



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

**SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS
DIAZABICÍCLICOS DE HIDROXICINA Y CICLICINA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Químico Farmacéutico Biólogo**

**PRESENTA:
ARTURO TRINIDAD SÁNCHEZ MORA**



Director: M. en C. Manuel López Ortiz

Asesor: Dr. José Ignacio Regla Contreras

Ciudad de México, 29 de Mayo de 2017



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES “ZARAGOZA”

**SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DIAZABICÍCLICOS DE
HIDROXICINA Y CICLICINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA:

ARTURO TRINIDAD SÁNCHEZ MORA

Director: M. en C. Manuel López Ortiz

Asesor: Dr. José Ignacio Regla Contreras

Ciudad de México, 29 de Mayo de 2017





Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Investigación en Síntesis de Fármacos, L-9 Planta Alta de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM, bajo la dirección del M. en C. Manuel López Ortiz y la asesoría del Dr. José Ignacio Regla Contreras.

Parte de estos resultados se presentaron en el 12º Congreso de Investigación de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM (Octubre de 2016), con el trabajo “Síntesis de Nuevos Análogos de Ciclicina e Hidroxicina que incorporan el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano con potencial aplicación terapéutica”



Dedicatorias

Especialmente dedicada a mis dos grandes pilares: mamá *Martha Sánchez Mora* y abuelita *Elsa Mora Ramírez*, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; sin duda alguna mis logros son fruto del apoyo que incondicionalmente me otorgaron con sus consejos, valores y motivación constante, pero más que nada, por su amor.

A mis primos *Moisés* y *Ana López, Elsa* y *Jesús Franco*, más que primos, los considero hermanos. Han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando les he necesitado. Gracias desde lo más profundo de mi corazón, por compartir los mejores momentos juntos y por todo su apoyo.

A mis tías *Lidia†* y *Magdalena Sánchez*, por la dedicación brindada a lo largo de mi vida. Sobre todo, a mi tía *Lidia* por haber sembrado en mi la semilla de lo que es un QFB, donde quiera que estés, gracias.



AGRADECIMIENTOS



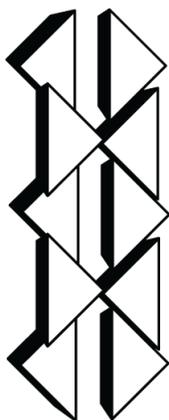
dgapa

Dirección General de Asuntos
del Personal Académico

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico-UNAM (DGAPA) por el financiamiento del proyecto y la beca de titulación otorgada a través del proyecto [PAPIIT IN225916](#).



Al Instituto de Química de la UNAM por la realización de los espectros de RMN y masas.



**FES
ZARAGOZA**

Al laboratorio de espectroscopía de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM por la realización de los espectros de IR.



AGRADECIMIENTOS

A la maestra *Patricia Demare* y al Dr. *Ignacio Regla*, por haberme permitido formar parte de su grupo de investigación desde que estaba en quinto semestre de la carrera, y con ello adquirir una formación completa.

Al M. en C. *Manuel López Ortiz* por su gran paciencia e instrucciones brindadas cuando comenzaban mis primeros pasos en la química orgánica, por todo el conocimiento que me brindo durante mi estancia en el laboratorio y por fomentar el entusiasmo por la química.

A los miembros del jurado por el tiempo e interés dedicados a la revisión de mi tesis y por sus acertadas recomendaciones.

A mis gurus de la química orgánica: *López-Ortiz M, Aguilera-Cruz A, González-Olvera R y Laskar S*; muchas gracias por sus consejos, explicaciones y por ser un modelo para seguir mi desarrollo científico.

A mis amigos del laboratorio L-9: *Manuel, Sujay, Ricardo, Erick, Sebastián, Gabriel, Iris, Otoniel, Ivonne, Alexia, Maat y Roberto*, por sus consejos y recomendaciones; pero más que nada por todos los momentos vividos dentro y fuera del laboratorio.





A mis amigos de la generación (PE): *Adán M., Alberto T., Nelly D., Edgar A., Teresa M., y Andrea M.* Por todos los buenos momentos que hemos compartido.

A mis amigas y compañeras de equipo: *Gloria, Ángeles, Vanesa y Miriam*, por apoyarnos a ser mejor cada día y su valiosa amistad.

A *Celeste P.* Por los alientos para escribir mi tesis y por hacer agradable el curso de computación.

En general, a todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron en mi formación profesional.

Por último, quiero agradecer a la mismísima *Universidad Nacional Autónoma de México* porque a través de los profesores de la Fes Zaragoza con sus enseñanzas y valores, formaron a un profesionalista.

*“Si he visto más lejos es porque estoy sentado
sobre los hombros de gigantes”
Isaac Newton*



$$P(x = k) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k}$$

*"Caballeros, debo recordarles que mis probabilidades
de éxito aumentan en cada nuevo intento"*

John Nash

*"Lo que sabemos es una gota de agua:
lo que ignoramos es el océano"*

Isaac Newton

*"Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico:
es también un niño colocado ante fenómenos naturales
que le impresionan como un cuento de hadas"*

Marie Curie



1.	ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS	1
2.	INTRODUCCIÓN	3
3.	MARCO TEÓRICO	5
3.1.	Antecedentes de la Histamina	5
3.2.	Receptores Histamínicos	6
3.2.1.	Receptor H ₁	6
3.2.2.	Receptor H ₂	7
3.2.3.	Receptor H ₃	7
3.2.4.	Receptor H ₄	7
3.3.	Principales Efectos Biológicos	8
3.3.1.	Proceso Inflamatorio	8
3.3.2.	Neurotransmisor	9
3.3.3.	Efectos en la mucosa nasal y ojos	10
3.3.4.	Terminaciones Nerviosas	10
3.3.5.	Músculo Liso.....	10
3.3.6.	Jugo Gástrico	11
3.3.7.	Otros.....	11
3.4.	Enfermedades relacionadas con la Histamina	12
3.4.1.	Alergia y Reacciones de Hipersensibilidad	12
3.4.2.	Rinitis alérgica	16
3.4.3.	Conjuntivitis alérgica	17
3.4.4.	Urticaria.....	18
3.5.	Antihistamínicos H₁	19
3.5.1.	Generalidades	19
3.5.2.	Mecanismo de acción.....	20
3.5.3.	Primera Generación	21
3.5.4.	Segunda Generación	23
3.5.5.	Tercera Generación	24
3.6.	Fármacos Derivados de Piperazina	25
3.7.	Síntesis de Hidroxicina y Ciclicina	28
3.7.1.	Síntesis de <i>N</i> -(4-clorobencidril)-piperazina	28
3.7.2.	Hidroxicina	30
3.7.3.	Ciclicina	31
3.8.	Diazabicicloheptanos (DBHs)	32
3.9.	Sistema (1<i>S</i>,4<i>S</i>)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (2,5-DBH)	34
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38



5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	39
6. OBJETIVOS	40
6.1. Objetivo general	40
6.2. Objetivos particulares	40
7. MATERIAL Y MÉTODOS	41
7.1. Métodos y técnicas generales	41
7.2. Materiales	43
7.2.1. Reactivos y materias primas.....	43
7.2.2. Disolventes	43
7.2.3. Cristalería	44
7.2.4. Materiales y equipos	44
7.3. Metodología	45
7.3.1. Síntesis de Homohidroxicina	45
7.3.2. Síntesis de Homociclicina	49
8. RESULTADOS	52
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
9.1. Estrategia Sintética para Homohidroxicina	56
9.2. Caracterización de Homohidroxicina	62
9.3. Estrategia Sintética para Homociclicina	66
9.4. Caracterización de Homociclicina	69
10. CONCLUSIÓN	73
11. PERSPECTIVAS	73
12. ANEXOS	74
12.1. (1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano [6]	74
12.2. Homohidroxicina [1]	75
12.3. Homociclicina [2]	79
13. REFERENCIAS	83



1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS

%	Por ciento de	LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a masas
° C	Grados Celsius	m	multiplete
δ	Desplazamiento químico	<i>m/z</i>	Relación masa-carga
·2 HCl	Diclorhidrato de	mbar	Milibar(es)
2,5-DBH	2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	MHz	Megahertz
3,6-DBH	3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano	Me ₃ SiCl	Cloruro de trimetilsililo
Ac	Anticuerpo	MeCN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo	MeNO ₂	Nitrometano
Ag	Antígeno	MeOH	Metanol
AlCl ₃	Cloruro de aluminio anhidro	mg	Miligramo(s)
Boc	Ter-butoxi carbonilo	min	Minuto(s)
brs	Singulete ancho	mL	Mililitro(s)
Ca ²⁺	Iones calcio	mm de Hg	Milímetros de mercurio
CaCl ₂	Cloruro de calcio	mmol	Milimol(es)
CCF	Cromatografía en capa fina	MTBE	Metil-terbutil éter
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano	N	Normal
col.	Colaboradores	<i>N</i> -Boc-DBH	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>ter</i> -butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbamato
CONGA	Grupo de consenso sobre antihistamínicos de nueva generación (británico)	<i>N</i> -Metil-DBH	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
CPA	Célula presentadora de antígeno	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
CYP ₃ A ₄	Citocromo P450 3A4	NaBH ₄	Borohidruro de sodio
D ₂ O	Óxido de deuterio	NaI	Ioduro de sodio

d	Doblete	NBn ₃	Tribencilamina
DBHs	Diazabicycloheptanos	NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
dd	Doble de dobles	NIAID	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	nm	Nanómetro(s)
EI ⁺	Ionización electrónica positiva	OMS	Organización Mundial de la salud
eq.	Equivalente(s) molar(es)	p.eb.	Punto de Ebullición
ERC	Enfermedades respiratorias crónicas	p.f.	Punto de Fusión
FeCl ₃	Cloruro férrico	P.M.	Peso molecular
g	Gramo(s)	ppm	Partes por millón
h	Hora(s)	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HCl _(g)	Cloruro de hidrógeno	rpm	Revoluciones por minuto
HETCOR	Espectro de Correlación Heteronuclear	s	Singlete
IgE	Anticuerpo alérgico inmunoglobulina E	SNC	Sistema nervioso central
IgG	Anticuerpo alérgico inmunoglobulina G	SOCl ₂	Cloruro de tionilo
IgM	Anticuerpo alérgico inmunoglobulina M	T.A.	Temperatura ambiente
IL-4	Interleucina 4	TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
inv-Anillo	Inversión del anillo	TC	Linfocitos T citotóxicos
inv-N	Inversión piramidal de los sustituyentes del nitrógeno	TH	Linfocitos T colaboradores
IR	Espectroscopia infrarroja	THF	Tetrahidrofurano
<i>J</i>	Constante de acoplamiento	TMS	Tetrametilsilano
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio		

2. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tejidos contienen y liberan sustancias cuando el organismo es estimulado por algún agente exógeno (alérgeno) con la finalidad de ocasionar algún efecto fisiológico como rubor de piel, dolor, inflamación o prurito, por mencionar algunos.

Aunque en la fisiopatología de las enfermedades alérgicas están implicados varios mediadores, estas se desencadenan cuando los mastocitos identifican la presencia de un alérgeno provocando la liberación de histamina (**Figura 1**), la cual actúa sobre diferentes tejidos ocasionando diversas respuestas como inflamación, prurito, vasoconstricción entre otros.

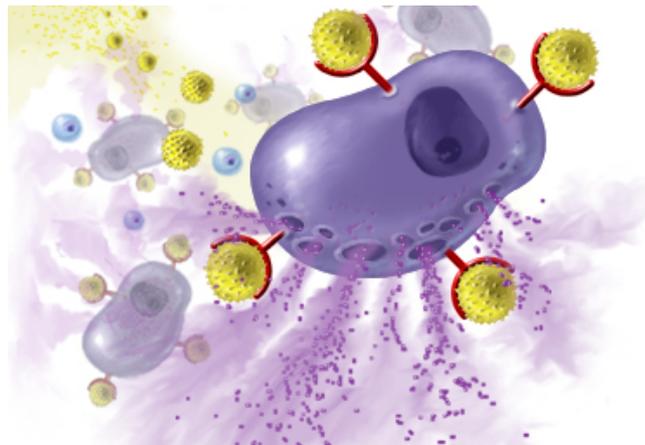


Figura 1. Liberación de Histamina.¹

De manera general las alergias se clasifican en: Anafilaxia, asma, alergias respiratorias, dermatitis, alergias ambientales y alergias alimentarias.²

Actualmente, cientos de millones de personas sufren algún tipo de alergia como consecuencia de una enfermedad respiratoria crónica (ERC). La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirmó en 2004, que existían unos 235 millones de personas que padecen asma y muchos millones de personas más que sufren rinitis alérgica y otras ERC que a menudo no llegan a diagnosticarse.³

Además, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) reportó que en los Estados Unidos las alergias alimentarias afectan a un 5 por ciento de los niños menores de 5 años y al 4 por ciento de los niños de 5 a 17 años y adultos.⁴

Las enfermedades alérgicas son un problema de salud pública importante en México, el Instituto Nacional de Pediatría reportó que los habitantes de la Ciudad de México presentan: Asma 16%, Rinitis alérgica 19% y Dermatitis atópica 16%.⁵

El tratamiento de estas patologías es realizado por una valoración médica; generalmente se emplean antihistamínicos, antiinflamatorios de tipo esteroideal o inhibidores de leucotrienos.⁶

En la actualidad el uso de antihistamínicos de primera generación es muy limitado debido al efecto sedante que ocasionan. En la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas, en este trabajo se realizó la síntesis de dos nuevos análogos de Hidroxicina y Ciclicina, en los cuales se sustituyó el anillo de piperazina por el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Antecedentes de la Histamina

La Histamina o 2-(4-Imidazolil)etilamina (**Figura 2**), fue sintetizada accidentalmente antes de identificar su importancia biológica; se identificó por primera vez en los extractos de cornezuelo de centeno como una sustancia que estimulaba las contracciones uterinas. Dale y Laidlaw⁷ en 1910 efectuaron estudios farmacológicos con la Histamina y descubrieron que ésta estimulaba diversos músculos lisos y tenía intensa acción vasodepresora. En 1927 Best y colaboradores⁸ aislaron la Histamina de muestras frescas de hígado y pulmón, y así sentaron las bases de que dicha amina era un constitutivo natural del organismo.

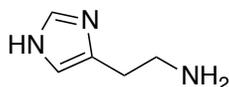


Figura 2. Estructura química de la Histamina.

En la actualidad es conocida como una amina biológicamente activa obtenida a partir de la *descarboxilación* enzimática del aminoácido histidina (**Figura 3**). Debido a que se almacena en múltiples lugares como: mastocitos tisulares, basófilos circulantes, estómago y sistema nervioso central (SNC) es responsable de múltiples funciones celulares dependiendo sobre que receptor ejerza su acción, existen cuatro tipos de receptores histamínicos: H₁, H₂, H₃ y H₄.



Figura 3. Biosíntesis de la Histamina.

3.2. Receptores Histamínicos

3.2.1. Receptor H₁

El receptor H₁ se encuentra presente en los vasos sanguíneos y nervios sensoriales (bronquios, tracto gastrointestinal, tejido cardíaco, endotelios y SNC). Es responsable de la mayor parte de las acciones de la Histamina en las reacciones de hipersensibilidad tipo I comúnmente llamadas *alergias inmediatas* ocasionando: aumento de la permeabilidad vascular (habones), dilatación capilar y venosa (eritema), estimulación de los nervios en las vías respiratorias, quimiotaxis de los eosinófilos (migración de estas células al área inflamada a través de gradientes de compuestos químicos)⁹, contracción del músculo liso en los bronquios (broncoconstricción), coadyuva la liberación de ácido araquidónico a partir de las plaquetas, por mencionar los más recurrentes.¹⁰

3.2.2. Receptor H₂

El receptor H₂ se localiza en el epitelio nasal, mucosa del estómago, tejido cardíaco y SNC. Su principal función es regular la secreción de jugo gástrico, aunque en menor grado desarrolla funciones como: estimulación de las glándulas mucosas en las vías respiratorias, aumentar la permeabilidad vascular y participa en el proceso de quimiotaxis.

3.2.3. Receptor H₃

El receptor H₃ se encuentra en los nervios presinápticos del sistema simpático, glándulas nasales, vías respiratorias y nervios histamínicos del SNC. Estimula la secreción nasal de las glándulas submucosas, intervienen de manera importante en la modulación de la liberación de neurotransmisores en el SNC y está encargado en la supresión de: norepinefrina en terminación nerviosa presináptica, broncoconstricción y secreción de ácido gástrico.¹¹

3.2.4. Receptor H₄

El receptor H₄ se encuentra distribuido ampliamente en la médula ósea y glóbulos blancos. Se ha demostrado su participación en: la liberación de neutrófilos desde la médula ósea, cambios de estructurales de eosinófilos y quimiotaxis de mastocitos, eosinófilos y otros glóbulos blancos.¹²

La Histamina por sus amplios efectos, no presenta aplicación clínica en el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, los compuestos que la “*antagonizan*” poseen enorme interés clínico.¹³

3.3. Principales Efectos Biológicos

3.3.1. Proceso Inflamatorio

La inflamación es la alteración producida como respuesta ante una agresión de algún tejido. Las respuestas inflamatorias se producen y se controlan a través de la interacción de una amplia gama de mediadores de la inflamación, algunos de ellos derivados de los leucocitos, y otros procedentes de los tejidos lesionados. La histamina, las cininas (bradicinina), los neuropéptidos, las citosinas (interleucinas) y los eicosanoides son ejemplos de mediadores inflamatorios.

En el caso de proceso de inflamación aguda se inicia cuando el antígeno actúa con el anticuerpo inmunoglobulina E (IgE), generando un complejo proceso que implica no solo a la histamina almacenada. La unión de IgE con los receptores membranales de mastocitos y basófilos genera la activación de diversas enzimas, entre ellas proteasas y fosfolípido-metiltransferasas; la metilación sucesiva de fosfolípidos ocasiona la modificación fisicoquímica de la membrana y la apertura de canales de Ca^{2+} . La entrada de Ca^{2+} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis de histamina; al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A_2 , que hidroliza la fosfatidilcolina, originando la famosa cascada del ácido araquidónico

(Figura 4). La histamina liberada en el tejido intersticial actúa sobre su receptor y ocasiona vasodilatación, fomentando la migración de los glóbulos blancos hacia el área lesionada por aumento del flujo sanguíneo. Además, ocasiona un aumento en la permeabilidad de las células endoteliales permitiendo la extravasación de neutrófilos.^{10,14}

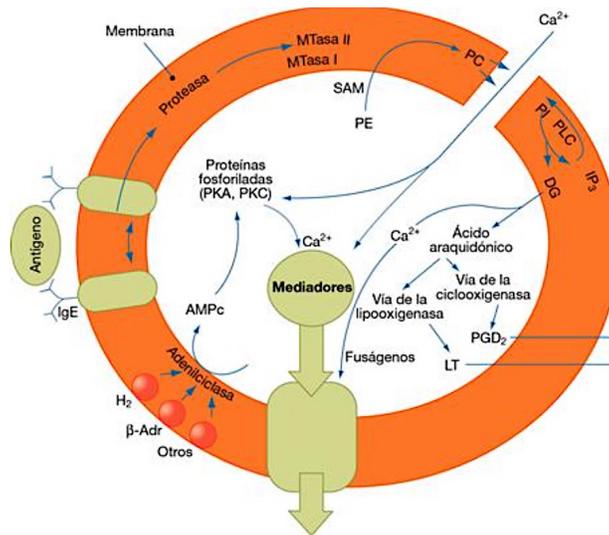


Figura 4. Mecanismo de liberación de mediadores como consecuencia de una reacción Ag-Ac en una célula basófila.¹⁴

3.3.2. Neurotransmisor

Los cuerpos celulares de las neuronas histamínicas se encuentran principalmente en los núcleos tuberomamilares (hipotálamo posterior). La amplia presencia de la histamina en el SNC sigue su participación en la regulación de diversas funciones cerebrales, entre ellas la memoria, actividad cognitiva, ciclo de sueño-vigilia (lo cual explica la capacidad sedante de los antihistamínicos de primera generación), apetito, regulación de la temperatura corporal, etc.¹⁵

3.3.3. Efectos en la mucosa nasal y ojos

El aumento de la permeabilidad vascular ocasiona que los diversos fluidos (lágrimas y secreción mucosa) escapen ocasionando la sintomatología clásica de secreción nasal y ojos llorosos.^{14,16}

3.3.4. Terminaciones Nerviosas

Mediante receptores H_1 , la histamina estimula intensamente las terminaciones sensoriales, provocando sensaciones de picazón y dolor. Este efecto se aprecia en las reacciones de urticaria y de picaduras de insectos.^{14,16}

3.3.5. Músculo Liso

La histamina produce contracción de los músculos lisos al interactuar con los receptores H_1 y la relajación es mediada en su mayor parte por los receptores H_2 . En el árbol bronquial su activación ocasiona broncoconstricción, pero su participación en la enfermedad broncoespástica es limitada; de ahí el nulo o mínimo efecto broncodilatador que se consigue utilizando antihistamínicos H_1 .^{14,16}

3.3.6. Jugo Gástrico

Las células enterocromafines ubicadas dentro de las glándulas gástricas se encargan de liberar histamina, la cual estimula las células parietales cercanas uniéndose al receptor apical de H_2 ocasionando un aumento de la secreción de pepsina y ácido clorhídrico.^{14,16}

3.3.7. Otros

En el aparato cardiovascular predomina la acción dilatadora de los vasos más pequeños: arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares; esta acción corresponde a la interacción de la histamina con los receptores H_1 (básicamente) produciendo la disminución de la resistencia periférica y la hipotensión.¹⁴

Se tiene evidencia que la histamina se encuentra asociada al libido sexual y el mecanismo por el cual se produce una erección.^{17,18}

También se ha reportado la participación de la histamina en enfermedades crónicas neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson y esquizofrenia.¹⁶

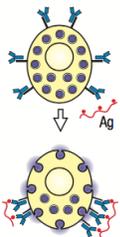
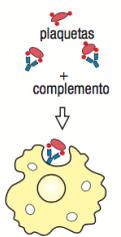
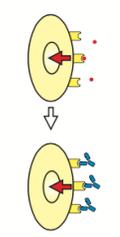
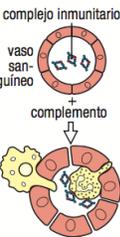
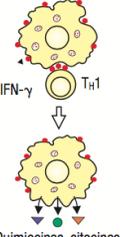
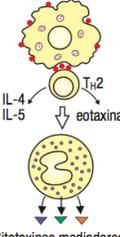
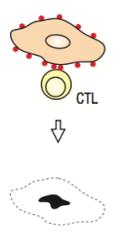
3.4. Enfermedades relacionadas con la Histamina

3.4.1. Alergia y Reacciones de Hipersensibilidad

La respuesta inmunitaria es un componente primordial en la defensa del hospedero contra infecciones y es esencial para la homeostasis del organismo. Por desgracia, en ocasiones los mecanismos de defensa se activan por antígenos relacionados con agentes no infecciosos y esto puede originar diversos padecimientos. Una circunstancia en la cual ocurre lo anterior es cuando se presentan reacciones inmunitarias nocivas en general conocidas como ***reacciones de hipersensibilidad*** en respuesta a antígenos inocuos como polen, alimentos y fármacos.

Las reacciones de hipersensibilidad fueron clasificadas en cuatro tipos por Coombs y Gell (**Tabla 1**).¹⁹

Tabla 1. Clasificación de las reacciones de Hipersensibilidad.¹⁹

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
Mecanismo efector	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR ⁺ (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto

La hipersensibilidad aguda, inmediata o de tipo I, son simplemente lo que la mayoría de nosotros llamaríamos una *alergia* (allo = alterado, erg = reacción). Las reacciones alérgicas comienzan unos segundos después del contacto con el alérgeno y duran un par de horas.

Inicialmente un alérgeno (Ag inocuo que ocasiona una reacción alérgica) no produce síntomas, pero sensibiliza a la persona. Las células presentadoras de antígenos (CPA) asimilan al alérgeno y presentan sus fragmentos a las células colaboradoras (TH). En individuos susceptibles, un número anormalmente grande

de estas células TH se diferencian en células colaboradoras TH² secretoras de interleucina 4 (IL-4). La IL-4 estimula las células B a madurar en células plasmáticas secretoras de IgE, que expulsan enormes cantidades de anticuerpos específicos para el alérgeno, una vez que las moléculas de IgE se adhieren a los mastocitos y basófilos, la sensibilización es completa. La exposición sucesiva al alérgeno ocasiona una **reacción alérgica** produciéndose cuando se lleva a cabo la reacción Ag-Ac en la superficie de los mastocitos y basófilos. Este evento induce una cascada enzimática que hace que los mastocitos y basófilos liberen histamina y otros mediadores inflamatorios que conjuntamente inducen la respuesta inflamatoria típica de la alergia.

Al igual que la hipersensibilidad aguda, las hipersensibilidades subagudas son causadas por anticuerpos. En el caso de las subagudas, los anticuerpos responsables son la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM). Sin embargo, su comienzo es más lento (1-3 horas después de la exposición al antígeno) y la duración se prolonga de 10 a 15 horas.

Las reacciones citotóxicas (tipo II) ocurren cuando los anticuerpos se unen a antígenos en células específicas y posteriormente estimulan la fagocitosis y la lisis celular. Un ejemplo de ello es cuando un paciente ha recibido una transfusión de sangre no compatible y los glóbulos rojos extraños se lisan por complemento.

La hipersensibilidad inmune-compleja (tipo III) sucede cuando los antígenos están ampliamente distribuidos a través del cuerpo o la sangre y los complejos insolubles antígeno-anticuerpo formados no pueden eliminarse de un área particular. Ocasionando una reacción inflamatoria intensa, con lisis celular y muerte celular por neutrófilos que daña gravemente los tejidos locales. Un ejemplo de hipersensibilidad de tipo III es el pulmón del granjero (inducido por la inhalación esporas de hongos presentes en el heno mohoso). Además, muchas respuestas del complejo inmune están implicadas en trastornos autoinmunes, tales como glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV) toman de 1 a 3 días en presentarse. El mecanismo es básicamente el de una respuesta inmune mediada por células, que depende de las células TH¹ y TC. La inflamación y el daño tisular se produce a través de la acción de células TC y macrófagos activados por citoquinas. Las citoquinas liberadas por las células T activadas son los principales mediadores de estas respuestas inflamatorias; Por lo tanto, los fármacos antihistamínicos no son útiles. Los ejemplos más conocidos de reacciones de hipersensibilidad retardada son los clasificados como dermatitis alérgica de contacto, es decir poner en contacto la piel con plantas o animales venenosos, algunos metales (níquel en la joyería) y ciertos productos químicos corrosivos.²⁰

3.4.2. Rinitis alérgica

- Definición

La rinitis alérgica popularmente conocida fiebre del heno, se define clínicamente como un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal producido cuando un alérgeno, como el polen, es inhalado por un individuo con un sistema inmunológico sensibilizado, iniciando una cascada de eventos que conducen a la producción del anticuerpo IgE, el cual se une a los mastocitos y basófilos desencadenando la liberación de histamina y demás mediadores de la reacción alérgica.²¹

- Sintomatología

Los síntomas comunes incluyen estornudos, prurito, rinorrea (emisión abundante de líquido por la nariz) y congestión nasal. Tras la exposición inicial a un alérgeno, los síntomas de la rinitis alérgica ocurren en cuestión de minutos y puede persistir durante un par de horas antes de presentar mejoría. Los síntomas nasales de fase tardía pueden incluir obstrucción nasal, secreción nasal de la mucosa, hiposmia (perdida del olfato) e hiperreactividad nasal.²²

- Epidemiología

Este padecimiento afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo, con una alta prevalencia en los países industrializados. Aproximadamente el 80% de las personas con diagnóstico de rinitis alérgica desarrollan síntomas antes de los 20 años de edad. En nuestro país afecta aproximadamente al 20% de la población.^{23,24}

3.4.3. Conjuntivitis alérgica

- Definición

La conjuntivitis alérgica es la inflamación de la conjuntiva (capa transparente de tejido que recubre los párpados y cubre la esclerótica del ojo) resultado de una reacción con un alérgeno, y es exacerbada por el humo de tabaco, vapores químicos, uso de lentes de contacto y contaminación ambiental.

- Sintomatología

Clínicamente se manifiesta por hiperemia conjuntival (enrojecimiento de ojos), prurito, lagrimeo y fotofobia, en ocasiones puede ser estacional o perenne.

- Epidemiología

Su incidencia en México no está establecida, pero en la mayoría de los casos se encuentra asociada con rinitis, asma, dermatitis atópica hasta en un 80% y con menor frecuencia se asocia a fármacos, alimentos y urticaria. La mayor parte se presenta antes de los 35 años de edad.²⁵

3.4.4. Urticaria

- Definición

Se define como un proceso inflamatorio de la piel cuya manifestación típica es el habón (comúnmente llamado roncha), usualmente son consecuencia de una reacción alérgica de algún alimento o medicamento.

- Sintomatología

Se caracteriza por la aparición de habones y lesiones cutáneas superficiales ocasionando la sensación de ardor o prurito, las cuales pueden medir desde milímetros hasta centímetros, con duración de minutos a horas.

- Epidemiología

Se ha reportado en niños una incidencia aproximada de 8.2 casos por cada 1000 habitantes. Sin embargo, la incidencia en adultos es desconocida, pero se estima que un 20% de la población general presentará al menos un episodio de urticaria en algún momento de su vida.²⁶

3.5. Antihistamínicos H₁

3.5.1. Generalidades

En 1933 Jeff Fornea y Daniel Bovet descubrieron un compuesto que llamaron “*Piperoxan*”, el cual fue el primer medicamento contra las alergias disponible en el mercado (**Figura 5**); en la actualidad es considerado como el primer antihistamínico. Bovet se hizo acreedor al premio Nobel de fisiología y medicina en 1957 por sus descubrimientos relacionados con compuestos sintéticos que inhiben la acción de ciertas sustancias en el cuerpo, y especialmente de su acción sobre el sistema vascular y los músculos esqueléticos.²⁷

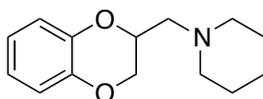


Figura 5. Estructura química de Piperoxan.

Los antihistamínicos H₁ se utilizan para el tratamiento de los trastornos alérgicos en prácticamente todo el mundo, actúan como agonistas inversos que estabilizan la conformación inactivada del receptor H₁. Sin embargo, durante más de 50 años se han considerado erróneamente como antagonistas de la histamina al nivel de los receptores H₁, ya que el término antagonista no refleja exactamente su mecanismo de acción molecular (**Figura 6**).²⁸

3.5.2. Mecanismo de acción

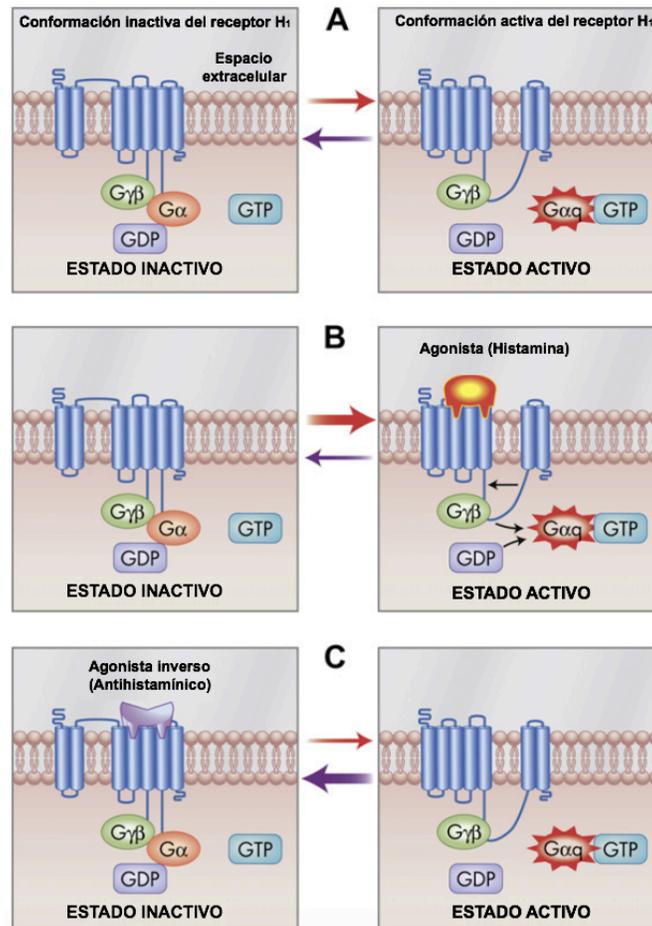


Figura 6. Mecanismo de acción de los antihistamínicos H₁.²⁸

El sitio activo se encuentra en un equilibrio dinámico entre el estado inactivo del receptor de histamina H₁ con el estado activo (Figura 6, A).

El agonista, histamina, presenta predominantemente afinidad por el estado activo, estabiliza al receptor en esta conformación y desplaza el equilibrio hacia el estado activo (Figura 6, B).

Un antihistamínico H_1 (agonista inverso) presenta predominantemente afinidad por el estado inactivo, estabiliza al receptor en esta conformación y desplaza el equilibrio hacia el estado inactivo (**Figura 6, C**).

Recapitulando lo anterior, Bakker y col.²⁹ concluyeron que los antihistamínicos modifican el equilibrio existente del receptor H_1 , favoreciendo la forma inactiva respecto a la histamina ocasionando que ésta no sea capaz de interactuar con el receptor y por tanto ejercer su funcionamiento habitual.

Los antihistamínicos H_1 se han dividido en dos grandes grupos, nombrados como de primera y de segunda generación.

3.5.3. Primera Generación

La obtención de antihistamínicos de primera generación comenzó en los años treinta, conforme se obtenían más y más compuestos se decidió clasificarlos de acuerdo a la estructura química que los identificaban como: derivados de etanolaminas (Difenhidramina), piperazinas (Hidroxicina y Ciclicina), alquilaminas (Clorfenamina), fenotiazínicos (Prometazina) y otros (**Figura 7**). Se utilizan para interferir con los efectos de la Histamina, el gran número de acciones quizá sea consecuencia de la relación estructural que guardan con la Histamina; su aplicación clínica es en el tratamiento de la sintomatología de las alergias: la congestión, el goteo nasal, los estornudos o la picazón; la mayor desventaja de este grupo radica en el efecto sedante que ocasionan por la facilidad para traspasar la barrera hematoencefálica y por su baja selectividad hacia los

receptores H_1 actúan también sobre los receptores H_3 presentes en el SNC. La mayoría se metabolizan por sistemas microsómicos en el hígado, muchos poseen metabolitos activos: por ejemplo, Cetirizina es el metabolito activo de Hidroxicina.^{13,30}

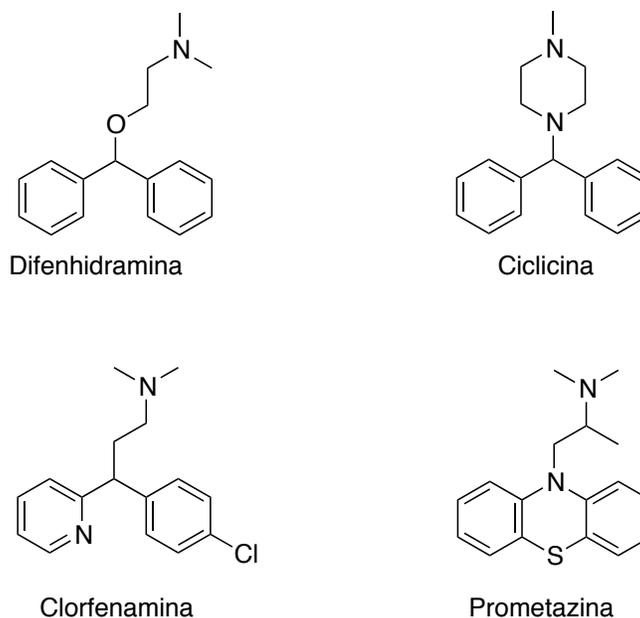


Figura 7. Ejemplo de antihistamínicos de primera generación.

En nuestros días se ha arraigado el uso de los antihistamínicos de primera generación para el tratamiento de trastornos alérgicos²⁸ debido a los efectos colaterales que ocasionan. Actualmente, estos fármacos son utilizados como coadyuvantes en la sedación preoperatoria y sedación consciente (hidrato de cloral con difenhidramina e hidrato de cloral con Hidroxicina) y como medicamentos para prevenir o aliviar el insomnio (Doxepina). También se encuentran prescritos para el tratamiento del síndrome serotoninérgico, ansiedad (Hidroxicina), migrañas y algunos desórdenes neurológicos (**Figura 8**).^{31,32,33}

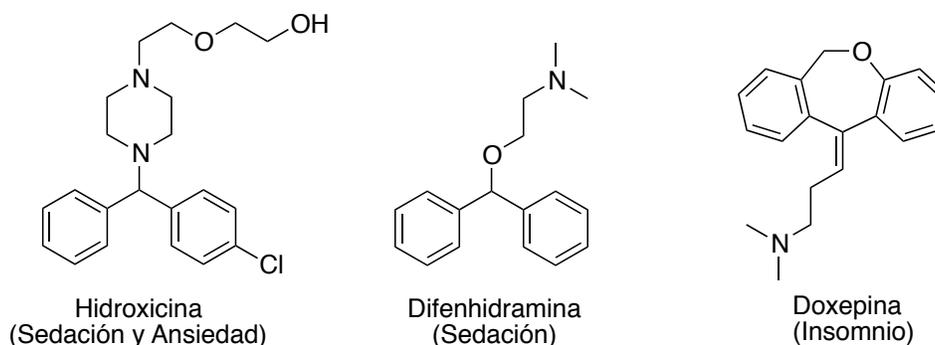


Figura 8. Aplicaciones terapéuticas de los antihistamínicos de primera generación.

3.5.4. Segunda Generación

En los años ochenta se encontró una alternativa terapéutica para el tratamiento de trastornos alérgicos disminuyendo el efecto colateral de sedación que provocaban los fármacos existentes, es así como surgieron los “*Antihistamínicos de segunda generación*” tales como: Loratadina, Cetirizina, Acrivastina, etc. (Figura 9). Estos nuevos fármacos se identificaron por presentar ligera o nula acción sedante, lo cual se debe en parte a su distribución incompleta dentro del SNC. No obstante, algunos de ellos presentaron interacciones importantes con los macrólidos (antibióticos) y el ketoconazol debido a que se metabolizan mediante el Citocromo P450 3A4 (CYP_{3A4}). Actualmente son los fármacos de primera elección para el uso en pacientes con rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y urticaria.^{13,34,35}

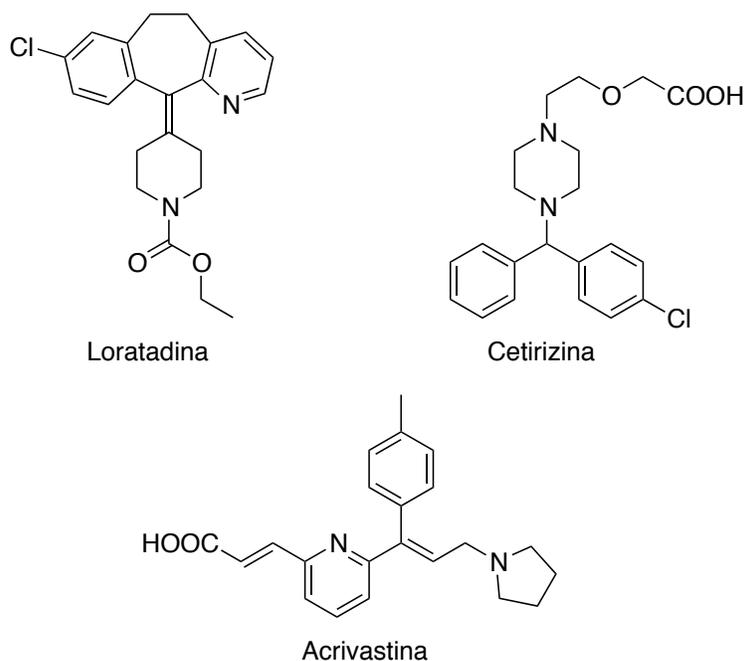


Figura 9. Ejemplo de antihistamínicos de segunda generación.

3.5.5. Tercera Generación

En los últimos años se han sintetizado antihistamínicos H_1 enantiopuros de los fármacos y/o metabolitos activos de los antihistamínicos de segunda generación, surgiendo espontáneamente el término *antihistamínicos de tercera generación*. Sin embargo, el grupo de consenso sobre antihistamínicos de nueva generación (CONGA) ha concluido que “Para reconocer una nueva clase de antihistamínicos, el fármaco tendrá que demostrar ventajas clínicas distintas sobre los compuestos existentes y cumplir al menos tres requisitos previos: ausencia de cardiotoxicidad, no presentar interacciones medicamentosas ni alteraciones del SNC”, por lo anterior el consejo consideró prematuro reclasificar y adicionar una nueva generación de antihistamínicos H_1 .^{35,36}

3.6. Fármacos Derivados de Piperazina

La Hidroxicina y la Ciclicina son fármacos que contienen en su estructura un compuesto heterocíclico conformado de un anillo de seis miembros con dos átomos de nitrógeno denominado piperazina (**Figura 10**), el cual ha sido ampliamente empleado en química medicinal.

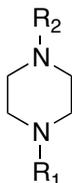


Figura 10. Estructura básica de la piperazina.

Los derivados de piperazina han demostrado una amplia gama de actividades farmacológicas, en las que destacan antihistamínicos (Hidroxicina), antidepresivos (Ipsapirona), anticancerígenos (Imatinib), antihelmínticos (Dietilcarbamazina), etc (**Figura 11**).³⁷

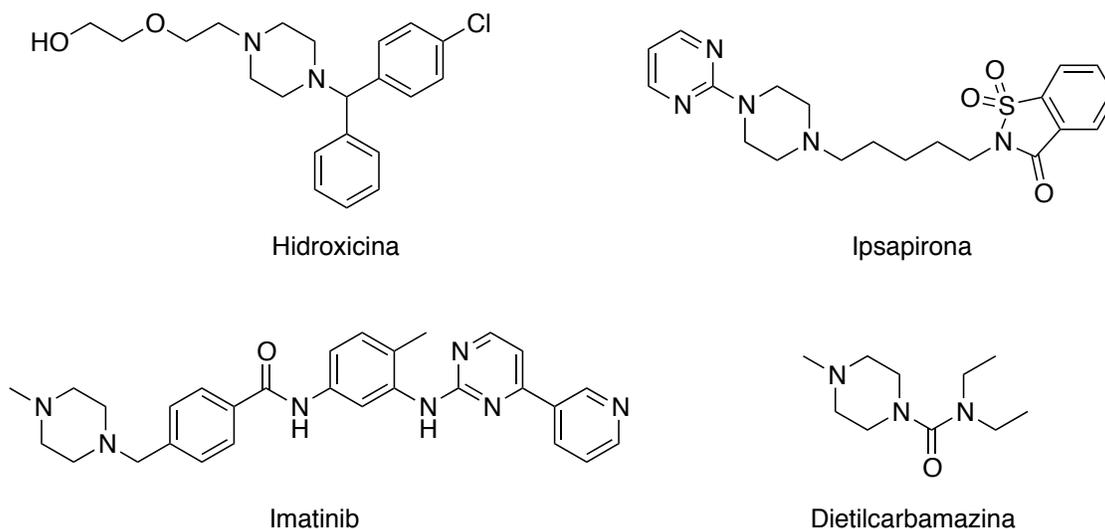


Figura 11. Compuestos con actividad terapéutica derivados de piperazina.

La piperazina es uno de los heterocíclicos más investigados para el desarrollo de nuevos fármacos. Ahmadi y col.³⁸ recientemente publicaron la síntesis y evaluación farmacológica preliminar de una serie de compuestos que tienen como esqueleto a la Ciclicina, en los cuales se realizaron diversas sustituciones en la parte del anillo aromático (**Figura 12**); los resultados mostraron que estas sustituciones podrían disminuir notablemente la inflamación aguda.

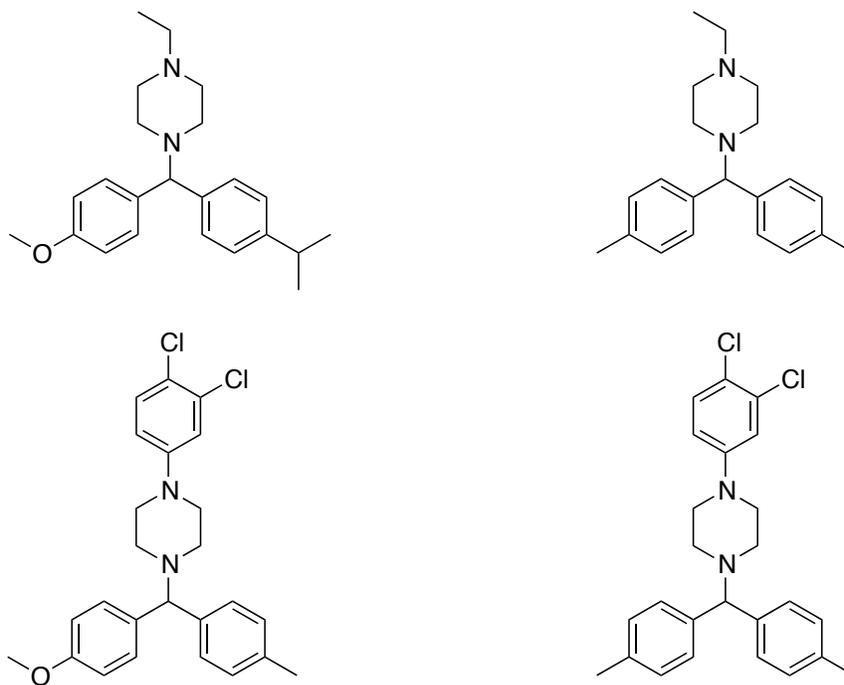


Figura 12. Compuestos reportados por Ahmadi y col.³⁷

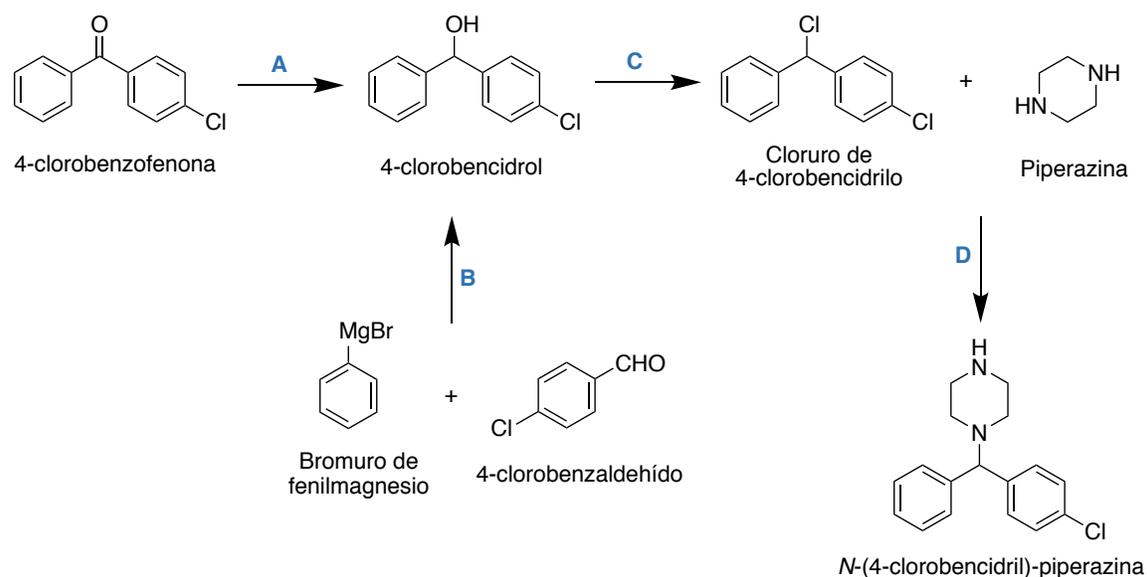
3.7. Síntesis de Hidroxicina y Ciclicina

3.7.1. Síntesis de *N*-(4-clorobencilil)-piperazina

Para la síntesis de Hidroxicina se requiere de la *N*-(4-clorobencilil)-piperazina. Este compuesto cuenta con algunos reportes para su síntesis a partir de 4-clorobenzofenona^{39,40,41,42,43} (**Esquema 1**), donde el cloruro de 4-clorobencililo es el intermediario clave. Actualmente existen decenas de métodos para su preparación, en los cuales se realiza la halogenación del 4-clorobencilol. El 4-clorobencilol puede ser sintetizado a partir de la reducción de la 4-clorobenzofenona empleando borohidruro de sodio (NaBH_4) en metanol⁴⁰ (**Esquema 1, A**) o de la condensación del bromuro de fenilmagnesio y el 4-clorobenzaldehído en tetrahidrofurano (THF) anhidro (**Esquema 1, B**).⁴⁴

Para efectuar la halogenación del 4-clorobencilol (**Esquema 1, C**) existen diversas metodologías, por ejemplo: cloruro férrico (FeCl_3) y tribencilamina (NBn_3) en nitrometano (MeNO_2)⁴⁵, cloruro de tionilo (SOCl_2) en diclorometano (CH_2Cl_2)⁴³, cloruro de aluminio (AlCl_3) en dioxano⁴⁶, cloruro de calcio (CaCl_2) en ácido clorhídrico⁴¹ y ácido clorhídrico-tolueno con TBAB³⁹, entre otras.

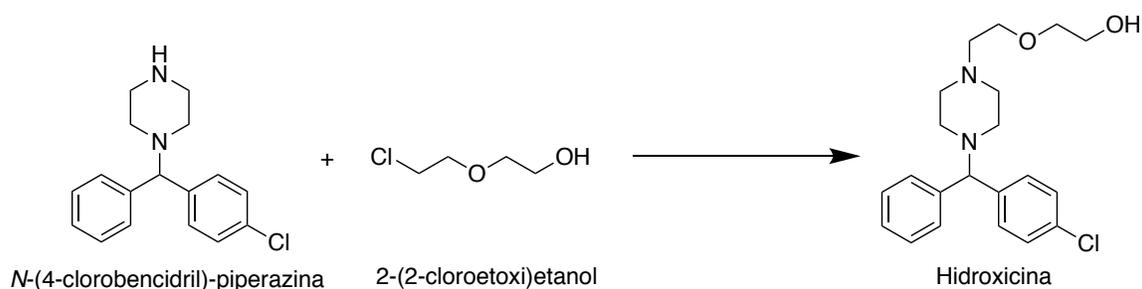
La *N*-(4-clorobencilil)-piperazina se obtiene por medio de una reacción de sustitución nucleofílica, en la cual la piperazina realiza el desplazamiento del cloro bencílico del cloruro de 4-clorobencililo (**Esquema 1, D**). Vohra M. y col.⁴⁷ reportaron esta reacción utilizando K_2CO_3 en acetonitrilo a 85 °C por 12 h, mientras que Gurdal E. y col.⁴⁰ emplearon K_2CO_3 en *N,N*-dimetilformamida (DMF) mediante calentamiento a 80 °C durante 8 h. Shivprakash S. y col. utilizaron como disolvente tolueno (100 °C durante 8-10 h).⁴¹



Esquema 1. Síntesis de *N*-(4-clorobencilil)-piperazina.

3.7.2. Hidroxicina

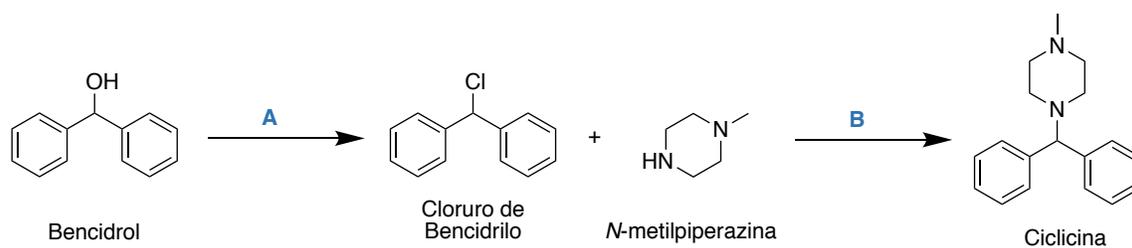
Para realizar la síntesis de Hidroxicina se utiliza como materia prima la *N*-(4-clorobencil)-piperazina, la cual funge como nucleófilo realizando la sustitución nucleofílica del cloro del 2-(2-cloroetoxi)etanol (**Esquema 2**). Bansi Lal y col.⁴⁸ reportaron un rendimiento de 98 % utilizando K_2CO_3 y TBAB en agua (80 °C durante 5 h). Por otra parte, Kumar Ashok y col.⁴⁹ reportaron un rendimiento de 92 % empleando yoduro de sodio (NaI) y carbonato de sodio (Na_2CO_3) en agua (100 °C durante 6-7 h).



Esquema 2. Síntesis de Hidroxicina.

3.7.3. Ciclicina

Este fármaco se obtiene por medio de la reacción de sustitución nucleofílica entre la *N*-metilpiperazina y el cloruro de bencidrilo (**Esquema 3, B**). Existen diversas publicaciones que describen la preparación del cloruro de bencidrilo, en las cuales realizan la halogenación del bencidrol con diferentes agentes halogenantes de los alcoholes, por ejemplo: SOCl_2 en CH_2Cl_2 ⁴³, AlCl_3 en dioxano⁴⁶, CaCl_2 en ácido clorhídrico⁴², ácido clorhídrico-tolueno con TBAB³⁹ y cloruro de trimetilsililo (Me_3SiCl)⁵⁰, entre otras (**Esquema 3, A**).



Esquema 3. Síntesis de Ciclicina.

Para realizar el desplazamiento del cloro del cloruro de bencidrilo con *N*-metilpiperazina se encuentran reportadas dos metodologías. Ahmadi Abbas y col.⁵¹ utilizaron acetonitrilo a reflujo por 280 h, mientras que Gant T. y col.⁵² reportaron un rendimiento de 30 % empleando K_2CO_3 en acetonitrilo a reflujo durante 18 h.

3.8. Diazabicycloheptanos (DBHs)

Dentro de la química orgánica, una de las áreas más estudiadas y desarrolladas ha sido la química heterocíclica, debido a las propiedades estructurales y biológicas que inducen la presencia de heteroátomos en moléculas cíclicas. Los diazabicycloheptanos contienen en su estructura un anillo de seis miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4, se dividen principalmente en dos dependiendo la posición de los átomos cabeza de puente: El 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (3,6-DBH) es un compuesto aquiral debido a la presencia de un plano de simetría, mientras que el 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2,5-DBH) se trata de un compuesto quiral (**Figura 13**).

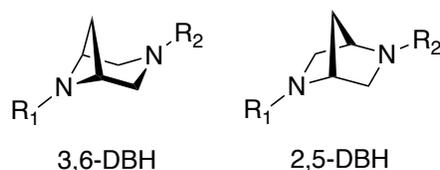


Figura 13. Estructuras básicas de los DBHs.

Estos compuestos han llamado la atención no sólo por sus estructuras sino porque han demostrado tener importante actividad biológica, convirtiéndolos en un punto de partida para el diseño de nuevos derivados.⁵³

Loriga y col.⁵⁴ reportaron una serie de compuestos que tienen como núcleo el sistema 3,6-DBH. Los compuestos R= 4-NO₂ y R= 3,4-Cl₂ presentaron los mejores resultados con respecto a la afinidad y selectividad hacia los receptores opioides μ (Figura 14).

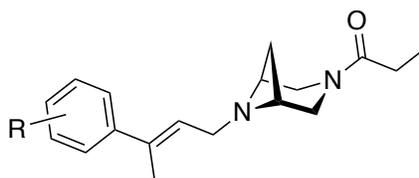


Figura 14. Compuestos reportados por Lorigan y col.⁵⁴

El sistema 2,5-DBH se encuentra presente en cientos de compuestos biológicamente activos. En 2014 López-Ortiz y col.⁵⁵ reportaron un derivado diazabicclico de ranolazina (Figura 15), el cual presentó mayor actividad vasodilatadora que la misma ranolazina.

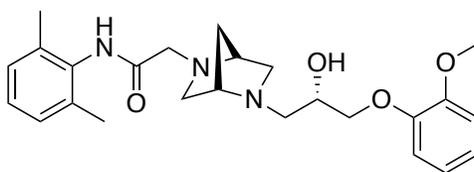


Figura 15. Análogo diazabicclico reportado por López-Ortiz y col.⁵⁵

3.9. Sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2,5-DBH)

El sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano descrito por primera vez en 1966,⁵⁶ es un equivalente estructural de conformación restringida de la piperazina, el cual ha sido incorporado en algunas moléculas de carácter medicinal, como en ciertas quinolonas con actividad antibacteriana, como en el caso de la Danofloxacina, un análogo diazabicyclítico de la Ciprofloxacina (**Figura 16**), la cual es utilizada en medicina veterinaria.^{57,58,59}

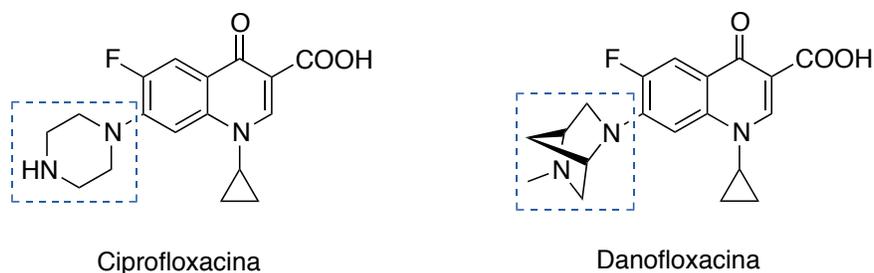


Figura 16. Danofloxacina análogo diazabicyclítico de Ciprofloxacina.

Por un lado, la piperazina presenta nueve isómeros conformacionales energéticamente estables provenientes de la conformación de silla (**Figura 17**) y de bote (**Figura 18**), como resultado de dos tipos de inversiones: la inversión del anillo (inv-Anillo) y la inversión piramidal de los sustituyentes del nitrógeno (inv-N).^{60,61}

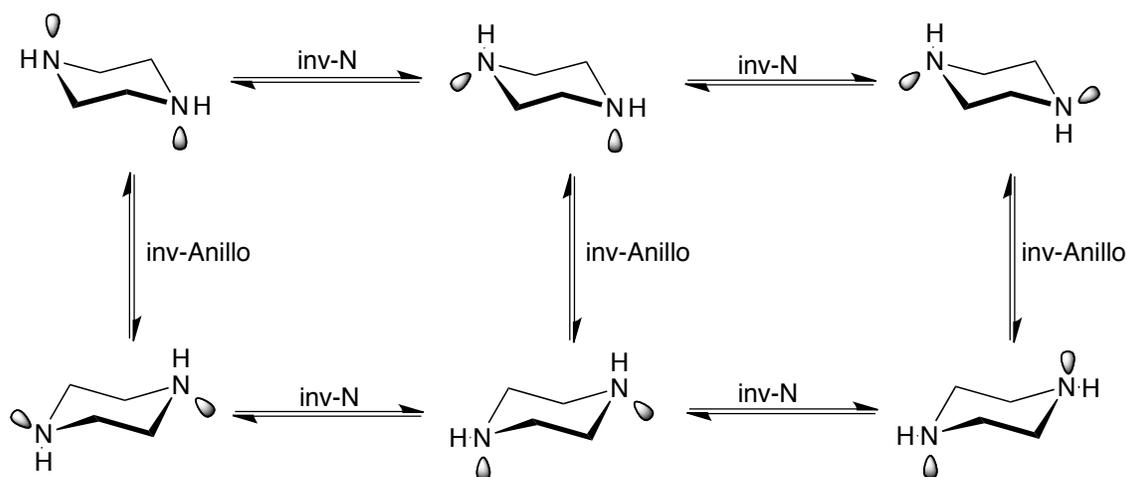


Figura 17. Confórmers provenientes de la conformación silla.

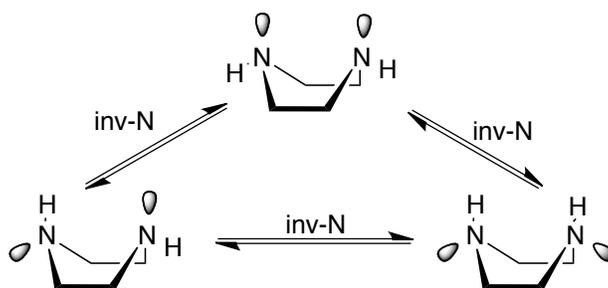


Figura 18. Confórmers provenientes de la conformación bote.

Por otra parte, el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano no sufre la inversión del anillo debido al puente de metileno que le confiere rigidez, aunque continúa exhibiendo la inversión piramidal del nitrógeno, por lo que sólo presenta tres isómeros conformacionales, además de integrar dos centros estereogénicos en las posiciones 1 y 4 del sistema bicíclico, lo que le confiere propiedades químicas interesantes (Figura 19).

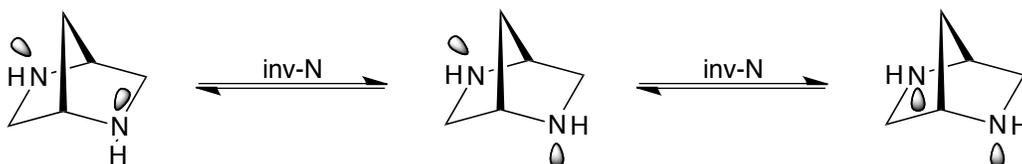


Figura 19. Confórmeros del sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

En los últimos años se han publicado numerosos reportes acerca de la potencial actividad terapéutica de diversos compuestos que incorporan este sistema, dentro de los que destacan la actividad antineoplásica,^{62,63,64} antiinflamatoria,^{65,66,67,68} antinociceptiva,^{69,70,71} y en algunos desórdenes neuronales;⁷² siendo el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano el más estudiado, debido a que su enantiómero (1R,4R) requiere una ruta de síntesis más larga y es menos accesible (Figura 20).^{53,73}

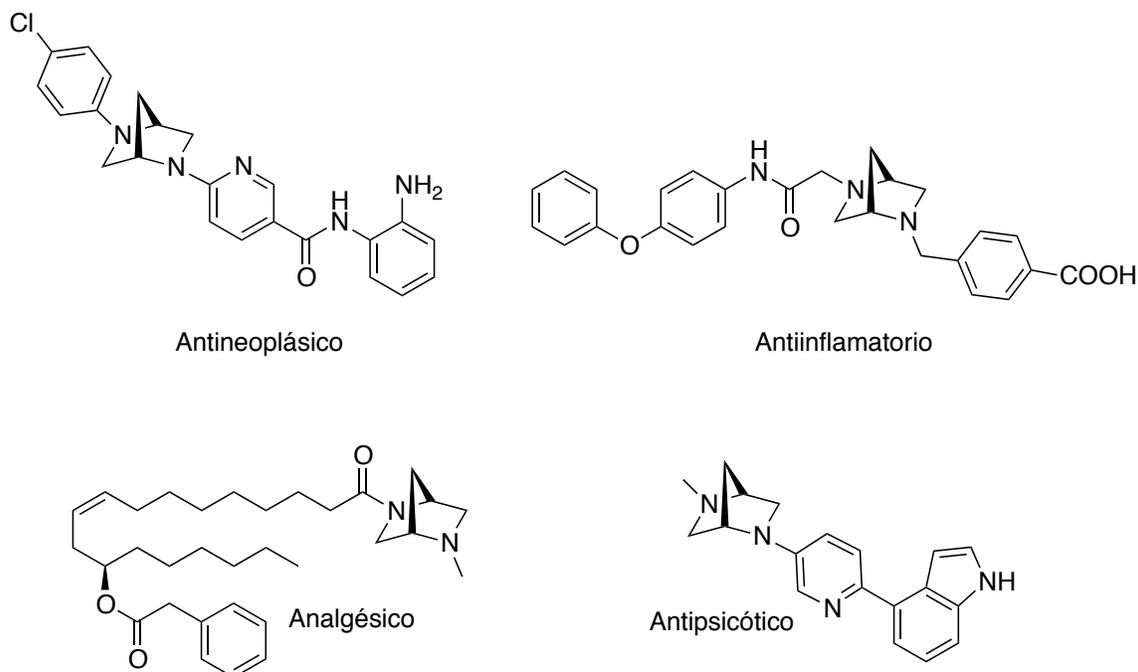


Figura 20. Ejemplos de compuestos diazabicyclicos biológicamente activos.

También se encuentran reportados análogos diazabíclicos que actúan en los receptores histamínicos.

Por ejemplo, Vasudevan y col.⁷⁴ publicaron dos compuestos (**Figura 21**) que interactúan con los receptores corticales H₃ de ratas por lo cual podrían ser de utilidad para el tratamiento de los trastornos mentales.

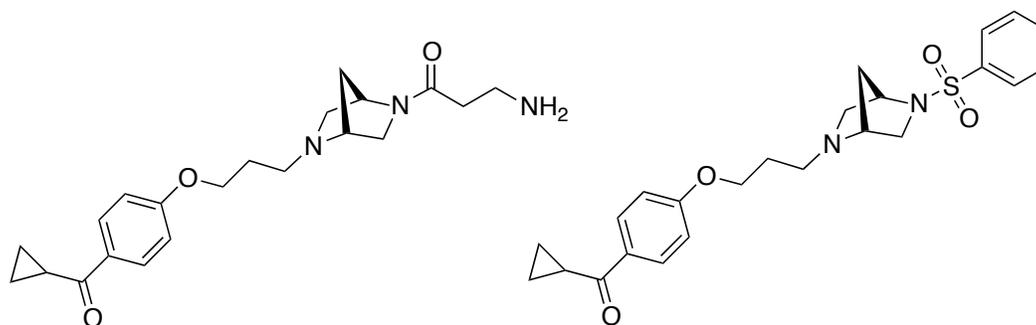


Figura 21. Compuestos reportados por Vasudevan y col.⁷⁴

Además, Cramp y col.⁷⁵ publicaron un derivado de benzofuranopirimidina-diazabicycloheptano (**Figura 22**), el cual interactúa con el receptor H₄ y es potencialmente útil como agente antiinflamatorio e inmunomodulador para el tratamiento de diversos trastornos alérgicos como la inflamación de las vías respiratorias y el prurito.

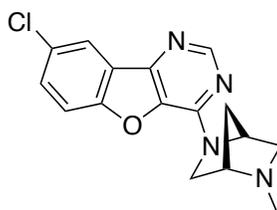


Figura 22. Compuesto reportado por Cramp y col.⁷⁵

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocido que los fármacos empleados en el tratamiento de las alergias (antihistamínicos de primera generación) no son totalmente selectivos, generando efectos secundarios y en muchos casos llevan a una pérdida en la homeostasis del organismo. También se ha reportado que fármacos con menos isómeros conformacionales en su estructura tienden a presentar mejores efectos farmacológicos, y compuestos con centros estereogénicos tienden a ser más selectivos hacia sus receptores farmacológicos.^{53,76} Con base en lo anterior, se desarrollaron dos nuevos compuestos que incorporan el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, los cuales podrían ser más activos y/o selectivos en comparación con los fármacos originales.



5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es posible realizar la síntesis de los nuevos análogos diazabicclicos de Hidroxicina y Ciclicina con potencial actividad antihistamínica, adaptando las metodologías empleadas en la preparación de los fármacos originales.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

- Sintetizar, identificar y caracterizar los nuevos derivados diazabíclicos de Hidroxicina [1] y Ciclicina [2].

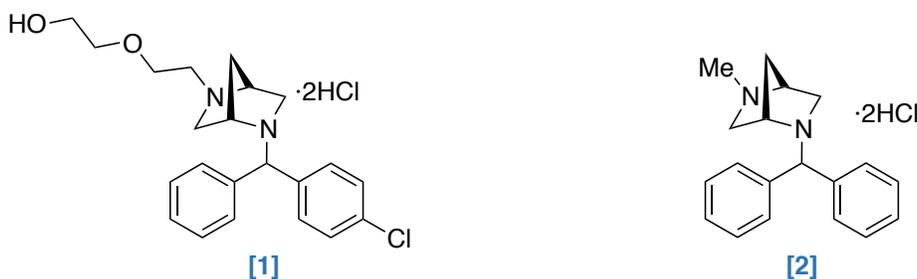


Figura 23. Homohidroxicina [1] y Homociclicina [2].

6.2. Objetivos particulares

- Sintetizar los precursores requeridos para realizar la síntesis de los nuevos análogos diazabíclicos.
- Establecer condiciones de reacción para cada uno de los pasos de la síntesis de los compuestos [1] y [2].
- Aislar, purificar y caracterizar los análogos diazabíclicos mediante diversas técnicas espectroscópicas.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Métodos y técnicas generales

El curso de las reacciones se monitoreo mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatofolios de gel de sílice Alugram® SIL G/UV254 como fase estacionaria; los reveladores que se utilizaron fueron: radiación ultravioleta 254/366 nm, yodo soportado sobre sílica gel y disolución de permanganato de potasio.

Para la cromatografía en columna se empleó como fase estacionaria sílica gel flash (malla 220-440) y se realizaron en un equipo de cromatografía preparativa Büchi modelo C-615.

Los productos se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C realizada en un equipo JEOL Eclipse a 300 MHz, empleando tetrametilsilano como referencia interna y como disolvente se empleó óxido de deuterio (D_2O), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano (TMS) y la constante de acoplamiento (J) en Hertz. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ^1H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (dd) doble de dobles, (brs) singulete ancho y (m) multiplete.



Las espectrometrías de masas fueron determinadas en un espectrómetro de masas Jeol AX505HA, utilizando como técnica de ionización impacto electrónico (EI^+).

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro de IR FT-IR 1600 Perkin Elmer 2, utilizando la técnica de película.

Los puntos de fusión se registraron en un aparato Fisher-Johns, y no están corregidos.

Los reactivos empleados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich[®] y los disolventes fueron destilados fraccionadamente previo a su uso.

7.2. Materiales

7.2.1. Reactivos y materias primas

- 4-clorobenzofenona
- 2-(2-cloroetoxi)etanol
- Ácido clorhídrico 1N
- Ácido sulfúrico
- Benzofenona
- Borohidruro de sodio
- Carbonato de potasio anhidro
- Celita
- Cloruro de sodio comercial
- Hidróxido de amonio 28-32%
- Hidróxido de sodio 1N
- (1S,4S)-*ter*-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbamato (*N*-Boc-DBH)
- (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (*N*-Metil-DBH)
- Nitrógeno gas alta pureza Infra[®]
- Sílica gel flash para columna (malla 220-440)
- Sulfato de sodio anhidro industrial
- Tricloruro de aluminio anhidro

7.2.2. Disolventes

- 1,4-Dioxano
- Acetato de etilo (AcOEt)
- Acetonitrilo (MeCN) HPLC Tecsiquim[®]
- Agua
- Diclorometano (CH₂Cl₂)
- Hexano
- Isopropanol
- Metanol (MeOH)
- Metil*ter*butil éter (MTBE)

7.2.3. Cristalería

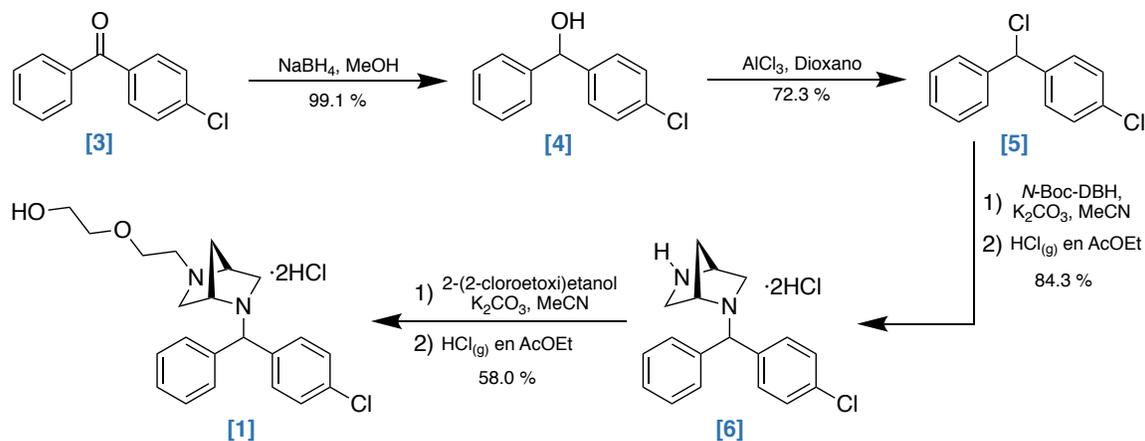
- Columnas para cromatografía
- Embudos
- Embudos de separación
- Matraces Erlenmeyer
- Matraces esféricos
- Matraces Kitazato
- Pipetas
- Refrigerantes
- Termómetros
- Vasos de precipitado
- Vidrios de reloj

7.2.4. Materiales y equipos

- Algodón
- Anillos metálicos
- Balanza analítica BEL[®] modelo: M124A
- Balanza semianalítica Denver Instrument[®] modelo: TP-3102
- Baño de ultrasonido Aquasonic[®] modelo: 150D
- Barras magnéticas
- Bomba de vacío Vacuubrand[®] modelo: MZ 2C NT
- Centrifuga Cole-Parmer[®] modelo: 17250
- Cromatofolios de sílica gel Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄
- Equipo de destilación
- Estufa Felisa[®] modelo: 293
- Grasa de silicón
- Lámpara UV Mineralight[®] modelo UVGL-58
- Mangueras de latex
- Micropipetas Gilson[®]
- Papel filtro
- Papel indicador de pH pHydron[®]
- Parrilla de agitación y calentamiento con sensor modelo Heidolph D-91126
- Pinzas de tres dedos
- Reactor de acero inoxidable de 90 mL
- Rotavapor Heidolph modelo Hei-vap 1300W
- Soporte universal
- Tubos de microcentrífuga de 1.5 mL
- Tubos de polipropileno de 15 mL y 50 mL
- Viales de vidrio

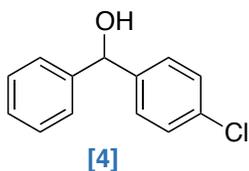
7.3. Metodología

7.3.1. Síntesis de Homohidroxicina



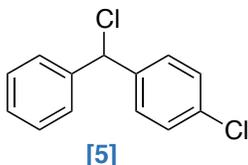
Esquema 4. Ruta sintética para la obtención de Homohidroxicina [1].

4-clorobencidrol



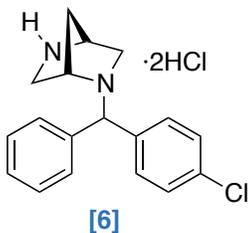
En un matraz esférico de 250 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 10 g (46.1 mmol) de 4-clorobenzofenona [3] en 150 mL de metanol, posteriormente se adicionaron lentamente 902 mg (23.9 mmol) de borohidruro de sodio controlando la temperatura entre 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, verificando el fin de la reacción mediante CCF (Heptano:MTBE 9:1), se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en 100 mL de diclorometano, y se lavó con agua (2 X 40 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró nuevamente para obtener 10 g de 4-clorobencidrol [4] como un polvo blanco con p.f. 60-61 °C.

Cloruro de 4-clorobencidrilo



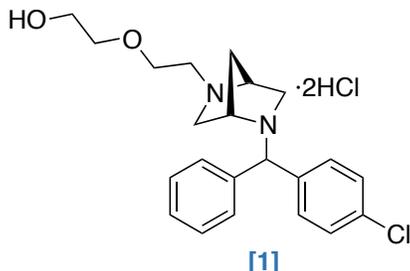
En un matraz esférico de 250 mL equipado con agitación magnética y refrigerante bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 10 g (45.7 mmol) de 4-clorobencidrilo [4] en 65 mL de dioxano, posteriormente se adicionaron 10 g (75.0 mmol) de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 48 h, siguiendo el curso de la reacción mediante CCF (Heptano:MTBE 9:1). Posteriormente se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió en 100 mL de hexano, se filtró y se concentró. El producto crudo se destiló a presión reducida (194-196 °C, 7-8 mm de Hg) para obtener 7.84 g del cloruro de 4-clorobencidrilo [5] como un líquido ligeramente amarillo.

(1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano



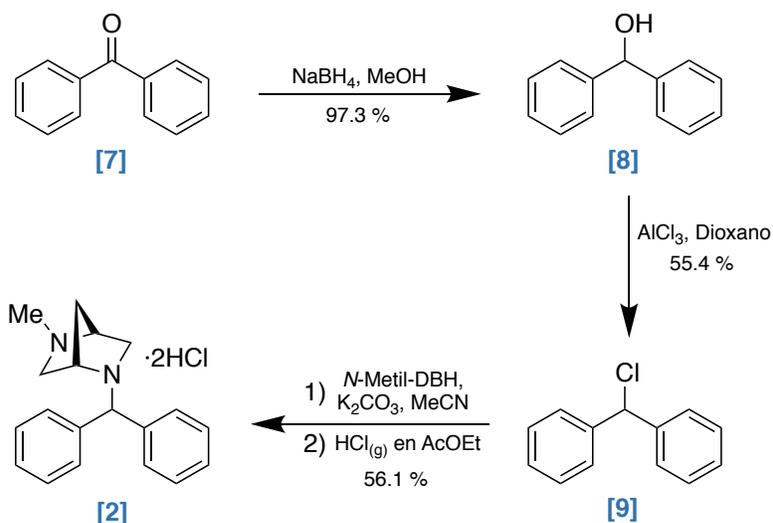
En un reactor de acero inoxidable de 90 mL se disolvieron 495 mg (2.5 mmol) de *N*-Boc-DBH, 1.19 g (5.0 mmol) del cloruro de 4-clorobencidriilo [5], 691 mg (5.0 mmol) de carbonato de potasio anhidro en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h, verificando el fin de la reacción mediante CCF (MTBE:MeOH:NH₄OH 8:2:0.5), posteriormente se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (6 partes de sílice, Heptano:MTBE 1:1). El producto obtenido se disolvió en 30 mL (26.3 mmol) de una disolución al 3.2 % de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a una temperatura de 7 °C agitando durante 48 h, verificando el fin de la reacción mediante CCF (Heptano:MTBE 8:2). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se disolvió en 3 mL de isopropanol, se adicionaron 21 mL de MTBE y el compuesto [6] precipitó, se centrifugó a (4,000 rpm, 4 °C, 5 min) y se secó al vacío (10 mbar, 2h) se obtuvieron 782.4 mg del diclorhidrato de (1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano [6] como un fino polvo blanco. IR (Película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3402.7, 3015.8, 2903, 2532.2, 1595, 1494.7, 1438.5, 1386.5, 1091.9

2-(2-((1S,4S)-5-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)etanol



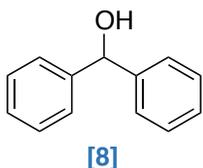
En un reactor de acero inoxidable de 90 mL se disolvieron 372 mg (1.0 mmol) del diclorhidrato de (1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **[6]**, 302 mg (2.4 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)etanol, 450 mg (3.3 mmol) de carbonato de potasio anhidro en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h, verificando el fin de la reacción mediante CCF (MTBE:MeOH:NH₄OH 9:1:0.5), se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (15 partes de sílica gel, diclorometano) y se preparó el diclorhidrato adicionando 10 mL (8.8 mmol) de una solución al 3.2 % de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo posteriormente se concentró hasta sequedad. El concentrado de **[1]** se disolvió en 2 mL de isopropanol y se precipitó adicionando 21 mL de MTBE, que por posterior centrifugación (4,000 rpm, 4 °C, 5 min) y secado al vacío (10 mbar, 2h) se obtuvieron 267 mg del diclorhidrato de 2-(2-((1S,4S)-5-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)etanol **[1]** como un polvo fino ligeramente amarillo. **¹H-RMN** (300 MHz, D₂O): δ= 2.40 (d, *J*= 13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.71 (d, *J*= 13.5 Hz, 1H, CH₂), 3.39-3.74 (m, 11H, CH₂), 3.99 (d, *J*= 13.0 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (s, 1H, CH), 4.62 (s, 1H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 7.28 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.33-7.59 (m, 7H, ArH). **EM** (EI⁺) (% *m/z*): ion molecular 386 [(C₂₂H₂₇ClN₂O₂)⁺], 10 %. **IR** (Película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3364.8, 2971.2, 2467.5, 1652.6, 1494.4, 1440.3, 1386.17, 1090.8

7.3.2. Síntesis de Homociclicina



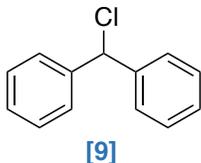
Esquema 5. Ruta sintética para la obtención de la Homociclicina [2].

Bencidrol



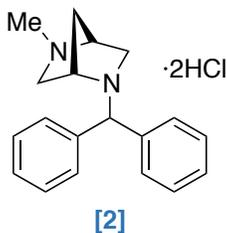
En un matraz esférico de 250 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 10 g (54.8 mmol) de benzofenona [7] en 100 mL de metanol, posteriormente se adicionó lentamente 1.0 g (26.5 mmol) de borohidruro de sodio a una temperatura entre 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, verificando el fin de la reacción mediante CCF (Heptano:MTBE 9:1), se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en 100 mL de diclorometano y se lavó con agua (2 X 40 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró nuevamente para obtener 9.84 g de bencidrol [8] como un polvo blanco con p.f. 69-70 °C.

Cloruro de bencidrilo



En un matraz esférico de 250 mL equipado con agitación magnética y refrigerante bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 9.84 g (53.4 mmol) de bencidrol [8] en 60 mL de dioxano, posteriormente se adicionaron 10 g (75.0 mmol) de cloruro de aluminio anhidro. Se calentó a 60 °C durante 48 h, siguiendo el curso de la reacción mediante CCF (Heptano:MTBE 9:1) (se observaron trazas de bencidrol [8]). Posteriormente se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en 100 mL de hexano, se filtró y se concentró; el producto crudo se destiló a presión reducida (120-122 °C a 8 mm de Hg) para obtener 6.0 g del cloruro de bencidrilo [9] como un líquido incoloro.

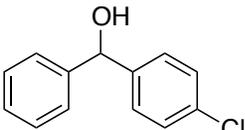
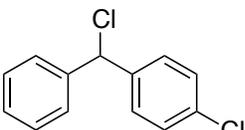
(1S,4S)-2-bencidril-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

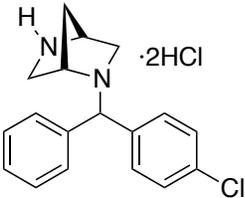
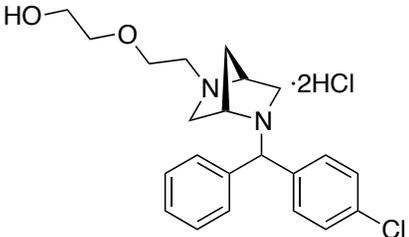


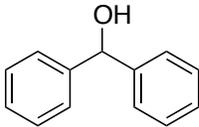
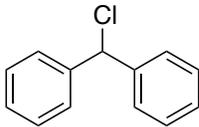
En un reactor de acero inoxidable de 90 mL se disolvieron 140 mg (1.2 mmol) de *N*-metil-DBH, 486.4 mg (2.4 mmol) del cloruro de bencidril [\[9\]](#), 332 mg (2.4 mmol) de carbonato de potasio anhidro en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h, verificando el fin de la reacción mediante CCF (MeOH:NH₄OH 7:3), se filtró a través de 1 g sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 10 mL de MTBE se filtró nuevamente sobre 1 g de sílice y se concentró a sequedad, el producto crudo se disolvió en 10 mL de diclorometano y se adicionaron 3.6 mL de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua (2 X 5 mL), la fase acuosa se trató con 4.8 mL de una disolución de hidróxido de sodio 1N y se extrajo con diclorometano (1 X 10 mL + 2 X 5 mL); finalmente la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, concentró a presión sequedad y se preparó el diclorhidrato con la metodología que se utilizó para el compuesto [\[1\]](#) para obtener 246 mg del diclorhidrato de (1S,4S)-2-bencidril-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano [\[2\]](#) como un fino polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ= 2.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 2.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.40 (brs, 1H, CH₂), 3.49 (dd, *J* = 2.5, 14.1 Hz, 1H, CH₂), 3.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH₂), 4.10 (brs, 1H, CH₂), 4.38 (s, 1H, CH), 4.46 (s, 1H, CH), 5.46 (s, 1H, CH), 7.33-7.40 (m, 6H, ArH), 7.52-7.54 (m, 4H, ArH). ¹³C-RMN (75.5 MHz, D₂O): δ= 25.9 (CH₂), 30.2 (CH₃), 56.0 (CH₂), 62.8 (2xCH), 64.8 (CH₂), 72.8 (CH), 127.7 (2xArCH), 127.9 (2xArCH), 129.8 (2xArCH), 129.86 (2xArCH), 129.9 (ArCH), 130.0 (ArCH), 133.2 (C_{ipso}), 134.3 (C_{ipso}). **EM** (EI⁺) (% *m/z*): ion molecular 278 [(C₁₉H₂₂N₂⁺⁺), 20 %]. **IR** (Película) ν_{max} (cm⁻¹): 3010.8, 2975.7, 2465.5, 1635.2, 1509.5, 1455.4, 1383.5

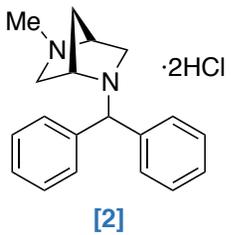
8. RESULTADOS

Tabla 2. Rendimientos, propiedades físicas y espectroscópicas de los compuestos preparados en este trabajo.

Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión o ebullición	Propiedades espectroscópicas
 <p>[4]</p>	99.1%	Polvo cristalino color blanco	p.f. 60-61 °C p.f. ⁷⁷ 61-62 °C	No se determinaron*
 <p>[5]</p>	72.3%	Líquido ligeramente amarillo.	p.eb. 194-196 °C (7-8 mm de Hg) p.eb. ⁷⁷ 122-124 °C (0.6 mm de Hg)	No se determinaron*

Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión o ebullición	Propiedades espectroscópicas
 <p>[6]</p>	84.3%	Polvo fino color blanco	Presenta descomposición a 65 °C	<p>IR (Película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3402.7, 3015.8, 2903, 2532.2, 1595, 1494.7, 1438.5, 1386.5, 1091.9</p> <p>(Anexo 12.1)</p>
 <p>[1]</p>	58.0%	Polvo fino ligeramente amarillo	Presenta descomposición a 70 °C	<p>¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ = 2.40 (d, <i>J</i>= 13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.71 (d, <i>J</i>= 13.5 Hz, 1H, CH₂), 3.39-3.74 (m, 11H, CH₂), 3.99 (d, <i>J</i>= 13.0 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (s, 1H, CH), 4.62 (s, 1H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 7.28 (d, <i>J</i>= 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.33-7.59 (m, 7H, ArH)</p> <p>EM (EI⁺) (% <i>m/z</i>): ion molecular 386 [(C₂₂H₂₇ClN₂O₂)⁺], 10 %]</p> <p>IR (Película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3364.8, 2971.2, 2467.5, 1652.6, 1494.4, 1440.3, 1386.17, 1090.8</p> <p>(Anexo 12.2)</p>

Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión o ebullición	Propiedades espectroscópicas
 <p>[8]</p>	97.3%	Polvo cristalino color blanco	p.f. 69-70 °C p.f. ⁷⁸ 69 °C	No se determinaron*
 <p>[9]</p>	55.4 %	Líquido incoloro	p.eb. 120-122 °C (8 mm de Hg) p.eb. ⁷⁹ 155 °C (10 mm de Hg)	No se determinaron*

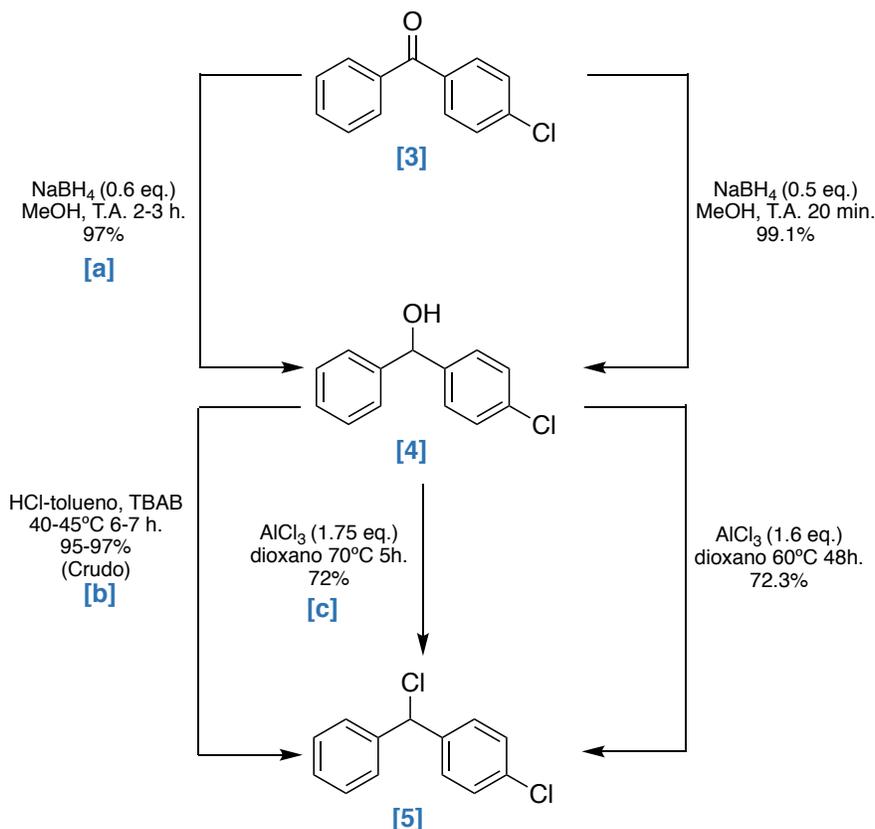
Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión o ebullición	Propiedades espectroscópicas
 <p>[2]</p>	56.1%	Polvo fino blanco	Presenta descomposición a 70 °C	<p>¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ = 2.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 2.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH₂), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.40 (brs, 1H, CH₂), 3.49 (dd, J = 2.5, 14.1 Hz, 1H, CH₂), 3.64 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH₂), 4.10 (brs, 1H, CH₂), 4.38 (s, 1H, CH), 4.46 (s, 1H, CH), 5.46 (s, 1H, CH), 7.33-7.40 (m, 6H, ArH), 7.52-7.54 (m, 4H, ArH).</p> <p>¹³C-RMN (75.5 MHz, D₂O): δ = 25.9 (CH₂), 30.2 (CH₃), 56.0 (CH₂), 62.8 (2xCH), 64.8 (CH₂), 72.8 (CH), 127.7 (2xArCH), 127.9 (2xArCH), 129.8 (2xArCH), 129.86 (2xArCH), 129.9 (ArCH), 130.0 (ArCH), 133.2 (C_{ipso}), 134.3 (C_{ipso}).</p> <p>EM (EI⁺) (% m/z): ion molecular 278 [(C₁₉H₂₂N₂⁺⁺), 20 %]</p> <p>IR (Película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3010.8, 2975.7, 2465.5, 1635.2, 1509.5, 1455.4, 1383.5</p> <p style="text-align: right;">(Anexo 12.3)</p>

*No se determinaron las propiedades espectroscópicas de estos compuestos debido a que han sido ampliamente reportadas.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1. Estrategia Sintética para Homohidroxicina

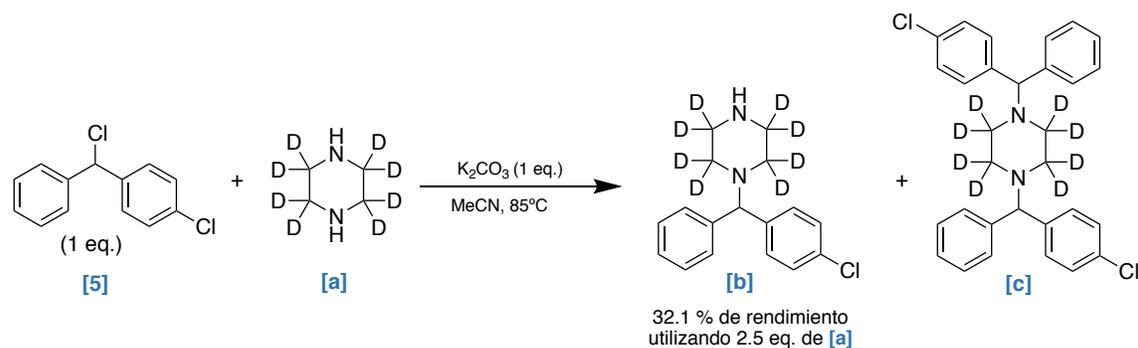
Para la obtención del 4-clorobencidrol [4] se realizaron dos modificaciones a la metodología reportada por Shivprakash S. y Chandrasekara G.⁴¹, la primera fue disminuir la cantidad de borohidruro de sodio observando además que la reacción termina satisfactoriamente en 20 min y la segunda fue modificar el aislamiento (manera de realizar la extracción líquido-líquido), en cuanto al rendimiento se incrementa de 97% a 99% (Esquema 6).



Esquema 6. Metodologías de referencia para la síntesis del cloruro de 4-clorobencidrido [5]
[a]: Shivprakash S.⁴¹, [b]: Shivprakash S.³⁹ y [c]: Ma H.⁴⁶

Inicialmente se empleó la metodología de Ma. H y col.⁴⁶ para la síntesis del cloruro de 4-clorobencidrilo [5] debido a que es plenamente reproducible a diferencia de otras metodologías existentes, como la reportada por Shivaprakash y colaboradores³⁹, la cual suena atractiva por utilizar como agente halogenante ácido clorhídrico, con tiempos cortos de reacción, aislamientos sencillos y rendimientos altos; sin embargo, al reproducirla no se observó nunca el término de la reacción, por lo que el rendimiento se reduce considerablemente. Finalmente se mejoró la metodología de Ma. H y col.⁴⁵ con la finalidad de realizar el aislamiento y purificación de manera más sencilla, en cuanto al aislamiento se observó que el cloruro de 4-clorobencidrilo es soluble en hexano a diferencia de las sales de aluminio lo cual permitió eliminarlas mediante filtración, además se purificó mediante destilación a presión reducida en lugar de una cromatografía en columna, manteniendo el rendimiento reportado (**Esquema 6**).

Vohra M. y colaboradores⁴⁷ reportaron que para la obtención de *N*-(4-cloro)bencidril-piperazina-*d*₈ (**Esquema 7, [b]**) a medida que se incrementan los equivalentes de piperazina-*d*₈ (**Esquema 7, [a]**) se reduce la proporción del dímero (**Esquema 7, [c]**).

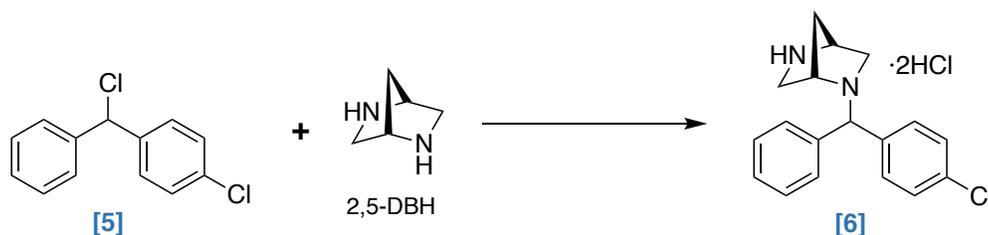


Equivalentes de [a]	Porcentaje de formación del dímero [c] *
1.1	38.3
2.5	15.9
5	7.6

*Determinado mediante LC-MS

Esquema 7. Resultados del experimento reportado por Vohra M y col.⁴⁷

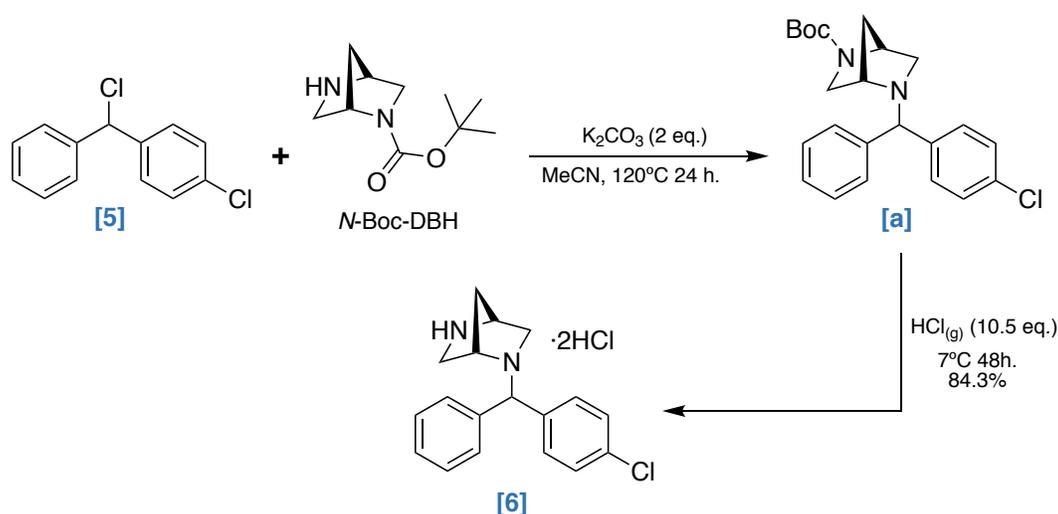
Sin embargo, para el caso del diclorhidrato de (1*S*,4*S*)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **[6]** no es posible incrementar los equivalentes de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2,5-DBH) debido al elevado costo del diazabicyclo comparado con la piperazina (**Esquema 8**).



Esquema 8. Estrategia de síntesis económicamente desfavorable.

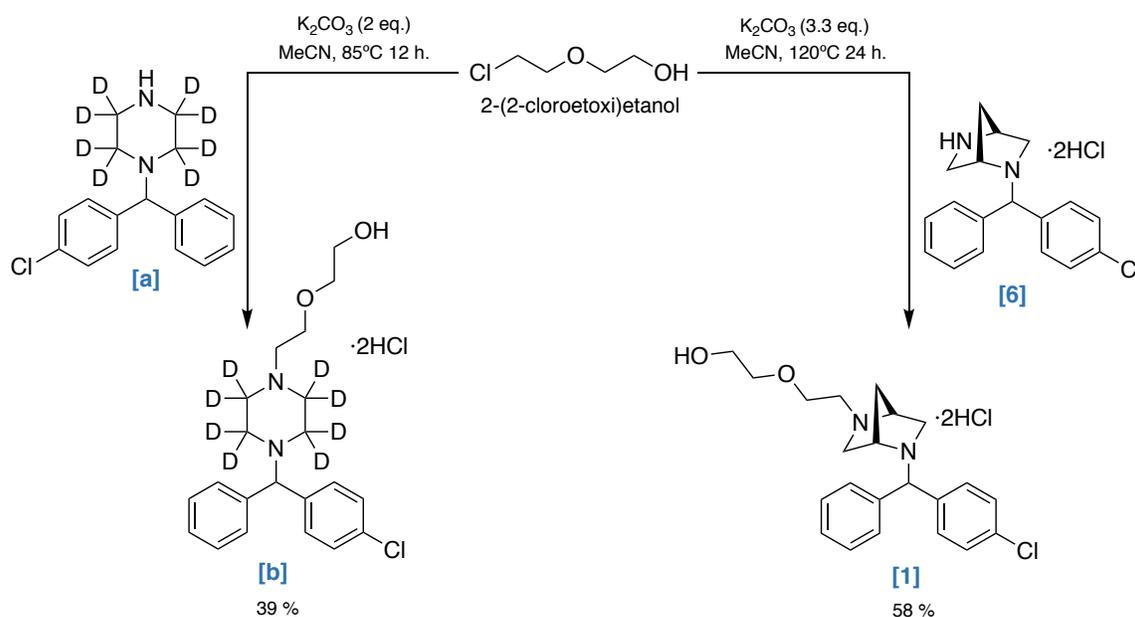
Con la finalidad de utilizar el diazabicyclo como reactivo limitante se decidió utilizar un grupo protector de aminas. Se empleó el 2,5-DBH *N*-terbutoxicarbonil protegido (Boc), debido a que se remueve fácilmente en las condiciones de reacción empleadas.

El diseño de las condiciones de reacción para llevar a cabo el desplazamiento del cloro bencílico del cloruro de 4-clorobencidrilo fue influenciado por Vohra M. y col.⁴⁶ (**Esquema 9**). Se incrementó la temperatura y el tiempo de reacción a 120 °C por 24 horas con la finalidad de compensar la diferencia de reactividad que presenta la piperazina con respecto al *N*-Boc-DBH y se utilizó como reactivo limitante el *N*-Boc-DBH. Una vez obtenido el producto de desplazamiento (**Esquema 9, [a]**) se realizó la desprotección tan pronto como fuera posible debido a que se observaba descomposición del compuesto; la desprotección del *N*-Boc se realizó adicionando una disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, obteniendo satisfactoriamente el compuesto **[6]** en forma de diclorhidrato con un rendimiento de 84.3% respecto al *N*-Boc-DBH, pero además permitió obtener un compuesto estable a las condiciones normales de almacenamiento.



Esquema 9. Síntesis de (1*S*,4*S*)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **[6].**

Para la obtención de la Homohidroxicina [1] se tomó como referencia la reacción reportada por Vohra M. y colaboradores⁴⁷ para la obtención del diclorhidrato de Hidroxicina-d₈ (Esquema 10, [b]), en la cual reportan un rendimiento de 39% con respecto a *N*-(4-cloro)bencidril-piperazina (Esquema 10, [a]). En este paso de síntesis las principales diferencias fueron aumentar la temperatura de reacción de 85 °C (reportada) a 120 °C y la manera de preparar el diclorhidrato, estas diferencias se ven reflejadas en un aumento del rendimiento a 58 %.



Esquema 10. Síntesis de Homohidroxicina [1].

9.2. Caracterización de Homohidroxicina

A continuación, los análisis para el análogo diazabíclico de Hidroxicina (Homohidroxicina) mismos que hicieron posible la caracterización del compuesto debido a que:

En el espectro de ^1H -RMN se observaron las siguientes señales: Los dos dobletes en 2.40 y 2.71 ppm corresponden a los hidrógenos del puente de metileno del sistema diazabíclico; los metilenos restantes aparecen como un multiplete entre 3.39-3.74 ppm y un doblete en 3.99 ppm; los singuletes en 4.29 y 4.62 ppm corresponden a los hidrógenos de los centros asimétricos del sistema diazabíclico; el singulete observado en 5.39 ppm corresponde al hidrógeno dibencílico; los hidrógenos del sistema aromático provenientes del bencidrilo aparecen como un doblete en 7.28 y un multiplete entre 7.32-7.50 ppm. También se observan señales producidas por trazas de dos disolventes: MTBE (1.07 y 3.09 ppm) y acetona 2.08 ppm (**Figura 24**).

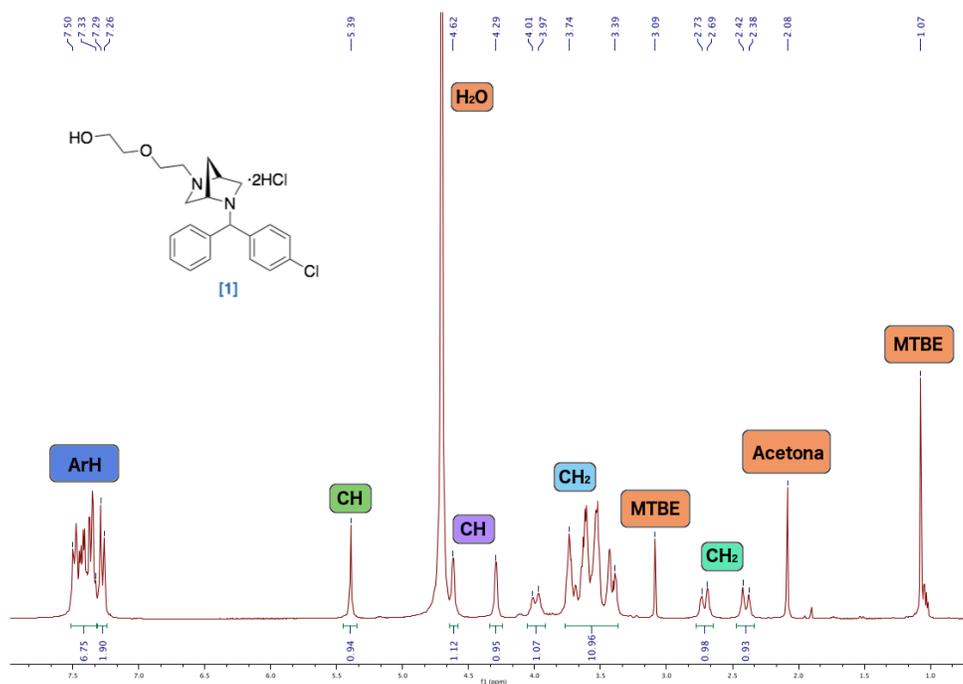


Figura 24. Espectro de ^1H -RMN de Homohidroxicina [1].

Como se puede observar en la (Figura 25), el espectro de ^{13}C -RMN no se encuentra lo suficientemente acumulado, razón por la cual no se realizó su asignación debido a que se confunden señales con el ruido.

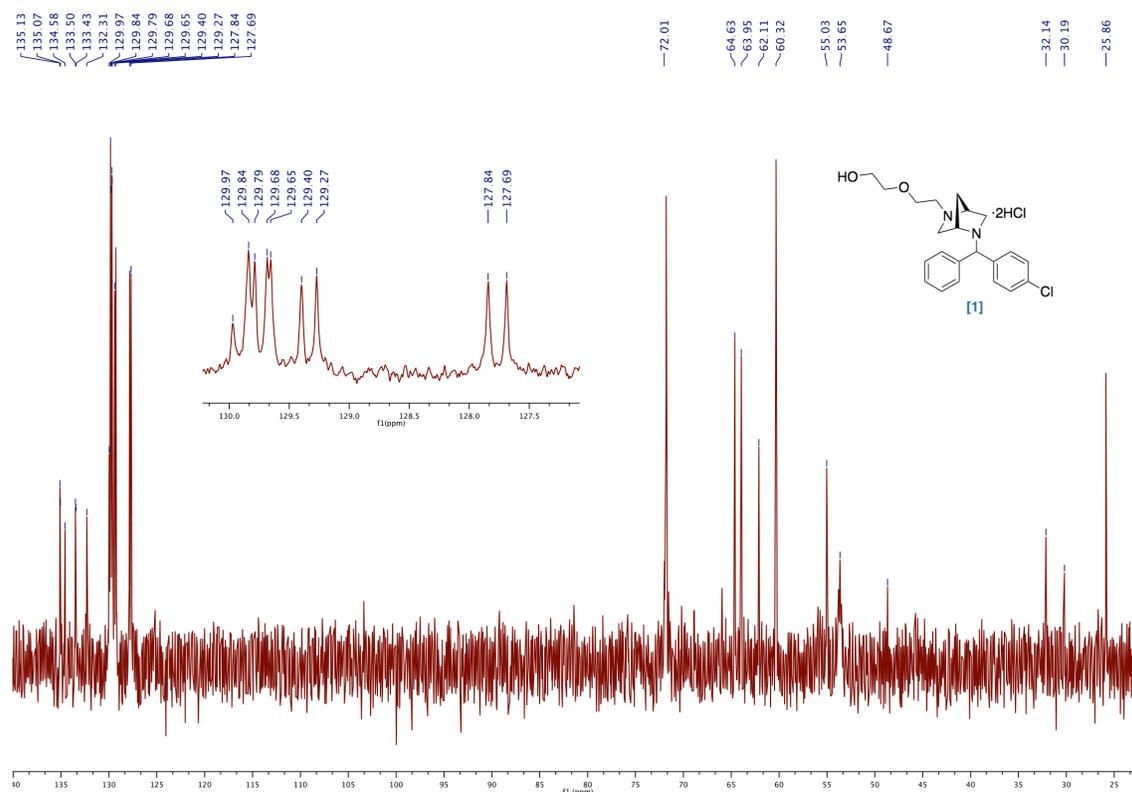


Figura 25. Espectro de ^{13}C -RMN de Homohidroxicina [1].

Un punto importante aclarar es que de acuerdo al espectro de ^1H -RMN únicamente se observa un diastereoisómero (Figura 24). Sin embargo, al analizar el espectro de ^{13}C -RMN en la región para los átomos de carbono aromáticos se observan 15 señales (Figura 25), por lo que se sugiere que existe mezcla de diastereoisómeros. Con base en lo anterior no se cuenta con evidencia contundente para afirmar cuantos diastereoisómeros están presentes, por lo cual se sugiere realizar ambos espectros en un equipo de mayor resolución y de ser posible un espectro de correlación heteronuclear (HETCOR).

En el espectro de IR se observaron las siguientes bandas: una banda ancha a 3364.8 cm^{-1} que corresponde al enlace H-O del alcohol; una banda a 2971.2 y otra a 1652.6 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-H y C=C del bencidrilo; una banda a 2467.5 cm^{-1} corresponde a los enlaces C-H de la parte alifática; tres bandas a 1494.4 , 1440.3 y 1386.2 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-N de las aminas terciarias del sistema bicíclico (**Figura 26**).

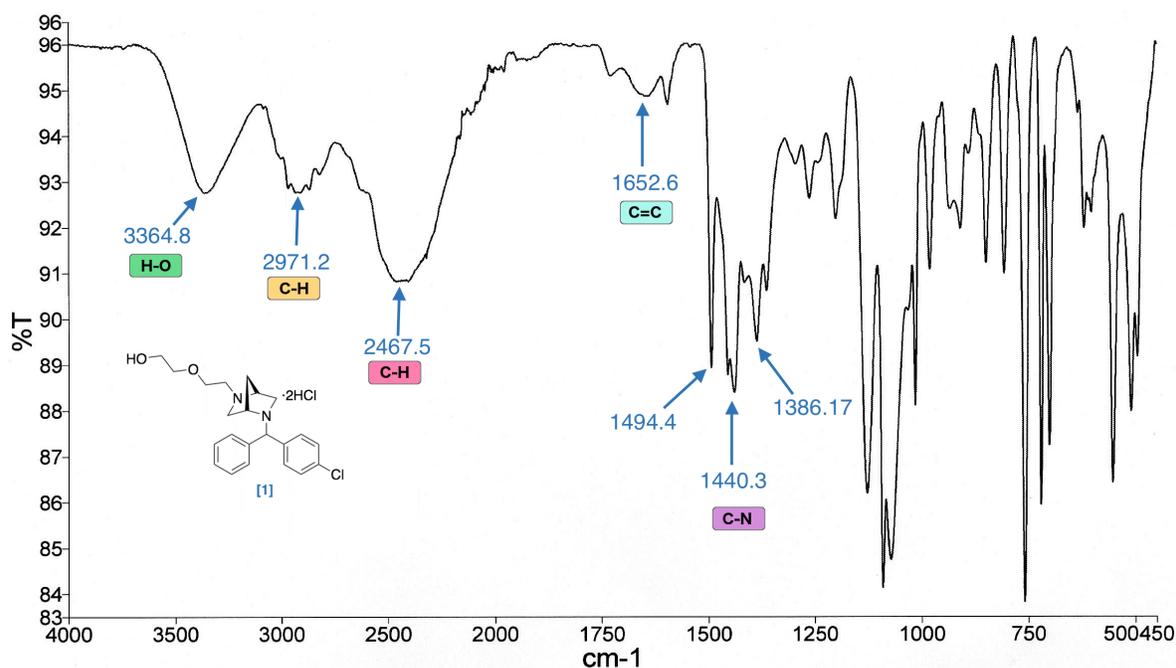


Figura 26. Espectro de Infrarrojo de Homohidroxicina [1].

Finalmente, en la espectrometría de masas por la técnica de impacto electrónico se obtuvo un ion molecular de 386 m/z (Figura 27).

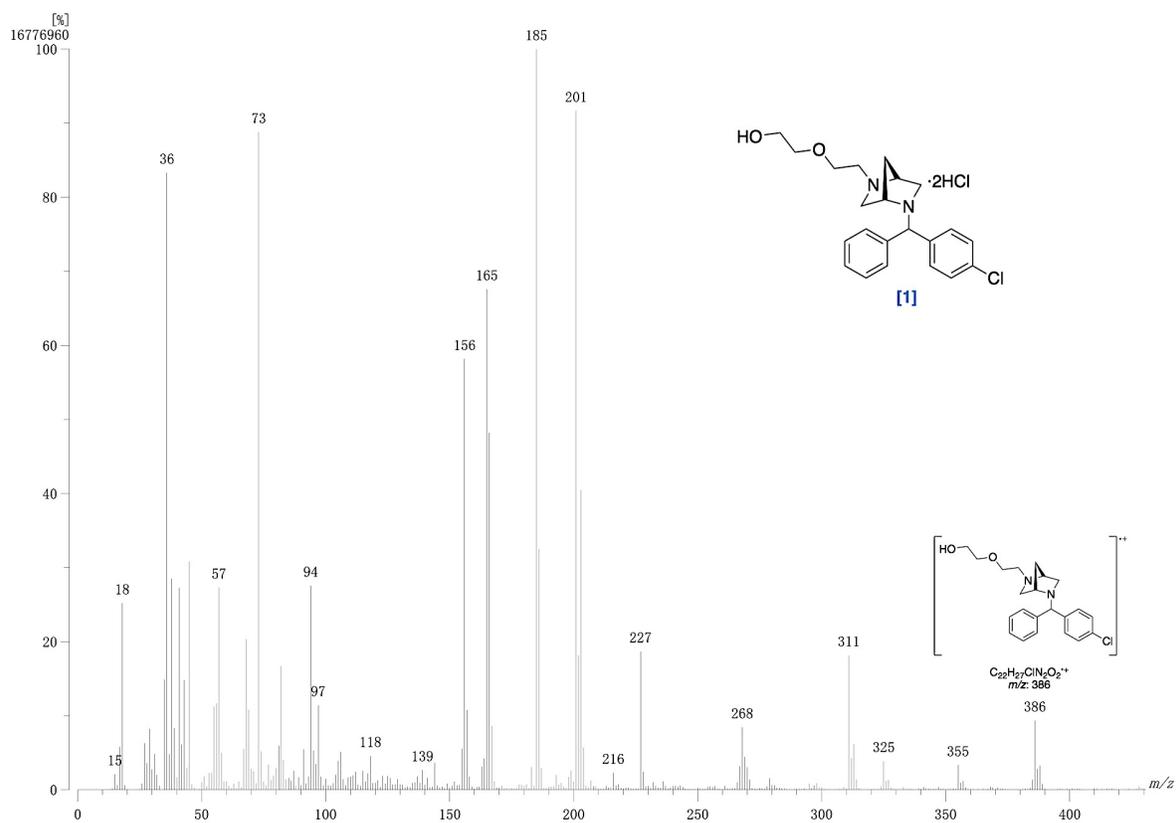
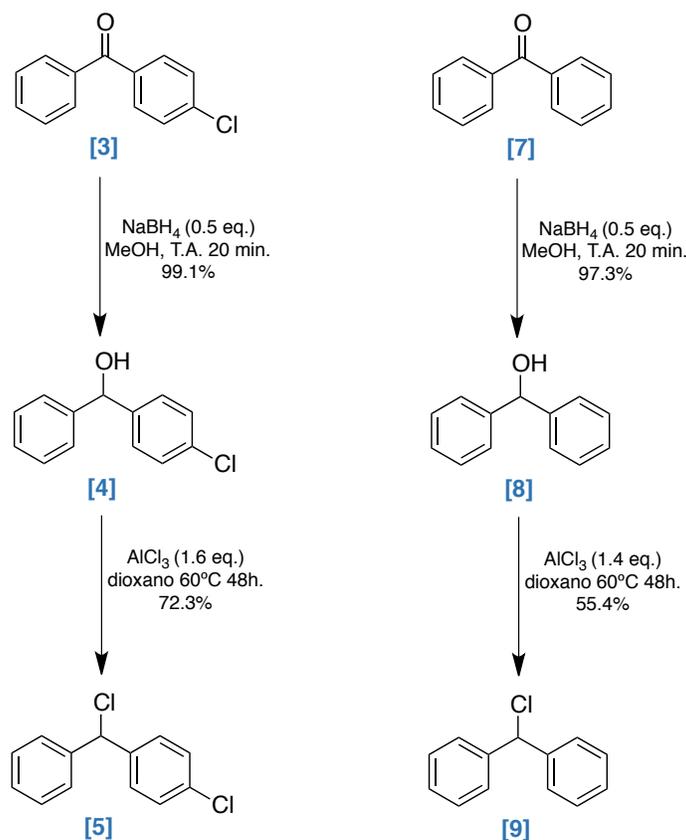


Figura 27. Espectro de masas para Homohidroxicina [1].

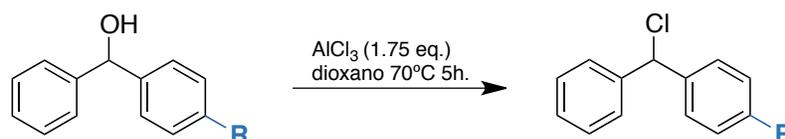
9.3. Estrategia Sintética para Homociclicina

Para la obtención del cloruro de bencidrilo [9] a partir de benzofenona [7] se empleó la metodología desarrollada para la preparación del cloruro de 4-clorobencidrilo [5]; es decir, se realizó la reducción utilizando borohidruro de sodio en metanol para la obtención de [8] y por posterior halogenación con cloruro de aluminio en 1,4-Dioxano se obtuvo [9] satisfactoriamente. Sin embargo, en la halogenación del grupo hidroxilo de [8] se observaron dos diferencias con respecto a la halogenación de [4]. La primera fue que la reacción no terminó y la segunda fue un bajo rendimiento 55.4% (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de los cloruros de bencidrilo [5] y [9].

Ma H. y col.⁴⁶ observaron la misma tendencia en cuanto al rendimiento y al porcentaje de conversión del alcohol correspondiente (**Esquema 12**); estos efectos posiblemente corresponden a las diferentes estabilidades que presentan ambos carbocationes.

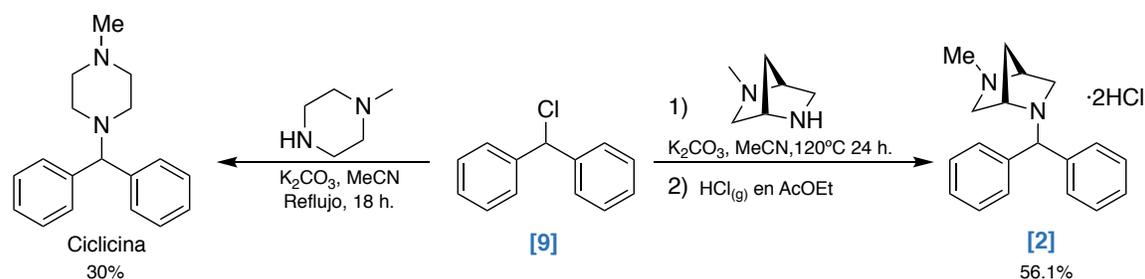


Alcohol	Rendimiento %	% de conversión*
4-clorobencidrol (R=Cl)	72	99
Bencidrol (R=H)	63	90

*Determinado mediante cromatografía de gases

Esquema 12. Resultados del experimento reportado por Ma. H. y col.⁴⁶

La Homociclicina [2] se obtuvo desplazando el cloruro bencílico de [9] utilizando *N*-metil-DBH en presencia de carbonato de potasio y acetonitrilo adaptando la metodología de Gant y col.⁵² para la obtención de Ciclicina. Además, se aprovechó la experiencia obtenida con la preparación del primer análogo puesto que se utilizó un calentamiento a 120 °C a presión desde un comienzo, para la obtención del compuesto [2]; se realizaron una serie de extracciones ácido-base evitando una cromatografía en columna, obteniendo un rendimiento de 56.1% (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de Homociclicina [2].

9.4. Caracterización de Homociclicina

A continuación, los análisis para el análogo diazabíclico de Ciclicina (Homociclicina) mismos que hicieron posible la caracterización del compuesto debido a que:

Las señales observadas en el espectro de ^1H -RMN fueron: Los dos dobletes en 2.48 y 2.76 ppm corresponden a los hidrógenos del puente de metileno del sistema diazabíclico; el singulete en 2.93 ppm corresponde al metilo; los metilenos del sistema diazabíclico aparecen como un singulete ancho, un doble de dobles, un singulete ancho y un doblete situados en 3.41, 3.49, 3.64 y 4.10 ppm respectivamente; los singuletes en 4.38 y 4.46 ppm corresponden a los hidrógenos de los centros asimétricos del sistema diazabíclico; el singulete observado en 5.46 ppm corresponde al hidrógeno dibencílico; los hidrógenos del sistema aromático provenientes del bencidrilo aparecen como dos multipletes 7.33-7.40 y 7.52-7.54 ppm respectivamente (**Figura 28**).

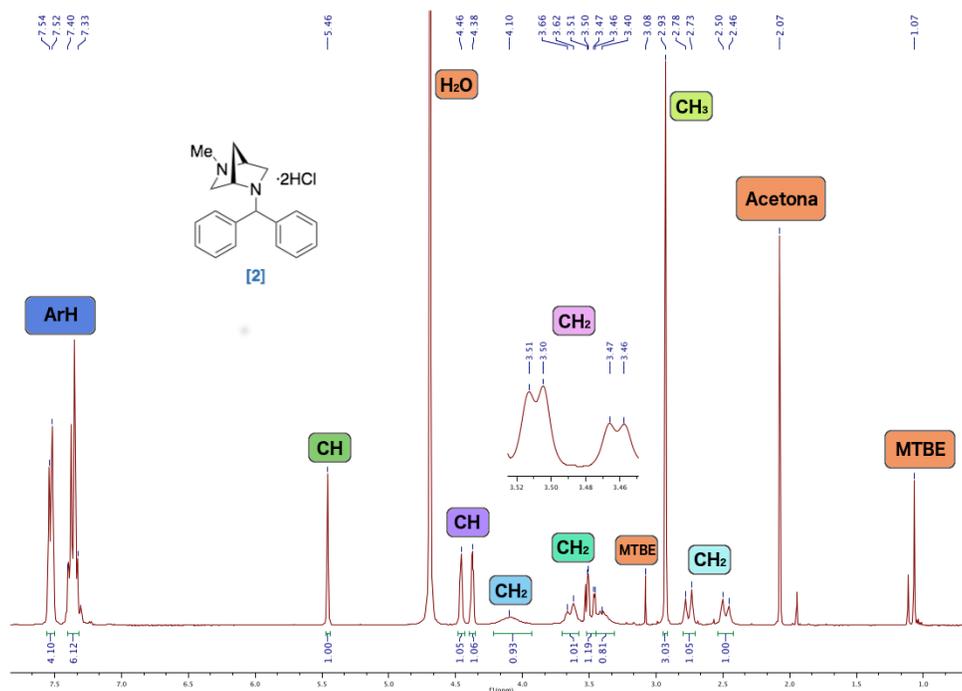


Figura 28. Espectro de ^1H -RMN de Homociclicina [2].

En el espectro de ^{13}C -RMN se observaron las siguientes señales: en 25.9 ppm se localiza el metileno puente del sistema diazabíclico; la señal situada en 30.2 ppm corresponde al metilo; los metilenos restantes del sistema diazabíclico se encuentran en 56.0 y 64.8 ppm; la señal ubicada en 62.8 corresponde a los dos metinos cabeza de puente; la señal en 72.8 ppm corresponde al carbono bencílico; los átomos de carbono de tipo aromático se ubican entre 127.7 y 130.0 ppm; los dos átomos de carbono de tipo ipso se ubican en 133.2 y 134.3 ppm (Figura 29).

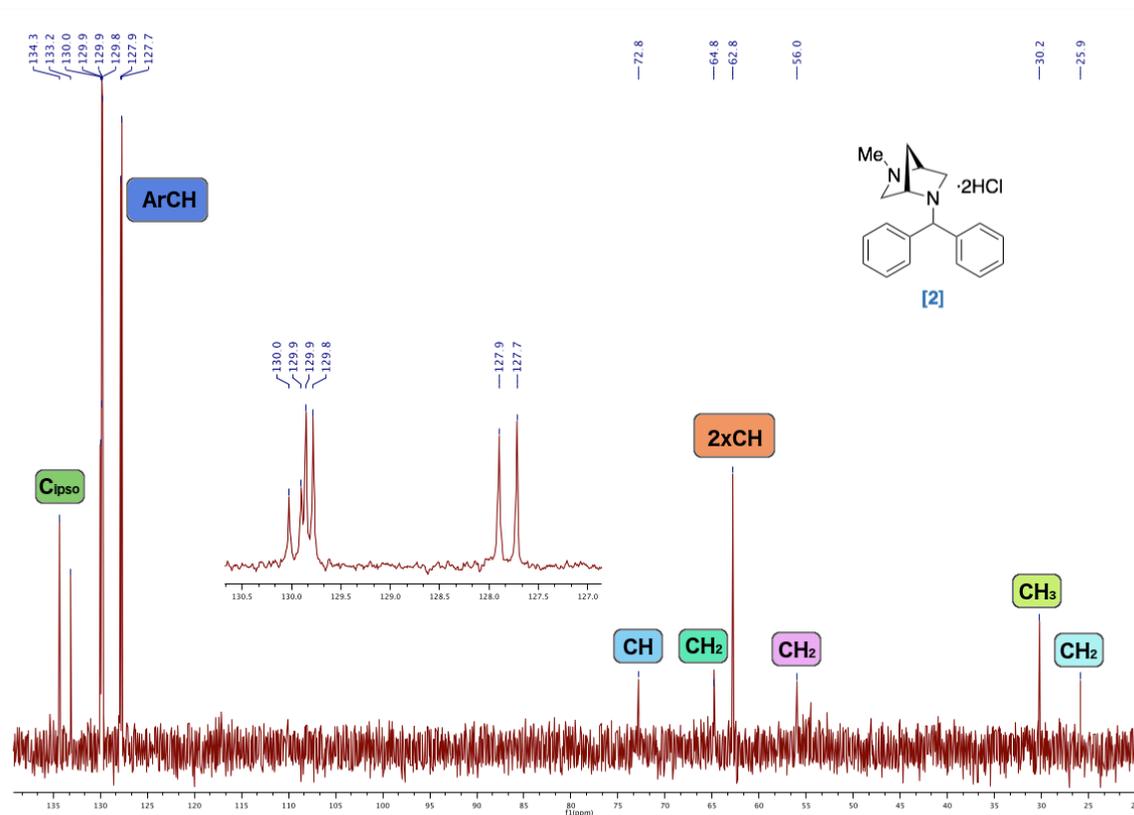


Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN de Homocyclicina [2].

En el espectro de IR se observaron las siguientes bandas: Tres bandas provenientes de la parte aromática, la primera situada a 3010.8 cm^{-1} corresponde a los enlaces C-H, mientras que las bandas a 1635.2 y 1509.5 cm^{-1} corresponden a los enlaces C=C del bencidrilo; una banda a 2465.5 cm^{-1} corresponde a los enlaces C-H de la parte alifática; dos bandas a 1455.4 y 1383.5 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-N de las aminas terciarias del sistema bicíclico (Figura 30).

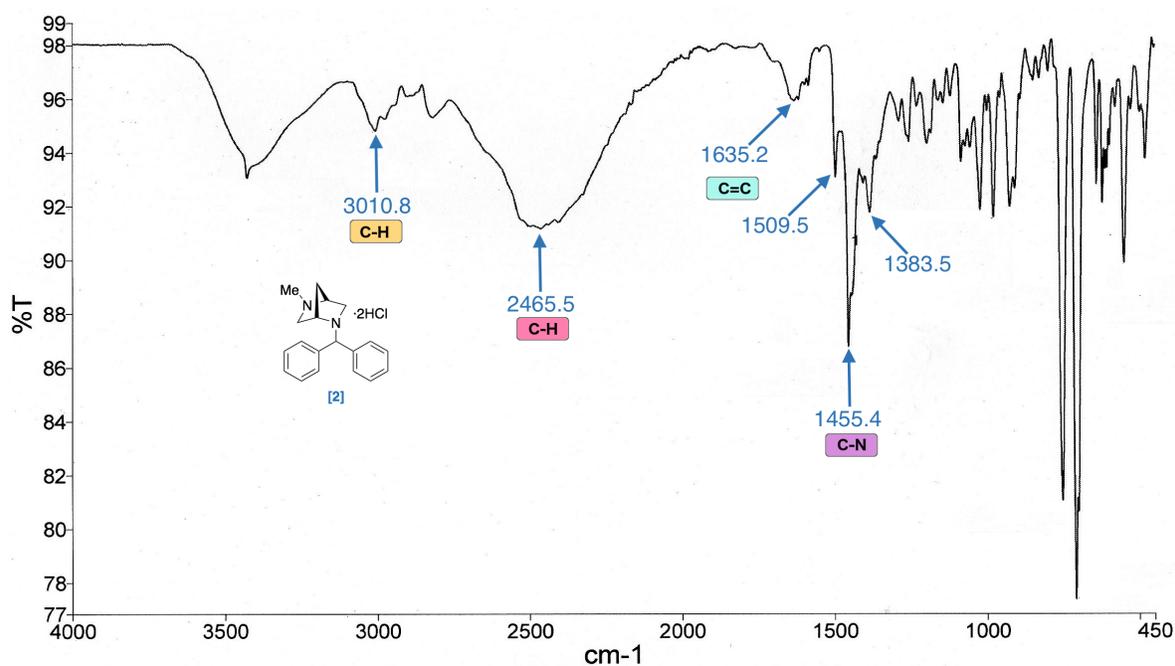


Figura 30. Espectro de Infrarrojo de Homociclicina [2].

Finalmente, en la espectrometría de masas por la técnica de impacto electrónico se obtuvo un ion molecular de 278 m/z (Figura 31).

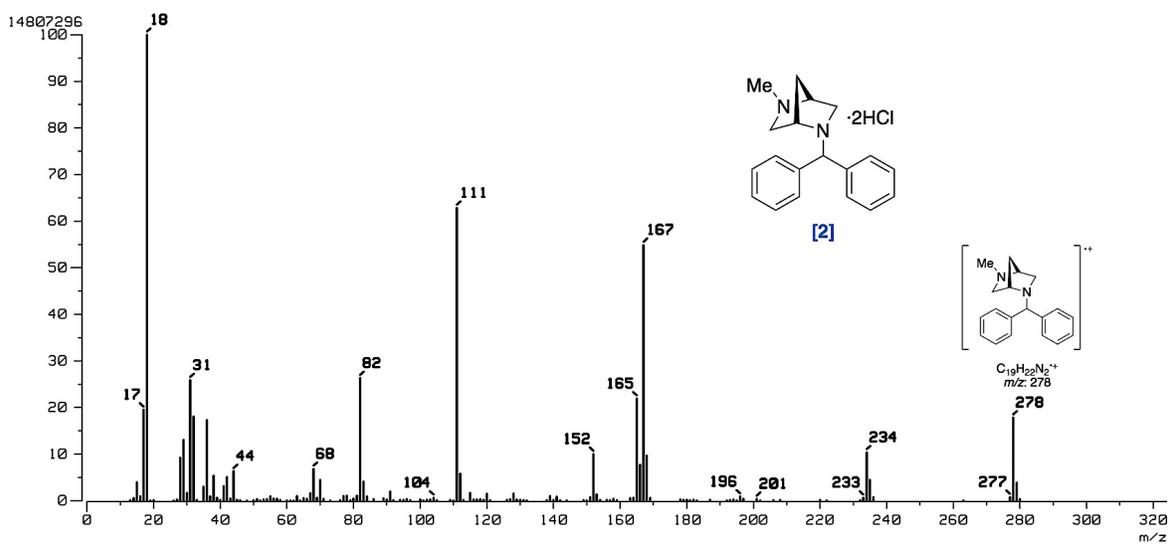


Figura 31. Espectro de masas para Homociclicina [2].

10. CONCLUSIÓN

Se confirmó la viabilidad de sintetizar y caracterizar a los dos nuevos análogos diazabíclicos con potencial actividad antihistamínica, Homohidroxicina y Homociclicina, adaptando metodologías empleadas en la preparación de los fármacos originales obteniendo un rendimiento global de 35.2% y 30.2%, respectivamente.

11. PERSPECTIVAS

Realizar los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para la Homohidroxicina en un equipo de mayor resolución (500 MHz) y de ser posible un espectro HETCOR, con la finalidad de afirmar de manera inequívoca que se trata de la mezcla de diastereoisómeros.

Se pretende realizar la evaluación farmacológica de estos dos nuevos análogos diazabíclicos, y de manifestar actividad farmacológica se podrían utilizar como esqueleto para el diseño de nuevos derivados.

12. ANEXOS

12.1. (1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano [6]

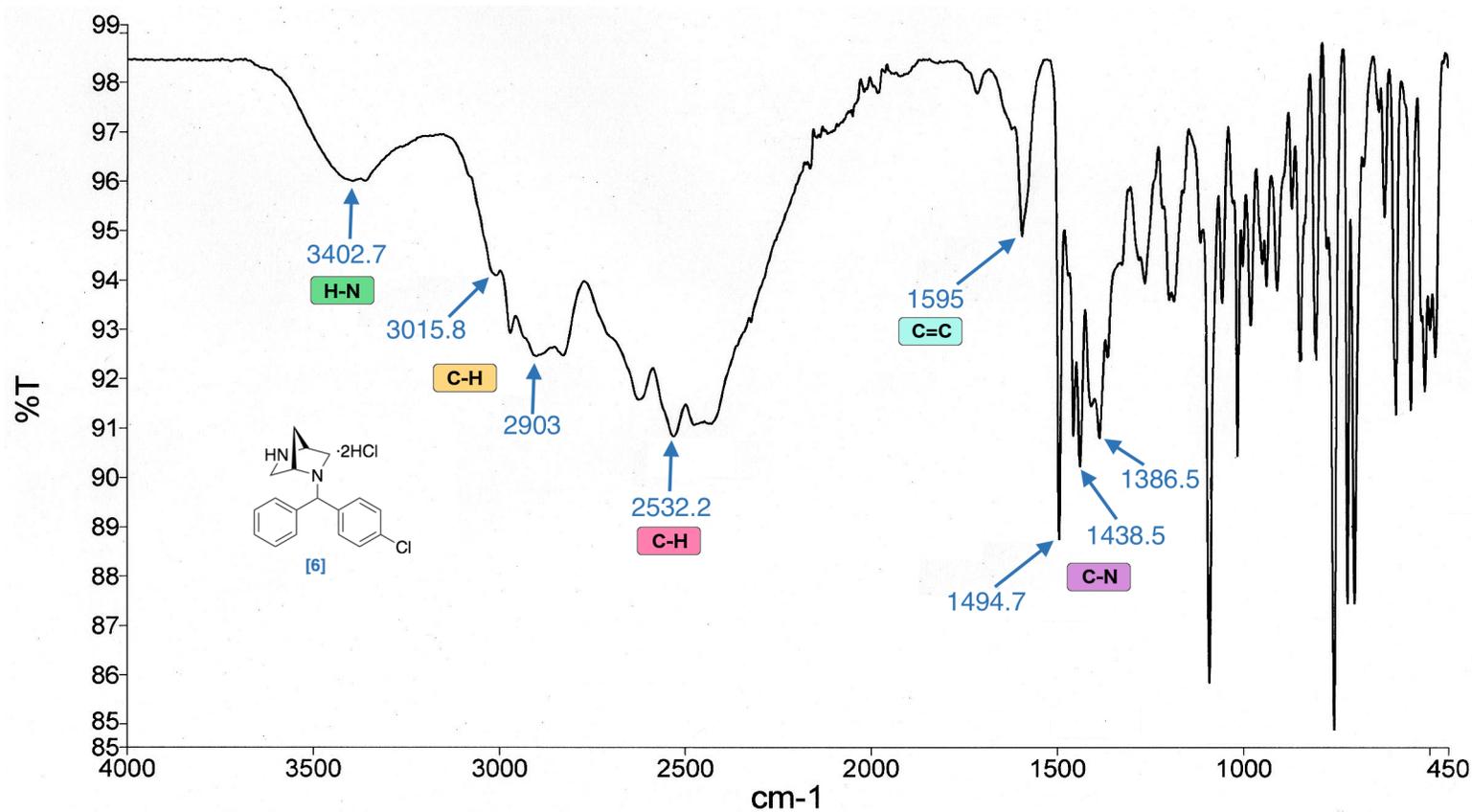


Figura 32. Espectro de Infrarrojo de (1S,4S)-2-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano [6].

12.2. Homohidroxicina [1]

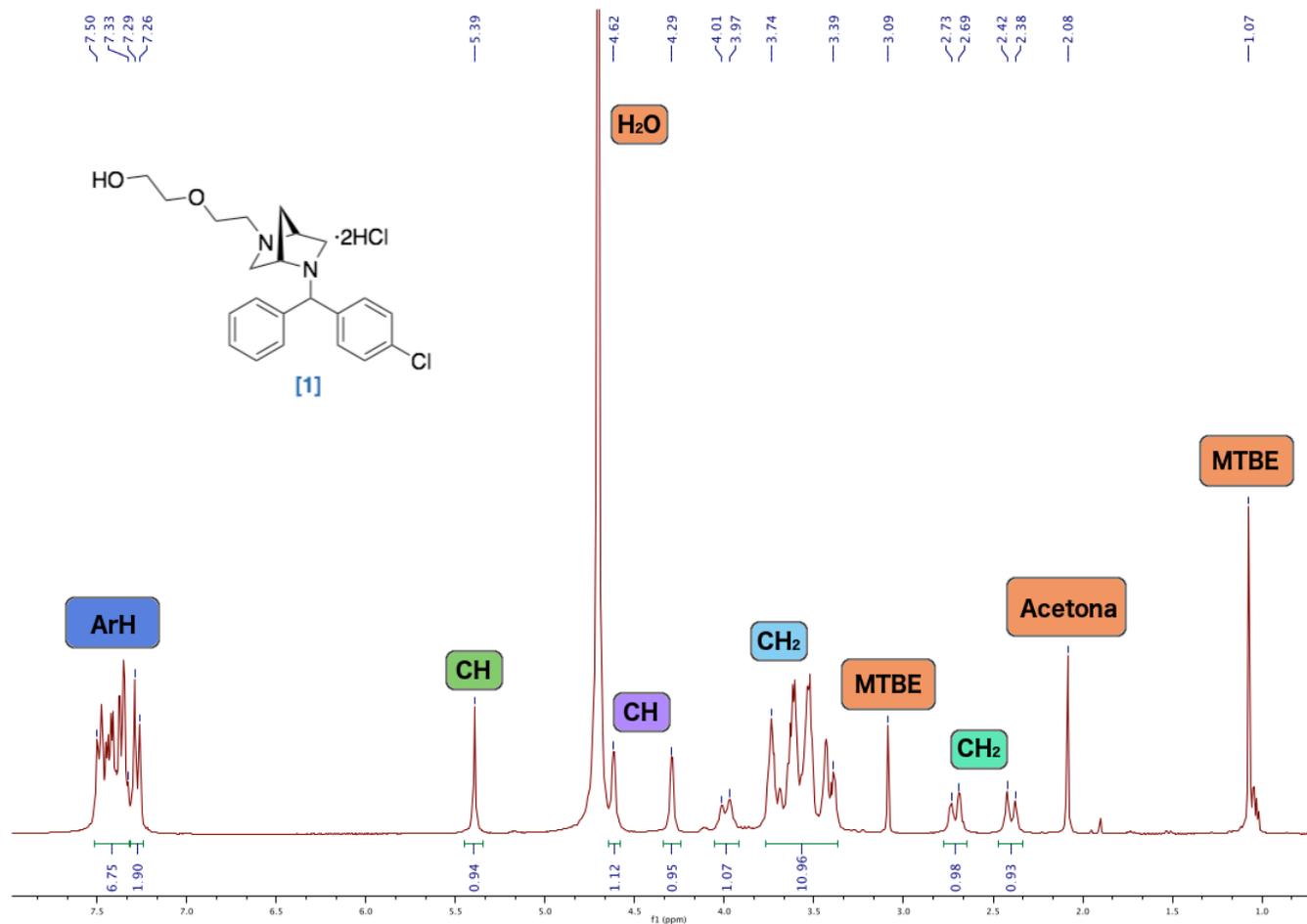


Figura 33. Espectro de ¹H-RMN de Homohidroxicina [1].

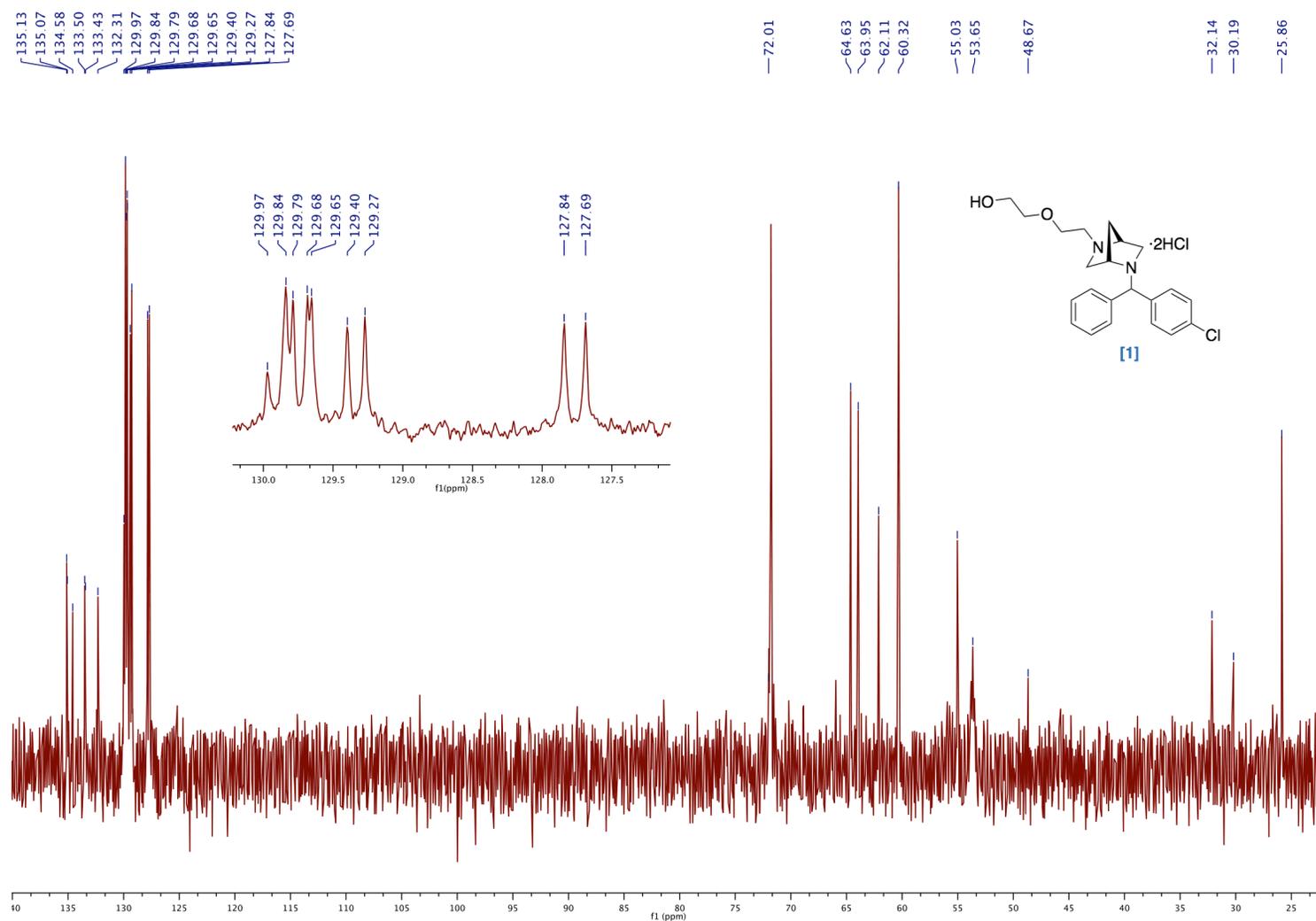


Figura 34. Espectro de ^{13}C -RMN de Homohidroxicina [1].

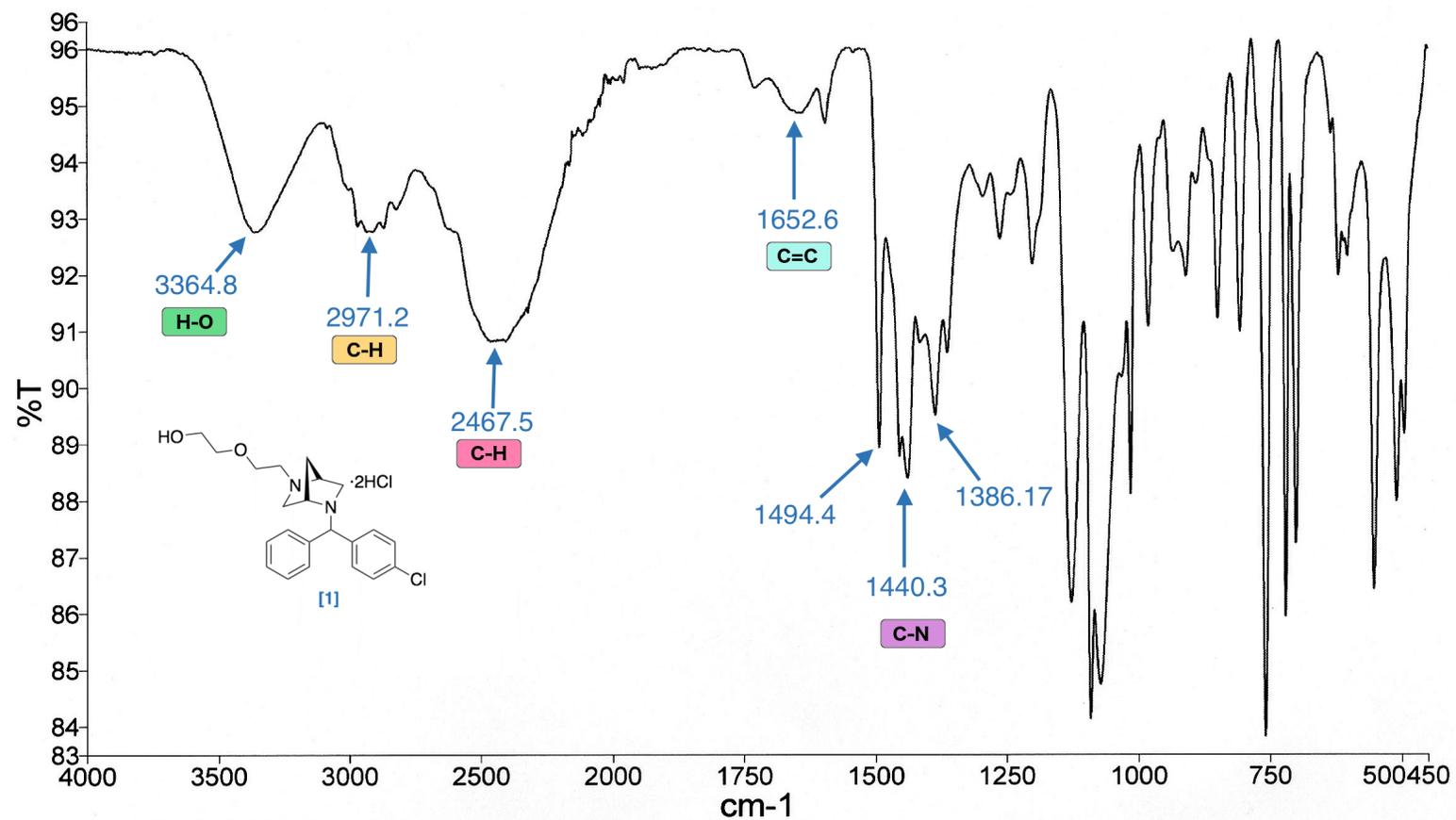


Figura 35. Espectro de Infrarrojo de Homohidroxicina [1].

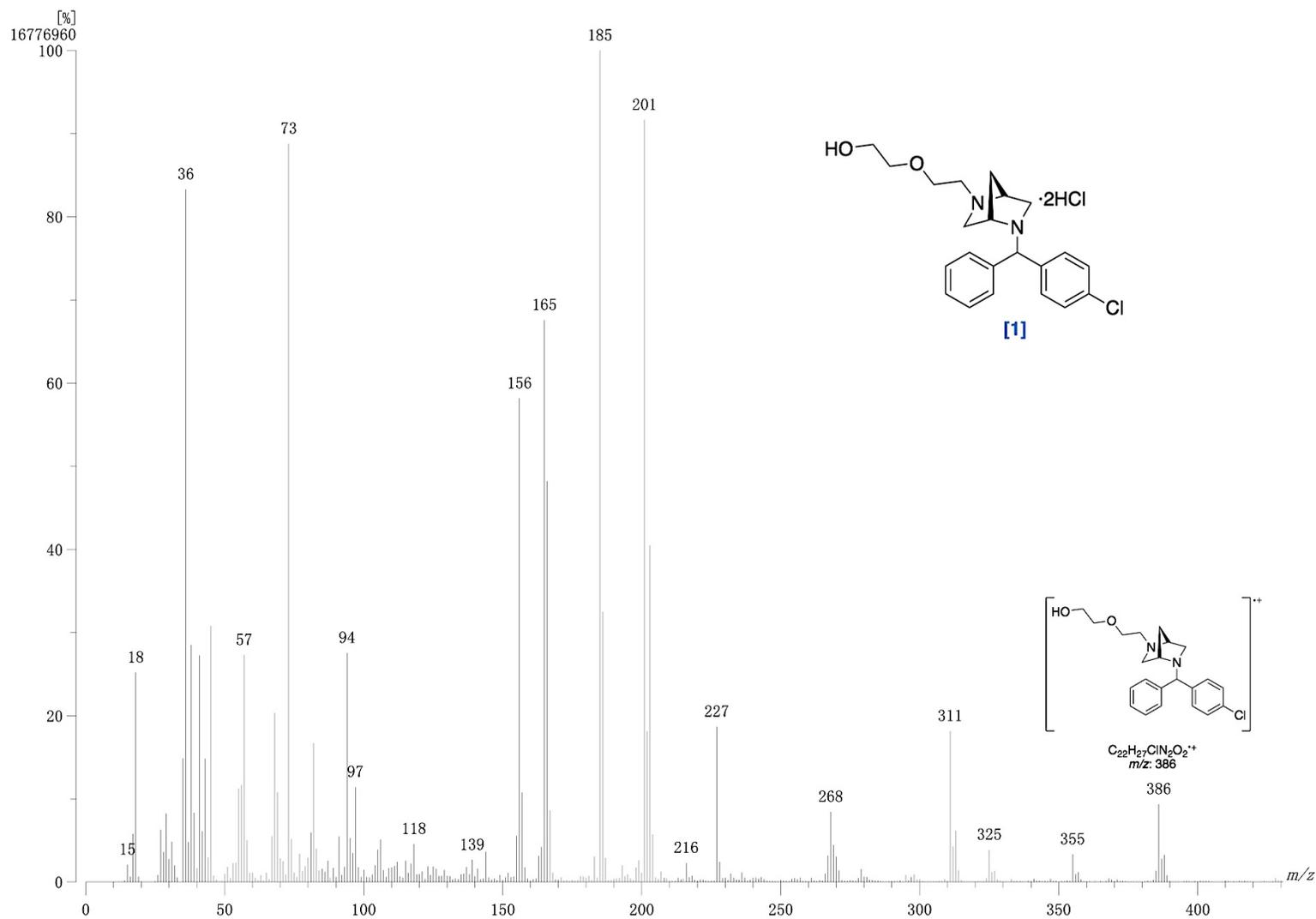


Figura 36. Espectro de masas para Homohidroxicina [1].

12.3. Homociclicina [2]

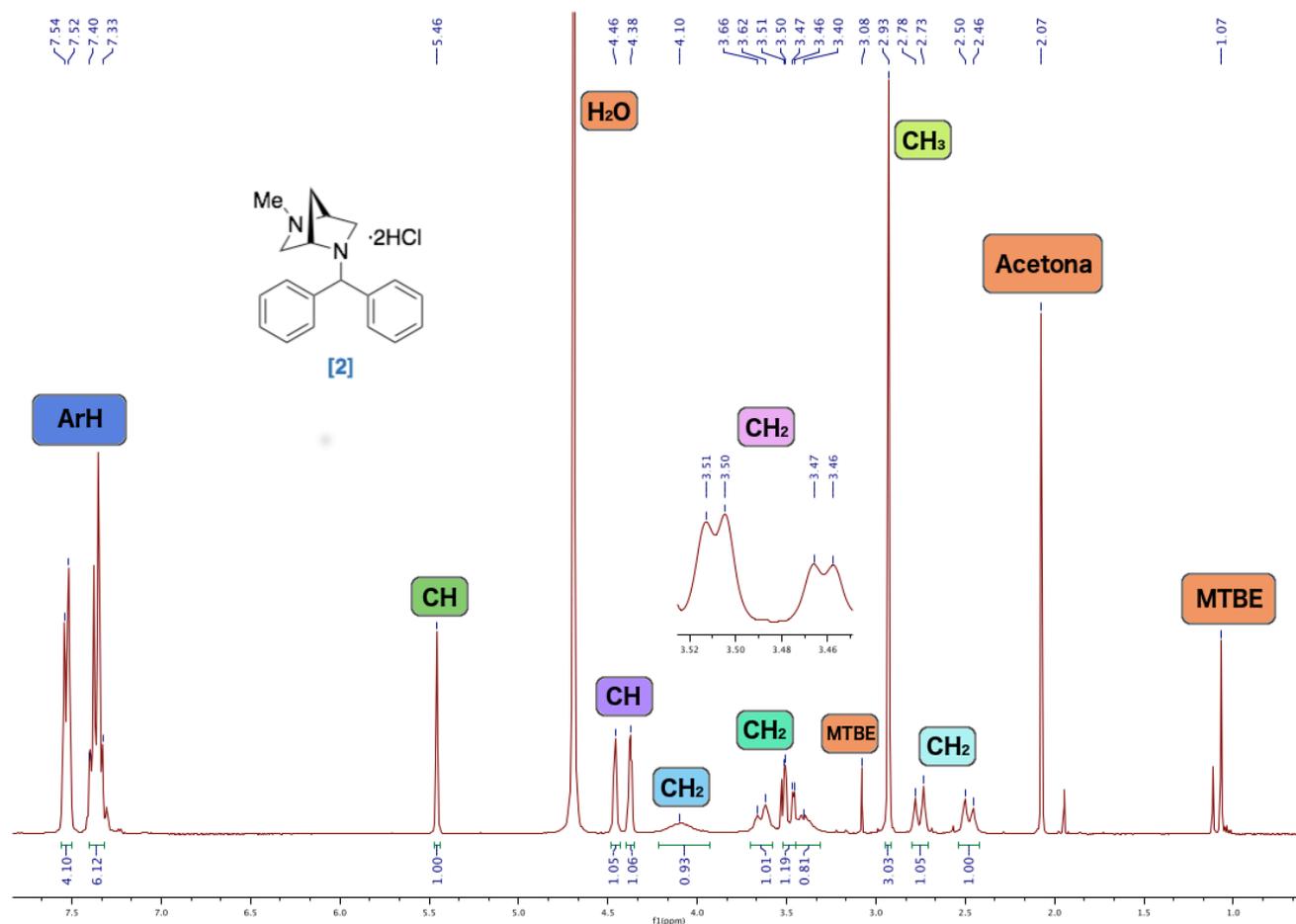


Figura 37. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de Homociclicina [2].

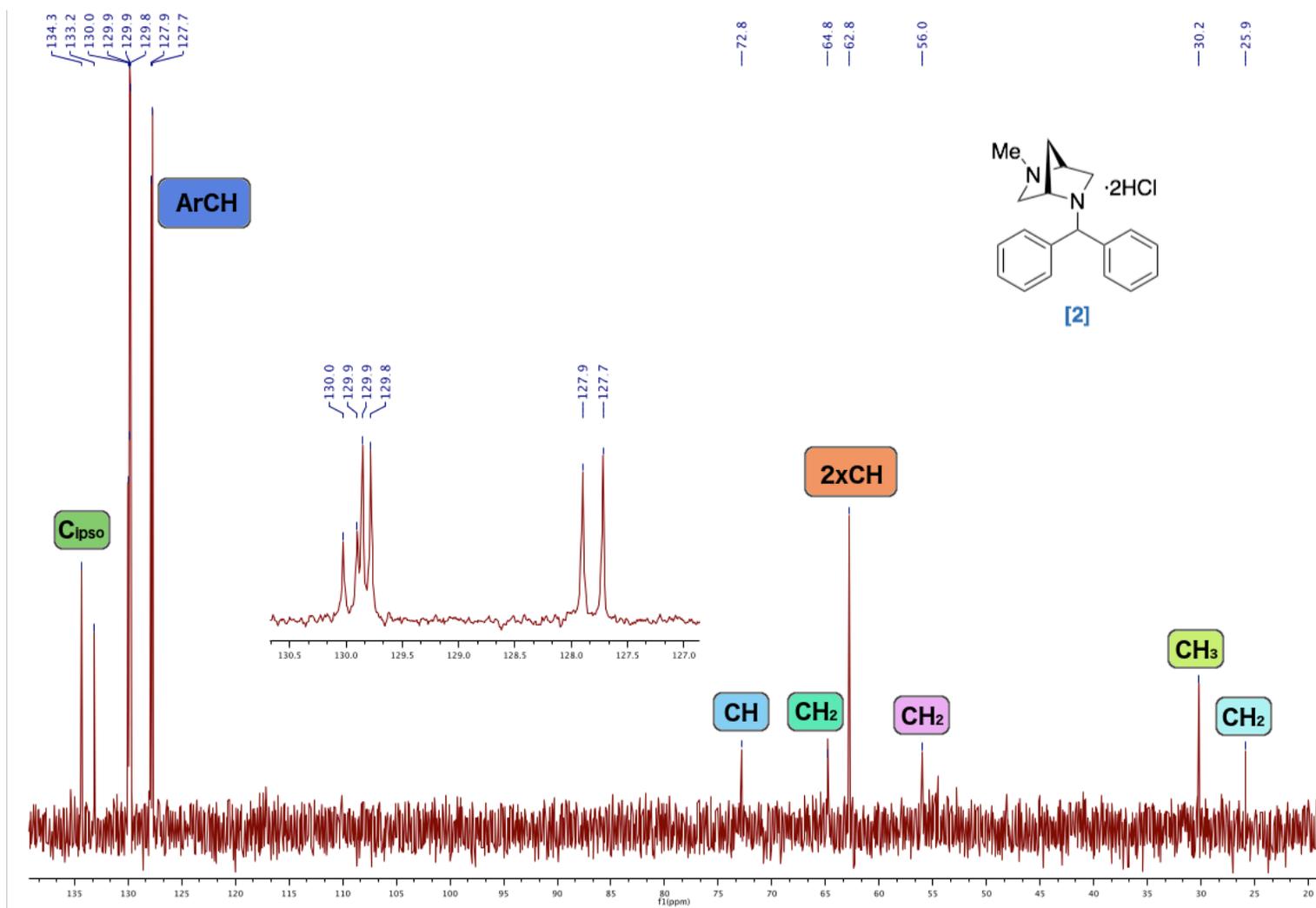


Figura 38. Espectro de ^{13}C -RMN de Homociclicina [2].

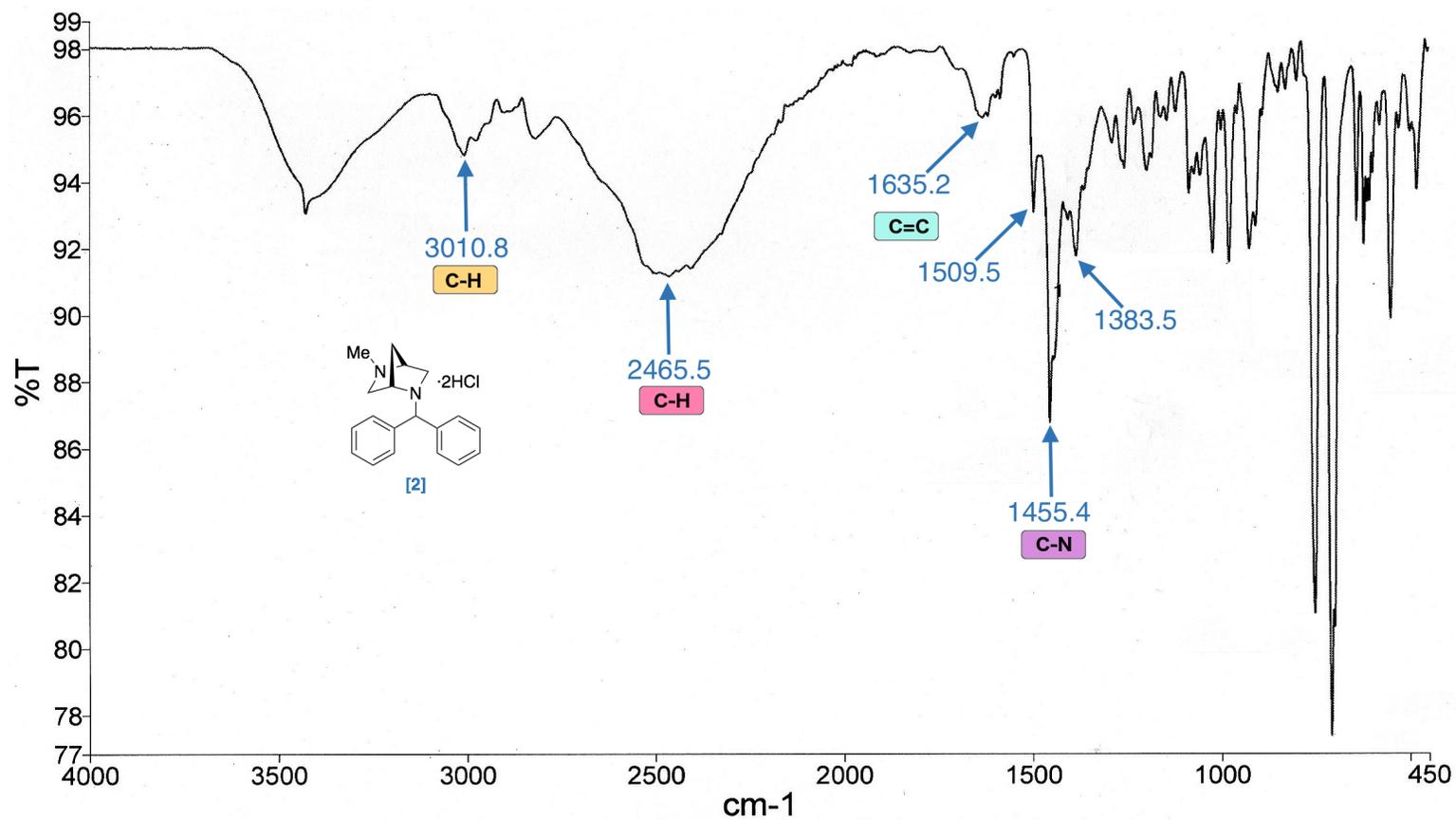


Figura 39. Espectro de Infrarrojo de Homociclicina [2].

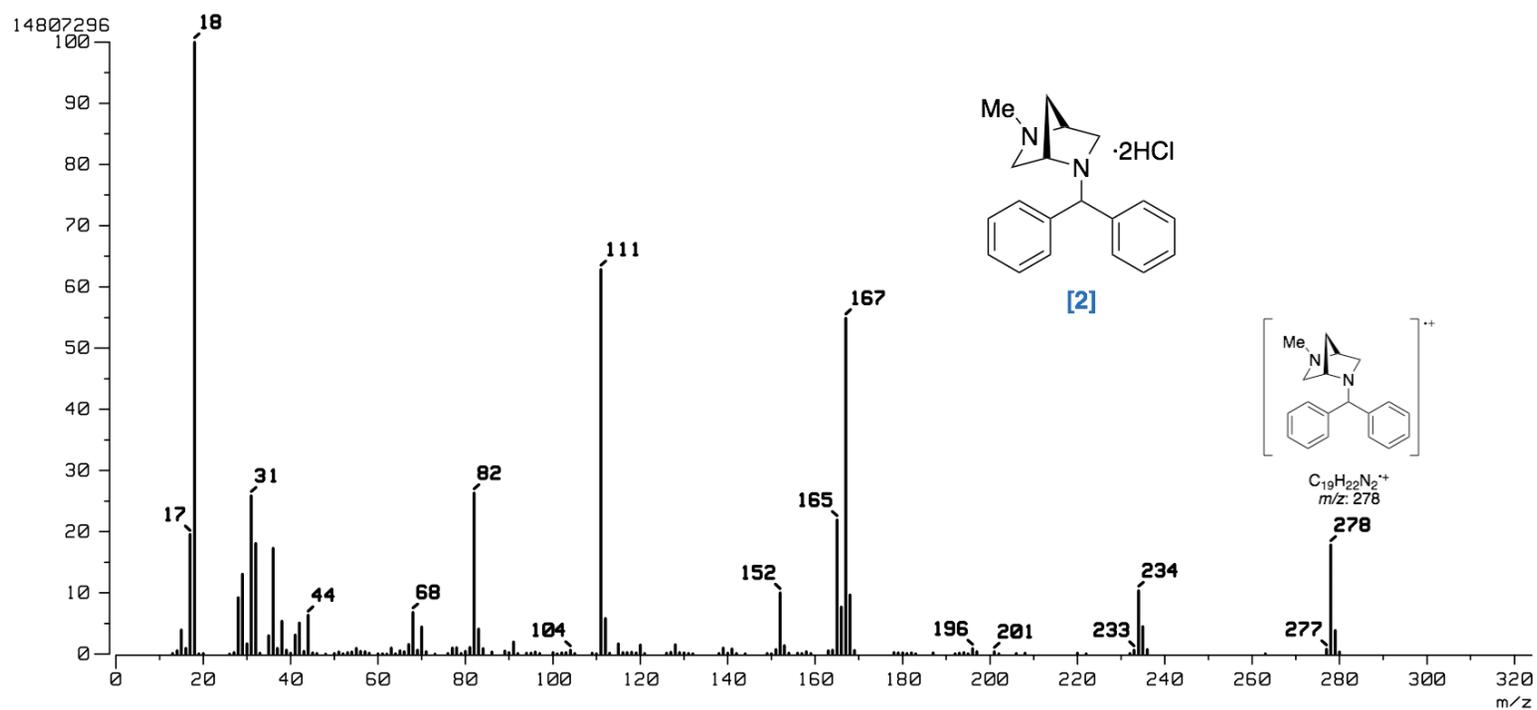


Figura 40. Espectro de masas para Homociclicina [2].

13. REFERENCIAS

¹ Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Liberación de histamina. [Online]. [citado 26 de Julio de 2016]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19333.htm

² National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Types of Allergic Diseases. [Online]. [citado 26 de Julio de 2016]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/topics/allergicdiseases/Pages/allergic-diseases-types.aspx>

³ Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. [Online]. [citado 26 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/es/>

⁴ National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Allergic Diseases. [Online]. [citado 26 de Julio de 2016]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/topics/allergicdiseases/pages/default.aspx?wt.ac=bcNIAIDTopicsAllergicDiseases>

⁵ Fuentes I. ¿Qué sabe usted acerca de...la fexofenadina como antihistamínico?. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2014;45(4).

⁶ Douglass J, O'Hehir R. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. Medical Journal of Australia.2006;185(4):228-233.

⁷ Dale H, Laidlaw P. The physiological action of β -iminazolyethylamine. The Journal of Physiology. 1910;41(5):318-344.

⁸ Best C, Dale H, Dudley H, Thorpe W. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. The Journal of Physiology. 1927;62(4):397-417.

⁹ Nagase H, Morita Y, Yamaguchi M, Yamada H, Yamamoto K, Jibiki S et al. Eosinophil chemotaxis by chemokines: a study by a simple photometric assay. Allergy. 1999;54(9):944-950.

¹⁰ Yassin G. Lo esencial en farmacología. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.

¹¹ Hanuskova E, Plevkova J. Histamine and its effects mediated via H_3 receptor-potential clinical applications of H_3 antagonists. Acta Medica Martiniana.2013;1:28-36.

-
- ¹² Lim H, Adami M, Guaita E, Werfel T, Smits R, De Esch I et al. Pharmacological characterization of the new histamine H4 receptor agonist VUF 8430. *British Journal of Pharmacology*. 2009;157(1):34-43.
- ¹³ Katzung B, Masters S, Trevor A, Barrera Villa Zeballos H. *Farmacología básica y clínica*. 12ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013.
- ¹⁴ Armijo J, Mediavilla Á, Flórez J. *Farmacología humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain; 2013.
- ¹⁵ Brown R, Stevens D, Haas H. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*. 2001;63(6):637-672.
- ¹⁶ Khardori N, Khan R, Tripathi T. *Biomedical aspects of histamine*. New York: Springer; 2011.
- ¹⁷ White J, Rumbold G. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. *Psychopharmacology*. 1988;95(1).
- ¹⁸ Cará A, Lopes-Martins R, Antunes E, Nahoum C, Nucci G. The role of histamine in human penile erection. *British Journal of Urology*. 1995;75(2):220-224.
- ¹⁹ Murphy K, Travers P, Walport M, Ehrenstein M. *Inmunobiología de Janeway*. 7ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
- ²⁰ Marieb E, Wilhelm P, Mallatt J. *Human anatomy*. 7ª ed. Boston: Pearson; 2013.
- ²¹ Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Archivos argentinos de pediatría*. 2009;107(1):67-81.
- ²² Ross S. Allergic Rhinitis: A Proprietary Extract of *Pinus pinaster* Aiton (Pycnogenol) Is Found to Improve the Symptoms Associated with Allergic Rhinitis. *Holistic Nursing Practice*. 2016;30(5):301-304.
- ²³ Sacre J. Rinitis alérgica. *Enfermedades coexistentes y complicaciones*. Revisión y análisis. *Revista alergia México*. 2006;53(1):9-29
- ²⁴ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.

-
- ²⁵ Toribio E. Conjuntivitis alérgica. *Inmunología pediátrica*. 2001;10(1):15-19.
- ²⁶ Badillo-Tenorio R. Urticaria [Especialista en Pediatría]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
- ²⁷ Nobelprize.org. "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1957". [Online]. [citado 26 de Julio de 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1957/index.html.
- ²⁸ Simons F, Simons K. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(6):1139-1150.e4.
- ²⁹ Bakker R, Wieland K, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*. 2000;387(1):R5-R7.
- ³⁰ Simons F. Advances in H1-Antihistamines. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(21):2203-2217.
- ³¹ Krystal A, Durrence H, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553-1561.
- ³² Roach C, Husain N, Zabinsky J, Welch E, Garg R. Moderate Sedation for Echocardiography of Preschoolers. *Pediatric Cardiology*. 2010;31(4):469-473.
- ³³ Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(12):CD006815
- ³⁴ Raffa R, Rawls S, Beyzarov E. *Netter's illustrated pharmacology*. 2ª ed. 2013.
- ³⁵ Ellis AD, Day J. Second- and third-generation antihistamines in the treatment of urticaria. *Dermatologic Therapy*. 2000;13(4):327-336.
- ³⁶ Schoor J. Antihistamines: a brief review. *SA Pharmaceutical Journal*. 2008:23-30.
- ³⁷ Shaquiquzzaman M, Verma G, Marella A, Akhter M, Akhtar W, Khan M et al. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;102:487-529.

- ³⁸ Ahmadi A, Khalili M, Nafarie A, Yazdani A, Nahri-Niknafs B. Synthesis and anti-inflammatory effects of new piperazine and ethanolamine derivatives of H1-antihistaminic drugs. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012;12(12):1282-1292.
- ³⁹ Shivaprakash S, Kiran K.R, Diwakar L, Chandrasekara G. Synthesis and in-vitro study of novel (z)-1-benzhydryl-4-cinnamylpiperazine derivatives as potential anticancer agents. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2015;7(1):416-420
- ⁴⁰ Gurdal E, Durmaz I, Cetin-Atalay R, Yarim M. Synthesis and cytotoxicity studies of novel benzhydrylpiperazine carboxamide and thioamide derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013;29(2):205-214.
- ⁴¹ Shivaprakash S, Reddy G. Stereoselective Synthesis of (Z)-1-Benzhydryl-4-cinnamylpiperazines via the Wittig Reaction. *Synthetic Communications*. 2013;44(5):600-609.
- ⁴² Gurdal E, Yarim M, Durmaz I, Cetin-Atalay R. Cytotoxic Activities of some Novel Benzhydrylpiperazine Derivatives. *Drug Research*. 2013;63(03):121-128.
- ⁴³ Yarim M, Koksall M, Durmaz I, Atalay R. Cancer Cell Cytotoxicities of 1-(4-Substitutedbenzoyl)-4-(4-chlorobenzhydryl)piperazine Derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(12):8071-8085.
- ⁴⁴ Orizu I, Bolshan Y. A general Brønsted acid-catalyzed allylation of benzhydryl alcohols. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(51):5798-5800.
- ⁴⁵ Yamamoto J, Akimori S. ChemInform Abstract: Synthetic Reaction Using Iron(III) Chloride. Part 2. The Chlorination of Benzhydrols with Iron(III) Chloride. *ChemInform*. 1987;18(44).
- ⁴⁶ Ma H, Bao Z, Bai L, Cao W. A New Facile Route to Chlorination of Alcohols via Lewis Acid AlCl₃. *International Journal of Organic Chemistry*. 2012;02(01):21-25.
- ⁴⁷ Vohra M, Sandbhor M, Wozniak A. Efficient synthesis of deuterium labeled hydroxyzine and aripiprazole. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2015;58(7):304-307.
- ⁴⁸ Lal B, Lahiri S, Prabhakar C, Kulkarni R, Mulla D, Hawaldar A; Calyx Chemicals and Pharmaceuticals Pvt. Ltd. Novel water-based process for preparation of diphenylmethyl-substituted piperazines. United States Patent US20110172425 A1. 14 de Julio de 2011

- ⁴⁹ Ashok K, Dharmendra S, Ganesh M, Uttamrao S, Mahesh K; IPCA Laboratories Limited. A new process for preparation of hydroxyzine. Indian patent 246916. 25 de marzo de 2011.
- ⁵⁰ Ajvazi N, Stavber S. Direct halogenation of alcohols with halosilanes under catalyst- and organic solvent-free reaction conditions. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(22):2430-2433.
- ⁵¹ Ahmadi A, Khalilli M, Chavrogh S, Nahri-Niknafs B. Synthesis and anti-inflammatory performance of newly cyclizine derivatives on adult male Wistar rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2012;11(4):1027-1037.
- ⁵² Thomas G. Gant, Sepehr Sarshar; Auspex Pharmaceuticals Inc. Substituted dibenzhydrylpiperazines. United States Patent US2009/176792 A1. 08 de Octubre de 2009.
- ⁵³ Murineddu G, Asproni B, Pinna G, Curzu M, Dore A, Pau A et al. Synthesis of Biologically Active Bridged Diazabicycloheptanes. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19(31):5342-5363.
- ⁵⁴ Loriga G, Manca I, Murineddu G, Chelucci G, Villa S, Gessi S et al. Synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel ligands for the opioid receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006;14(3):676-691.
- ⁵⁵ López-Ortiz M, Monsalvo I, Demare P, Paredes C, Mascher D, Hernández C et al. Synthesis of Ranolazine Derivatives Containing the (1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]Heptane Moiety and Their Evaluation as Vasodilating Agents. *Chemical Biology & Drug Design*. 2014;83(6):710-720.
- ⁵⁶ Portoghese P, Mikhail A. Bicyclic Bases. Synthesis of 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanes1. *The Journal of Organic Chemistry*. 1966;31(4):1059-1062.
- ⁵⁷ Remuzon P, Bouzard D, Guiol C, Jacquet J. Fluoronaphthyridines as antibacterial agents. 6. Synthesis and structure-activity relationships of new chiral 7-(1-, 3-, 4-, and 6-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)naphthyridine analogs of 7-[(1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1-(1,1-dimethylethyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid. Influence of the configuration on blood pressure in dogs. A quinolone-class effect. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35(15):2898-2909.
- ⁵⁸ Remuzon P, Massoudi M, Bouzard D, Jacquet J. Preparation of (1*R*,4*R*)-1-Methyl-2-(*p*-toluenesulfonyl)-5-phenylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, Intermediate in a Synthesis of New Naphthyridones. *Heterocycles*. 1992;34(4):679-684.

- ⁵⁹ Bouzard D, Di Cesare P, Essiz M, Jacquet J, Kiechel J, Remuzon P et al. Fluoronaphthyridines and quinolones as antibacterial agents. 2. Synthesis and structure-activity relationships of new 1-tert-butyl 7-substituted derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990;33(5):1344-1352.
- ⁶⁰ Gilchrist T. *Heterocyclic chemistry*. 3^a ed. Harlow, Essex, England: Longman; 1992.
- ⁶¹ Quin L Tyrell J. *Fundamentals of heterocyclic chemistry*. Hoboken, N.J.: Wiley; 2010.
- ⁶² Wang X, Berger D, Salaski E, Torres N, Hu Y, Levin J et al. Discovery of highly potent and selective type I B-Raf kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009;19(23):6571-6574.
- ⁶³ Wang X, Berger D, Salaski E, Torres N, Dutia M, Hanna C et al. Indazolopyrazolopyrimidine as Highly Potent B-Raf Inhibitors with in Vivo Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(21):7874-7878.
- ⁶⁴ Hamblett C, Methot J, Mampreian D, Sloman D, Stanton M, Kral A et al. The discovery of 6-amino nicotinamides as potent and selective histone deacetylase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(19):5300-5309.
- ⁶⁵ Penning T, Chandrakumar N, Chen B, Chen H, Desai B, Djuric S et al. Structure-Activity Relationship Studies on 1-[2-(4-Phenylphenoxy)ethyl]pyrrolidine (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A₄ (LTA₄) Hydrolase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;43(4):721-735.
- ⁶⁶ Ye B, Bauman J, Chen M, Davey D, Khim S, King B et al. Synthesis of N-alkyl glycine amides as potent inhibitors of leukotriene A₄ hydrolase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008;18(14):3891-3894.
- ⁶⁷ Buckley G, Fosbeary R, Fraser J, Gowers L, Higuero A, James L et al. IRAK-4 inhibitors. Part III: A series of imidazo[1,2-a]pyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008;18(12):3656-3660.
- ⁶⁸ Arnaiz D, Brown G, Claret E, Cleve A, Davey D, et al. Diamine derivatives as inhibitors of leukotriene A₄ hydrolase. United States Patent US2007/0155726 A1. 12 de Julio 2007.
- ⁶⁹ Toma L, Quadrelli P, Bunnelle W, Anderson D, Meyer M, Cignarella G et al. 6-Chloropyridazin-3-yl Derivatives Active as Nicotinic Agents: Synthesis, Binding, and Modeling Studies†. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(18):4011-4017.

- ⁷⁰ López-Ortíz M, Herrera-Solís A, Luviano-Jardón A, Reyes-Prieto N, Castillo I, Monsalvo I et al. Chemoenzymatic synthesis and cannabinoid activity of a new diazabicyclic amide of phenylacetylricinoleic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(11):3231-3234.
- ⁷¹ Wroblowski B, Wigglesworth M, Szekeres P, Smith G, Rahman S, Nicholson N et al. The Discovery of a Selective, Small Molecule Agonist for the Mas-Related Gene X1 Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;52(3):818-825.
- ⁷² Li T, Bunnelle W, Ryther K, Anderson D, Malysz J, Helfrich R et al. Syntheses and structure–activity relationship (SAR) studies of 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanes as novel $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor (NNR) ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(12):3636-3639.
- ⁷³ Cui B, Yu J, Yu F, Li Y, Chang K, Shen Y. Synthesis of (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane derivatives by an epimerization–lactamization cascade reaction. *RSC Adv*. 2015;5(14):10386-10392.
- ⁷⁴ Vasudevan A, Conner S, Gentles R, Faghieh R, Liu H, Dwight W et al. Synthesis and evaluation of potent pyrrolidine H3 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2002;12(21):3055-3058.
- ⁷⁵ Cramp S, Dyke H, Higgs C, Clark D, Gill M, Savy P et al. Identification and hit-to-lead exploration of a novel series of histamine H4 receptor inverse agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(8):2516-2519.
- ⁷⁶ McGuirk P, Jefson M, Mann D, Elliott N, Chang P, Cisek E et al. Synthesis and structure-activity relationships of 7-diazabicycloalkylquinolones, including danofloxacin, a new quinolone antibacterial agent for veterinary medicine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35(4):611-620.
- ⁷⁷ Isola M, Ciuffarin E, Sagramora L. A Convenient Synthesis of Optically Active Thiols. *Synthesis*. 1976;1976(05):326-329.
- ⁷⁸ Lide D. *CRC Handbook of chemistry and physics*. 84^a ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- ⁷⁹ Gazizov M, Khairullina O, Ibragimov S, Karimova R, Chirkova I, Sinyashin O. Reaction of acyl halides with alkyl diphenylmethyl or alkyl triphenylmethyl ethers. *Doklady Chemistry*. 2006;409(2):133-134.