1, 169.0, 169.8 (ver Figura 25 en el Anexo).

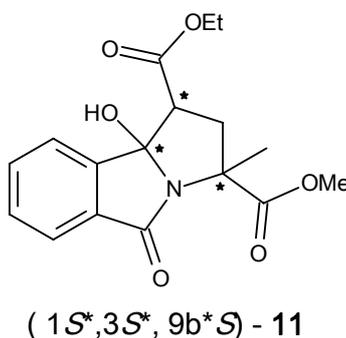
Datos del compuesto aceitoso

EM (70 eV) m/z: 308 (M+), 160 (PB) (ver Figura 26 en el Anexo).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3303.5, 1664.2 (ver Figura 27 en el Anexo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.4 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.5 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.3 (s, 2H), 4.9 – 5.1 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 9H) (ver Figura 28 en el Anexo).

I. Síntesis de (1S*,3S*,9bs*)-3-metil 9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de etilo, [(1S*, 3S*, 9bS*)-11].



Este compuesto fue obtenido de acuerdo al método descrito por Reyes en 1999. En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética, refrigerante y trampa de humedad, se colocaron 3.5 g (15 mmol) de (\pm)-7 en THF bajo atmósfera de nitrógeno y a -78 °C. A la solución resultante se añadieron lentamente 15 mL de hexametildisilazida de litio (1M en THF). La mezcla fue agitada a la misma temperatura y después de 1 hora se adicionaron lentamente 1.7 mL (17 mmol) de



acrilato de etilo. Terminada la adición se agitó por 1 hora más y posteriormente se adicionaron 10 mL de solución saturada de cloruro de amonio. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se añadieron 60 mL de agua, el producto se recuperó por extracciones con cloruro de metileno (5 x 30 mL). Los extractos orgánicos se mezclaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a sequedad en el rotavapor se obtuvo el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando silica gel como soporte y eluida con hexano/acetato de etilo 7:3. De esta manera se obtuvieron 5.5 g (91%) de producto puro como cristales blancos: p. f. = 146-147 °C; R_f = 0.36 (AcOEt/Hexano, 1:1).

Datos espectroscópicos

M EM (70 eV) m/z: 333 (M+), 164 (PB) (ver Figura 29 en el Anexo).

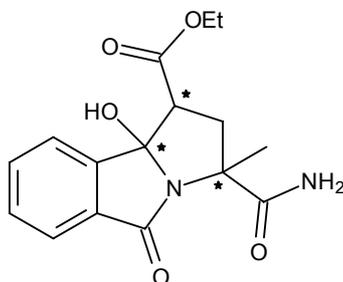
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3418, 1748, 1732, 1718, 1704, 1695 (ver Figura 30 en el Anexo).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.4 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.6 (dd, J_1 = 13.2, J_2 7.6 Hz; 1H), 3.0 (dd, J_1 = 12.3, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 3.4 (dd, J_1 = 13.2, J_2 = 12.3 Hz; 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 7.5 (td, J = 7.5, J_2 = 1.1 Hz; 1H), 7.6 (td, J = 7.5, J_2 = 1.3 Hz; 1H), 7.7 (dm, J = 7.5 Hz, 1H), 7.8 (dm, J = 7.5 Hz, 1H) (ver Figura 31 en el Anexo).

RMN ¹³C (67.8 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.2, 24.7, 43.4, 49.1, 52.5, 61.5, 62.2, 95.5, 123.7, 123.9, 130.1, 132.1, 133.0, 145.6, 168.3, 170.0, 172.8 (ver Figura 32 en el Anexo).



J. Síntesis de (1S*, 3S*, 9bS*)-3-(aminocarbonil)-9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1-carboxilato de etilo, [(1S*, 3S*, 9bS*)-**12**].



(1S*,3S*, 9b* S) - **12**

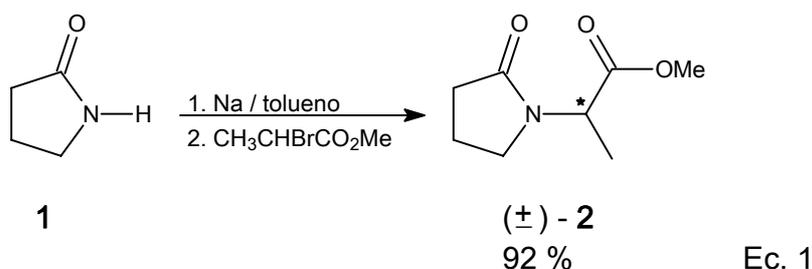
En un matraz bola de 10 mL provisto de agitación magnética y septum, se colocaron 0.3 g (0.94 mmol) de **11** y 6 mL de una solución saturada de amoníaco en metanol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción fue expuesta a una corriente de amoníaco y se continuó con la agitación por 8 horas más a la misma temperatura. Al crudo de reacción se le adicionó 2 mL de ácido sulfúrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL); los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y concentrados al vacío. De la mezcla de compuestos obtenida no fue posible detectar el compuesto **12** esperado.



VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Síntesis de (\pm) -2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida, $[(\pm)$ -3].

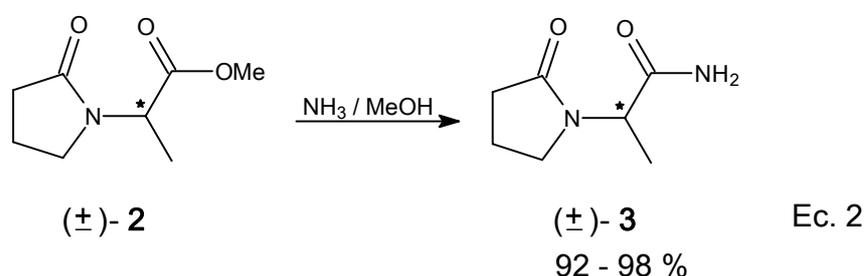
De acuerdo a la ruta sintética propuesta en el esquema 1, fue necesario obtener en primera instancia al éster racémico **2**, lo cual se logró por modificación del método descrito por (Osowski et.al., 1994). (Ecuación 1). Donde la sustitución del bromo en el α -bromopropionato de metilo por el anión de la 2-pirrolidinona, formado por la acción de sodio metálico sobre la 2-pirrolidinona en tolueno a temperatura de reflujo, dio lugar al compuesto **2**.



Cabe señalar que las proporciones de reactivos, así como las condiciones de reacción descritas por (Osowski et.al., 1994). fueron apropiadas para la obtención del compuesto **2**, sin embargo, las condiciones de recobro tuvieron que ser modificadas debido a que siguiendo el procedimiento descrito los rendimientos fueron extremadamente bajos de entre 8 % hasta un 30 % en el mejor de los casos. Dado a que el producto, compuesto **2**, presenta una considerable solubilidad en agua, el proceso de extracción con éter etílico fue cambiado por el de destilación bajo presión reducida directamente sobre el crudo de reacción, así fue como el rendimiento mejoró considerablemente obteniendo el producto hasta en un 92 % de rendimiento.



El análisis espectroscópico de este intermediario (\pm)-**2**, se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo (Figuras 6 y 7). En el espectro de RMN ^1H se observan señales que corresponden a los hidrógenos que presenta la estructura, siendo las señales más representativas de este compuesto las correspondientes al metilo unido al grupo éster, presentes en 3.7 ppm y para RMN ^{13}C el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula, y la aparición de las señales en 171.6 y 175.1 ppm correspondientes a los carbonilos de éster y lactama respectivamente. Con lo cual se comprueba que se obtuvo el compuesto esperado y se procedió a realizar el escalamiento correspondiente para obtener la cantidad necesaria de intermediario para realizar las síntesis de los compuestos (\pm)-**3**, (*R,R*)-**4** y (*R,S*)-**4**.



Existen varias alternativas para la obtención de amidas ampliamente fundamentadas en la literatura, a partir de ácidos carboxílicos y sus derivados como halogenuros de acilo, anhídridos y ésteres carboxílicos (Brian S. , et. al). En el caso particular en la síntesis del compuesto (\pm)-**3**, se estudió la reacción de amonólisis que procede mediante la sustitución del metoxilo en el éster metílico por acción del amoníaco en solución metanólica (Ecuación 2). El método general consistió en hacer reaccionar al compuesto racémico 2-(2-oxo-1-



pirrolidinil)propanoato de metilo (\pm) **2** con una solución saturada de amoniacó en metanol, cuando la reacción en agitación se llevó a temperatura ambiente durante 24 horas, después del proceso de aislamiento, se obtuvieron rendimientos sumamente bajos entre el 2 y el 5 %. Cuando la reacción fue sometida a calentamiento a temperatura de reflujo durante 12 horas el rendimiento mejoró ligeramente de 7 a 9 %. Y cuando la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas, y posteriormente se volvió a saturar de amoniacó cada 2 horas durante 8 horas más, el rendimiento mejoró considerablemente aumentando a un 39 a 40 %. Los resultados así obtenidos, mostraron que la temperatura no era determinante para la reacción, considerando que la concentración de amoniacó sería de mayor importancia sobre el rendimiento,

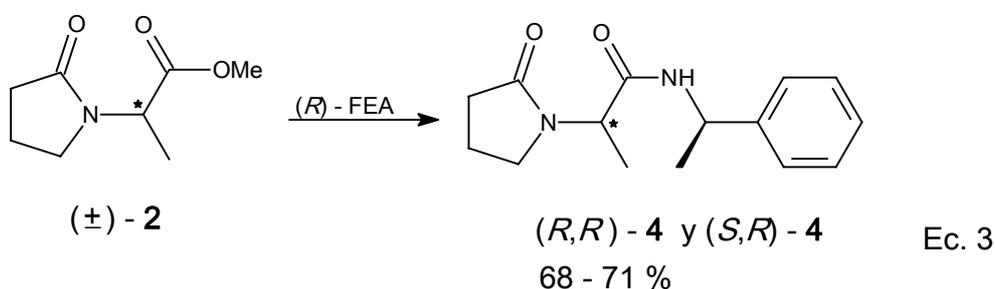
Finalmente, el producto fue obtenido en rendimientos de 92 al 98 % cuando la reacción se realizó en metanol saturado de amoniacó a temperatura ambiente, y después de 24 horas la mezcla de reacción fue saturada nuevamente con amoniacó y continuando la agitación por 8 horas más. Además de incluir en el tratamiento final de la muestra el uso de una mezcla acetato de etilo/éter etílico en baño de hielo para la precipitación del producto.

El análisis espectroscópico de esta amida (\pm)-**3** se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo (Figuras 8, 9, 10 y 11). El espectro de masas muestra el ion molecular 156 uma que corresponde al producto esperado, el espectro de IR muestra las bandas características de N-H de amida en 3300 y 3136 cm^{-1} , C=O de amida en 1665 cm^{-1} y C=O de lactama en 1695 cm^{-1} presentes en el compuesto. En el espectro de RMN ^1H se observan las señales en 6.3 y 6.7 ppm simples y



anchas que corresponden a los hidrógenos de la amida primaria formada por la reacción con amoníaco, a diferencia de la materia prima que presentaba una señal en 3.7 ppm correspondiente a los hidrógenos del metilo del grupo éster. Y en el espectro de RMN ^{13}C , el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula C=O amida. Con lo cual se comprueba que se obtuvo el compuesto esperado y se procedió a realizar el escalamiento correspondiente para obtener la cantidad necesaria, para la realización posterior de las pruebas biológicas.

Síntesis de (*R,R*)- y (*R,S*)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-*N*-(1-feniletíl)propanamida, [(*R,R*)-**4** y (*R,S*)-**4**].



Los compuestos diastereoisoméricos (*R,R*)-**4** y (*R,S*)-**4** fueron preparados mediante la propuesta de síntesis descrita en el esquema 2; así, por tratamiento del precursor (\pm)-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanoato de metilo (\pm)-**2**, con la amina quiral (*R*)-feniletilamina [(*R*)-FEA] mediante una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo carboxilo del éster (Ecuación 3) el compuesto esperado fue obtenido hasta con un rendimiento del 71 % en el mejor de los casos. El estudio de esta reacción inició haciendo reaccionar el éster con una cantidad



equivalente de la amina a temperatura de reflujo de metanol como disolvente durante 72 horas, obteniendo rendimientos del 18 al 20 %. Con la experiencia en la síntesis de la amida **3**, se consideró que el incremento de la concentración de la (*R*)-FEA traería consigo un incremento en el rendimiento de la reacción. En efecto, cuando se emplearon dos equivalentes de la (*R*)-FEA con respecto al éster, el rendimiento mejoró a 40-44% empleando el mismo tratamiento para recuperar el producto del crudo de reacción. Finalmente, y tomando en cuenta que la (*R*)-FEA es de mucho de mayor tamaño que el amoniaco, la temperatura sería un factor importante en la reacción; empleando la misma proporción 2:1 (*R*)-FEA - éster **3** respectivamente y eliminando el metanol empleado como disolvente, para de esta manera incrementar la temperatura de reacción a 160 °C, con esta modificación se logró disminuir drásticamente el tiempo requerido para la formación del producto de 72 horas a 8 horas, además de que la cantidad formada fue mayor, obteniendo un rendimiento del 68 al 71 % de la mezcla diastereoisomérica en forma de cristales blancos, y que lamentablemente hasta el momento no ha sido posible separar.

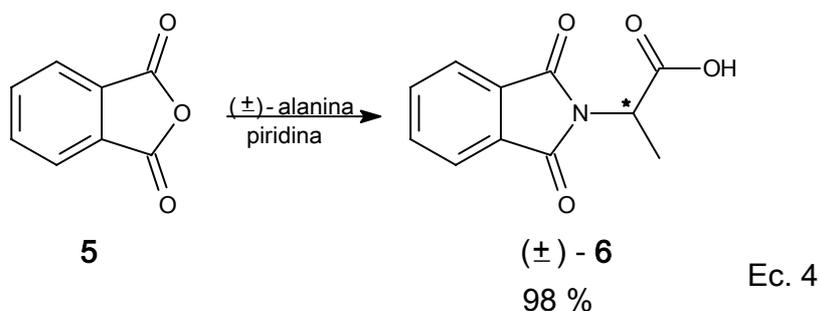
El análisis espectroscópico de este producto se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo (FIGURA 12, 13, 14 y 15). El espectro de masas muestra el ion molecular 260 uma que corresponde al producto esperado. En el espectro de IR se observan las bandas características de los grupos C=O de amida en 3246 y C=O de lactama en 1659 cm⁻¹. En el espectro de RMN ¹H se observa la desaparición de la señal correspondiente a los hidrógenos del metoxilo del éster presentes en la materia prima compuesto **3** y la aparición de señales en 4.9 - 5.0



ppm correspondientes al hidrógeno del metino del fragmento de la feniletilamina, así como las señales correspondientes a cinco hidrógenos aromáticos en 7.2 - 7.3 ppm, lo que comprueba que se llevó a cabo la sustitución del grupo éster por la feniletilamina y corresponden con lo que presenta la estructura; para RMN¹³C el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula. Con lo cual, se comprueba que se obtuvo el compuesto esperado y se procede a realizar el escalamiento correspondiente para obtener la cantidad necesaria para la realización posterior de las pruebas biológicas.

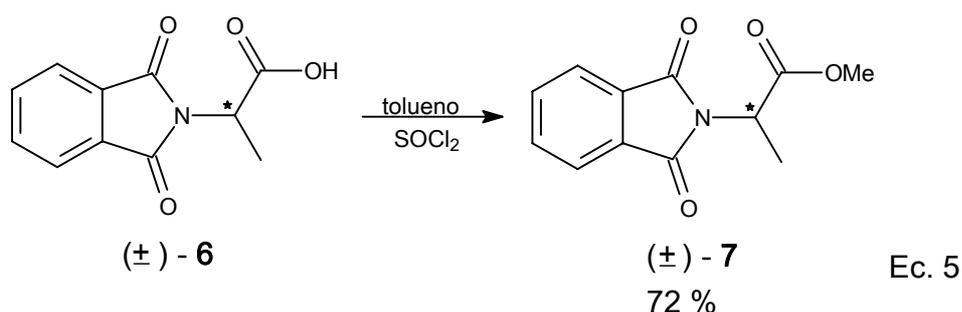
Síntesis de (±)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanamida, [(±)-**9**].

Para obtener el compuesto **9**, se estudió la propuesta de síntesis descrita en el esquema 3. Así, los intermediarios (±)-**6** y (±)-**7** requeridos se obtuvieron de acuerdo al procedimiento modificado descrito por (Reyes, 2000). De esta manera, la reacción de anhídrido ftálico y (±)-alanina en presencia de piridina dio lugar al compuesto **6** en un rendimiento del 98 % (Ecuación 4), con un p. f. 167 – 168 °C; (Reyes, 2000), el cual fue utilizado para la preparación de (±)-**7** sin requerir de purificación.

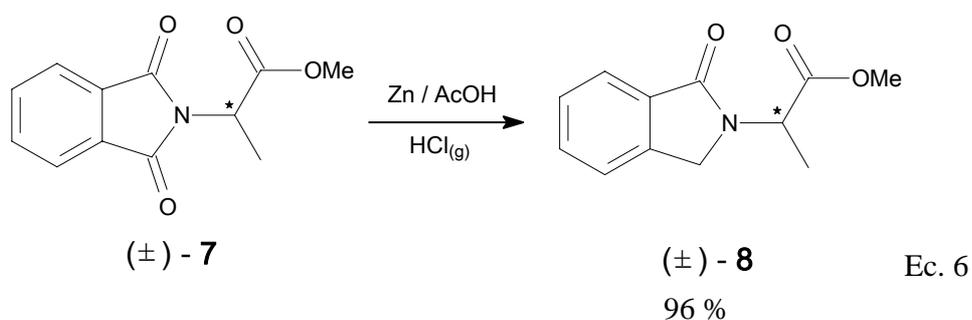




El compuesto (\pm)-**7** fue preparado mediante la esterificación de (\pm)-**6** a través del cloruro del ácido correspondiente no aislado, por acción de cloruro de tionilo y metanol en un 72 % de rendimiento (Ecuación 5).



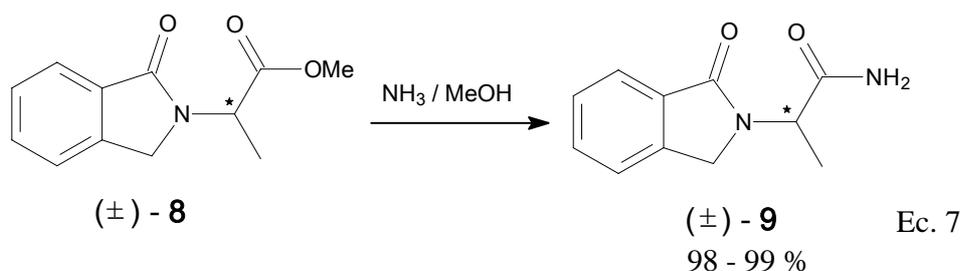
Siguiendo un procedimiento general descrito por (Reyes, 2000) en la reducción de anhídrido ftálico para la obtención de ftalida, la reducción de (\pm)-**7** fue realizada empleando zinc en ácido acético saturado de cloruro de hidrógeno de donde se obtuvo la lactama (\pm)-**8** deseada con un rendimiento del 96% (Ecuación 6).



El análisis espectroscópico de este intermediario (\pm)-**8** se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo (Figuras 16 y 17). El espectro de RMN ^1H muestra



señales en 1.7 ppm correspondientes a los tres hidrógenos del grupo metilo, en 3.7 ppm perteneciente a los tres hidrógenos del metilo del éster, en 4.5 ppm que corresponden a los hidrógenos bencílicos y de 7.7 - 7.9 ppm se presentan las señales que corresponden a los hidrógenos aromáticos; para RMN ^{13}C el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula. Con lo cual se comprueba que se obtuvo el compuesto esperado y se procede a realizar el escalamiento correspondiente para obtener la cantidad necesaria de intermediario para realizar las síntesis del intermediario (\pm)-**9**.



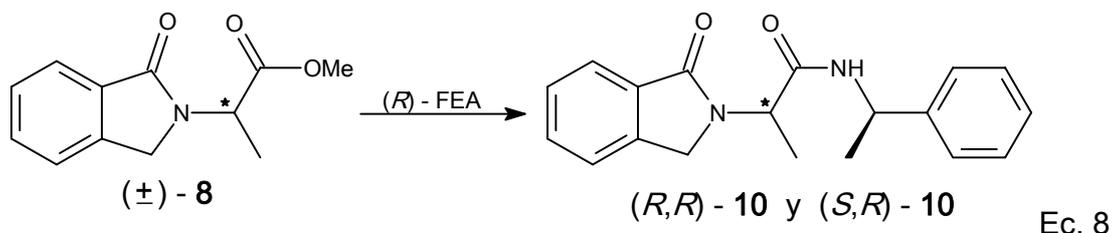
Finalmente, el compuesto (\pm)-**9** se preparó de manera similar al compuesto (\pm)-**3** (Ecuación 7). En este caso, las condiciones óptimas se lograron cuando la reacción se efectuó en metanol saturado de amoníaco a temperatura ambiente y volviendo a saturar a las 24 horas con burbujeo de amoníaco y un tratamiento final de la muestra por evaporación del disolvente y el exceso de amoníaco con vacío, proceso por el cual el rendimiento final fue de 98 a 99 % de producto puro.

El análisis espectroscópico de este producto (\pm)-**9** se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo (Figuras 18, 19, 20 y 21). El espectro de masas muestra el ion molecular 204 uma que corresponde al producto esperado. En el espectro de IR se observan las bandas características de los grupos N-H de



amida en 3320 y 3168.4 cm^{-1} , el C=O de amida en 1658 cm^{-1} y el del C=O de la lactama en 1693 cm^{-1} presentes en el compuesto. En el espectro de RMN ^1H muestra señales en 5.4 y 6.4 ppm simples y anchas que corresponden a los hidrógenos de la amida primaria formada por la reacción con amoníaco, a diferencia de la materia prima que presentaba una señal en 3.7 ppm correspondiente a los hidrógenos del metilo unido al grupo éster. En el espectro de RMN ^{13}C el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula. Una vez caracterizado el compuesto y con el procedimiento optimizado se procedió a realizar el escalamiento correspondiente para obtener la cantidad necesaria para la realización posterior de las pruebas biológicas.

Síntesis de (*R,R*)- y (*R,S*)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-*N*-[1-eniletil]propanamida, [(*R,R*)-**10** y (*R,S*)-**10**].



La mezcla diastereoisomérica (*R,R*)-**10** y (*R,S*)-**10** se obtuvo siguiendo la metodología utilizada para la preparación de la mezcla de diastereoisómeros (*R,R*)-**4** y (*R,S*)-**4** (Esquema 4 y Ecuación 8). En este caso se logró la obtención de la mezcla diastereoisomérica y la separación de uno de los diastereoisómeros del compuesto **10**. El compuesto cristalino de p. f. 143 °C y un *R_f* de 0.47



(AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4) se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente el 50%. Del filtrado se recuperaron, después de eliminar el disolvente, 2.25 g de un aceite viscoso color amarillo translúcido con el mismo R_f de 0.47 (AcOEt/Hexano/Cloroformo, 1.5:0.6:0.4).

El análisis espectroscópico para ambos compuestos se incluye en el anexo (Figura 22, 23, 24 y 25 para el compuesto sólido y Figuras 26, 27 y 28 para el compuesto líquido). El espectro de masas muestra el ion molecular 308 uma y un patrón de fragmentación idéntico tanto para el diastereoisómero sólido como para el líquido y concuerdan con lo esperado para ambos diastereoisómeros. Así mismo, en el espectro de IR de ambos se observan las bandas características de los grupos N-H de amida en 3322 cm^{-1} y C=O de amida en 1658 cm^{-1} y C=O de lactama en 1686 cm^{-1} . Del espectro de RMN ^1H para el diastereoisómero sólido, se observan una señal doble en 1.4 ppm que corresponden al $-\text{CH}_3$ del fragmento de la feniletilamina, otra doble en 1.5 ppm que corresponde al $-\text{CH}_3$ en posición alfa al carbonilo, una señal simple y ancha en 6.9 ppm que corresponde a un hidrógeno del grupo amida y de 7.2 – 7.8 ppm señales múltiples que corresponden a nueve hidrógenos aromáticos, lo que comprueba que se llevó a cabo la sustitución del grupo éster por la feniletilamina y corresponden con lo que presenta la estructura. En el espectro de RMN ^{13}C el número de señales en el espectro corresponde con el número de carbonos presentes en la molécula.

Para la mezcla de diastereoisómeros los espectros obtenidos muestran gran similitud en los resultados, solo se presenta una pequeña desviación que se debe a un arreglo espacial diferente, sin embargo no fue posible identificar claramente



las señales debido a la presencia del otro compuesto, por lo que los datos mostrados son solamente una aproximación a lo obtenido en los espectros.

El producto restante, se obtuvo como una mezcla de los diastereoisómeros *RR* y *RS* enriquecido de alguno de ellos, ya que se requieren otros estudios para asignar inequívocamente la configuración absoluta de ambos diastereoisómeros

Síntesis de (1*S*^{*}, 3*S*^{*}, 9*bS*^{*})-3-(aminocarbonil)-9*b*-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-1-carboxilato de etilo, (1*S*^{*}, 3*S*^{*}, 9*bS*^{*}- **12**).

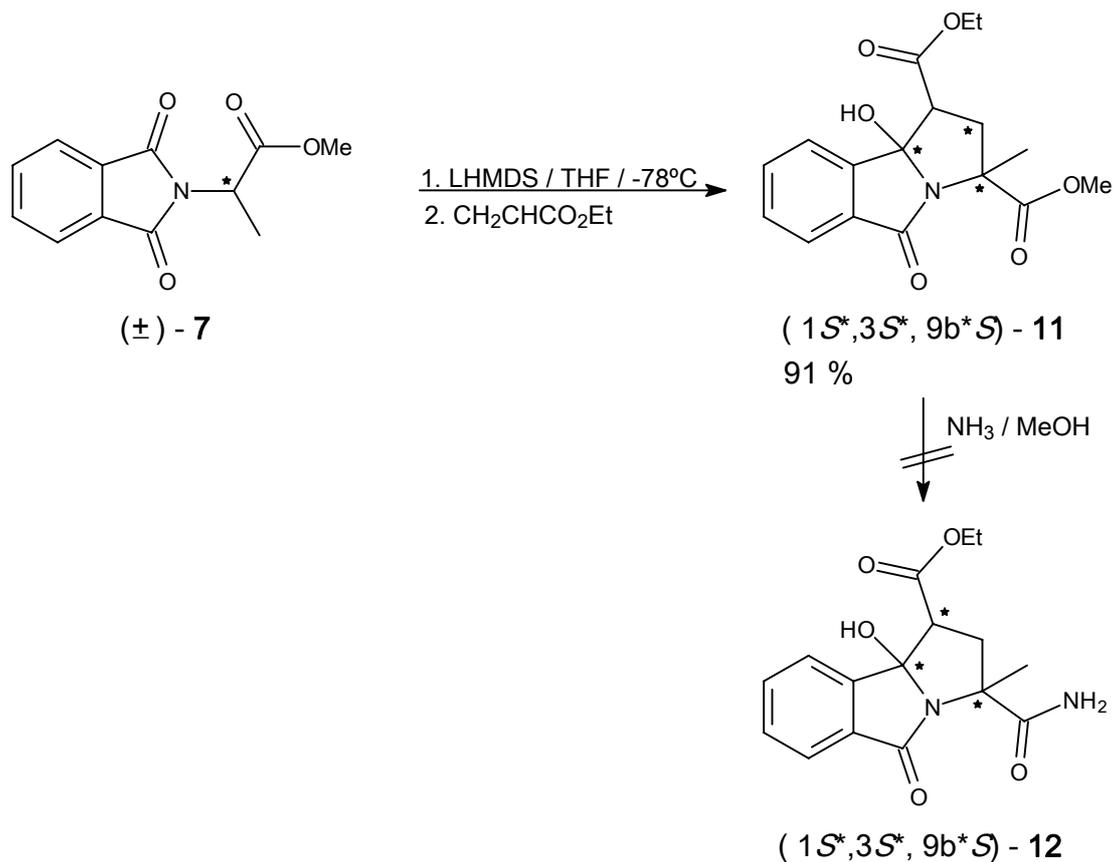
El intermediario (1*S*^{*}, 3*S*^{*}, 9*bS*^{*})-**11** se preparó vía las condiciones reportadas en la literatura Reyes 1999 basada en un proceso de tipo *tandem* de adición de Michael-condensación intramolecular de (±)-**7** con acrilato de etilo obteniendo un 91% de rendimiento (Esquema 5 y 6).

La caracterización del compuesto se realizó con base al p. f. siendo el experimental de 136 °C y el reportado de 136-137 °C. Así mismo, los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados Reyes 1999.

Por último, después de varios intentos por formar la amida (1*S*^{*}, 3*S*^{*}, 9*bS*^{*}- **12**) siguiendo la metodología empleada en la síntesis de los compuestos (±)-**3** y (±)-**9**, la cantidad del producto aislado obtenido bajo dichas condiciones no ha sido suficiente para su análisis espectroscópico. El bajo rendimiento se debe a que bajo las condiciones empleadas, NH₃-metanol a temperatura ambiente, la reacción no procede; en este caso la regioselectividad y quimoselectividad esperadas no se observa dado a que el sustrato **11** presenta otros grupos (éster etílico, éster metílico y un α-aminoalcohol) que también pueden reaccionar con el amoníaco, lo cual se manifiesta por la formación de varios compuestos cuando se eleva la



temperatura de reacción. Por lo anteriormente expuesto, se considera la necesidad de estudiar en un futuro otras condiciones de reacción para lograr obtener la amida **12**.



Esquema 6. Secuencia de reacciones para la obtención de la amida **12**.



VII. CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados experimentales se concluye que:

Se cumple con los objetivos establecidos para la síntesis química y optimización del método de síntesis de los cinco compuestos análogos de Piracetam que contienen en su estructura el núcleo racetam y sus intermediarios.

Se encontraron las condiciones óptimas para obtener con mejores rendimientos los intermediarios y los compuestos (\pm)-**3**, (*R,R*)-**4** y (*R,S*)-**4**, (\pm)-**9**, (*R,R*)-**10** y (*R,S*)-**10**, realizando el escalamiento para obtener 3 g, cantidad de compuesto requerida para la realización posterior de las pruebas biológicas.

Se logró la separación y purificación de uno de los diastereoisómeros del compuesto (*R,R*)-**10** o (*R,S*)-**10**, obteniendo la cantidad necesaria para la realización posterior de las pruebas biológicas.

La mezcla enriquecida (líquido) en uno de diastereoisómeros del compuesto (*R,R*)-**10** o (*R,S*)-**10**, quedando pendiente su purificación, así como el estudio necesario para la asignación de su configuración absoluta.



El análisis espectroscópico de los diastereoisómeros del compuesto (*R,R*)-**10** y (*R,S*)-**10** muestra que efectivamente se trata de dos compuestos con la misma estructura, pero con un arreglo espacial diferente, quedando pendiente la asignación correcta de la configuración absoluta de cada centro en los compuestos.

Se obtuvieron cinco de los productos planteados, los cuales contienen en su estructura el núcleo racetam con posible actividad farmacológica.



VIII. SUGERENCIAS

- Se recomienda realizar las pruebas biológicas de evitación pasiva y perfil neurofarmacológico para comprobar que el núcleo racetam confiere actividad nootrópica a los compuestos sintetizados.
- Se recomienda realizar la separación de los diastereoisómeros de los compuestos sintetizados y realizar las pruebas biológicas con el fin de determinar cuál de ellos presenta el efecto farmacológico deseado.
- Se debe buscar la obtención de cristales adecuados para el análisis cristalográfico por difracción de rayos X y de esta manera comprobar si existe una relación con la distancia interatómica entre los oxígenos de los carbonilos con la actividad farmacológica a la molécula.



ANEXO

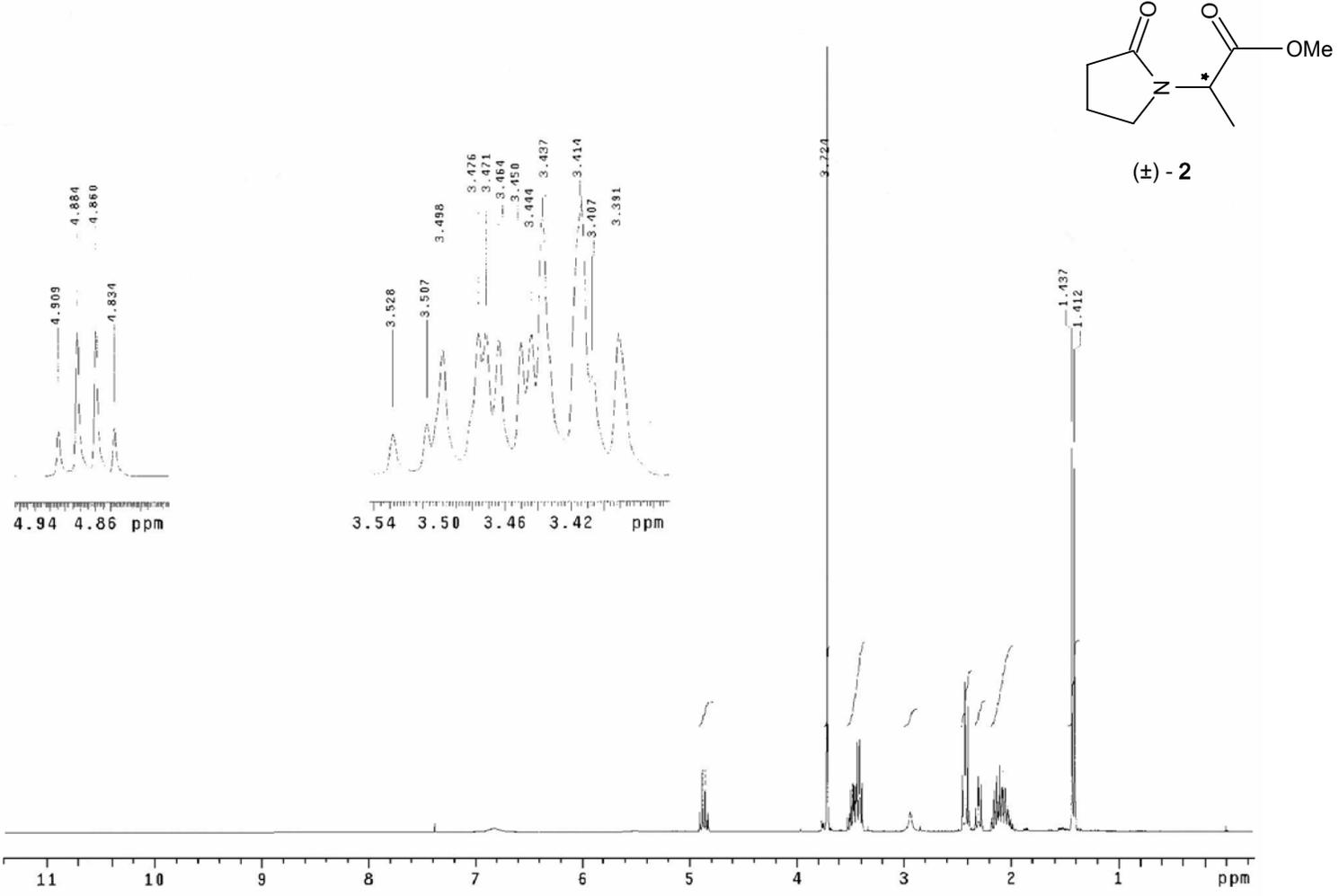


Figura 6. Espectro de RMN ¹H del compuesto (±) – 2.

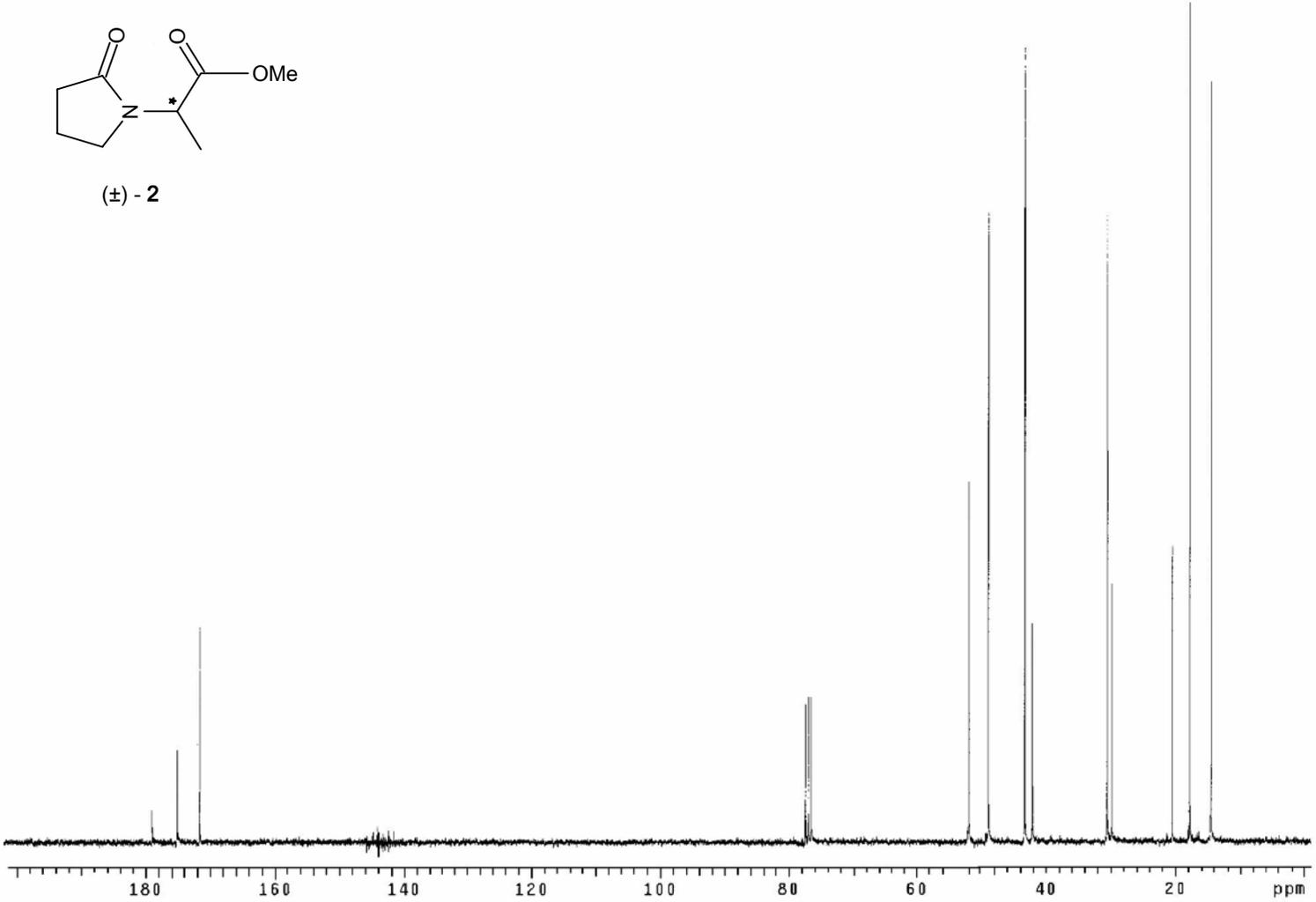


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto (±) – 2.

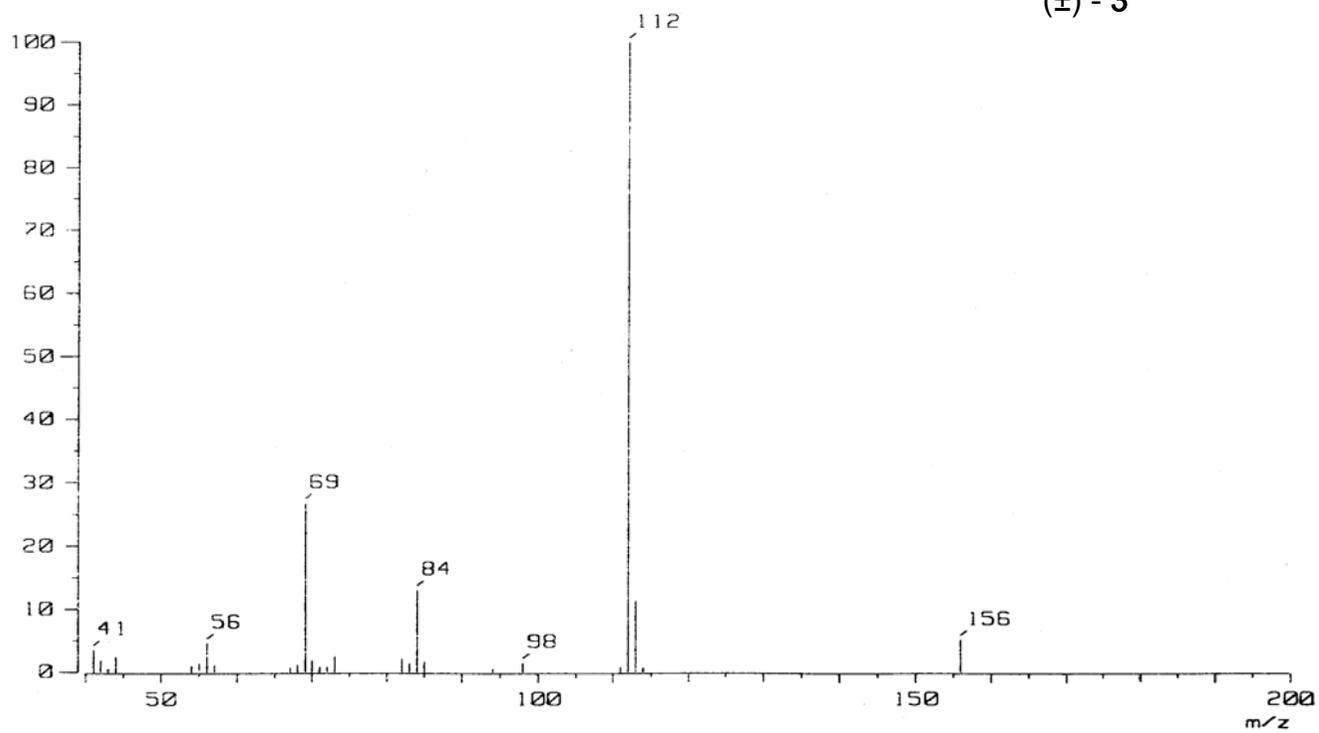
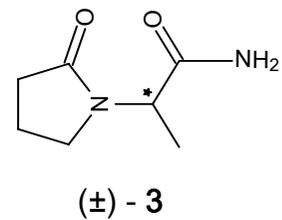
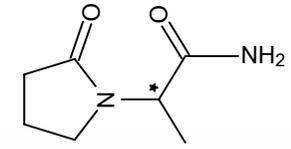


Figura 8. Espectro de Masas del compuesto (±) - 3.



(±) - 3

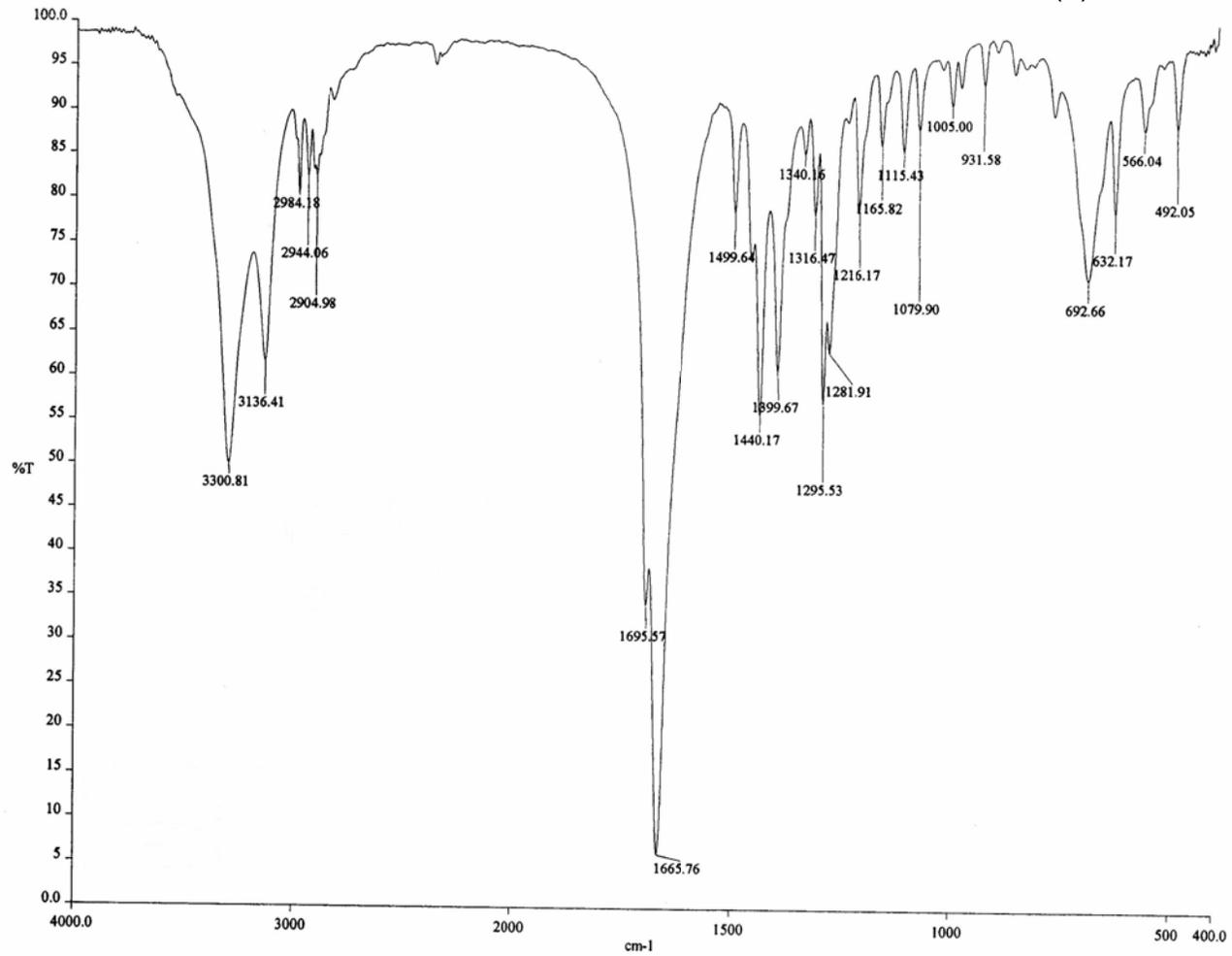


Figura 9. Espectro de Infrarrojo del compuesto (±) - 3.

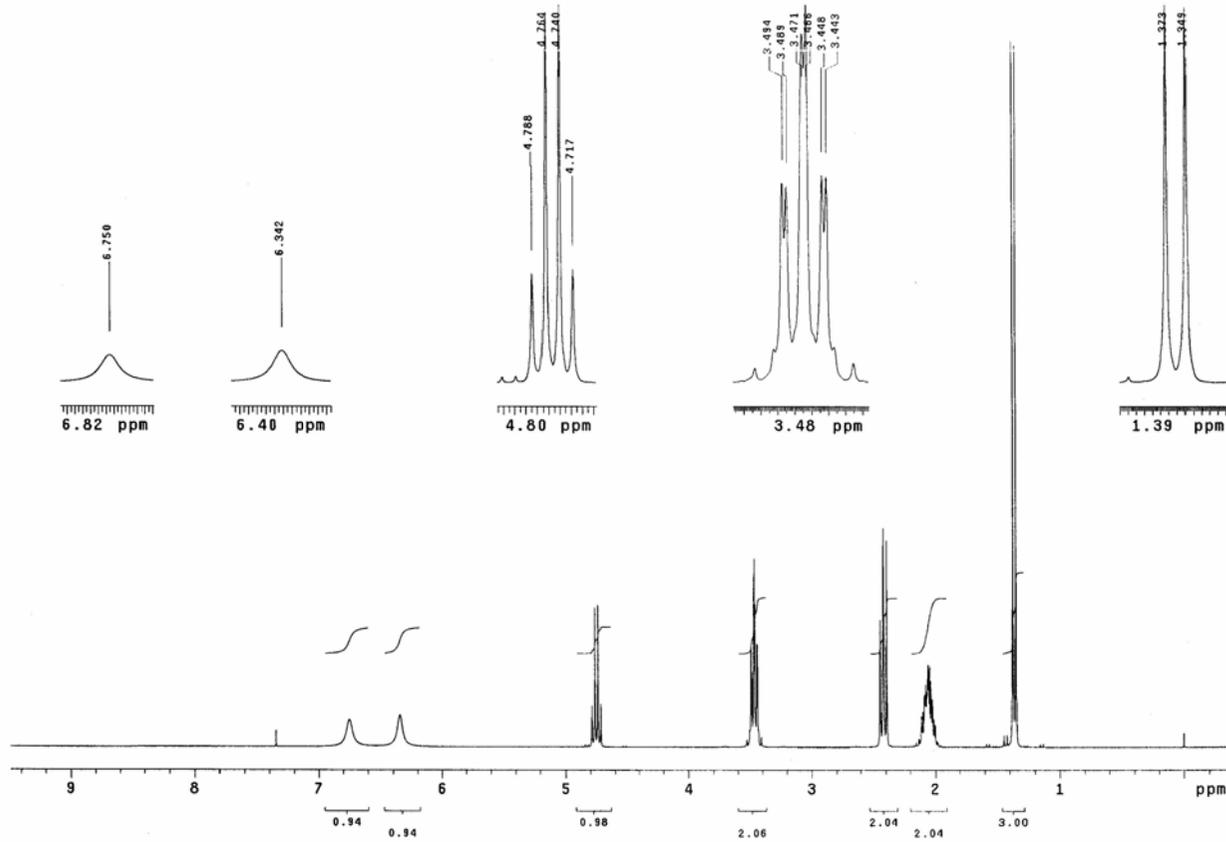
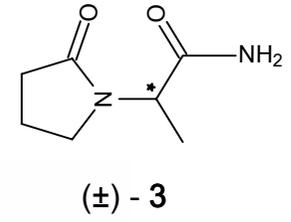


Figura 10. Espectro de RMN ¹H del compuesto (±) - 3.

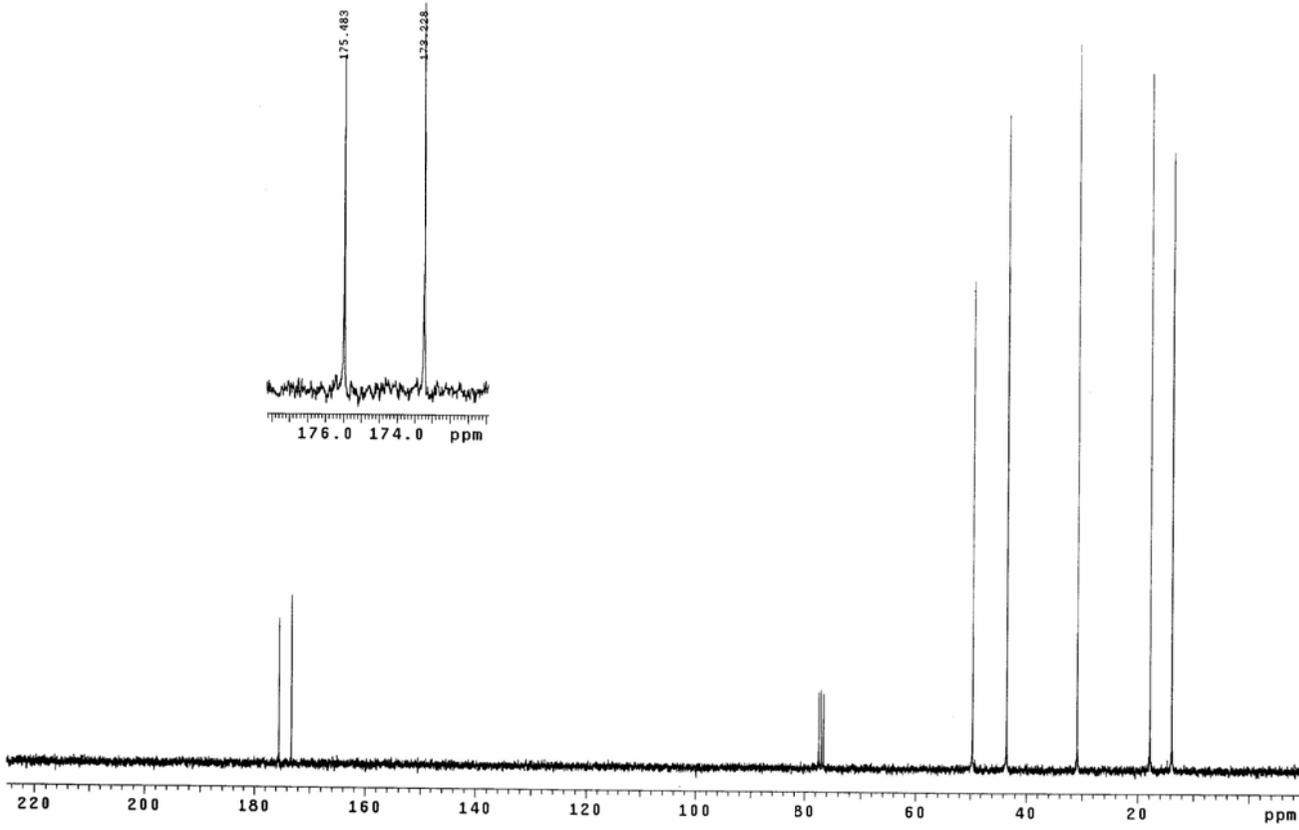
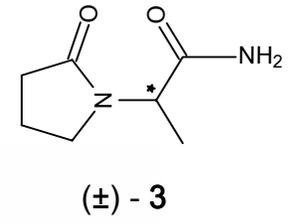
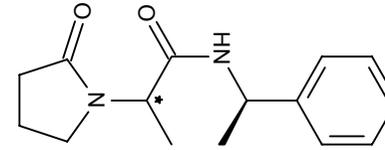


Figura 11. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (±) - 3.



(R,R) - 4 y (R,S) - 4

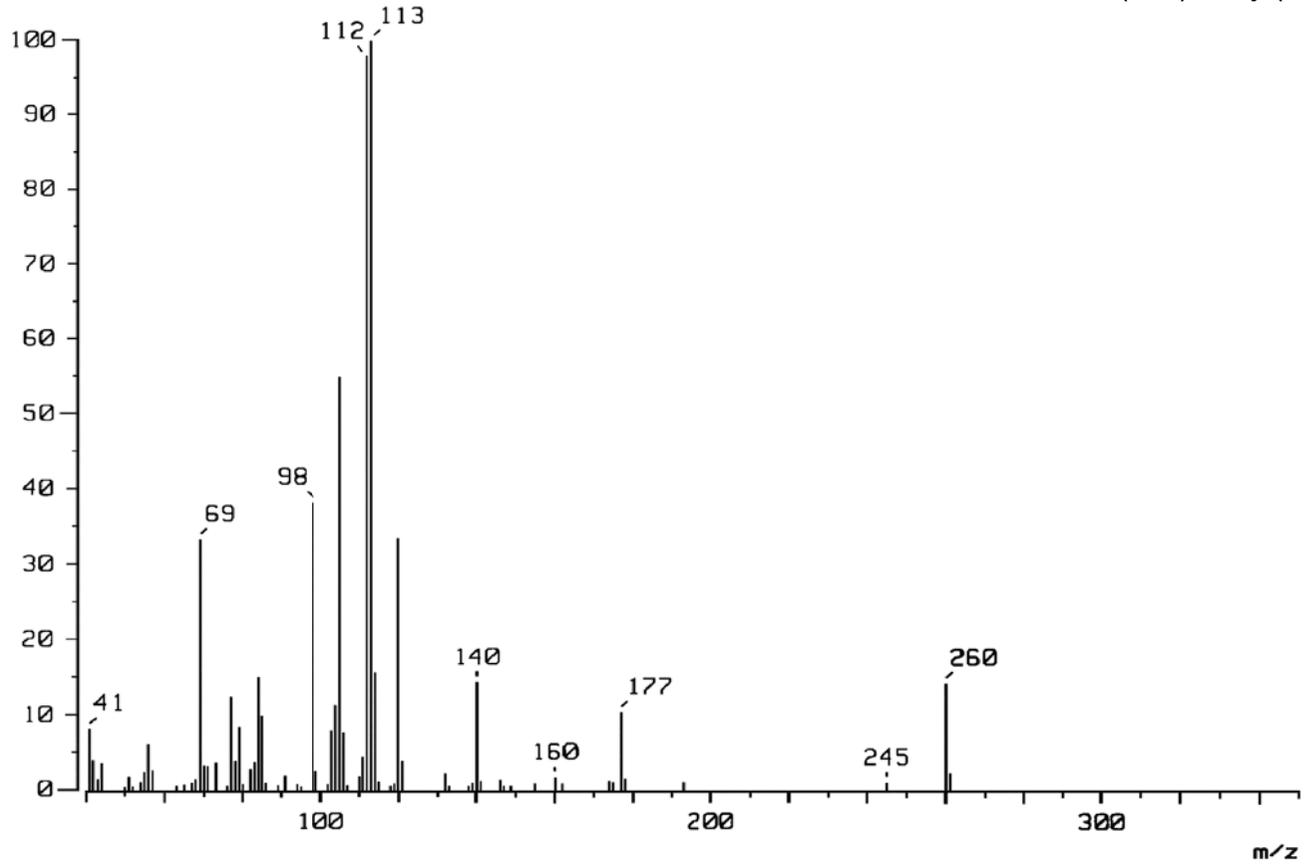
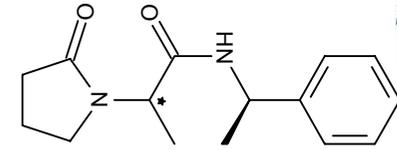


Figura 12. Espectro de Masas del compuesto (R,R) - 4 y (R,S) - 4.



(R,R) - 4 y (R,S) - 4

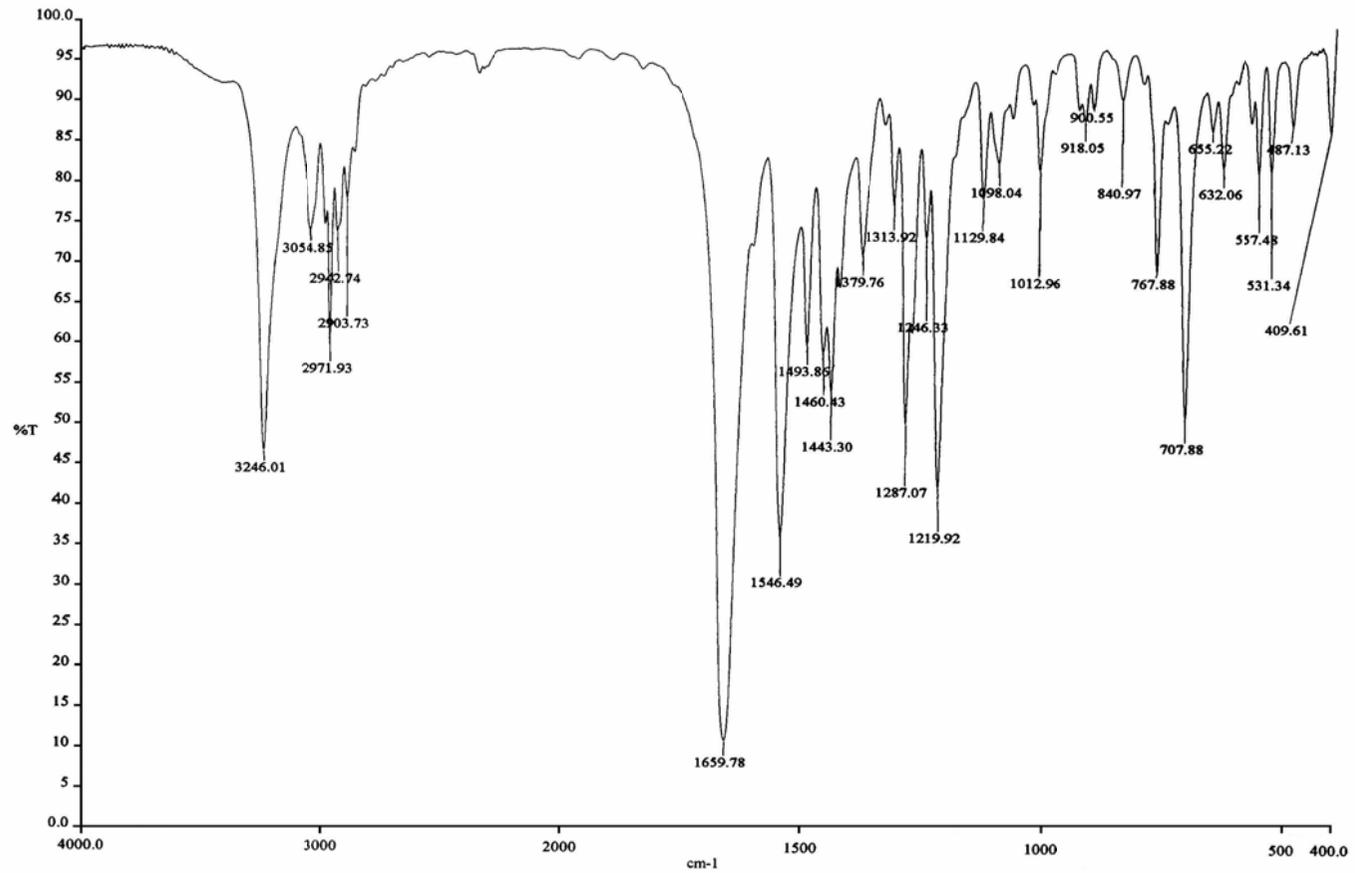
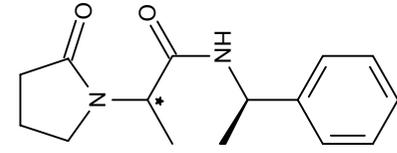


Figura 13. Espectro de Infrarrojo del compuesto (R,R) - 4 y (R,S) - 4.



(R,R) - 4 y (R,S) - 4

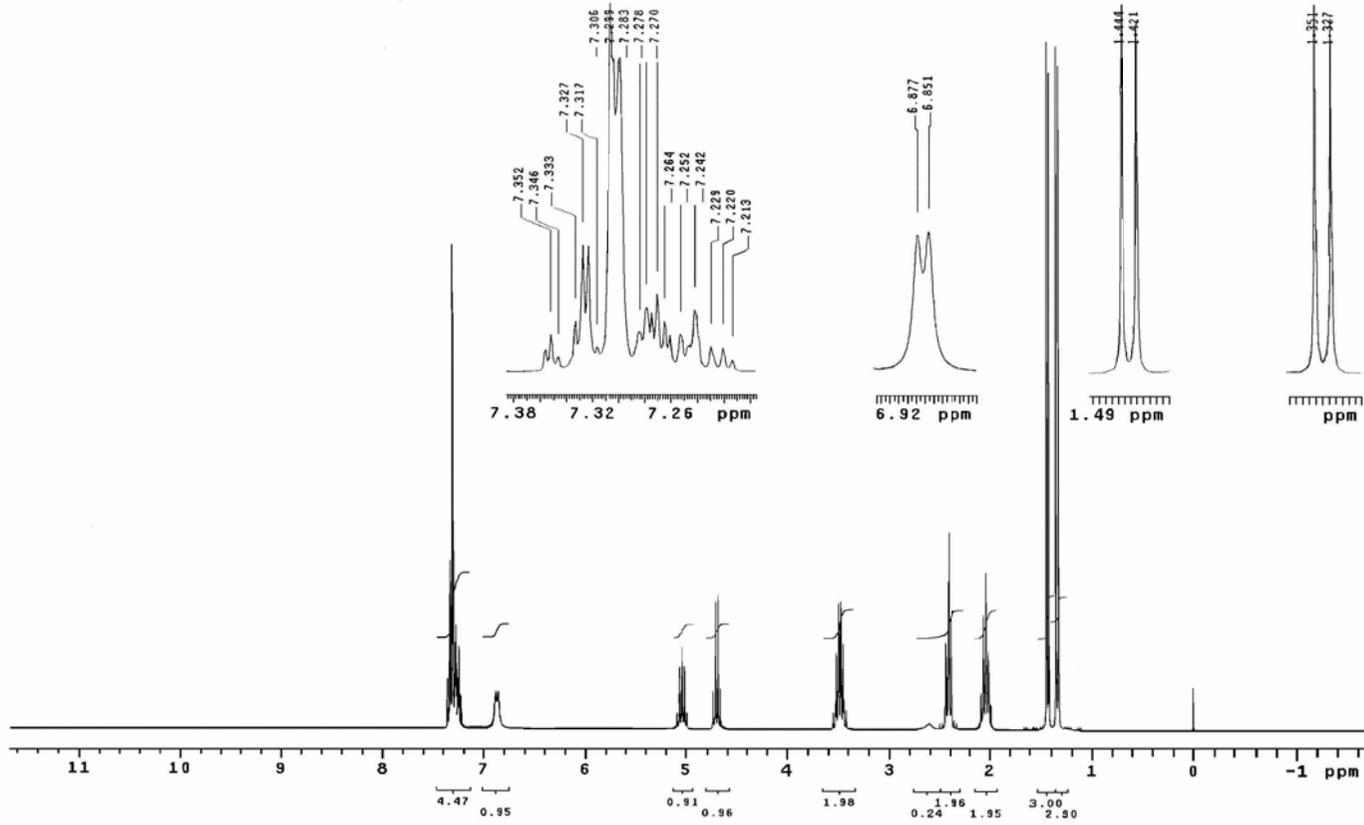


Figura 14. Espectro de RMN ¹H del compuesto (R,R) - 4 y (R,S) - 4.

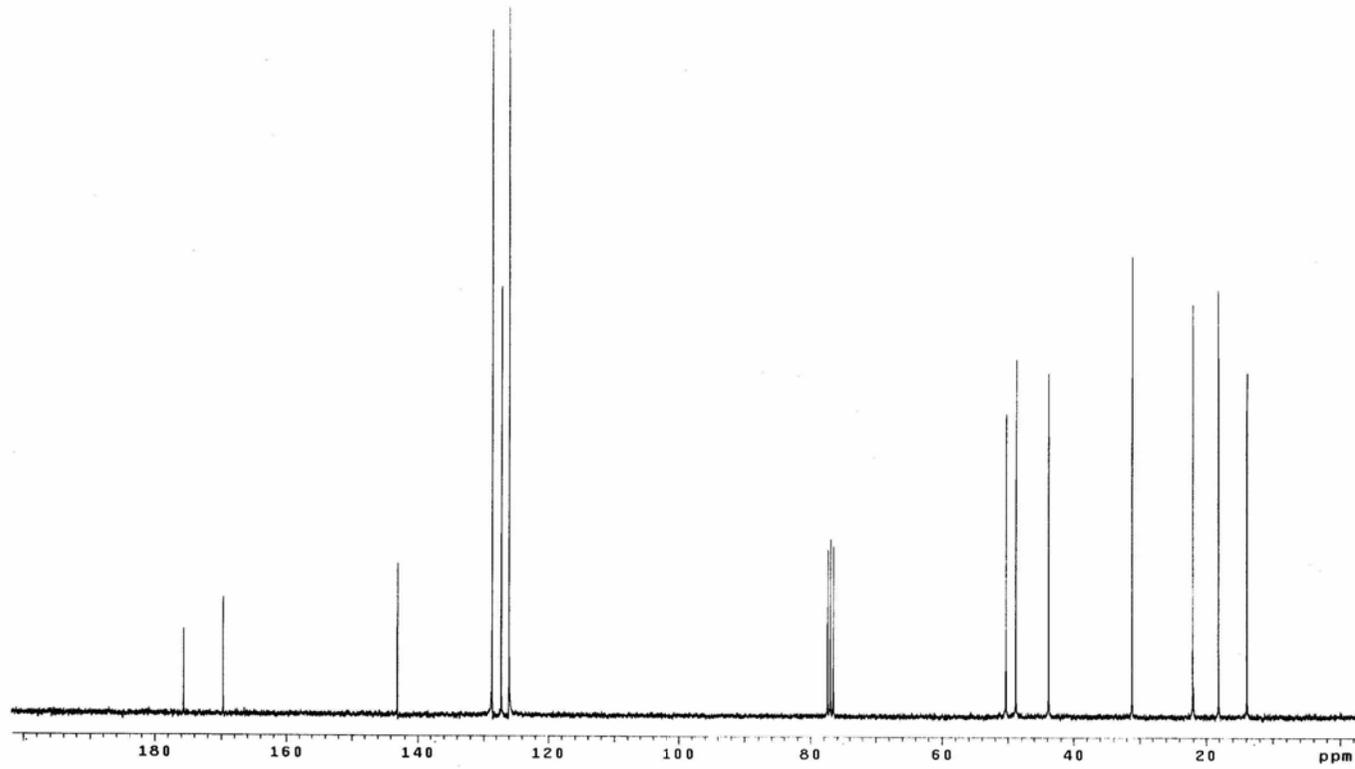
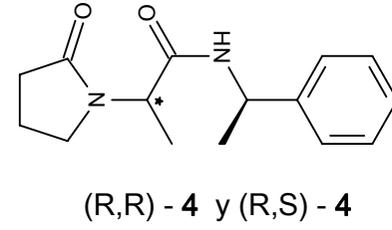


Figura 15. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (R,R) - 4 y (R,S) - 4.

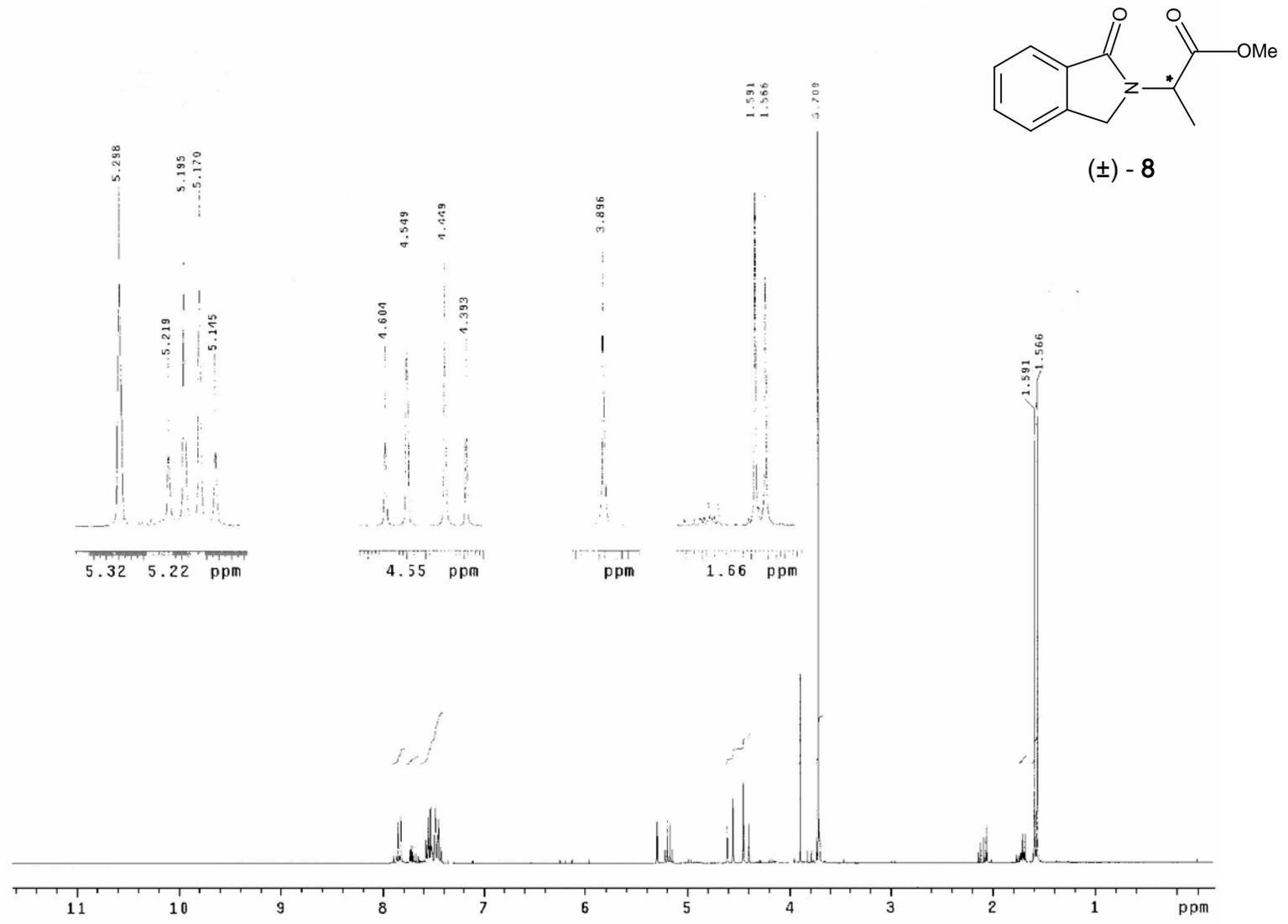


Figura 16. Espectro de RMN ¹H del compuesto (±) – 8.

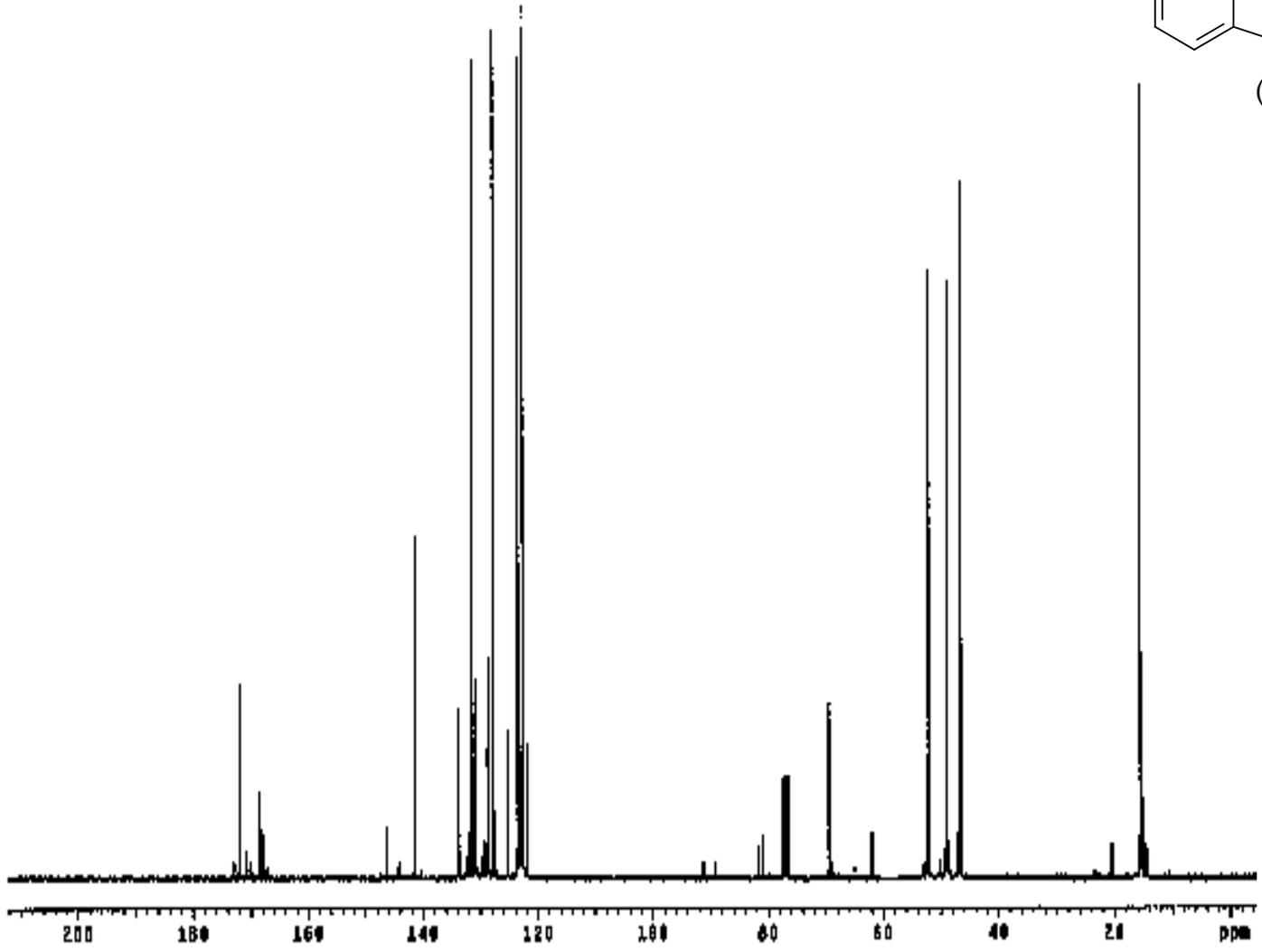
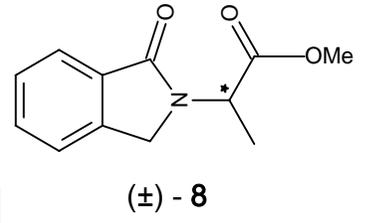


Figura 17. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (±) - 8.

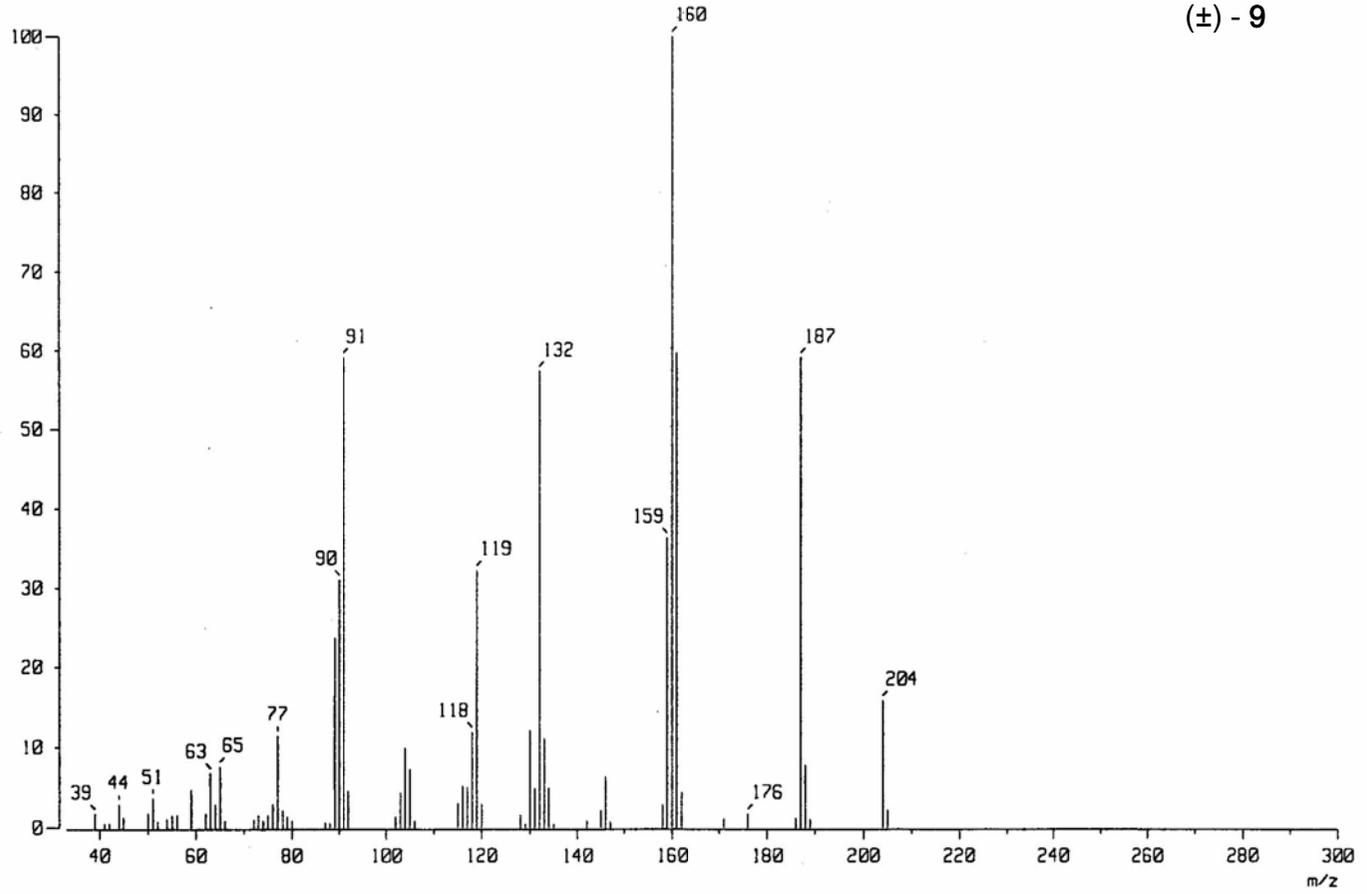
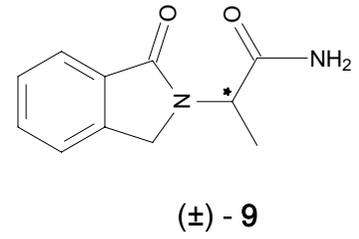


Figura 18. Espectro de Masas del compuesto (±) - 9.

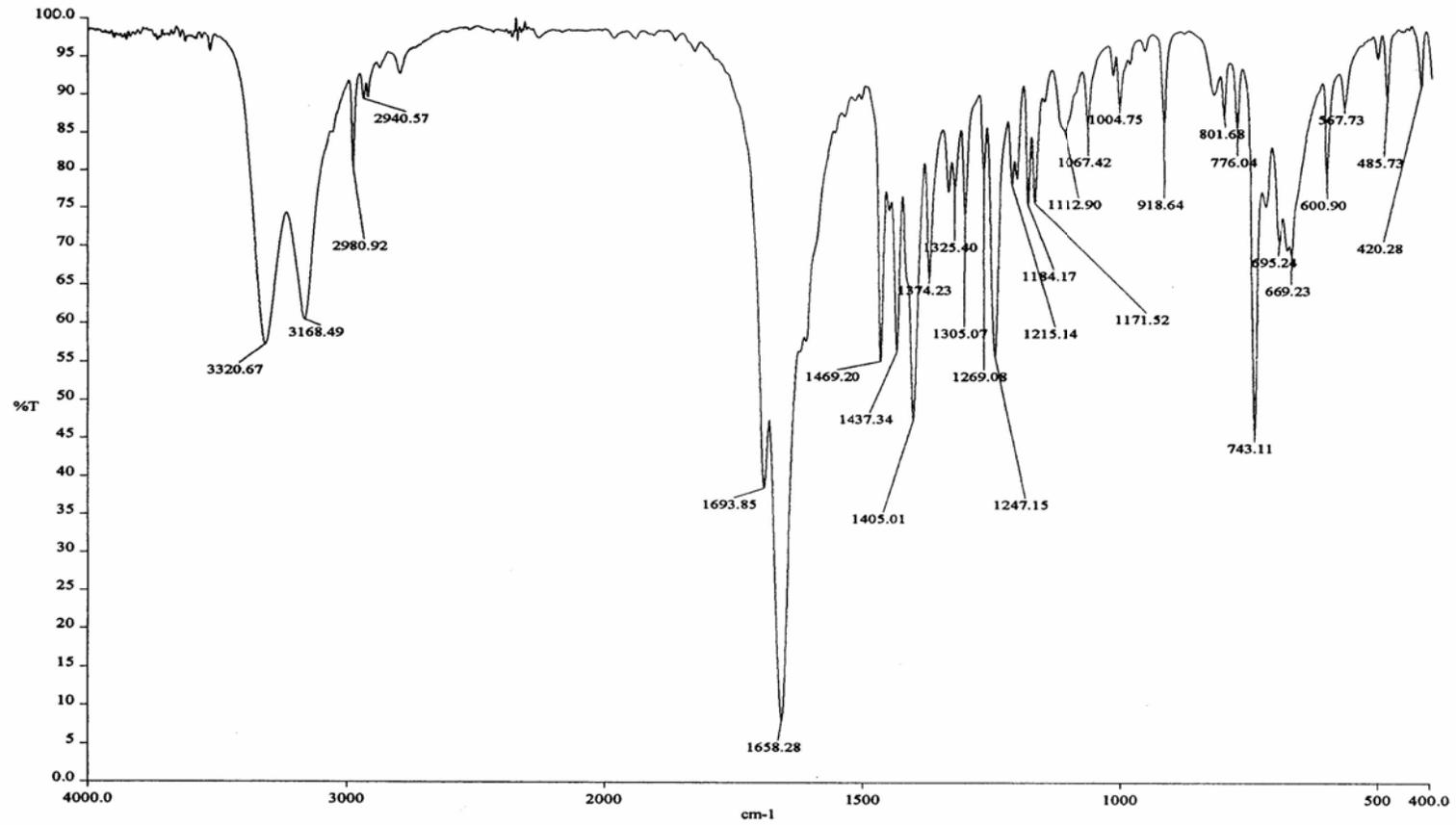
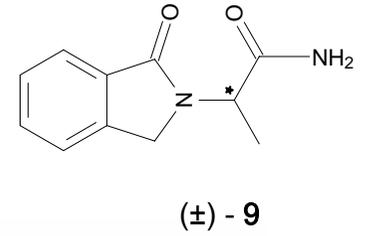


Figura 19. Espectro de Infrarrojo del compuesto (±) - 9.

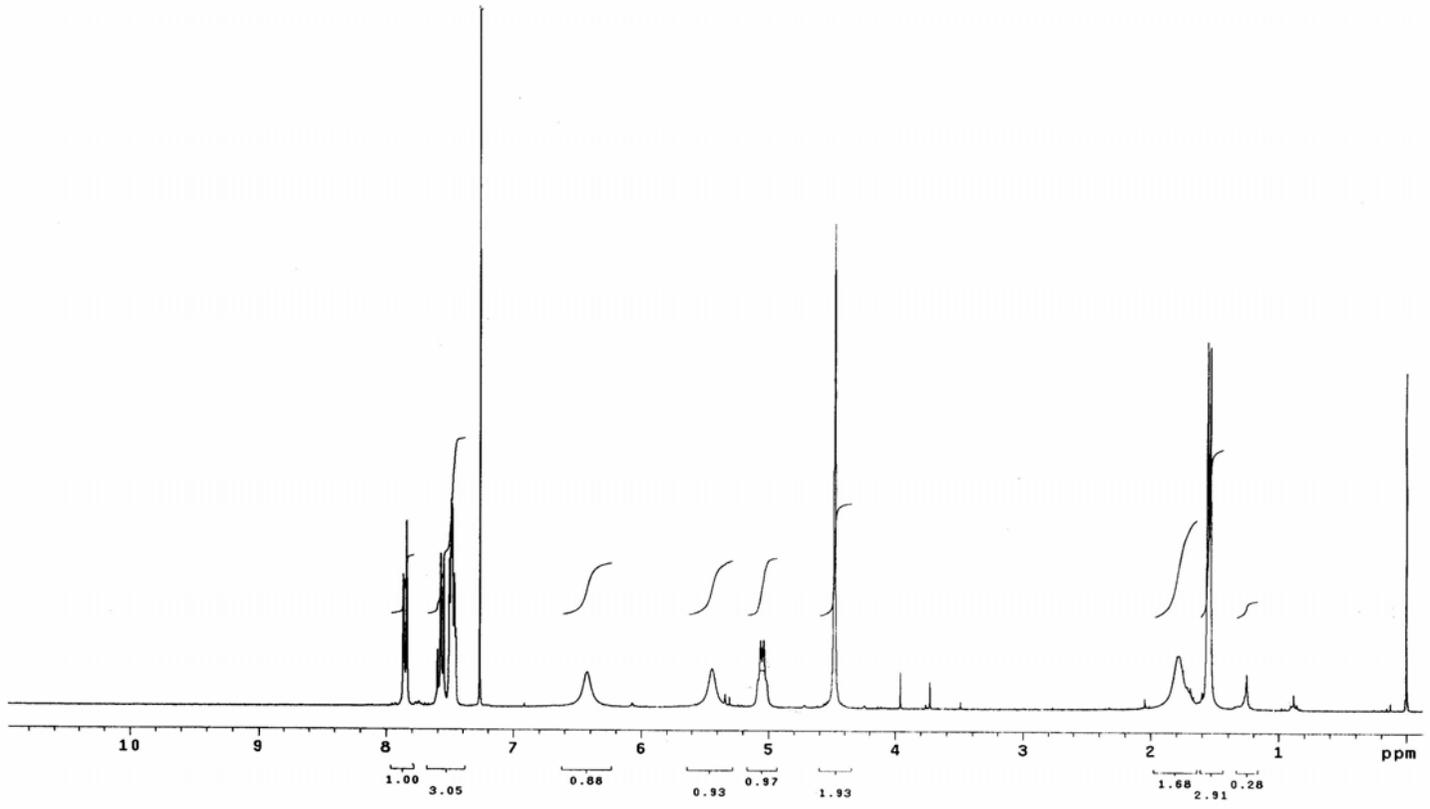
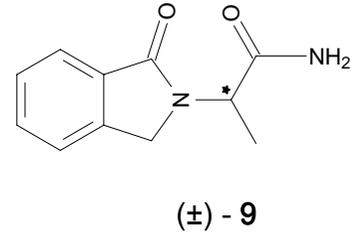


Figura 20. Espectro de RMN ¹H del compuesto (±) - 9.

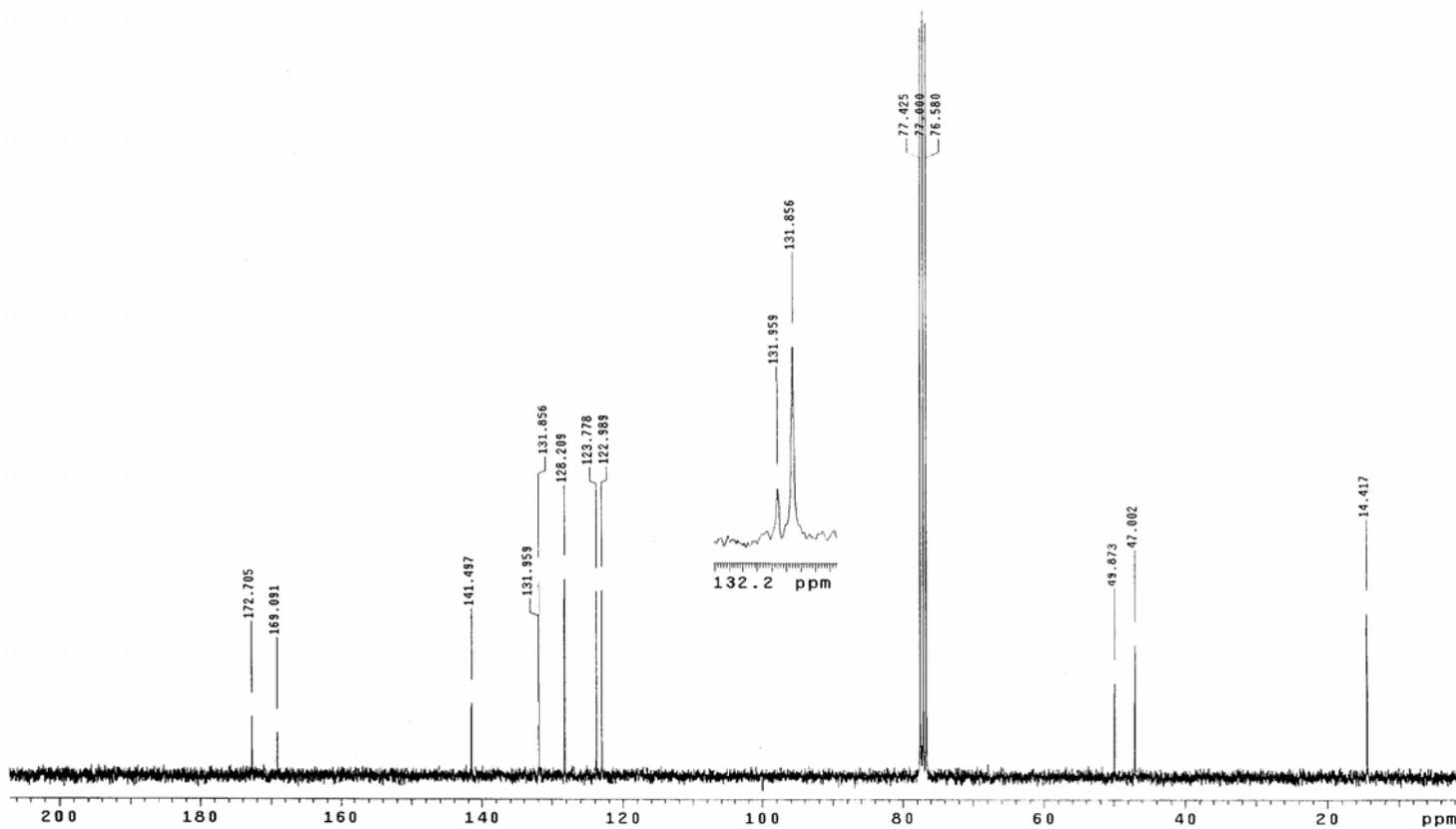
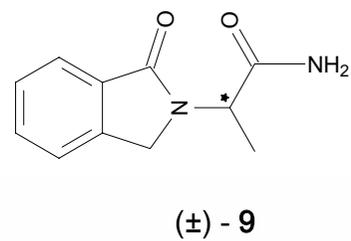
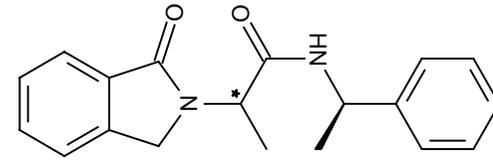


Figura 21. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (±) - 9.



(R,R) - 10 y (R,S) - 10

SOLIDO

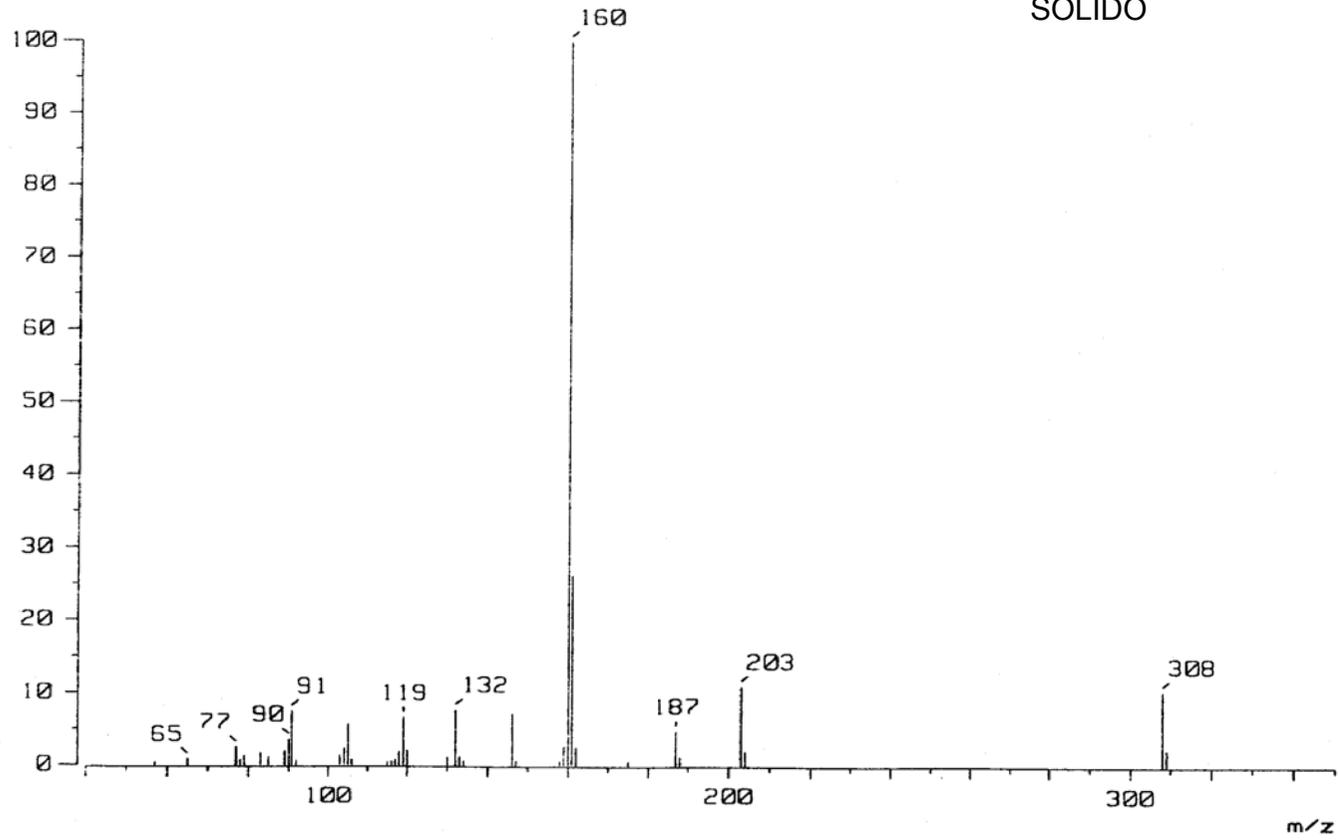
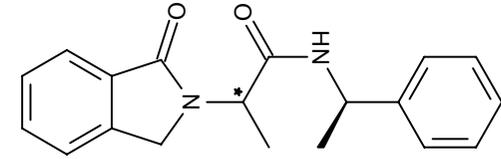


Figura 22. Espectro de Masas del compuesto (R,R) - 10 y (R,S) - 10 (sólido).



(R,R) - 10 y (R,S) - 10
SOLIDO

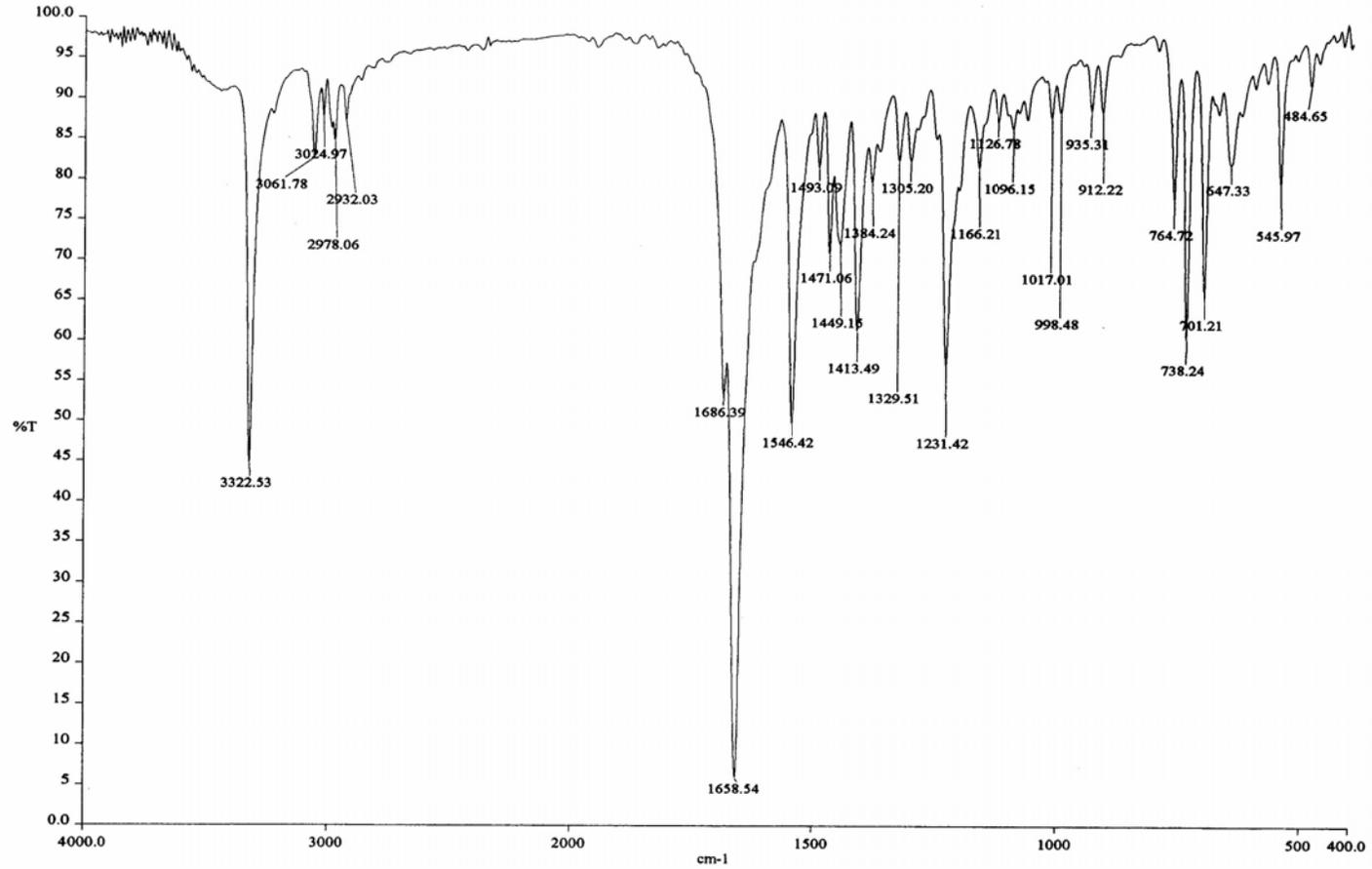
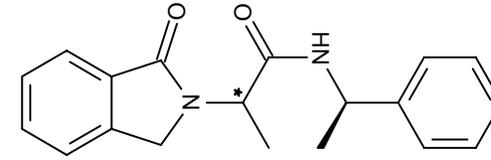


Figura 23. Espectro de Infrarrojo del compuesto (R,R) - 10 y (R,S) - 10



(R,R) - 10 y (R,S) - 10
SOLIDO

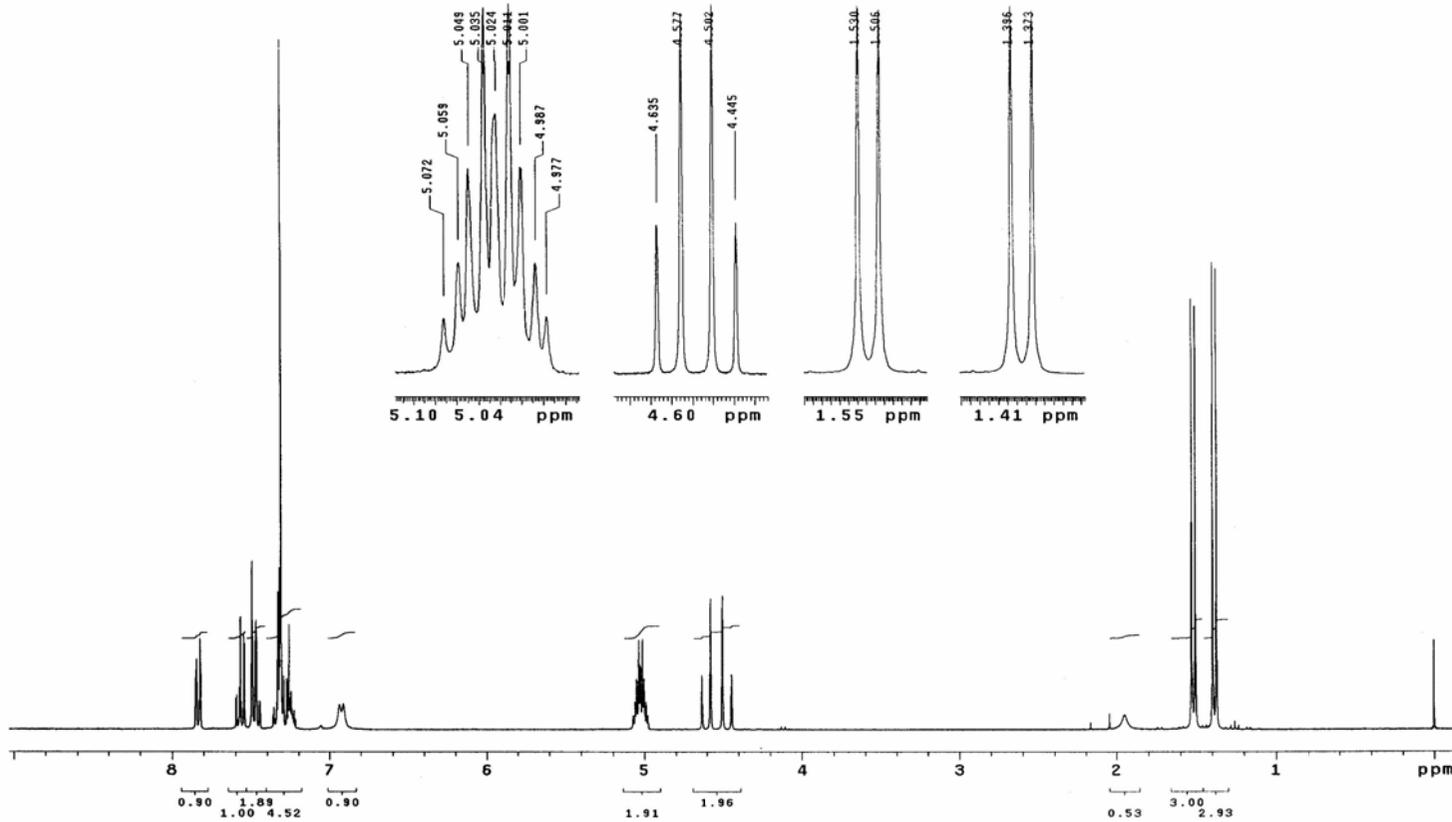
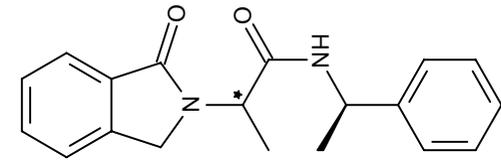


Figura 24. Espectro de RMN ¹H del compuesto (R,R) - 10 y (R,S) - 10 (sólido).



(R,R) - 10 y (R,S) - 10
SOLIDO

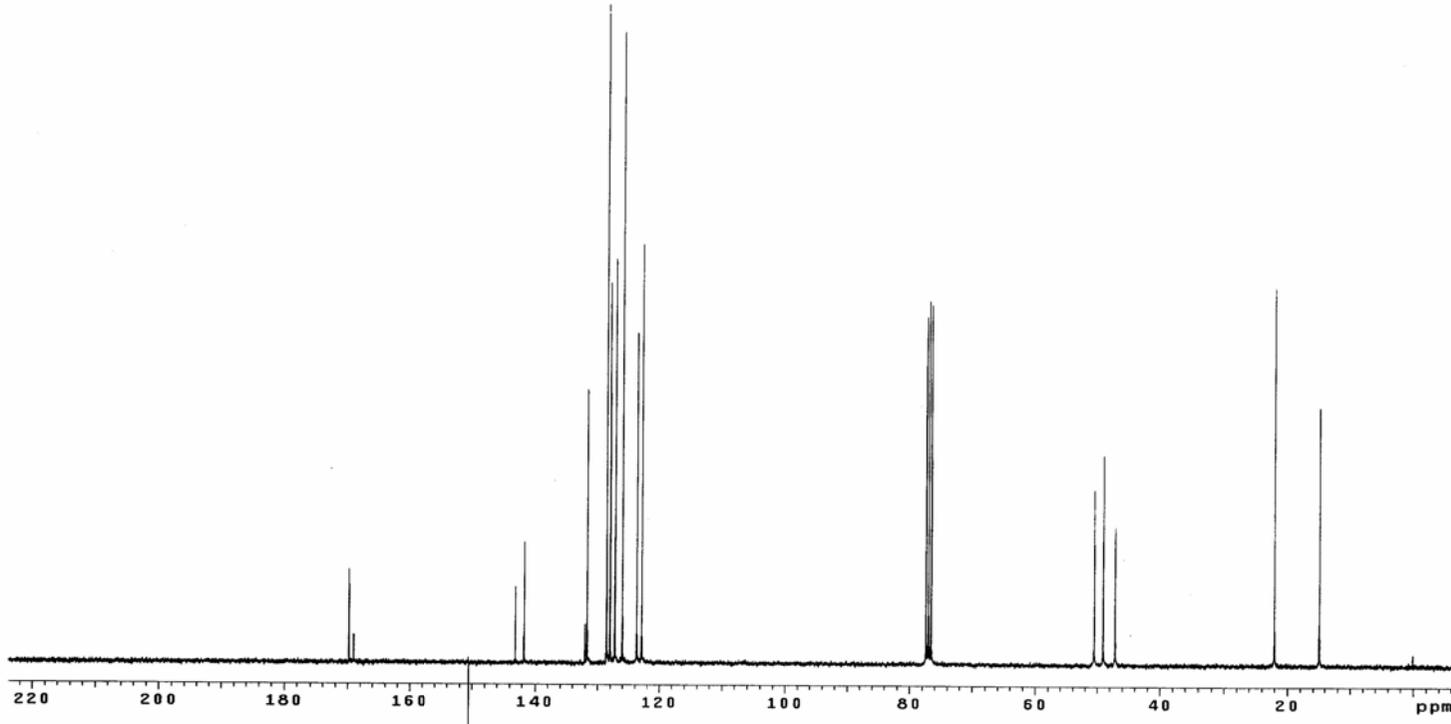
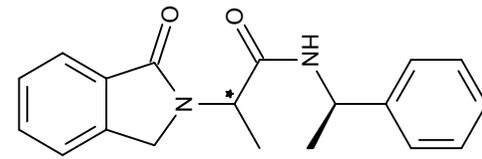


Figura 25. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (R,R) – 10 y (R,S) – 10



(R,R) - 10 y (R,S) - 10

ACEITE

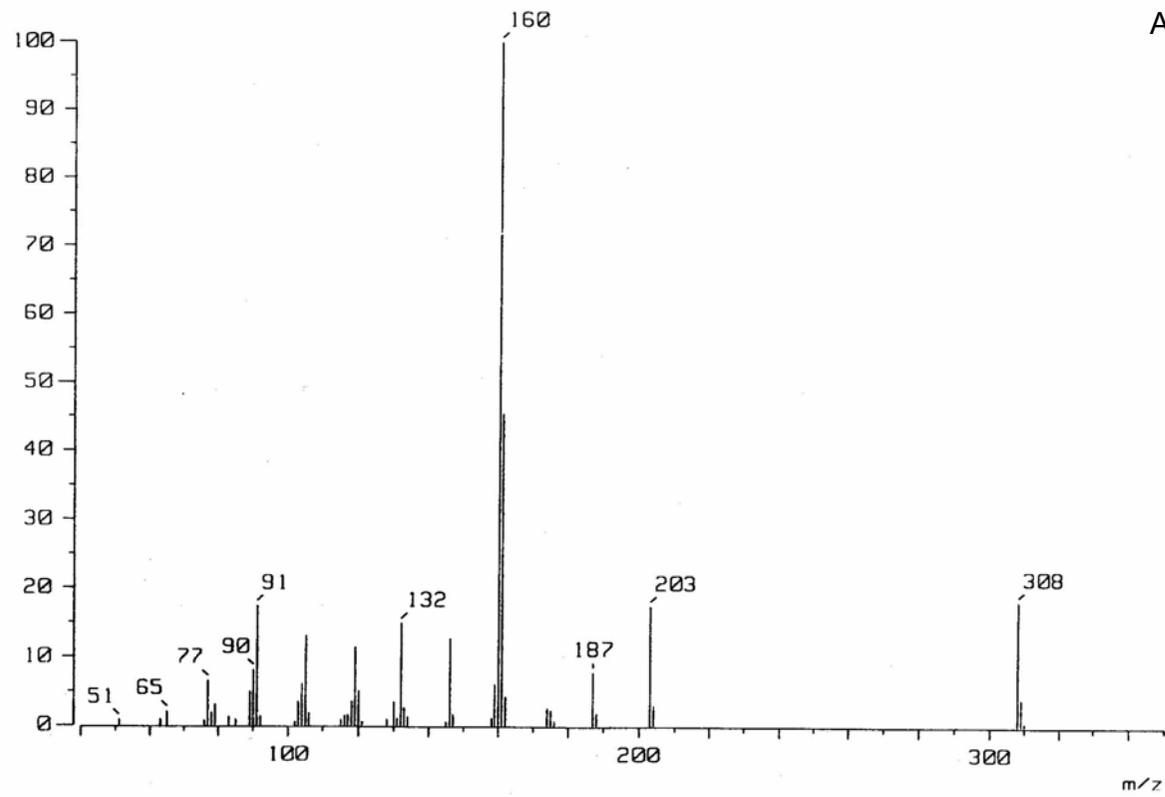
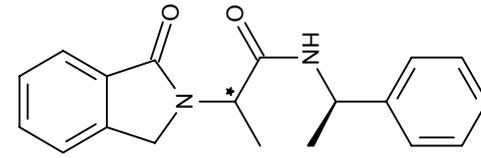


Figura 26. Espectro de Masas del compuesto (R,R) - 10 y (R,S) - 10 (aceite).



(R,R) - 10 y (R,S) - 10

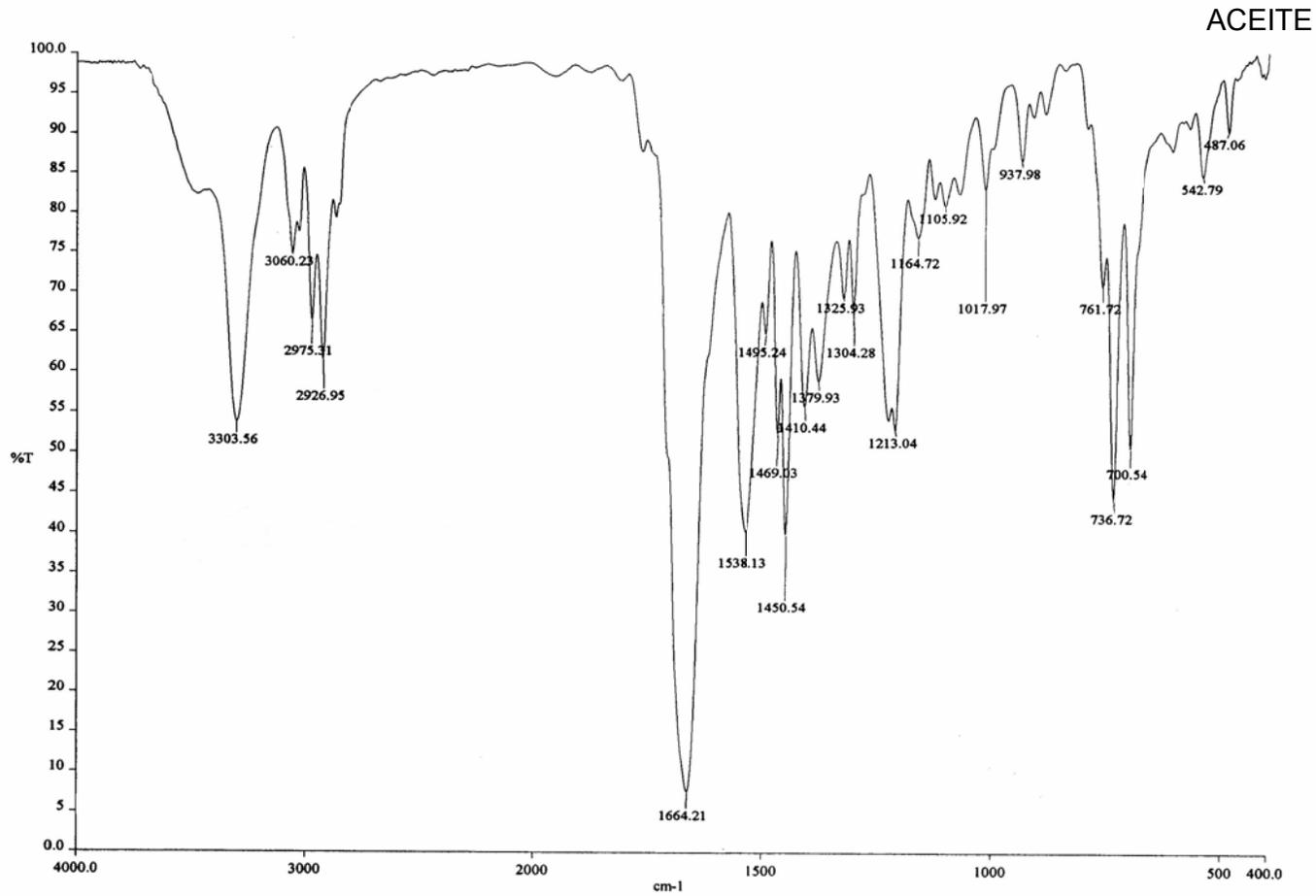
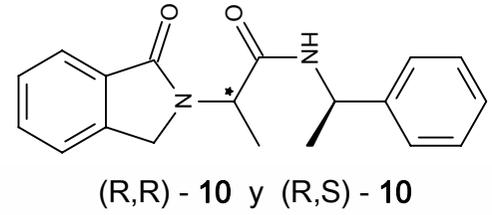


Figura 27. Espectro de Infrarrojo del compuesto (R,R) – 10 y (R,S) – 10



ACEITE

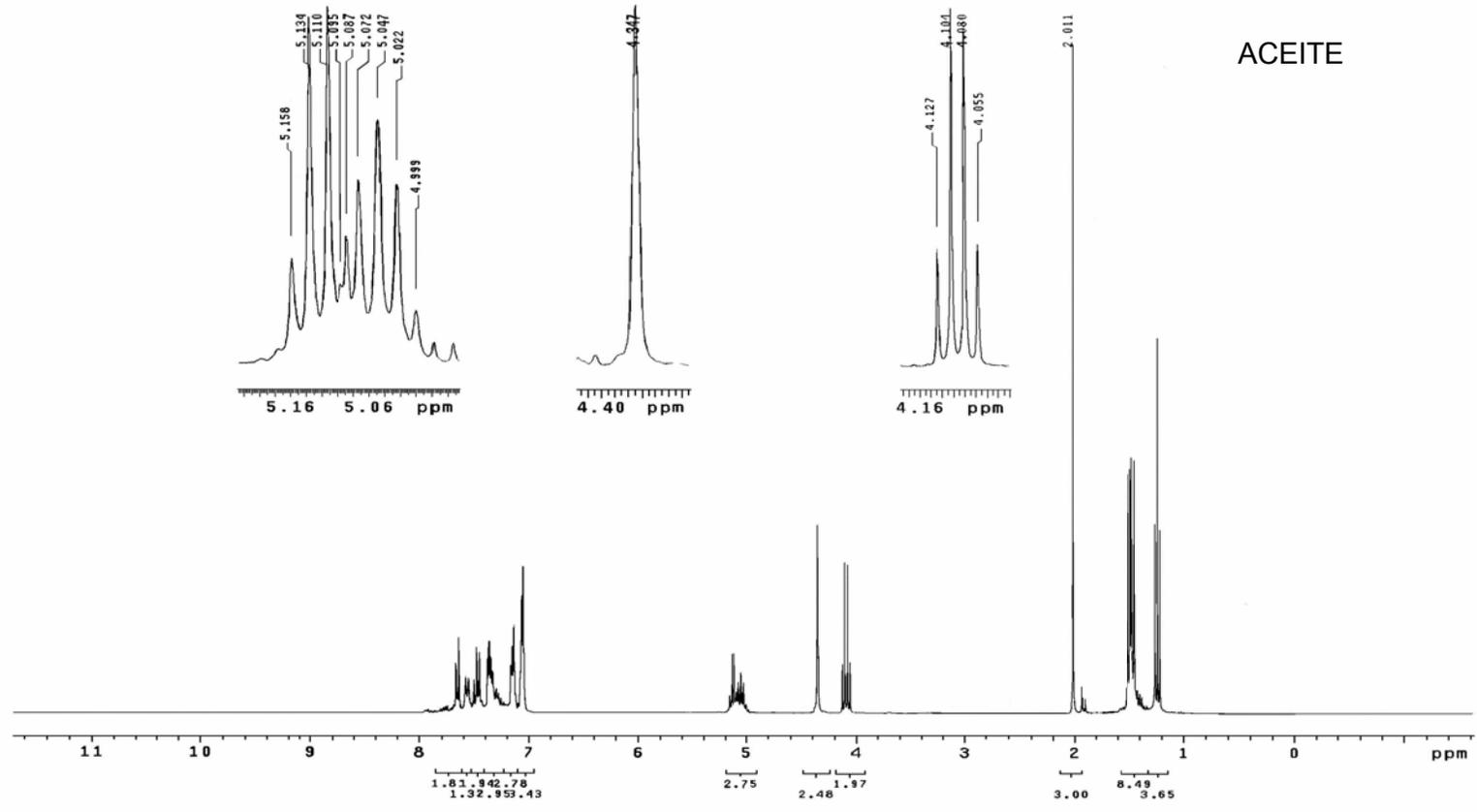
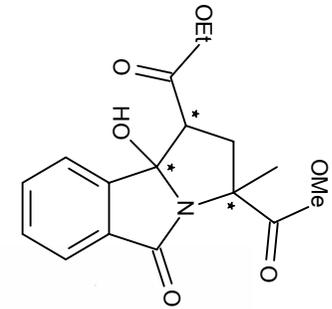


Figura 28. Espectro de RMN ¹H del compuesto (R,R) - 10 y (R,S) - 10 (aceite).



(1S*,3S*,9b*S) - 11

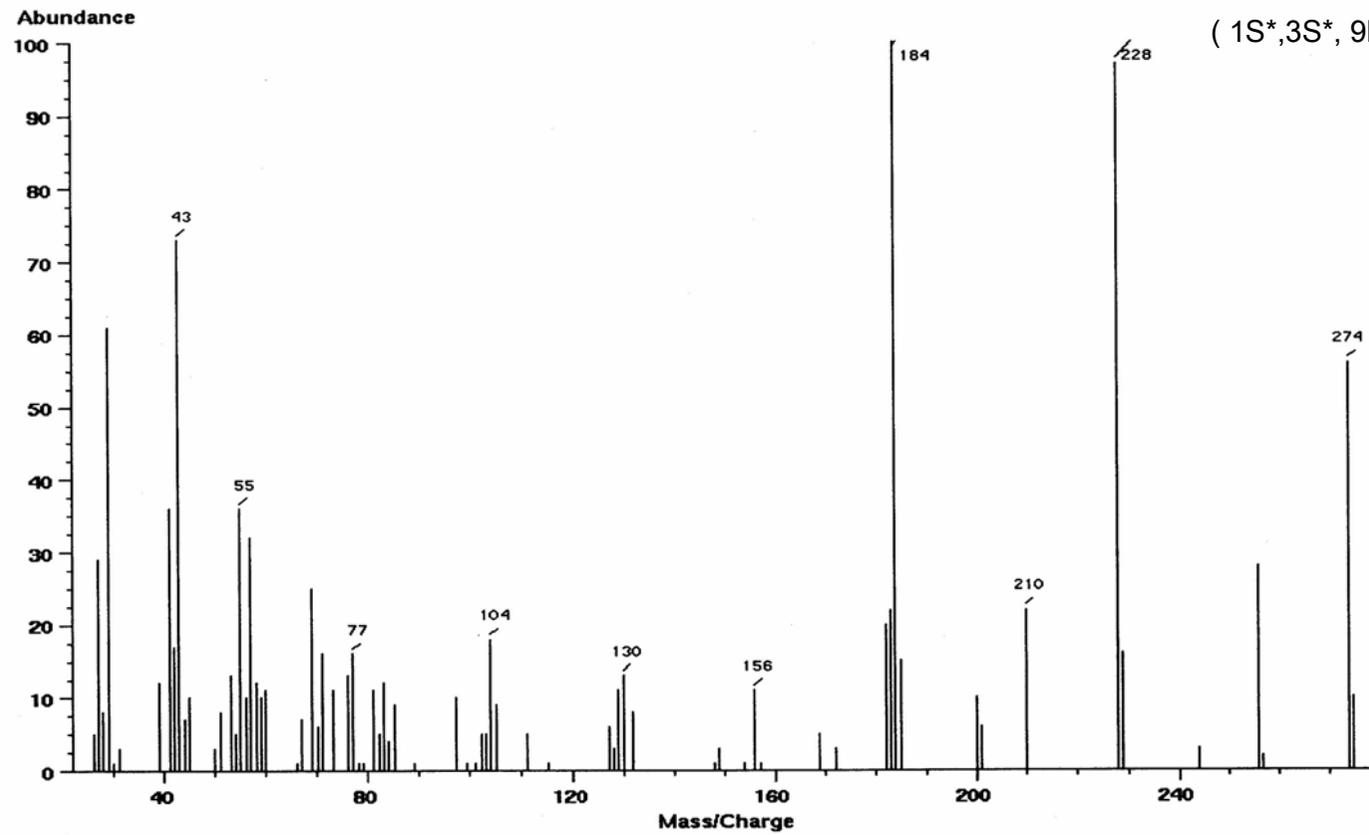


Figura 29. Espectro de Masas del compuesto (1S*,3S*,9b*S) - 11.

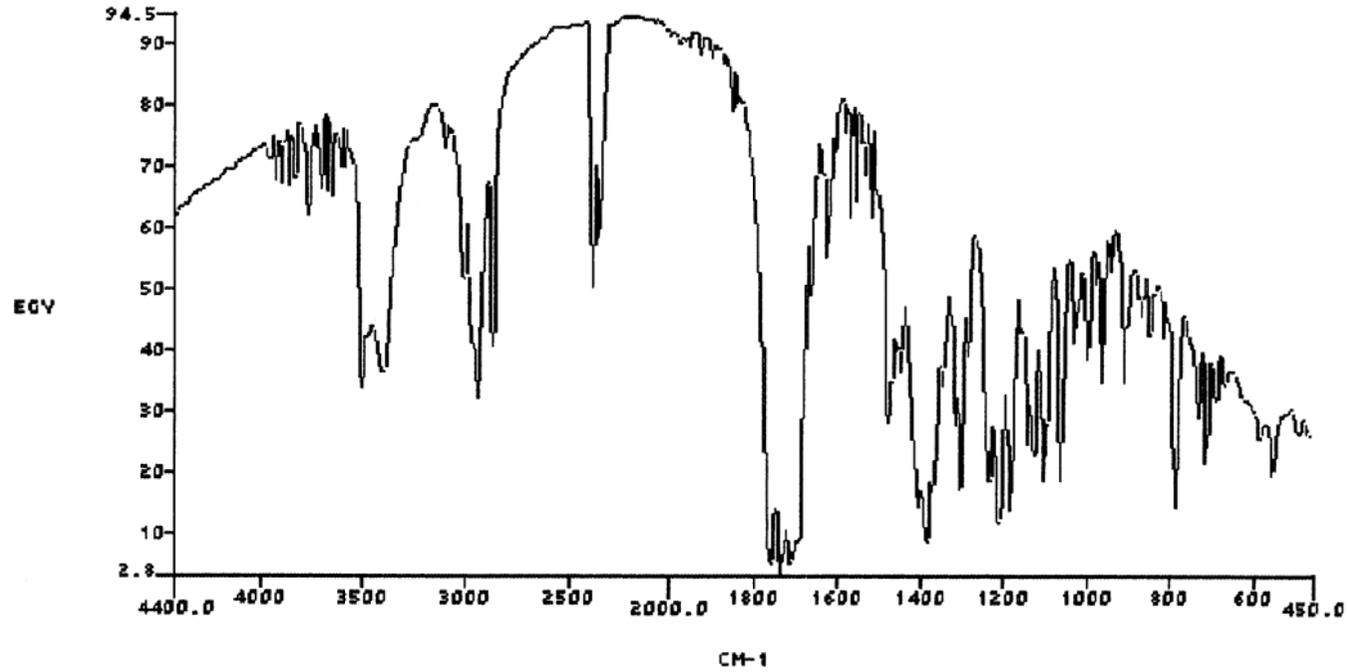
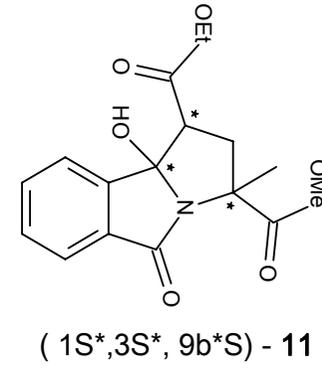


Figura 30. Espectro de Infrarrojo del compuesto (1S*,3S*,9b*S) – 11.

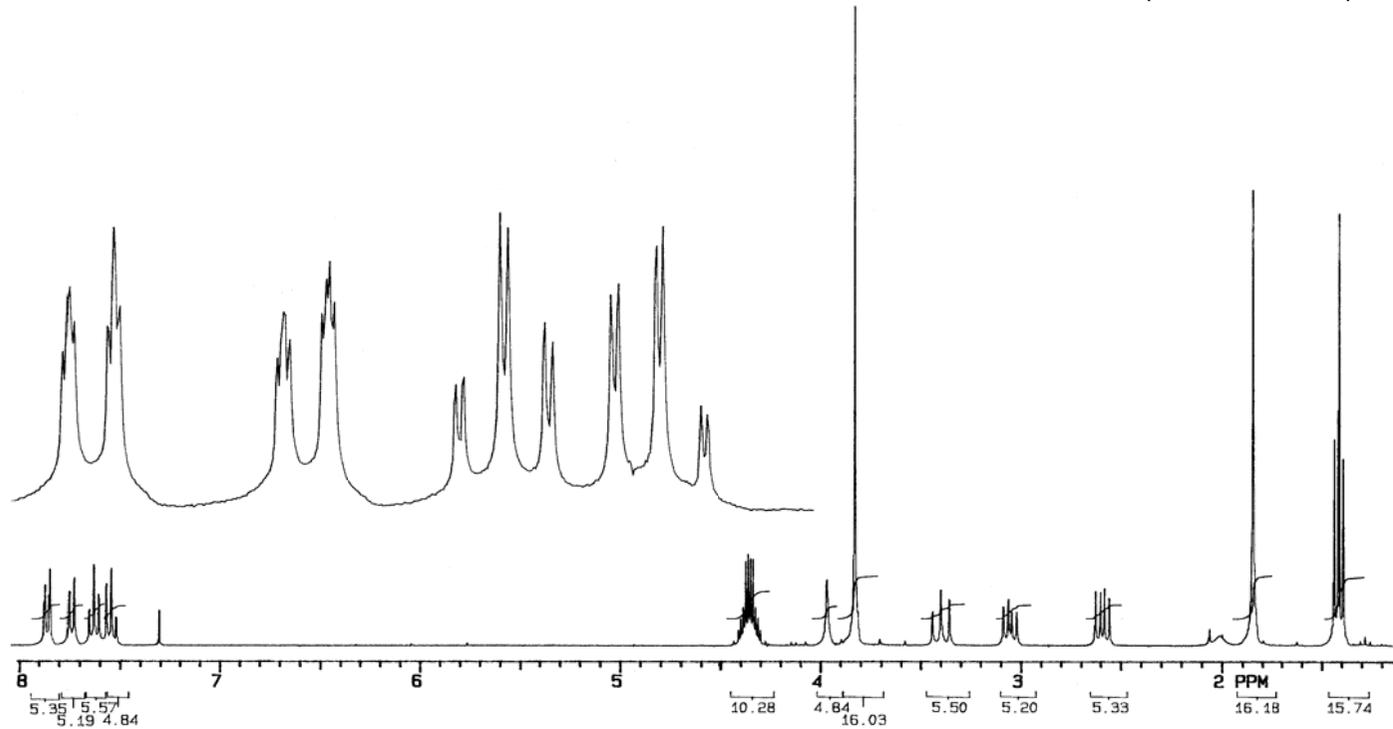
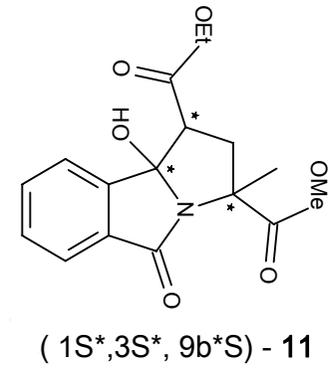


Figura 31. Espectro de RMN ¹H del compuesto (1S*,3S*,9b*S) – 11.

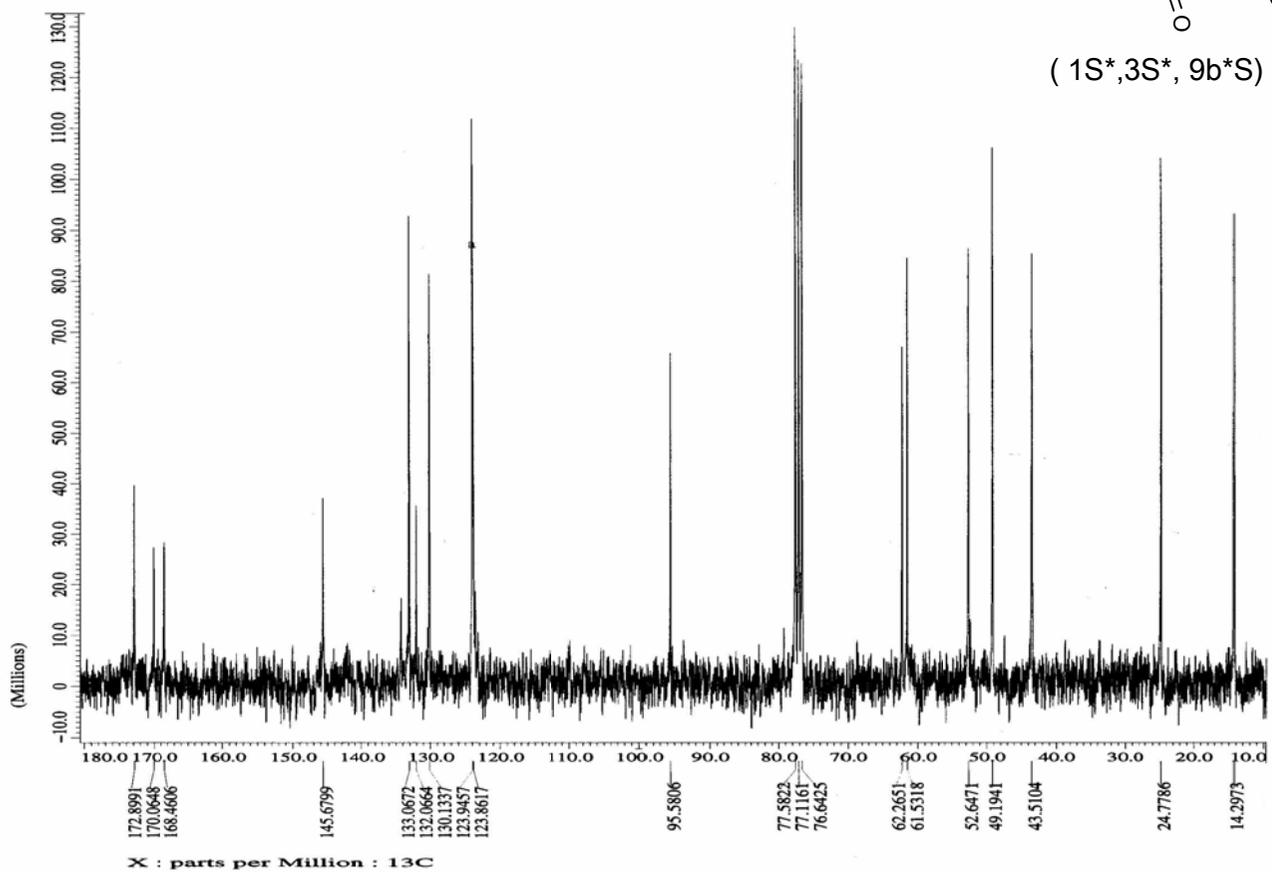
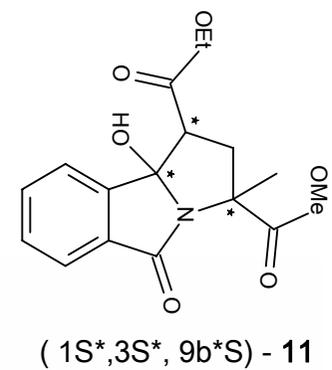


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C del compuesto (1S*,3S*,9b*S) – 11.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altomare C. y Cellamare S., 1995 ,X-ray crystal structure, partitioning behavior and molecular modeling study of Piracetam-type nootropics: insights into the pharmacophore; *Journal Medical Chemical* 38 : 170-179.

Amato, M. E., et. al. 1991. X-ray , NMR and theoretical studies of the structure and conformation of the nootropic agent Tenilsetam. *Eur. J. Med. Chem.* 26: 443 - 468.

Bandoli, G., et. al. 1989. X-ray crystal structure, dipole moment and theoretical molecular orbital study of the cognition activator dihydro-1*H*-pyrrolizine-3,5(2*H*,6*H*)-dione (rolziracetam). *Eur. J. Med. Chem.* 24: 81 - 113.

Berciano, J. B., 1999, Enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Farreras, R. *Medicina Interna*. Edición en CD-ROM, 13^a. Edición.

Brewster, J., et. al. 1963. Reduction of Phtalica Acid and Its Derivatives by Zinc. *J. Org. Chem.* 28: 498 – 500.

Brewster, J., et. al. 1963. Steric Effect in the Reduction of N-Methyl-1,2-naphthalimide with Zinc. *J. Org. Chem.* 28: 501 – 503.

Brian S. , et. Al. Vogel's textbook of practical organic chemistry 5^a Longman Singapur; 1999

Consentino, U., et. al. 1989, The influence of the calculation method on conformational analysis of pirrolidin-2-one. *Mol. Struct., THEOCHEM* 199.

Calliau, L. et. al. 1975. Clinical trials of Piracetam in disorders of consciousness due to head injure, *Acta Anaesthesiol. Belg.* 26: 51 – 60 .



Evans, D.A., 1990, Estimated Prevalence of Alzheimer's Disease in the United States. *The Milbank Quarterly*, 68(2): 267-289.

Feng, Z., et. al. 2001, Synthesis of enantiopure 7- (3-azidopropyl)indolizidin-2-one amino acid. A constrained mimic of the peptide backbone geometry and heteroatomic side-chain functionality of the Ala-Lys dipeptide, *Journal Organic Chemistry* 66 :1181-1185.

Florez J., 1994. *Farmacología Humana*. 2a. Ed. España. Ediciones Científicas y Técnicas, S. A., Salvat Medicina; 1994.

Giurgea, C., et. al. 1972. Vers une pharmacologie de tativité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. *Actual. Pharmacol.*, 25 : 115-156.

Gouliaved, H., et. al. 1994. Piracetam and others structurally related nootropics, *Brain Research Reviews* 19: 180 – 222.

Hawkins, et. al. 1986, Piracetam potentiates the antiepileptics action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta neuronal Scand*, 74 suppl. 109: 117 – 121.

Hermann, W., et. al. 1991, Efficacy and chemical relevance of cognition enhancers, *Alzheimer Dis. Assoc. Dissord.*, 5 Suppl. 1: 7-12.

Manneti, D. et. al. 2000, Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 1,4-diazabicyclo(4,3,0) nonan-9-ones as a New Class of Highly potent nootropic agents, *Journal Medicinal Chemistry* 43 : 1969-1974.



Mondadori, C., et. al. 1984. Potentiation of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by nootropics a potential new therapeutic approach. *Acta Neural. Scand.* 69 suppl. 99: 131 - 143.

Mondadori, C., et. al. 1986, The effects of nootropics and memory: new aspect for basic research. *Pharmacopsychiatry* , suppl.2: 103 - 127.

Nithiananda, Ch. et. al. 2001, Synthesis of Valproic Acid Amides of a Melatonin Derivative, a Piracetam and Amantadine for Biological Tests, *Neurochemical Research* 26: 1171 – 1176.

Oowski, Antoni. et. al. 1994 Method Of Producing 2-Keto-1-Pyrroldinoacetamide [Piracetam] (Starogardzkie Zaklady Farmaceutyczne Polf) POL. PL 163,254 .

Paulus, et. al. 1991. Abolition of photoparoxymal response in progressive myoclonus epilepsy, *Eur. Neurol.*, 31: 388 – 390.

Pierlovisi, et. al. 1991, The significance of quantified EEG in Alzheimer's disease changes induced by Piracetam. *Neurophysiol. Clin.* 21: 411 – 423.

Pinza, M. y Farina, C. 1993, Synthesis and pharmacological activity of a series of dihydro-1H-pyrrolo (1,2a) imidazole -2,5 (3H,6H)-diones, a novel class of potent cognition enhancers, *Journal Medical Chem.*,36: 4214-4220.

Reyes A. Uso de la (S)-a-Metilbencilamina y Derivados Estructuralmente Relacionados en Procesos para la Obtención de Compuestos Enantiopuros. México D. F. IPN.; 1999

Reyes, A., et. al. 1999. Stereoselective tandem Michael-Intramolecular cyclization approach to functionalized pyrroloisoindolones. *Tetrahedron* 55: 11187 - 1202.



Reyes, A., et. al. 2000. Stereoselective alkylation of C2-symmetric chiral N-phthaloylglycinamides in the preparation of enantiopure α -amino acids. *Tetrahedron* 11:1411-1423.

Tacconi, M. T. et. al. 1996. Piracetam physiological disposition and mechanism of action. *Adv. Neurol.*, 43 :675 – 685.

Velasco A., et. al. Farmacología Fundamental. España (Madrid): Mc. Graw Hill – Interamericana; 2003.