

13
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

"SINTESIS DE PIRROLO 1,2-a PIROZIN-1 (2H)-ONA
Y COMPUESTOS DERIVADOS"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
p r e s e n t a
MIGUEL ANGEL GALAN RESENDIZ

Asesor: Dr. Armando Castañeda Castañeda

MEXICO, D. F.

1991





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 está 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.

CONTENIDO

PALABRAS PRELIMINARES.	V
ABREVIATURAS.	X
INTRODUCCION.	XII
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	1
A. OBJETIVOS.	5
B. HIPOTESIS.	6
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.	7
A. ANTECEDENTES.	7
1. Aplicaciones farmacológicas del anillo pirazínico.	7
2. Síntesis de Peramina, un sistema análogo.	8

B. METODOS PARA SINTETIZAR	
PIRROLO[1,2-a]PIRAZINAS.	9
1. Construcción del núcleo pirazínico	
a partir de un pirrol.	9
a. Técnica de Herz y Tocker.	9
b. A partir de un pirrol no sustituido	
y de un α-halonitrilo.	9
c. A partir de un 2-acilpirrol y	
acetales de α-bromocarbonilos.	11
d. En dos etapas.	11
2. Construcción simultánea de ambos	
ciclos, pirrólico y pirazínico.	13
C. CONSIDERACIONES BIOLOGICAS.	14
1. El tracto gastrointestinal.	14
2. Mecanismo de formación de ácido	
clorhídrico.	14
3 Agentes para el tratamiento de la	
úlcera péptica.	15
a. Prostaglandinas.	16

b. Antagonistas de receptores H-2 de histamina.	18
c. Antagonistas de receptores muscarínicos M-1,anticolinérgicos.	19
d. Protectores de la mucosa gástrica.	20
e. Inhibidores del enzima (H ⁺ /K ⁺) ATPasa.	22
 III. PARTE EXPERIMENTAL	 25
A. METODOS GENERALES.	25
B. METODOS ESPECIFICOS.	27
1. Yodoacetaldéhidio dietilacetil.	27
2. 1-(2,2-dietoxietil)pirrol (14).	27
3. 1-(2,2-dietoxietil)-2tricloroacetilpirrol (7).	28
4. 1-(2,2 dietoxietil)pirrol-2-carboxamida (8).	29
5. Pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6).	31
6. 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (4).	32
7. 1-benciloxipirrolo[1,2-a]pirazina (5).	33
8. 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-	

benciloxipirrolol[1,2-a]pirazina (15).	34
9. 1-benciloxi-6-cianometilpirrolol[1,2-a]pirazina (3).	35
10. 1-tiobencilpirrolol[1,2-a]pirazina (16).	36
11. 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-tiobencilpirrolol[1,2-a]pirazina (17).	36
12. 6-cianometil-1-tiobencilpirrolol[1,2-a]pirazina (18).	37
13. 1-tiopropilpirrolol[1,2-a]pirazina (19).	38
14. 1-bencilaminopirrolol[1,2-a]pirazina (20).	38
IV. RESULTADOS Y DISCUSION.	40
V. CONCLUSIONES.	57
ANEXO.	60
BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS.	87

PALABRAS PRELIMINARES

El presente trabajo fue realizado de septiembre de 1988 a agosto de 1989 en los Laboratorios Syntex, S. A. de C. V. Cerrada de Bezares No. 9, Lomas de Bezares, en México, D. F. La supervisión técnica estuvo a cargo del Dr. Armando Castañeda C.

La parte medular o central del trabajo corresponde al área químico-sintética, por lo tanto, la información farmacológica y las consideraciones biológicas que se hacen únicamente sirven de apoyo, para una mejor situación y comprensión del problema fundamental en estudio. Lo novedoso de este estudio fue que se estableció una ruta sintética para el compuesto pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona y éste sirvió para la síntesis de otros 2 compuestos con posibles propiedades antiulcerantes.

Los superíndices que se ponen a lo largo del texto sin asterisco, por ejemplo: "agentes antiulcerantes²²", corresponden a las referencias bibliográficas; los superíndices más pequeños y con asterisco, por ejemplo: "Castañeda y colaboradores^{*1}", indican las notas a pie de página.

Quiero ofrecer este trabajo a la memoria de mi padre, porque su recuerdo y consejos siempre guiaron mi trabajo.

A quien todo lo ve, por la oportunidad de vivir y por el tesoro de la fe. GRACIAS.

Doy las mas profundas gracias al Dr. Armando Castañeda, porque además de su enorme ayuda profesional, me brindó su amistad y su invaluable calidad humana. GRACIAS.

**Mi agradecimiento más sincero para el
Dr. Angel Guzman, Director de la Division
de Investigacion, por haberme permitido
formar parte del equipo Syntex.**

**A mi querida madre, por su cariño
y apoyo incondicional.**

**A Jorge, Lety y Pepe, porque su sola
presencia fue motivo para mi trabajo.**

**A Ady, porque su amor y comprensión
iluminan mi presente y mi futuro.**

**A Lety Sandoval, Fide, Susanita y Conchita,
porque con su ayuda la carga de trabajo
fue más liviana. GRACIAS.**

**A todos los que de una u otra manera
contribuyeron para la culminación de
este trabajo. GRACIAS.**

ABREVIATURAS

UV	Ultravioleta
IR	Infrarrojo
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear Protónica
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
MHz	Megahertz
A.E.	Análisis Elemental
A.R.	Alta Resolución
c.c.f.	Cromatografía en Capa Fina
t.a.	Temperatura Ambiente
pf.	Punto de Fusión
p.p.m.	Partes por Millón
eV	Electrón-voltios
°C	Grados Centígrados
TMS	Trimetilsilano
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano

DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d	Dimetilsulfóxido Deuterado
CDCl ₃	Cloroformo Deuterado
D ₂ O	Agua Deuterada
N.R.	No Reaccionó

INTRODUCCION

Como parte de los esfuerzos realizados por obtener nuevos fármacos en el campo de los antiulcerantes, los laboratorios Syntex S.A. de C.V., han diseñado un extenso programa que cubre la síntesis de varios compuestos químicos que han mostrado actividad farmacológica en el campo antes mencionado. El presente trabajo forma parte de dicho programa, ya que se encuentra encaminado hacia la síntesis de productos que tengan semejanza estructural con los reportados por la compañía Schering-Plough, los cuales presentan como esqueleto base una imidazo[1,2-a]pirazina e imidazo[1,2-a]piridina y han mostrado ser buenos antiulcerantes 22. La síntesis de tales compuestos involucraba la síntesis de la pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona como compuesto intermediario, el cual no había sido reportado en la literatura.

En esta investigación se logró establecer una síntesis bastante eficiente para el sistema pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona, el cual es un producto "nuevo". La metodología empleada en la obtención de este compuesto, está basada en técnicas ya existentes en la literatura 32,35,37,40, para la síntesis de pirrolo[1,2-a]pirazinas junto con sugerencias hechas por Castañeda y colaboradores. Luego de obtener el sistema ya mencionado, se procedió a introducir diferentes grupos nucleófilos en la posición C-1; para ello se preparó el compuesto derivado 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina. Las metodologías que se emplearon para introducir los diferentes grupos en C-1 fueron las reportadas por Kaminski 29 y por Effi 46. La tecnología que se usó ya en la etapa final de la síntesis para llegar al compuesto que tenía semejanza estructural con los reportados por la compañía Schering-Plough (los cuales funcionan

como inhibidores de la bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa), fue la descrita por Susana Romero^{*1}, seguida de metilación exhaustiva ⁶ y finalmente, desplazamiento de la sal.

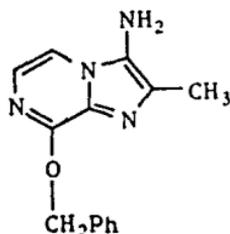
Los resultados que se lograron en ésta investigación son: 1) Síntesis del compuesto "padre", precursor y novel pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona; 2) Síntesis del también importante 1-cloropirrolo[1,2-*a*]pirazina e introducción en C-1 de los grupos benciloxi, tiobencil, tiopropil y bencilamino; y 3) Síntesis del antiulcerante 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-*a*]pirazina. Este producto tuvo actividad como inhibidor del enzima (H^+/K^+ ATPasa). Además se sintetizó el compuesto 1-tiobencil-6-cianometilpirrolo[1,2-*a*]pirazina que no mostró actividad inhibitora *in vitro* hacia la enzima antes mencionada.

Esta investigación posee algunas limitaciones, las cuales se enumeran en seguida: 1) En ningún caso se optimizaron las condiciones de reacción; 2) No se aisló ningún subproducto que nos pudiera ayudar a tratar de explicar rendimientos o cuestiones mecanísticas; y 3) Dado el tiempo de duración de ésta tesis, sólo se introdujeron cuatro grupos en la posición uno de la 1-cloropirrolo[1,2-*a*]pirazina.

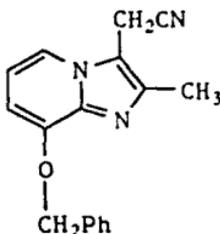
^{*1} De los laboratorios Syntex S.A. de C.V.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

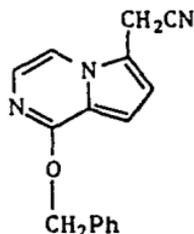
La compañía Schering-Plough reportó los productos 3-amino-2-metil-8-fenilmetoximidazol[1,2-a]pirazina (1) y 3-(cianometil)-2-metil-8-(fenilmetoxi)imidazol[1,2-a]piridina (2) como agentes antiulcerantes ²²; Castañeda y colaboradores^{*1} habían estado trabajando con pirrolo[1,2-a]pirazinas, las cuales son de estructura parecida a las de los compuestos (1) y (2), y han obtenido productos farmacológicamente activos. De ahí la inquietud e interés por preparar un compuesto estructuralmente parecido a (1) y (2) y que mostrara una mejor actividad antiulcerante, por lo que se propuso sintetizar el compuesto 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (3).



(1)



(2)

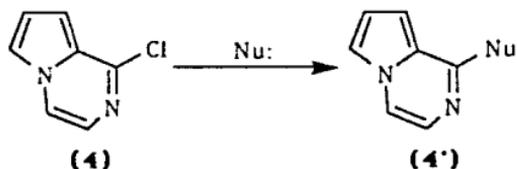


(3)

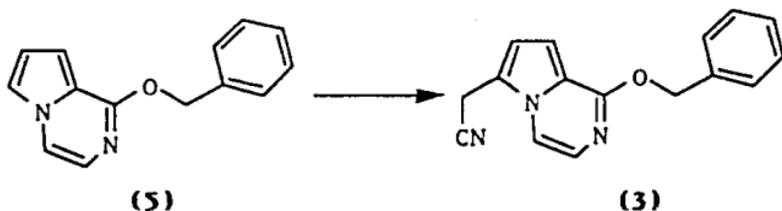
El análisis retrosintético de (3), sugirió que se debía planear la manera de sintetizar el biciclo 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (4), el

*1 De los laboratorios Syntex S.A. de C.V.

cual podría ser un precursor para llegar a (4') de acuerdo a la reacción general:

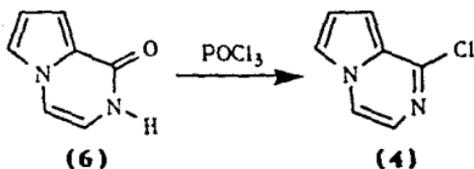


Donde los nucleófilos podrían ser del tipo siguiente: $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SCH}_2\text{Ph}$, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $-\text{SR}$, etcétera. Cuando $\text{Nu} = -\text{OCH}_2\text{Ph}$ se obtiene el compuesto (5), el cual podría ser transformado en (3) como se muestra a continuación:

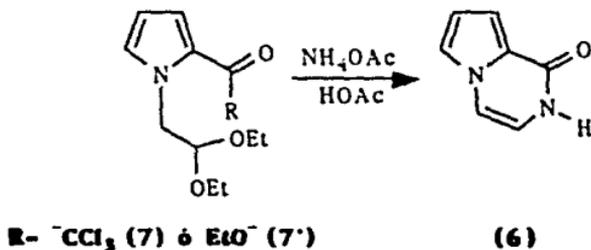


El compuesto (3) tiene similitud con los compuestos (1) y (2).

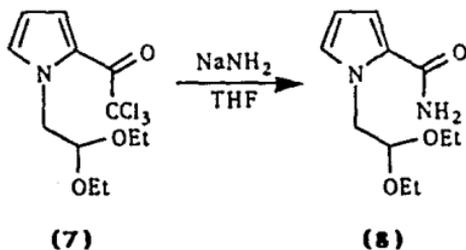
Posteriormente se pensó en la síntesis de la lactema pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6), ya que se sabía que al tratar éste compuesto con POCl_3 ^{41,42}, se obtendría el producto (4) conforme a la siguiente reacción:



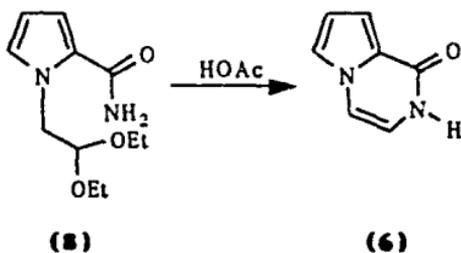
En este paso surgía un serio problema, ya que no se contaba con un reporte en la literatura acerca de la síntesis de (6); lo más cercano que se tenía era una investigación que reportaba la síntesis de 1-oxo-2,3-disustituidopirrol[1,2-a]pirazinas ^{51,52}, así que se sugirió lo siguiente: se sintetizarían los compuestos 1-(2,2-dietoxietil)-2-tricloroacetilpirrol (7) y etil-1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxilato (7') y se harían reaccionar con acetato de amonio en ácido acético ^{35, 35, 39} como se indica en seguida:



Como una segunda opción se pensó en la obtención de la 1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxamida (8) a partir de (7) como lo muestra la siguiente reacción:



Una vez obtenido (8), se intentaría la síntesis de (6) conforme a la siguiente reacción:



A. OBJETIVOS

1. Sintetizar el compuesto "nuevo" pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6), basándose en las técnicas reportadas en la literatura para construir pirrolo[1,2-a]pirazinas y realizando los cambios pertinentes.

2. Tomando como punto de partida a la pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6) (compuesto "padre" o precursor), obtener el producto derivado 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (3), el cual es un potencial agente antiulcerante.

3. Introducir diferentes grupos nucleofílicos en la posición C-1 del compuesto pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6), formando su derivado clorado 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (4) y así facilitar la susceptibilidad al ataque nucleofílico.

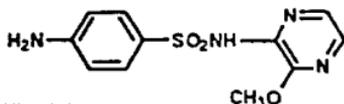
B. HIPOTESIS

Si hacemos una combinación adecuada de las técnicas existentes para obtener pirrolo[1,2-a]pirazinas, si partimos de las materias primas pertinentes y si hacemos los cambios necesarios, entonces podremos llegar a la síntesis de la pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6); y a su vez éste compuesto nos permitirá obtener el producto 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (3), el cual por su parecido estructural con los compuestos reportados por Schering-Plough, quizás tenga acción antiulcerante.

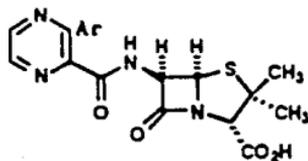
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. ANTECEDENTES

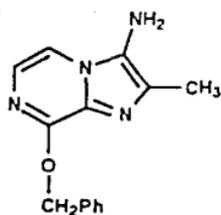
1. Aplicaciones farmacológicas del anillo pirazínico. Los derivados de la pirazina han sido asociados con un amplio espectro de actividad biológica. De éste modo tenemos que la 2-metoxi-3-sulfanilamidopirazina (9) es un antibacteriano del tipo de las sulfas; la pirazinamida (10) era usada en el tratamiento de la tuberculosis; también penicilinas semisintéticas (11) y pirazinio betainas (12) han mostrado actividad antibacteriana ⁹. Hacia 1985, se reportó un nuevo compuesto con actividad farmacológica antisecretoria y citoprotectiva ²², el cual posee en su estructura un anillo pirazínico, dicho compuesto se conoce como 3-amino-2-metil-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina (1). Las estructuras de los compuestos antes mencionados se muestran a continuación:



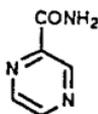
(9)



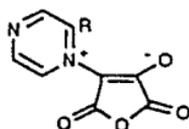
(11)



(1)



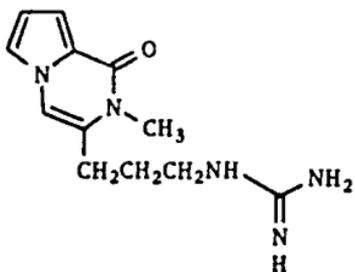
(10)



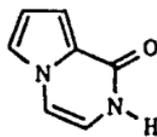
(12)

En años recientes, Castañeda y colaboradores, han trabajado intensamente por obtener nuevos fármacos antiulcerantes del tipo pirrolo[1,2-a]pirazínicos y han obtenido resultados muy positivos.

2. Síntesis de Peramina, un sistema análogo. En 1988, Donald J. Dumas ⁴⁹ reportó la síntesis total de peramina (13), producto que posee cierta analogía con el sistema al que se deseaba llegar. El compuesto (13) presenta como esqueleto base el del nuevo sistema 1-oxo-2,3-disustituidopirrolo[1,2-a]pirazina.



(13)



(6)

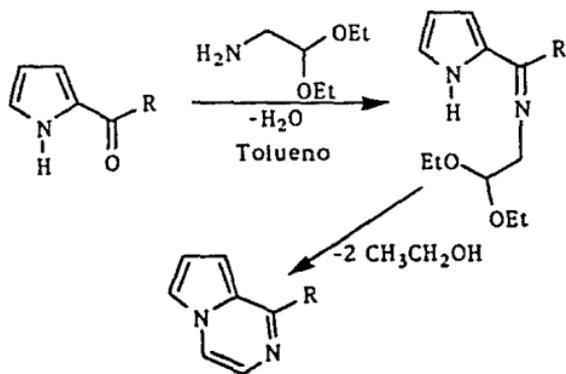
B. METODOS PARA SINTETIZAR PIRROLO[1,2-a]PIRAZINAS

Podemos dividir estas rutas en dos tipos dependiendo del punto de partida:

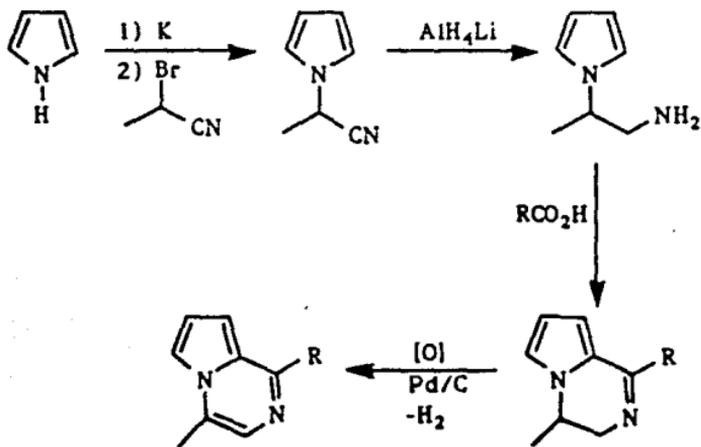
1. Construcción del núcleo pirazínico a partir de un pirrol. Esta ruta la podemos dividir a su vez en cuatro tipos:

a. Herz y Tocker 31.38.39. Se parte de 2-acetilpirrol o de 2-pirrolcarbaldehído y se condensa con aminoacetaldehído dietilacetil, el cual introduce la cadena -N(2)-C(3)-C(4). El compuesto intermedio se cicla calentándolo con una mezcla de oxiclóruo de fósforo-ácido polifosfórico (ver esquema 2-1). Se reporta un 21 % de rendimiento.

b. A partir de un pirrol no sustituido y de un α -halonitrilo 38.39. El 2-(1-pirrolil)-propionitrilo se sintetiza como describe Herz y Raden 34, el cual posteriormente es reducido con hidruro de litio y aluminio para dar la 2-(1-pirrolil)-propilamina. Finalmente, para formar el biciclo, se hace reaccionar la amina con ácido fórmico o acético y se efectúa una oxidación (ver esquema 2-2). Reportan un rendimiento de 68 % del biciclo.

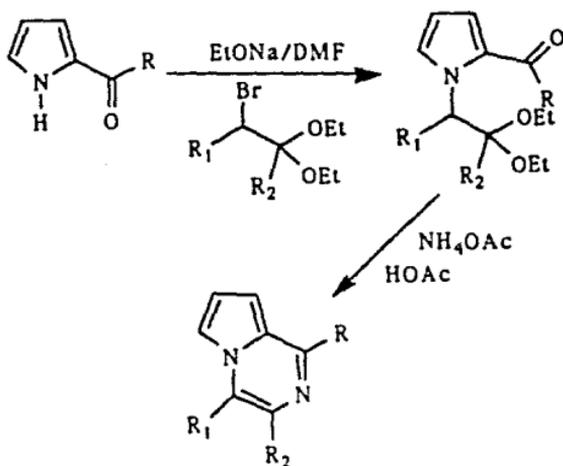


Esquema 2-1



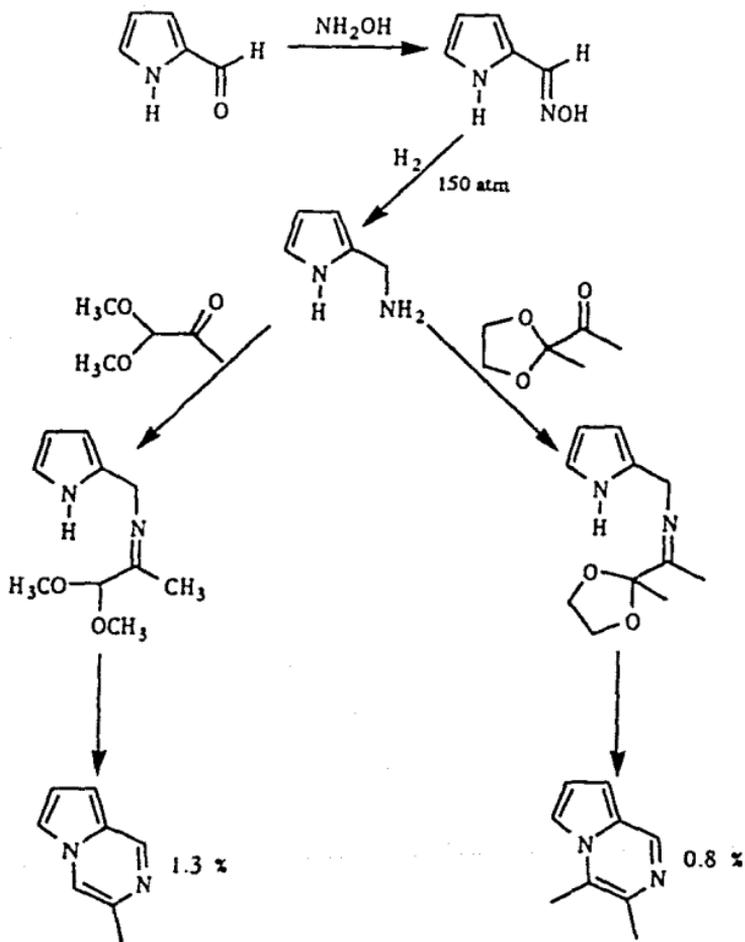
Esquema 2-2

c. A partir de un 2-acilpirrol y acetales de α -bromocarbonilos 35,36,39. Se forma la sal de sodio de un 2-acilpirrol en DMF seguida de una alquilación con α -bromocarbonil acetal, el compuesto intermedio se hace reaccionar con acetato de amonio en ácido acético (ver esquema 2-3). No se reporta rendimiento.



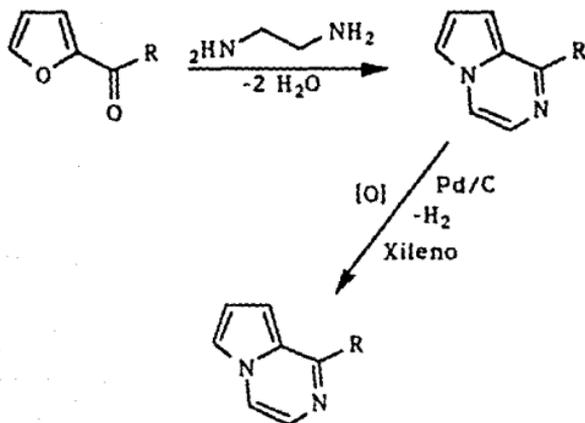
Esquema 2-3

d. En dos etapas 38,39. Primero se adiciona hidroxilamina sobre 2-pirrolcarbaldehido para formar la oxima correspondiente; ésta oxima se reduce a 2-pirrolilmetilamina. La segunda etapa consiste en la condensación de la 2-pirrolilmetilamina con una dicetona, la cual tiene protegido un carbonilo con un acetal; la dicetona provee la cadena -C(3)-C(4) . Finalmente, el compuesto intermedio es ciclado (ver esquema 2-4 en la página siguiente).



Esquema 2-4

2. Construcción simultánea de ambos ciclos, pirazínico y pirrólico
38,39. En este caso se parte del 2-acetilfurano y se calienta con una solución acuosa al 84 % de etilendiamina, luego el compuesto intermedio se refluja en presencia de un catalizador de deshidrogenación (ver esquema 2-5)



Esquema 2-5

C. CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS

1. El tracto gastrointestinal. La mucosa gástrica posee tres clases de glándulas: a) glándulas cardíacas, que secretan moco; b) glándulas pilóricas, que secretan un jugo alcalino rico en moco; y c) glándulas principales o fúndicas; las cuales tienen tres tipos de células, a saber: células principales o pépticas -que secretan pepsinógenos-, células parietales u oxínticas -que producen ácido clorhídrico- y células mucosas -que secretan mucina^{1,5}.

Una úlcera péptica se define como una corrosión extendida a través de la mucosa, que puede penetrar completamente la pared gastrointestinal; se designa como úlcera gástrica o duodenal dependiendo de su localización.

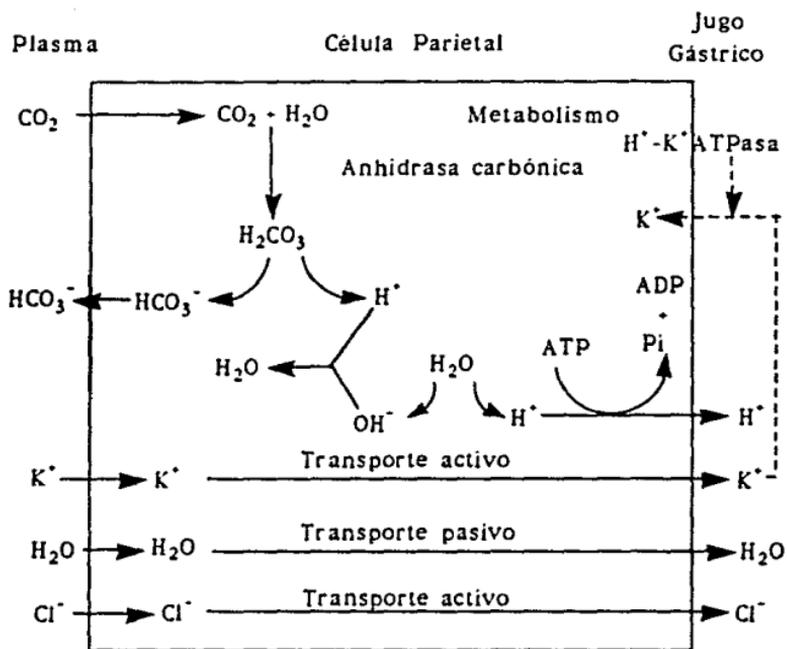
Los factores agresivos que desencadenan una úlcera péptica incluyen agentes ácidos, pepsina, la bilis y microorganismos infecciosos; todos ellos se encuentran en balance con los mecanismos protectores del tracto gastrointestinal. Una deficiencia en el sistema de defensa puede dar como consecuencia una predisposición a una úlcera péptica. El concepto de balance no solo da una explicación racional de la efectividad de los fármacos usados para contrarrestar a los agentes agresivos, sino también ofrece la oportunidad de explorar otras terapias con nuevos agentes, tales como las prostaglandinas, que estimulan los mecanismos de defensa.

2. Mecanismo de formación de ácido clorhídrico. ^{1,3,5} La formación de ácido clorhídrico por las células oxínticas ocurre como se indica: La célula secreta H^+ hacia la luz gástrica por un proceso activo en

contra de un gradiente de concentración -"bomba de hidrógeno"- como el H^+ parte del agua, se produce OH^- que es neutralizado con H^+ proveniente del H_2CO_3 ; este se produce a partir del CO_2 que entra del plasma a la célula o del proveniente del metabolismo celular por intermedio de la anhidrasa carbónica. El Cl^- que pasa a la luz gástrica para acompañar al H^+ proviene del plasma sanguíneo y es secretado por un mecanismo activo -"bomba de Cl^- "-; el agua pasa pasivamente al jugo gástrico, dando un líquido isotónico. Al disociarse H_2CO_3 en H^+ y HCO_3^- , el HCO_3^- pasa a la sangre venosa del estómago para reemplazar al Cl^- (ver esquema 2-6 en la siguiente página).

3. Agentes para el tratamiento de la úlcera péptica. Por mucho tiempo, el tratamiento principal contra la úlcera péptica estaba basado en la terapia con sustancias antiácidas, las cuales bajan la acidez neutralizando el ácido clorhídrico. Su extenso uso se debe a que alivian el dolor casi inmediatamente y la hipermotilidad asociada (antiespasmódicos), además evitan la corrosión de la mucosa. Sin embargo, los antiácidos traen consigo varios efectos indeseables, como son: acción laxante ($Mg(OH)_2$); estreñimiento ($Al(OH)_3$); alcalosis ($NaHCO_3$) y, sobre todo, pueden afectar la absorción de otros fármacos, ya que alteran el pH del contenido gástrico⁴.

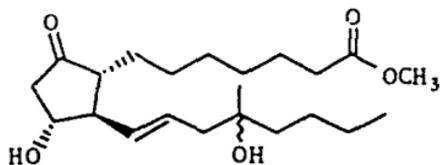
En los últimos años, la investigación en el campo de los antiulcerantes, se ha enfocado al diseño de fármacos que mejoren la protección de la mucosa^{13,14}; para ello se ha estudiado: la secreción de bicarbonato; la calidad y cantidad del moco producido, así como su secreción; flujo sanguíneo; uniones celulares y bombas iónicas¹⁵.



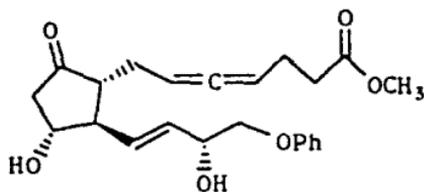
Esquema 2-6. Representación esquemática de la formación de HCl por células oxínticas.

■. Prostaglandinas. Estudios clínicos y preclínicos continúan sobre un gran número de prostaglandinas sintéticas. En virtud de sus propiedades muco-protectoras, las prostaglandinas tienen indicación terapéutica en la prevención de daños de la mucosa gastroduodenal causados por la dieta y estilo de vida. También pueden tener utilidad en la terapia de la úlcera refractoria y para prevenir la recurrencia de la úlcera. Sus beneficios citoprotectores

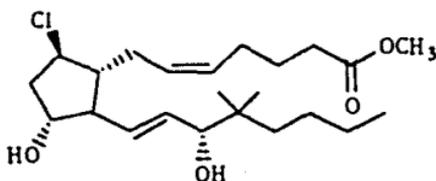
están en cuestión¹⁶. Algunos ejemplos de prostaglandinas se muestran en seguida¹⁶:



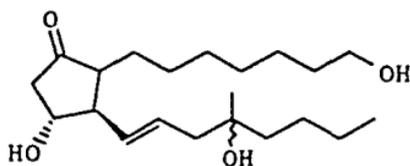
Misoprostol



Enprostil

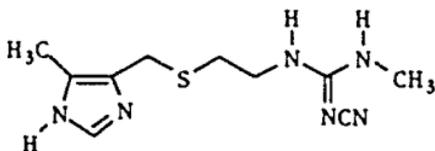


Nocioprost

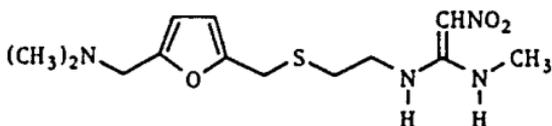


Rioprostil

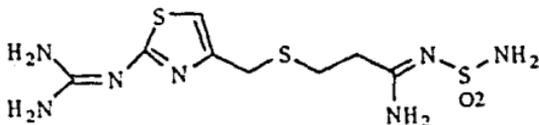
b. Antagonistas de receptores H-2 de histamina. Recientemente, los receptores de histamina han sido divididos en dos tipos, H-1 y H-2. La estimulación de los receptores H-2 por histamina incrementan la secreción ácida; antagonistas de dichos receptores, tales como la cimetidina, ranitidina, famotidina, loxidina, etc., inhiben de manera competitiva la secreción ácida inducida por histamina ². En seguida se muestran algunos ejemplos de antagonistas H-2 ^{16.17}:



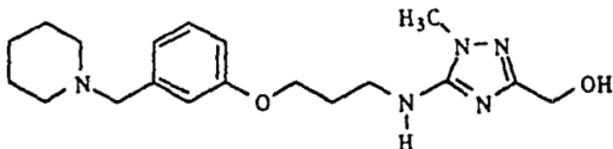
Cimetidina



Ranitidina

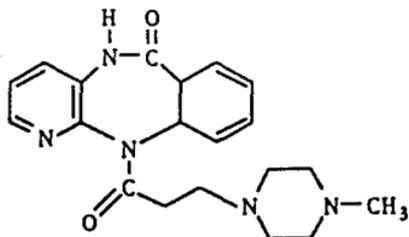


Famotidina

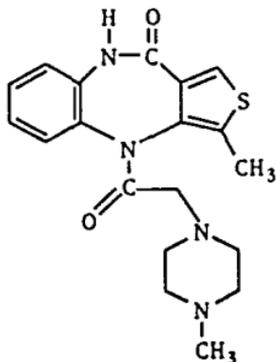


Loxitidina

c. Antagonistas de los receptores muscarínicos M-1 (anticolinérgicos). Son fármacos que bloquean la acción de la acetilcolina en la unión neuroefectora del nervio vago. La pirenzepina, un antagonista selectivo de receptores M-1, reduce la secreción ácida basal y la estimulada; este compuesto puede tener mejores efectos citoprotectores que los antagonistas H-2 de histamina 16,17. La telenzepina es de 4 a 10 veces más potente que la pirenzepina. Las estructuras de los compuestos antes mencionados se muestran a continuación:



Pirenzepina

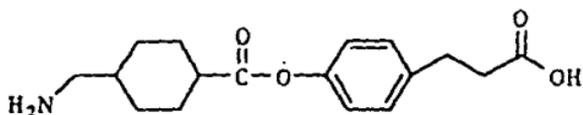


Telenzepina

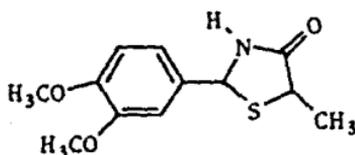
4. Protectores de la mucosa gástrica. La eficacia de los agentes protectores de la mucosa gástrica se ha establecido en artículos recientes¹⁸. El sucralfato, un complejo de disacárido básico y sulfato de aluminio, forma una cubierta adherente con material acuoso proteico en los sitios ulcerados de la mucosa. La cubierta sirve de barrera para el ácido clorhídrico, reduce la actividad péptica y adsorbe sales biliares. Protege la mucosa contra el alcohol y la aspirina, también puede proteger a la mucosa estimulando la producción de prostaglandina endógena. La variedad de sus acciones han complicado el entendimiento de su mecanismo de acción. Presenta pocas complicaciones^{16,17}.

Mientras que el efecto de los factores agresivos endógenos, tales como la pepsina, el ácido, la bilis; los efectos ambientales como son el alcohol, el tabaco, la aspirina; han sido estudiados ampliamente, la investigación de los factores involucrados en la protección de la mucosa gástrica apenas ha comenzado.

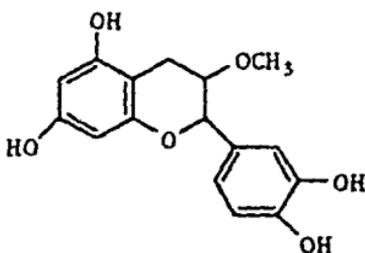
Los efectos curativos de la carbenoxolona y del sucralfato no están relacionados con la inhibición de la secreción ácida, sino más bien se les ha atribuido habilidad para fortalecer los mecanismos de defensa²⁸. Esta propiedad fue definida por Robert y otros como citoprotección. Algunos fármacos más se dan en seguida¹⁷:



Cetraxato



Mezolidon



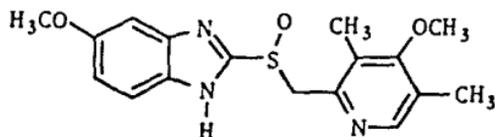
Mecidanol

La citoprotección, originalmente asociada con prostaglandinas, se esta tratando de inducir con antiácidos, mucoprotectores, anticolinérgicos, inhibidores del enzima (H^+/K^+) ATPasa, ciertos inhibidores de la histidindescarboxilasa, compuestos sulfhidrilicos y antagonistas de la gastrina 17.

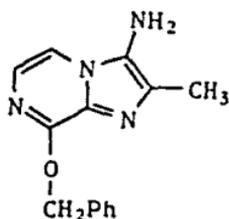
e. Inhibidores del enzima (H^+/K^+) ATPasa 21.23.26.27. Ya sabemos que la secreción ácida por las células parietales está regulada por histamina, gastrina y estimulación vagal; pero la vía histaminérgica es dominante; efectivamente, los antagonistas H-2, tales como la cimetidina y ranitidina, bloquean la secreción ácida. Sin embargo, los pacientes tratados con estos bloqueadores, frecuentemente experimentan ulceración recurrente, alivio incompleto y ocasionalmente la inhibición de la secreción ácida falla durante la terapia. Un camino alternativo involucra la inhibición farmacológica de la bomba de protones, localizada en la membrana de las células parietales 19. Las ventajas de esta terapia incluyen: 1) Neutralización completa de la acidez estomacal sin importar si el estímulo es histaminérgico, gastrinérgico o vagal; y 2) Marcada selectividad tisular. Estas ventajas se deben añadir al alivio completo y a los mínimos efectos indeseables que producen los inhibidores del enzima (H^+/K^+) ATPasa.

Los inhibidores irreversibles del enzima (H^+/K^+) ATPasa, tales como el omeprazol 24.25 y otros benzimidazoles, se acumulan selectivamente en las células parietales y alquilan al ATPasa bajo condiciones ácidas, actuando así como potentes inhibidores de la secreción ácida. Estos compuestos exhiben efectos tóxicos significativos.

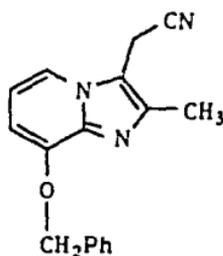
Los inhibidores reversibles, tales como la trifluorperazina, compiten con la alta afinidad del K^+ para unirse al enzima (H^+/K^+) ATPasa²⁰. Un fármaco ideal de este tipo, deberá incluir: acumulación y activación del fármaco en los canaliculos secretores de la célula oxintica; inhibición reversible y potente de la actividad enzimática; actividad oral y duradera. Algunos fármacos se muestran en seguida:



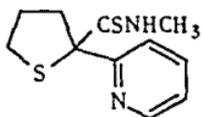
Omeprazol



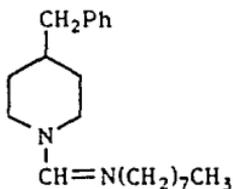
(1)



(2)

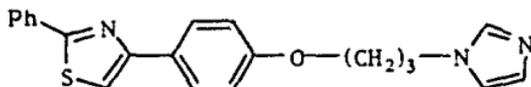


RP-40749

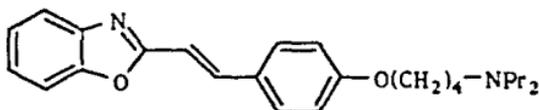


Fenoclimina

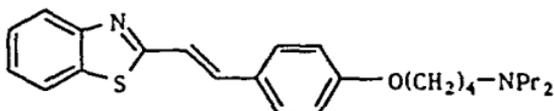
Se han sintetizado nuevos agentes antisecretores con actividad inhibidora de $(H^+/K^+) ATPasa$ 3⁰, estos son del tipo tiazol, benzoxazol y benzotiazol. A continuación se dan las estructuras de los compuestos antes mencionados:



Tipo Tiazol



Tipo Benzoxazol



Tipo Benzotiazol

III. PARTE EXPERIMENTAL

A. METODOS GENERALES

Los puntos de fusión reportados en el presente estudio fueron obtenidos en un aparato Mel-Temp y se dan en °C.

Los espectros de UV se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 ultravioleta-visible, se usó metanol como disolvente en todos los casos.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420, utilizando cloroformo como disolvente en todos los casos. Para tratar de explicar mejor los datos de IR, la intensidad de las bandas se ilustra como sigue: *d*, débil; *m*, media e *i*, intensa.

Los espectros de RMN-¹H se obtuvieron en un aparato Varian EM-390 a 90 MHz, empleando como disolventes CDCl₃, DMSO deuterado y CDCl₃+D₂O, según se requirió; se usó TMS como referencia interna. Los resultados de éstos espectros están expresados como sigue: *s*, singulete; *d*, doblete; *t*, triplete; *dd*, doblete de doblete; y *m*, multiplete.

Todas éstas determinaciones (pf., UV, IR y RMN-¹H) fueron realizadas en el departamento analítico de la División de Investigación de los laboratorios Syntex S.A.

Los espectros de masas de alta resolución y los de baja resolución por impacto electrónico a 70 eV, así como el espectro de RMN-¹³C, fueron realizados en el departamento analítico de Syntex

Research en Palo Alto, California. Para los espectros de masas de baja resolución, se da el ion molecular con los fragmentos principales así como su intensidad relativa en por ciento. Para los de alta resolución se da la fórmula empírica con la masa teórica y con la masa encontrada.

Los A.E. se llevaron a cabo en Midwest Microlab. 7212 N. Shadeland Ave. Indianapolis, In. 46250. Se da la fórmula empírica con el porcentaje de elementos calculado y encontrado.

El progreso de las reacciones fue seguido por c.c.f., usando sílice gel 60 de Merck; los reveladores empleados fueron vapores de yodo y luz ultravioleta.

Los disolventes usados se trataron como sigue: La DMF se agitó durante 16 horas con CaH_2 y posteriormente se destiló. El THF se destiló fraccionadamente sobre benzofenona y sodio. El éter se agitó por unas horas con CaH_2 y luego se destiló sobre AlLiH_4 . El CH_3CN fue destilado sobre P_2O_5 . El pirrol se purificó por destilación^{*1}. Los compuestos yodados se percolaron sobre alúmina básica y bicarbonato de sodio.

En las reacciones en las que se requerían condiciones anhidras, el material fue puesto en la estufa un día antes de efectuar la reacción o se flamearon con mechero Fisher en el momento.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna, por cromatografía en capa fina, por extracción, o por recristalización, según se requirió.

Todos los espectros de RMN-¹H y los de infrarrojo, se encuentran en el ANEXO.

*1 Todos los disolventes y el pirrol se almacenaron con mallas moleculares.

B. METODOS ESPECIFICOS

1. Yodoacetaldehido dietilacetil:

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
Bromoacetaldehido dietilacetil			
dietilacetil	197.08	2537	500.00
NaI	149.91	5074	760.65
NaHCO ₃	84.00	5074	426.22

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 litros; provisto con agitación mecánica y refrigerante, se colocó el NaHCO₃ en acetona y se agitó vigorosamente; se adicionó el NaI y el bromoacetaldehido dietilacetil. Se reflujo durante 8 horas. Se filtró y evaporó; se agregó éter y se volvió a filtrar y evaporar. El aceite obtenido*², se seco en bomba de alto vacío y se pasó por una columna de alúmina básica.

2. 1-(2,2-dietoxietil)pirrol (14):

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
Pirrol	67.09	223.58	15.00
NaH	24.00	245.90	11.81
Yodoacetaldehido dietilacetil	244.08	268.30	65.49

En un matraz de fondo redondo de 1 litro y 3 bocas bien seco; equipado con termómetro, agitación magnética, embudo de adición con tubo de drierita, y corriente de nitrógeno, se colocó el NaH y se dispersó en DMF anhidra; se adaptó al matraz de reacción un baño

*² Se usó en crudo y no se calculó rendimiento.

frio (-5°C a 0°C) y se añadió lentamente con agitación vigorosa el pirrol disuelto en DMF seca. Al terminar la reacción, se retiró el baño y se dejó subir la temperatura a t.a. Una vez que terminó el desprendimiento de H₂, se adicionó el yodoacetaldehído dietilacetil, se retiró la corriente de nitrógeno, se reemplazó el embudo de adición por un refrigerante y se dejó a reflujo. Se siguió el avance de la reacción por c.c.f. sistema hexano-éter (8:2). Al concluir la reacción, se añadió agua y se dejó enfriar a t.a.; se extrajo con éter; se secó con MgSO₄ y se evaporó. (14) se purificó por cromatografía en columna sistema hexano 100 %. Se obtuvo un rendimiento de 95 %.

UV λ máx: 214 nm (ε 5181).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2980 *m*; 1500 *m*; 1030 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃)δ: 1.06-1.33 (*m*, 6 H*, OCH₂CH₃); 3.26-3.76 (*m*, 4 H*, OCH₂CH₃); 3.93 (*d*, 2 H*, NCH₂CH); 4.56 (*t*, H*, CH₂CH(OEt)₂); 6.13 (*m*, 2 H*, H-3 y H-4); 6.7 (*m*, 2 H*, H-2 y H-5).

Masas m/e (%): M* 183 (20); 103 (57).

3. 1-(2,2-dietoxietil)-2-tricloroacetilpirrol (7):

Compuesto	PM	m moles	peso (g)
(14)	183.246	172.50	31.6
Cl ₃ CCOCl	181.840	189.75	34.5
2,6-lutidina	107.160	189.75	20.3

En un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 bocas; provisto con agitación magnética, embudo de adición y refrigerante, se colocó (14) y la 2,6-lutidina disueltos en 90 ml de CHCl₃, se dejó a reflujo y

se adicionó en un lapso de 16 horas aproximadamente^{*3} el cloruro de tricloroacetilo disuelto en 90 ml de CHCl₃. Al terminar la adición, se dejó a reflujo 4 horas mas. Se dejó enfriar a t.a. y vertió la mezcla de reacción en agua-cloroformo (1:1), se separaron las fases, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó y se evaporó. (7) se purificó por cromatografía en columna sistema hexano-éter (9.9:0.1). Se obtuvo un rendimiento del 60 %.

UV λ máx: 311.5; 315.5 nm (ε 6943, 7114).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 2980 *m*; 1660 *i*; 1525 *m*; 1030 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃)δ: 1.06-1.33 (*t*, 6 H*, J-0.6 Hz, OCH₂CH₃); 3.26-3.96 (*m*, 4 H*, OCH₂CH₃); 4.4 (*d*, 2 H*, J-0.6 Hz, NCH₂CH); 4.66 (*t*, H*, J-0.6 Hz, CH₂CH(OEt)₂); 6.23 (*dd*, H*, J_{4,5}-4.2 Hz y J_{4,3}-2.4 Hz, H-4); 7.56 (*dd*, H*, J_{5,4}-4.2 Hz y J_{5,3}-1.8 Hz, H-5).

Masas m/e (%): M* 327 (10); 282 (6); 164 (6); 136 (11); 103 (100).

4. 1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxamida (8):

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
(7)	328.63	4.56	1.500
NaNH ₂ ^{*4}	39.02	9.12	0.356
Na	23.00	0.01	0.230

^{*3} La reacción puede seguirse por c.c.f., pero la adición debe ser lenta, de lo contrario baja el rendimiento.

^{*4} Se preparó in situ.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml y 3 bocas bien seco; equipado con agitación magnética y condensador de hielo seco, se colocó aproximadamente 15 ml de NH_3 anhidro⁵. Se agregó el sodio en pequeños trozos y un poco de FeCl_3 ; la reacción termina cuando la mezcla cambia de azul a gris. Se añadió (7) disuelto en THF anhidro. Al terminar la adición, se agregó agua lentamente y por las paredes del matraz, se extrajo con éter. (8) se purificó por cromatografía en columna sistema hexano-éter (1:1). Se obtuvo un rendimiento del 20 %.

pf.: 75°-76°C.

UV λ máx: 264 nm (ϵ 16003).

IR (CHCl_3) cm^{-1} 3525 *m*; 3420 *m*; 2980 *m*; 1660 *t*; 1580 *t*; 1030 *i*.

RMN-¹H(CDCl_3) δ : 1.00-1.33 (*t*, 6 H⁺, J-0.6 Hz, OCH_2CH_3); 3.26-3.80 (*m*, 4 H⁺, OCH_2CH_3); 4.36 (*d*, 2 H⁺, J-0.6 Hz, NCH_2CH); 4.70 (*t*, H⁺, J-0.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$); 5.70 (*s* ancho que intercambia con D_2O , 2 H⁺, CONH_2); 6.10 (*dd*, H⁺, J_{4,5}-4.2 Hz, J_{4,3}-2.4 Hz, H-4); 6.63 (*m*, H⁺); 6.86 (*m*, H⁺).

A.E. para C₁₁H₁₈N₂O₃: Calculado: C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38.
Encontrado: C, 58.35; H, 7.80; N, 12.33.

⁵ Se secó destilándolo sobre sodio.

5. Pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2H)-ona (6):

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
(8)	226.291	13.2	3.0

En un matraz de fondo redondo de 100 ml; provisto con agitación magnética y refrigerante, se colocó (8) y se disolvió en la cantidad necesaria de ácido acético glacial. Se puso a reflujo y se siguió la reacción por c.c.f. sistema éter 100 %. Al concluir la reacción, se alcalinizó con NaOH 2 N; se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó y evaporó. (6) se purificó por recristalización en CH₂Cl₂-hexano; se obtuvo un rendimiento de 80 %.

pf.: 227°-228°C.

UV λ max: 227; 279 nm (ε 33349; 7271).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3160 *d*; 1655 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃+DMSO)δ: 6.33-6.66 (*dd*, H⁺, J-4.2 Hz y J-2.4 Hz); 6.9-7.33 (*m*, 3 H⁺); 10.33 (*s* ancho que intercambia con D₂O, H⁺, NH).

RMN-¹³C(DMSO)δ: 107.8, C-8; 108.77, C-7; 119.07, C-6; 124.08, N_{CCO}; 156.019, C-1 *⁶

.Masas m/e (%): M⁺ 134 (100); 105 (18); 94 (2); 79 (64); 66 (2).

A.E. para C₇H₆N₂O: Calculado: C, 62.67; H, 4.51; N, 20.89.
Encontrado: C, 62.43; H, 4.23; N, 20.69.

*⁶ Datos comparados con espectros de pirrol y metilpirazina (bibliografía 9).

6. 1-cloropirrolol(1,2)-alpirazina (4):

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
(6)	134.138	2.61	0.35
POCl ₃	153.330	26.10	4.00

En un matraz de fondo redondo de 25 ml y bien seco, equipado con agitación magnética y tubo de drierita, se colocó (6) y se adicionó el POCl₃, se agitó durante 16 horas aproximadamente, se agregó NaOH 3 N hasta alcalinizar, se extrajo con hexano, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó y evaporó. (4) se purificó por recristalización en hexano y enfriando con hielo seco-acetona. El rendimiento fue de 71 %.

pf.: 56°-57°C

UV λ máx: 226.5; 273 (h); 283; 293; 336 nm (ε 26537; 2325; 3537; 3512; 2301).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2990 m; 1610 m.

RMN-¹H(CDCl₃)δ: 6.86 (d, 2 H*, J=1.2 Hz); 7.26 (d, H*, J=4.8 Hz); 7.46 (dd, H*, J=4.2 Hz y J=1.8 Hz); 7.73 (d, H*, J=4.8 Hz).

A.E. para C₇H₅N₂Cl: Calculado: C, 55.09; H, 3.3; N, 18.36.
Encontrado: C, 54.99; H, 3.28; N, 18.12.

7. 1-benciloxipirrolol[1,2-alpirazina (5):

Compuesto	PM	mmoles	peso (g)
(4)	152.587	5.9	0.90
PhCH ₂ OH	108.141	5.9	0.64
NaH	24.00	10.17	0.50

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3 bocas; provisto con agitación magnética, termómetro, tubo de drierita, corriente de nitrógeno y bien seco, se puso el NaH y se dispersó en DMF anhidra; se agregó el PhCH₂OH y se agitó durante 15 minutos aproximadamente. Al terminar el desprendimiento de H₂ se adicionó rápidamente (4) disuelto en DMF anhidra, se retiró la corriente de nitrógeno y se calentó a 100°C durante 30 minutos aproximadamente. Se enfrió a t.a., se añadió agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavo con solución saturada de NaCl, se secó y evaporó. Se purificó por recristalización en éter-hexano. Se obtuvo un rendimiento del 75 % de (5).

pf.: 62°-63°C.

UV λ max: 226; 265 (h); 274; 284; 303 nm (ε 42907; 4216; 5293.5; 5184; 2789.5).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1625 *m*.

RMN-¹H(CDCl₃)δ: 5.53 (*s*, 2 H⁺, OCH₂Ph); 6.63-6.93 (*m*, 2 H⁺); 7.06 (*d*, H⁺, J=0.6 Hz); 7.26-7.66 (*m*, 7 H⁺).

Masas m/e (%): M⁺ 224 (67); 147 (4); 133 (1); 118 (10); 91 (100); 78 (1).

Masas A.R. para C₁₄H₁₂N₂O: Calculado: 224.094963.
Encontrado: 224.095018.

A.E. para $C_{14}H_{12}N_2O$: Calculado: C, 74.97; H, 5.39; N, 12.49.
 Encontrado: C, 74.74; H, 5.29; N, 12.27.

8. 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-benciloxipirrolol[1,2-a]pirazina (15):

Compuesto	PM	mmoles	peso(g)
(5)	224.260	2.45	0.55
$(CH_3)_2NHHCl$	81.55	3.19	0.26

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con 1 boca; equipado con agitación magnética y condensador de hielo seco, se colocó el clorhidrato y se adaptó un baño de hielo seco-acetona; se pasó una corriente de formaldehído ^{*7}, se detuvo su paso cuando se formó en el matraz una capa fina de la sal, se retiró el baño frío y se dejó subir la temperatura a t.a., se raspó la sal con una espátula, se adicionó (5) disuelto en CH_3CN , se agitó y se siguió la reacción por c.c.f. sistema éter 100%. Al concluir la reacción se agregó NaOH 2N hasta un pH de aproximadamente 9; se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó. Finalmente se purificó por cromatografía en columna sistema hexano-éter (1:1). Se obtuvo 50.% de rendimiento.

UV λ max: 231; 266.5 (h); 277; 287.5; 311.5 (h) nm (ϵ 40105; 4144; 5136; 5042; 2252).

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1625 *m*.

RMN-¹H($CDCl_3$) δ : 2.2 (s, 6 H⁺, $(CH_3)_2N$); 3.6 (s, 2 H⁺, NCH_2); 5.5 (s, 2 H⁺, OCH_2Ph); 6.56 (d, H⁺, J=4.2 Hz); 6.76 (d, H⁺, J=4.2 Hz); 7.1 (d, H⁺, J=5.1 Hz); 7.26-7.6 (m, 5 H⁺); 7.73 (d, H⁺, J=5.1 Hz).

^{*7} Se obtuvo por destilación de paraformaldehído y condensándolo en condensador de hielo seco-acetona

Masas m/e (%): M⁺ 281 (26); 237 (100); 147 (8); 91 (82).

9. 1-benciloxi-6-cianometilpirrolol[1,2]-alpirazina (3):

Compuesto	PM	mmoles	peso(g)
(15)	281.34	1.22	0.343
CH ₃ I	141.94	12.20	1.730
NaCN	49.01	7.00	0.343

En un matraz de fondo redondo de 25 ml con 1 boca; provisto con agitación magnética, se colocó (15) disuelto en metanol, se enfrió a 0°C aproximadamente y se añadió el CH₃I, se retiró el baño y se siguió la reacción por c.c.f. sistema hexano-acetato de etilo (1:1). Al terminar la reacción se evaporó el CH₃CN, se adicionó agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó. Se purificó por cromatografía en capa fina sistema hexano-acetato de etilo (7:3). Se consiguió un rendimiento del 31%.

pf.: 81-82°C.

UV λ max: 228; 238; 264.5; 276; 286; 310 (h) nm (ε 35054; 20832; 3537; 4488; 4393; 1966)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2258 *d*; 1625 *m*.

RMN-¹H(CDCI₃) δ : 3.93 (s, 2 H⁺, CH₂CN); 5.56 (s, 2 H⁺, OCH₂Ph); 6.73 (*d*, H⁺, J=4.2 Hz); 6.86 (*d*, H⁺, J=4.2 Hz); 7.2-7.66 (*m*, 7 H⁺).

Masas m/e (%): M⁺ 263 (33); 172 (2); 91 (100).

10. 1-tiobencilpirrolol[1,2]-alpirazina (16):

Compuesto	PM	m moles	peso(G)
(4)	152.587	3.27	0.500
PhCH ₂ SH	124.121	3.27	0.410
NaH	24.00	4.91	0.236

Se usó la misma técnica que para el compuesto (5), obteniéndose un rendimiento del 85 %.

pf.: 71°-72°C.

UV λ máx: 223; 257; 291; 300.5; 337 (h) nm (ε 25564.6; 19005; 8926; 9453; 2893.6).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1600 *d*; 1340 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃)δ: 4.53 (*s*, H⁺, SCH₂Ph); 6.73 (*d*, 2 H⁺, J=1.8 Hz); 7.16-7.66 (*m*, 8 H⁺).

A.E. para C₁₄H₁₂N₂S: Calculado: C, 69.96; H, 5.03; N, 11.66.
Encontrado: C, 69.93; H, 5.01; N, 11.54.

11. 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-tiobencilpirrolol[1,2]alpirazina (17):

Compuesto	PM	m moles	peso(g)
(16)	240.32	2.1	0.500
(CH ₃) ₂ NHCl	81.55	2.7	0.221

Se siguió la misma técnica que para (15), obteniéndose un rendimiento del 70%.

UV λ máx: 223; 261.5; 293; 303; 339 (h) nm (ε 25242; 27249; 8178.5; 8132; 2465).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1600 *d*; 1340 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃) δ: 2.2 (s, 6 H*, N(CH₃)₂); 3.63 (s, 2 H*, CH₂N);
4.53 (s, 2 H*, SCH₂Ph); 6.63 (m, 2 H*); 7.16-
7.66 (m, 6 H*); 7.86 (d, H*, J=0.6 Hz).

Masas m/e (%): M* 297 (70); 253 (100); 220 (38); 91 (50).

12. 6-cianometil-1-tiobencilpirrolo[1,2-a]pirazina (18).

Compuesto	PM	mmoles	peso(g)
(17)	297.40	1.14	0.339
CH ₃ I	141.94	11.40	1.618
NaCN	49.01	6.90	0.339

Se uso la misma tecnica que para (3), obteniéndose un rendimiento del 30 %.

pf.: 94°-96°C.

UV λ max: 223; 261.5; 292; 302; 339 (h) nm (ε 22318;
20965; 7219; 7123; 2012).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2250 *d*; 1600 *d*; 1340 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃) δ: 3.93 (s, 2 H*, CH₂CN); 4.56 (s, 2 H*, SCH₂Ph);
6.76 (s, 2 H*); 7.16-7.66 (m, 7 H*).

Masas m/e (%): (M-H)* 280 (100).⁵

⁵ Se da el ion (M-H)* porque el espectro con el ion M*-279 (82), da un fragmento extraño de 246 (58)

13. 1-tiopropilpirrolol(1,2)-alpirazina (19):

Compuesto	PM	mmoles	peso(g)
(4)	152.587	0.983	0.150
CH ₃ CH ₂ CH ₂ SH	76.16	0.983	0.075
NaH	24.00	1.470	0.071

Se usó la misma técnica que para (5), purificándose el producto por cromatografía en columna con un sistema hexano-éter (9:1). Se obtuvo un rendimiento del 80 %.

UV λ máx: 223; 258; 291; 300.5; 339 (h) nm (ϵ 24493; 19285; 9198; 8790; 2616).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2960 *m*; 1600 *d*; 1340 *i*.

RMN-¹H(CDCl₃) δ : 1.06 (*t*, 3 H⁺, CH₂CH₃, J=0.6 Hz); 1.56-2 (*m*, 2 H⁺, SCH₂CH₂CH₃); 3.26 (*t*, 2 H⁺, SCH₂CH₂); 6.73 (*d*, 2 H⁺, J=2.1 Hz); 7.16-7.66 (*m*, 3 H⁺).

Masas m/e (%): M⁺ 192 (40); 177 (16); 163 (28); 150 (100); 117 (21).

14. 1-bencilaminopirrolol(1,2)-alpirazina (20):

Compuesto	PM	mmoles	peso(g)
(4)	152.587	0.983	0.15
PhCH ₂ NH ₂	108.141	exceso	exceso

En un matraz de fondo redondo de 25 ml; equipado con agitación magnética y termómetro, se colocó (4) junto con la bencilamina y se calentó a 100°C. Se siguió la reacción por c.c.f. sistema hexano-éter (7:3). Al concluir la reacción, se destiló el exceso de amina y se purificó por c.c.f con el mismo sistema que se siguió la reacción. Se obtuvo un rendimiento igual al 50 %.

pf.: 145°-147°C.

UV λ máx: 242.5; 248; 286; 309 (h) nm (ϵ 32274; 31310; 7480; 4750).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3420 *d*; 1620 *m*; 1530 *i*.

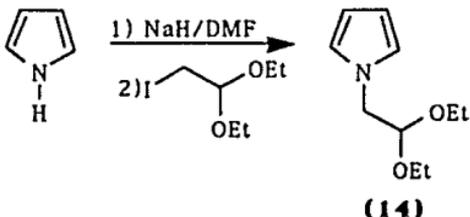
RMN-¹H(CDCl₃) δ : 4.76 (*s* ligeramente ancho, 2 H*, HN-CH₂Ph); 5.2 (*s* ancho que intercambia con D₂O, HN-CH₂); 6.43-6.86 (*m*, 2 H*); 7.03-7.66 (*m*, 8 H*).

Masas m/e (%): M* 223 (100); 146 (6); 118 (31); 106 (33); 91 (3).

Masas A.R. para C₁₄H₁₃N₃: Calculado: 223.110946
Encontrado: 223.110897

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

La preparación del compuesto 1-(2,2-dietoxietil)pirrol (14), constituye el primer paso de la nueva ruta seguida en éste estudio para la construcción del núcleo pirrolo[1,2-*a*]pirazínico. Para llegar a (14) se realizó una *N*-alquilación del pirrol (ver reacción 4-1), dicha reacción es semejante a la realizada por Shvedov³⁵ en su síntesis de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas; él parte de 2-acilpirroles y los trata con etóxido de sodio en DMF, posteriormente adiciona un α -bromoacetal



Reacción 4-1

Como se muestra en la reacción 4-1, se partió de pirrol y se formó su sal con NaH, luego se agregó yodoacetaldehído dietilacetil. Se obtuvo un 95 % de rendimiento de (14)^{*1}. Para preparar (14) se contaba con el bromoacetaldehído dietilacetil, pero se prefirió preparar el yodoacetaldehído dietilacetil^{*2} porque el yodo es un

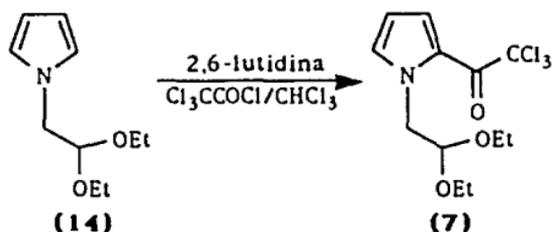
^{*1} La bibliografía 9, 10 y 43 predice un rendimiento semejante.

^{*2} Se preparó mediante una reacción de Finkelstein, usando NaHCO₃ como neutralizante del ácido producido (salvar los acetales).

mejor grupo saliente ¹². El compuesto (14) se identificó con los siguientes datos: El espectro de RMN-¹H y el de IR confirmaron la N-alquilación debido a la ausencia de señal para el NH, además en el espectro de RMN-¹H aparece un multiplete a 1.06-1.33 ppm que integra para 6 H⁺ correspondientes a dos metilos (OCH₂CH₃); un multiplete a 3.26-3.76 ppm que integra para 4 H⁺ correspondientes a dos metilenos (OCH₂CH₃); un aparente doblete que integra para 2 H⁺ (NCH₂CH) y un aparente triplete para 1 H⁺ (CH₂CH[OEt]₂). El espectro de masas m/e (%) nos da un ion molecular M⁺-183 (20).

El siguiente paso consistía en acilar (14) para obtener el 1-(2,2-dietoxietil)-2-tricloroacetilpirrol (7). Para sintetizarlo se usó primero la técnica descrita por Bailey ⁴⁷, a dicha técnica se le hicieron algunos cambios: se añadió trietilamina para evitar la desprotección del carbonilo y se vertió la mezcla de reacción en agua-cloroforno 1:1, además el cloruro de tricloroacetilo se sintetizó como describe Bosshard ⁴⁸. Se obtuvo un 30 % de rendimiento de (7). Para tratar de mejorar dicho rendimiento se usó una segunda técnica, la de Harbuck ⁴⁰, a ésta también se le hizo un cambio: se agregó el cloruro de tricloroacetilo a la mezcla de pirrol-lutidina, además, aquí se usó cloruro de tricloroacetilo comercial; de ésta manera se logró que el rendimiento subiera hasta 60 %. En ambas técnicas la c.c.f. siempre revelaba la presencia de varios productos, de los cuales se aislaron dos pero ninguno fue el acetal desprotegido^{*3}. El mejor modo de acilar pirroles es usando las condiciones de formilación de Vilsmeier-Haack ^{9,10}; Harbuck ⁴⁰ intentó una tricloroacetilación de éste tipo con N,N-dietiltricloroacetamida pero no tuvo éxito. Basados en el hecho anterior, se intentó la tricloroacetilación directa (ver reacción 4-2).

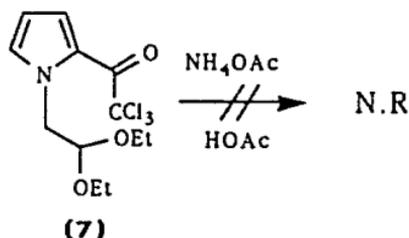
^{*3} Revelado por los espectros de RMN.



Reacción 4-2

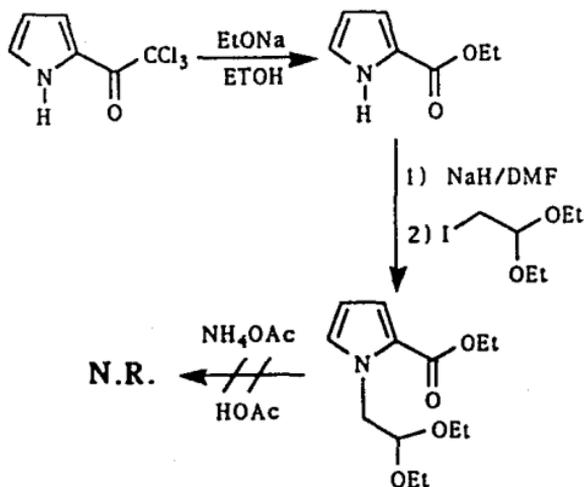
Los datos de identificación de (7) son los siguientes: El espectro de RMN-¹H mostro una señal a 6.23 ppm correspondiente al H-4, J_{4,5}-4.2 Hz y J_{4,3}-2.4 Hz; a 7.1 ppm que integra para 1 H⁺ y una tercera señal a 7.56 ppm para el H-5, J_{5,4}-4.2 Hz y J_{5,3}-1.8 Hz, éstos datos indican que un hidrógeno en C-2 del pirrol ha sido sustituido. El espectro de IR confirma la obtención de la acilación, ya que aparece una señal intensa a 1660 cm⁻¹ característica del grupo carbonilo. El espectro de masas m/e (x) da un ion molecular M⁺-327 (10).

Una vez que se tenía (7), se intento ciclarlo para obtener la pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2H)-ona (6); para ésto se siguió la técnica reportada por Shvedov ³⁵, la cual consiste en poner a reflujo (7) con acetato de amonio en ácido acético, desafortunadamente no se tuvo éxito en la reacción (ver reacción 4-3).



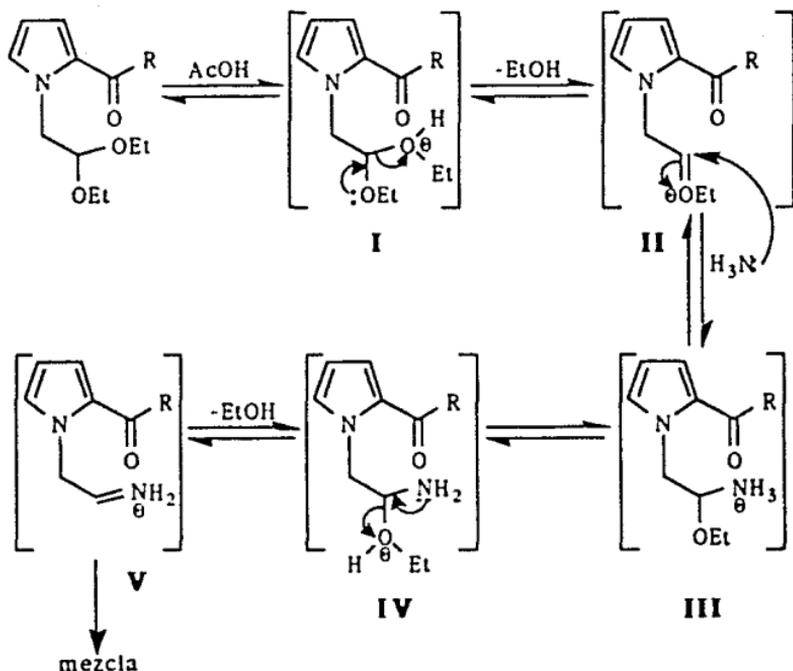
Reacción 4-3

Posteriormente se formó el compuesto conocido etilpirrol-2-carboxilato **47** a partir del también conocido 2-tricloroacetylpirrol **47**, luego se hizo la N-alquilación y finalmente se intentó la ciclación **35** (ver esquema 4-1 en la siguiente página). En esta ocasión tampoco se obtuvo el producto deseado.



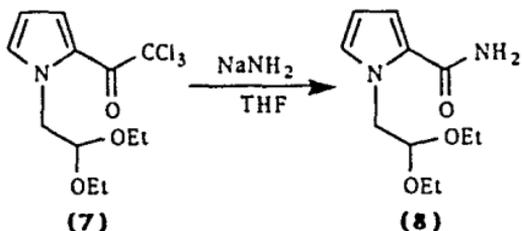
Esquema 4-1

Después de lo sucedido en los dos intentos anteriores, se pensó que lo que estaba pasando era que se formaba una imina como intermediario, la cual no es lo suficientemente nucleofílica para desplazar al grupo triclorometano (ver esquema 4-2, intermediario V, en la página siguiente); en dicho esquema se trata de explicar el mecanismo que posiblemente está operando en la reacción. Se puede pensar que lo que pasa inicialmente es la protonación de cualquiera de los acetales para dar un ion oxonio, el cual es atacado por amoníaco proveniente del acetato de amonio y finalmente dar la imina. También se puede pensar que el carbonilo al que se quería atacar está protegido por conjugación con el pirrol y esto hace que dicho carbonilo no sea tan electrofílico.



Esquema 4-2

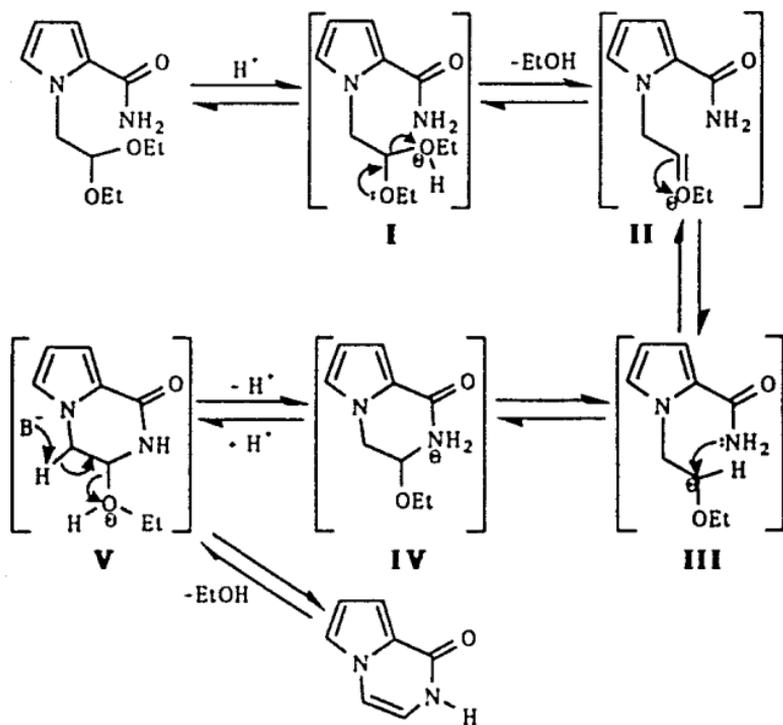
Dados éstos problemas, se pensó en introducir el grupo amino (NH₂) en la molécula, dicho en otras palabras, se prepararía la 1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxamida (8) a partir de (7). Para sintetizar (8) se preparo la sodamida según la técnica de Adams y Hauser ⁴⁴; se obtuvo un rendimiento del 20 % de la amida requerida (ver reacción 4-4 en la página siguiente).



Reacción 4-4

También se trató de formar (8) a partir del etil-1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxilato, pero no se obtuvo el producto deseado aún cuando la literatura reporta la síntesis de amidas a partir de ésteres 6. 11.12. Para identificar (8) se contó con los siguientes datos: El espectro de RMN-¹H mostró una señal ancha a 5.7 ppm que integra para 2 H⁺ provenientes de la amida y que intercambia con D₂O. El espectro de IR confirmó la presencia de la amida, ya que aparecen dos señales de intensidad media a 3525 y 3420 cm⁻¹ características del grupo NH₂ y otra señal intensa a 1660 cm⁻¹ característica del carbonilo. pf. -75°-76°C. A.E. calculado para C₁₁H₁₈N₂O₃: C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38; Encontrado: C, 58.35; H, 7.80; N, 12.33.

Una vez obtenido (8), se procedió a intentar la reacción de ciclación para llegar a (6); para esto simplemente se reflujo (8) en ácido acético glacial; se obtuvo un 80 % de rendimiento del producto.

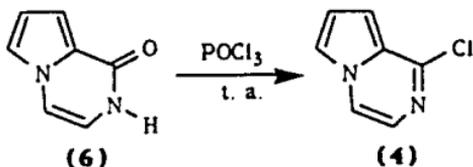


Esquema 4-3

En el esquema 4-3 (página anterior), se expone el posible mecanismo que puede estar operando en la reacción de ciclación. Como se puede ver, no se agregó acetato de amonio, ya que no era necesario pues el compuesto (8) contaba con el grupo $-NH_2$ dentro de su molécula y, con solo desproteger el acetal, el $-NH_2$ atacó al posible intermediario III. Los datos de identificación del producto (6) son los siguientes: El espectro de RMN- 1H mostró señales a 6.33-6.66 ppm que integra para 2 H $^+$; a 6.90-7.33 ppm que integra para 3 H $^+$, éstos 5 H $^+$ corresponden, presumiblemente, a los protones aromáticos de la pirrolo[1,2-a]pirazina; una señal ancha que intercambia con D $_2$ O a 10.33 ppm, correspondiente al NH. El espectro de IR mostró una señal débil a 3160 cm^{-1} correspondiente al NH y otra señal intensa a 1655 cm^{-1} característica del carbonilo. El espectro de masas m/e (%) nos da un ion molecular M $^+$ -134 (100). El espectro de RMN- ^{13}C muestra al C-8 a 107.70 ppm; al C-7 a 108.70 ppm; al C-6 a 119.07 ppm; al N-C-CO a 124.08 ppm y al C-1 a 156.019 ppm ⁸. pf.-227°-228°C. A.E. calculado para C $_7$ H $_6$ N $_2$ O: C, 62.67; H, 4.51; N, 20.89; Encontrado: C, 62.43; H, 4.23; N, 20.69.

Posteriormente, para facilitar la introducción de diferentes nucleófilos en la posición C-1 del producto (6), se introdujo un átomo de cloro en dicha posición, de éste modo, los efectos electroatrayentes del cloro y del nitrógeno adyacentes se sumarían, haciendo más electrofílico al carbono antes mencionado ⁴⁵.

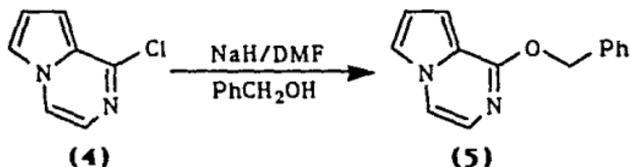
Para obtener la 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (4), se efectuó una reacción en condiciones de Vilsmeier-Haack ⁴¹ (ver reacción 4-5 en la siguiente página); en dicha reacción se obtuvo un 71 % de rendimiento. En investigaciones recientes, Buchan et al ^{33,42} han alcanzado rendimientos de hasta 93 % y tiempos de reacción mucho menores en condiciones semejantes a las de este estudio.



Reacción 4-5

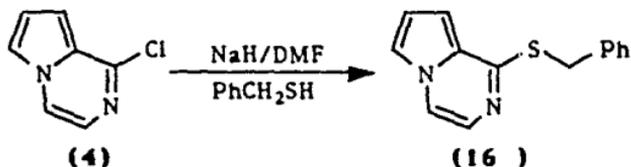
El producto (4) se identificó por los siguientes datos: El espectro de RMN-¹H mostró la usencia de señal para el NH de la lactema. El espectro de IR también mostró la desaparición de las señales para el NH y para el carbonilo. pf.-56°-57°C. A.E. calculado para C₇H₅N₂Cl: C, 55.09; H, 3.3; N, 18.36; Encontrado: C, 54.99; H, 3.28; N, 18.12.

Ya que se logró la síntesis de (4), se procedió a introducir diferentes nucleófilos en la posición C-1; los que se usaron fueron de oxígeno, nitrógeno y azufre. El primero que se trató de introducir fue el grupo benciloxi, para ello se utilizó la técnica de Kaminski et al ²⁹ (ver reacción 4-6 en la siguiente página). Se obtuvo un rendimiento de 71 %, el cual es mejor al reportado en la técnica. Los datos de identificación de (5) son: El espectro de RMN-¹H mostró señales a 6.63-6.93 ppm que integra para 2 H⁺; a 7.06 ppm que integra para 1 H⁺; a 7.26-7.66 ppm que integra para 7 H⁺; esto quiere decir que hay 10 H⁺ aromáticos y concuerda con los que debe tener (5); también aparece una señal a 5.53 ppm que integra para 2 H⁺ correspondientes al metileno del grupo benciloxi. El espectro de masas m/e (%) da un ion molecular M⁺-224 (67). Espectro de masas de alta resolución para C₁₄H₁₂N₂O: Calculado:224.094963, Encontrado:224.095018. pf.-62°-63°C. A.E. calculado para C₁₄H₁₂N₂O: C, 74.97; H, 5.39; N,12.49; Encontrado: C, 74.74; H, 5.29; N, 12.27.



Reacción 4-6

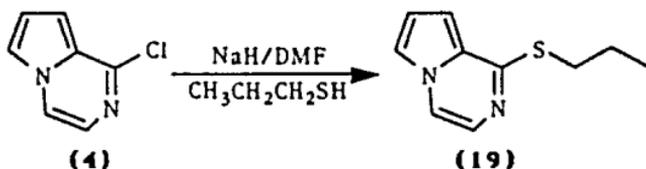
El segundo grupo a introducir fue el tiobencil (ver reacción 4-7), ahora el nucleófilo fue de azufre y se obtuvo un 85 % de rendimiento del producto esperado, para esta síntesis se siguió la misma técnica que para (5).



Reacción 4-7

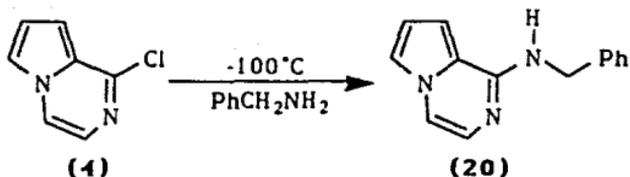
Para identificar a (16) se contó con los siguientes datos: El espectro de RMN-¹H mostró señales a 6.73 ppm que integra para 2 H⁺; a 7.16-7.66 ppm que integra para 8 H⁺, en total 10 H⁺ aromáticos, lo cual checa con los que debe tener (16); otra señal a 4.53 ppm que integra para 2 H⁺ correspondientes al metileno del tiobencil. pf. -71°-72°C. A.E. calculado para C₁₄H₁₂N₂S: C, 69.96; H, 5.03; N, 11.66; Encontrado: C, 69.93; H, 5.01; N, 11.54.

El tercer grupo también fue de azufre, el tiopropil (ver reacción 4-8), se siguió la misma técnica que para (5); se obtuvo un rendimiento de 80 %. Los datos espectroscópicos de (19) son los siguientes: Su espectro de RMN-¹H mostró un triplete a 1.06 ppm que integra para 3 H⁺ correspondientes a un metilo (CH₂CH₃); un multiplete que integra para 2 H⁺ provenientes de un metileno (CH₂CH₂CH₃); otro triplete a 3.26 ppm proveniente de otro metileno (SCH₂CH₂); otras dos señales a 6.73 ppm que integra para 2 H⁺ y a 7.16-7.66 ppm para 3 H⁺, estos protones aromáticos corresponden a la pirrolo[1,2-a]pirazina. El espectro de masas m/e (%) da un ion molecular M⁺-192 (40).



Reacción 4-8

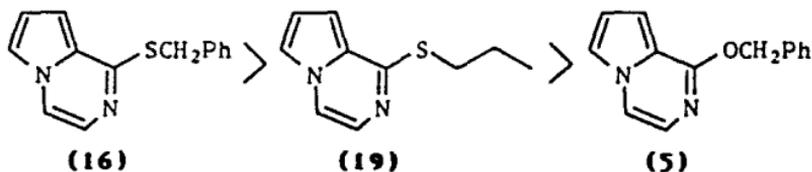
Para el cuarto y último ejemplo, se utilizó bencilamina, ahora el nucleófilo fue de nitrógeno. Para dicha síntesis se siguió la técnica de Effi ⁴⁵, en la cual no se forma el anión de la bencilamina, simplemente se calienta la materia prima a aproximadamente 100°C con un exceso de amina (ver reacción 4-9 en la siguiente página). Se obtuvo un 50 % de rendimiento.



Reacción 4-9

El producto (20) se identificó así: Su espectro de RMN-¹H mostró una señal a 4.76 ppm que corresponde al metileno de la bencilamina; una señal ancha que intercambia con D₂O a 5.2 ppm correspondiente al NH; a 6.43-6.86 ppm que integra para 2 H⁺ aromáticos y a 7.03-7.66 ppm que integra para 8 H⁺ aromáticos, estos 10 H⁺ corresponden al fenilo y a la pirrolo[1,2-a]pirazina. Su espectro de IR da una señal débil a 3420 cm⁻¹ que corresponde al NH. Su espectro de masas da un ion molecular M⁺-223 (100) Espectro de masas de alta resolución para C₁₄H₁₃N₃: Calculado:223.110946. Encontrado:223.110897.

El esquema 4-4, indica en orden decreciente, el rendimiento de los compuestos (5), (16) y (19). No se incluye el compuesto (20) porque no se obtuvo en las mismas condiciones que los otros.



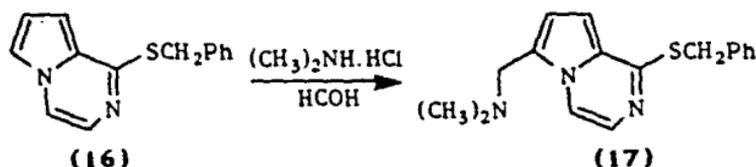
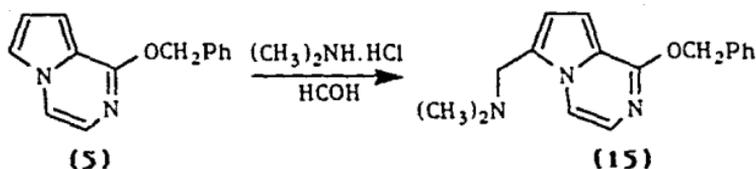
Esquema 4-4

Como se puede ver, los nucleófilos de azufre tienen los mejores rendimientos y se puede decir que son más estables, lo cual se comprobó sometiendo a los 3 productos a condiciones ácidas, el único que se descompuso fue (5); esto se observó en c.c.f. El producto (20) no se preparó bajo las mismas condiciones, pero se puede decir que tiene la ventaja de formarse en condiciones más suaves y con un rendimiento aceptable (50 %).

Resta describir la síntesis de la 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (3) y de la 6-cianometil-1-tiobencilpirrolo[1,2-a]pirazina (18). Dichos compuestos son de gran interés farmacológico por su gran parecido estructural con los productos reportados por Schering Corp. (USA) ²² como agentes antiulcerantes citoprotectores.

Para sintetizar (3) y (18) nos fueron de gran utilidad los compuestos (6) y (4). Los compuestos intermedios 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-benciloxipirrolo[1,2-a]pirazina (15) y 6-(N,N-dimetilmetilamino)-1-tiobencilpirrolo[1,2-a]pirazina (17) se prepararon como describe Susana Romero⁴ (ver esquema 4-5). Del producto (15) obtuvimos un 50 % de rendimiento y del producto (17) un 70 % de rendimiento.

⁴De los laboratorios Syntex S.A., División de Investigación; en trabajos no publicados.

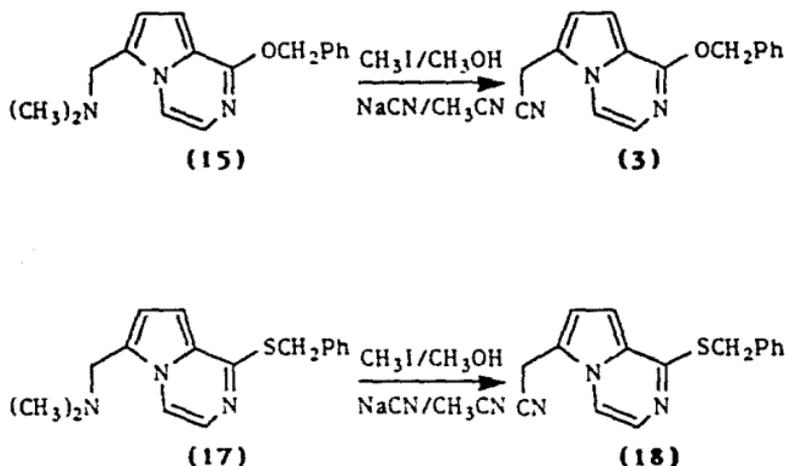


Esquema 4-5

El producto (15) se identificó por los siguientes datos: Su espectro de RMN-¹H mostró un singlete a 2.2 ppm que integra para 6 H⁺ correspondientes a los metilos de la amina; otro singlete a 3.6 ppm que integra para 2 H⁺ provenientes del metileno de la amina; finalmente mostró las señales correspondientes a 9 H⁺ aromáticos, esto indica que 1 de los 10 iniciales ha sido sustituido. Su espectro de masas m/e (%) da ion molecular M⁺-281 (26). Para el producto (17) se tuvieron los siguientes datos: Su espectro de RMN-¹H mostró un singlete a 2.2 ppm para los metilos de la amina; otro singlete a 3.6 ppm para el metileno de amina, éstas dos señales son iguales que las correspondientes en el espectro de (15); también aparecen señales para 9 H⁺ aromáticos, lo cual indica que un H⁺ ha sido

sustituido. Su espectro de masas m/e (%) da un ion molecular $M^+ = 297$ (70)

Los productos finales (3) y (18) se sintetizaron por metilación exhaustiva de las aminas (15) y (17), con posterior desplazamiento de la sal con NaCN ¹⁴ (ver esquema 4-6). De los productos (3) y (18) se obtuvo 31 y 30 % de rendimiento, respectivamente.



Esquema 4-6

El producto (3) se identificó por medio de los siguientes datos: Su espectro de RMN-¹H mostró la ausencia del singulete de los metilos de la amina. Su espectro de IR mostró una señal débil a 2258 cm^{-1} característica del nitrilo. Su espectro de masas m/e (%) da un ion molecular $M^+ = 263$ (33). Espectro de masas de alta

resolución para $C_{16}H_{13}N_3O$: Calculado: 263.105861, Encontrado: 263.106071. p.f.-81-82°C. Este producto se envió a Syntex Research, en Palo Alto California, para su análisis farmacológico como agente antiulcerante. El exámen resultó positivo.

El compuesto (18) fue identificado por los siguientes datos: El espectro de RMN- 1H mostró la ausencia del singulete para los metilos de la amina. El espectro de IR mostró una señal débil a 2250 cm^{-1} característica del nitrilo. El espectro de masas m/e (%) da un ion molecular $(M+H)^+$ - 280 (100)¹⁵. Espectro de masas de alta resolución para $C_{16}H_{13}N_3S$: Calculado: 279.083019, Encontrado: 279.083015. p.f.-94-96°C. Este producto se envió a pruebas biológicas pero no tuvo ninguna actividad farmacológica.

¹⁵ Ver nota a pie de página número ocho en la parte experimental.

V. CONCLUSIONES

1. La baja fuerza nucleofílica del grupo imina, la pobreza del grupo triclorometano (-CCl₃) como grupo saliente, y la disminución de la fuerza electrofílica del carbonilo por conjugación con el pirrol, son efectos que se suman y evitan que se pueda llegar a la pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (6) por ésta ruta.

2. Al cambiar el grupo triclorometano por el grupo etoxi (-OEt), tampoco se obtiene el producto (6), por lo que se puede concluir que la síntesis de dicho producto no depende, al menos en estos dos casos, del grupo saliente.

3. La ciclación del compuesto 1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxamida (8), para dar el compuesto novel (6), procede fácilmente, con un buen rendimiento y de manera muy limpia (sin subproductos de reacción).

4. El paso limitante en la síntesis del novel (6), es la formación del compuesto 1-(2,2-dietoxietil)pirrol-2-carboxilato (8), ya que su rendimiento es muy pobre (20 %).

5. La preparación del derivado clorado 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (4), resultó muy acertada, dado que con ello, el ataque nucleofílico en la posición C-1 se facilitó.

6. El producto 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (3), derivado del compuesto (6), tiene mucho parecido estructural con el compuesto antiulcerante de Schering-Plough SCH-28080; y al igual que éste último, también mostró actividad antiulcerante.

7. El otro producto derivado de (6), el 1-tiobencil-6-cianometilpirrolo[1,2-a]pirazina (18), no tuvo acción antiulcerante, por lo tanto, podemos decir que el parecido estructural entre dos compuestos, no asegura que posean propiedades farmacológicas comunes.

8. De los compuestos derivados de la pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (6), el más inestable es el compuesto con el grupo benciloxi en C-1.

9. La síntesis del derivado 1-bencilaminopirrolo[1,2-a]pirazina (20), tiene la ventaja de proceder sin necesidad de formar la sal de la bencilamina, por lo que podemos afirmar que se forma en condiciones más suaves que en aquellas de los derivados (5), (16) y (19).

10. La hipótesis que nos planteamos al inicio de ésta investigación, resultó ser muy acertada, ya que la adecuada combinación que hicimos de las técnicas reportadas para construir pirrolo[1,2-*a*]pirazinas, junto con los cambios pertinentes que realizamos en las rutas sintéticas y de materias primas, redundó en resultados muy positivos, logramos sintetizar la pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2H)-ona (6) y a su vez éste compuesto nos permitió llegar al producto 1-benciloxi-6-cianometilpirrolo[1,2-*a*]pirazina (3), el cual sí mostró actividad farmacológica como antiulcerante. También el compuesto (6) nos permitió la posibilidad de introducir algunos heteroátomos en su posición C-1.

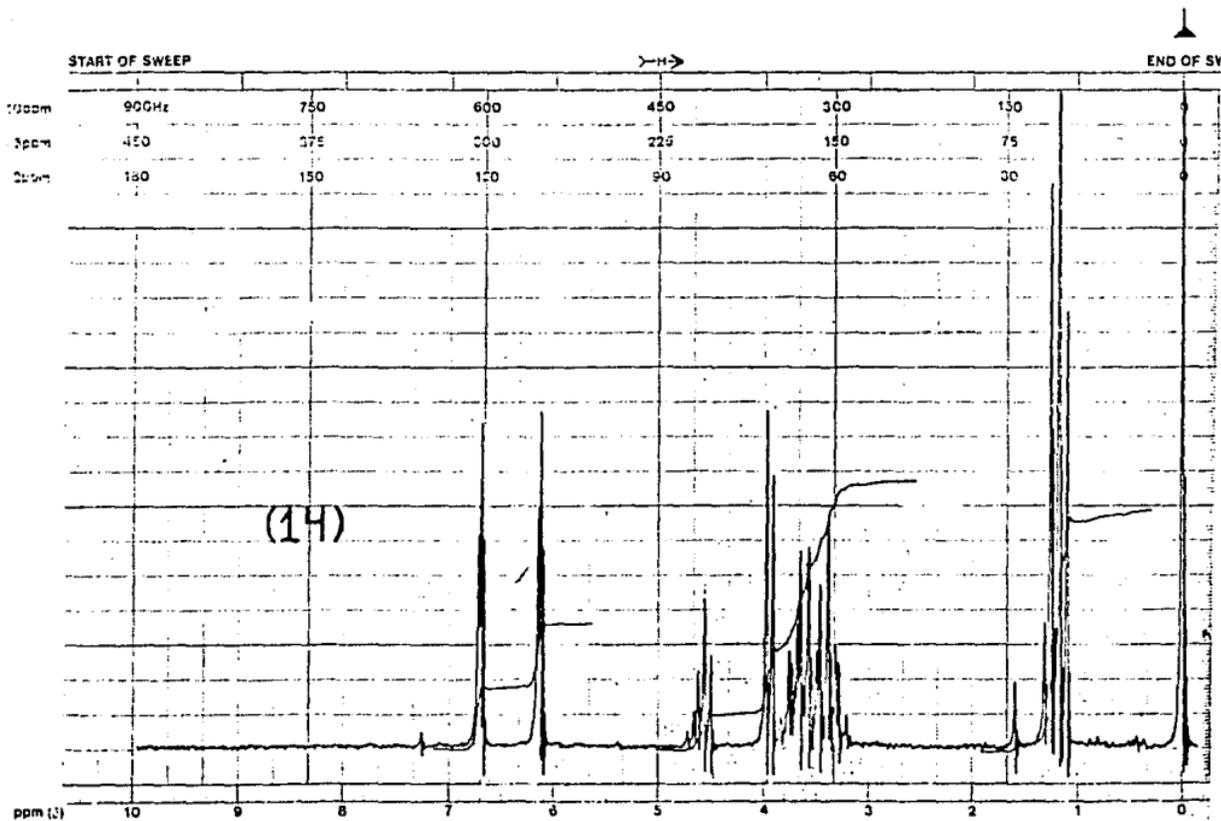
ANEXO

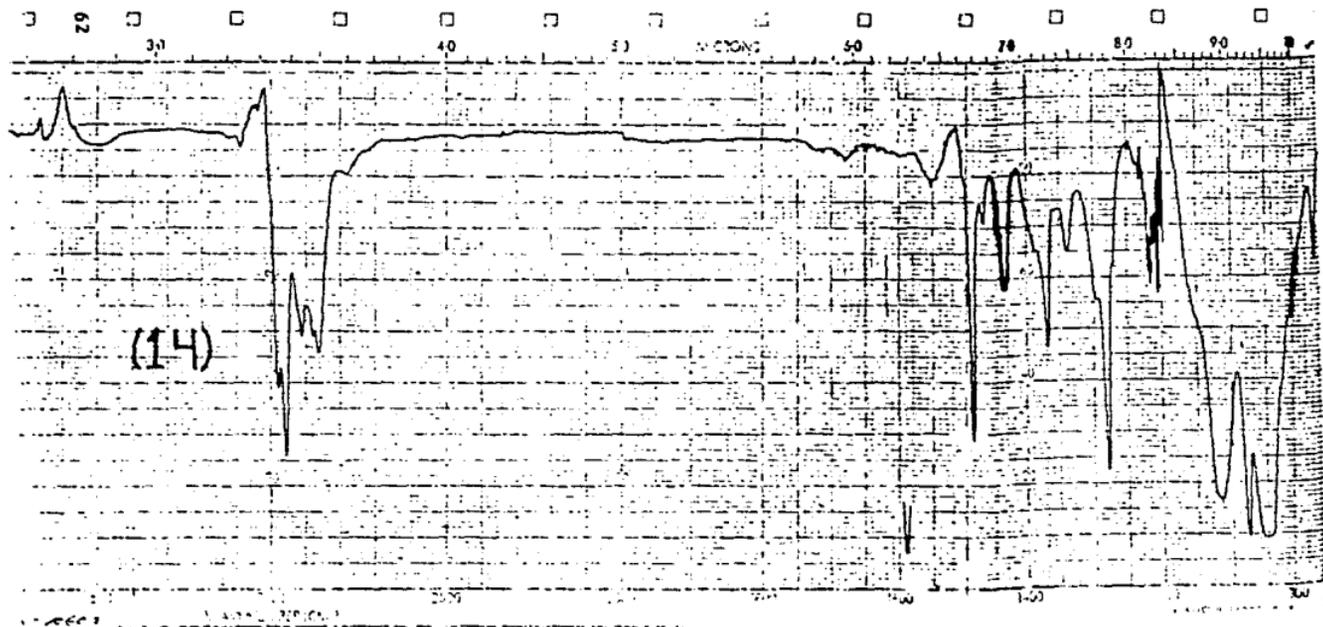


varian instrument division

palo alto, california

19





Varian instrument division

radio lab, California
 EG

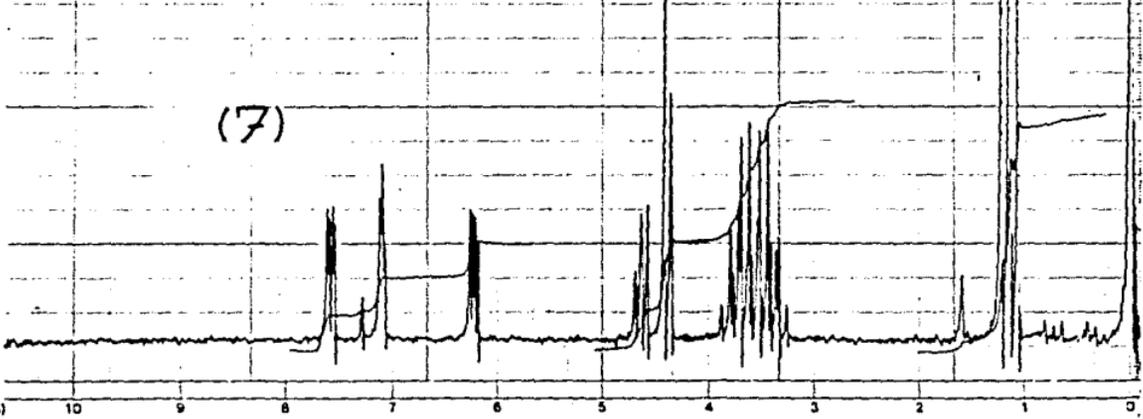
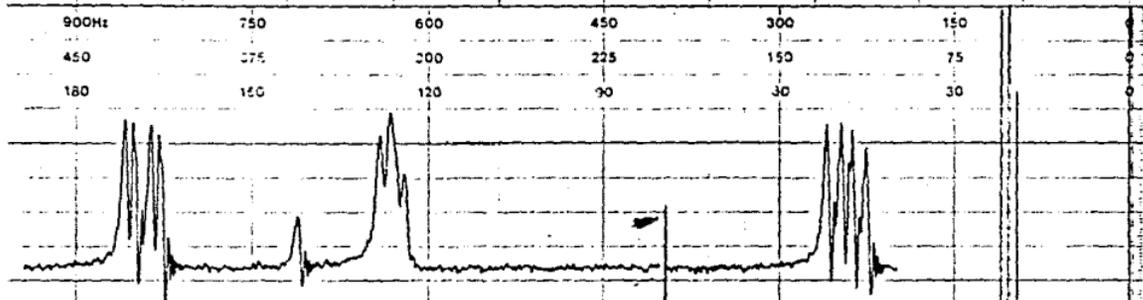
*Spin out
 50% 2 ppm
 100% 0.6 ppm*

START OF SWEEP →

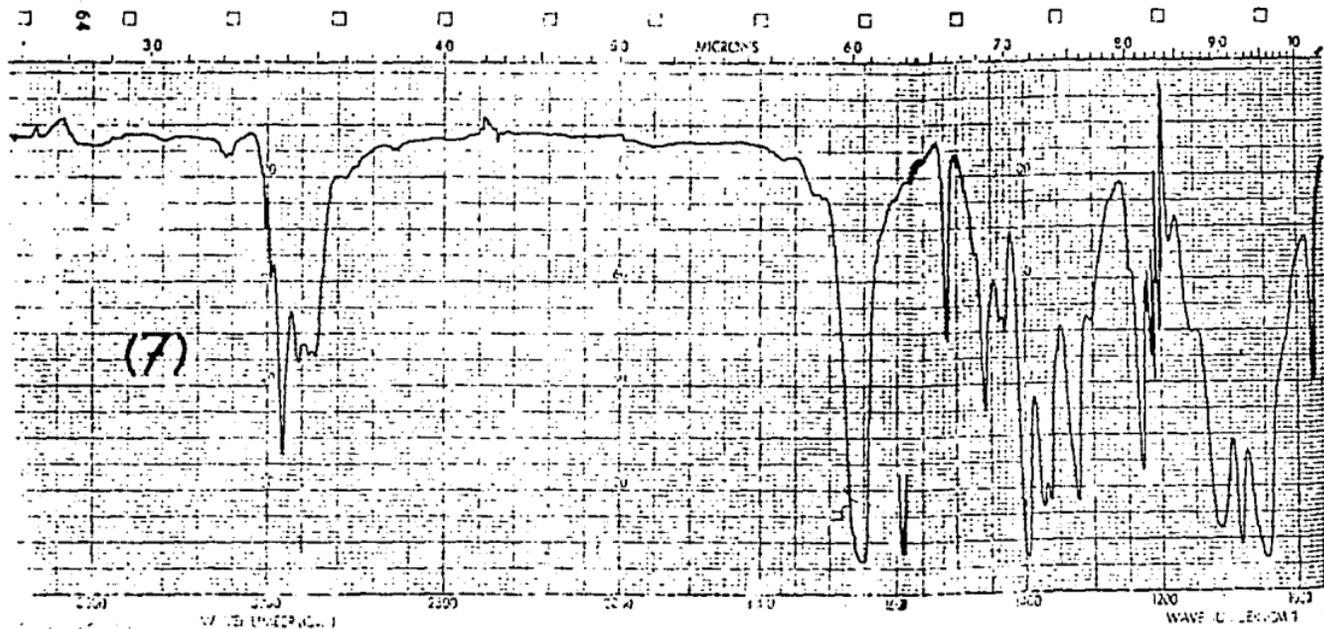
← END OF

10ppm
 5ppm
 2ppm

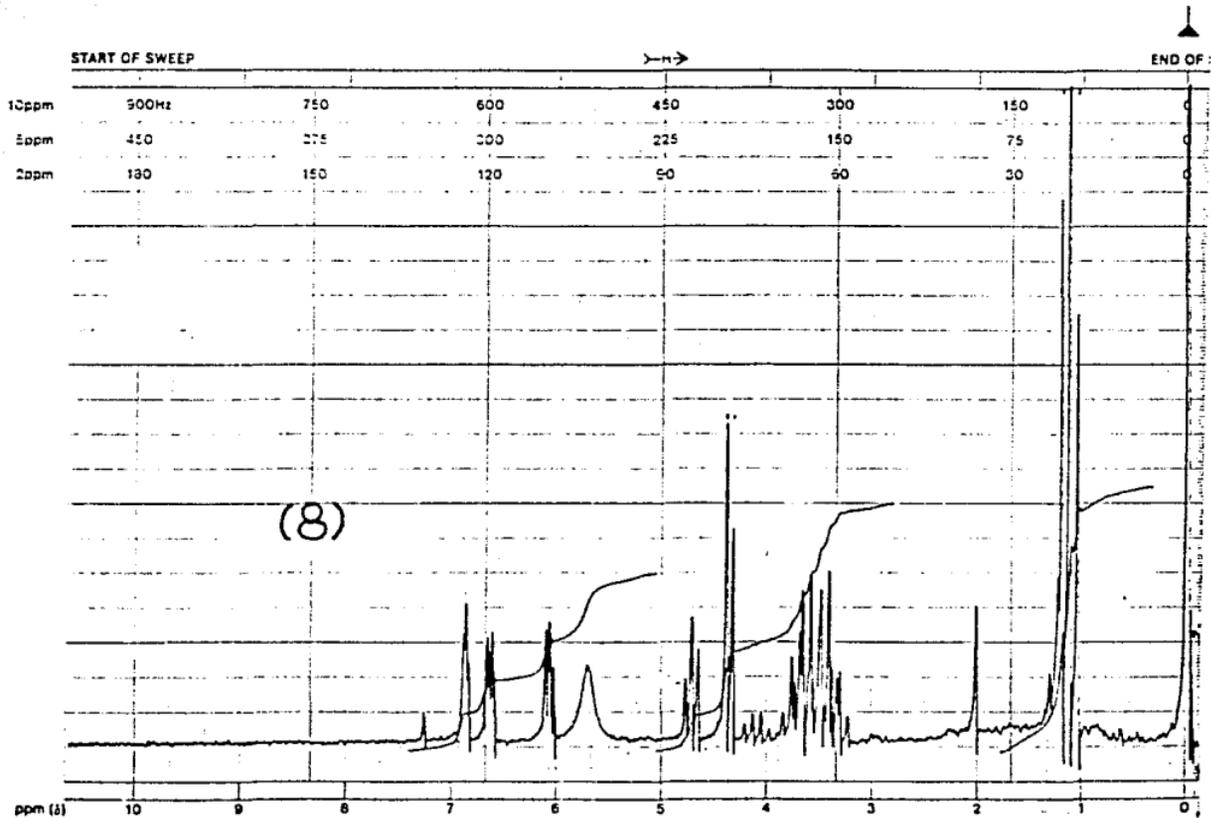
900Hz	750	600	450	300	150
450	375	300	225	150	75
180	150	120	90	30	30

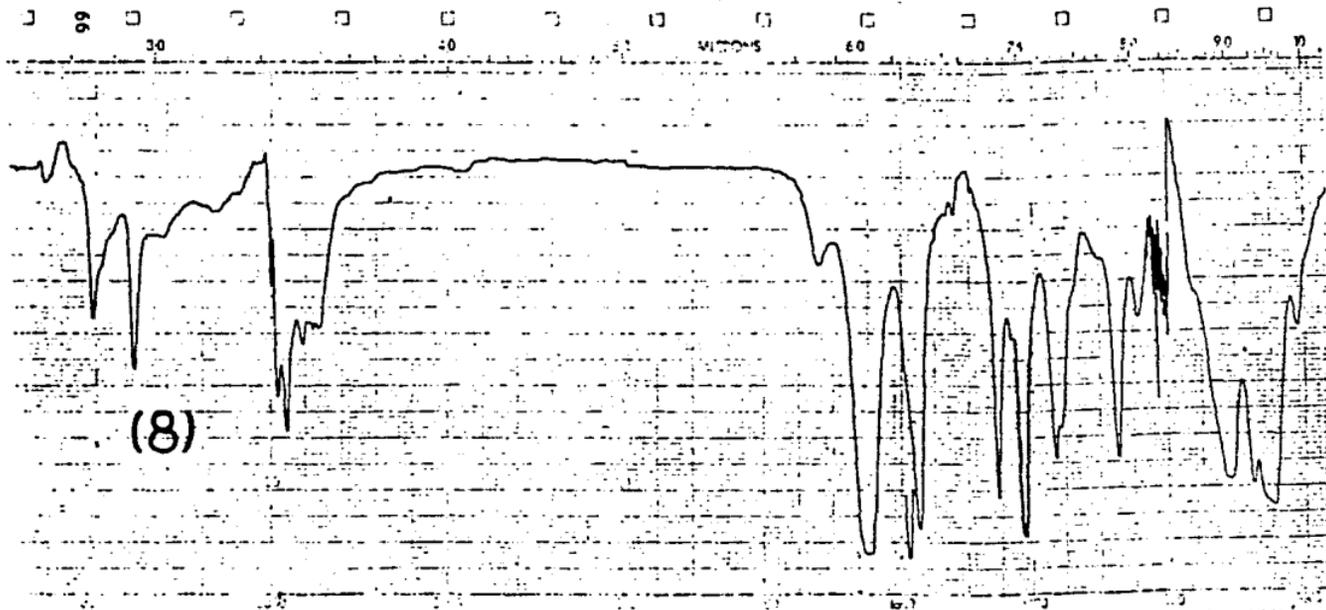


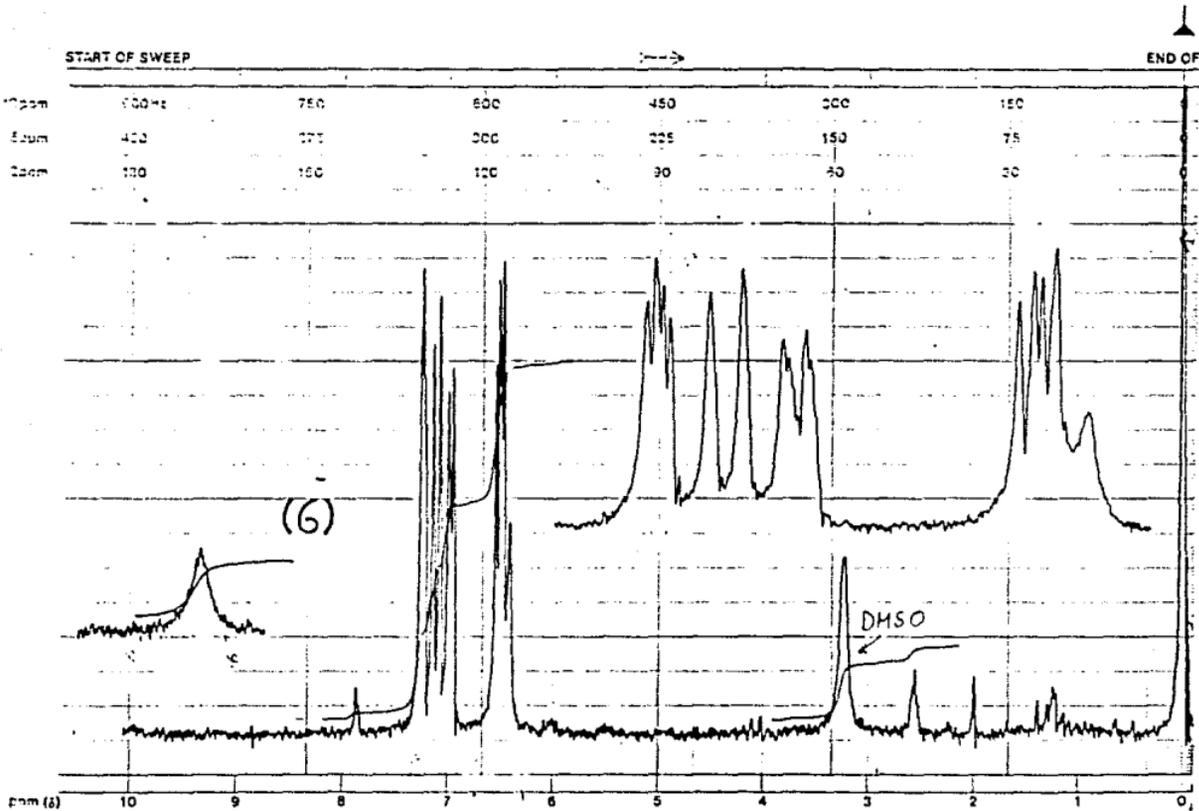
ppm (δ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

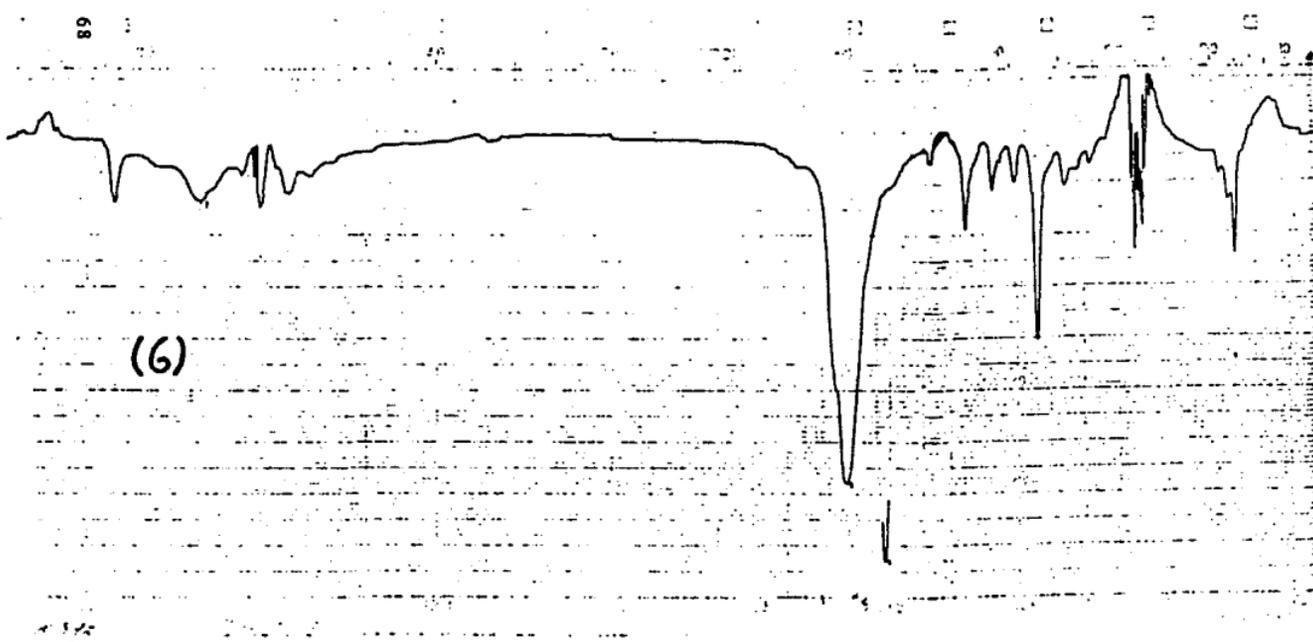



 varian instrument division

 palo alto, california
 59


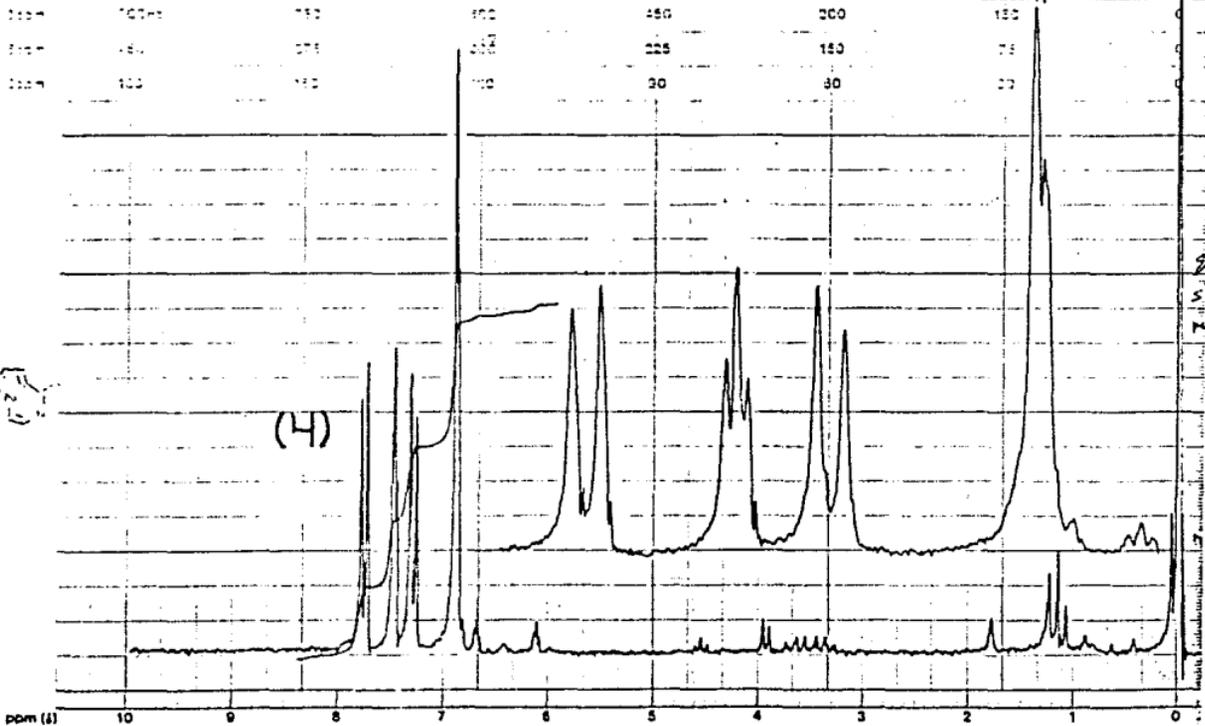






START OF SWEEP

END OF S

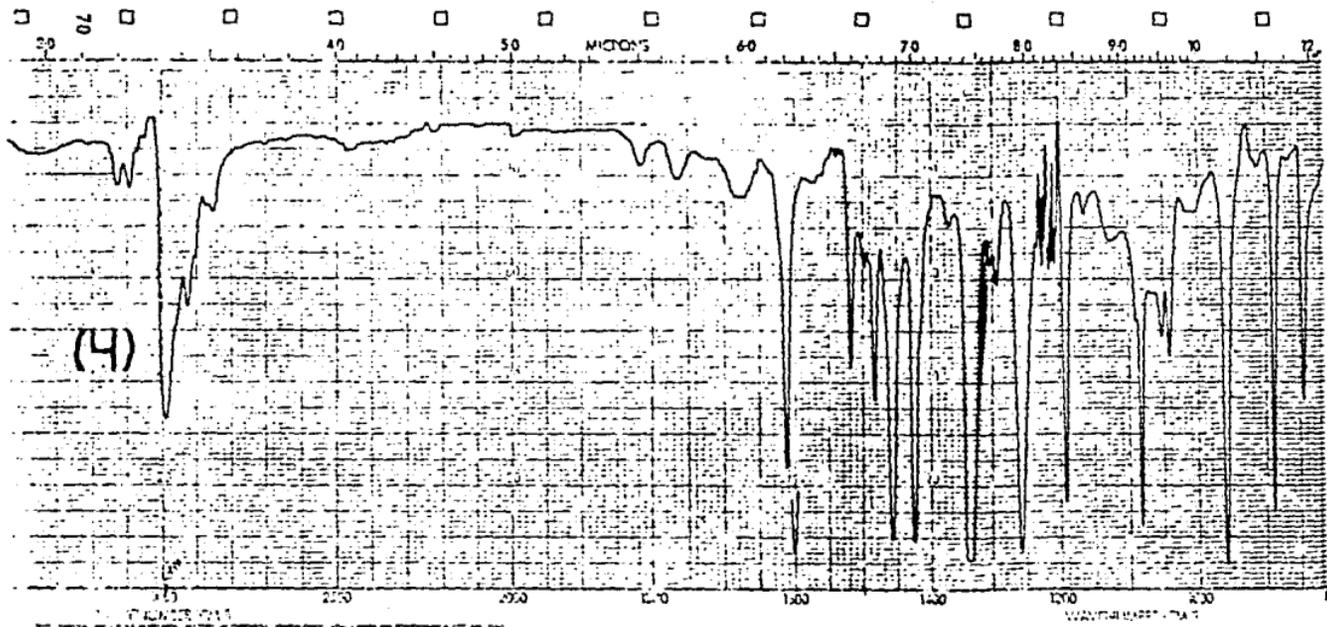


pantoic acid, California
69

varian instrument division



7-11-69

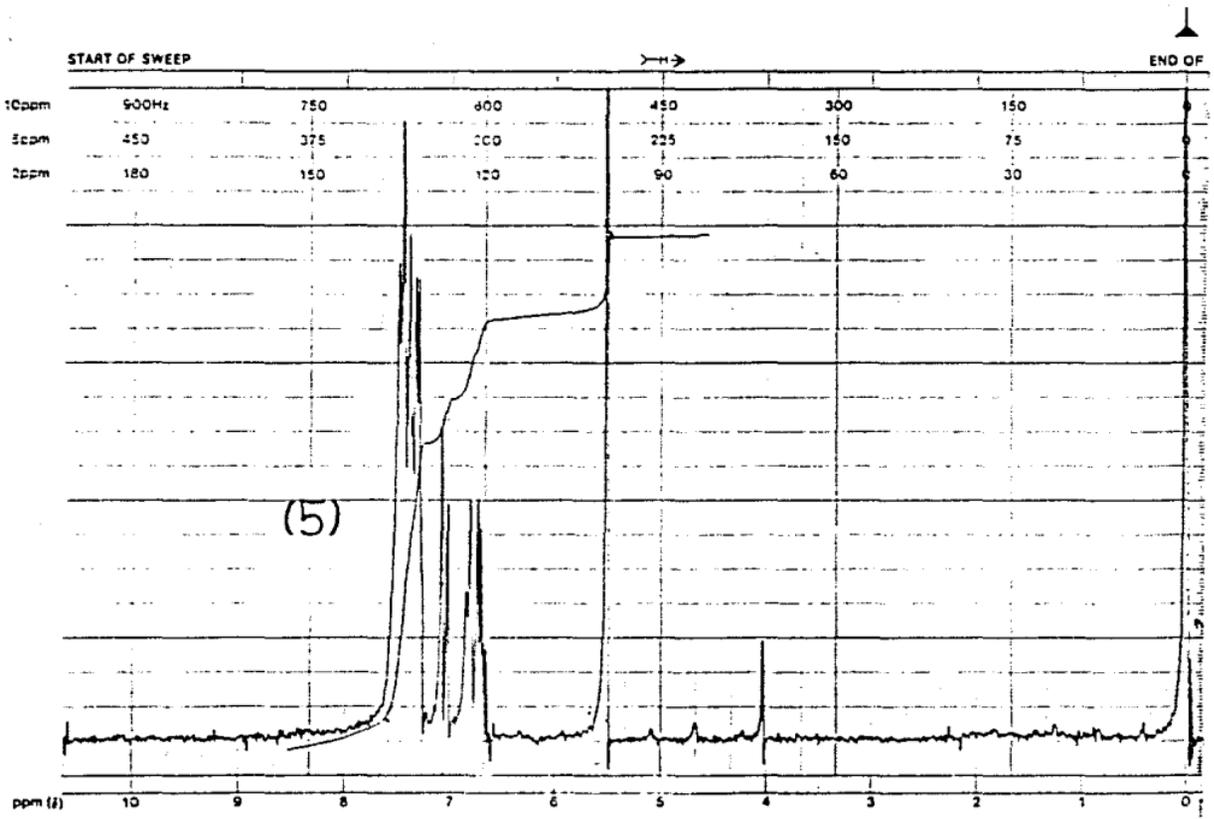


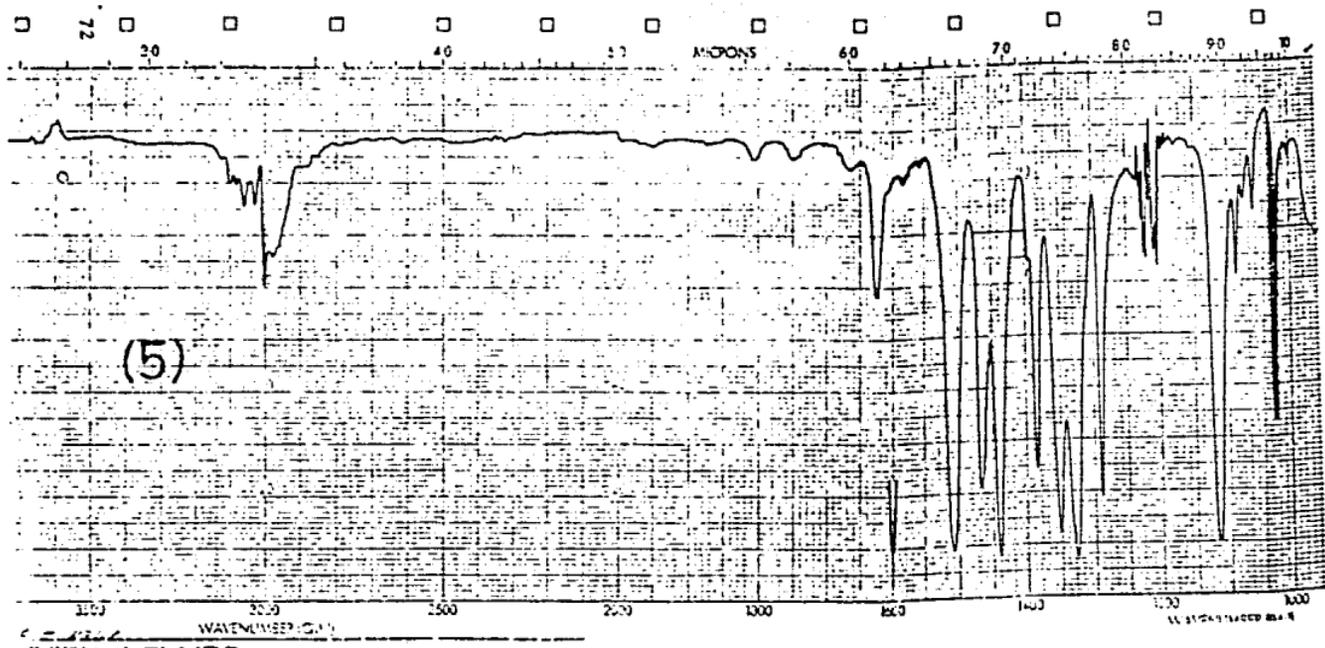
71-1000-1000

varian instrument division



radio lab, columbia
71







varian instrument division

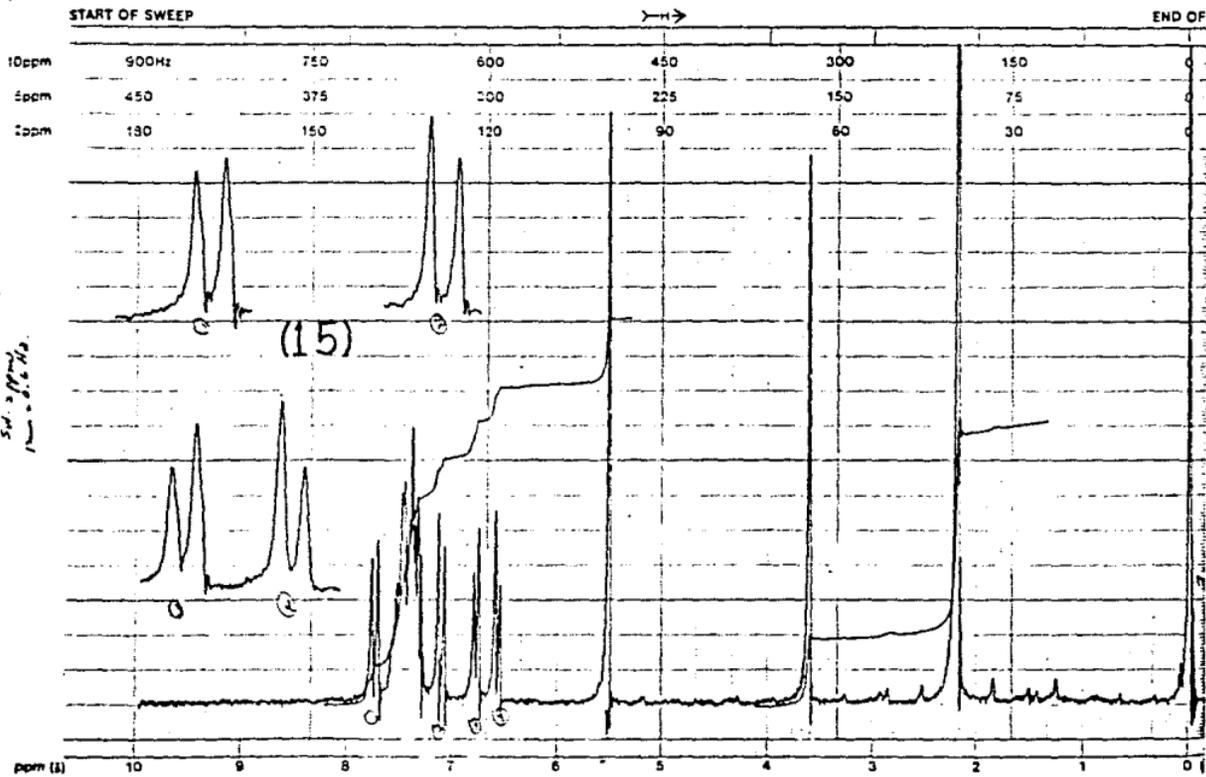
palo alto, california

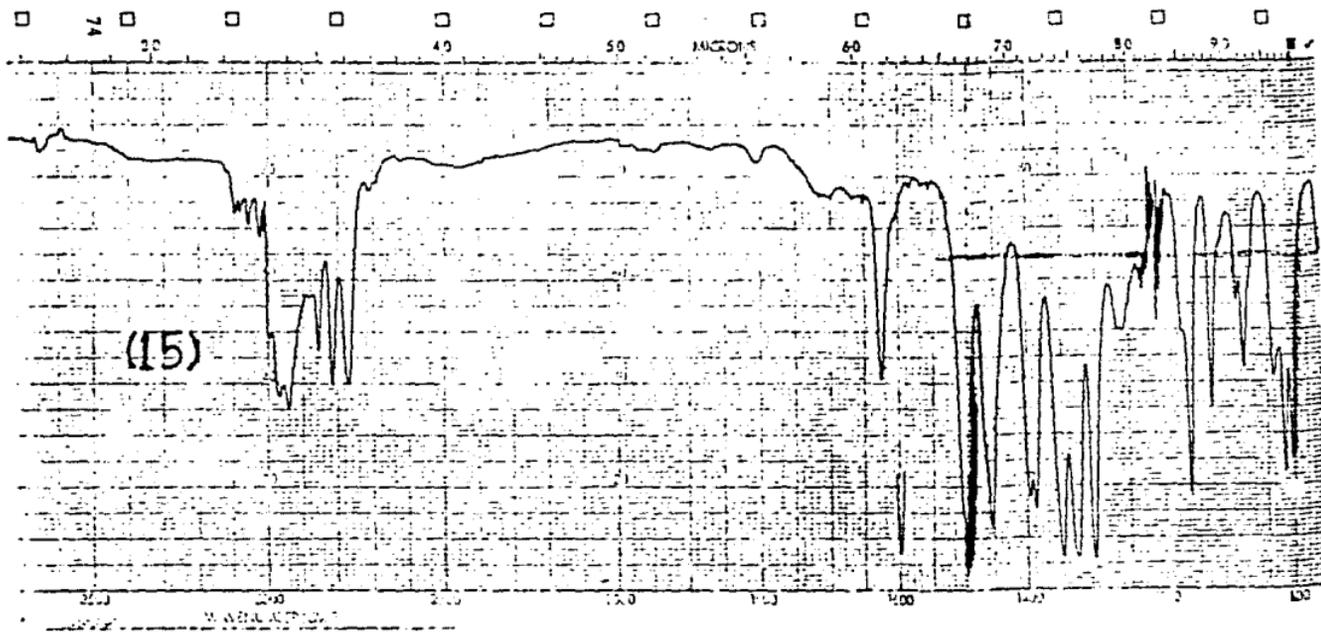
SL

Spectrum

sol. = 90%

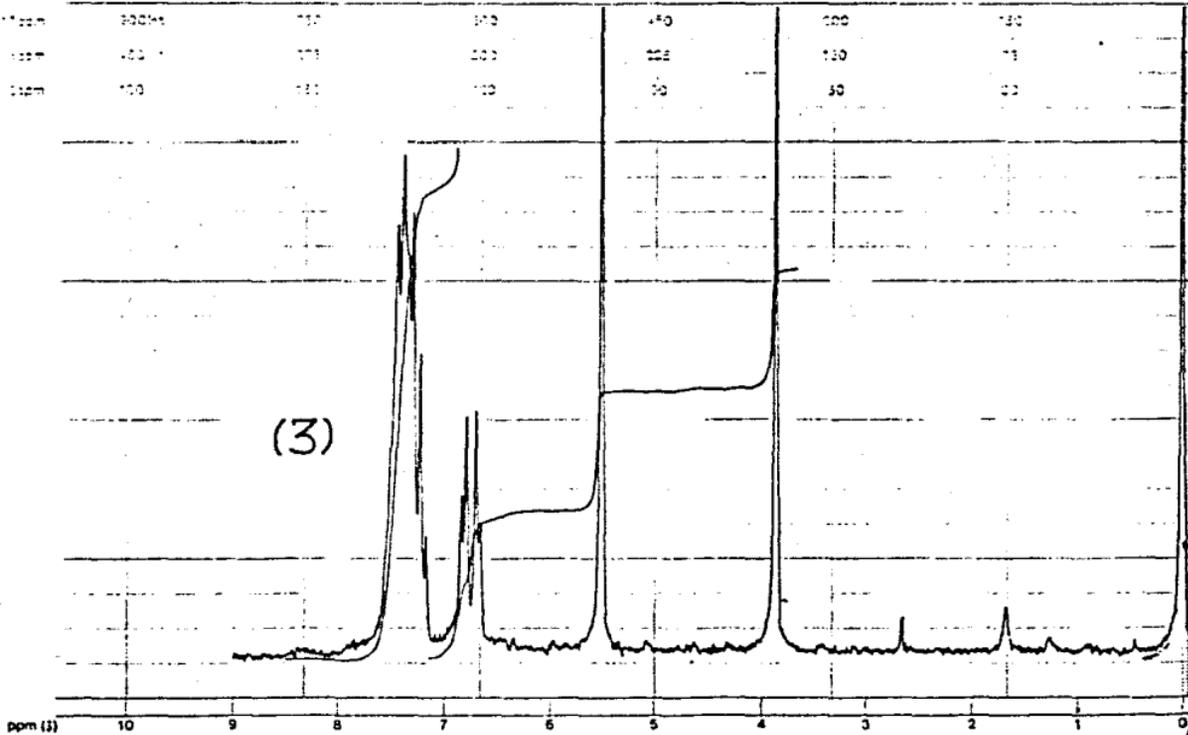
run = 2.0 Hr.





START OF SWEEP

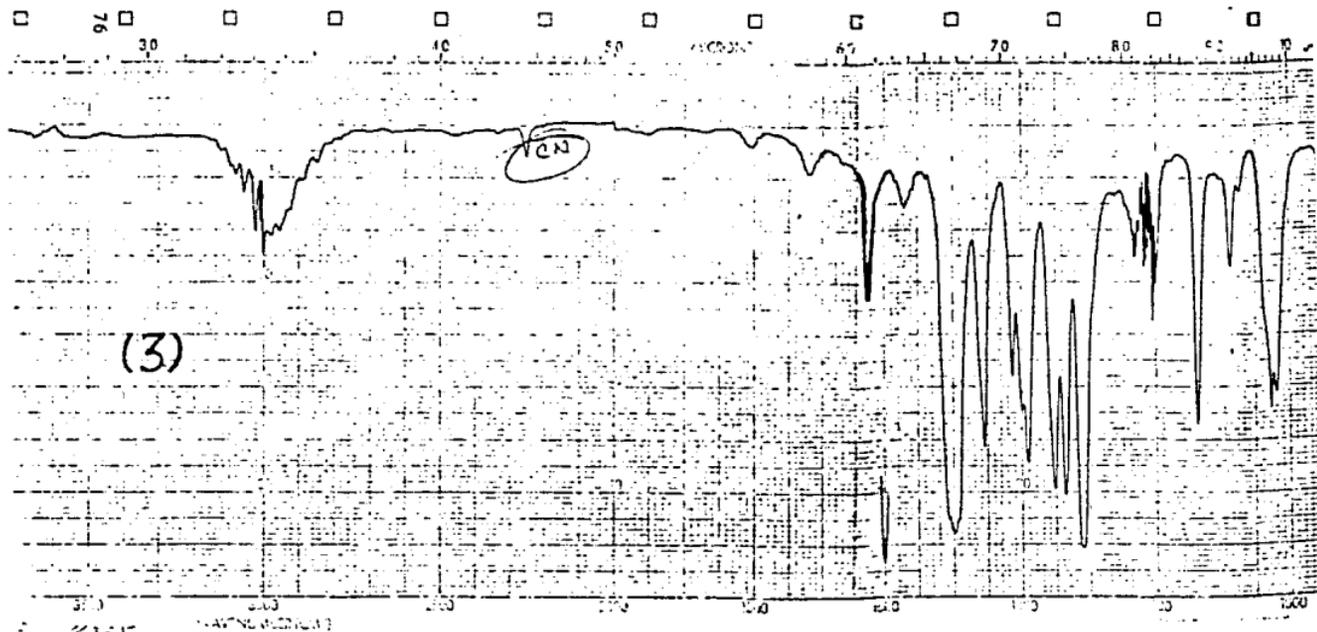
END OF SWEEP



Varian Instruments Co., Inc.

Model A-60

75

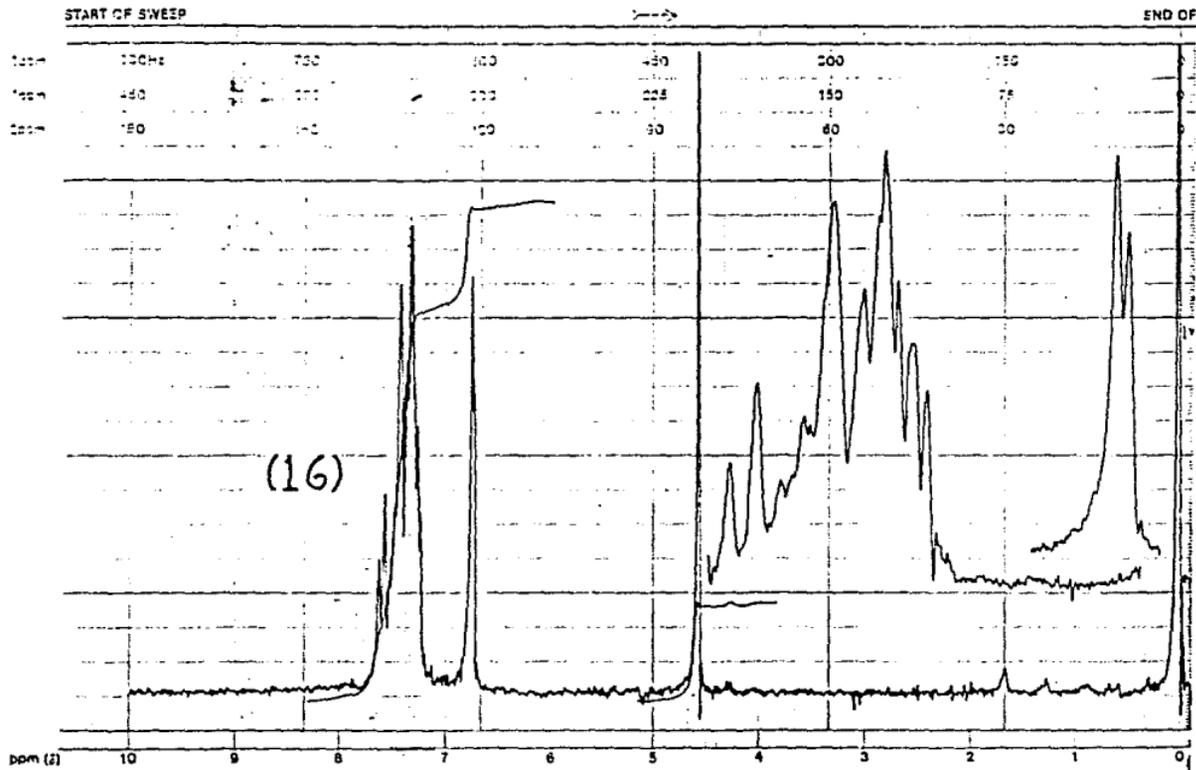


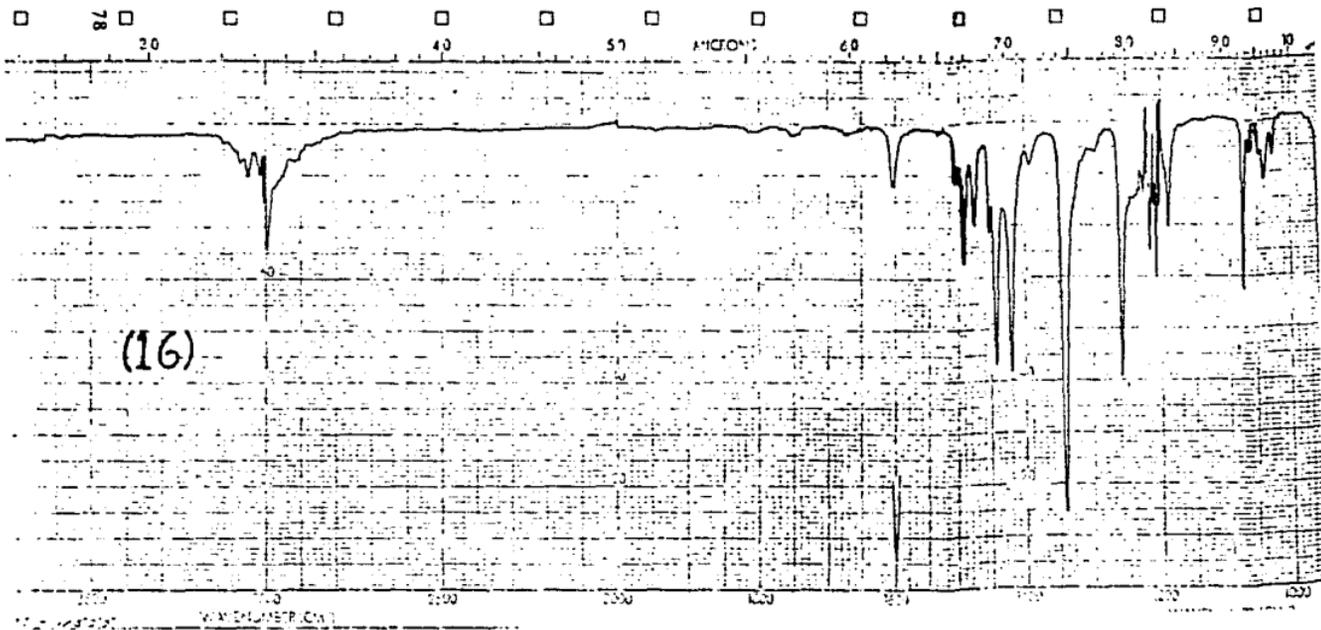


Varian Instrument Division

Varian Associates, Inc., Palo Alto, California

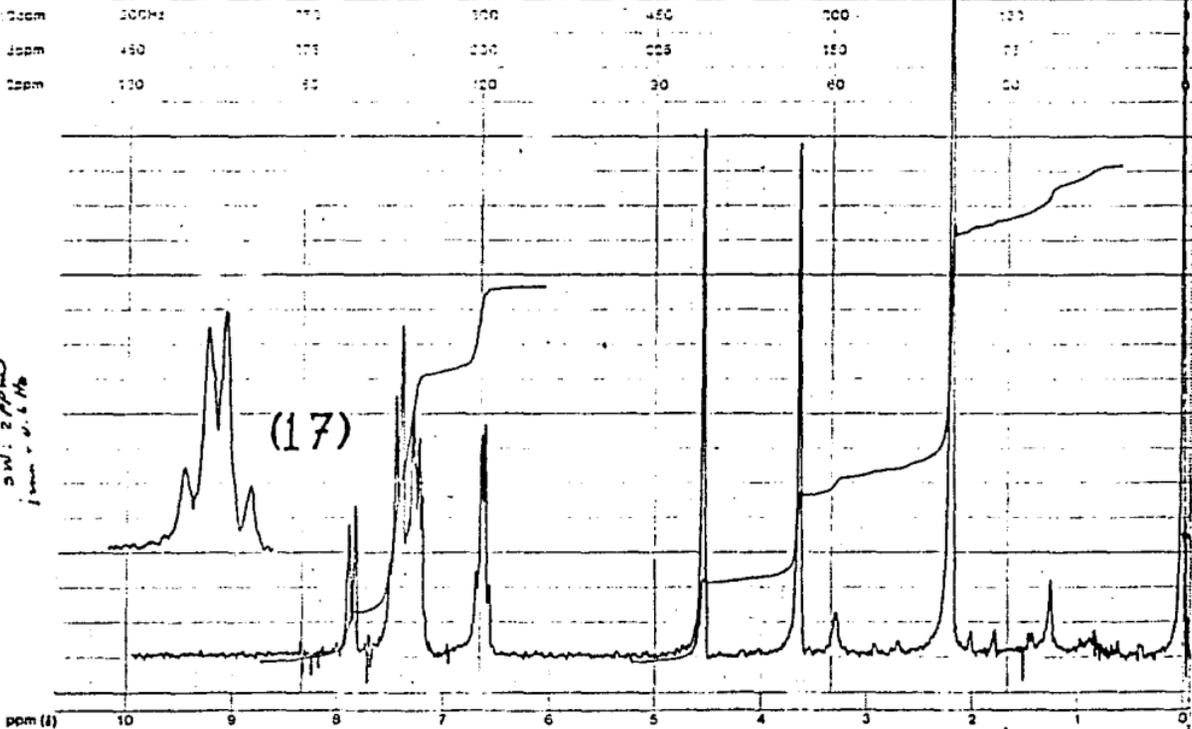
77





START OF SWEEP

END OF



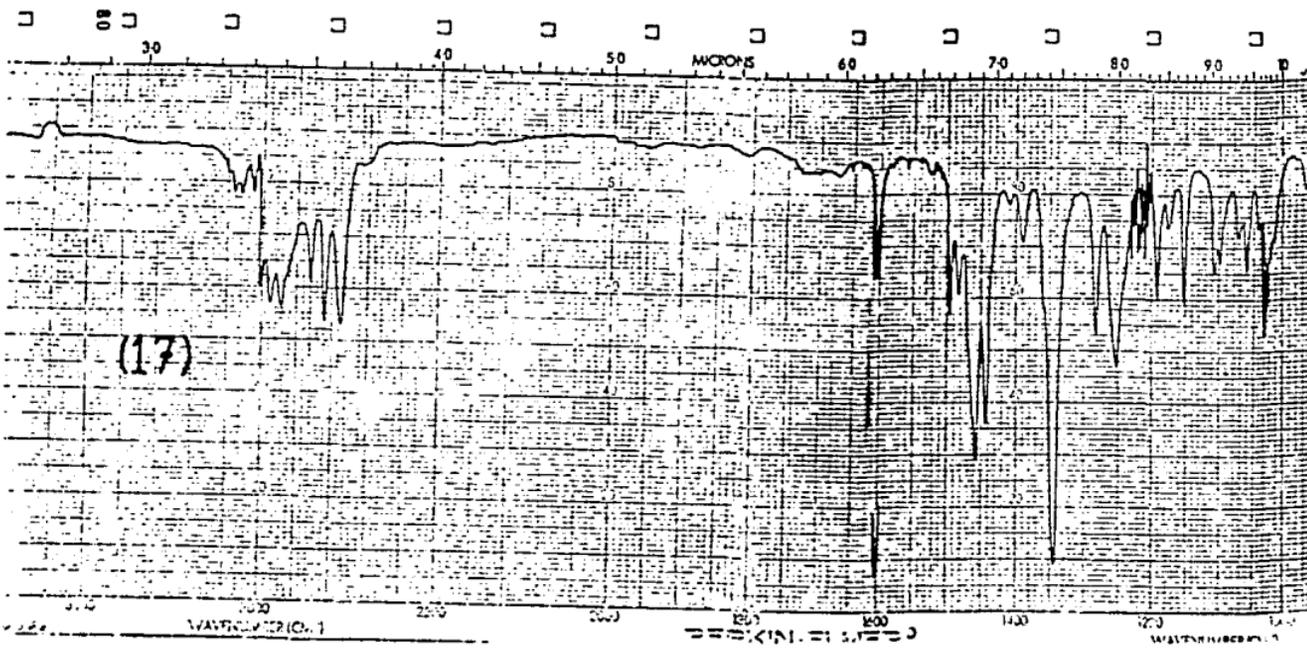
79
 dato albo. calit.unia.

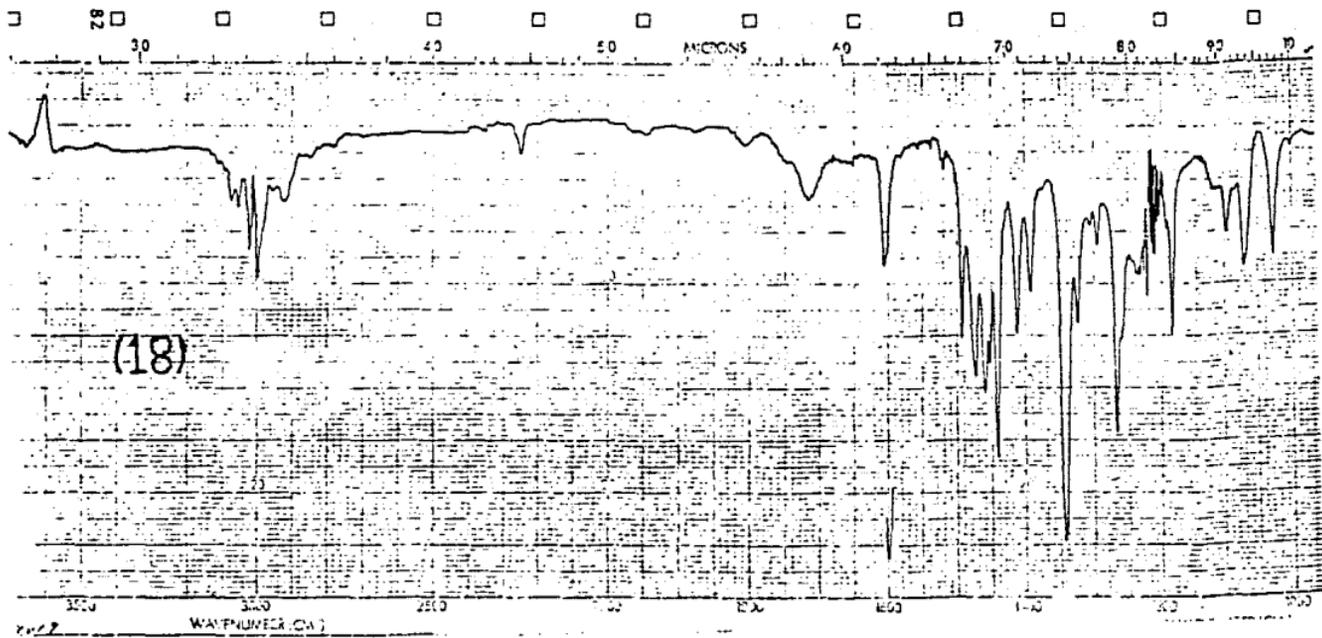
varian instrument division



Examinat
 SW: 2 ppm
 1 mm - 0.6 Hz

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA





Varian Instrument Division

Palo Alto, California

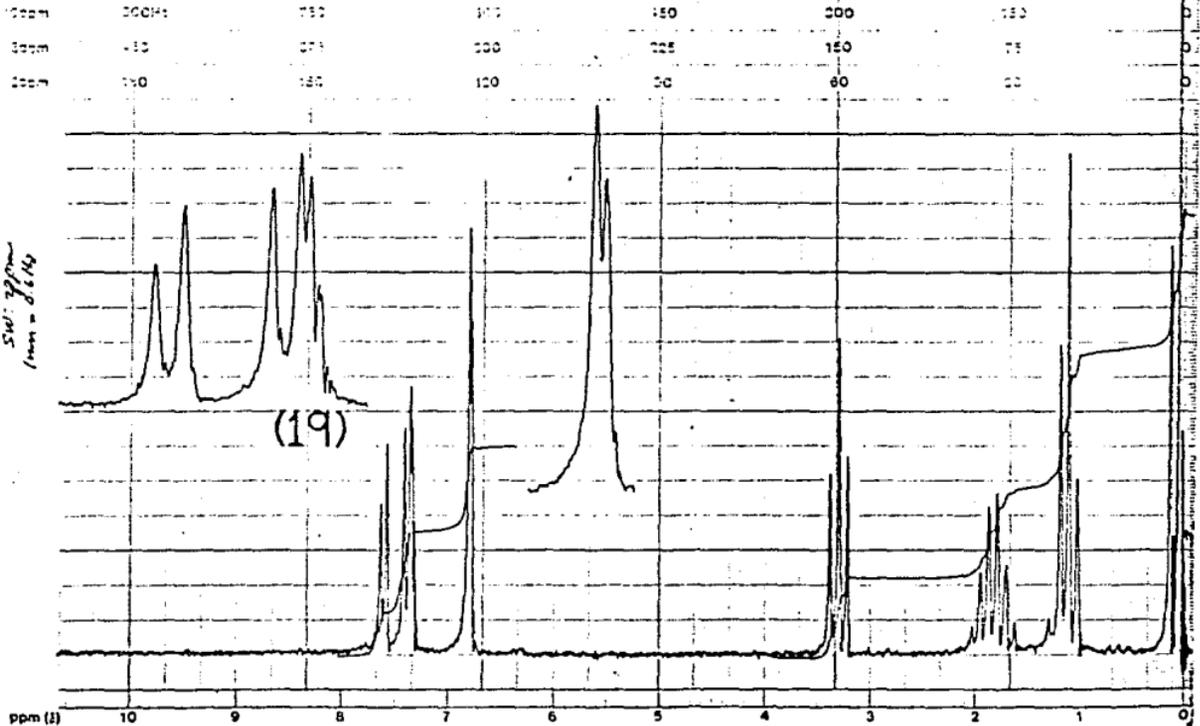
Spectrum 58

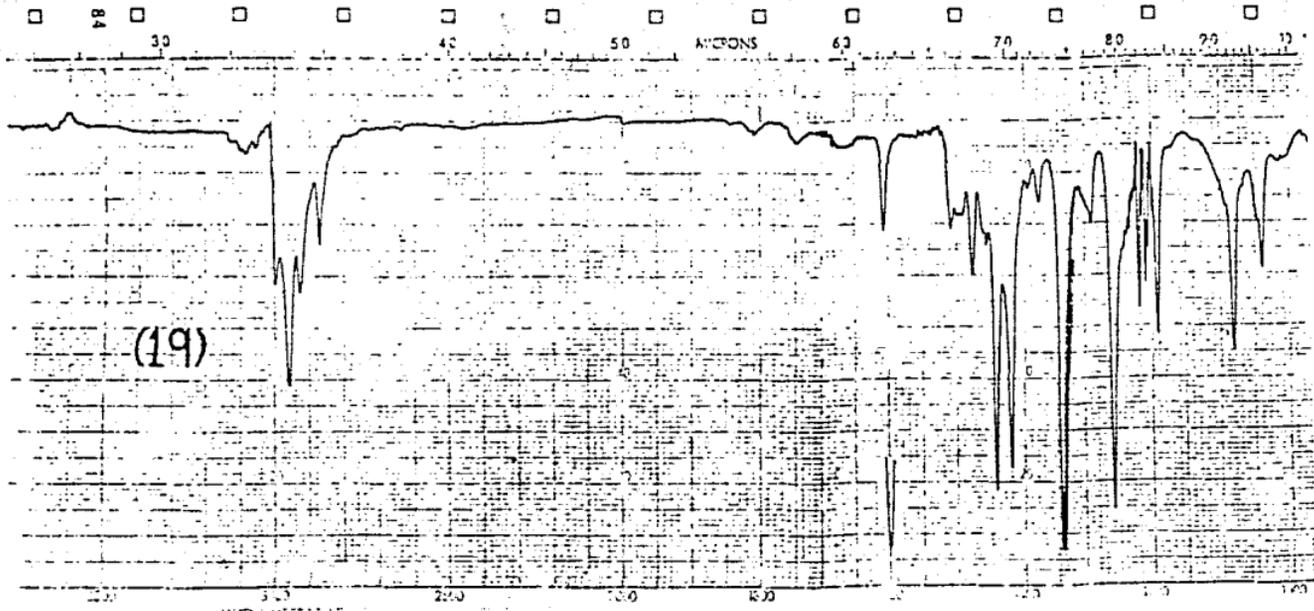
SW: 70 cps

(tau = 0.1 sec)

START OF SWEEP

END OF



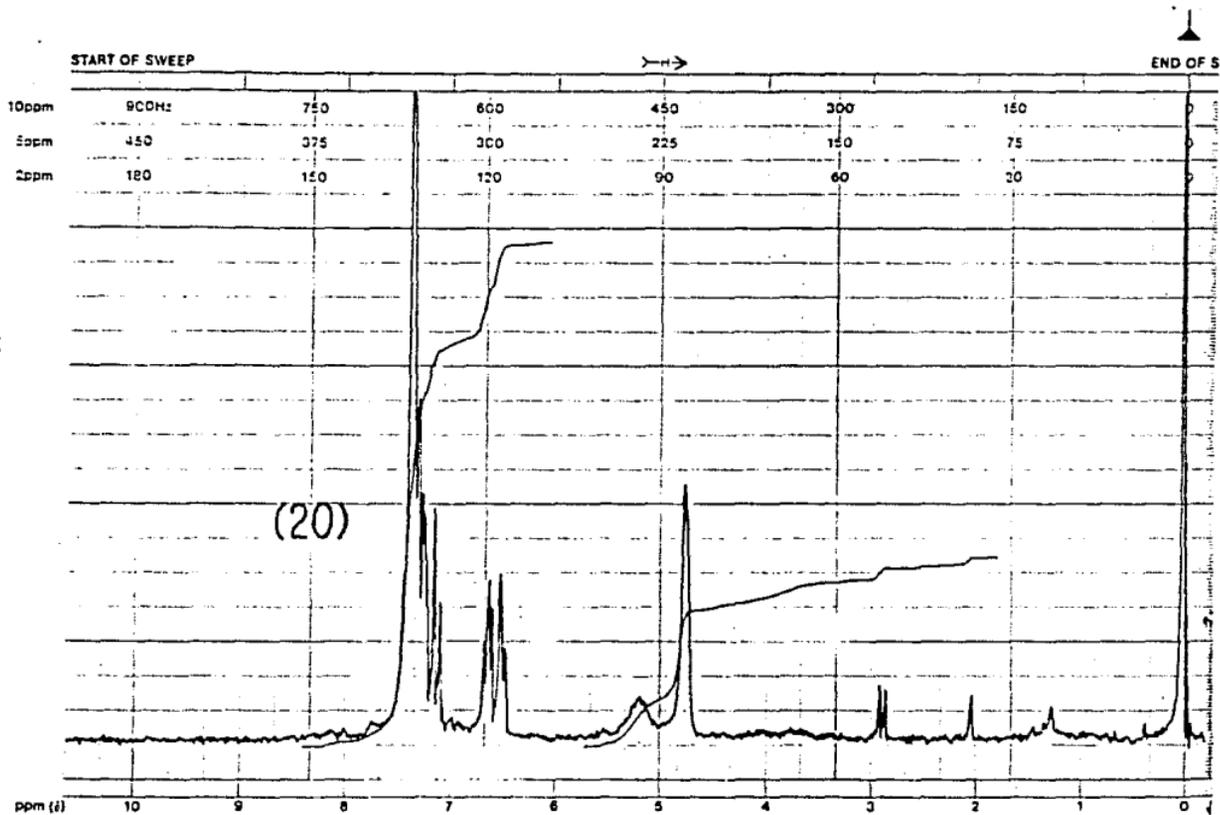


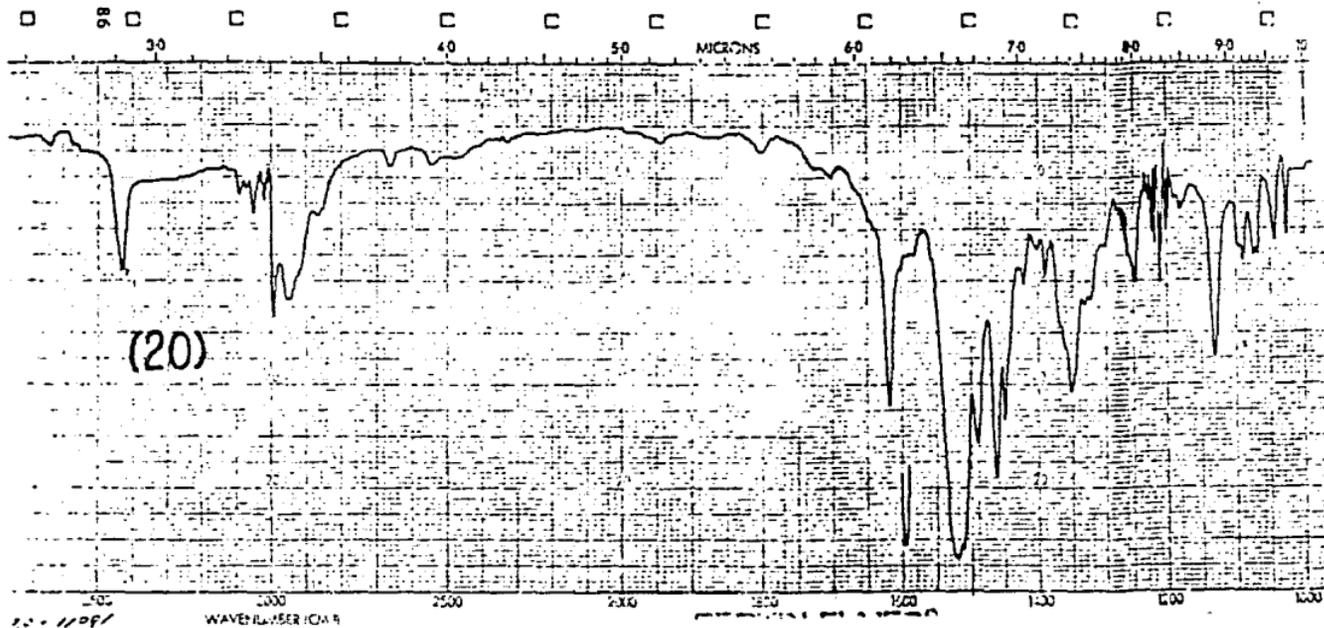


varian instrument division

Palo Alto, California

58





BIBLIOGRAFIA

- 1.- Litter, M; FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA; 4a. edición; El Ateneo; Argentina (1972), pp 848-851.
- 2.- Wolff, M.E; BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY; 4th. edition; John Wiley & Sons; Parte III; New York (1981). pp 361-367.
- 3.- Guyton, A.C; TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA; 6a. edición; Interamericana; México (1984), pp 957-962.
- 4.- Craig, Ch. R y Stitzel, R.E; FARMACOLOGIA MEDICA; Interamericana; México (1984), pp 951-954.
- 5.- Bowman, W.C. and Rand, M.J; TEXTBOOK OF PHARMACOLOGY; 2th. edition; Blackwell Scientific Publications; (1980), pp 25.10.
- 6.- March, J; ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY; 3th. edition; John Wiley & Sons; New York (1985), pp 314-316, 364-365, 375-376, 381, 798.
- 7.- Ingold, C.K; STRUCTURE AND MECANISM IN ORGANIC CHEMISTRY; 2th. edition. George Banta Company; (1969), pp 435-436.
- 8.- Johnson, L.F. and Jankowski, W.C; CARBON-13 NMR SPECTRA. John Wiley & Sons; New York (1972), pp 54,108.
- 9.-Katritzky, A.R. and Rees, Ch.W; COMPREHENSIVE HETEROCYCLYC CHEMISTRY; Pergamon Press; London (1984), VOL. 4; pp 354,359.
- 10.-Jones, R.A. and Bean, G.P; THE CHEMISTRY OF PYRROLES; Academic Press; New york (1977), pp 173-176, 151-156.

11.-Brown, R.F; ORGANIC CHEMISTRY; Wadsworth Publishing; New York (1975), pp 498-499.

12.-Pine, S.H. et al. QUIMICA ORGANICA, 2a. edición, Mc Graw-Hill, España (1982), pp 400-401.

REFERENCIAS:

13.-Konturek, S.J. Gastroenterol. Clin. Biol. 9/48-52 (1985).

14.-Morris, G.P. J. Clin. Gastroenterol. 8/326 (1986).

15.-Halter, F. (ed.) Scand. J. Gastroenterol. 21/125 (1986).

16.-Bailey, D.M. (ed.) Annual Reports in Medicinal Chemistry. 22/191-200 (1987).

17.-Ibid. 20/93-105 (1985).

18.-Lam, K.T. et al. J. Int. Med. Res. 13/338 (1985).

19.-Sach, G. New England J. Med. 310/785-786 (1984).

20.-Im, W.B. et al. Biochim. Biophys. Acta. 770/65-72 (1984)

21.-Hiller, K. Drugs Future 7/755 (1982).

22.-Drugs. Fut. 10/474-475 (1985).

23.-Chiu, P.J.S. et al. Arch. Int. Pharmacodyn. 270/128-140 (1984).

24.-Katz, L.B. J. of Pharmacol. and Experimental Therapeutics. 242/437-442 (1986).

25.-Clissold, S.P. and Campoli-Richards, D.M. Drug Evaluation. 32/15-47 (1986).

- 26.-Beil, W. Eur. J. of Pharmacol. 139/349-352 (1987).
- 27.-Ibid. 133/37-45 (1987).
- 28.-Kaminski, J.J. et al. J. Med. Chem. 28/876-892 (1985).
- 29.-Ibid. 30/2031-2046 (1987).
- 30.-Sanfilippo, P.J. et al. Idem. 31/1778-1785 (1988).
- 31.-Herz, W. and Tocker, S. J. Am. Chem. Soc. 77/6355-6357 (1955).
- 32.-Bockelheide, V. and Fahrenholtz, K.J. Idem. 83/458-462 (1961).
- 33.-Buchan, R. et al. J. Org. Chem. 50/1324-1325 (1985).
- 34.-Herz, W. et al. Idem. 21/896 (1956).
- 35.-Shvedov, V.I. et al. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1048 (1970).
Chem. Abstr. 74/125628v (1971).
- 36.-Ibid. 71/13142p (1969).
- 37.-Matsumoto, K. and Uchida, T. J. Chem. Soc. Perkin Tran. I 73 (1981).
- 38.-Flament, I. et al. Helvetica Chimica Acta. 60/1872-1883 (1977).
- 39.-Ambrocio, V.M.E. Sintesis del 8-fenetilpirrolo[1,2-alpirazina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca (1987).
- 40.-Harbuck, J.W. and Rapoport, H. J. Org. Chem. 37/3618-3622 (1972).
- 41.-White, J. and McGillivray, G. Idem. 42/4248-4251 (1977).
- 42.-Buchan, R. et al. Idem. 54/1074-1076 (1989).

- 43.-Hobbs, Ch. F. et al. J. Amer. Chem. Soc. 84/43-51 (1962).
- 44.-Adams, J.T. and Hauser, Ch.R. Idem. 66/1220-1222 (1944).
- 45.-Effi, Y. et al. J. Heterocyclic Chem. 20/913-918 (1983).
- 46.-Ibid. 24/431-435 (1987).
- 47.-Benson, R.E. (ed.) Org. Syn. 51/100-102 (1971).
- 48.-Bosshard, H. H., Helv. Chim. Acta 42/1653-1657 (1959).
- 49.-Dumas, D.J., J. Org. Chem. 1-21 (1988).
- 50.-Brimble, M.A. and Rowan, D.D., J. Chem. Soc., 978-9, (1988).
- 51.-Ducrocq, C. et al. Tetrahedron, 32/773-780 (1976).
- 52.-Lont, P.J. et al. RECUEIL, 91/949-957 (1972).