



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

*Escuela Nacional de Estudios Profesionales*  
**"ZARAGOZA"**

SINTESIS DE ANALOGOS DE 3-CIANO-6-METIL-5  
4'-BIPYRIDIN-2 (1H)-ONA, CON POSIBLE ACTIVIDAD  
INOTROPICA POSITIVA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A.

Lino Oscar Morales Hernández

MEXICO, D. F.

1985.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCION . . . . .	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA . . . . .	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	18
4. OBJETIVOS . . . . .	19
5. HIPOTESIS . . . . .	20
6. MATERIAL Y METODOS . . . . .	21
6.1 REACTIVOS Y DISOLVENTES . . . . .	21
6.2 EQUIPO . . . . .	22
6.3 METODOS . . . . .	23
7. DESARROLLO . . . . .	25
7.1 PARTE EXPERIMENTAL . . . . .	28
8. DISCUSION DE LOS RESULTADOS . . . . .	35
9. OBSERVACIONES . . . . .	38
10. CONCLUSIONES . . . . .	40
11. ANEXO . . . . .	41
12. BIBLIOGRAFIA . . . . .	50

## 1. INTRODUCCION

Numerosos medicamentos se han utilizado para el tratamiento de enfermedades cardíacas. Entre ellos se encuentran algunos esteroides y sus glucósidos, en conjunto llamados glucósidos cardíacos, cuya función farmacológica principal, consiste en aumentar la fuerza contráctil del corazón y alterar la excitabilidad cardíaca, automaticidad, velocidad de conducción y períodos refractarios<sup>1,2</sup>; su uso en clínica para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva y diversas arritmias, se encuentra limitado por su estrecho margen de seguridad (la intoxicación por glucósidos cardíacos es frecuente y peligrosa).

Los efectos adversos ocasionados por el uso de glucósidos cardíacos, ha orientado la búsqueda de nuevos agentes cardiotónicos con una nueva estructura química, actividad oral, amplio índice terapéutico y menos efectos tóxicos. Así, se han encontrado nuevos compuestos con estructuras químicas muy variadas, que producen efectos inotrópicos positivos (aumento de la fuerza contráctil) en el corazón; efectos que son más notables en algunas biperidinas, lo que las ha hecho objeto de estudios cada vez más profundos en los últimos años. De este modo, la Amrinona (3-amino-5,4'-biperidin-2(1H)-ona)(XV, sustituyente 4-piridil, R=NH<sub>2</sub>), presentó actividad inotrópica positiva y un análogo de ésta, la Milrinona (3-ciano-6-metil-5,4'-biperidin-2(1H)-ona (XVII), mostró ser cerca de 20 a 50 veces tan efectiva como la Amrinona, cuando se ensayó en contractilidad cardíaca, sin los

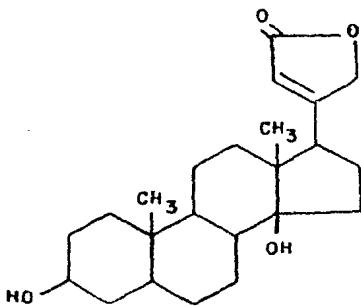
efectos colaterales observados en esta última.

Se decidió así, sintetizar nuevos análogos de la Milrinona, en la búsqueda de agentes cardiotónicos con mejores propiedades que permitieran su uso en el tratamiento de trastornos cardíacos, con mayor éxito que los utilizados hasta ahora.

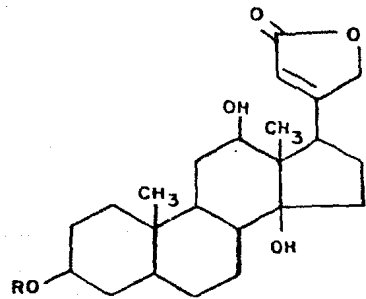
## 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Aunque hay numerosos fármacos que actúan sobre el corazón, algunos son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas. Se les conoce como cardiotónicos y su efecto es aumentar la fuerza contráctil del corazón y ejercer acciones importantes en la excitabilidad cardíaca, automaticidad, velocidad de conducción y períodos refractarios. Se prescriben principalmente cuando hay falla congestiva del corazón, fibrilación auricular y taquicardia paroxística auricular.

Durante años, se han utilizado algunos fármacos de naturaleza esterooidal, que se les conoce como glucósidos digitálicos, obtenidos de fuentes naturales<sup>1,4</sup>, para el tratamiento de este tipo de enfermedades; estos fármacos se encuentran principalmente en plantas del género *digitalis* (*Digitalis purpurea* y *Digitalis lanata*), y están formados por una parte esterooidal (llamada aglucona ó genina), tales como I y II (Fig. 1) unida a un fragmento de azúcar<sup>5,6,7</sup>.



Digitoxigenina (I)



Digoxina (II)

Fig. 1

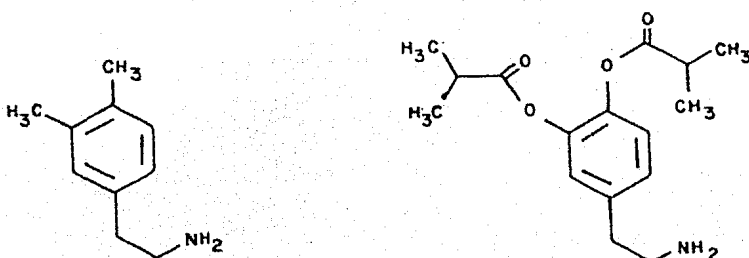
Aunque su existencia se ha conocido desde la antigüedad y algunos de ellos se han empleado como tónicos cardíacos y diuréticos<sup>1,2</sup>, los primeros trabajos relacionados con este tipo de fármacos aparecieron hasta la segunda mitad del siglo XVIII, época en que se adjudicó a la digital su acción sobre el corazón y se logró preparar un extracto purificado de hojas de Digitalis purpurea. Las investigaciones independientes de Cloetta, Windaus, Jacobs y otros, condujeron a la elucidación de sus estructuras químicas; su actividad farmacológica fue aclarada por los estudios de Cunhy, Mackenzie, Lewis Chen y otros<sup>2</sup>.

Los cardiotónicos digitálicos administrados por vía oral e intravenosa tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón. Su acción más importante es aumentar la velocidad cardíaca y producir una tensión máxima desarrollada por el músculo cardíaco sin aumento proporcional en el consumo de oxígeno. Se sabe que actúan a nivel molecular como inhibidores de la ATPasa, inhibiendo así el transporte de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana celular del miocardio, incrementando el sodio intracelular y la correspondiente pérdida de potasio. Este incremento de sodio intracelular aumenta la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  disponible y, puesto que el  $\text{Ca}^{2+}$ , como los glucósidos, potencia la contractilidad cardíaca e inhibe también la ATP-asa de la membrana, se cree que el  $\text{Ca}^{2+}$  y la digital actúan sinérgicamente sobre la membrana miocárdica.

Los glucósidos digitálicos se usan en clínica para el tratamiento de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, esta medicación se

encuentra limitada por el reducido margen entre la dosis terapéutica y la tóxica (cuanto más bajo es el índice, el fármaco debe usarse con mayor prudencia); su índice terapéutico es de dos a tres; pueden ocasionar náuseas, intoxicaciones, anorexia y vómito; además de somnolencia, cefalea, dolor neurálgico, de lirio, convulsiones, confusión y visión borrosa<sup>8</sup>.

Un gran número de productos naturales y agentes químicos preparados sintéticamente producen efectos inotrópicos positivos en el corazón. Entre ellos se encuentran agentes adrenérgicos, -inhibidores de la fosfodiesterasa, algunos polipéptidos y - otros compuestos heterogéneos. Análogos de estos compuestos - se han aislado, preparado y probado, encontrando que algunos - de ellos tienen efectos inotrópicos positivos (Fig. 2). Revi- siones sobre agentes inotrópicos y su posible mecanismo de - acción han sido publicados 9,10,11 .

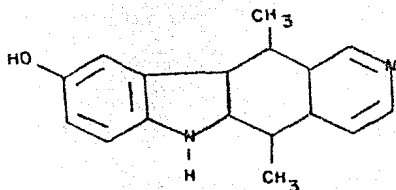


Dopamina (III)

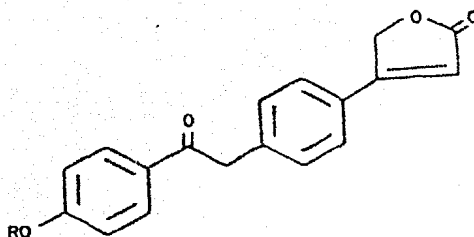
Ibopamina (IV)

Fig.2

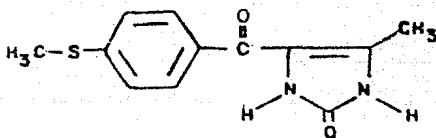




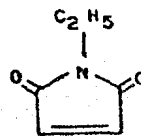
9-Hidroxieliptisina  
(V)



R =  $\beta$ -D-glucopiranosil  
APIO (VI)



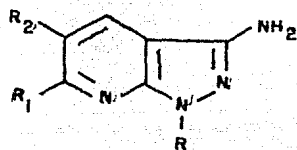
1,3-dihidro-4-metil-5-[4-(metiltio)benzoil]-2H-imidazol-2-Ona (VII)



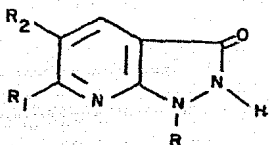
N-etilmaleimida  
(VIII)

Fig. 2 (continuación)

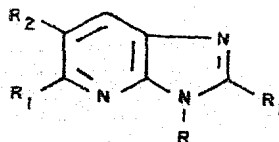
Recientemente se ha encontrado que algunos compuestos derivados de pirazolopiridinaminas (IX)<sup>12,13</sup>, pirazolopiridinonas (X)<sup>13</sup>, imidazolopiridinas (XI)<sup>14</sup>, derivados de tetrahidrocarbazol (XII) y bipyridinas (XIII)<sup>15,16</sup>, también poseen actividad inotrópica positiva (Fig. 3).



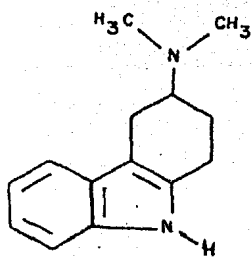
IX



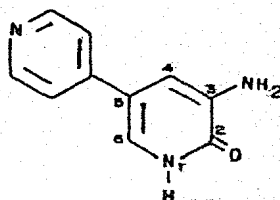
X



XI



XII



XIII

R (IX) = H, alquil, hidroxialquil, alcoxialquil

R (X) = Alquil C<sub>2-6</sub>, hidroxialquil, alcoxialquil

R (XI) = H, alquil C<sub>2-6</sub>, hidroxialquil, aminalquil, alcoxialquil

R<sub>1</sub> = H, alquil

R<sub>2</sub> = 3-piridil, 4-piridil

Fig. 3

El sistema nervioso simpático ejerce su función homeostática - liberando Noradrenalina a nivel de las terminaciones de los - nervios adrenérgicos, y Adrenalina en la médula suprarrenal. - Los productos que actúan directamente sobre los receptores - - adrenérgicos o liberan mediadores que después actúan sobre di- - chos receptores, suelen llamarse medicamentos adrenérgicos, cu- - yos efectos principales en el corazón son: inotrópico, crono- - trópico y arritmogénico. Los adrenoceptores se han clasificado en alfa y beta receptores. El beta receptor es responsable de - los efectos inotrópicos (involucrando probablemente la forma- - ción de AMP cíclico<sup>17</sup>) y cronotrópicos. Sin embargo, la res- - puesta inotrópica en el hombre puede explicarse por la activa- - ción de alfa receptores; estos activadores alfa son: dopamina, epinefrina, norepinefrina, cuya utilidad en terapia de falla - del corazón se ha limitado por su pobre absorción gastrointes- - tinal, sus propiedades cronotrópicas y arritmogénicas, y a la - pérdida de actividad cardíaca por su administración prolongada.

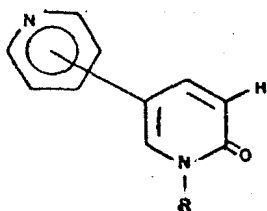
Otro tipo de compuestos, los inhibidores de la fosfodiesterasa también han mostrado propiedades inotrópicas y cronotrópicas; - las metilxantinas - que pertenecen a este grupo - , afectan al músculo liso, esquelético y cardíaco, así como al Sistema Ner- - vioso Central (S.N.C.) y funciones secretorias. Su efecto car- - díaco puede deberse a tres posibles mecanismos:

- a). Movimiento del calcio intracelular.
- b). Aumento de la concentración de AMP cíclico, resultante de la capacidad de esos compuestos para inhibir la fos-

fodiesterasa AMP cíclica y fosforilación de la proteína de la membrana.

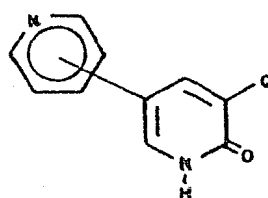
c). Capacidad de metilxantinas para bloquear receptores de Adenosina.

Se ha descrito una nueva entidad química con actividad inotrópica positiva y vasodilatadora<sup>18</sup>, el grupo de las biperidinas cardioactivas, que en forma general se muestran en la Fig. 4, pudiéndose observar tres estructuras. La diferencia esencial entre ellas se encuentra en la posición que ocupa el sustituyente en el anillo de la piridona, que puede ser en 1, en 3 ó en ambas posiciones.



XIV

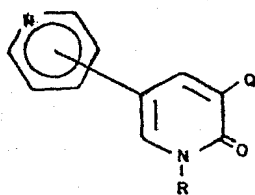
R = H  
 = Alquil cadena corta  
 - Hidroxialquil cadena corta



XV

Q = NH<sub>2</sub>  
 = NHR, R=cadena corta  
 = N(R)<sub>2</sub>, R=cadena corta  
 = NHAc  
 = NO<sub>2</sub>

Fig. 4



XVI

R = Alquil cadena corta

= Hidroxialquil cadena corta

Q = NH<sub>2</sub>

= Alquil cadena corta

= Dialquil amino, N(R)<sub>2</sub>  
R = cadena corta

= NHAc

= CN

= NO<sub>2</sub>

Fig. 4 (continuación)

La Amrinona (3-amino-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona, XV, sustituyente 4-piridil, R=NH<sub>2</sub>), es un agente inotrópico con propiedades vaso dilatadoras, que ha mostrado un efecto inotrópico positivo dependiendo de la concentración en aurícula aislada y músculo papilar de varios animales, gatos y perros entre otros<sup>19,20</sup>, así como en humanos.

En corazones aislados y en enfermos, la Amrinona causó incremen

tos significativos en la fuerza contráctil cardíaca, flujo sanguíneo coronario, captación de oxígeno y trabajo cardíaco total sin cambios significativos en la velocidad del corazón<sup>21</sup>.

En dosis intravenosas de 0.1 a 1.0 mg/Kg ó dosis orales de 2 a 10 mg/Kg, la Amrinona provocó en perros anestesiados y no anestesiados efectos inotrópicos significativos positivos<sup>19</sup>, redujo la resistencia periférica y no tuvo efectos importantes en la velocidad del corazón ó en la presión sanguínea. Dosis más altas incrementaron la fuerza contráctil, disminuyeron la presión sanguínea y aumentaron la velocidad del corazón sin cambios significativos nocivos en el electrocardiograma (E.C.G.).

Las propiedades vasodilatadoras de Amrinona se determinaron en preparaciones de miembros posteriores aislados y desnervados<sup>19</sup>; se hicieron pruebas clínicas en pacientes con falla congestiva cardíaca severa, cuya terapia no había dado resultados positivos utilizando digitálicos, diuréticos, algunos agentes vasodilatadores y antiarrítmicos.

En terapias a corto plazo con Amrinona intravenosa (inyecciones de 0.5 a 2.5 mg/Kg) hubo mejorías relacionadas a la dosis en índice cardíaco con reducción en la presión capilar pulmonar, presión atrial derecha y sin cambios en la velocidad cardíaca y presión arterial media<sup>22,23</sup>.

La terapia a largo plazo (hasta de tres años) con Amrinona oral (100 a 300 mg en total) provocaron mejorías similares en trabajo cardíaco e incrementó la tolerancia al ejercicio<sup>24</sup>. También

se han reportado cambios benéficos hemodinámicos sin incremento en el consumo de oxígeno miocárdico, en pacientes con cardiomiop<sub>o</sub> patía isquémica.

De más de 500 pacientes tratados con Amrinona, aproximadamente el 15% ha demostrado reducción de conteo de plaquetas reversible relacionada a la dosis. Un número similar ha sufrido trastornos gastrointestinales, lo cual ha requerido ajuste de la dosis ó interrupción de la terapia<sup>23</sup>. Asimismo, se han reportado incrementos en enzimas hepáticas y arritmias.

La búsqueda de nuevos agentes inotrópicos ha continuado, y un análogo altamente efectivo de Amrinona, La Milrinona (3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona, XVII), ha sido probada en animales y humanos<sup>25</sup>. La Milrinona es una biperidina relacionada estructuralmente a la Amrinona y es de 20 a 50 veces más potente que ésta cuando se ensaya en contractilidad cardíaca. Así, ha revertido una variedad de fallas cardíacas agudas producidas experimentalmente. La Amrinona, en una concentración de  $2 \text{ a } 5 \times 10^{-5} \text{ M}$  produjo una inversión completa de una falla cardíaca producida por pentobarbital en la preparación de pulmón-corazón. La Milrinona produjo efectos equivalentes en una concentración de  $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ .

La Milrinona, aún a las concentraciones más altas usadas ( $2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) no produjo irregularidades cardíacas, aunque aumentó ligeramente la velocidad del corazón. En fallo cardíaco producido por Nifedipina con irregularidades ventriculares, eliminó estas últimas.

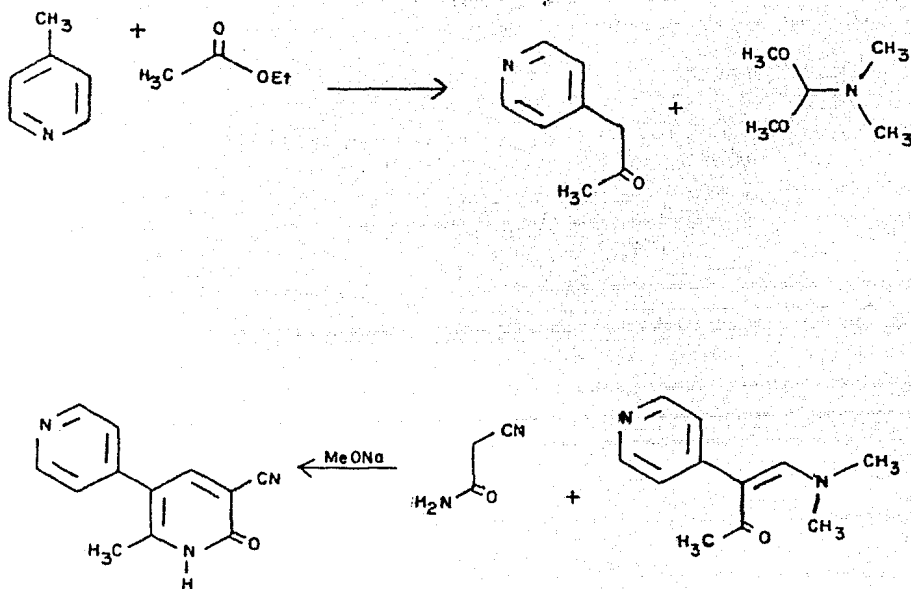
El perfil farmacológico de Milrinona es probablemente similar - al de Amrinona en todos los sistemas de prueba. Así, la Milrinona ha sido probada en más de 200 pacientes usando regímenes orales e intravenosos<sup>26</sup>. En estudios de eficacia exploratoria en - pacientes con falla congestiva cardíaca, los efectos benéficos - de Milrinona fueron observados por varios meses y no estuvieron acompañados por algunos efectos laterales observados con Amrino - na.

La Amrinona y Milrinona son inhibidores de fosfodiesterasa y - aumentan el contenido de AMP cíclico del músculo cardíaco. Sin embargo, no está claro que estos efectos sean los únicos respon - sables de las propiedades inotrópicas de estos compuestos<sup>27</sup>. - Los efectos inotrópicos y cronotrópicos de Amrinona no son blo - queados por agentes bloqueadores alfa ó beta adrenérgicos, por - agentes bloqueadores de histamina H<sub>1</sub> ó H<sub>2</sub> ni por inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Las biperidinas no inhiben la - ATP-asa activada Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>. Se ha observado que la Milrinona y - Amrinona incrementan la captación de calcio en una variedad de - células, incluyendo células cardíacas. Se ha sugerido asimismo que la Amrinona incrementa la concentración de Ca<sup>++</sup> intracelu - lar y la velocidad de separación de Ca<sup>++</sup> a las proteínas con - tráctiles. Farah y Cannif (no publicado) sugieren la posibili - dad de más de un mecanismo de acción de Milrinona: uno debido a la captación de Ca<sup>++</sup> y otro debido a la formación de AMP cíclico y sus efectos en la captación y liberación de Ca<sup>++</sup>.

Leshner y otros<sup>28</sup>, han preparado la Milrinona siguiendo la se---



cuencia sintética mostrada en la Fig. 5



Milrinona (XVII)

Fig. 5

Las biperidinas cardioactivas estudiadas hasta ahora poseen el sustituyente piridínico en la posición 5 de la piridona, pero no se sabe nada de su comportamiento cuando se encuentra el sustituyente piridínico en la posición 4 respecto a esta última. Consecuentemente, y en vista de los resultados satisfactorios por el uso de Milrinona se intentan sintetizar análogos de ésta, variando la posición del anillo de piridina de posición 5 a 4 en la piridona (Fig. 6), manteniendo el metilo dado que compuestos de este tipo así sustituidos, tienen la misma actividad a -

la décima parte de la dosis respecto a los compuestos no sustituidos.

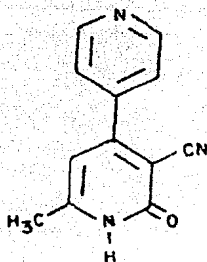
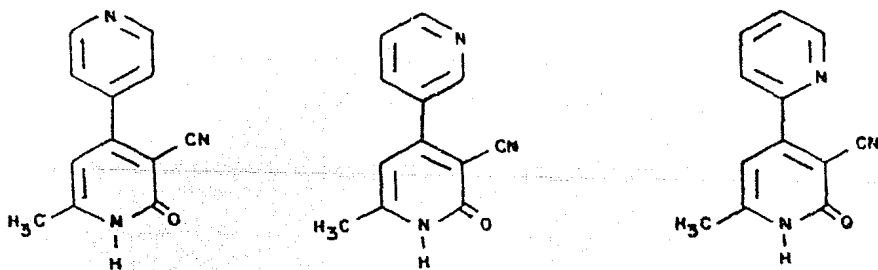


Fig. 6

Se pretende mantener la posición de unión de la piridina en 4', 3' y 2'. Los compuestos que se prepararán se muestran en la Fig. 7



Piridina en 4'

Piridina en 3'

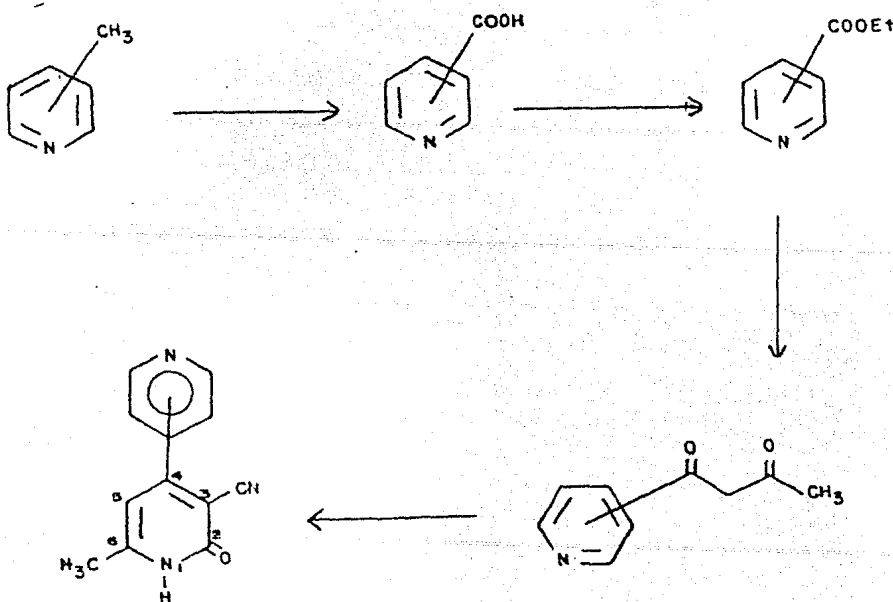
Piridina en 2'

Fig. 7

El nitrilo como sustituyente en posición 3 puede mantenerse ó - eliminarse debido a que otros análogos han mostrado efecto cardiotónico con y sin el nitrilo<sup>29, 30</sup>.

Las modificaciones en los compuestos a sintetizar originan análogos de la 3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona no descritos en la literatura esperando presenten actividad inotrópica - positiva.

Para preparar los análogos requeridos se plantea la siguiente - secuencia de reacciones:



Los ácidos piridincarboxílicos se han obtenido por oxidación de sus respectivas metilpiridionas<sup>31,32</sup>. El ácido 2-piridincarboxílico se ha aislado por precipitación del complejo de cobre y - subsecuente descomposición del complejo con sulfuro de hidrógeno, con un 80% de rendimiento. Las 1,3-dicetonas se han preparado por condensación de un éster con una cetona simple de - acuerdo a la reacción de Claisen cruzada, utilizando como base\_ etóxido de sodio, amida de sodio, hidruro de sodio ó sodio metálico. La 4-(3-piridil)-butan-2,4-diona ha sido preparada con - un 63% de rendimiento por Kuick y Adkins<sup>36</sup>, utilizando etóxido\_ de sodio como base. Las ventajas encontradas por el uso de etó\_ xido de sodio en lugar de sodio metálico son: que la reacción - puede controlarse más fácilmente, especialmente si se usa una - mol ó más de la cetona y sólo se requiere la mitad del sodio me\_ tálico. Asimismo, se ha indicado que los rendimientos varían - con la temperatura.

La condensación de las dicetonas con el grupo metileno activo - de amidas dá las respectivas piridinonas. Los rendimientos de\_ penden de las condiciones de reacción; cuando se usa etóxido de sodio se han obtenido rendimientos de 5 a 20% y con dietilamina aumentan considerablemente. Cuando los sustituyentes en la dice\_ tona son grupos alquilo de cadena corta los rendimientos son -- altos, en cambio, estudios hechos por Basu indican que el rendi\_ miento de las piridinonas disminuye al aumentar el peso de los\_ sustituyentes.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas, disolven- tes próticos y temperatura ambiente.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No obstante el creciente interés por parte de muchos investigadores en el campo de los cardiotónicos, aún no se ha encontrado el cardiotónico más seguro. Inicialmente éstos se obtenían de fuentes naturales, su estructura era esteroidal y tenían un margen de seguridad muy pequeño; además, pueden ocasionar problemas de intoxicación en un momento dado por lo que su empleo está muy limitado. Posteriormente se encontraron compuestos no esteroidales como las pirazolopiridinonas, pirazolopiridinas y biperidinas cardioactivas, con margen de seguridad más amplio *in vitro* e *in vivo* y menos efectos tóxicos. En el campo de las biperidinas se han logrado importantes avances en los últimos años. La Milrinona (3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona XVII), reportada en 1981, ha mostrado mayor actividad inotrópica positiva que la Amrinona, otra biperidina cardioactiva. Por lo anterior surge la necesidad de sintetizar nuevos análogos que tengan mayor margen de seguridad y puedan utilizarse en dosis adecuadas sin provocar efectos no deseados. Con este fin se pretende sintetizar análogos de la 3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona, esperando presenten las características antes mencionadas.

#### 4. OBJETIVOS

1. Síntesis de compuestos análogos de 3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona a partir de metilpiridinas, tales como:  
3-ciano-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)-ona (XXII)  
3-ciano-6-metil-4,3'-bipiridin-2(1H)-ona (XXVII)  
3-ciano-6-metil-4,2'-bipiridin-2(1H)-ona (XXXII)
2. Identificación de los compuestos sintetizados.
3. Evaluación in vitro de la posible actividad inotrópica positiva de los compuestos sintetizados.

## 5. HIPOTESIS

La Milrinona es una biperidina cardioactiva que posee un grupo 4-piridil unido a la posición 5 de un núcleo de piridona; se espera que los cambios estructurales indicados (cambio del grupo piridil de la posición 5 a 4 de la piridinona y manteniendo la posición de unión de la piridina en 2', 3' y 4'), modifiquen las propiedades que exhibe el compuesto original (Milrinona), y que los compuestos sintetizados contribuyan al estudio de relaciones estructura química-actividad biológica, así como al diseño de nuevos y mejores agentes cardiotónicos.

## 6. MATERIAL Y METODOS

## 6.1 REACTIVOS Y DISOLVENTES

N O M B R E	M A R C A
Acetona	Baker
Acetato de etilo	Sigma
Acido clorhídrico	Merck
Acido 2-piridincarboxílico	Sintetizado en el L-329
Acido 3-piridincarboxílico	Sintetizado en el L-329
Acido 4-piridincarboxílico	Sintetizado en el L-329
Acido sulfúrico	Baker
Bicarbonato de sodio	Baker
Carbonato de potasio	Baker
Cianoacetamida	Baker
Dietilamina	Merck
Etanol	Baker
Eter etílico	Sigma
Etóxido de sodio	Sintetizado en el L-329
Hexano	Sigma
Hidróxido de amonio	Merck
2-Metilpiridina	Sigma
3-Metilpiridina	Sigma
4-Metilpiridina	Sigma
Permanganato de potasio	Baker
4-(2-piridil)-butan-2,4-diona	Sintetizada en el L-329
4-(3-piridil)-butan-2,4-diona	Sintetizada en el L-329
4-(4-piridil)-butan-2,4-diona	Sintetizada en el L-329



2-Piridincarboxilato de etilo	Sintetizado en el L-329
3-Piridincarboxilato de etilo	Sintetizado en el L-329
4-Piridincarboxilato de etilo	Sintetizado en el L-329
Xileno	Baker
Sílica gel 60 para cromatografía en columna	Merck
Sílica gel GF <sub>254</sub> para cromatografía en capa fina	Merck
Placas de sílica gel GF <sub>254</sub>	Merck

## 6.2 EQUIPO

N O M B R E	M A R C A	
Aparato para determinar		
Punto de fusión	BUCHI	
Balanza analítica	Sartorius	2463
Balanza granataria	Sartorius	2354
Baño de vapor	Precision scientific group	66731
Bomba de succión	Feli Welch	1050
Espectrofotómetro I.R.	PYE UNICAM	SP-1050
Espectrofotómetro R.M.P.	Varian	EML-360
Estufa	MAPSA	HDP-3342
Evaporador rotatorio	Werthein	4915-102
Horno de vacío	Precision Labs. OVENS	
Lámpara de luz U.V.	UVS 11	015553
Mantillas de calentamiento	MCH-50, 100, 250	
Parrillas para calentamiento y agitación magnética	Thermolyne	1000

Recirculador y compresor	NGW/LAMBDA	
Refrigerador	IEM	12"
Reóstatos	Staco	2PF 1010
Material de uso común en el laboratorio		

### 6.3 METODOS

Los compuestos XIX y XXIX se prepararán por oxidación - con permanganato de potasio de sus respectivas metilpiridinas, siguiendo métodos descritos en la literatura<sup>31,32</sup>.

Los compuestos XX, XXV y XXX se obtendrán esterificando los respectivos ácidos piridincarboxílicos con etanol - absoluto-ácido sulfúrico concentrado. De los tres ésteres que se sintetizarán el 3-piridincarboxilato de etilo se ha reportado con mayor rendimiento (83-88 %) <sup>33</sup>, usando una relación molar etanol absoluto: ácido sulfúrico - concentrado: ácido piridincarboxílico 5.7: 2.7: 1, por lo que se seguirá esta técnica para sintetizar el 2 y 4-piridincarboxilato de etilo (éstos dos últimos ésteres - se han obtenido con 51 y 30% de rendimiento respectivamente<sup>35,34</sup>).

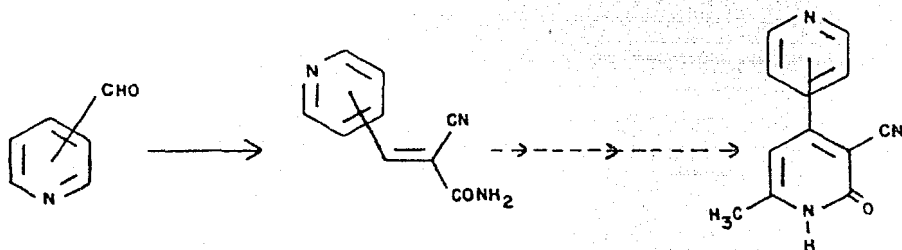
Los compuestos XXI, XXVI y XXXI se prepararán por condensación de sus respectivos ésteres con acetona anhidra en presencia de etóxido de sodio bajo las condiciones descritas por Kuick y Homer<sup>36</sup>.

Si no se logran resultados positivos, se probarán nuevas condiciones de reacción y se usarán otras bases en lugar

del etóxido de sodio.

En la última etapa, los análogos de la 3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona se sintetizarán aplicando métodos utilizados por Umaprasana<sup>37</sup>, para la síntesis de 3-ciano-4,6-difenil-2-piridona.

Una posible ruta alternativa para preparar los análogos requeridos es la siguiente:

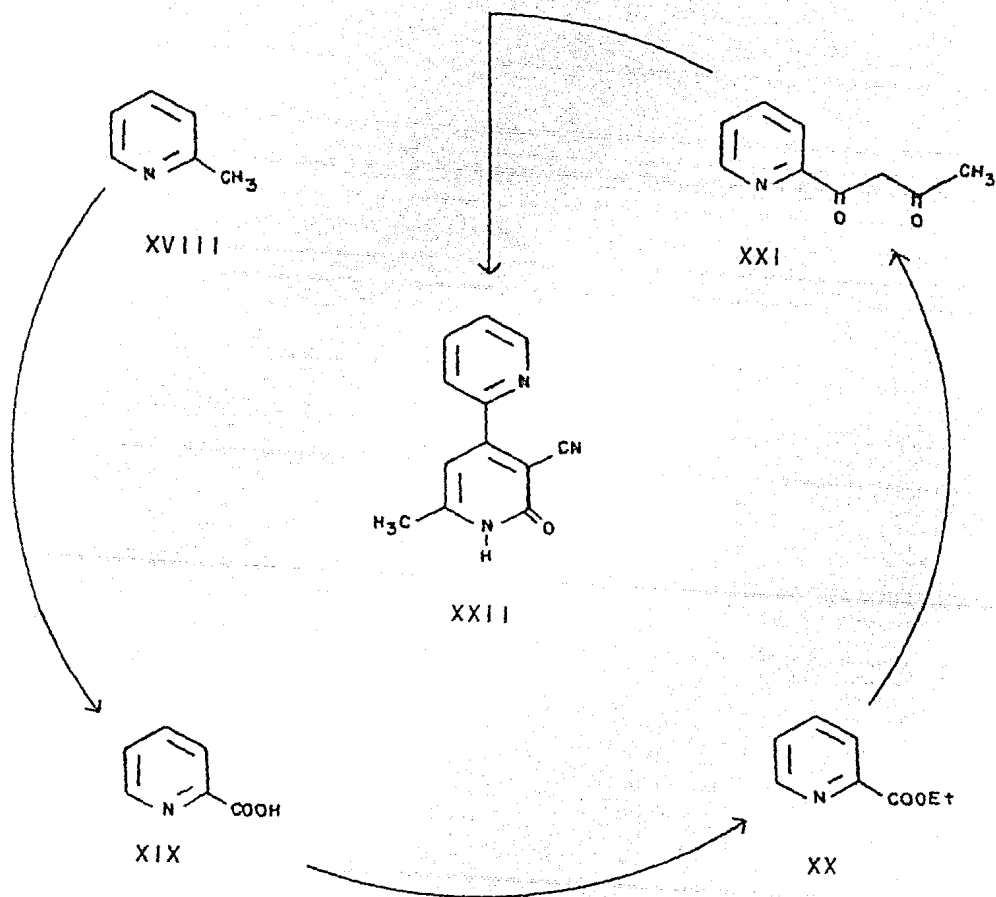


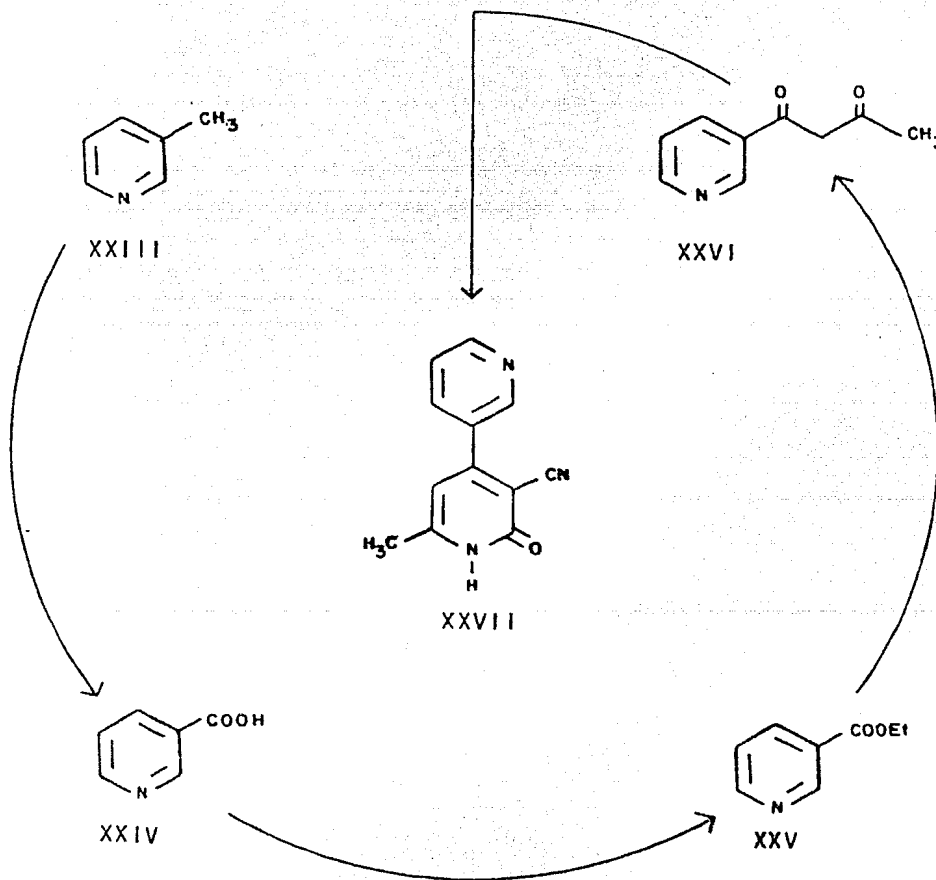
A los compuestos sintetizados se les identificará por:

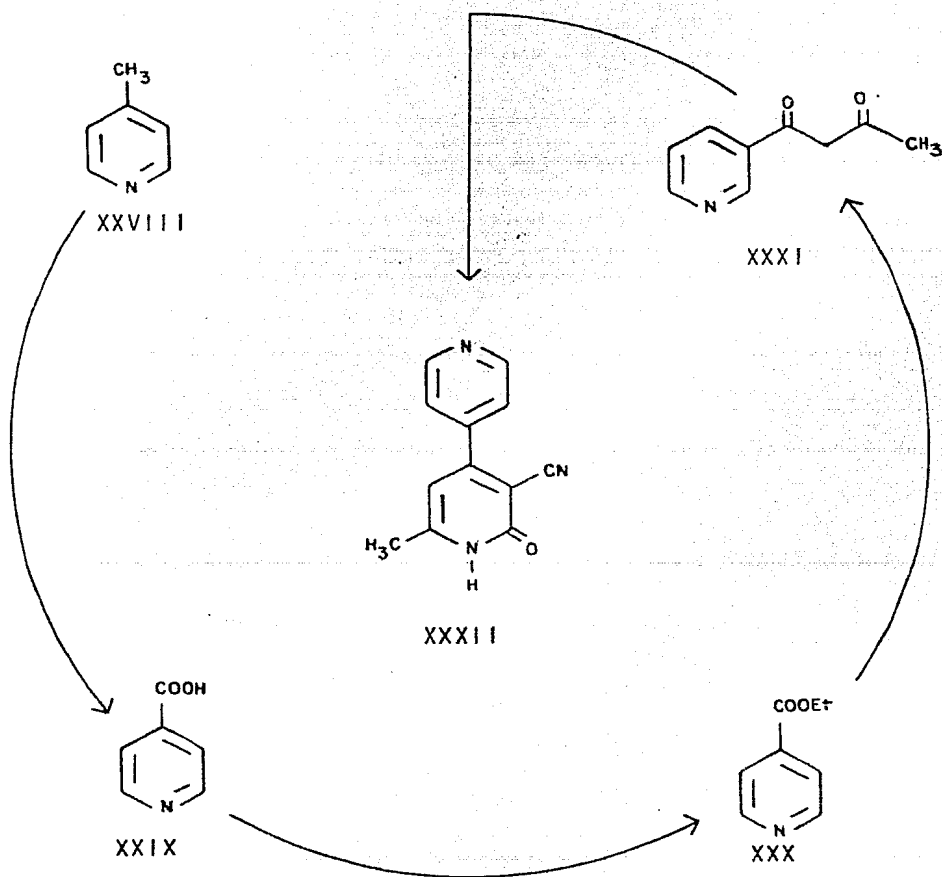
- a) Constantes físicas: solubilidad, propiedades ácido-base, etc.
- b) Comportamiento cromatográfico.
- c) Espectroscopía I.R.
- d) Espectroscopía R.M.P.

A las bipiridinonas obtenidas se les probará su actividad farmacológica in vitro, midiendo ésta a diferentes tiempos y concentraciones, en aurícula izquierda y derecha de cuyo.

## 7. DESARROLLO







## 7.1 PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del ácido piridín-2-carboxílico  
(XIX)<sup>31</sup>

Se disolvieron 50 g (0.54 ml) de 2-metilpiridina en 2500 ml de agua a 80 °C y se adicionaron 200 g (1.26 mol) de permanganato de potasio durante tres horas manteniendo un reflujo suave, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó el sólido con 1000 ml de agua caliente, se reunió el filtrado con el lavado y se concentró (a 60 °C y bajo corriente de aire caliente) hasta un volumen de 150 a 200 ml. Se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 3, se evaporó a sequedad y se reflujo una hora con 150 ml de etanol al 95% dos veces. Se filtró en caliente y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 50 g (75.6%) de un sólido blanco, que funde a 134-37 °C.

Preparación de 2-piridincarboxilato de etilo

(XX)<sup>33</sup>  
Se disolvieron 50 g (0.406 mol) de ácido 2-piridincarboxílico en una mezcla de 136.4 ml (2.36 mol) de etanol absoluto y 58.2 ml (1.1 mol) de ácido sulfúrico concentrado, la solución se calentó durante diez horas a temperatura de reflujo. Se enfrió, se vertió en hielo picado y se alcalinizó con hidróxido de amonio. La solución se extrajo con éter etílico (3 x 30 ml), se lavó a neutralidad, se secó sobre carbonato de potasio y se evaporó el disolvente. El residuo se destiló a presión reducida obteniéndose 49.5 g (80.64 g) de un líquido incoloro con p. eb. de 88 °C (0.8 mmHg). R.M.P.,-

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm, 8.9 (1H,  $\text{H}_6$ , piridina), 7.5-8.33 (señal múltiple, 3H,  $\text{H}_3$   $\text{H}_4$   $\text{H}_5$ , piridina), 4.56 (c, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $J=6.1$  Hz), 1.45 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ,  $J=6.1$  Hz). (Espectro No. 1).

Preparación de 4-(2-piridil)-butan-2,4-diona  
(XXI)<sup>36</sup>

Se preparó etóxido de sodio a partir de 1.72 g (0.074 mol) de sodio metálico y 10 ml (0.1734 mol) de etanol absoluto con agitación y calentamiento suave ( $40^\circ\text{C}$ ) durante 30 minutos. Al etóxido formado se agregaron 20 ml de xileno seco y 11.32 g (0.074 mol) de 2-piridincarboxilato de etilo - (XX). La temperatura de la mezcla se elevó a  $50^\circ\text{C}$  y se agregaron con agitación 24 ml (0.32 mol) de acetona anhidra lentamente (3-3.5 horas), conservando constante la temperatura. Terminada la adición se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, obteniéndose así una suspensión coloidal amarillenta que se disolvió en la misma proporción agua-hielo. La solución anterior se lavó con éter etílico y se neutralizó con ácido acético glacial. Se extrajo con éter etílico (3 x 20 ml), se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se evaporó hasta sequedad y el residuo, que era un aceite negruzco, se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano-acetato de etilo (6:4) como eluyente. Se obtuvo un polvo café que pesó 3.78 g (30.93%). p.f.  $36-38^\circ\text{C}$ . I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ , 3450 ( $-\text{OH}$ ), 1620 ( $\text{C}=\text{O}$ ). R.M.P. ( $\text{CCl}_4+\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  p.p.m., 15.5 (1H, enol), hay intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ , 8.73 (1H,  $\text{H}_6$ , piridina), 7.33-8.3 (señal múltiple, 3H,  $\text{H}_3$   $\text{H}_4$   $\text{H}_5$ , piridina), 6.86 (s, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 4.3



(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.36 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.26 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ). (Espectros No. 2 y 3).

Preparación de 3-ciano-6-metil-4,2'-bipiridin-2(1H)-ona

(XXII)<sup>37</sup>

Se preparó una solución etanólica de 1 g (0.00474 mol) de 4-(2-piridil)-butan-2,4-diona (XXI), 0.53 g (0.0063 mol) de cianoacetamida y unas gotas de dietilamina; después de dos días de agitación a temperatura ambiente, se filtró el sólido formado, a las aguas madres se agregaron unas gotas más de dietilamina y se agitó durante 24 horas más. Posteriormente se aciduló la solución con ácido clorhídrico diluido, obteniéndose así una segunda cosecha del producto. Los precipitados reunidos se lavaron con etanol obteniéndose 0.56 g (43.26%) de producto blanco cristalino con p.f. 266-68°C. I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ , 3450 ( $-\text{NH}-$ ), 3020 (aromáticos). R.M.P. - - ( $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$  p.p.m., 7.8-9.08 (4H,  $\text{H}_3$   $\text{H}_4$   $\text{H}_5$   $\text{H}_6$ , piridina), 6.76 (1H,  $\text{H}_5$ , piridinona), 2.63 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ). (espectros No. 4 y 5).

Preparación de 3-piridincarboxilato de etilo

(XXV)<sup>33</sup>

Se preparó por el mismo procedimiento empleado para obtener el éster XX. A partir de 7 g (0.057 mol) de ácido 3-piridinocarboxílico se obtuvo el éster XXV con un 62.83% de rendimiento, como un aceite claro que destiló a 78-85°C (0.5-0.7 mmHg). R.M.P., ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  p.p.m., 9.26 (1H,  $\text{H}_2$ , piridina), -8.75 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ , piridina), 8.3 (m, 1H,  $\text{H}_5$ , piridina), 4.4

(c, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $J=6.1$  Hz), 1.4 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ,  $J=6.1$  Hz). (Espectro No. 6).

Preparación de 4-(3-piridil)-butan-2,4-diona  
(XXVI)<sup>36</sup>

Se preparó etóxido de sodio a partir de 1.72 g (0.074 mol) de sodio metálico y 4.4 ml (0.074 mol) de etanol absoluto sobre 23 ml de tolueno anhidro. Al etóxido de sodio formado se agregaron 11.32 g (0.074 mol) de 3-piridincarboxilato de etilo (XXV) y 5 ml de tolueno anhidro, se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron lentamente 22.3 ml (0.299 mol) de acetona anhidra a 30-40 °C durante 1.5 horas. La mezcla se agitó 68 horas más a temperatura ambiente, se agregó la mínima cantidad de agua-hielo para disolver el sólido amarillento formado y se lavó con éter etílico. Las fases atérea y acuosa se lavaron con agua y éter etílico respectivamente. La solución acuosa se aciduló a pH de 6 con ácido acético glacial, se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, se enfrió en agua-hielo durante una hora y se filtró el precipitado obteniéndose un sólido amarillo. Se extrajo el filtrado acuoso con éter etílico, se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporó a sequedad. Se juntó el extracto con el precipitado y se destiló a 112-15 °C (1.5 mmHg). Se obtuvieron 6 g (49.11%) de un sólido blanco ligeramente amarillo que funde a 82-84 °C. I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , 1600 ( $\text{>C=O}$ ). R.M.P.,  $(\text{CCl}_4)$ ,  $\delta_{\text{p.p.m.}}$ , 9.3 (1H, H<sub>2</sub>, piridina), 8.7 (1H, H<sub>6</sub>, piridina), --

8.03 - 8.26 (1H, H<sub>4</sub>, piridina), 7.34 (m, 1H, H<sub>5</sub>, piridina), 6.13 (s, 1H, =CH-), 2.16 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). (Espectros No. 7 y 8).

Preparación de 3-ciano-6-metil-4,3'-dipiridin-2(1H)-ona  
(XXVII)<sup>37</sup>

Se preparó por el procedimiento utilizado para sintetizar el compuesto XXII. A partir de 1 g de 4-(3-piridil)-butan-2,4, diona (XXVI), se obtuvo 0.45 g (34%) de producto como un sólido algodonoso blanco con p.f. 282-85 °C (con descomposición). I.R. v  $\frac{\text{KBr}}{\text{NaCl}}$ , cm<sup>-1</sup>, 3400 (-NH-), 3030 (aromáticos), 2200 (-CN), 1670 ( $\text{>C=O}$ ), R.M.P., (D<sub>2</sub>O + CF<sub>3</sub>COOH),  $\delta$  p.p.m., 8.93-9.40 (3H, H<sub>2</sub> H<sub>4</sub> H<sub>6</sub>, piridina), 8.26-8.6 (1H, H<sub>5</sub>, piridina), 7.06 (s, 1H, H<sub>5</sub>, piridinona), 2.63 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). (Espectros No. 9 y 10).

Preparación del ácido 4-piridincarboxílico (XXIX)<sup>35</sup>

Se disolvieron 50 g (0.54 ml) de 2-metilpiridina en 2500 ml de agua a 80 °C y se adicionaron 215 g (1.35 mol) de permanganato de potasio durante cuatro horas manteniendo un reflujo suave. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con 1000 ml de agua caliente. Se juntó el filtrado con el lavado y se concentró (a 60 °C y bajo corriente de aire caliente) hasta un volumen de 150-200 ml, se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a pH de 2, precipitando de esta manera el ácido en forma cruda. El producto crudo se cristalizó de agua, obteniéndose 60.1 g (90.92%) de un sólido blanco que fundió a 318-20 °C

Preparación de 4-piridincarboxilato de etilo

(XXX)<sup>33</sup>

Se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para sintetizar el compuesto XX. A partir de 35 g (0.284 mol) de ácido 4 piridincarboxílico (XXIX), se obtuvieron 28 g (65.16% rend.) de un aceite claro, que destiló a 68-73 °C (1 mmHg). R.M.P.  $\delta$  p.p.m. 8.86 (m, 2H, H<sub>2</sub> H<sub>6</sub>, piridina), 7.83 (m, 2H, H<sub>3</sub> H<sub>5</sub>, piridina), 4.43 (c, 2H, -CH<sub>2</sub>-, J=6.1 Hz), 1.4 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=6 Hz). (Espectro No. 11).

Preparación de 4-(4-piridil)-butan-2,4-diona

(XXXI)<sup>36</sup>

A partir de 5 g (0.0338 mol) de 4-piridincarboxilato de etilo (XXX) se obtuvieron 3 g (55.65%) de un sólido amarillo que fundió a 65 °C. I.R.  $\nu$  <sup>KBr</sup> max, cm<sup>-1</sup>, 3450 (-OH), 1625 ( $\text{>C=O}$ ). R.M.P., (CCl<sub>4</sub> + CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  p.p.m., 15.4 (1H, enol), hay intercambio con D<sub>2</sub>O, 8.7 (señal múltiple, 2H, H<sub>2</sub> H<sub>6</sub> piridina), 7.6 (m, 2H H<sub>3</sub> H<sub>5</sub> piridina), 6.13 (s, 1H, =CH-), 2.23 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). (Espectro No. 12 y 13)

Preparación de 3-ciano-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)ona

(XXXII)<sup>37</sup>

Se preparó por el procedimiento utilizado para sintetizar el compuesto XX. A partir de 1 g (0.00474 mol) de 4-(4-piridil)-butan-2,4-diona (XXXI) se obtuvieron 0.88 g (68.21%) de un sólido blanco, con p.f. 290-320 °C. I.R.  $\nu$  <sup>KBr</sup> max, cm<sup>-1</sup>, 3450 (-NH-), 3040 (aromáticos), 2200 (-CN), 1670 ( $\text{>C=O}$ ). --

R.M.P. ( $D_2O + CF_3COOH$ ).  $\delta$ p.p.m., 9.16 (2H,  $H_2$   $H_6$ , piridina), 8.43 (2H,  $H_3$   $H_5$ , piridina), 6.7 (s, 1H,  $H_6$ , piridinona), -2.6 (s, 3H,  $-CH_3$ ). (Espectros No. 14 y 15).

## 8. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los ácidos 2-piridincarboxílico (XIX) y 4-piridincarboxílico (XXIX) se obtuvieron a partir de materia prima no destilada, lo que disminuyó el rendimiento de (XIX), pero no de (XXIX). Los productos se caracterizaron por cromatografía en capa fina, propiedades ácido-base y punto de fusión.

De los ésteres sintetizados, se alcanzaron mejores rendimientos con el 2-piridincarboxilato de etilo (XX) (80.64%), siguiéndole el 4-piridincarboxilato de etilo (XXX) con 65.16%, siendo superiores a los descritos. El 3-piridincarboxilato de etilo (XXV) se preparó con un 62.83% de rendimiento. Estos resultados pueden atribuirse a que el uso en menor cantidad de ácido sulfúrico concentrado disminuye la cantidad de agua que podría desplazar el equilibrio hacia el material de partida. Las estructuras se confirmaron por medio de análisis de I.R. y R.M.P.

Las 1,3 dicetonas se obtuvieron con bajos rendimientos, siendo el más elevado el logrado para la 4-(4-piridil)-butan-2,4-diona (XXXI) con un 55.65%. Las otras dos dicetonas se obtuvieron con rendimientos entre el 30 y 50%. Estos resultados pudieran explicarse por las condiciones extremadamente anhidras requeridas para la reacción, la forma de aislar el producto, la temperatura de la reacción y el tiempo de agitación. Los resultados espectrales son los esperados para este tipo de compuestos.

La 3-ciano-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)-ona (XXXII) se obtuvo con un 68.21% de rendimiento en forma pura, según se deduce de los datos espectrales de I.R. y R.M.P., lo que no ocurrió con los otros dos compuestos finales.

En la síntesis de 3-ciano-6-metil-4,2'-bipiridin-2(1H)-ona (XXII) se obtuvo una mezcla de isómeros en los porcentajes indicados. (Fig. 11).

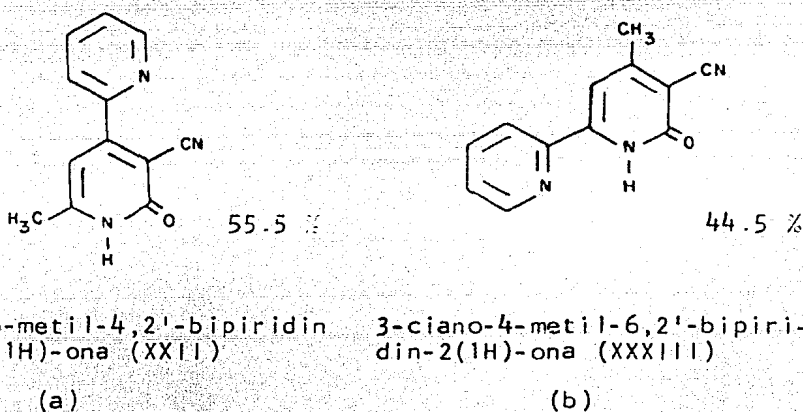
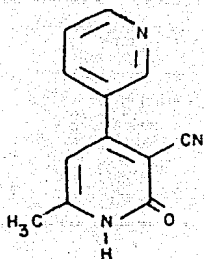


Fig. 11

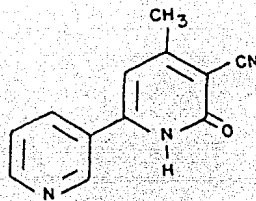
El isómero (a) es el que se pretendía sintetizar inicialmente; el isómero (b), obtenido como subproducto, presentó las siguientes señales en R.M.P., ( $D_2O + CF_3COOH$ ),  $\delta$  p.p.m., 6.5 (1H,  $H_5$ , piridinona), 2.5 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 7.8-9.08 (4H,  $H_3 H_4 H_5 H_6$ , piridina).

En la síntesis de 3-ciano-6-metil-4,3'-bipiridin-2(1H)-ona (XXVII), se obtuvo también una mezcla de isómeros (Fig. 12) cuyas señales asignadas al isómero (b), obtenido como subproducto son: R.M.P., ( $D_2O + CF_3COOH$ ),  $\delta$  p.p.m., 8.93-9.4 (3H,  $H_2 H_4$

H<sub>6</sub>, piridina), 8.26-8.6 (1H, H<sub>5</sub>, piridina), 6.76 (1H, H<sub>5</sub>, piridinona), 2.6 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).



33.3 %



66.6 %

3-ciano-6-metil-4,3'-bipiridin-2(1H)-ona (XXVII)

(a)

3-ciano-4-metil-6,3'-bipiridin-2(1H)-ona (XXXIV)

(b)

Fig. 12

Estos resultados pudieran explicarse en términos estéricos - por el mayor volumen del sustituyente piridil en las 1.3-dicetonas. El porcentaje de cada isómero se determinó de los datos de R.M.P.

Los compuestos análogos de Milrinona sintetizados se probaron farmacológicamente in vitro, utilizando como soporte del medio una solución de tyrode, sin manifestar efectos inotrópicos positivos a concentraciones hasta de  $1.2 \times 10^{-5}$  g/ml. El estudio se realizó en el Instituto de Cardiología, por el Dr. Gustavo Pastelín.



## 9. OBSERVACIONES

Para aislar el ácido 2-piridincarboxílico no fué necesario formar el complejo de cobre y descomponerlo después con sulfuro de Hidrógeno, como se indica en la literatura.

Los ésteres 2 y 4-piridincarboxilato de etilo se sintetizaron con rendimientos superiores a los reportados utilizando las proporciones de etanol absoluto: ácido sulfúrico concentrado: ácido piridincarboxílico que se describen para la preparación del 3-piridincarboxilato de etilo, el cual, sin embargo, no pudo sintetizarse con los rendimientos reportados.

Las 1,3-dicetonas sólo pudieron obtenerse en bajos rendimientos, flameando el equipo inmediatamente antes de usarse. El incremento de temperatura disminuyó los rendimientos.

La 4-(3-piridil)-butan-2,4-diona (XXVI)<sup>36</sup> se aisló como grupo libre, llevando la sal de la dicetona a pH neutro con posterior extracción con éter etílico. Este procedimiento no fué el más adecuado por lo que se modificó llevando la sal a pH ácido; en estas condiciones el producto precipitó y se separó por filtración.

La 4-(4-piridil)-butan-2,4-diona (XXXI) se extrajo sucesivamente con benceno, con acetato de etilo y de ahí con hexano en caliente obteniéndose mejores resultados que con la extracción con éter etílico.

Se intentó sintetizar la 3-ciano-6-metil-4,4'-bipiridin-2 (1H)

-ona, (XXXII), condensando la sal de la dicetona caracterizada - por cromatografía en capa fina en el seno de la reacción con la cantidad equivalente de cianoacetamida (cálculos hechos en base al 80% de rendimiento teórico éster-dicetona). Se obtuvo una mezcla difícil de aislar en la que se observaba una mancha - - fluorescente (misma que dá el compuesto XXII en cromatografía - en capa fina).

Los análisis de I.R. y R.M.P. indican que los compuestos XXVI y XXXI se encuentran en forma enólica en tanto que el compuesto - XXI se encuentra en un 93.75% en esta misma forma.

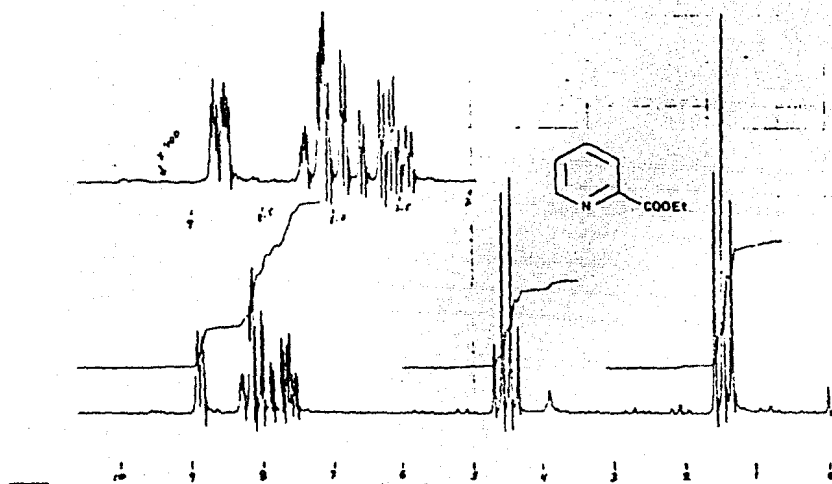
Se probó la ruta alternativa utilizando como base tritón B y -- metóxido de sodio, sin resultados positivos.

Debido a que los compuestos análogos sintetizados no mostraron actividad inotrópica positiva in vitro, no se consideró necesario separar las mezclas obtenidas.

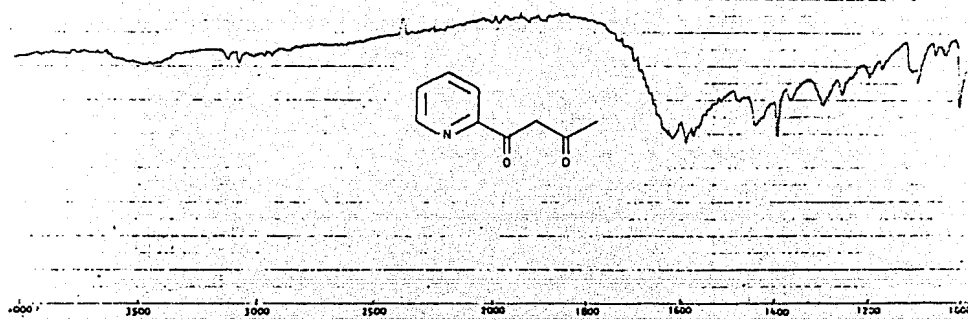
## 10. CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron tres compuestos análogos de Milrinona (3-ciano-6-metil-5,4'-bipiridin-2(1H)-ona, XVII), no descritos en la literatura, a partir de metilpiridinas; éstos no mostraron actividad inotrópica positiva cuando se probaron in vitro a dosis hasta de  $1.2 \times 10^{-5}$  g/ml.
2. Los compuestos sintetizados pueden contribuir al estudio de relaciones estructura química-actividad biológica de bipiridinas cardioactivas.

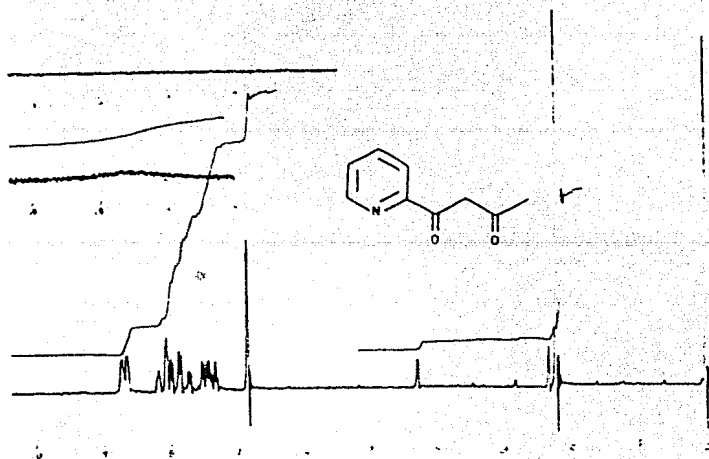
## 11. ANEXO



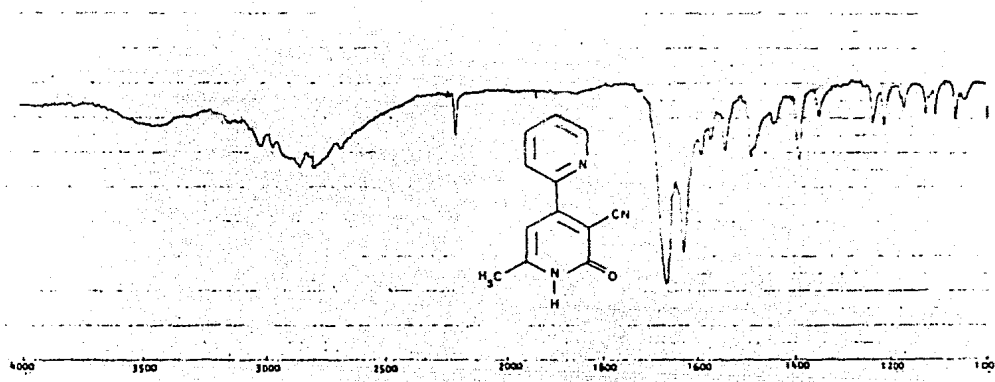
ESPECTRO No. 1



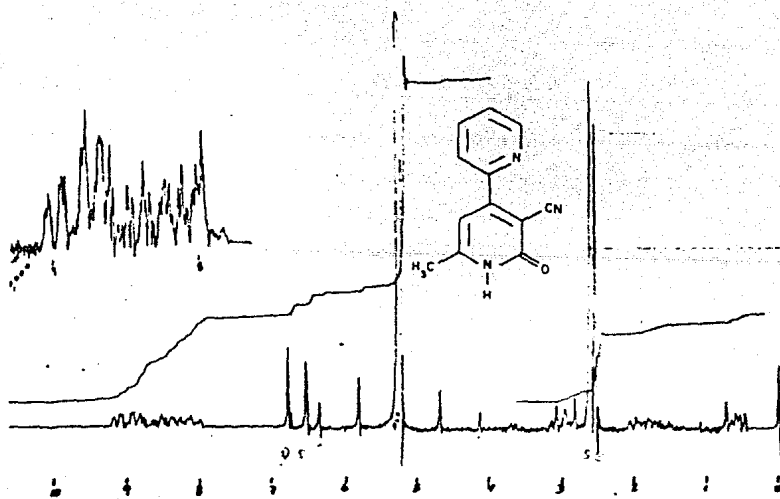
ESPECTRO No. 2



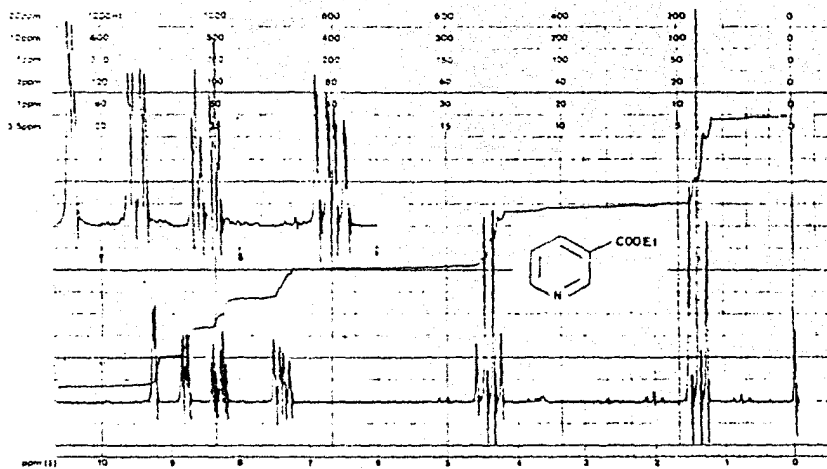
ESPECTRO No. 3



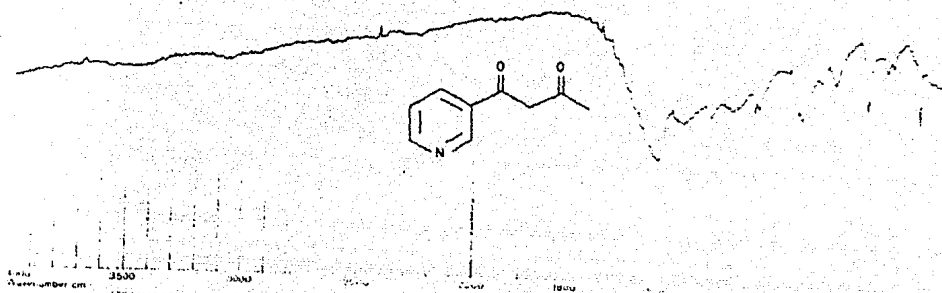
ESPECTRO No. 4



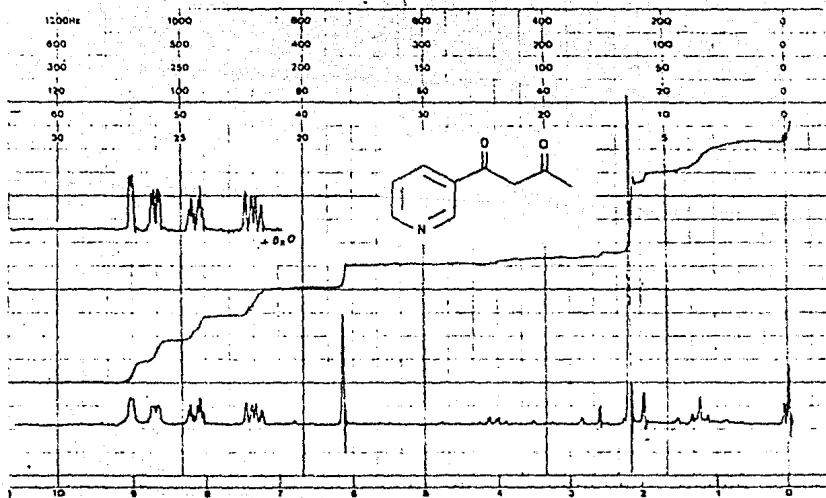
ESPECTRO No. 5



ESPECTRO No. 6

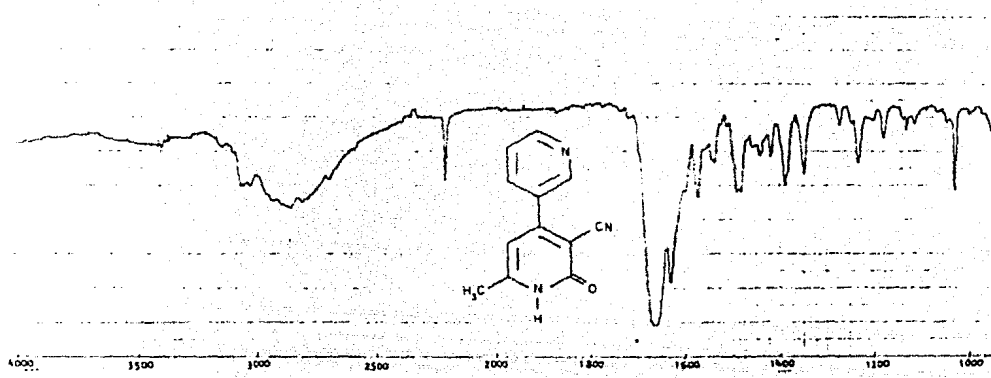


ESPECTRO No. 7

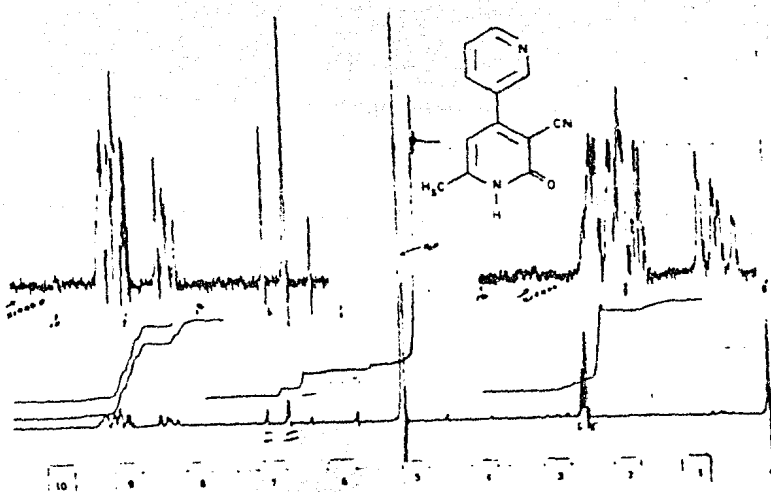


ESPECTRO No. 8

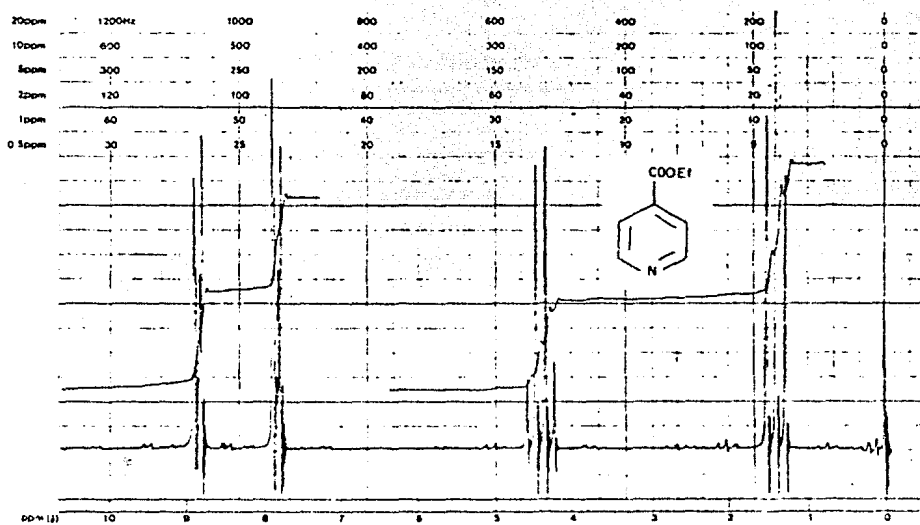




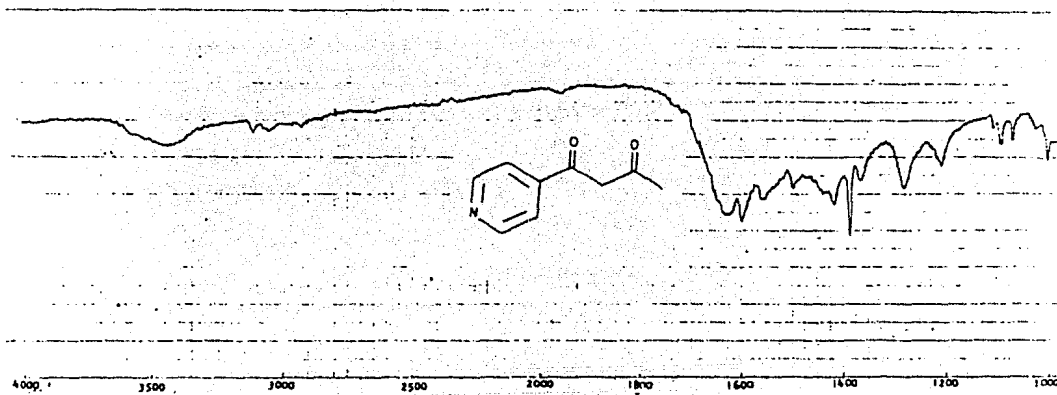
ESPECTRO No. 9



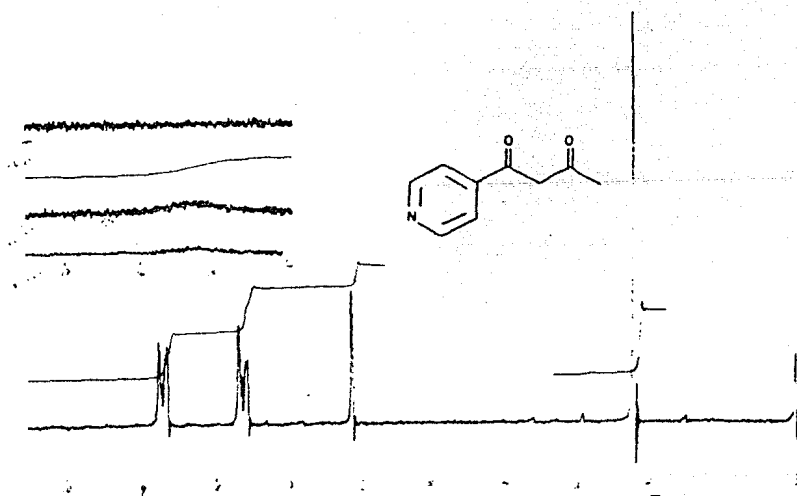
ESPECTRO No. 10



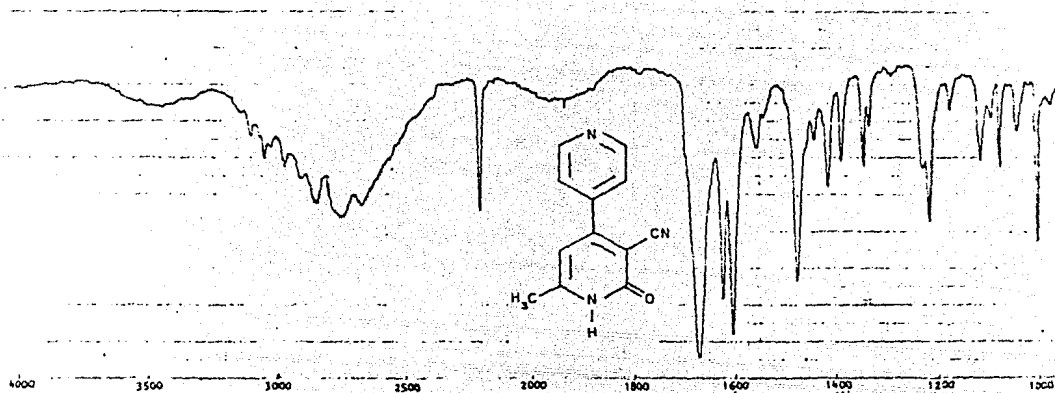
ESPECTRO No. 11



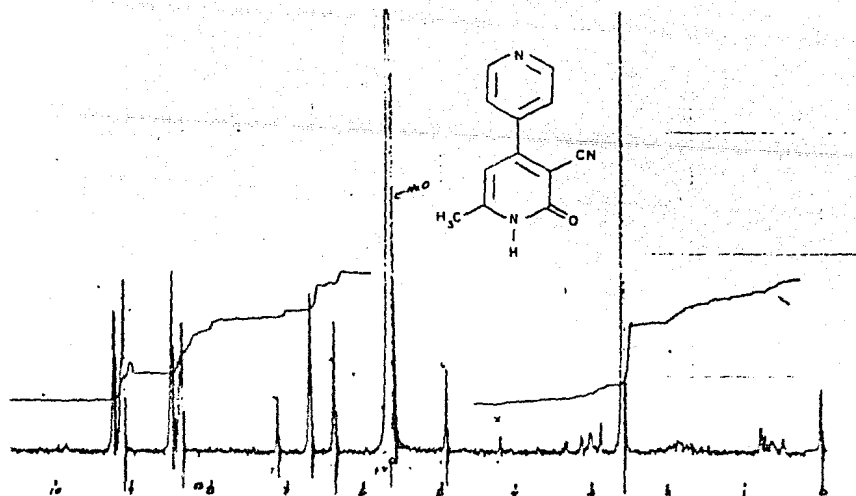
ESPECTRO No. 12



ESPECTRO No. 13



ESPECTRO No. 14



ESPECTRO No. 15

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Bevan, J.A., et al. Fundamentos de Farmacología. Introducción a la acción de los fármacos, HARLA, 2a. Edición, S.A. de C.V., México (1978). 260-67.
2. Korolkovas, A., Burchalter, J.A. Compendio esencial de Química Farmacéutica. Reverté, S.A., México (1978). 389-97.
3. Goodman, L. y Gilman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McMillan Publ. Col. Inc., 5a. Ed., New York - - (1975). 653.
4. Yoshiaki, K., Pettit, G. y col., J. Org. Chem. 42, 906-908 (1977).
5. Encyclopedia of science and Technology. Mac Graw-Hill, Vol. 6, U.S.A. (1960). 357-62
6. Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. John - - Wiley & Sons, Inc., 3a. Ed., Vol. 4, U.S.A. (1978).
7. Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. John - - Wiley & Sons, Inc., 2a. Ed., Vol. 4, U.S.A.
8. Goth, A. Farmacología Médica. Interamericana, 5a. Ed., México (1975). 328-30.
9. Evans, D.B., Weishaar, R.E., Kaplan H.R. Pharmac. Ther. 16 303-30 (1982).
10. Bristol, J.A., Evans, D.B. Annu. Rep. Med. Chem. 16, 93-102 (1981).
11. Mason, D.T., Braunwald, E., Cohn, J.N. Am. Heart J., 102, \_

485-642

12. U.S. 4,264,603 (Cl. 424-256; C07D471/02), 28 Apr 1981.
13. U.S. 4,265,895 (Cl. 424-256; C07D471/02), 05 May 1981.
14. U.S. 4,276,293 (Cl. 424-248.4; C07D471/04), 30 Jun 1981.
15. Fr. Demande FR 2,470,124 (Cl. C07D213/60), 29 May 1981.
16. U.S. US 4,313,951 (Cl. 424-263; C07D401/04), 02 Feb 1982.
17. Kunos, G., Annu. Rev. Pharm. Tox. 18, 291-311 (1978).
18. Farah, A.E., Alousi, A.A., Life Sci. 22, 1139-1148 (1978).
19. Alousi, A.A., Farah, A.E., Leshner, G.Y., Opaika, C.J. Jr., Circ. Res. 45, 666-77 (1979).
20. Binah, O., Rosen, M.R., Circulation 64, IV-22 (1981).
21. Onuaguluchi, G., Tanz, R.D., J. Card. Pharm. 3, 1342-55 (1981).
22. LeJentel, T.H., Keung, E.C., Schuartz, W., E., Sonnenblick E.H., Ribner, H.S., Matsumoto, M., Davis, R., Alousi, A.A. Davolos, D. D., Circulation 59, 1098-1104 (1979)
23. Wynne, J., Malacoff, R.F., Benotti, J.R., Curfman, G.D., - Grossman, W., Holman, B.L., Smith, T.W., Braunwald, E., - Amer. J. Cardiol. 45, 1245-1249 (1980).
24. Weber, K.T., Andrews, V., Kanicki, J.S., Wilson, J. R., - Frishman, A.P., Amer. J. Cardiol. 48, 164-169 (1981).
25. Pastelín, G., Méndez R., Kabelá, E. and Farah, A., Life - Sci. 33, 1787-96 (1983).
26. Maskin, C.S., Sonnenblick, E.H., LeJentel, T.H., J. Amer. \_

Coll. Card., 675 (1983).

27. Endoh, M., Hamashita, S., Taira, N., J. Pharm. Exp. Ther. 221, 775-83 (1982).
28. U.S. US 4,312,875 (Cl. 424-266; C07D401/04), 26 Jan 1982.
29. U.S. 4,107,315 (Cl. 424-263; A61K31/44), 15 Aug 1978.
30. U.S. 0004, 0.129 (Cl. 424-263; A61K31/395), 18 Jan 1977.
31. Gilman H., Blatt, A.H., Organic Syntheses, Collective, Vol. 3, 740. 2a. Ed., John Wiley & Sons, U.S.A. (1955).
32. Clemo, G.R. and Ramage G., J. Chem. Soc. 440 (1931).
33. F.B. LaForge, J. Am. Chem Soc. 50, 2477 (1928).
34. Ulrich Haug and Hans Furst, Chem. Ber. 93, 593-8 (1960).
35. Burrus and Powell, J. Am. Chem. Soc. 67, 1468 (1945).
36. Kuick, F.L. and Adkins, H., J. Am. Chem. Soc. 57, 143 (1935)
37. Basu, U., J. Indian Chem. Soc. 7, 815 (1930).